

## **Abschlussbericht Teilprojekt 4.1**

**Projekttitel:** Methodische Aspekte der Hepatitis B und C Surveillance

**Projektleiter:** Prof. Dr. med. Klaus Stark  
Robert Koch-Institut  
FG Infektionsepidemiologie  
Nordufer 20  
13353 Berlin

**Telefon:** +49-(0) 30-4547 3103

**Fax:** +49-(0) 1888-754 2328

**E-Mail:** StarkK@rki.de

**Berichtszeitraum:** 01.02.2002 – 31.01.2005

### ***Aufgabenstellung***

Die Zielsetzungen der ersten Förderphase betrafen die Implementierung eines bundesweiten Sentinelsystems zur verbesserten Surveillance der Hepatitis B und C, die methodische Beratung anderer Kooperationspartner im Rahmen des Hep-Net und die detaillierte Analyse von vorhandenen Surveillance-Daten zur Epidemiologie der Hepatitis B und C Virusinfektion in Deutschland. Insbesondere sollte die im Rahmen der nationalen Surveillance zu den Risikofaktoren der Hepatitis B und C erhobenen Daten ausgewertet und ein verbessertes System zu deren Erfassung im Rahmen des Sentinels entwickelt werden. Weiterhin sollten Konzepte entwickelt werden zur Durchführung von gezielten Studien zu den Risikofaktoren der Hepatitis B und C, auch im Rahmen von nosokomialen Ausbrüchen.

### ***Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde***

Die Arbeiten wurden durchgeführt von der am Robert Koch-Institut (RKI) seit einigen Jahren existierenden Arbeitsgruppe zur Epidemiologie der Virushepatitiden. Die mit In-Kraft-Treten des Infektionsschutzgesetzes am 1.1.2001 erweiterte und deutlich verbesserte Surveillance von Infektionskrankheiten in Deutschland schuf die Voraussetzungen für die intensiviertere Erfassung der Risikofaktoren und für die Analyse der entsprechenden Daten. Im Rahmen des Hep-Net-Projekts stand dem RKI zur Bearbeitung dieser Aufgaben eine halbe Wissenschaftlerstelle für die Dauer von 3 Jahren zur Verfügung.

### ***Planung und Ablauf des Vorhabens***

In der Anfangsphase des Projektes standen die methodische Beratung von und die Zusammenarbeit mit anderen Hep-Net-Projekten im Vordergrund (Modellregion West, Projekt Prof. Roggendorf/Dr. Ross). Wir entwickelten einen epidemiologischen Erhebungsbogen zur Erfassung der wesentlichen Risikofaktoren der Hepatitis B und C. Parallel dazu wurden die kontinuierlich von den Gesundheitsämtern an das RKI übermittelten Surveillance-Daten zur Hepatitis B und C unter Qualitäts- und inhaltlichen Aspekten systematisch ausgewertet. In einer späteren Projektphase wurde ein Netzwerk von etwa 40 Gesundheitsämtern zur intensivierten Hepatitis-Surveillance etabliert. Dieses Netzwerk liefert weitgehend vollständig von allen neu gemeldeten Hepatitis B und C Fällen Informationen zu den

potentiellen Risikofaktoren der Infektion und stellt damit die Basis dar für die in der zweiten Förderphase 2005 bis 2007 vorgesehene Fall-Kontroll-Studie.

### ***Wissenschaftlicher Stand, an den angeknüpft wurde***

Hepatitis B- und C-Viren werden parenteral übertragen. Die Effizienz der Übertragbarkeit unterscheidet sich dabei zwischen den beiden Viren in Abhängigkeit der Übertragungswege. Zur gezielten Planung von Präventionsmaßnahmen ist es nötig, die Bedeutung einzelner Übertragungswege der Hepatitis B- und C-Viren zu kennen und Hochrisikogruppen zu identifizieren. Für Deutschland fehlt bisher eine fundierte Beurteilung der Bedeutung der Infektionswege.

