

Begründungspapier zur Einstufung des Hepatitis-B-Virus (HBV) in Risikogruppe 3(**) nach Biostoffverordnung

1. Allgemeine Angaben

Nomenklatur:

Name:	Hepatitis-B-Virus
Synonyme:	Hepatitisvirus Typ B
Trivialbezeichnung:	früher Serumhepatitisvirus oder autologes Serumhepatitisvirus, heute keine mehr üblich.

Systematische Stellung:

Ordnung:	keiner Ordnung zugeordnet
Familie:	<i>Hepadnaviridae</i>
Subfamilie:	keiner Subfamilie zugeordnet
Gattung (Genus):	Orthohepadnavirus
Art (Spezies):	Hepatitis-B-Virus

Subtyp: Hepatitis-B-Virus (HBV) ist eine Virusart mit zurzeit 10 bekannten Genotypen A-J und zahlreichen Subgenotypen beim Menschen, weiteren Genotypen bei verschiedenen Menschenaffenarten (Schimpansen, Gorillas, Orang-Utans, Gibbons), sowie Rekombinanten zwischen den Genotypen [1].

Daneben gibt es Orthohepadnavirusarten bei Wollaffen und einigen Fledermausarten, bei denen eine Übertragbarkeit auf den Menschen zwar nicht bekannt ist, aufgrund von Zellkulturergebnissen aber auch nicht ausgeschlossen werden kann [2].

Serotyp:

Das Hepatitis-B-surface-antigen (HBsAg) des HBV besitzt die gemeinsame Antigen determinante **a** und subtyp-spezifische Determinanten *d* oder *y*, *w* oder *r*, *w1-w4* und *q+* oder *q-*, die in unterschiedlichen Kombinationen vorkommen können. Bekannt sind neun HBsAg-Subtypen *adr*, *adrq-*, *adw2*, *adw4*, *ayr*, *ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4* [3].

Beispielstämme:

Es gibt internationale Standards der WHO für HBsAg [4] und HBV DNA [5], die vom National Institute for Biological Standardisation and Control (NIBSC, South Mimms, UK) erhältlich sind. Ein international validiertes HBV-Subgenotyp-Panel der WHO in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und dem Nationalen Referenz-Zentrum (NRZ) für Hepatitis B und D ist beim PEI, Langen verfügbar. Von allen dort erhältlichen Subgenotypen sind die HBV DNA-Konzentration, die HBsAg-Konzentration, die Genomsequenz (zumindest teilweise) und der HBsAg-Subtyp bekannt [6].

Erstbeschreibung: Die Identifikation des HBV war ein Stufenprozess für den eine eindeutige Erstbeschreibung nicht möglich ist. Die Krankheit ist 1885 erstmals beschrieben worden. Einen geschichtlichen Abriss gibt Gerlich [7].

Einstufung:

Legaleinstufung nach EG-Richtlinie 2000/54:

Risikogruppe 3(**)

Nach BioStoffV in TRBA 462:

Risikogruppe 3(**), Anmerkungen: D, onc, 2, 3.

D:

Gemäß EG-Richtlinie 2000/54/EG ist das Verzeichnis der gegenüber diesem biologischen Arbeitsstoff exponierten Beschäftigten länger als 10 Jahre nach dem Ende der letzten bekannten Exposition aufzubewahren.

onc:

Virus enthält Gene, die beim natürlichen Wirt (Menschen oder Tiere) maligne Tumore hervorrufen können.

2:

Meldepflichtige Krankheiten nach § 6 Infektionsschutzgesetz (IfSG).

3:

Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern nach § 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG).

Nach GenTSV in der Liste risikobewerteter Spender- und Empfängerorganismen:

Einstufung in Risikogruppe 2 für HBV-Stämme des Menschen laut ZKBS Empfehlung vom März 2009 (Az:6790-10-39a), jedoch in Risikogruppe 3** für HBV-Stämme von Primaten (Gibbons und Schimpansen) laut ZKBS vom Dezember 2012 (Az 45242.0097).

