

Abschlussbericht Teilprojekt 4.2

Projekttitlel: Schätzung der Hepatitis C-Inzidenz und Erfassung der gegenwärtigen Bedeutung unterschiedlicher Übertragungswege des Virus

Projektleiter: DP Dr. R. Stefan Roß
Universitätsklinikum Essen
Institut für Virologie
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Telefon: +49-(0) 201-723 3561

Fax: +49-(0) 201-723 5929

E-Mail: stefan.ross@uni-essen.de

Berichtszeitraum: 01.02.2002 – 31.01.2005

1 Aufgabenstellung und Zusammenarbeit mit anderen am Hep-Net beteiligten Institutionen

Infektionen mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) verlaufen in rund 70 % der Fälle chronisch und führen bei 20 – 30 % der Betroffenen zu endgradigen Lebererkrankungen. Nach Schätzungen der WHO sind derzeit weltweit rund 170 Millionen Menschen mit dem Virus infiziert. Die HCV-Prävalenz in Deutschland beläuft sich auf zirka 0,5 %, was einer Gesamtzahl von annähernd 400 000 „Virusträgern“ entspricht. Schätzungen der Inzidenz waren stets problematisch, weil vor 1990 die Diagnose nur durch Ausschluss anderer möglicher Erkrankungsursachen gestellt werden konnte, die verfügbaren Testverfahren bis heute nach erfolgter Serokonversion keine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Infektion gestatten und sich zudem der klinische Verlauf der Erkrankung ganz überwiegend asymptomatisch gestaltet.

Daher lassen die gegenwärtig für Deutschland vorliegenden Daten zur Epidemiologie der HCV-Infektion weder verlässliche Aussagen über die jährliche Anzahl der Neuinfektionen noch Rückschlüsse auf die relative Bedeutung bestimmter Übertragungswege zu. Unsere Untersuchungen im Rahmen des Hep-Net-Projekts 4.2 konzentrierten sich folglich während der ersten Förderperiode auf die Erfassung von HCV-Neuinfektionen sowohl unter den für das Hep-Net „rekrutierten“ Patienten (Sentinel-Report-System) als auch in bestimmten Risikokollektiven und bezogen sich darüber hinaus auf die Charakterisierung relevanter Übertragungswege durch standardisierte Befragungen der Infizierten, um hieraus zukünftig mögliche präventive Strategien ableiten zu können.

Die Erhebungen erfolgten in enger Kooperation mit folgenden am Hep-Net beteiligten Stellen:

- Projekt 1.2: PD Dr. Klaus Adelhard, Dr. Thomas Müller und Mitarbeiter/-innen, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München,

- Projekt 3.1: Prof. Dr. W. E. Schmiegel und Mitarbeiter/-innen, Medizinische Klinik, Ruhr-Universität Bochum, Knappschafts-Krankenhaus, Bochum,
- Projekt 3.2: Prof. Dr. W. E. Fleig und Mitarbeiter/-innen, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale),
- Projekt 4.1: PD Dr. Klaus Stark, Robert Koch-Institut, Abt. Infektionsepidemiologie, Seestr. 10, 13353 Berlin.

2 Darstellung der erzielten Ergebnisse

Mit den Arbeiten am Projekt wurde Anfang 2002 begonnen. Wir erstellten für die spätere „Rekrutierung“ der Patienten über Praxen und Krankenhäuser umfangreiche Listen mit den Anschriften von Allgemeinmedizinern, Internisten, Gastroenterologen, Krankenhausärzten und Betriebsmedizinern aus dem Einzugsgebiet der Modellregion „West“, die die Grundlage für alle weiteren Arbeiten bildeten. In enger Zusammenarbeit mit dem RKI (Hep-Net-Projekt 4.1) entstanden Praxis-, Krankenhausfrage- und diverse Erfassungsbögen zur Ermittlung des individuellen „Risikoprofils“ der Patienten. In zahlreichen Arbeitsgruppensitzungen und entsprechenden Koordinatoren-Treffen mit den Kooperationspartnern der Modellregion „West“ (Hep-Net-Projekt 3.1) wurden diese Bögen weiter verfeinert, noch besser an die praktischen Erfordernisse angeglichen und schließlich in den endgültigen Patienten-Erfassungsbogen der Modellregion integriert. Unser Projekt war von Anbeginn an entscheidender Stelle in den Aufbau der Pilot-Modellregion „West“ eingebunden. Da die bei der Etablierung des zentralen Informations- und Kommunikations-Service (Hep-Net-Projekt 1.2) zunächst bestehenden erheblichen datenschutzrechtlichen Probleme erst im Spätsommer 2003 gelöst werden konnten, begann die „Rekrutierung“ von Patienten in der Modellregion „West“ leider erst im September 2003. Die Modellregion „Ost“ (Hep-Net-Projekt 3.2) begann ihre Tätigkeit im darauf folgenden Jahr auf.