Vor allem in internationalen Studien wurde die Bedeutung einzelner Infektionswege der Hepatitis B und C ausführlich untersucht. In den USA, Australien, England und den Niederlanden ist der bedeutendste Risikofaktor für die Übertragung der Hepatitis C der intravenöse Drogenkonsum (Alter, 1999; Balogun et al., 2003; Chaves et al., 2003; Robotin et al., 2004). Kontaminierten Bluttransfusionen und anderen Blutprodukten, von denen in der Vergangenheit ein nicht unerhebliches Infektionsrisiko ausging, kommt heutzutage nur noch eine äußerst geringe Bedeutung zu (Offergeld et al., 2003). Vereinzelt Ausbrüche von nosokomialen Übertragungen z.B. aus Krankenhäusern, Dialyse-Einrichtungen, werden berichtet (Arenas et al., 2001; Delarocque-Astagneau et al., 2002; Dumpis et al., 2003; Esteban et al., 1996; Gonzalez-Candelas et al., 2003; Grethe et al., 2000; Krause et al., 2003). Insbesondere Dialysepatienten waren bei Vernachlässigung von hygienischen Standards einem erhöhten Risiko einer Hepatitis C ausgesetzt (Jadoul et al., 2004). Die Übertragung durch Tätowierungen und Piercing ist umstritten (Alter, 1999; Hayes and Harkness, 2001; Nishioka Sde and Gyorkos, 2001). Sexuelle Übertragungen scheinen prinzipiell möglich, jedoch sehr ineffizient zu sein (Dienstag, 1997). In den USA wird dennoch davon ausgegangen, dass bis zu 20 Prozent der Hepatitis C-Infektionen durch Sexualkontakte verbreitet wurden (Alter, 1999). Das Risiko einer perinatalen Übertragung von infizierten Müttern wird auf ca. 5-10% geschätzt (Ranger-Rogez et al., 2002).

Hepatitis B-Viren werden über ähnliche Übertragungswege wie die Hepatitis C-Viren verbreitet. Im Gegensatz zu diesen ist die sexuelle Übertragbarkeit von Hepatitis B-Viren jedoch sehr effizient. Hochrisikogruppen sind deshalb neben intravenösen Drogenkonsumenten vor allem auch Personen mit häufig wechselnden

Partnern und homosexuelle Männer (Alter, 2003; Lai et al., 2003). Auch perinatale Übertragungen sind dort häufiger als bei Hepatitis C-Virus infizierten Schwangeren (Ranger-Rogez et al., 2002). Medizinisches Personal, das Kontakt zu Patienten oder Patientenmaterial hat, ist einem berufsbedingten Infektionsrisiko ausgesetzt (Alter, 2003).

Jedes Jahr werden in Deutschland jeweils mehrere tausend erstdiagnostizierte Hepatitis C Fälle bzw. akute Hepatitis B Fälle über das nationale Surveillancesystem auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) an das Robert Koch-Institut übermittelt. Die Anzahl der Hepatitis B- und Hepatitis C-Virussträger (überwiegend chronisch infizierte Personen) wird für Deutschland jeweils auf 400.000-500.000 Personen geschätzt (Robert-Koch-Institut, 2004b). Indizien für eine hohe Bedeutung der sexuellen Kontakte für die Verbreitung der Hepatitis B- und des intravenösen Drogenkonsums für die Übertragung der Hepatitis C-Virusinfektion, auch in Deutschland, bietet die Verteilung der altersabhängigen Inzidenz. Vor allem junge Erwachsene sind von diesen Erkrankungen betroffen. Die Inzidenz ist bei Männern höher als bei Frauen; sie steigt mit der Bevölkerungsdichte an (Robert-Koch-Institut, 2004a).

Studien, die die Bedeutung einzelner Infektionswege der Hepatitis C-Virusinfektion in Deutschland untersuchen, sind bisher selten und auf einzelne Regionen beschränkt (Berg et al., 1997; Dreesman et al., 2003; Schroter et al., 2002; Stark et al., 1997; Zeuzem et al., 1996). Für Hepatitis B-Virusinfektionen fehlen neuere Untersuchungen völlig. Mit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Januar 2001 wurde daher mit der Erhebung von Risikofaktorexpositionen aller an das Robert Koch-Institut übermittlungspflichtigen Hepatitis B- und C-Fälle begonnen. Es liegen daher nun erstmalig bevölkerungsbezogene Daten zu den Infektionsquellen dieser beiden Hepatitiden auch für Deutschland vor, die im Rahmen des durch das Hep-Net geförderten Projekts ausgewertet werden konnten.