Referenzzentrum oder Konsiliarlabor:

Institut für Medizinische Virologie

Justus-Liebig-Universität Gießen

Biomedizinisches Forschungszentrum Seltersberg

Schubertstraße 81

35392 Gießen

Wissenschaftliche Leitung: Herr Prof. Dr. rer. nat. D. Glebe

Ärztliche Leitung: Herr Ltd. OA Dr.med. C. G. Schüttler

Tel.: (0641) 99 41 246 (Prof. Glebe),

(0641) 99 41 230 (Dr. Schüttler)

Fax: (06 41) 9 94 12-09

E-Mail: dieter.glebe@viro.med.uni-giessen.de;

christian.schuetzler@viro.med.uni-giessen.de

Homepage: www.uni-giessen.de/cms/fbz/fb11/institute/klinik/virologie/nrz/index_html

2. Molekularbiologie, Morphologie und Physiologie**Genom:**

DNA mit Spuren von RNA.

Einzel-, Doppelstrang: Vorwiegend Doppelstrang, teilweise Einzelstrang.

Polarität: Negativ, der komplette DNA-Strang mit definierter Länge kodiert die HBV-Proteine und ist daher der Minus-Strang. Der inkomplette Plus-Strang hat ein definiertes 5' Ende, aber ein variables 3' Ende.

Linear/zirkulär: Zirkulär, nicht kovalent geschlossen.

Segmentiert: Nein.

Bemerkung:

Das Virusgenom ist in der intrazellulären cccDNA-Form eine kleine Doppelstrang DNA mit 3212 bis 3248 Basenpaaren, je nach HBV-Genotyp.

Im Virus liegt die DNA in einer offen zirkulären Form (oc) vor, die einen kompletten kodierenden Minus-Strang, aber einen inkompletten Plus-Strang hat. Die DNA ist somit teils doppel-, teils einzelsträngig. Dies beruht darauf, dass das Virus aus der Zelle ausgeschleust wurde, bevor die Plus-Strang-Synthese beendet war. Die Virus-DNA entsteht zunächst aus einer Vorläufer-RNA durch reverse Transkription, wobei die Synthese des Minus-Strangs durch kovalente Verknüpfung der ersten Nukleotid-Base mit dem Virus-kodierten Polymerase-Protein beginnt. Für den Start („priming“) der Plus-Strang DNA dienen die 5'-terminalen Reste der Vorläufer RNA. Das Genom enthält also DNA, RNA und Protein.

Morphologie:

Symmetrie des Nukleokapsids: kubisch-symmetrisch mit T4-Symmetrie. Das Kapsid wird Hepatitis B Core Antigen (HBcAg) genannt.

Behüllt: Ja. Die Hülle wird Hepatitis B surface antigen (HBsAg) genannt. Sie enthält neben geringen Mengen Lipid drei geschachtelte ko-carboxyterminale Proteine unterschiedlicher Länge (S für small, M für middle und L für large), die von der S-Region des HBV-Genoms kodiert werden. Das SHBs-Protein enthält nur die S-Domäne, das MHBs-Protein zusätzlich die PräS2-Domäne, das LHBs-Protein zusätzlich noch die PräS1-Domäne.

Vermehrung und Replikation:

Zytopathogener Effekt: Keine direkte Zytopathogenität.

Initiale Replikation:

Das Virus erreicht die Hepatozyten über die Blutbahn, nicht über den Darm, bindet dort an ein Heparansulfat-Proteoglycan ungesicherter Identität und in einem weiteren Schritt an den Wirts-, Organ- und Differenzierungsabhängigen hochaffinen Rezeptor NTCP (**N**atrium-abhängiges **T**aurocholot-**c**otransportierendes **P**eptid, einem Gallensäure-Transporter). Dieser vermittelt unter Abstreifen der Virushülle die Aufnahme des Virus in das Zytosol, worauf ein aktiver Transport des freigelegten Core-Partikels entlang der Microtubuli an die Poren der Zellkernmembran erfolgt. Dort setzt das Core Partikel das Virusgenom in das Nucleoplasma frei, welches dort zelluläre Reparaturenzyme in die cccDNA-Form (ccc für circular covalently closed) des Virusgenoms übergeführt wird.

