

Virushepatitis A bis E

Univ. Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Friedrich Hofmann

- Lehrstuhl für Arbeitsphysiologie,
Arbeitsmedizin und Infektionsschutz
- Bergische Universität Wuppertal
Fachbereich D - Abteilung für
Sicherheitstechnik
- Runder Tisch für betrieblichen Arbeits-
und Gesundheitsschutz in der Region
Hannover, 8. 2. 2013



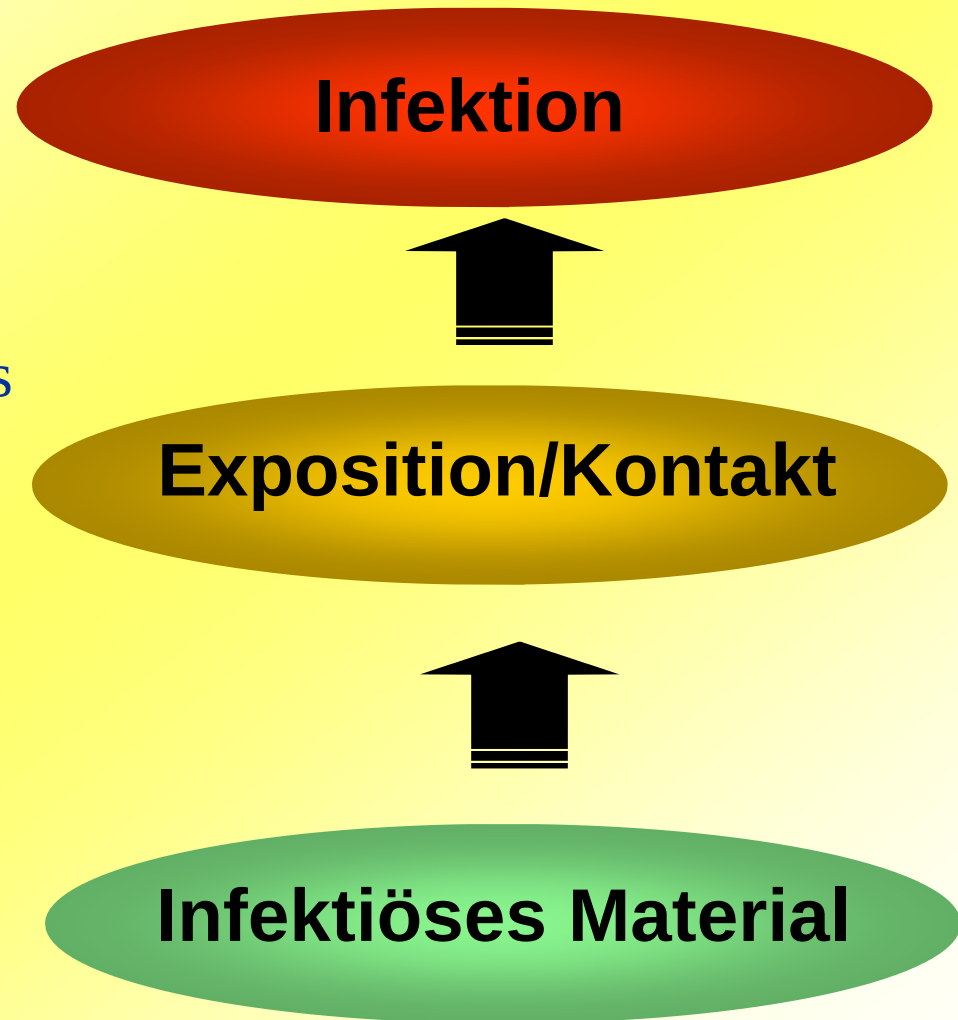
Prinzipien des Infektionsschutzes

- Schutzimpfung/PEP

- Vermeidung des Kontaktes

- Organisatorische Änderungen
- Sichere Instrumente
- PSA

- Ersatz des Stoffes ?



Inhalt

- Daten zur Häufigkeit
- Arbeitsmedizinische Vorsorge
- Basisdaten zu den einzelnen Erkrankungen
- Hepatitis A
- Hepatitis E
- Hepatitis B/D
- Hepatitis C
- Postexpositionsprophylaxe

Daten zur Virushepatitis

- 2012 gemäß Infektionsschutzgesetz gemeldete Fälle von Virushepatitis, Stand: 22. 1. 2013 (Fälle 2001)
- Hepatitis A: 828 (2.277)
- Hepatitis B: 661 (2.428)
- Hepatitis C: 4.880 (4.382)
- Hepatitis D: 17 (9)
- Hepatitis E: 374 (31)
- Gesamt: 6.760 (9.127)

Virushepatitiden

- Die Virushepatitiden werden heute in fünf Gruppen eingeteilt: Hepatitis A, B, C, D (auch Delta-Hepatitis) und E
- Die Erreger der Hepatitiden A (HAV) und E (HEV) werden enteral, die der Hepatitiden B (HBV), C (HCV) und D (HDV) parenteral übertragen
- Beim Erreger der Hepatitis B handelt es sich um ein DNA-Virus, während die übrigen Hepatitisviren zu den RNA-Viren zählen.
- Das Hepatitis G-Virus (auch GBVC) kann noch nicht mit Sicherheit als humanpathogen eingestuft werden.
- Ein Teil der Transfusionshepatitiden wird durch einen (oder mehrere?) heute noch nicht bekannten Erreger verursacht.

Hepatitis	A	B	C
Nucleinsäure	RNA	DNA	RNA
Übertragungsweg	enteral	parenteral	parenteral
akute Symptomatik	häufig ikterisch, in 15% zweiphasig, protrahiert	je nach Immunstatus ca. 30%	- 20% (immunkompetente Erwachsene), sonst niedriger
akute Letalität (%)	< 50 J. ca. 0,25 > 50 J. 2,7 chron. HBV Infizierte 11,7	um 1	< 1
Chronifizierung (%)	nein	- 90 (Neugeborene) - 10 (Erwachsene)	- 100 (Neugeborene) - 85 (Erwachsene)
med. Therapie		Interferon, Lamivudin, weitere Chemotherapeutika	Interferon, Ribavirin, weitere Chemotherapeutika
Schutzimpfung	Totimpfstoff	gentechnischer Totimpfstoff	kein Impfstoff verfügbar
passive Immunisierung	möglich	möglich	nicht möglich

Hepatitis	D	E	HGV-Infektion
Nucleinsäure	defekte RNA	RNA	RNA
Übertragungsweg	parenteral mit Hilfe von HBV	enteral	parenteral
akute Symptomatik	Koinfektion akut protrahiert	häufig ikterisch	selten
akute Letalität (%)	?	Gravidität: hoch im 3. Trimenon	selten
Chronifizierung (%)	Superinfektion - 90 Koinfektion ca. 2	nein	nein
med. Therapie	Interferon, ggf. andere Chemotherapeutika	?	?
Schutzimpfung	Prävention der Koinfektion mit Hepatitis B Impfstoff	gentechnischer Totimpfstoff nicht im Handel	-
passive Immunisierung	zur Prävention der Koinfektion möglich, jedoch nicht möglich zur Prävention der Superinfektion	nicht abschließend erprobt	-

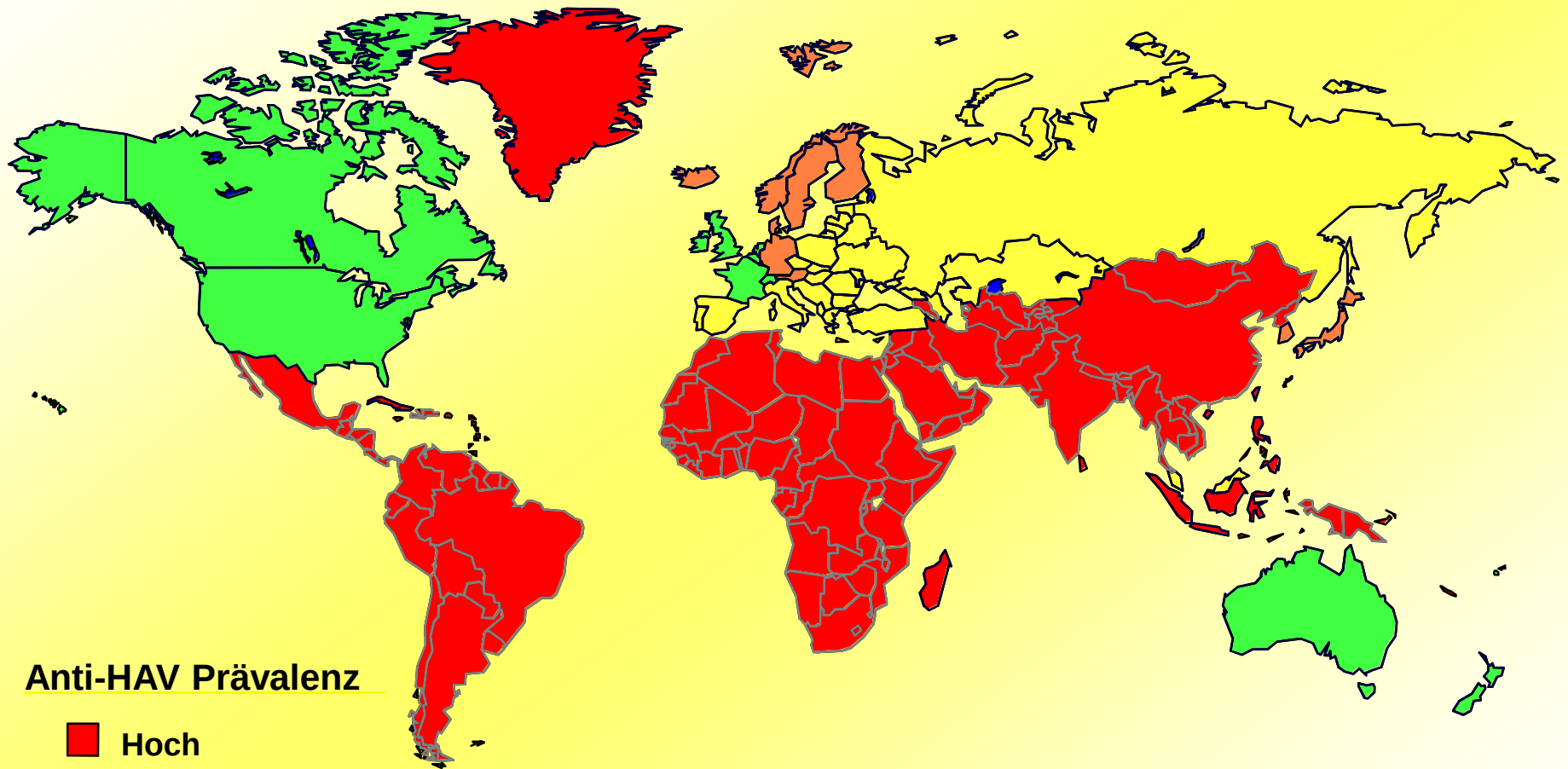
Arbeitsmedizinische Vorsorge 1

- ArbMedVV Anhang Teil 2
- derzeit in Überarbeitung
- bisherige Vorschriften
- Hepatitis A:
- Einrichtungen für Behinderte
- Kinderstationen
- Stuhllaboratorien
- Kläranlagen, Kanalisation
- Forschungseinrichtungen, Labore

Arbeitsmedizinische Vorsorge 2

- Hepatitis B und Hepatitis C
- Einrichtungen zur medizinischen Untersuchung, Behandlung und Pflege/Behinderteneinrichtungen
- incl. Bereiche zur Versorgung dieser Einrichtungen
- Notfall- und Rettungsdienste
- Pathologie
- Forschungseinrichtungen, Labore
- Keine Regelungen für Hepatitis D, Hepatitis E

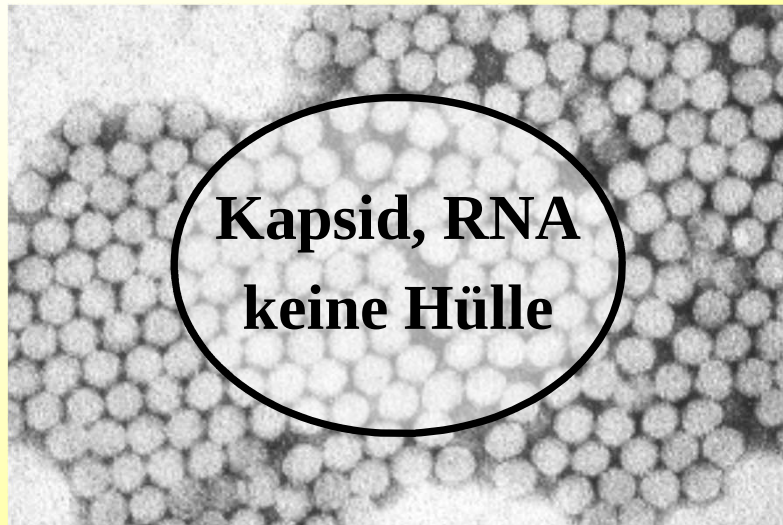
Geographische Verteilung von HAV-Infektionen