### ***Zusammenarbeit mit anderen Stellen***

Kooperationspartner innerhalb des Hep-Net waren neben der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. Manns) insbesondere die Modellregion West (Koordination Prof. Schmiegel), die Modellregion Ost (Koordination Prof. Fleig), die Arbeitsgruppe Prof. Roggendorf/Dr. Ross (Institut für Virologie, Universität Essen), sowie im RKI die Abt. für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Fr. Dr.

Kurth) und das Fachgebiet Molekulare Epidemiologie viraler Erreger (PD Dr. Schreier). Außerhalb des Hep-Net waren die Gesundheitsämter und die bei den Landesbehörden für die Umsetzung der IfSG zuständigen Stellen wichtige Kooperationspartner. Mit Dr. Berg (Charité) und Dr. Schreier (RKI) erfolgte eine enge Zusammenarbeit bei der Untersuchung eines nosokomialen Hepatitis C Ausbruchs in einer Praxis für ambulantes Operieren und eines Hepatitis B Ausbruchs in einer Dialysepraxis in Berlin.

### ***Erzielte Ergebnisse***

#### **Methodische Arbeiten**

Ein Erhebungsbogen zur Erfassung der epidemiologischen Risikofaktoren der Hepatitis B und C wurde erarbeitet. Dieses Instrument ist in der nationalen Surveillance im Einsatz, und in etwas modifizierter Form Teil des Patienten-Erhebungsbogens in den Modellregionen West und Ost.

Diverse Kooperationspartner wurden zum Design und zur Methodik epidemiologischer Studien beraten (z.B. Kooperation mit Dr. Ross/Prof. Roggendorf, Virologie, Essen; Kooperation mit Dr. Berg, Hepatologie, Charité, Berlin, bei der Durchführung einer klinik-basierten Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren der Hepatitis C).

#### **Analyse der im Rahmen der nationalen Surveillance erhobenen Daten zu Risikofaktoren der akuten Hepatitis B und der neu diagnostizierten Hepatitis C**

Im Rahmen des Projektes erfolgte die Auswertung der von 2001 bis 2003 in der nationalen Surveillance erhobenen Daten zur Inzidenz, Trends und Risikofaktoren der Hepatitis B- und C-Virusinfektionen in Deutschland (Vgl. auch Masterarbeit von Dr. Jan Walter im Studiengang „Master of Science in Epidemiology“ an der Technischen Universität Berlin). Die Hauptergebnisse dieser Arbeit sind im Folgenden dargestellt:

##### ***Inzidenz und Trends***

Im Jahr 2003 wurden pro 100.000 Einwohner 1,6 Hepatitis B-Fälle und 8,3 Hepatitis C-Fälle, die der Referenzdefinition entsprachen (Robert-Koch-Institut, 2004a), an das RKI übermittelt. Dies entspricht 1.304 Hepatitis B- und 6.961

Hepatitis C-Fällen. Die in den Vorjahren in den alten gegenüber den neuen Bundesländern erhöhte Inzidenz hat sich in 2003 annähernd angeglichen. Im Gegensatz dazu bleiben deutliche Unterschiede der Inzidenz zwischen Gebieten unterschiedlicher Bevölkerungsdichte, den Geschlechtern und verschiedenen Altersgruppen bestehen. Die höchsten Inzidenzen sind für die Hepatitis B und Hepatitis C in der Altersgruppe der 20-29-Jährigen zu verzeichnen. Männer sind stärker betroffen als Frauen. Die Schwankungen zwischen den Bundesländern und in manchen Fällen auch zwischen den Meldejahren sind relativ groß. Regionale Vergleiche können durch eine verschiedenartige Umsetzung des Meldewesens in den einzelnen Bundesländern verzerrt sein.

