1 Infektionsgefährdung von Patienten durch Hepatitis B-Virus-infiziertes medizinisches Personal

W. H. Gerlich, S. Schaefer

1.1 Einleitung

Übertragungen des Hepatitis B-Virus (HBV) von infizierten Ärzten auf behandelte Patienten sind seit langem bekannt. In einer Zusammenstellung von Hasselhorn und Hofmann (8) wird von 31 Ärzten berichtet, die insgesamt 289 Patienten infiziert haben. In Deutschland fand das Problem erst 1999 die nötige Beachtung, als bekannt wurde, dass ein chronisch HBV-infizierter Chirurg im Laufe von etwa 8 Jahren möglicherweise über 100 Patienten mit HBV infizierte. In diesem Zusammenhang sind Empfehlungen von der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e.V. (DVV) (21) und vom Robert-Koch-Institut (RKI) (4) erschienen, die helfen sollen, HBV-Infektionen des medizinischen Personals wirksamer zu vermeiden und im Fall bereits vorliegender HBV-Infektionen Tätigkeitsbeschränkungen vorschlagen. In vielen Aspekten bedürfen diese Empfehlungen jedoch der Kommentierung und Präzisierung. Weiterhin sind die methodischen Details der Erkennung von HBV-Infektketten durchaus nicht trivial. Dieser kurze Aufsatz will einige der Probleme nennen und unverbindliche Lösungsvorschläge zur Diskussion stellen.

1.2 Erkennung von nosokomialen HBV-Infektionen durch infiziertes Personal

Angesichts der weitgehenden Verwendung von Einmalgeräten sowie wirksamen Sterilisations- und Desinfektionstechniken treten nosokomiale HBV-Infektionen in entwickelten Ländern praktisch nur noch dann auf, wenn entweder grundlegende Hygieneregeln bei Injektionen verletzt werden, z.B. wie kürzlich von einer britischen Klinik für Alternativmedizin berichtet

(31), oder wenn eben HBV-positives Personal invasive Eingriffe mit den Händen innerhalb des Körpers eines Patienten vornimmt und sich dabei verletzt. Sofern die HB-Virämie sehr ausgeprägt ist, genügen kleinste Bagatellverletzungen, um den Patienten zu infizieren.
Tritt einige Monate nach dem Eingriff bei dem Patienten eine subjektiv empfundene Hepatitis auf und führt diese zu einem Arztbesuch, wird die Infektion dann durch Laboruntersuchungen als frische Hepatitis B wohl identifiziert werden. Verläuft die HBV-Infektion subklinisch, wird sie im Normalfall unbemerkt bleiben. Selbst wenn nun die HBV-Infektion erkannt wird, bleibt es fraglich, ob dann die Infektionsquelle gesucht wird. Nach Angaben des RKI (22) soll nur jede dritte diagnostizierte Hepatitis B dem Gesundheitsamt gemeldet werden. Und sollte die Meldung erfolgen, bleibt es doch offen, ob das zuständige Gesundheitsamt Nachforschungen auch dann einleitet, wenn nur ein einzelner Fall nach einer Operation gemeldet wird. Angebracht ist es, schon bei Einzelfällen die Klinik bzw. Praxis zu erfragen, die Operationsbücher einzusehen, den HBV-Status des beteiligten Personals (Operateur und Assistenten) zu eruieren und nötigenfalls noch nicht erfolgte serologische Untersuchungen anzuordnen. Bislang hat man sich oft nur mit der Überprüfung eventuell verabreichter Blutprodukte sowie einer allgemeinen Hygiene-Inspektion begnügt.
Erkennbare Häufungen von postoperativen HBV-Infektionen nach Behandlung durch eine bestimmte HBV-infizierte Person sind nur bei massiver Virämie und hoher Verletzungsträchtigkeit der Eingriffe zu erwarten. Selbst dann ist es fraglich, ob die Häufung rechtzeitig erkannt wird, wenn die Patienten aus unterschiedlichen Regionen von weit her kommen und ihre Erkrankungen an unterschiedliche Gesundheitsämter gemeldet werden. Zu wünschen wäre eine Weiterleitung aller relevanten Daten an das zuständige RKI, einschließlich der Namen des beteiligen Personals, falls dieses nicht erwiesenermaßen schon zum Zeitpunkt der Operation immun war. Gelegentliche Mehrfachnennungen müssten zur frühestmöglichen Aufdeckung von Infektionsquellen führen.
Umgekehrt wäre es falsch, jede festgestellte HBV-Infektion nach einem invasiven Eingriff auf eine nosokomiale Infektionsquelle zurückzuführen. Zunächst ist zu prüfen, ob überhaupt Zeichen einer frischen HBV-Infektion vorliegen. Sehr hohe ALT-Werte, hohe IgM-anti-HBc-Werte, abfallende HBsAg-, HBeAg- und/oder HBV-DNA-Werte sind starke Hinweise für ein akutes Geschehen, selbst wenn keine Voruntersuchungen zum HBV-Status des Patienten bekannt sind. Eine Inkubationszeit der akuten Hepatitis B

von 20 - 200 Tagen ist anzunehmen, wobei 3 - 6 Monate bei Infektion mit mittelhohen bis geringen HBV-Mengen typisch sind. Ist ein solchermaßen klarer zeitlicher Zusammenhang einer akuten Hepatitis B mit einem invasiven Eingriff gegeben, ist mit großer Entschiedenheit nach möglichen nosokomialen Infektionsquellen zu suchen.
Anders ist die Situation, wenn kein akutes Geschehen vorliegt, sondern lediglich ein serologischer Befund, der noch dazu eventuell viel später erhoben wird. Nur wenn präoperativ in nicht zu langem Abstand (z. B. 1 Jahr) ein negativer HBV-Befund bekannt ist, keine weiteren Expositionsrisiken vorliegen und der serologische Befund eindeutig ist, muss ein solcher Befund Anlass für Nachforschungen in der betroffenen Klinik oder Praxis sein.