Als episomales Minichromosom ermöglicht die cccDNA die Expression einer Genom-Vorläufer RNA (prägenomische RNA), sowie der viralen Proteine HBcAg/HBeAg, DNA-Polymerase, HBsAg und HBx. Die prägenomische RNA, die DNA-Polymerase und das HBcAg assemblieren sich im Zytoplasma unter Mitwirkung der zellulären Hitzeschockproteine zum Core-Partikel innerhalb dessen eine reverse Transkription zur viralen DNA stattfindet. Nach diesem Reifungsschritt wird das Core-Partikel vom HBsAg umhüllt und über Exozytose aus der Leberzelle in die Blutbahn ausgeschleust.

Die in großem Überschuss gebildeten subviralen, nichtinfektiösen HBsAg-Partikel werden parallel dazu gebildet und in die Blutbahn sezerniert. Das virale HBx Protein ist ein Aktivator der viralen Transkription, das nichtessentielle HBeAg ein Nebenprodukt der HBcAg-Synthese und ein Immunmodulator, der eine Art von Immuntoleranz der T-Zellen gegen HBcAg ermöglicht und dadurch ein Marker für hohe Infektiosität ist.

Zielzellen:

Differenzierte humane Hepatozyten vom Menschen oder von höheren Primaten, bevorzugt im intakten Organ in vivo. Mit geringerer Effizienz ist auch die Infektion von noch differenzierten primären Hepatozytenkulturen einige Tage nach Explantation möglich. In geringem Umfang sind in vivo möglicherweise Monozyten und Lymphozyten Zielzellen.

Zelluläre Rezeptoren:

Es gibt zwei Leber-spezifische essentielle Rezeptoren in der Membran von differenzierten Hepatozyten: Heparansulfat-Proteoglycane als Bindestelle für die konformationelle Antigenschleife der S-Domäne in der Virushülle und NTCP (Natrium-abhängiges Taurocholat-cotransportierendes Peptid, einem Gallensäure-Transporter) für die PräS1 Domäne des LHBs-Proteins in der Virushülle.

Literatur zu Punkt 2: [7-9].

3. Natürlicher Standort/Wirte**Typische geographische Verbreitung:**

Rund 2 Milliarden Menschen weltweit hatten Kontakt mit dem HBV, meistens kam es aber zu keiner Erkrankung, sondern zu einem inapparenten Verlauf mit nachfolgender Immunität. Bei einem Großteil dieser Menschen verbleibt das HBV in okkulten Form in der Leber, jedoch wird dort die Vermehrung durch Immunmechanismen weitgehend unterdrückt.

Bei ungefähr einem Zehntel der Infizierten ist die Infektion chronisch, erkennbar am HBsAg im Serum. Weltweit gab es im Jahr 2015 geschätzt 257 Millionen (3,5 %) chronische Träger des HBsAg. Der Anteil der chronischen HBsAg-Träger an der Gesamtbevölkerung schwankt weltweit sehr stark. Am stärksten betroffen sind die WHO-Regionen Afrika und West-Pazifik mit etwa 5 % HBsAg-Trägern während Nord- und Südamerika mit 0,4% eine Region mit niedriger Häufigkeit sind. Europa kann mit 1,2 % als mäßig betroffen aufgefasst werden, wobei große Unterschiede zwischen Nord- und Mitteleuropa auf der einen Seite und Süd- sowie Ost-Europa auf der anderen Seite bestehen [10]. Deutschland hat laut letzten Erhebungen 0,3 % (0,2 - 0,6 %) HBsAg-Träger, wobei jedoch gewisse stärker exponierte Gruppen wie Migranten oder Gefängnisinsassen unterrepräsentiert waren [22]. Dank der Impfung der Neugeborenen oder Kleinkinder hat die Häufigkeit der HBsAg-Träger bei Kindern unter 5 Jahren weltweit deutlich auf 1,3 % abgenommen, in Europa auf 0,4 %; aber auch bei der Gesamtbevölkerung nimmt die Häufigkeit langsam ab [10].

Hauptwirt:

Mensch.

Wirtsspezifität: Eng.