#### *Risikofaktordaten*

Der Anteil der Patienten mit Risikofaktorinformationen stieg bis zum Jahr 2003 langsam an und lag im Jahr 2003 bei ca. einem Drittel der Patienten. In einer „Non-Responder-Analyse“ konnte gezeigt werden, dass insbesondere die benutzte Meldesoftware und das meldende Bundesland diese Antwortraten beeinflusste. Die Vollständigkeit der Erhebung wird also maßgeblich durch die Organisation des Meldesystems auf Landesebene beeinflusst wird. Da die besten Daten für das Jahr 2003 vorlagen, wurde die Auswertung der Risikofaktorangaben in weiten Teilen auf dieses Meldejahr begrenzt.

Der Hauptrisikofaktor der Hepatitis C-Virusinfektion ist der intravenöse Drogenkonsum, der von ungefähr 40% der Patienten mit Risikofaktorinformationen angegeben wurde. Bluttransfusionen spielen heutzutage als Risikofaktor für eine Hepatitis C und B eine zu vernachlässigende Rolle. Unter den Hepatitis B-Patienten herrschen sexuelle Expositionen vor; der intravenöse Drogenkonsum nimmt dort eine untergeordnete Stellung ein.

Piercing, Tätowierungen, perinatale Übertragungen, Haushaltskontakte werden bei beiden Infektionen im Vergleich zu der Gesamtzahl der Fälle nur selten angegeben. Dagegen entfallen ca. 20% der Risikofaktornennungen auf nosokomiale Quellen. Ein Abschätzen der Bedeutung ist allerdings ohne einen Vergleich mit einer Kontrollgruppe, wie er in der zweiten Förderphase durch die Fall-Kontroll-Studie geplant ist, nicht möglich. Das Gleiche gilt für die sexuellen

Expositionen bei den Hepatitis C-Patienten, die ebenfalls relativ häufig genannt wurden, jedoch auch in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet sind.

Stratifizierte Analysen zeigen, dass der intravenöse Drogenkonsum unter den Hepatitis C-Patienten fast ausschließlich von der Gruppe der 15- bis 49-Jährigen genannt wurde. Unter älteren Patienten spielt er fast keine Rolle mehr. Die Häufung des intravenösen Drogenkonsums unter jungen Erwachsenen erklärt den Gipfel der altersabhängigen Inzidenz in dieser Altersgruppe. Auch die höhere Inzidenz unter den Männern lässt sich durch den intravenösen Drogenkonsum, der von diesen im Vergleich zu den Frauen häufiger genannt wurde, erklären.

Unterschiede in den Risikofaktorangaben zwischen Straten verschiedener Bevölkerungsdichte sind trotz bestehender Inzidenzunterschiede sehr gering. Auch zwischen den alten und neuen Bundesländern ließen sich nur geringe Unterschiede feststellen; hierbei ist jedoch zu bemerken, dass sich auch die Inzidenz zwischen den alten und neuen Bundesländern im Jahr 2003 nur noch wenig unterschied.

Ein Vergleich der Risikofaktorangaben zwischen verschiedenen Meldejahren war durch die unterschiedliche Datenqualität erschwert. Er wurde daher auf die Risikofaktordaten von Gesundheitsämtern, die in mehreren Meldejahren relativ vollständig Risikofaktorangaben erhoben haben, begrenzt. Die Daten deuten daraufhin, dass die Bedeutung des intravenösen Drogenkonsums von 2002 bis 2003 leicht abgenommen hat. Eine Bestätigung dieser Tendenz wird jedoch erst in Zukunft möglich sein.

Insgesamt zeigte die Analyse, dass Probleme in der Datenqualität (Antwortrate, Vollständigkeit der Datensätze) und Verzerrungen bei der Erhebung (z.B. selektive Übermittlung von Risikofaktoren) eine Interpretation der Daten erschweren und die Durchführung von Fall-Kontrollstudien außerhalb der „Routinesurveillance“ eine sinnvolle Alternative darstellt.