1.3 Andere nosokomiale Infektionsquellen

Blut: Blutprodukte weisen ein Restrisiko von rund 1 : 200.000 (8) auf, von einem unerkannt HBV-infizierten Spender zu kommen. Meldung einer HBV-Infektion bei einem Empfänger von Blutprodukten an den Blutspendedienst löst eine Nachuntersuchung der beteiligten Spender mit zusätzlichen Blutproben und Testmethoden (HBV-DNA mittels PCR, anti-HBc) aus, so dass Infektionen durch Blut mit großer Sicherheit erkannt werden können. Plasmaproteinderivate sind nach heutiger Auffassung virussicher. Der letzte HBV-Ausbruch trat 1994 bei einem Gerinnungspräparat aufgrund von inzwischen abgestellten Produktionsfehlern auf.

Andere Patienten: Neben infiziertem operativ tätigem Personal ist eine direkte oder mittelbare Übertragung von Patient zu Patient eine wichtige mögliche Ursache. Auf onkologischen Stationen sind wiederholt HBV-Ausbrüche berichtet worden, wobei direkter Kontakt speziell bei pädiatrischen Stationen sehr wesentlich sein kann (18). Hygienefehler, speziell Ansetzen bereits gebrauchter Spritzen an Gefäße mit mehreren Dosen Injektionslösung, sind eine leider immer wieder beobachtete Infektionsursache.

1.4 Infektionskettenaufklärung

Angesichts dieser anderen und weiterer schwerer fassbarer Infektionsquellen wäre es falsch, bei Auftreten einer postoperativen HBV-Infektion automatisch einen eventuell identifizierten HBsAg-Träger unter dem beteiligten Personal als Infektionsquelle anzunehmen. Anzustreben ist der Vergleich der HBV-Genome bei dem Patienten und dem beteiligten Personal. Für eine erste Orientierung mag eine serologische Typisierung mittels des HBsAg-Subtyps (2) oder eine genotypische Charakterisierung mittels spezifischer PCR-Primer (13a, 19), Hybridisierungssonden oder Restriktionsanalysen ausreichend sein. Da aber bei Mitteleuropäern zwei Genotypen vorherrschen, Genotyp A (HBsAg/adw2) bei älteren, D (HBsAg/ayw2) bei jüngeren Personen (27), reicht diese Typisierung nur aus, um bei unterschiedlichem Genotyp eine gemeinsame Infektionsquelle bzw. Infektkette auszuschließen.
Eine Sequenzierung erlaubt oft auch eine Aussage bei gleichem Genotyp, jedoch ist das HBV-Genom innerhalb einer Region relativ wenig variabel. So war die preS1-Sequenz des HBV-Genotyps A bei 4 von 7 unterschiedlichen Infektketten unter norddeutschen Patienten identisch. Das Auftreten der HBV-Infektion bei sechs Patienten innerhalb von sechs Monaten nach der Operation durch einen HBV-positiven Chirurgen gab dennoch einen sehr klaren Hinweis auf die Infektionsquelle (30). Eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Infektkette oder gemeinsame Infektionsquellen ergibt sich bei Fehlen eines klaren zeitlichen Zusammenhangs nur dann, wenn die HBV-Isolate eine identische Sequenz haben und die gefundene Sequenz unterschiedlich von der regional vorherrschenden HBV-Sequenz ist.

1.5 Rückverfolgung

Nach Identifizierung eines hochvirämischen Chirurgen an einer Klinik mit persistierend 10^{10} Genomen/mL wurde eine Rückverfolgung der rund 2000 operierten Patienten aus den sieben Jahren davor eingeleitet, wovon 1302 erreicht wurden. Ein großer Teil der Patienten war vor der Operation auf anti-HBc voruntersucht worden, wobei sich rund 12 % als präoperativ positiv erwiesen. Von den restlichen Patienten waren ungefähr 68 Patienten (5,7 %) in der Zeit zwischen der Operation (im Mittel 3-4 Jahre früher) und Testung infiziert worden, so dass eine Inzidenz von 1400 HBV-

Infektionen pro Jahr und 100.000 Personen in dieser Gruppe vorlag. Alters- und Region-korrigiert war diese Inzidenz rund 50-mal höher als bei einem nicht operierten Vergleichskollektiv. Allein die Inzidenz gab also in diesem speziellen Fall einen starken Hinweis auf die Übertragung. Unter den nachverfolgten anti-HBc-positiven Patienten waren 10 HBsAg persistierend positiv. Einer erwies sich als bereits früher infiziert; dieser Patient hattte zwar den gleichen HBV-Genotyp, aber eine etwas andere DNA-Sequenz als der Arzt. Bei einem weiteren Patienten orientalischer Herkunft ohne präoperativen Vorbefund konnte keine HBV-DNA isoliert werden. Bei den restlichen acht Patienten war die S-Gen-Sequenz mit der Sequenz des Arztes identisch. Diese Sequenz wurde zwar zweimal in Deutschland auch andernorts gefunden, die Mehrzahl der 13 Isolate gleichen Genotyps hatte aber eine andere Sequenz. Eine zufällige Anhäufung des gleichen HBV-Genotyps mit einer identischen Sequenz, die sonst selten vorliegt, war statistisch extrem unwahrscheinlich ($p = < 0{,}0002$ bzw. $1 : > 5000$). Als besonders schwerwiegende Konsequenz dieser HBV-Übertragungen ist zu erwähnen, dass der Anteil der chronisch infizierten Patienten mit 12 % relativ hoch war, alle diese acht Patienten hochvirämisch waren, z. T. eine schwere chronische Hepatitis hatten und z. T. andere Personen angesteckt hatten.