HBV hat einen engen Wirtsbereich. Bislang sind ohne gezieltes Vorgehen nur Übertragungen zwischen Menschen beobachtet worden. Experimentell ließ sich HBV von menschlichen Virusträgern hocheffizient auf Schimpansen übertragen und auch Übertragungen des HBV zwischen den Primatenarten sind möglich. Evolutionäre Studien zeigen, dass es prähistorisch auch Übertragungen von Gibbons auf den Menschen gegeben haben sollte. Zellkulturexperimente legen nahe, dass die HBV-Genotypen der Menschenaffen und der Gibbons für Menschen infektiös sein können. Bestimmte Fledermaus HBV-Arten sind für menschliche Hepatozytenkulturen infektiös, sodass eine

Infektiosität für Menschen unter relevanter Exposition (Verletzung) nicht ausgeschlossen werden kann. [1, 2].

Empfänglich:

Im Prinzip ist ein einziges infektiöses Virus, das die Leber erreicht ausreichend, um eine Infektion auszulösen. Jedoch ist der Verlauf bei niedrigen Dosen meist asymptomatisch, während bei hohen Dosen, z.B. intravenös mit >1000 infektiösen Viren eher mit einer ikterischen Hepatitis B zu rechnen ist.

4. Pathogenität

Pathogen für Mensch und höhere Primaten.

Pathogenitätsfaktoren/-mechanismen:

Immunpathogenese, Varianten ohne HBeAg führen öfters zur fulminanten Hepatitis.

Ausprägung der Pathogenität:

HBV ist nicht direkt zytopathogen. Die Krankheit Hepatitis wird durch ein Zusammenwirken angeborener und erworbener Immunreaktionen hervorgerufen, die einerseits die infizierten Zellen eliminieren und die Virusvermehrung hemmen, andererseits aber die Entstehung der Leberzirrhose und des Leberkrebs fördern.

Rund 2 Milliarden Menschen hatten Kontakt mit dem HBV, meistens kam es aber zu keiner Erkrankung, sondern zu einem inapparenten Verlauf mit nachfolgender Immunität [9]. Auch bei einem Großteil dieser Menschen verbleibt das HBV in okkulten Form in der Leber, jedoch wird dort die Vermehrung durch Immunmechanismen weitgehend unterdrückt. Bei Immunsuppression kann es zur Reaktivierung des okkulten HBV und zu mitunter tödlichen Hepatitis-Erkrankungen kommen. Die reaktivierten Viren sind zumeist im HBsAg stark mutiert und somit mutmaßlich gegen die Impfantikörper resistent [7, 11].

Die chronische HBV-Infektion mit Hepatitis-B-Virus ist weltweit eine der wichtigsten lebensverkürzenden Infektionskrankheiten. Die WHO schätzt, dass im Jahr 2015 887.000 Menschen an den Folgen einer HBV-Infektion verstorben sind. Weltweit gibt es geschätzt 257 Millionen (3,5 %) chronische Träger des Hepatitis-B-surface-Antigens (HBsAg), die ohne rechtzeitige Therapie zu etwa 20-30 % eine Leberzirrhose oder Leberzellkrebs entwickeln. In seltenen Fällen kann auch die akute Hepatitis B lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen [10]. Der Verlauf der HBV-Infektion hängt stark vom Zeitpunkt der Infektion, der Art des Viruseintritts und der Immunkompetenz des Infizierten ab. Eine Übertragung des HBV von der infizierten Mutter auf ihr Neugeborenes führt fast immer zur chronischen Infektion mit den genannten möglichen Spätfolgen Leberzirrhose und/oder Leberkrebs. Auch Infektionen im Kindesalter bis zu 5 Jahren führen sehr häufig zur Chronizität.

Später kommt es meist zur akuten HBV-Infektion mit Ausheilung und Immunität. Die Schwere der akuten Erkrankung hängt u. a. von der Infektionsdosis ab. Bei Eintritt von großen Viruszahlen in die Blutbahn ist ein klinisch apparenter Verlauf mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl wahrscheinlich, bei Schleimhautkontakt eher ein leichter Verlauf. In seltenen Fällen kann die akute Hepatitis B zu akutem Leberversagen und zum Tod führen.