Anti-HAV Prävalenz

- Hoch
- Mäßig
- Niedrig
- Sehr niedrig

Hepatitis A-Virus



Hohe Stabilität

Toleranz:

$\leq 1\text{h } 60^\circ\text{C}$

**≤ 4 Wochen Raumtemperatur
gewöhnliche Detergentien**

Inaktivierung:

$\geq 1\text{h } \geq 100^\circ\text{C} / \geq 20\text{min. } \geq 121^\circ\text{C (Autoklav)}$

UV-Strahlung

Formalin(-haltige) Desinfektion

Seit 1992 Prävention durch Schutzimpfung möglich

Hepatitis A: altersspezifische Letalität

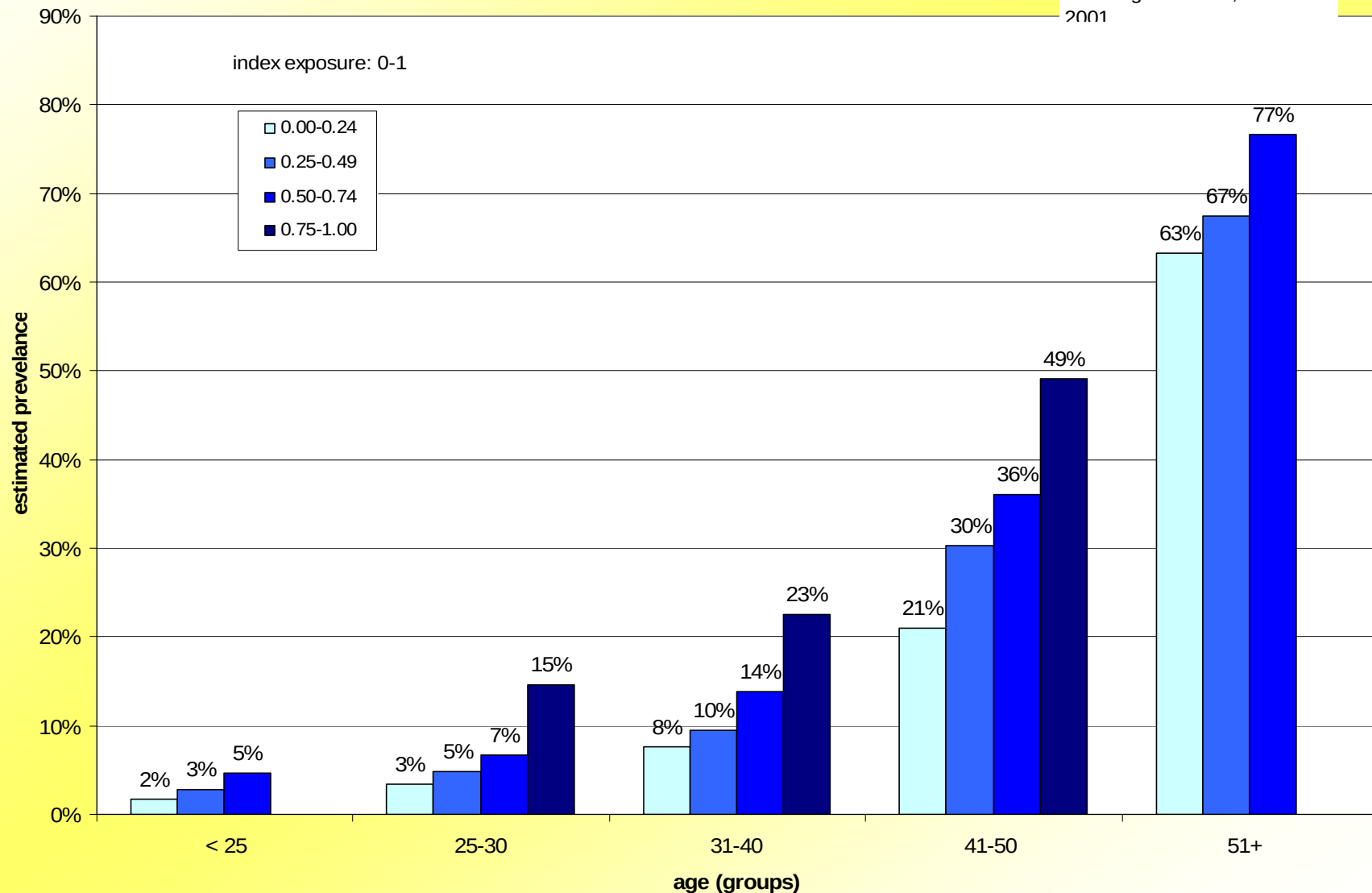
Altersgruppe (Jahre)	Letalität (pro 1.000)
<5	3.0
5-14	1.6
15-29	1.6
30-49	3.8
>49	17.5
Total	4.1

Quelle: CDC, Viral Hepatitis Surveillance Program, 1983-1989
N = 115.000

Anti HAV-Seroprevalenz bei Kanalarbeitern

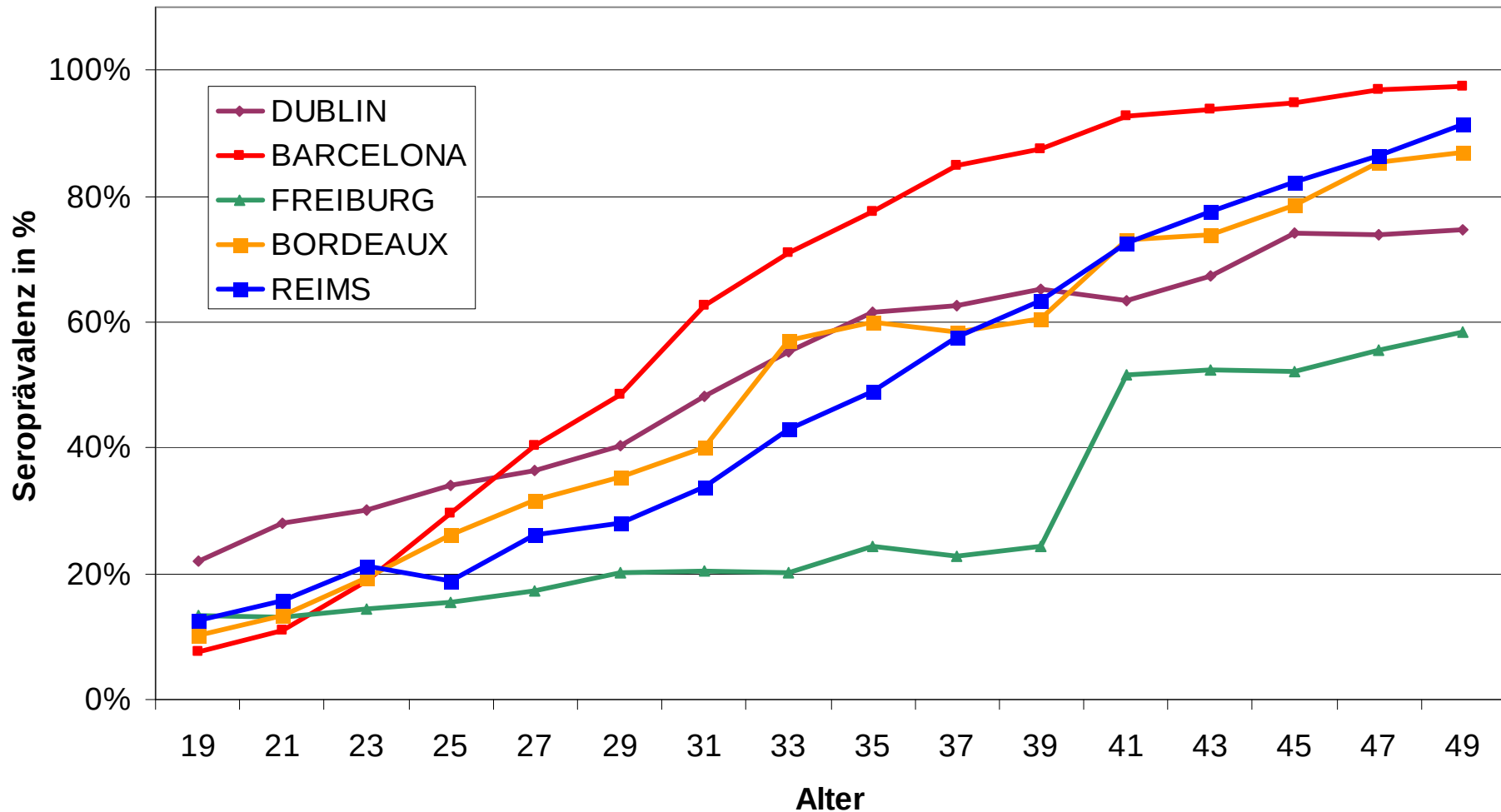
estimated anti HAV seroprevalence by age
and task-related exposure (index 0-1, grouped)