Nach September 2003 stieg der Anteil der Patienten, für die Risikofaktordaten vorlagen, sprunghaft an und lag für das folgende Jahr bei über 65%. Diese Verbesserung in der Datenqualität erlaubte die Überprüfung der in den Vorjahren gesammelten Daten und zeigte, dass die Ergebnisse auch bei einer besseren Datenlage Bestand haben. Der Anteil der Hepatitis B-Patienten, die in

diesem Analysezeitraum einer Hochrisikogruppe angehören, betrug etwa 30%. Bei einer konsequenten Umsetzung der Impfeempfehlungen des Robert Koch-Instituts wäre ein Großteil dieser Infektionen vermeidbar gewesen.

### **Implementierung eines bundesweiten Sentinel-Surveillancesystems zu den Risikofaktoren der Hepatitis B- und C-Virusinfektionen**

Um eine im Vergleich zur nationalen Surveillance vollständigere und weitergehende Erhebung der Risikofaktordaten der Hepatitis B- und C-Virusinfektionen zu erreichen, wurde zusätzlich zu der „Routine-Surveillance“ ein Sentinel zur Erfassung der Risikofaktordaten aufgebaut. Deutschlandweit wurden über 40 Gesundheitsämter ausgewählt und nach Klärung der formalen Voraussetzungen (Zustimmung der Landesgesundheitsämter und Datenschutzbeauftragten der Länder, Votum der Ethikkommission) um eine Teilnahme gebeten. Bei der Auswahl wurde sowohl auf eine repräsentative, deutschlandweite Verteilung der Gesundheitsämter, wie auch auf den Einschluss ländlicher, mittelstädtischer und großstädtischer Gebiete und die Einbeziehung von benachbarten Stadt- und Landkreisen, die eine ähnliche Versorgungslage haben sollten, geachtet. Um einen späteren Vergleich mit der Modellregion West zu ermöglichen, wurden Gesundheitsämter aus diesem Bereich gezielt mit aufgenommen. Insgesamt 35 Gesundheitsämter sagten Ihre Teilnahme endgültig zu. Die dadurch abgedeckte Bevölkerung entspricht ca. 9 Millionen Menschen. Alle an diese Gesundheitsämter gemeldeten und den Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts entsprechenden Hepatitis B- und C-Patienten sollen durch Mitarbeiter dieser Gesundheitsämter entweder im telefonischen Gespräch oder persönlich zu Risikofaktoren und soziodemographischen Daten (Bildung, beruflicher Stand, Ausländerstatus) befragt werden. Zu diesem Zweck wurde ein gesonderter Fragebogen entwickelt, in einer Testphase auf seine Tauglichkeit untersucht und anschließend an die Gesundheitsämter verschickt. Die Dateneingabe und Datenanalyse erfolgt in strikt anonymisierter Form.

Eine Auswertung der Daten wird nach Abschluss der Erhebung in der zweiten Förderphase des Hep-Nets erfolgen. Es ist geplant, insgesamt 400 Hepatitis B- und C-Fälle, die im Rahmen dieses Sentinelsystems befragt werden, in eine Fall-Kontroll-Studie einzuschließen und mit einer ebenfalls in der zweiten Förderphase befragten Kontrollgruppe von 400 Personen zu vergleichen.

### ***Voraussichtlicher Nutzen***

Das Projekt hat in der ersten Förderphase zu einer erheblichen Verbesserung der Datenlage zu den Risikofaktoren der Hepatitis B und C in Deutschland geführt. Es konnte eine verbesserte Qualität der von den Gesundheitsämtern an das RKI übermittelten Daten erreicht werden. Auch die Erhebungen in den Hep-Net-Modellregionen haben zu besseren epidemiologischen Kenntnissen (Verteilung der Risikofaktoren bei Patienten, die von niedergelassenen Ärzten und Klinikambulanzen betreut werden) beigetragen. Die in der zweiten Förderphase durchgeführte Fall-Kontroll-Studie erlaubt durch den Vergleich von infizierten Personen mit repräsentativ ausgewählten Kontrollpersonen für Deutschland erstmals eine quantitative Bewertung einzelner potentieller Risikofaktoren (intravenöser Drogenkonsum, Tätowierung, medizinische Eingriffe u.a.).