Bis Ende November 2004 wurden in diesen beiden Modellregionen insgesamt 895

mit HCV-infizierte Patientinnen und Patienten aufgenommen, deren mittleres Lebensalter 49 Jahre betrug. Die Erstdiagnose lag bei „Rekrutierung“ für das Hep-Net durchschnittlich sieben Jahre zurück, sodass es sich in 846 Fällen um eine bereits chronische Erkrankung handelte. Elf Patientinnen und Patienten waren akut mit HCV infiziert. Bei 38 blieb der Status nach der Erstanamnese zunächst unklar. Alle 895 Personen wurden detailliert mit Hilfe des von uns gemeinsam mit dem RKI entwickelten standardisierten Fragebogens exploriert. Die Verteilung der so ermittelten und später anonymisierten individuellen Risikofaktoren auf die fünf hauptsächlichen Gruppen ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt, wobei der Punkt „Operationen, invasive diagnostische Maßnahmen“ weiterer Abklärung möglichst durch Einsichtnahme in die Originalerhebungsbögen bedarf, um hier bloß anamnestische von tatsächlich ursächlichen Ereignisse besser abzugrenzen.

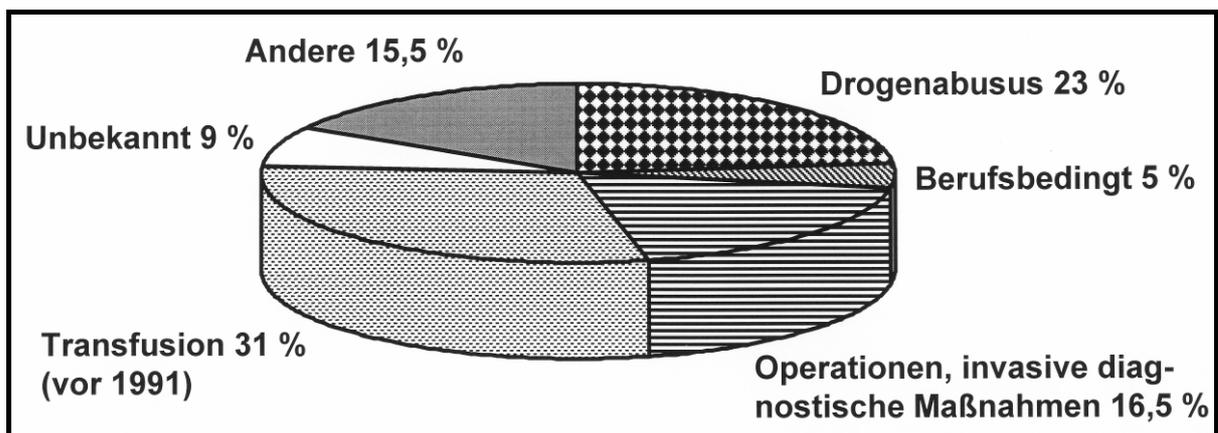


Abbildung 1: Verteilung der Risikofaktoren für eine HCV-Infektion unter 895 „Hep-Net-Patienten“.

Die „HCV-Risikofaktoren“ der bislang identifizierten elf akut Infizierten gehen aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle 1: Risikofaktoren bei elf akut mit HCV infizierten „Hep-Net-Patienten“.