N=268 (only persons
grown up in Germany)
Nuebling /Hofmann, IAEOH
2001



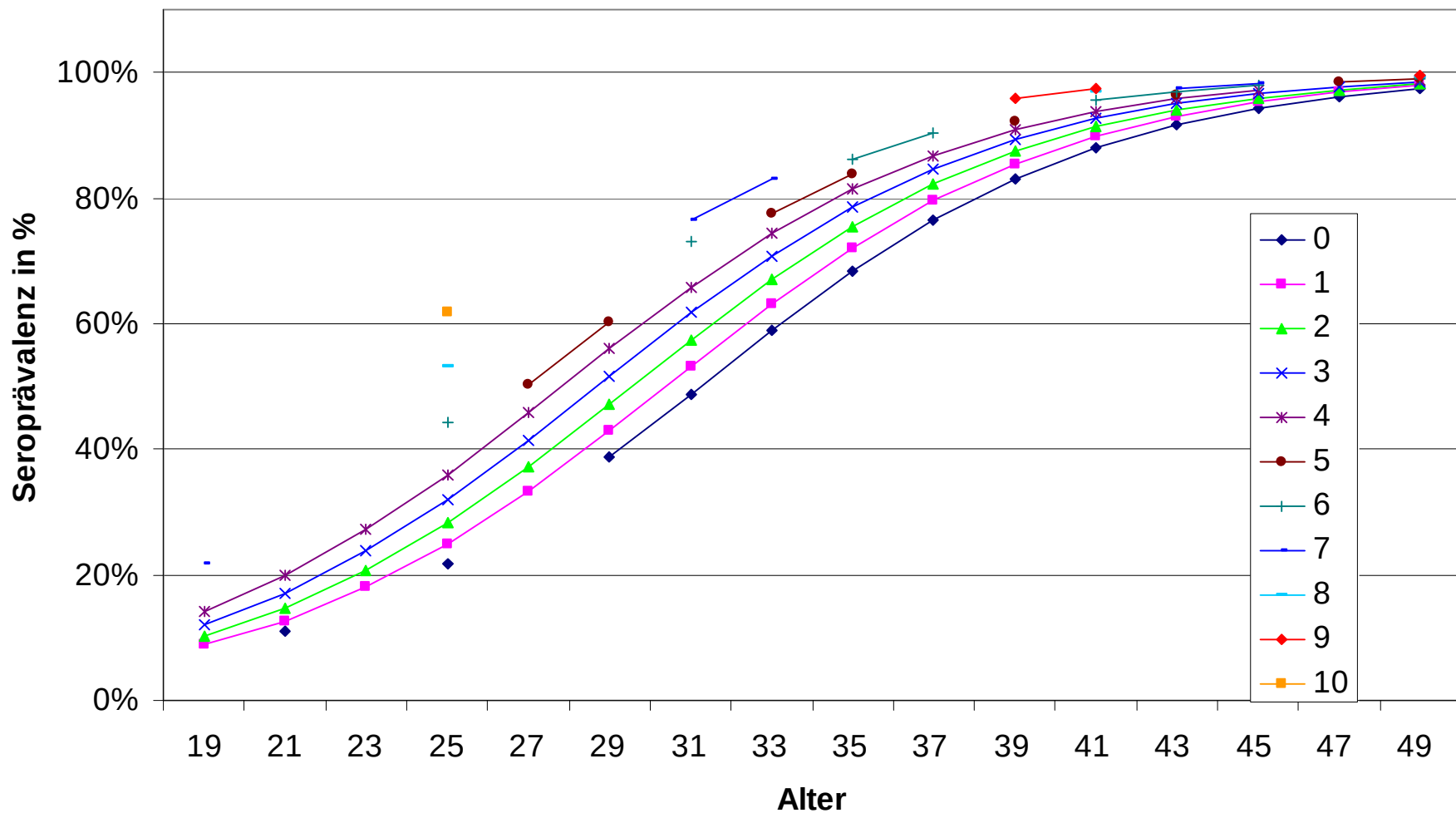
Anti HAV-Epidemiologie

**Europäische Hepatitis A Studie: Geschätzte
anti HAV Seroprävalenz nach Land / Stadt**



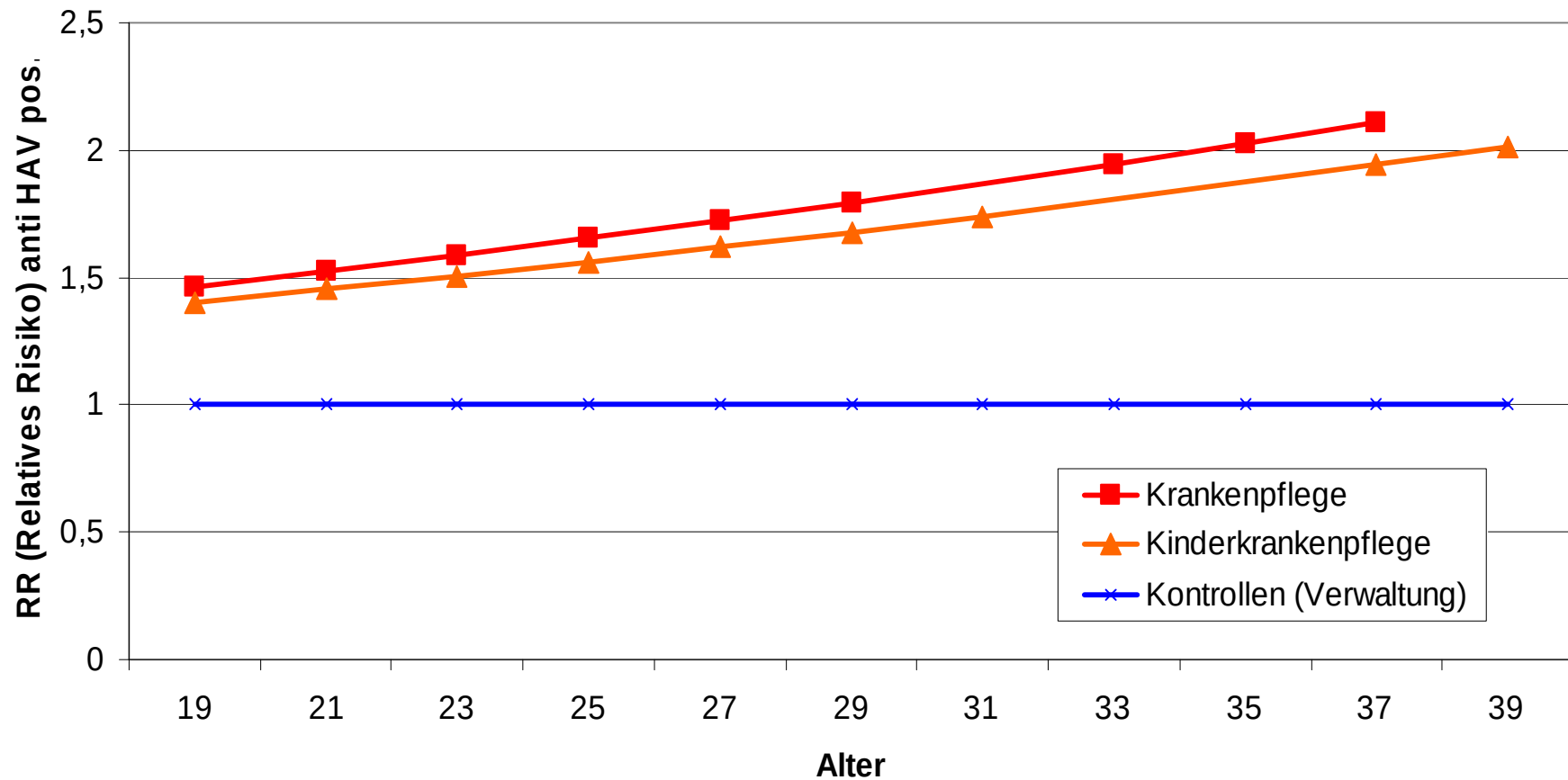
Anti HAV-Epidemiologie

**Barcelona: Geschätzte anti HAV Seroprävalenz
nach Alter und Zahl der Geschwister**

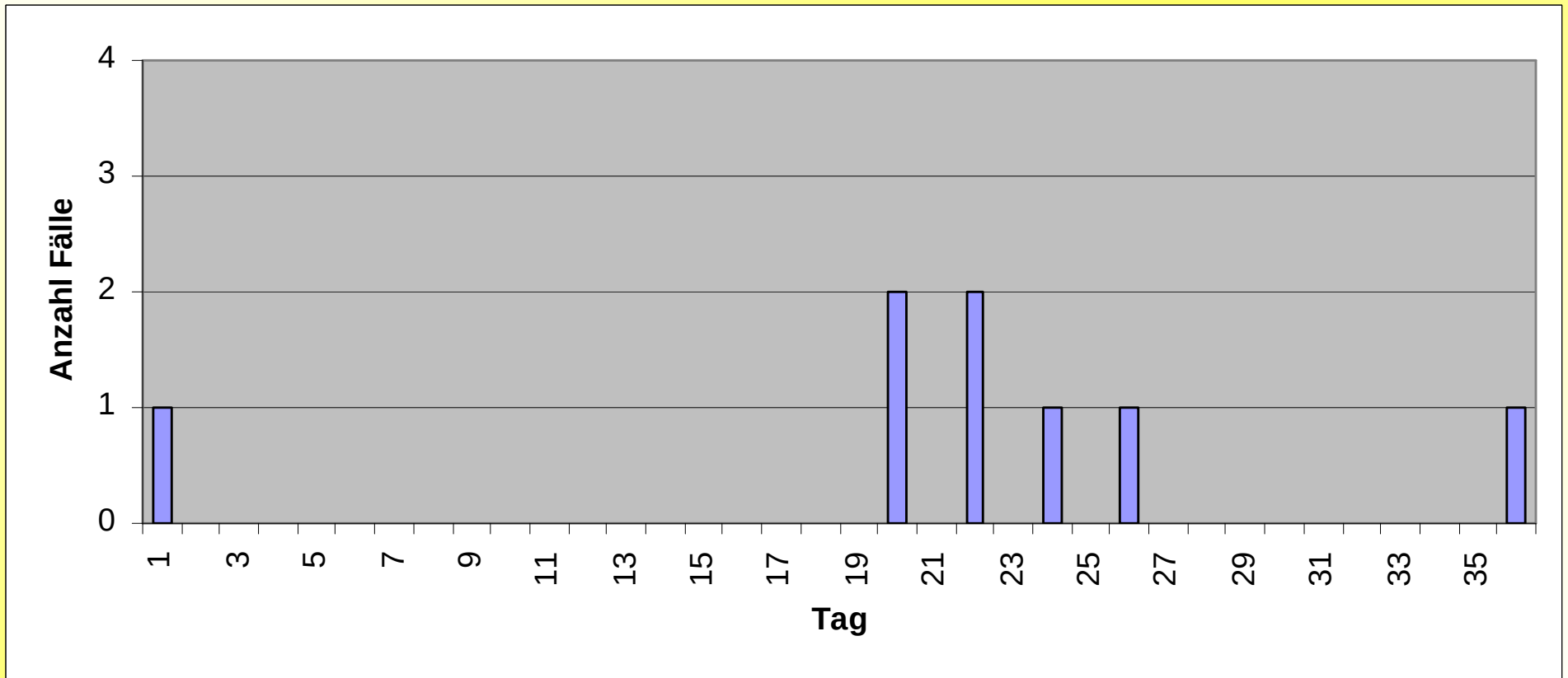


Anti HAV-Epidemiologie

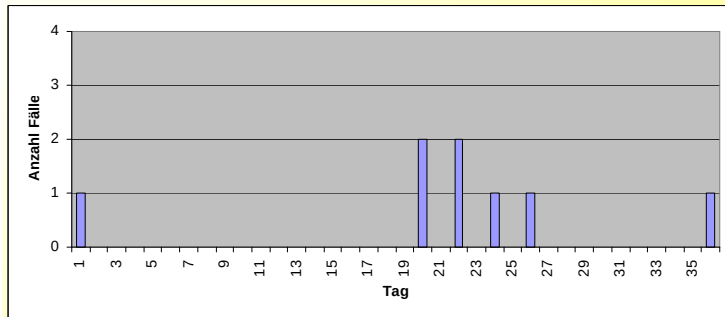
Freiburg: Relatives Risiko (anti HAV pos., geschätzt) nach Alter und Berufsgruppe (stratifiziert: Kinderzahl = 0, Geschwisterzahl = 1)



HA-Ausbruch in einem Krankenhaus der Maximalversorgung



HA-Ausbruch in einem Krankenhaus



- 6 Fälle im Universitätsklinikum
- Ebenfalls 6 Fälle in Stadtkreis und Umland
- Keine Beziehung der Betroffenen untereinander
- Kein Auslandsaufenthalt
- Betroffene nur im Einzugsbereich der Zentralküche 1 (Patientenküche)
- Keine Erkrankungen im Personalkasino oder im Einzugsbereich der Zentralküche 2
- Indexfall Zentralküche 1: Koch

Hepatitis A Impfprophylaxe

- Keine Antikörperbestimmung nach abgeschlossener Grundimmunisierung notwendig
- Dauer des Impfschutzes vermutlich > > 10 Jahre
- Indikationsimpfung in Deutschland, in der Schweiz und in Österreich – hier allerdings mit sehr weit gefasstem Wortlaut:
- „Kindern wird vor dem Eintritt in Gemeinschaftseinrichtungen, Erwachsenen, die berufsbedingt ein erhöhtes Expositionsrisiko haben, die Impfung besonders empfohlen, ebenso Personen mit chron. Lebererkrankung, Personen bei Kontakt mit Hepatitis Erkrankten bzw. Virus-Ausscheidern“

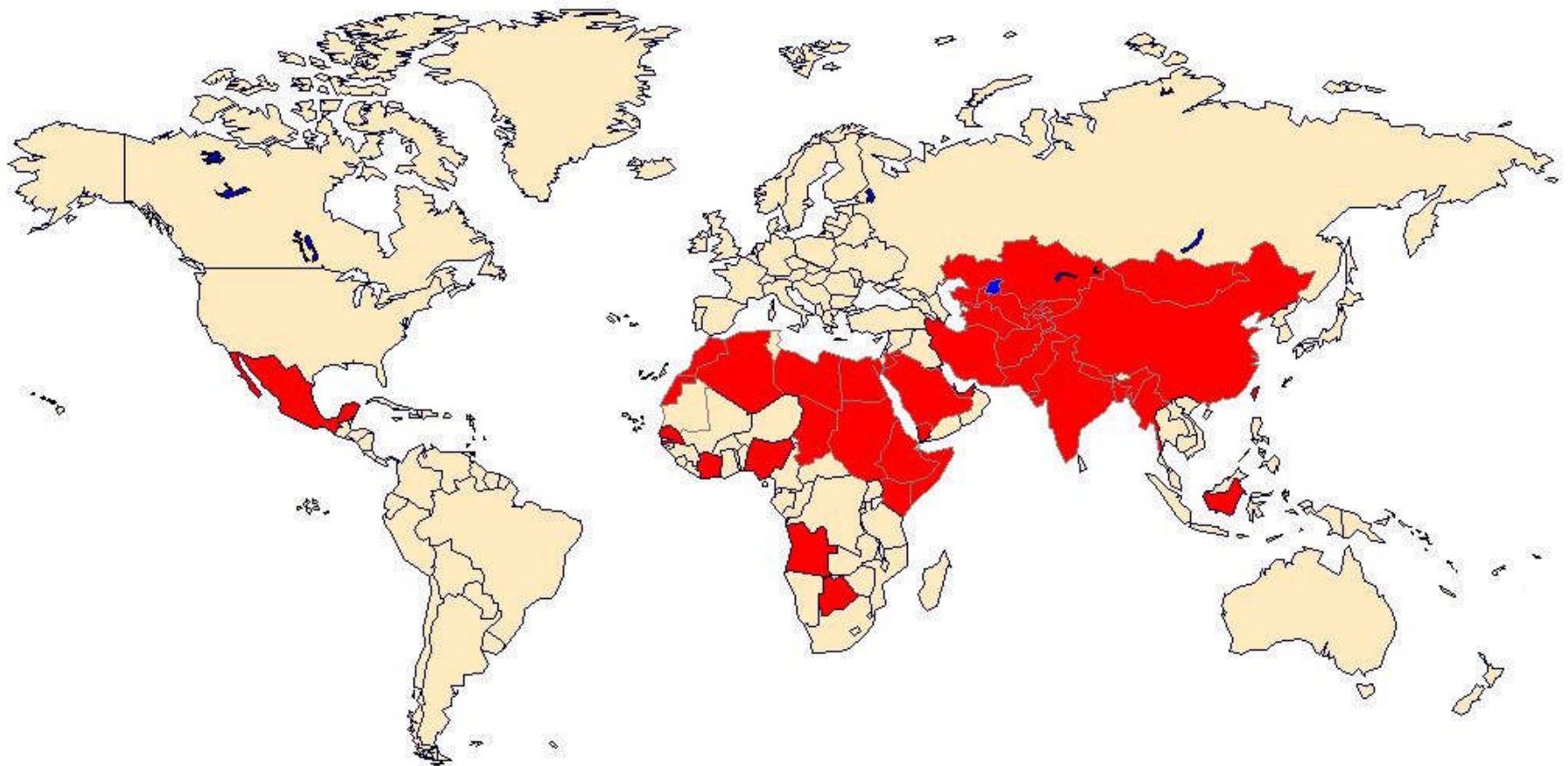
Hepatitis A Impfprophylaxe

- *Arbeitsmedizinisch orientierte Impfeempfehlungen*
- *Durch Kontakt mit möglicherweise infiziertem Stuhl Gefährdete inkl. Auszubildende, Studenten*
- *Kanalisations- und Klärwerksarbeit mit Abwasserkontakt*
- *Tätigkeit (inkl. Küche und Reinigung) in Kindertagesstätten, Kinderheimen u.Ä.*
- *Gesundheitsdienst (inkl. Küche, Labor, technischer und Reinigungs- bzw. Rettungsdienst, psychiatrische und Fürsorgeeinrichtungen, Behindertenwerkstätten, Asylbewerberheime)*