In diesem Fall war also die Rückverfolgung (oft "look back" genannt) aller früher operierten Patienten nach Bekanntwerden der Situation sehr ergiebig. Eine solche Rückverfolgung ist aber sehr aufwendig und nur bei Erfüllung klarer Infektionskriterien (vermutlich schon länger bestehende chronische Hepatitis B-Infektion mit hoher Virämie) bei dem Personal gerechtfertigt.

Da nur ein kleiner Teil der Patienten, bei dem oben genannten Beispiel 12 %, chronisch infiziert bleibt, wird man bei einer Rückverfolgung die Patienten zunächst auf anti-HBc untersuchen und erst danach die anti-HBc-positiven Patienten auf HBsAg und anti-HBs zur Abklärung des gegenwärtigen Status. Neben der Untersuchung einer Serumprobe erscheint die Nachfrage nach einer eventuell aufgetretenen Hepatitis zwei bis 6 Monate nach der Operation besonders wichtig, und zwar sowohl bei dem zuständigen Gesundheitsamt als auch bei den Patienten bzw. ihrem behandelnden Arzt. Ein positiver Befund für anti-HBc ohne klinische Hepatitis und ohne negativen Vorbefund ist im Einzelfall wenig aussagekräftig, da die deutsche Normalbevölkerung zu 6 % positiv ist, in hohem Alter in noch höherem Prozentsatz (22).

1.6 Infektionsverläufe durch HBV

HBV ruft ein weites Spektrum unterschiedlichster Infektionsverläufe hervor. Besonders wichtig für das Verständnis der verschiedenen Reaktionsmuster bei den Infizierten ist die Eigenart des HBV, in seiner normalen Erscheinungsform ("Wildtyp") keine eigene zytopathogene Wirkung zu haben. Die Krankheitssymptome entstehen vielmehr durch die Immunreaktion der infizierten Personen. Des Weiteren muss beachtet werden, dass milde Krankheitssymptome oft nicht bemerkt werden. Erst ein massiver Ausfall der Leberfunktionen, sei es bei ausgeprägter akuter Hepatitis oder in der Endphase einer chronischen Hepatitis, führt zu leicht erkennbaren Symptomen und schwerem Krankheitsgefühl. Es lassen sich für den Zweck dieser Darstellung fünf Typen von Infektionsverläufen unterscheiden:

a) Immuntoleranz mit langdauernder ausgeprägter Virämie
b) akute ausheilende Hepatitis B
c) chronische Hepatitis B
d) "gesunder" HBsAg-Träger
e) stille Feiung

zu a) Besonders tückisch ist die Eigenschaft des Virus, bei vielen Personen eine Art Immuntoleranz zu induzieren, die bei Fehlen einer wesentlichen Symptomatik zugleich eine sehr starke Virusvermehrung in der Leber (einem immunologisch privilegierten Organ) über viele Jahre und Jahrzehnte zulässt. Das produzierte Virus und seine überschüssig gebildeten Bestandteile HBsAg und HBeAg werden in das Blut sezerniert. HBV erreicht typischerweise Zahlen von über 10^8 infektiösen Partikeln/ml Serum bzw. Plasma. Ein solcher persistierender asymptomatischer Verlauf mit massiver Virämie tritt fast immer bei perinataler Infektion oder bei stark immundefizienten Patienten auf, aber auch bei einem wesentlichen Anteil gesunder Erwachsener (ca. 5 %).

zu b) Bei älteren Kindern und gesunden Erwachsenen überwiegt jedoch ein selbstlimitierender Verlauf. Je nach Infektionsdosis kommt es in der Inkubationszeit zu einer Virusvermehrung, die schließlich ähnlich hohe Werte wie bei Typ a) erreichen kann, ohne dass zunächst Symptome vorliegen. Schließlich springt die Immunabwehr an, es kommt zur akuten Hepatitis B und danach meistens zur

Ausheilung. Mit Beginn der Symptomatik hört die Virusvermehrung fast vollständig auf und die Virämie fällt rasch auf sehr niedrige Werte ab. Auch hier ist die Infektiosität im Wesentlichen auf die Wochen *vor* Ausbruch der Erkrankung beschränkt. In der Mehrzahl kontrolliert das Immunsystem nach Ausheilung die Virusvermehrung sehr gut, jedoch verbleiben bei den meisten Patienten HBV-Genome in geringer Zahl in der Leber. Im Serum liegen Antikörper vor, die jegliches eventuell doch gebildetes HBV neutralisieren. Bei einigen der Patienten kommt es jedoch zu keiner ausreichenden Kontrolle der Infektion, sondern zur chronischen Hepatitis B. Bei vielen Patienten mit chronischer Hepatitis B ist allerdings keine akute Phase bekannt geworden.

zu c) Bei der chronischen Hepatitis B gibt es ein labiles Gleichgewicht zwischen unzureichender Immunabwehr und submaximaler, teilweise unterdrückter Virusproduktion. Die zelluläre Immunabwehr ruft die Leberzellzerstörung und Entzündung hervor, ein Teil der HBV-haltigen Zellen bleibt jedoch am Leben und unterhält den Prozess. Die Virämie ist bei diesen Patienten wechselnd hoch, meist deutlich niedriger als bei den immuntoleranten HBV-Trägern. Ein schwerer oder fortgeschrittener Krankheitsverlauf ist wiederum keineswegs ein Hinweis auf besonders hohe Infektiosität, sondern eher auf eine doch recht aktive Immunabwehr bei zugleich ausgeprägter Virusproduktion. Sehr häufig kommt es nach jahrelanger chronischer Hepatitis B spontan zu einer Ausheilung, ohne dass das Oberflächenprotein des HBV, das HBsAg aus dem Serum verschwindet.

zu d) Beim gesunden HBsAg-Träger liegen nur noch wenige komplette HBV-Genome in der Leber vor, die noch dazu kaum noch aktiv sind und daher nur eine sehr geringe Virämie hervorrufen. HBV-Genomfragmente werden oft in Wirtszellchromosomen eingebaut und können dort zur fortwährenden HBsAg-Produktion führen. Das zweite HBV-Antigen, das HBeAg, fehlt dagegen, stattdessen liegt meist anti-HBe vor. Nach einer längeren Phase der HBs-Antigenämie kann nach Jahren mitunter auch das HBsAg aus dem Blut verschwinden und der schützende Antikörper anti-HBs kann erscheinen.

zu e) Die Mehrzahl der infizierten Personen erreicht diesen Zustand der natürlich erworbenen Immunität sehr viel schneller, ohne erkennbare akute oder chronische Hepatitis, weil das Immunsystem die Vermehrung des HBV sehr rasch stoppt. Bei diesen Personen liegt nur eine sehr flüchtige geringe Virämie und Antigenämie vor.