Die bisher durchgeführten Auswertungen der Surveillance-Daten zeigen klar, dass ein besonderer Präventionsbedarf zur Bekämpfung der Hepatitis C-Virusinfektion in der Gruppe der intravenösen Drogenkonsumenten besteht. Hier ist eine gezielte Aufklärung, ein Hinwirken auf geeignete Formen der Suchttherapie und die Bereitstellung von sterilen Spritzen notwendig. Zur Bekämpfung der Hepatitis B-Virusinfektion ist auf eine konsequentere Umsetzung der Schutzimpfung bei Hochrisikogruppen zu achten.

Die hier durchgeführten Analysen besitzen somit Bedeutung für die Planung von Präventionsmaßnahmen.

## **Veröffentlichungen**

### **Publiziert:**

1. Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K. Hepatitis C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 15, S. 1-20, Berlin 2003.
2. Jahresberichte zur Epidemiologie der Virushepatitis B und C in Deutschland 2003 bzw. 2004 (RKI: Epidemiologisches Bulletin 2004, Nr. 2, Seiten 11-17; RKI: Epidemiologisches Bulletin 2004, Nr. 37, Seiten 307-315)
3. Jan Walter. Analyse der Surveillancedaten zu Inzidenz, Trends und Risikofaktoren der Hepatitis B- und C-Virusinfektionen in Deutschland, 2001-2003. Master-Arbeit im Rahmen des Studiengangs „Master of Science in Epidemiology“, Technische Universität, Berlin, 2004.

### **Eingereicht:**

1. Stark K, Herrmann U, Ehrhardt S, Bienzle U. Effectiveness of a syringe exchange programme in prison against HIV infection and hepatitis B and C in Berlin, Germany
2. Stark K, Hänel M, Schreier E, Berg T. Nosocomial transmission of hepatitis C virus from an anesthesiologist to three patients.

### **In Vorbereitung:**

1. Walter J, Radun D, Claus H, Stark K. Risikofaktoren der Hepatitis B und C in Deutschland – Ergebnisse der bundesweiten Surveillance.
2. Frank C, van Boemmel F, Hoehne M, Schreier E, Stark K, Berg T. Outbreak of hepatitis B virus infection in an ambulatory hemodialysis clinic in Germany.

## Literatur

1. Alter, M.J. (1999) Hepatitis C virus infection in the United States. *J Hepatol*, **31 Suppl 1**, 88-91.
2. Alter, M.J. (2003) Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*, **39 Suppl 1**, S64-69.
3. Arenas, M.D., Sanchez-Paya, J., Munoz, C., Egea, J.J., Martin, F., Gil, M.T. and Sarro, F. (2001) [Nosocomial transmission of the hepatitis C virus in hemodialysis: monitors, personnel, or both?]. *Nefrologia*, **21**, 476-484.
4. Balogun, M.A., Laurichesse, H., Ramsay, M.E., Sellwood, J., Westmoreland, D., Paver, W.K., Pugh, S.F., Zuckerman, M., Pillay, D. and Wreghitt, T. (2003) Risk factors, clinical features and genotype distribution of diagnosed hepatitis C virus infections: a pilot for a sentinel laboratory-based surveillance. *Commun Dis Public Health*, **6**, 34-39.
5. Berg, T., Hopf, U., Stark, K., Baumgarten, R., Lobeck, H. and Schreier, E. (1997) Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *J Hepatol*, **26**, 484-491.
6. Chaves, S., Widdowson, M.A. and Bosman, A. (2003) Surveillance of HCV infection in the Netherlands. *Euro Surveill*, **8**, 108-113.
7. Delarocque-Astagneau, E., Baffoy, N., Thiers, V., Simon, N., de Valk, H., Laperche, S., Courouce, A.M., Astagneau, P., Buisson, C. and Desenclos, J.C. (2002) Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit: potential transmission by the hemodialysis machine? *Infect Control Hosp Epidemiol*, **23**, 328-334.
8. Dienstag, J.L. (1997) Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology*, **26**, 66S-70S.
9. Dreesman, J., Vogelsang, E., Weber, K.A. and Holscher, J. (2003) [Surveillance of viral hepatitis in Lower Saxony for investigating risk factors: results and experiences from a regional public health project 1999-2001]. *Gesundheitswesen*, **65**, 653-658.
10. Dumpis, U., Kovalova, Z., Jansons, J., Cupane, L., Sominskaya, I., Michailova, M., Karayiannis, P., Gardovska, D., Viazov, S., Ross, S., Roggendorf, M. and Pumpens, P. (2003) An outbreak of HBV and HCV infection in a paediatric oncology ward: epidemiological investigations and prevention of further