Hepatitis E

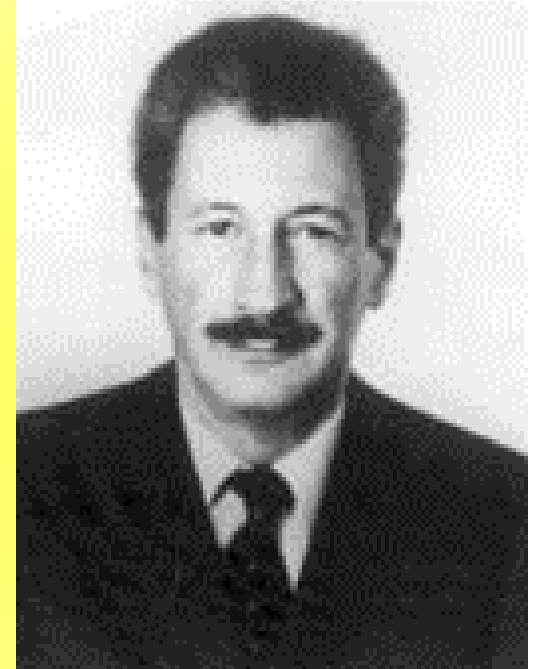
Geographic Distribution of Hepatitis E

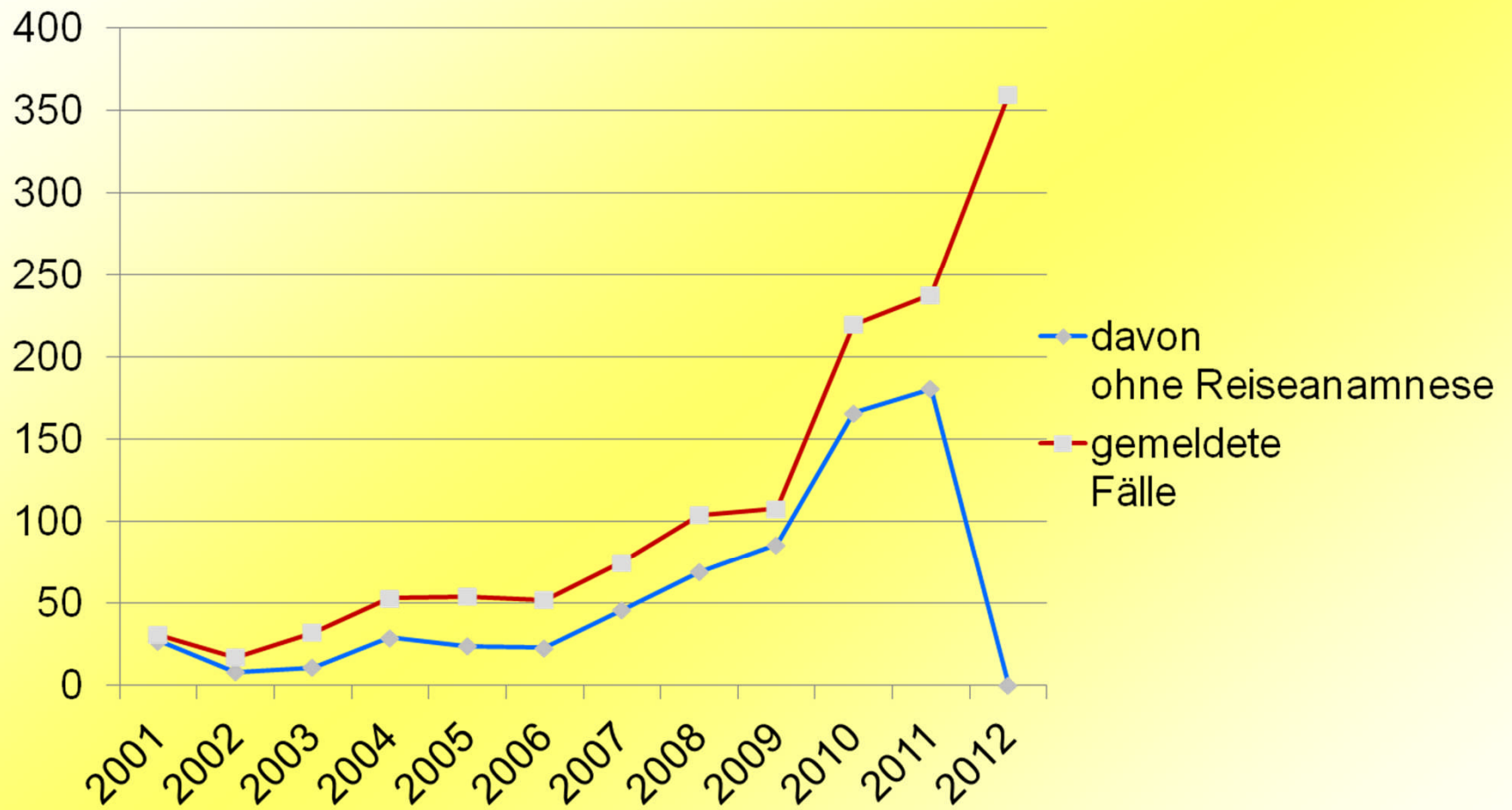
Outbreaks or Confirmed Infection in >25% of Sporadic Non-ABC Hepatitis



Hepatitis E

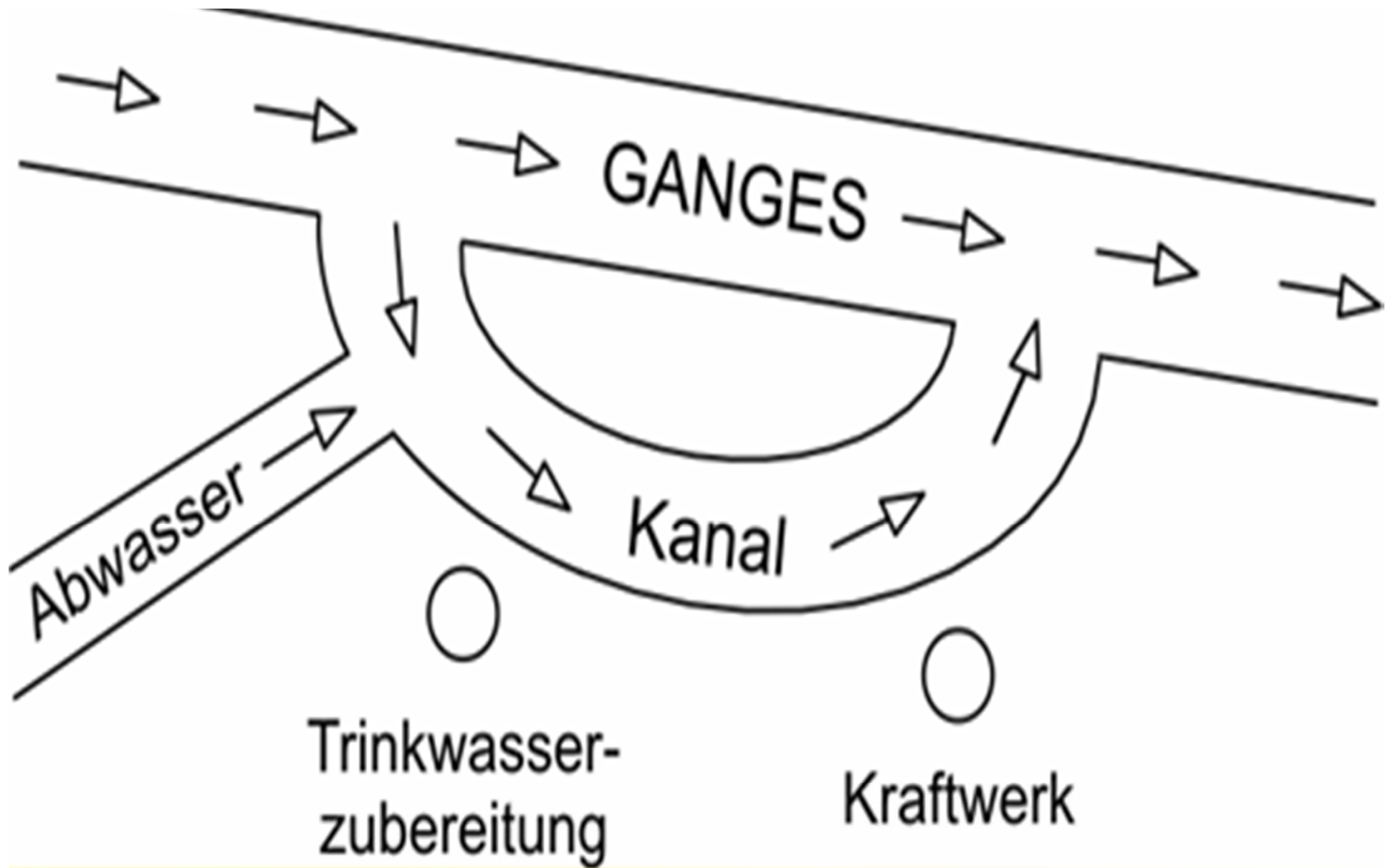
- In Deutschland Seroprävalenz im Mittel ca. 15 %, deshalb Annahme von bis zu
- 150.000 Infektionen/Jahr
- Meldung von > 300 Erkrankungsfällen/Jahr mit
- steigender Tendenz
- Erregerreservoir u.a. Wild- und Hausschweine





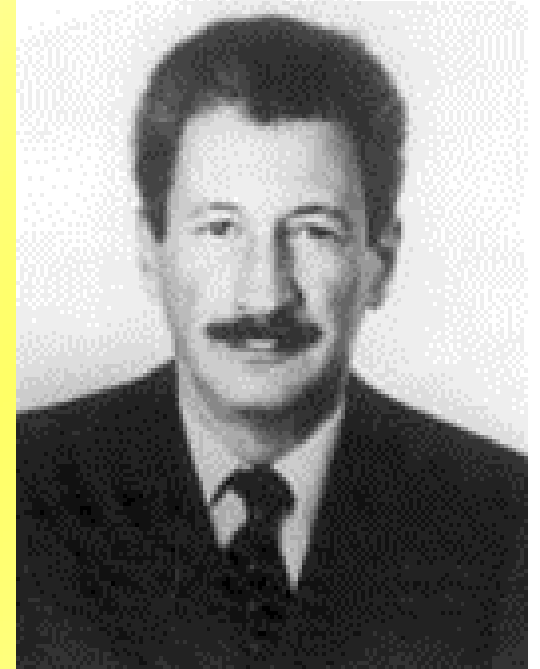
Hepatitis E-Epidemien

Ort	Jahr	Fälle	Höchste Inzidenz (Alter)	Mortalität infizierter Schwangerer
Neu-Delhi (Indien)	1955/6	29.000	15 – 39	10,5
Mandalay (Burma)	1976/7	20.000	16 – 30	18
Kathmandu (Nepal)	1973/4	10.000	20 – 39	hoch
	1981/2	6.000	15 – 34	21
Algerien	1980/1	788	n.a.	100
Kirgisien/UdSSR	1955/6	10.812	n.a.	18
Kanpur (Indien)	1990/1	79.091	20 - 29	n.b.