Diese an sich wohlbekannten Fakten (11, 13) werden hier ausgeführt, weil sie bei der Beurteilung von HBV-Infektionen immer wieder zu wenig beachtet werden. Eine sehr hohe Virämie liegt nur bei Typ a) und bei Typ b) während der späten Inkubationsphase vor.

1.7 Was bedeutet Infektiosität?

Der Begriff "Infektiosität" wird bei der Virushepatitits immer wieder missverstanden und zu unkritisch gebraucht. Selbst viele Ärzte unterscheiden nicht immer zwischen der fäkal-oral übertragbaren Hepatitits A und der parenteral übertragbaren Hepatitis B, von den wechselnden Mengen des HBV bei verschiedenen Typen von HBV-Trägern ganz abgesehen. Der Begriff des "Virusträgers" ist recht geläufig, er wird aber fälschlicherweise oft mit dem Begriff "Ausscheider" wie bei persistierenden Bakterienausscheidern gleichgesetzt. Im Gegensatz zur Ausscheidung von Stuhl oder Urin erfolgt die "Ausscheidung" von Blut nicht häufig oder zwangsläufig und auch das Eindringen des HBV durch die Haut oder Schleimhaut erfolgt weniger zwangsläufig als die orale Aufnahme von fäkal-oral übertragenen Erregern. Dementsprechend sind Schmierinfektionen mit HBV zwar nicht völlig ausgeschlossen, aber im Vergleich zu HAV ausgesprochen selten bzw. an sehr spezielle Umstände und/oder engen Kontakt gebunden. HBV wird in Schulklassen von HBV-tragenden Kindern mit hoher Virämie nicht auf die Klassenkameraden übertragen, wohl aber in erheblichem Umfang innerhalb der Familie und dem engen Freundeskreis (20) oder gar bei intimen Kontakten.
Schon kurz nach Entdeckung des HBsAg fand man heraus, dass es langjährige asymptomatische Träger des HBsAg gibt und die große Mehrzahl dieser HBsAg-Träger für ihre Umgebung und selbst für ihre langjährigen Intimpartner nicht infektiös ist und somit Typ d) entspricht.
Wenn solche HBsAg-Träger jedoch Blut spenden, ist ihre Spende meistens doch infektiös, da die riesige Menge von Blutplasma (bis zu 500 ml), die

bei der Transfusion, noch dazu intravenös, verabreicht wird, eben doch einige infektionstüchtige Viren enthält. Im Rahmen der Blutspende ist es also durchaus angebracht solchen HBsAg-Trägern Infektiosität zuzuschreiben, aber nur dort.

1.8 Die Rolle des HBeAg

Nach Entdeckung des HBeAg 1973 zeigte sich, dass hochvirämische – und somit für Kontaktpersonen infektiöse – HBsAg-Träger meist auch HBeAg aufweisen, während HBsAg-Träger mit Antikörpern gegen HBeAg (anti-HBe) meist nicht infektiös und niedrigvirämisch sind.
In der Tat ist es so, dass HBeAg-positive Mütter fast immer HBV auf ihre Neugeborenen übertragen (wenn nicht eine Immunprophylaxe eingeleitet wird), während anti-HBe-positive Mütter nur zu 5 bis 25 % ihr Neugeborenes infizieren. Dieser korrelative Zusammenhang zwischen HBeAg und Virämie wurde allzu vereinfachend dahingehend interpretiert, dass HBeAg ein zuverlässiger Marker für Infektiosität sei und sein Fehlen Unbedenklichkeit hinsichtlich einer HBV-Übertragungsfähigkeit bedeute. Das Problem bei dieser Vereinfachung ist, das HBeAg kein notwendiger Bestandteil im Lebenszyklus des HBV ist, sein Fehlen also nicht notwendig auf eine geringe oder gar fehlende Vermehrung hindeutet. Es gibt im Gegenteil sogar In-vitro-Befunde, dass HBeAg-negative HBV-Varianten in Zellkulturen stärker produziert werden als der HBeAg-positive "Wildtyp". Vermutlich wegen der zugleich auch stärkeren Immunantwort gegen die HBeAg-negative Variante kommt es im Endeffekt meist zu erhöhter Pathogenität und dadurch meist zu einer geringeren Virämie. In den letzten Jahren scheinen die chronischen HBV-Infektionsverläufe ohne HBeAg prozentual zugenommen zu haben, so dass auf die Regel "kein HBeAg – keine Infektiosität" immer weniger Verlass ist.