- spread. *J Med Virol*, **69**, 331-338.
11. Esteban, J.I., Gomez, J., Martell, M., Cabot, B., Quer, J., Camps, J., Gonzalez, A., Otero, T., Moya, A., Esteban, R. and et al. (1996) Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med*, **334**, 555-560.
  12. Gonzalez-Candelas, F., Bracho, M.A. and Moya, A. (2003) Molecular epidemiology and forensic genetics: application to a hepatitis C virus transmission event at a hemodialysis unit. *J Infect Dis*, **187**, 352-358.
  13. Grethe, S., Gemsa, F., Monazahian, M., Bohme, I., Uy, A. and Thomssen, R. (2000) Molecular epidemiology of an outbreak of HCV in a hemodialysis unit: direct sequencing of HCV-HVR1 as an appropriate tool for phylogenetic analysis. *J Med Virol*, **60**, 152-158.
  14. Hayes, M.O. and Harkness, G.A. (2001) Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: an integrative research review. *Am J Infect Control*, **29**, 271-274.
  15. Jadoul, M., Poignet, J.L., Geddes, C., Locatelli, F., Medin, C., Krajewska, M., Barril, G., Scheuermann, E., Sonkodi, S. and Goubau, P. (2004) The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, **19**, 904-909.
  16. Krause, G., Trepka, M.J., Whisenhunt, R.S., Katz, D., Nainan, O., Wiersma, S.T. and Hopkins, R.S. (2003) Nosocomial transmission of hepatitis C virus associated with the use of multidose saline vials. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **24**, 122-127.
  17. Lai, C.L., Ratziu, V., Yuen, M.F. and Poynard, T. (2003) Viral hepatitis B. *Lancet*, **362**, 2089-2094.
  18. Nishioka Sde, A. and Gyorkos, T.W. (2001) Tattoos as risk factors for transfusion-transmitted diseases. *Int J Infect Dis*, **5**, 27-34.
  19. Offergeld, R., Stark, K. and Hamouda, O. (2003) Infektionen bei Blutspendern. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, **46**, 775-779.
  20. Ranger-Rogez, S., Alain, S. and Denis, F. (2002) [Hepatitis viruses: mother to child transmission]. *Pathol Biol (Paris)*, **50**, 568-575.
  21. Robert-Koch-Institut. (2004a) *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2003*. Mercedes-Druck, Berlin.
  22. Robert-Koch-Institut. (2004b) Virushepatitis B und C im Jahr 2003. *Epidemiol Bull*, 307-315.

23. Robotin, M.C., Copland, J., Tallis, G., Coleman, D., Giele, C., Carter, L., Spencer, J., Kaldor, J.M. and Dore, G.J. (2004) Surveillance for newly acquired hepatitis C in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*, **19**, 283-288.
24. Schroter, M., Zollner, B., Schafer, P., Reimer, A., Muller, M., Laufs, R. and Feucht, H.H. (2002) Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol*, **40**, 1866-1868.
25. Stark, K., Bienzle, U., Vonk, R., Guggenmoos-Holzmann, I. (1997) History of syringe-sharing in prison and risk of HBV, HCV, and HIV infection among injecting drug users.
26. *Int J Epidemiol*, **26**, 1359-1366.
27. Zeuzem, S., Teuber, G., Lee, J.H., Ruster, B. and Roth, W.K. (1996) Risk factors for the transmission of hepatitis C. *J Hepatol*, **24**, 3-10.