Hepatitis E-Ausbruch Kanpur 1990/91

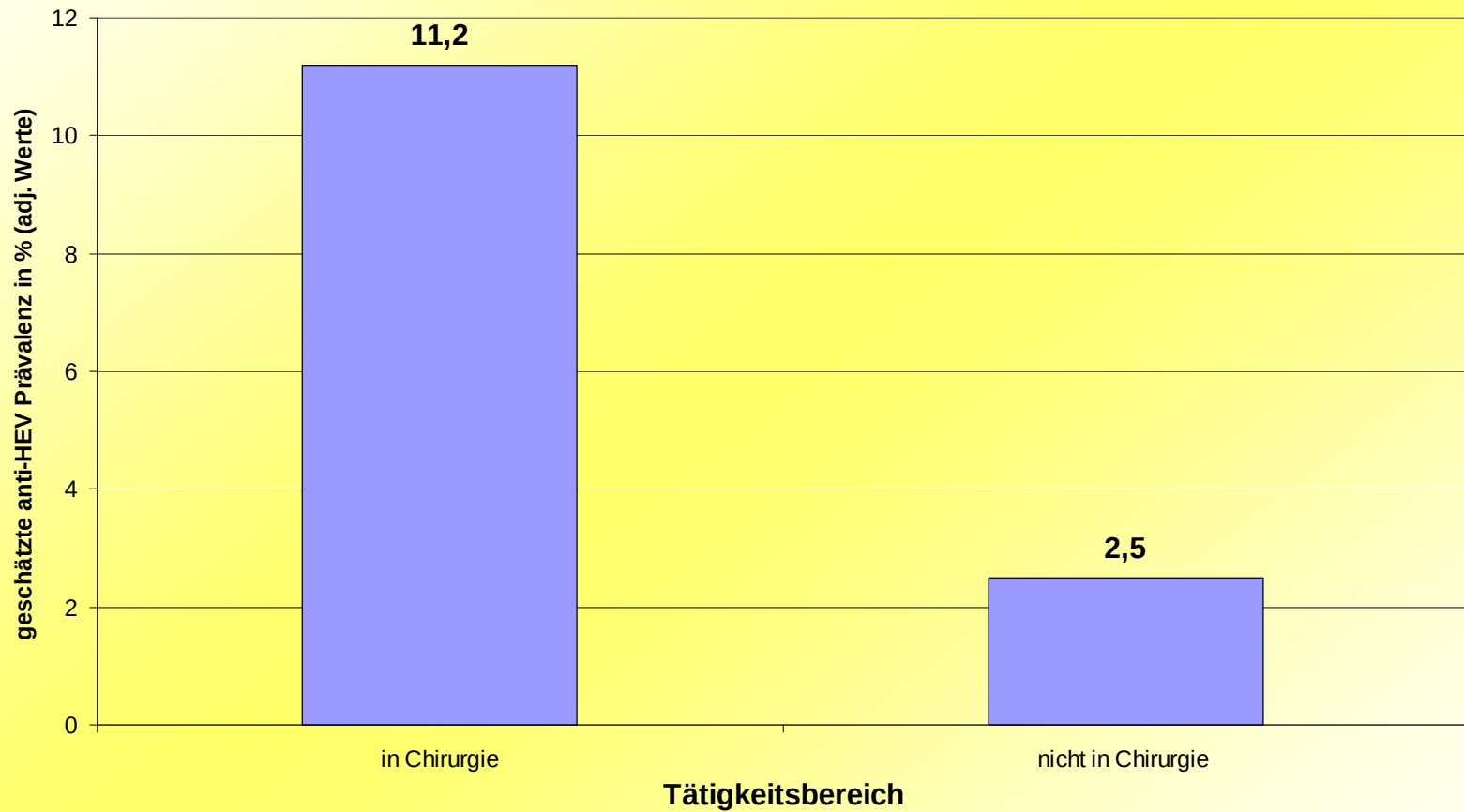
Hepatitis E-BK?



- Berufsbedingter Auslandsaufenthalt
- Chirurgisches Personal?
- Kanalarbeiter?
- Schlachthofmitarbeiter?
- Tierzüchter?

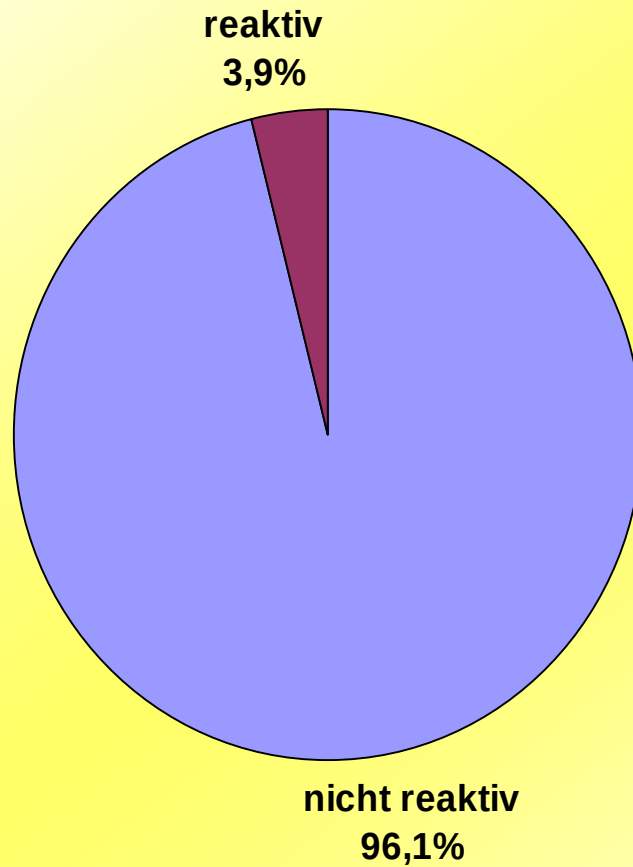
Hepatitis E-BK?