1.9 Quantitative Abschätzung der Virämie

Titrationen durch Infektiosität in Zellkulturen, wie sie bei anderen Viren üblich sind, sind bei HBV nicht möglich. Es gelingt zwar, HBV in transfizierten Hepatomzell-Linien zu produzieren, aber diese Zell-Linien sind nicht empfänglich für Infektion. HBV infiziert nur den Menschen, höhere

Primaten und frisch explantierte Leberzellen aus diesen Spezies, wobei diese Zellkulturen nur sehr schwer erhältlich sind und bereits ihre Empfänglichkeit für HBV weitgehend verloren haben. Echte Infektionsmessungen sind also nur durch Endpunkt-Verdünnungstitrationen im experimentell infizierten Schimpansen möglich. Die meisten Versuche hierzu wurden in den siebziger Jahren durchgeführt und ergaben für HBsAg positive Seren Werte über 10^8 infektiöse Einheiten/ml Serum. Bei einem Pool von einigen anti-HBe-positiven Seren wurde dagegen nur ein Titer von 10/ml gefunden, wobei das Inoculum jeweils intravenös verabreicht wurde (25).
Nach der Identifizierung und Klonierung des HBV-Genoms wurde es im Prinzip möglich, die Zahl der HBV-Partikel anhand der Zahl der HBV-DNA-Moleküle in einer Probe zu bestimmen. In den achtziger Jahren gab es hierfür Nukleinsäure-Hybridisierungstests mit begrenzter Nachweisempfindlichkeit. Bei immuntoleranten HBV-Trägern wurden typischerweise 10^8 bis 10^9 HBV-Genome/ml gefunden, bei weniger als 10^6/ml war der Nachweis negativ. Studien an Mutter/Kind-Paaren zeigten, dass Mütter, die ihre neugeborenen Kinder mit HBV infiziert hatten, in diesen Tests positiv reagierten, während ein negatives Ergebnis mit fehlender Übertragung korrelierte (3). Diese Erfahrungen deuten darauf hin, dass selbst bei einer relativ starken Exposition, wie die des Neugeborenen einer HBsAg positiven Mutter, ein negativer HBV-DNA-Befund in der Hybridisierung mit fehlender Infektiosität verbunden ist.
Mit Einführung der Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) wurde eine neue Dimension der Empfindlichkeit erreicht. Im Prinzip kann mit den empfindlichsten Techniken dieser Art ("nested PCR" oder PCR mit nachfolgender Hybridisierung) ein Genom, d. h. ein einziges HBV-Partikel pro untersuchter Probe nachgewiesen werden. In der Praxis wurde dies zunächst meistens nicht realisiert, zudem waren die sehr empfindlichen Versionen der Tests durch Kontaminationen mit verschlepptem Amplifikat gestört (17). Außerdem war auch die Eichung der Tests wegen der besonderen Struktur der HBV-DNA, die atypischerweise ein Protein kovalent gebunden enthält, z. T. grob fehlerhaft (9). Diese Probleme sind mittlerweile weitgehend gelöst. Ein Ringversuch der WHO ergab sehr gute Übereinstimmung der quantitativen Werte und die zu fordernde Ein-Genom-Empfindlichkeit bei der Mehrzahl der Teilnehmer (23).
Ein Viruspartikel enthält ein HBV-Genom, die Zahl der HBV-DNA-Moleküle gibt also die Zahl der Viruspartikel an. Die Zahl der infektiösen Viruspartikel ist jedoch wesentlich niedriger. Nur jedes 10. bis 100. Partikel

dürfte infektiös sein (29) und auch dies gilt nur bei intravenöser Inokulation. Bei perkutanem oder mucocutanem Kontakt erreichen offensichtlich viele Viruspartikel nicht das Zielorgan Leber, was die relativ hohen Virämiewerte erklären könnte, die für die Übertragung durch Kontakte nötig sind.
Studien in Großbritannien zeigen, dass entgegen unserer früheren Auffassung (5) Hybridisierungstechniken nicht ausreichen, um die Virämie hinsichtlich übertragungsträchtiger Berufstätigkeit mit der heute geforderten Sicherheit zu beurteilen. Quantitative NAT sind erforderlich und haben sich in der Praxis bewährt (1). Jedoch darf man die Genauigkeit des kommerziell verfügbaren kompetitiven Testkits Amplicor Monitor von Roche Diagnostic Systems nicht überschätzen. Gilbert et al. (7) berichten eine Interassay Variabilität von bis zu 70 %. Rein methodisch sind nach unserer Erfahrung Schwankungen bis zu einer halben log-Stufe (=Faktor 3,16) zu erwarten. Auch die Eichung der Verfahren (10) ist von begrenzter Genauigkeit. Gilbert et al. (7) haben den Hybridisierungstest Quantiplex von Chiron (auch als bDNA assay bekannt) und den Amplicor Monitor Test verglichen und finden eine gute Korrelation zwischen beiden Methoden, jedoch zeigt der Quantiplex Test um 0,5 log höher an. Gilbert et al. glauben, dass der Quantiplex Test zu viel anzeigt, jedoch stimmte bei der Eichung des Eurohep Standards der Quantiplex Test am besten mit der Endpunkttitration durch nested PCR überein (10). Gelegentliche geringe Überschreitungen eines Grenzwertes der Virämie sind angesichts der Unsicherheiten nicht überzubewerten, Doppel- oder Dreifachbestimmungen möglichst in verschiedenen Laboratorien anzustreben.

1.10 Erkennung von HBV-Trägern unter medizinischem Personal

Seit 1982 gibt es generell Impfempfehlungen für medizinisches Personal gegen Hepatitis B. Empfohlen wurde in Deutschland eine Voruntersuchung des Personals auf anti-HBc als Zeichen einer bereits bestehenden Immunität *oder* Infektion sowie eine Nachuntersuchung auf anti-HBs, dem schützenden Antikörper. Untersuchungen auf mögliche beruflich erworbene Infektion sind durch das Arbeitsschutzgesetz seit 1984 und neuerdings durch die Biostoffverordnung vorgeschrieben. Während neu ausgebildetes Personal diesen Empfehlungen bzw. Vorschriften weitgehend

nachgekommen ist und somit auch gegen HBV immun ist oder zumindest auf HBV-Infektionen überwacht wird, war bis vor kurzem bei bereits langjährig tätigem Personal sowohl die empfohlene Impfung als auch die vorgeschriebene Überwachung nur sehr unvollständig realisiert. Dies galt insbesondere auch für leitendes Personal, z. B. Chefärzte. Da nun im Gefolge des zu Beginn erwähnten spektakulären Falls Impfung und Überwachung endlich für alle beruflichen HBV-gefährdenden Personen durchgeführt werden, wird eine größere Zahl von HBV-Trägern sowie von nichtimmunen Personen identifiziert. Die Frage ist, wie mit solchen Personen zu verfahren ist.