Risikofaktor	N
i. v. Drogenabusus	3
Kontakt zu HCV-positiven Personen	1
Berufliche Exposition	2
Vorangegangene Operation	3
Vorangegangene Tätowierungen	2

Auch in diesen Fällen ist über die orientierende Auswertung der zentralen Hep-Net-Datenbank hinaus eine eingehendere Analyse anhand der primären Fragebögen notwendig, um so beispielsweise den kausalen Zusammenhang der vier Infektionen mit den vorangegangenen Operationen bzw. Tätowierungen endgültig zu belegen, Informationen über den klinischen Verlauf der akuten Erkrankungen im Initialstadium zu erhalten und über den „Meldeort“ einen zumindest annähernden Abgleich mit den offiziell über das Infektionsschutzgesetz erhobenen Daten zu ermöglichen, der bereits bei der Antragsstellung ein erklärtes Ziel sowohl unseres Projektes als auch der vom Berliner RKI betriebenen Untersuchung 4.1 war. Da in diesem Zusammenhang wiederum datenschutzrechtliche Belange und Erwägungen zu berücksichtigen sind, werden wir unsere Vorstellungen zu Beginn der zweiten Förderperiode nochmals in einem Antrag an das „Hep-Net Steering Committee“ zusammenfassen und so nach weiterer Klärung hoffentlich sämtliche relevanten Angaben zur Beurteilung der Fälle akuter HCV-Infektionen erhalten.

Im Berichtszeitraum wurde die auf Hep-Net-Sentinel-Basis begonnene Erhebung zur HCV-Inzidenz und zur gegenwärtigen Bedeutung einzelner Übertragungswege des Virus ergänzt durch eine großangelegte Studie, die Auskunft geben sollte über die Zahl der HCV-Neuinfektionen unter Hämodialyse-Patienten in der Hep-Net-Modell-Region „West“. Hierzu untersuchten wir in einer ersten Phase Seren von 2906 chronisch Hämodialysierten aus 67 Behandlungs-Zentren der Region auf Marker der HCV-Infektion. 4 % der Patienten waren virämisch. In einer Fall-Kontroll-Studie konnten als Risikofaktoren für den Erwerb einer HCV-Infektion

neben einer Dialyse-Behandlung im Ausland (OR 4,7) die Gabe von Blutkonserven vor 1992 (OR 1,9) sowie die Gesamt-Dauer der Hämodialyse (OR 1,12) ermittelt werden, wobei jedes weitere Therapie-Jahr die Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung statistisch um ein Achtel erhöhte. Bei vier „Patienten-Paaren“ deuteten die Sequenz-Analysen der nachgewiesenen Isolate auf eine nosokomiale Übertragung des Virus hin. Der möglicherweise weit in der Vergangenheit liegende Zeitpunkt und die eventuellen Umstände dieser Transmissionen sind derzeit Gegenstand weiterer epidemiologischer Erhebungen. Die zweite Studienphase begann ein Jahr nach der ersten. Von 2176 Patientinnen und Patienten konnte ein „Zweitserum“ gewonnen werden, wobei die serologischen und molekularbiologischen Untersuchungen keine Hinweise auf HCV-Neuinfektionen erbrachten.

Neben diesen beiden auf die Hep-Net-Modell-Region „West“ konzentrierten Projekten führten wir im Berichtszeitraum auch eine Reihe von Untersuchungen zur nosokomialen HCV-Transmission durch, die in ihrer Gesamtheit zu einem besseren Verständnis sämtlicher derzeit relevanter Übertragungswege des Virus beitragen und so helfen werden, eines der beiden Hauptziele unseres HepNet-Projekts zu erreichen. Der erste dieser „HCV-Ausbrüche“ ereignete sich auf einer hämato-onkologischen, pädiatrischen Station. Innerhalb von drei Jahren wurden hier 66 HCV-Infektionen neu diagnostiziert. Für die virologische Untersuchung standen Seren von noch 23 dieser Patienten zur Verfügung. 17 der nachgewiesenen HCV-Isolate bildeten nach Sequenzierung eines Core-Fragments in der phylogenetischen Analyse eine deutlich unterscheidbare Gruppe und mußten daher als sehr eng verwandt angesehen werden. Der einzige allen 17 Patienten gemeinsame Risikofaktor für eine HCV-Infektion war die größtenteils „überlappend“ stattgefundene Behandlung auf der besagten pädiatrischen, hämato-onkologischen Station. Nach ausgedehnten epidemiologischen Untersuchungen wurde eine nosokomiale HCV-Übertragung durch Blut, Blutprodukte und durch infiziertes medizinisches Personal, das die Patienten versorgt hatte, ausgeschlossen. Auf den durchgeführten „Visiten“ offenbarten sich zahlreiche Verstöße gegen allgemein akzeptierte Hygiene-Kautelen: getragene Einmalhandschuhe wurden häufig nicht gewechselt, wenn die Behandlung eines Patienten abgeschlossen war und mit der des Bettnachbarn begonnen wurde. Die auf der Station angewandten Desinfektionsmaßnahmen waren generell unzureichend. Auch infektiöser Abfall