Anti-HEV Prävalenz und Tätigkeit in Chirurgie

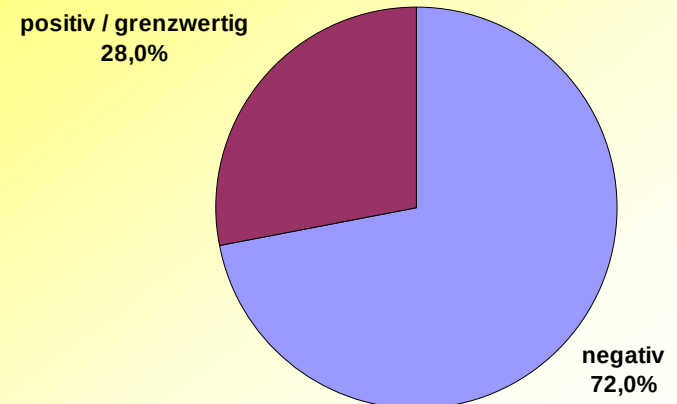


Hepatitis E-Studie

Seroprävalenz Anti-HEV



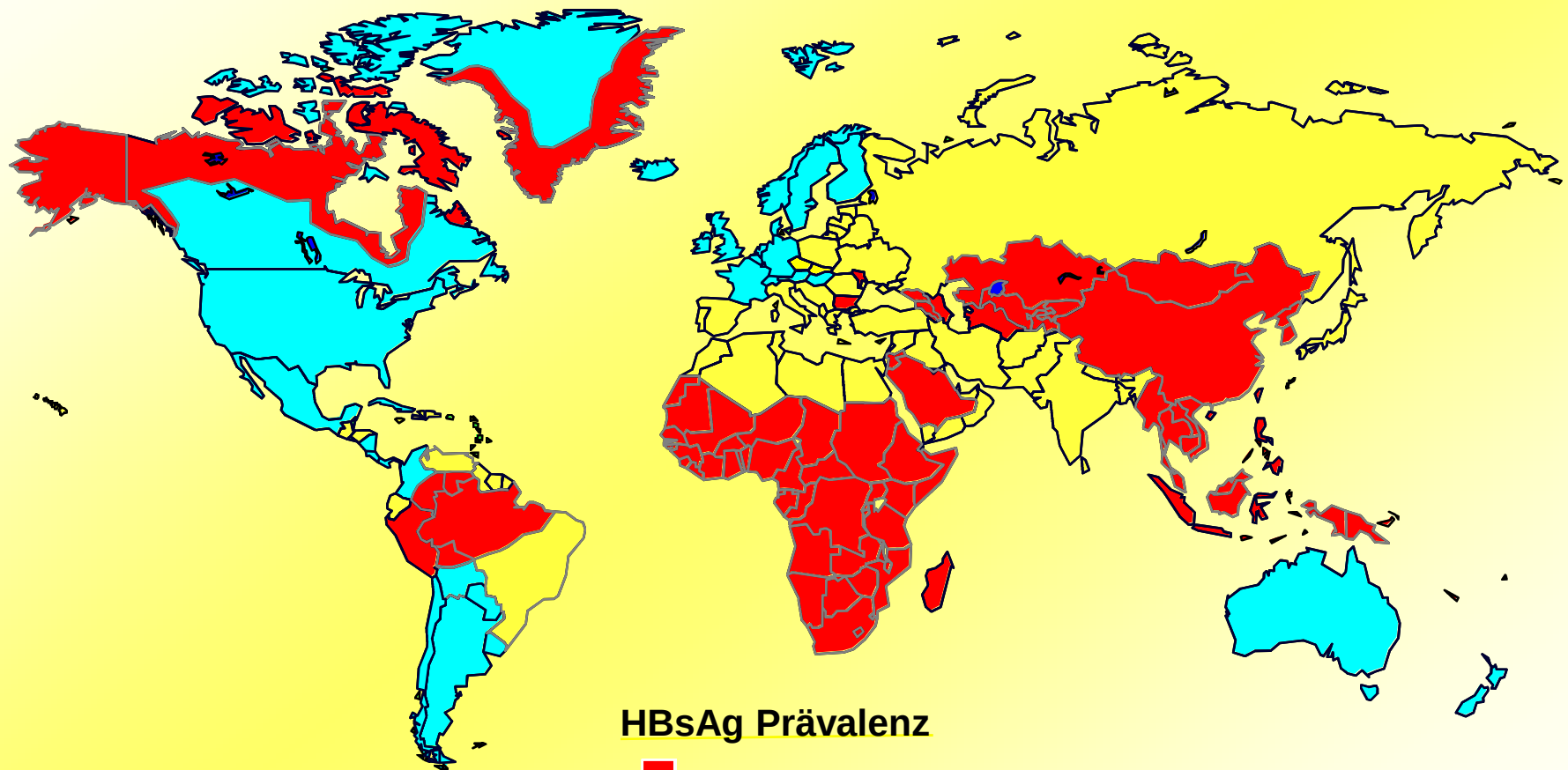
Seroprävalenz Anti-HAV

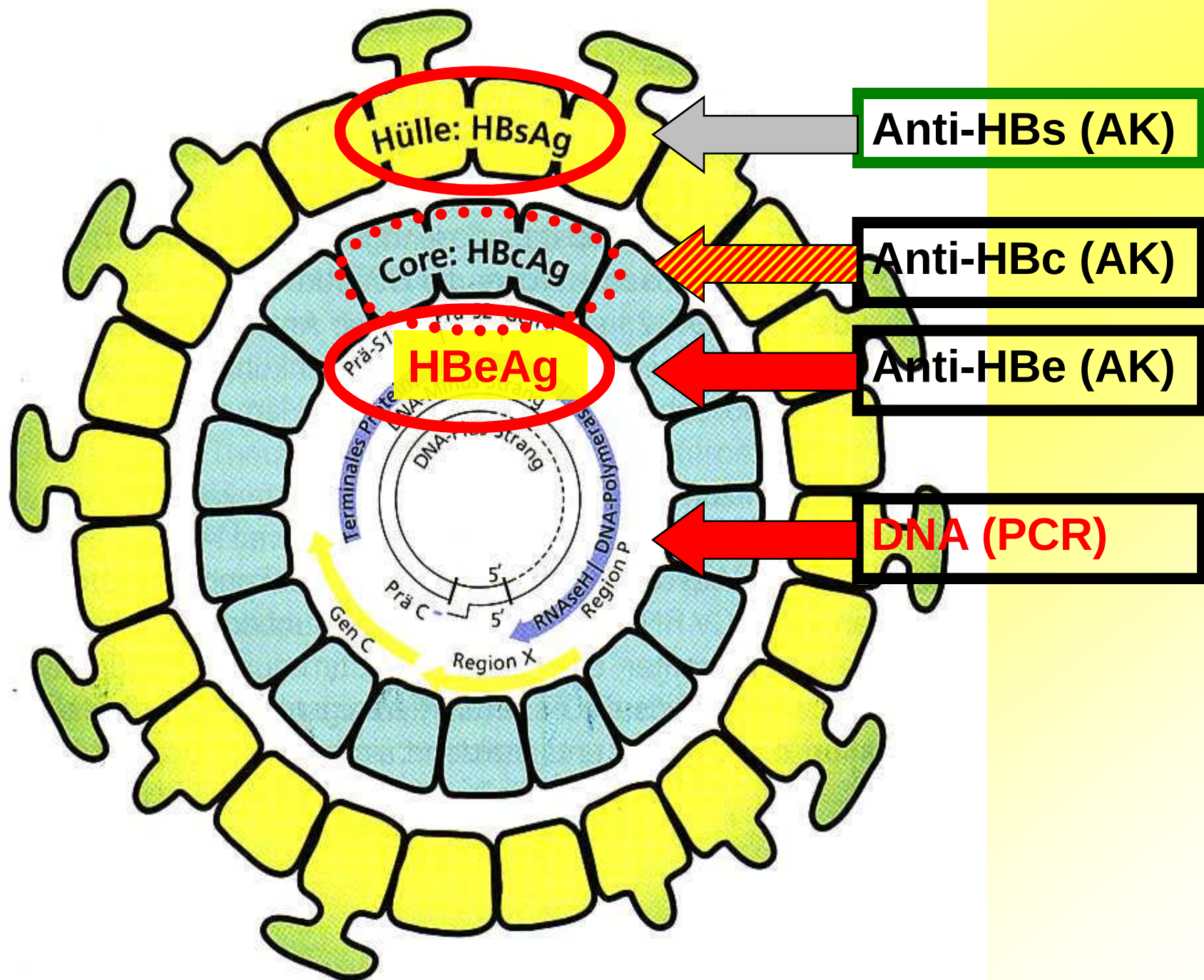


H(BCD)V: Übertragung

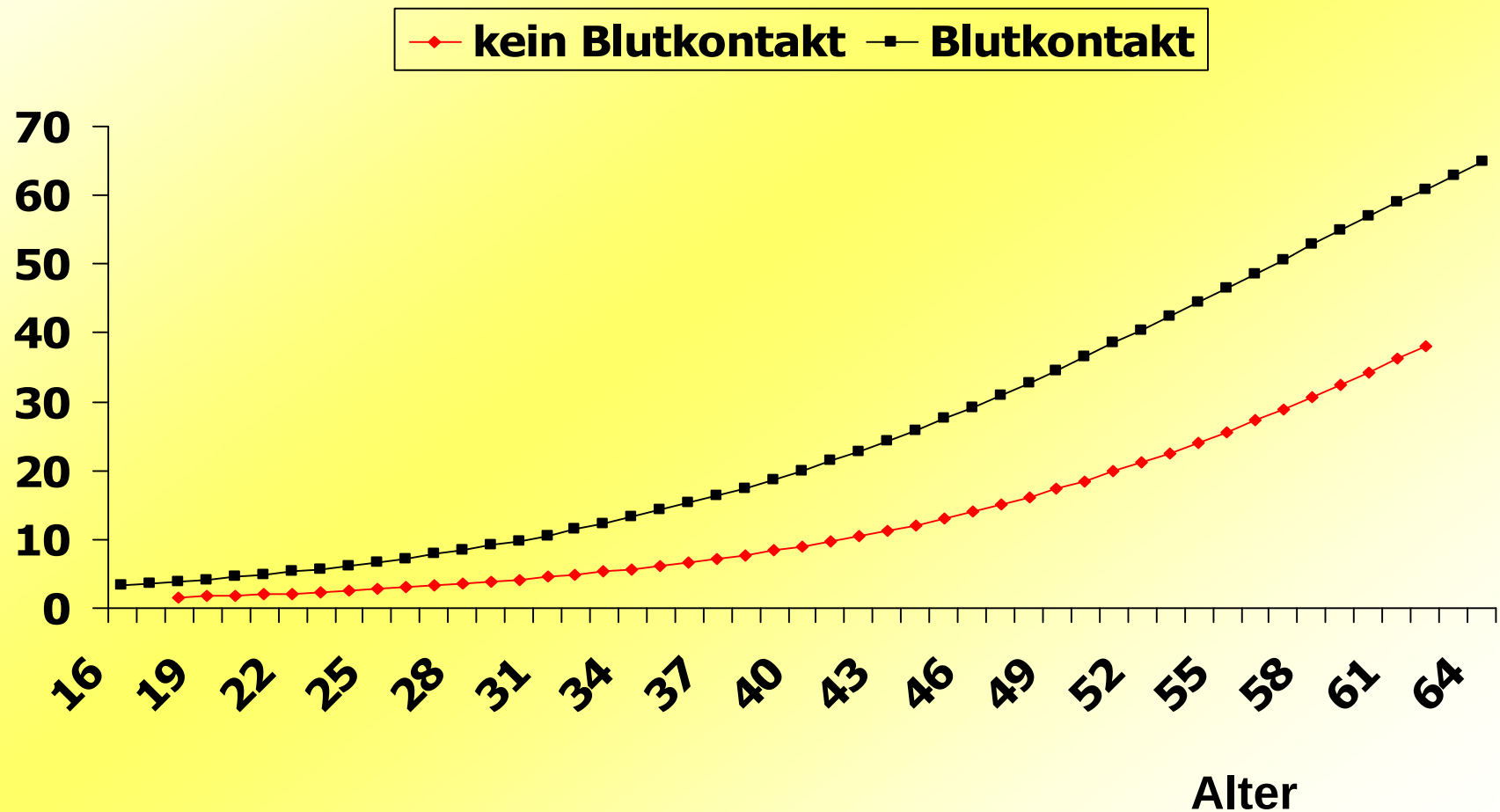
- grundsätzlich Übertragung auf alle nicht Immunen/Geimpften möglich, bei HDV nur simultan zusammen mit HBV oder konsekutiv auf (chronisch) HBV-Infizierte
- Blutprodukte, Transfusionen
- Transplantation
- i.v.-Drogen-Gebrauch
- Hämodialyse (Jahre der Behandlung)
- Akzidentelle Nadelstiche
- Verletzungen mit scharfen Gegenständen
- Sexualkontakte
- Haushaltskontakte
- Perinatal: Kinder infizierter Mütter

Epidemiologie des Hepatitis B-Virus





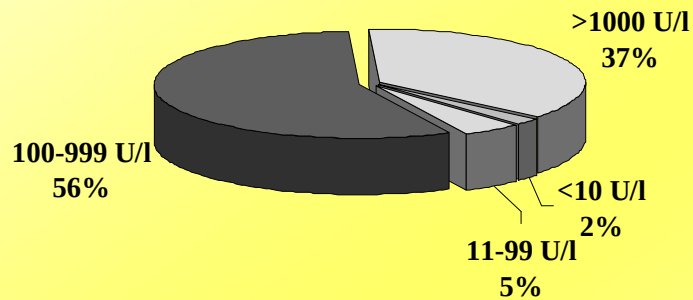
Geschätzte Anti- HBc/s-Prävalenz bei nicht geimpften Beschäftigten ohne (z.B. Verwaltung) und mit (z.B. Krankenpflegepersonal) Blutkontakt auspartialisiert nach Alter ($p < 0.01$)



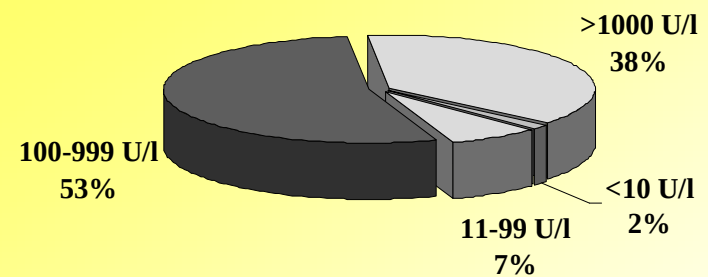
Risiko bei einer Exposition gegenüber Blut damit signifikant höher

Verteilung von postvakzinalen Anti-HBs-Werten bei 4916 Personen (nach Geschlecht)

weiblich n= 2957

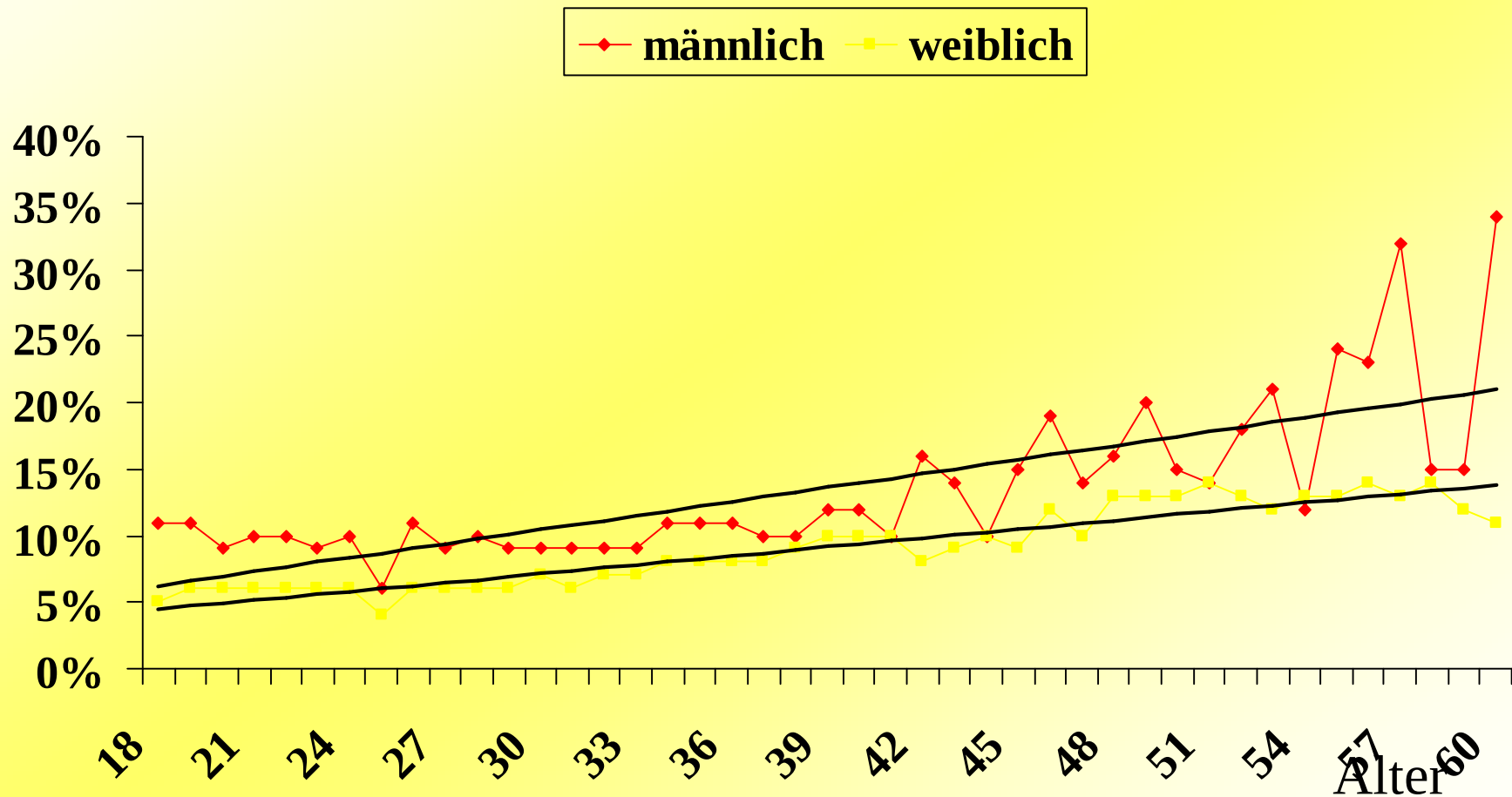


männlich n=1959



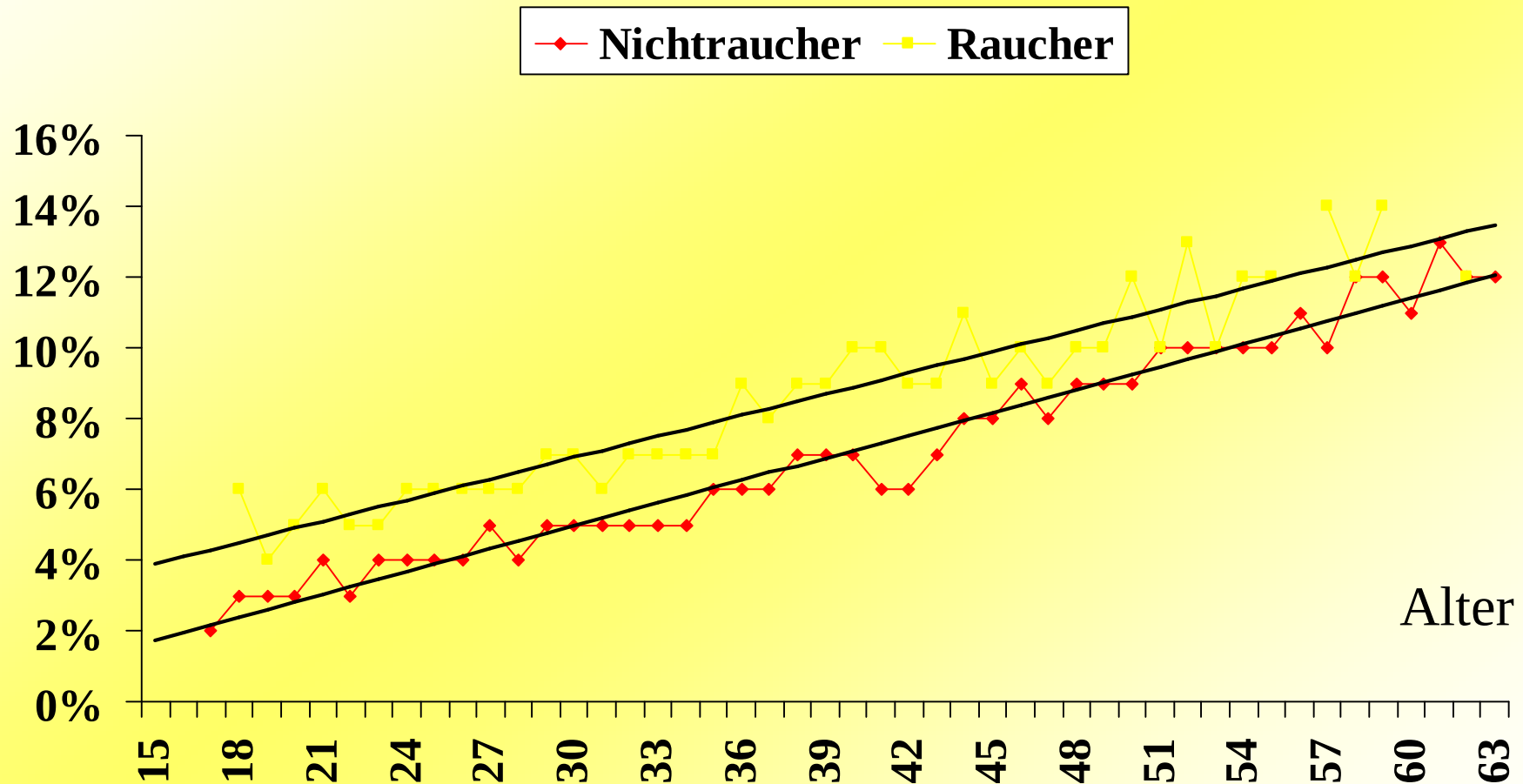
Geschätzte Low/Non-Response-Prävalenz nach HB-Grundimmunisierung nach Alter und Geschlecht