Die erste Frage, die sich stellt, ist, ob der vom Betriebsarzt identifizierte HBV-Träger an andere Stellen gemeldet werden muss oder nicht. Das frühere Bundesseuchengesetz und auch das neue Infektionsschutzgesetz sehen für HBV-Träger erstaunlicherweise keine Meldepflicht vor. Damit unterliegt, wie A. Nassauer (14) ausführt, der Betriebsarzt der Schweigepflicht. Die Empfehlungen der DVV (4) und des RKI (21) fordern aber, ohne dies explizit zu diskutieren, eine Meldung jedes HBsAg-positiven Mitarbeiters an eine Expertenkommission, die über das weitere Vorgehen entscheidet.

Nach unserer Auffassung sollte abgestuft vorgegangen werden. Zunächst muss der Betriebsarzt zusammen mit den Betroffenen herausfinden, ob eine Gefährdung von Patienten ausgeschlossen werden kann und ob dies auch in Zukunft der Fall sein wird. Dabei ist der Begriff der Gefährdung sinngemäß so wie in den DVV-Empfehlungen aus dem Jahr 1999 (4) zu bewerten. Also wird nicht jede "invasive Tätigkeit" wie z. B. Blutentnahme oder Endoskopie als "übertragungsträchtig" zu bewerten sein.

Wie in den Empfehlungen des Niedersächischen Landesgesundheitsamtes (NLGA) (16) niedergelegt, hat das Vertrauenverhältnis zwischen Betriebsarzt und Betroffenen Vorrang. Jedoch muss der Betriebsarzt (oder ein anderer Arzt des Vertrauens) den Betroffenen auf seine Verantwortung hinweisen, möglichen Schaden von Patienten und auch vom Arbeitgeber abzuwenden. Die Möglichkeiten einer Therapie zur Verminderung der Infektiosität sind zu prüfen, ebenso die Möglichkeiten zur Verringerung des Übertragungsrisikos. Eine Unterrichtung des Arbeitgebers ist hierbei wohl unerlässlich, erfordert aber die Befreiung von der Schweigepflicht. Wird bei Vorliegen eines Gefährdungspotentials die Befreiung von der Schweigepflicht nicht gewährt, ist zu prüfen, ob der Paragraph 34 des Strafgesetzbuches (rechtfertigender Notstand) anzuwenden ist und zu-

sätzliche lokale oder überregionale Experten zugezogen werden sollen. Diese könnten zunächst den Fall ohne Kenntnis der Person beurteilen. Wenn dann immer noch kein Einverständnis erzielt werden kann, ist der Amtsarzt zu informieren, der wohl ohne ein Expertengremium keine endgültige Entscheidung treffen wird.

1.11 Bewertung der Infektiosität von HBV-Trägern in medizinischen Berufen

Die deutschsprachige Gesellschaft für Virologie hat bereits 1992 vorgeschlagen, Tätigkeitsbeschränkungen bei HBV-Genomzahlen von über 100.000/ml auszusprechen, bei niedrigen Werten jedoch nicht, sofern ein stabiler HBsAg-Träger Zustand (vom Typ d) gegeben ist. Diese Empfehlung (6) ist von der DVV auf der Tagung der Ges. für Krankenhaushygiene in Dresden 2000 erneuert worden. Gestützt wird diese Empfehlung durch Erfahrungen in Großbritannien, wo seit 1992 die Hepatitis-B-Impfung und Überwachung sehr konsequent betrieben wird. Dort dürfen HBsAg- und HBeAg-positive Personen keine übertragungsträchtigen (exposure prone) Tätigkeiten ausüben. 1997 berichtete jedoch The Incident Investigation Team, dass 4 operativ tätige HBsAg-positive Mediziner doch Patienten angesteckt hatten, obwohl sie HBeAg-negativ waren. Alle vier Personen waren in einem empfindlichen Nukleinsäurehybridisierungstest positiv.
In einer neueren Arbeit von Corden et al. in der Gruppe von R. Tedder (1) werden sechs Chirurgen beschrieben, die bei negativem HBeAg-Befund HBV auf Patienten übertragen haben. Fünf der Chirurgen waren in einem Hybridisierungstest HBV-DNA-positiv, zwei davon aber nur grenzwertig (3×10^5 bzw. 7×10^5/mL) und ein Chirurg war nur in der PCR mit 6×10^4 (= $10^{4,8}$) Genomen/mL positiv. Drei der Chirurgen hatten sehr hohe Werte über 10^8/mL, wie man sie meist nur bei HBeAg-positiven HBV-Trägern kennt. Ob die drei niedrig virämischen Chirurgen auch zum Zeitpunkt der Übertragung so niedrige Werte hatten, ist nicht bekannt. In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe (28) wurde der zeitliche Verlauf der Virämie bei HBV-Trägern untersucht. Bei 60 von 87 anti-HBe positiven HBV-Trägern blieb die Virämie innerhalb von 2-17 Jahren gleich oder fiel ab, bei 27 war ein Anstieg zu verzeichnen, jedoch war nur bei drei Trägern ein Anstieg von Werten unter 10^5 Genome/mL auf Werte darüber zu verzeichnen. In