wurde nicht immer sachgerecht in dafür vorgesehene Behältnisse entsorgt, sodass beispielsweise die Kontamination frischen Verbandmaterials durch bereits abgenommenes auf dem dafür vorgesehenen Wagen nicht auszuschließen war. Zudem wurden auf der Station zum Teil großvolumige Mehrfachgebilde für Spüllösungen, Heparin oder auch Lokalanästhetika verwandt. Als Konsequenz aus den aufgedeckten Verstößen etablierte die Klinikleitung einen rigiden Hygieneplan, dessen Befolgung nach entsprechender Unterweisung des Stationspersonals fortan genau kontrolliert wurde. Die ergriffenen Maßnahmen erwiesen sich offenbar als effizient, da seit ihrer konsequenten Umsetzung auf der Station nur noch drei neu diagnostizierte HCV-Infektionen aufgetreten und seitdem keine weiteren Fälle mehr zu beklagen sind.

Die zweite epidemiologische und molekularbiologische Erhebung wurde notwendig, nachdem man bei drei Patienten einer orthopädischen Station, die sich alle zuvor einer Hüftgelenks-Ersatz-Operation unterzogen hatten, akute HCV-Infektionen diagnostizierte. Ein daraufhin eingeleitetes retrospektives „HCV-Screening“ ergab, dass weitere drei Patienten der Station an einer HCV-Infektion litten und alle sechs Virus-Isolate sehr eng miteinander verwandt waren. Da eine gemeinsame, gleichsam externe Ansteckungsquelle ausgeschlossen werden konnte, mußte von einer nosokomialen Transmission des Virus während einer Woche im September ausgegangen werden. Obwohl die umfangreichen epidemiologischen Nachforschungen noch nicht endgültig abgeschlossen sind, könnten auch hier unabsichtlich kontaminierte sogenannte „Mehrfachgebilde“ mit Kochsalz- und anderen Spül-Lösungen mögliche Vehikel der Übertragung des Virus von Patient zu Patient gewesen sein, da auf der Station keine weiteren HCV-Infektionen mehr aufgetreten sind, seitdem man diese „multidose vials“ nicht mehr benutzt.

Schließlich sei aus dem Berichtszeitraum noch eine „Look-back“-Untersuchung unter ehemaligen Patienten eines HCV-infizierten orthopädischen Chirurgen erwähnt, die insgesamt 1513 von ihm zuvor Operierte einschloß. Bei den bis heute getesteten 1068 Betroffenen fanden sich keine Hinweise auf eine akzidentelle, durch den virämischen Orthopäden verursachte HCV-Infektionen.

3 Bewertung der Ergebnisse und Ausblick auf die zweite Förderperiode

Wie im Vorangegangenen dargestellt, wurden die im Projektantrag formulierten Hauptziele während der ersten Förderperiode erreicht, da es durch enge Kooperation mit den Partnern in den beiden Modellregionen sowie mit dem RKI gelang, im Rahmen des Hep-Net ein funktionsfähiges Sentinel-Berichts-System für HCV-Infektionen aufzubauen und bereits eine Vielzahl von infizierten Patientinnen und Patienten hinsichtlich ihres „Risikoprofils“ durch standardisierte Befragungen zu charakterisieren.