n = 4.916

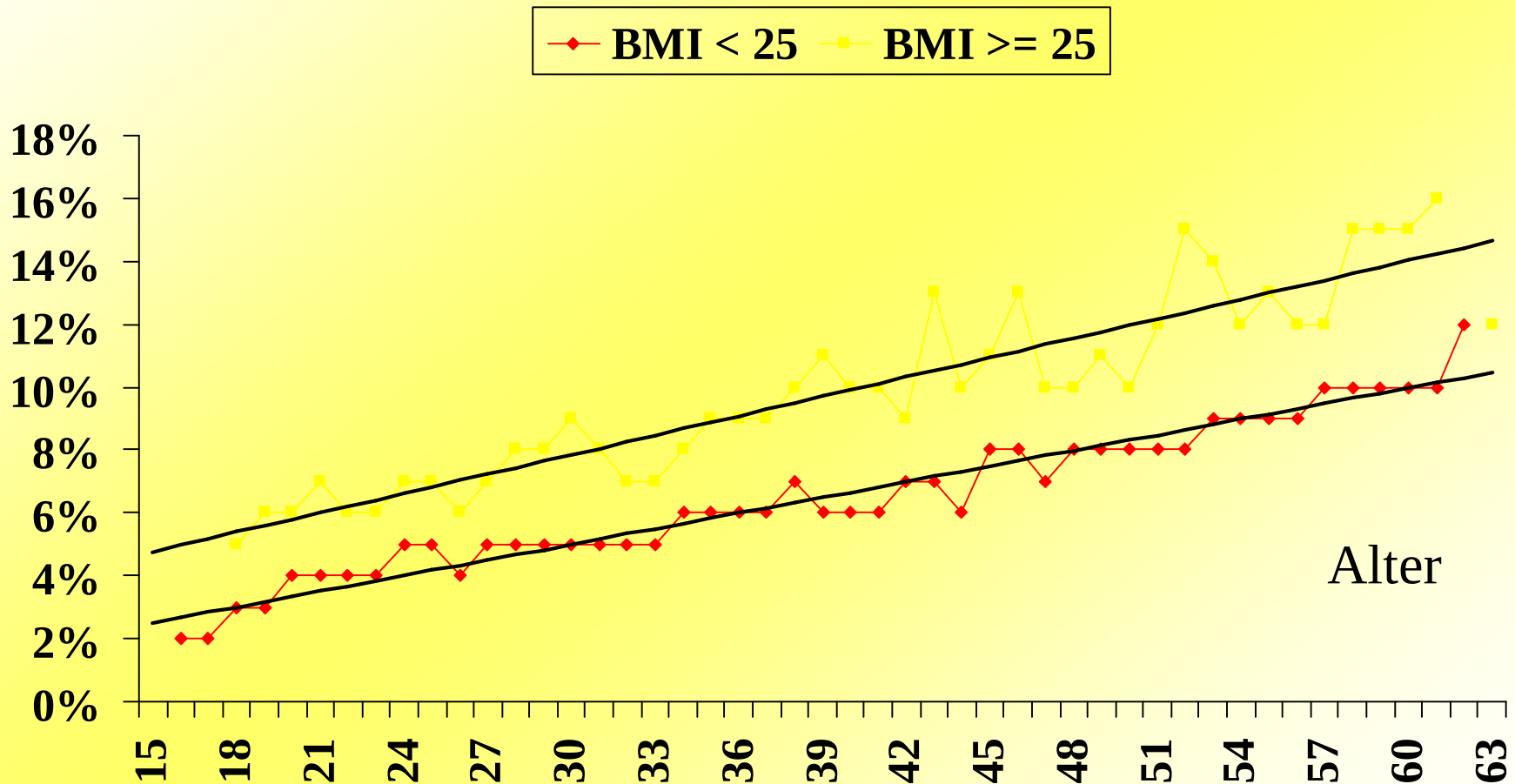


Geschätzte Low/Non-Response-Prävalenz nach HB-Grundimmunisierung nach Alter und Rauchgewohnheiten

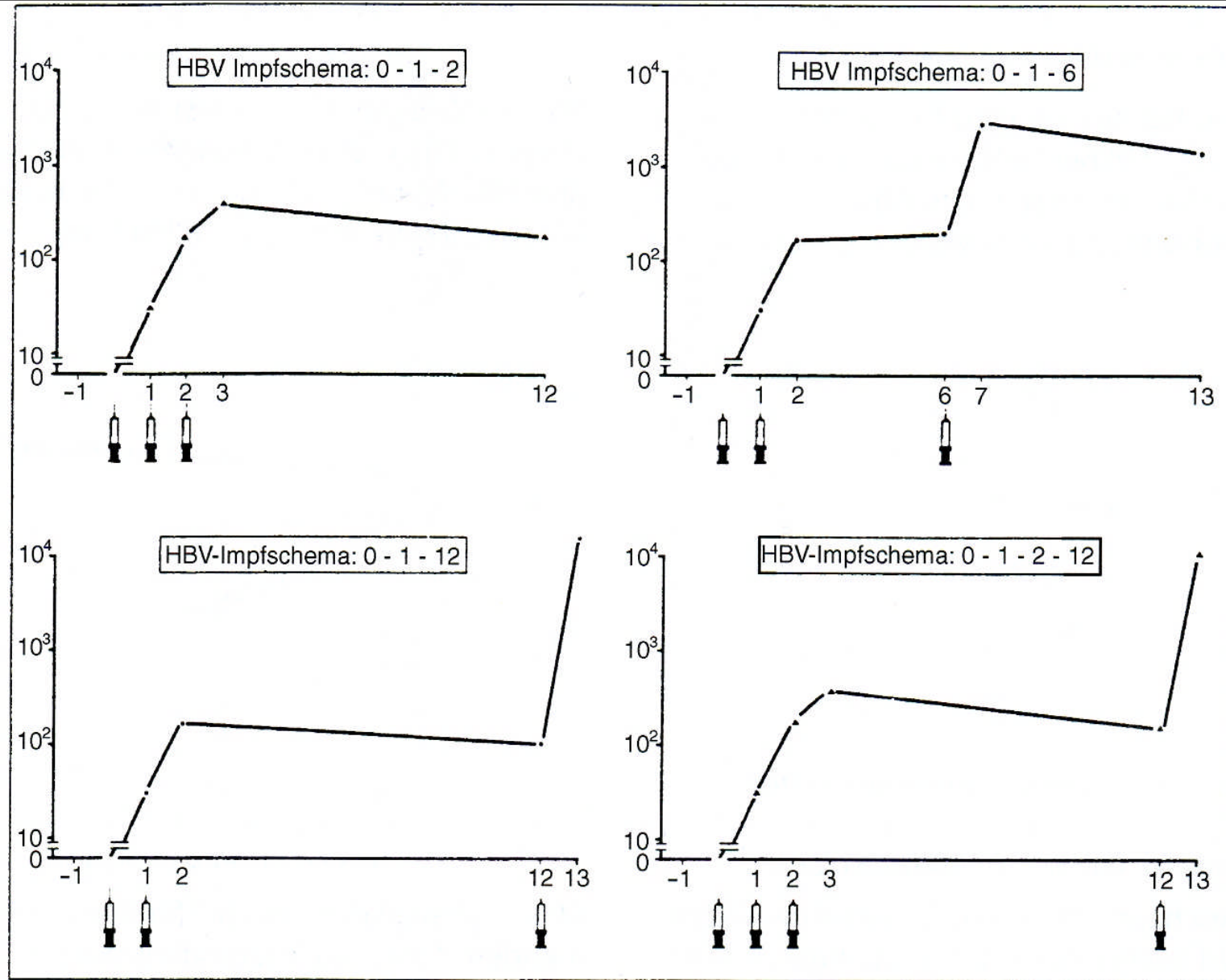
n = 1.750



Geschätzte Low/Non-Response-Prävalenz nach HB-Grundimmunisierung nach Alter und Body-Mass-Index n = 1.750



Hepatitis B-Schutzimpfung: Impferfolg (n = 535 Probanden), vier verschiedene Schemata



Hepatitis B - Standardimpfung

Seit 1995 (STIKO-Empfehlung) Standardimpfung

- Bei unklarem Immunstatus der Mutter sofort nach der Geburt
- Ansonsten im 1./2. Lebensjahr (Kombivakzine)
- Im Falle der versäumten Impfung Nachholen bis zum 18. Geburtstag
- Seit 1982 präexpositionelle Indikationsimpfung z.B. im Gesundheitsdienst

Hepatitis B - Standardimpfung

- Empfehlung für Angehörige des Gesundheitsdienstes im weitesten Sinne
- Dabei zu beachten und zu hinterfragen:
- **Warum wird vor der Impfung gescreent (anti HBc) und**
- **nach der Impfung anti HBs bestimmt?**
- Anti HBs ist der einzige im Rahmen einer Routinemaßnahme bestimmbarer schützender Antikörper, während
- Anti HBc nur auf den stattgehabten Kontakt mit HBV hinweist und damit auf eine
- akute oder
- chronische HBV-Infektion hindeutet.

Hepatitis B - Standardimpfung

- **Warum ist ein anti HBs > 100 IU/l 4 – 8 Wochen nach Impfung mit „erfolgreicher Impfung“ gleichzusetzen?**
- Mit Hilfe der Postexpositionsprophylaxe (PEP) (HB-Immunglobulin) erreicht man maximal 10 IU/l anti HBs.
- Versagen bei ca. 25 % der Probanden.
- Deshalb wurde von der STIKO bei den Impfempfehlungen für die präexpositionelle Immunisierung schon immer ein Spiegel von mindestens 100 IU/l vorgeschlagen, damit von einer „erfolgreichen“ Impfung gesprochen werden kann.
- Zur Klärung der Frage wurde eine Studie zum Thema „Impfdurchbruch“ initiiert.

Hepatitis B: Impfdurchbrüche?

- Aktenstudie div. Gesetzlicher Unfallversicherer
- 1235 Fälle von Hepatitis B-BK-Anzeigen
- Krankheitsverlauf
- Serologischer Verlauf
- **Impfanamnese**
- **Fragestellung: Gibt es Fälle von Impfdurchbrüchen ?**
- Prädiktoren Impfdurchbrüche – Nonresponder – Lowresponder – Responder
- Grenzen: 4 – 8 Wochen p.v. < 10 IU/l anti HBs = Nonresponder, 10 – 99 IU/l = Lowresponder, 100 IU/l und mehr: Responder

Hepatitis B: Impfdurchbrüche?