zwei Fällen wurden bei engmaschiger Verfolgung kurzzeitige Anstiege über 10^5/mL berichtet.
Die "National Health Service Executive" (15) in Großbritannien hat sich dafür entschieden, nicht nur einen negativen HBeAg-Befund, sondern auch einen HBV-DNA-Wert unter 10^3 Genomäquivalenten zu fordern, der in zwei speziellen Referenzlaboratorien einmal jährlich bestimmt werden muss. Dieser Auffassung hat sich mehrheitlich die Kommission des NLGA angeschlossen (16), während auf einer internationalen Konsensuskonferenz am 14. Oktober 2002 in London unter der Leitung von W. Carman dieser Wert für zu niedrig gehalten wurde und ein Wert von 10^4 Genomen/mL angemessener erschien. Wir halten den Grenzwert von 10^4/mL für besonders ungeeignet. In der verdienstvollen Arbeit von S. Corden et al. (1) zeigt sich, dass der Häufigkeitsgipfel der Virämie bei HBeAg-negativen HBV-Trägern um 10^4/mL liegt, so dass viele Probanden gerade darüber oder darunter liegen. Die in diesem Artikel angegebene Häufigkeitsverteilung legt nahe, abgestuft vorzugehen. Wie die britischen Studien (1, 28) zeigen, ist bei Werten zwischen 10^3 und 10^5 Genomen/mL das Übertragungsrisiko immer noch sehr klein, jedoch nicht mehr vernachlässigbar. Bei solchen Werten sollte eine Kommission prüfen, ob von der Tätigkeit des Betroffenen eine besonders hohe Übertragungsgefahr ausgeht und wie diese Gefahr verringert werden kann. Bei den bisherigen Berichten waren besonders Thoraxchirurgen, Kieferchirurgen und Gynäkologen in Übertragungen involviert (9). Besonders die Verwendung von Drähten mit scharfkantigen Enden sowie verletzungsträchtige Nähtechniken scheinen das Verletzungsrisiko stark zu erhöhen, könnten aber weitgehend vermieden werden. Doppelte Handschuhe mit einem Durchstichindikator können das Verletzungsrisiko mindern und eine dennoch stattgefundene kleine Verletzung deutlicher anzeigen. In diesem Fall wäre eine postoperative passive/aktive Impfung des Patienten eine sinnvolle Schutzmaßnahme. Unter Beachtung erhöhter Sicherheitsmaßnahmen sollte im Normalfall eine operative Tätigkeit weiter ermöglicht werden.
Bei Werten > 10^5/mL ist eine Therapie zu empfehlen. Mit Lamivudin und Adefovir stehen heute zwei gut verträgliche Arzneimittel zur Verfügung, die die Virämie um mehrere Zehnerpotenzen senken können. Gegen Adefovir ist noch keine Resistenz bekannt. Ein Problem ist allerdings die Tatsache, dass bislang die Erniedrigung der Infektiosität offiziell nicht als Indikation für eine Therapie angesehen wird, auch wenn dies in den Niederlanden bereits seit einigen Jahren praktiziert wird (24). Ausreichende

Erfahrungen in der Behandlung von HBV-Trägern mit relativ geringer Virämie (< 10^7/mL) ohne chronische Hepatitis gibt es nicht, jedoch ist es plausibel anzunehmen, dass eine niedrige Viruslast leichter auf Dauer zu unterdrücken ist als eine sehr hohe. Eine überregionale Studie hierzu wäre äußerst wünschenswert. Mit einem Grenzwert von 10^5/mL würde der Mehrzahl der HBV-Träger eine weitere Ausübung von (mäßig!) übertragungsträchtigen Eingriffen auch ohne Therapie möglich sein. Bei Corden et al. (1) hatten nur 47 % der Anti-HBe-positiven HBV-Träger Werte unter 10^3/mL, aber 93 % unter 10^5/mL. Dass ein solcher Grenzwert in der Praxis mit einer zufrieden stellenden Sicherheit vereinbar ist, kann der bereits oben erwähnte exemplarische Fall belegen: Ein HBV-positiver Thoraxchirurg mit 10^9/mL hatte nachweislich innerhalb zweier Jahre mindestens sechs seiner Patienten angesteckt (28), bevor er sich einer teilweise erfolgreichen Interferontherapie unterzog. Er durfte gemäß den damals (1992) noch gültigen Empfehlungen der DVV (12) weiterarbeiten, obwohl seine Virämie bei 10^6-10^7/mL verblieb. Eine schon Jahre später eingeleitete Rückverfolgung bei 2000 von ihm operierten Patienten ergab keinen Hinweis auf nur eine einzige HBV-Übertragung nach 1992.

1.12 Schlussbemerkung

Anfang 2003 waren noch keine einheitlichen bundesweit gültigen Empfehlungen zur Verhütung von HBV-Übertragungen von medizinischem Personal auf Patienten verfügbar. Ein Entwurf der Bundesministerien für Gesundheit und für Arbeit aus den Vorjahren befand sich in Überarbeitung durch die DVV. Inwieweit die in diesem Beitrag zusammengefassten Überlegungen berücksichtigt werden, muss abgewartet werden.
Ein geringes Restrisiko für den Patienten erscheint uns dann akzeptabel, wenn es nicht höher als das schon sehr niedrige Risiko durch Bluttransfusion ist. Demgegenüber ist das Risiko sich an anderen Quellen zu infizieren hundert bis tausendmal höher. Ein Sicherheits-Perfektionismus hinsichtlich der Berufstätigkeit niedrigvirämischer Mediziner erscheint nicht sinnvoll und ethisch nicht mit dem Recht auf freie Berufsausübung vereinbar.