Unser Arbeitsplan für die zweite Förderperiode sieht vor, die in den Hep-Net-Regionen „West“ und „Ost“ sukzessive in das Berichts-System eingeschlossenen Patienten weiterhin einer detaillierten epidemiologischen Exploration zu unterziehen. Zudem soll unsere epidemiologische Studie auch in den Modell-Regionen „Nord“, „Süd-West“ und „Süd“ etabliert werden. Zwei weitere umfangreiche epidemiologische Erhebungen werden das begonnene Projekt 4.2 unterstützen und zur Realisierung der dort formulierten beiden Haupt-Ziele beitragen. Erstens beabsichtigen wir, alle Teilnehmer der sogenannten „Heinz-Nixdorf-Recall-Studie“, die Herr Prof. Dr. R. Erbel und Herr Prof. Jöckel Essener Universitätsklinikum gemeinsam leiten, in einem Zeitraum von fünf Jahren bis 2007 zweimal auf Marker der HCV-Infektion untersuchen. Da diese prospektive Erhebung rund 4000 zufällig ausgewählte Probandinnen und Probanden im Alter zwischen 45 und 75 Jahren umfaßt, die aus den Städten Bochum, Essen und Mülheim innerhalb der Hep-Net-Modell-Region „West“ stammen, lassen sich über die Bestimmung der HCV-Inzidenz in dieser Kohorte wertvolle zusätzliche Informationen gewinnen, die die aus dem Sentinel-Berichts-System der Region erhaltenen Daten effizient ergänzen werden. Zweitens ist gemeinsam mit dem RKI (PD Dr. K. Stark) ein sogenannter „Gesundheitsämter-Survey“ geplant, der zu einer intensivierten „HCV-Surveillance“ auf der Grundlage der nach dem Infektionsschutzgesetz bereits offiziell gemeldeten HCV-Fälle führen soll. Zu diesem Zweck ist vorgesehen, in ganz Deutschland etwa 50 Gesundheitsämter auf repräsentativer Basis auszuwählen und die von dort eingehenden Fallmeldungen einer intensiven Prüfung insbesondere hinsichtlich der Angaben zur Epidemiologie und zu potentiellen Übertragungswegen zu unterziehen, um so beispielsweise lediglich

zum ersten Mal diagnostizierte, aber bereits chronische von tatsächlich akuten HCV-Infektionen unterscheiden zu können. Diese „intensivierte Surveillance“ wird daher nicht nur die Qualität der gleichsam offiziellen, nach dem Infektionsschutzgesetz gemeldeten epidemiologischen Daten zu HCV-Infektionen in Deutschland verbessern, sondern auch die von uns im Hep-NetProjekt 4.2 verfolgten Ziele wesentlich unterstützen.

4 Projektbezogene Publikationen

1. Ross RS (2003): Nosocomial hepatitis C virus infection and the risk of virus transmission from infected medical staff to patient. Innovations in the management of HCV infection. Monte Carlo, 3rd – 5th February 2003. Abstract Bokklet, p. 23.
2. Ross RS, Frommelt L, Viazov S, Roggendorf M (2003): Lack of hepatitis C virus transmission from an infected orthopedic surgeon. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin 26. – 29. März 2003. Programm/Abstracts, p. 179.
3. Roggendorf M, Viazov S, Ross RS (2003): Transmission of HCV in medical settings. DVV/GfV-Arbeitstagung 2003 – Nosokomiale und iatrogene Virusinfektionen. Gießen, 10. – 11. Oktober 2003, Programm und Abstracts, S. 7.
4. Roß RS (2003): Nosokomiale Hepatitis-Infektionen. 11. klinisch-mikrobiologisch-infektiologisches Symposium, Berlin 4. - 6. Dezember 2003. Abstractband, S. 33.
5. Ross RS, Roggendorf M (Hrsg.) (2004) Übertragungsrisiko von HBV, HCV und HIV durch infiziertes medizinisches Personal. Lengerich et al. (Pabst Science Publishers).
6. Ross, RS (2004): Nosocomial hepatitis C virus infections. Infection 32 (Suppl 1), 4.

7. Wächtler M, Quadflieg C, Backmund M, Roggendorf M, Ross S (2004): Genotypic and epidemiologic characteristics of hepatitis C infection among intravenous drug addicts in Southern Bavaria. *Infection* 32 (Suppl 1), 24.

8. Roggendorf M, Viazov S, Ross RS (2004): Transmission of hepatitis C virus in medical settings. Molecular contact tracing and risk factors. Proceedings of the 11th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Sydney, April 2003, in press.