- 1235 Fälle
- **92 Fälle mit Impfanamnese**
- Verimpft wurden 186 Impfdosen, davon
- 77 unbekannter Hersteller/Produkt
- 25 Plasmaimpfstoff,
- 84 Gentechnischer Impfstoff
- bei 23 Impflingen sowohl anti HBc vor Impfung als auch anti HBs quantitativ nach Impfung getestet

Verteilung der 23 Fälle in Abhängigkeit von der Impfanamnese

Impfanamnese	n	Anti HBc Serokonversion	HB akut selbst- limitierend	Chronische HB/HBV- Infektion
Nonresponder	18	1	7	10
Lowresponder	1	0	0	1
Responder	4	4	0	0

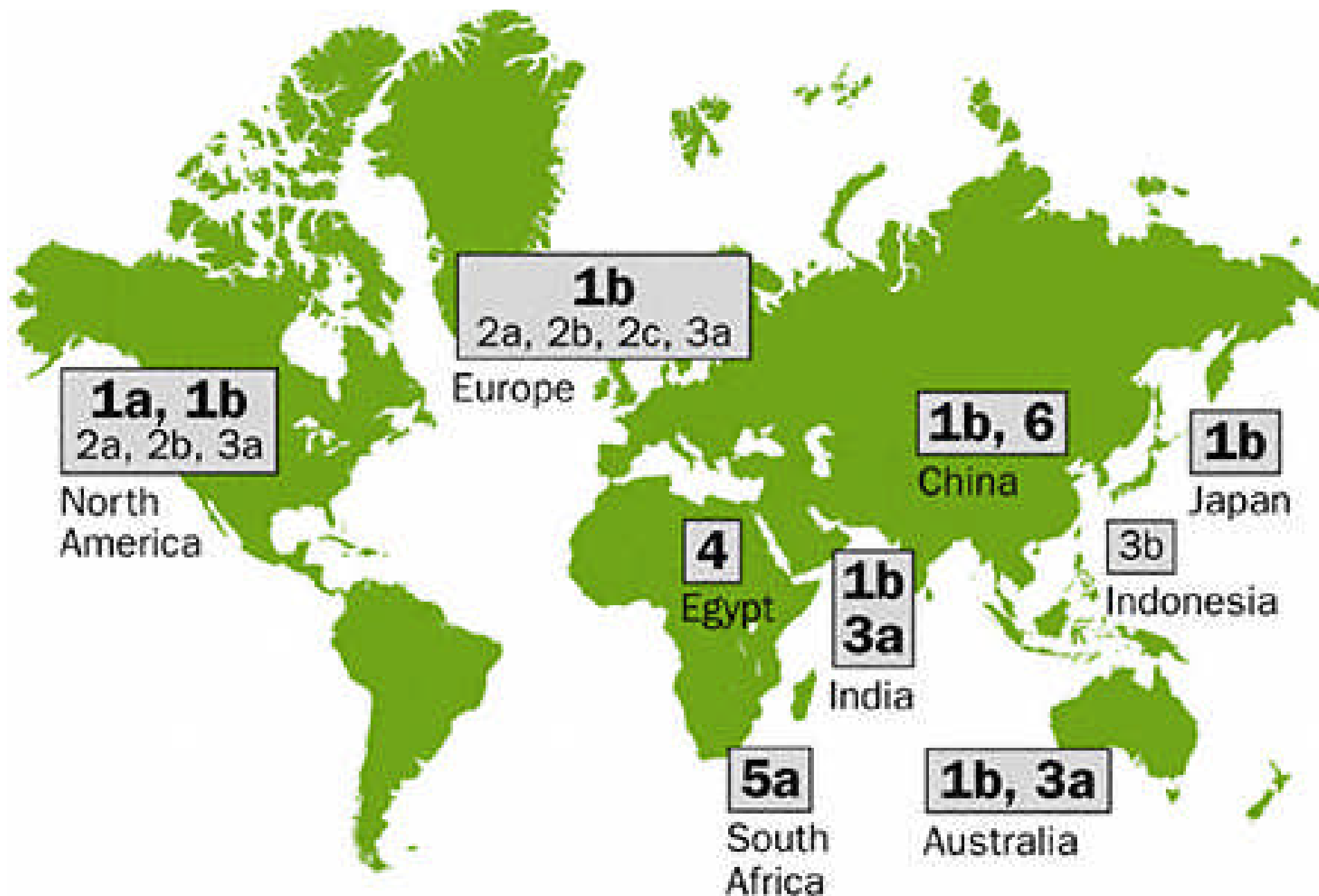
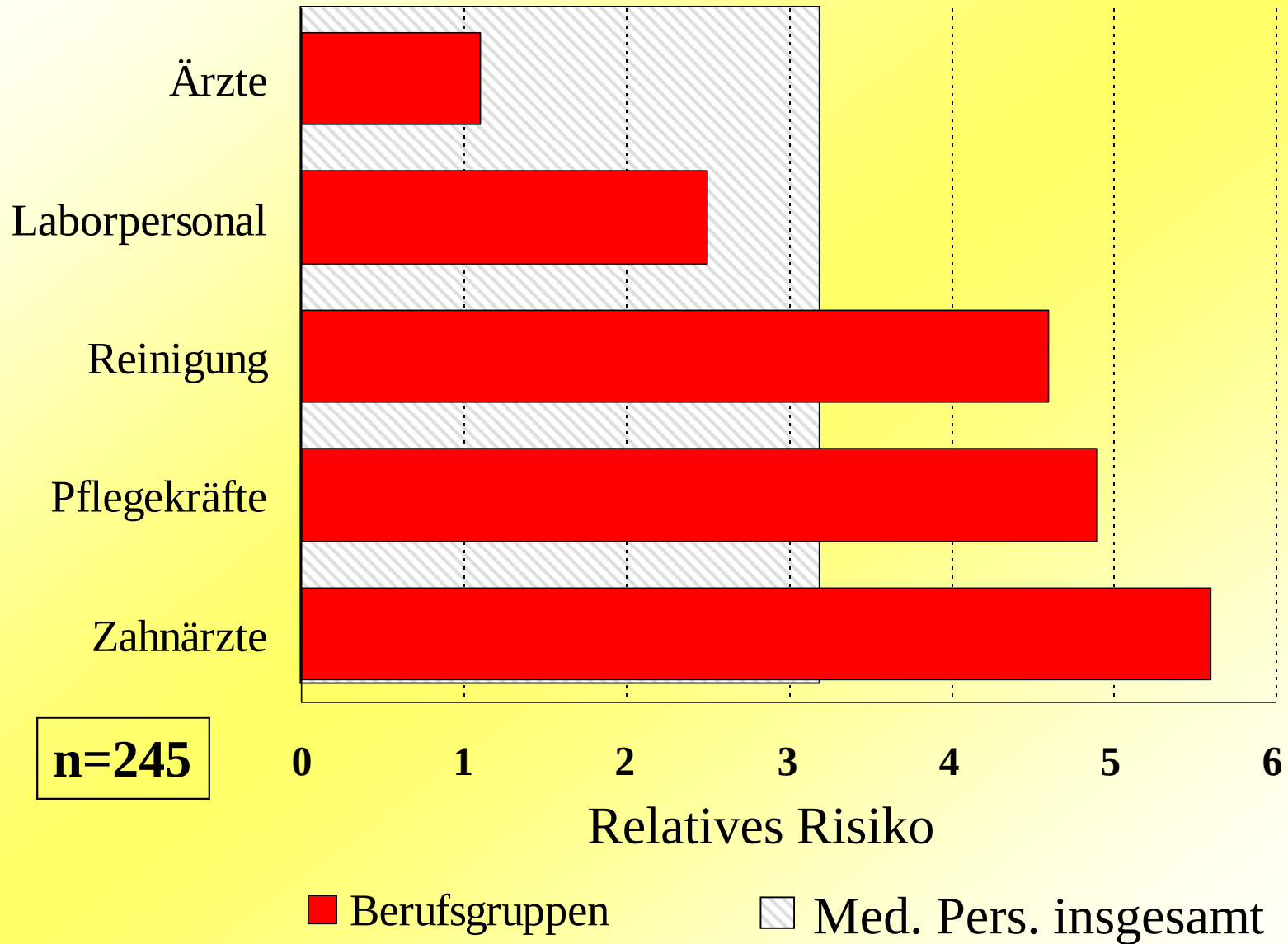


Figure 5. Geographic distribution of hepatitis C viral species.

Hepatitis-C-Studie, Freiburg



Postexpositionsprophylaxe (PEP)

- Hepatitis A: i.d.R. Schutzimpfung
- Hepatitis E: noch nicht bekannt
- Hepatitis C: nicht möglich
- Hepatitis D: bei
- Nichtimmunen wie bei Hepatitis B, bei
- chronisch HBV-Infizierten PEP nicht möglich

NSI-Studie Freiburg/Wuppertal 1976 – 2005

HBV-Serologie, n = 4.300

Personal	n	keine Hepatitis	anti HBc-Serokonv.	Hepatitis	PEP
geimpft	43	43			Keine
anti HBc+	16	16			Keine
anti HBc/s -	17	15	2		HBIG 1x
	38	29	3	6	HBIG 2x
	29	29			Simultan
	2	1	1		SIG
	2	2			Impfung
	18	7		11	Keine

Hepatitis B - PEP

Keine Maßnahmen notwendig, wenn

- bei **exponierter** Person Anti-HBs nach Grundimmunisierung >100 IE/l betrug und die letzte Impfung nicht länger als **fünf** Jahre zurückliegt, oder
- innerhalb der **letzten 12 Monate** ein Anti-HBs-Wert von >100 IE/l gemessen wurde (unabhängig vom Zeitpunkt der Grundimmunisierung)

Hepatitis B - PEP

**Sofortige Verabreichung einer Dosis
Hepatitis-B-Impfstoff
(ohne weitere Maßnahmen)**

- wenn Anti-HBs nach Grundimmunisierung > 100 IE/L betrug und
- die letzte Impfung 5 bis 10 Jahre zurückliegt

Hepatitis B - PEP

Sofortige Testung des ›Empfängers‹ , wenn

- Empfänger nicht bzw.nicht vollständig geimpft ist oder
- Empfänger ›Low-Responder‹ ist (Anti-HBs nach
- Grundimmunisierung <100 IE/l) oder
- der Impferfolg nie kontrolliert wurde oder
- die letzte Impfung länger als 10 Jahre zurückliegt.

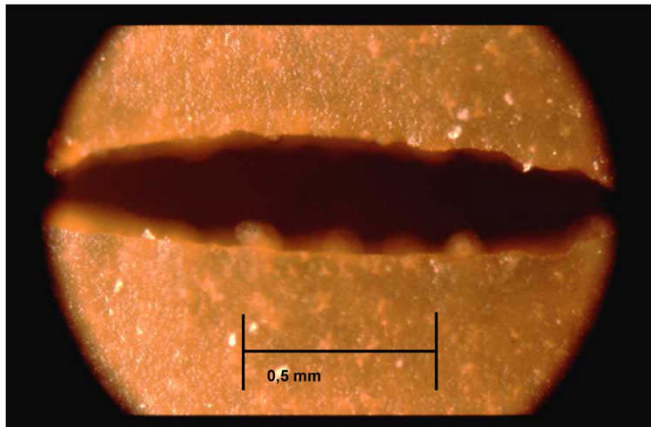
Hepatitis B - PEP

HB-Impfstoff **und** HB-Immunglobulin unverzüglich
nach Exposition

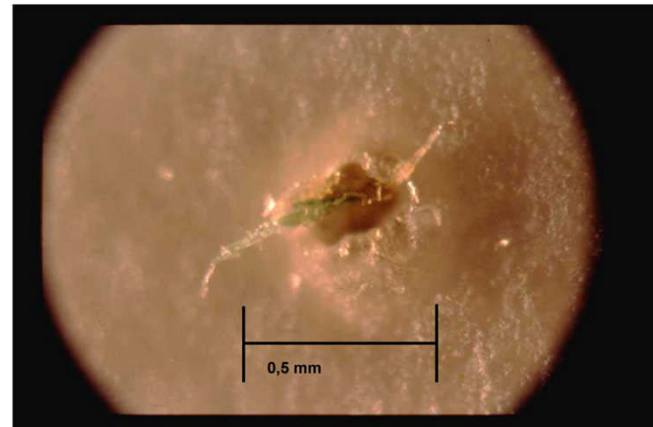
- Non-Responder
 - ◆ (Anti-HBs <10 IE/l nach drei oder mehr Impfungen)
- andere gesichert Anti-HBs-Negative

Hepatitis C-Propylaxe

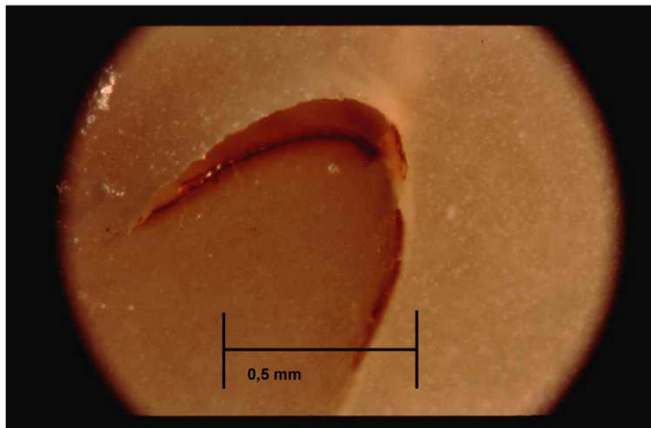
1



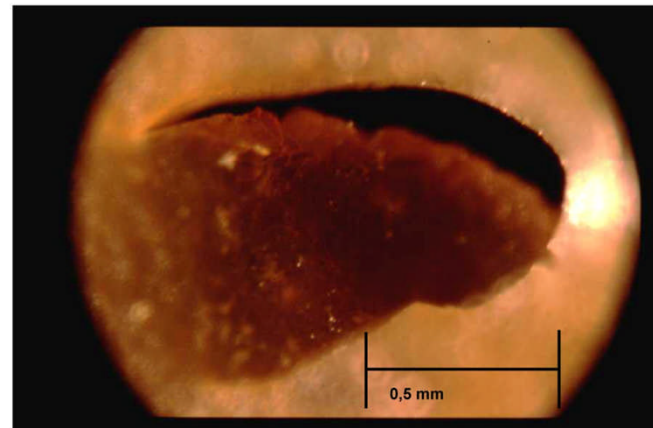
2



3



4



Hepatitis E-Prophylaxe

- Peel it
- Cook it
- Boil it or
- Forget it !



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