Literatur

1. Corden S, Ballard AL, Ijaz S et al. (2003) HBV DNA levels and transmission of hepatitis B by health care workers. J Clin Virol 27: 52 - 58.
2. Courouce-Pauty AM (1983) Distribution of HBsAg subtypes in the world. Vox Sang 44: 197 - 211.
3. del Canho R, Grosheide PM, Schalm SW, de Vries RR, Heijtink RA (1994) Failure of neonatal hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. J Hepatol 20: 483 - 486.
4. Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e.V. (DVV) (1999) Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von Hepatitis-B-Virus durch infiziertes Personal im Gesundheitsdienst. Epidemiol Bull 30/99: 222 - 223.
5. Gerlich WH, Gesellschaft für Virologie, DVV (1992) Berufstätigkeit von HBs-Antigen-positiven Chirurgen. Dtsch med Wschr 117: 359 - 360.
6. Gerlich WH, Caspari G (2001) Hepatitis-B-Virus-Infektionen bei medizinischem Personal - Wie erkennen, wie beurteilen? In: Rabenau HF, Thraenhart O, Doerr HW (Hrsg) Nosokomiale Virusinfektionen – Erkennung und Bekämpfung. Lengerich et al., S. 120 - 129.
7. Gilbert N, Corden S, Ijaz S, Grant PR, Tedder RS, Boxall EH (2002) Comparison of commercial assays for the quantification of HBV DNA load in health care workers: calibration differences. J Virol Methods 100: 37 - 47.
8. Glück D (1999) Risiko der HIV-, HCV- und HBV-Übertragung durch Blutpräparate. Aktuelle Daten 1997 und 1998 aus der Studie zur Epidemiologie von HIV und Hepatitisinfektionen bei Blutspendern in Deutschland. Infusionsther Transfusionsmed 26: 335 - 338.
9. Hasselhorn HM, Hofmann F (1998) Nosokomiale Hepatitis-B-Virus-, Hepatitis C-Virus- und HIV-Infektionen durch infektiöses medizinisches Personal. Gesundheitswesen 60: 545 - 551.
10. Heermann KH, Gerlich WH, Chudy M et al. (1999) Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in two international reference plasma preparations. J Clin Microbiol 37: 68 - 73.
11. Hollinger FB (1996) Hepatitis B Virus. In: Fields BN (ed) Virology. 3rd ed. Philadelphia, pp 2739 - 2807.
12. Jilg W, Deinhardt F, Posch J, Maass G, Gerlich WH, Thomssen R (1988) Chronische HBsAg-Träger im Berufsleben. Deutsches Ärzteblatt 7: 366 - 368.
13. Kann M, Gerlich WH (1998) Hepatitis B. In: Collier LH, Topley WW, Wilson GS (eds) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 7, 9th ed. London, pp 745 - 773.

13a. Kirschberg O, Schüttler C, Repp R, Schaefer S (2004) A multiplex-PCR to identify hepatitis B virus genotypes A - F. J Clin Virol 29: 39 - 43.

14. Nassauer A (1999) Der Betriebsarzt im Spannungsfeld zwischen Schweigepflicht und Meldepflicht. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42: 481 - 485.
15. National Health Service Executive (2000) Hepatitis B-Infected Health Care Workers. Health Service Circular (HSC) 2000/020.
16. Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (2002) Empfehlungen zur Verhütung der nosokomialen Übertragung von HBV, HCV und HIV durch infiziertes Personal im Gesundheitswesen (www.nlga.niedersachsen.de/infekt/empfnoso.pdf).
17. Quint WG, Heijtink RA, Schirm J, Gerlich WH, Niesters HG (1995) Reliability of methods for hepatitis B virus DNA detection. J Clin Microbiol 33: 225 - 228.
18. Repp R, von Horsten B, Fischer HP, Gerlich WH, Lampert F (1993) Hepatitis B virus infection in children with cancer. Pediatr Infect Dis J 12: 620 - 621.
19. Repp R, Rhiel S, Heermann KH et al. (1993) Genotyping by multiplex polymerase chain reaction for detection of endemic hepatitis B virus transmission. J Clin Microbiol 31: 1095 - 1102.
20. Repp R, Seuchter C, Breitbach B, Lampert F, Gerlich WH (1994) Risk of hepatitis B virus transmission in school. Lancet 344 (8927): 961 - 962.
21. Robert Koch-Institut (1999) Zur Verhütung von Hepatitis-B-Virusinfektionen im Gesundheitsdienst. Epidemiol Bull 30/99: 221 - 222.
22. Robert Koch-Institut (2000) Ratgeber Infektionskrankheiten 17. Folge: Hepatitis B. Epidemiol Bull 33/2000: 263 - 267.
23. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Heermann K, Heath A (2001) Report on the WHO Collaborative Study to establish an International Standard for HBV DNA NAT assays. Vox Sang 80: 63 – 71.
24. Schalm SW, van Wijngaarden JK (2000) Doctor-to-patient transmission of viral hepatitis B: is it a problem, is there a solution. J Viral Hepat 7: 245 - 249.
25. Shikata T, Karasawa T, Abe K et al. (1977) Hepatitis B e antigen and infectivity of hepatitis B virus. J Infect Dis 136: 571 - 576.
26. The Incident Investigation Team and others (1997) Transmission of hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e-antigen. N Engl J Med 336: 178 – 184.
27. Thomssen R, Gerlich WH, Stamm B (1978) Hepatitis B: Its agents and course of infection. Preliminary result of a joint study. Bundesgesundheitsbl 21: 337 - 344.
28. Tedder RS, Ijaz S, Gilbert N et al. (2002) Evidence for a dynamic host-parasite relationship in e-negative hepatitis B carriers. J Med Virol 68: 505 - 512.
29. Ulrich PP, Bhat RA, Seto B, Mack D, Sninsky J, Vyas GN (1989) Enzymatic amplification of hepatitis B virus DNA in serum compared with infectivity testing in chimpanzees. J infect Dis 160: 37 - 43.

30. Uy A, Wunderlich G, Olsen DB, Heermann KH, Gerlich WH, Thomssen R (1992) Genomic variability in the preS1 region and determination of routes of transmission of hepatitis B virus. J Gen Virol 73: 3005 – 3009.
31. Webster GJ, Hallett R, Whalley SA et al. (2000) Molecular epidemiology of a large outbreak of hepatitis B linked to autohaemotherapy. Lancet 356 (9227): 379 – 384.