Schon geringe Beeinträchtigungen des Immunsystems begünstigen einen chronischen Verlauf, z.B. Dialyse, Diabetes, hohes Alter, HIV-Infektion mit noch normaler CD4-Zellzahl. Tückisch an der chronischen Hepatitis B ist, dass sie zumeist über Jahre oder Jahrzehnte nicht bemerkt wird, obwohl sich das Virus sehr stark vermehrt und das Blut des Virussträgers

entsprechend infektiös ist. Schließlich kommt es zu einer klinisch relevanten chronischen Hepatitis B, die durch die langsam einsetzende Immunpathogenese bewirkt wird. Bei etwa 70-80 % der HBV-Träger kommt es danach zu einer inaktiven HBV-Infektion mit niedrigen HBV DNA-Konzentrationen (<2000 IE/mL) und fehlendem HBeAg, bei 20-30 % bleibt jedoch die chronische Hepatitis B mit oder ohne HBeAg bestehen und führt schließlich zur Leberzirrhose und eventuell auch zum hepatozellulären Karzinom (engl. Abk. HCC). Eine wirksame Unterdrückung der HBV-Vermehrung durch antivirale Mittel kann das Fortschreiten der Leberzirrhose verhindern und senkt auch das HCC-Risiko, ohne letzteres jedoch völlig beseitigen zu können [7-12].

Infektionsdosis:

Die Zahl der HBV-Partikel kann mit der Zahl der HBV DNA-Moleküle im Blut einer Person gemessen werden. Diese werden oft mit Genomequivalenten oder engl. auch copies bezeichnet. Bei HBeAg positiven chronischen HBV-Trägern beträgt die Zahl typischerweise um 10^9 /mL, bei HBeAg negativen Personen ist die Zahl sehr unterschiedlich, meist $<10^4$ /mL. Bei aktiver chronischer Hepatitis B ohne HBeAg kann sie zwischen 10^4 /mL und 10^8 /mL liegen, bei sogenannten inaktiven quasi gesunden HBV-Trägern $<10^4$ /mL. Heute wird die Angabe der HBV-DNA-Molekülzahl meist durch willkürliche internationale Einheiten (IE) ersetzt, da die WHO die unterschiedlichen Eichungen der Messverfahren durch verschiedene Untersucher nicht anders lösen konnte. In einem internationalen Ringversuch konnte der Gehalt einer IE zu 5,4 DNA-Molekülen bestimmt werden [13, 14].

Die tatsächliche Infektionsdosis lässt sich nur schwierig messen. Unfreiwillige Versuche im Menschen durch Bluttransfusionen [14] oder in „humanisierten Mäusen“ [15] legen nahe, dass bei HBV-Trägern in der Frühphase der Infektion fast jedes Viruspartikel bei intravenösem Eintritt in die Blutbahn eine voll entwickelte HBV-Infektion auslösen kann. Wie Infektionsversuche mit Schimpansen zeigen, gilt dies auch für die meisten chronischen HBeAg-positiven HBV-Träger ohne klinische Hepatitis B. In der Spätphase der akuten Hepatitis ist nur jedes hundertste Viruspartikel noch infektiös, bei HBeAg negativen inaktiven HBV-Trägern oder okkult Infizierten noch weniger [16].

Entscheidend wird die Infektiosität durch die Art des Kontakts beeinflusst. Die Infektiosität von inaktiven HBV-Trägern mit $<10^4$ Viren/mL ist auch bei intimen Kontakten oder bei minimalen Verletzungen während medizinischer Maßnahmen praktisch nicht vorhanden, sondern kommt nur noch bei Blut- oder Organspenden zum Tragen [17].

Krankheiten:

Bezeichnungen gemäß aktueller Definition der der Europäischen Association for the Study of the Liver (EASL) von 2017 [12]:

- Akute Hepatitis B;
- Chronische HBV-Infektion (ohne Hepatitis) mit HBeAg;
- Chronische Hepatitis B (mit Entzündung) mit HBeAg;
- Chronische HBV-Infektion (ohne Hepatitis) ohne HBeAg;
- Chronische Hepatitis B (mit Entzündung) ohne HBeAg.

Art der Infektion (lokal/systemisch):

Befall der Leber, hohe Virämie, dadurch quasi systemisch; gelegentlich extrahepatische Manifestationen.

Inkubationszeit:

Je nach Infektionsdosis dauert es 4 Wochen bis zu 7 Monate bis zum Auftreten klinischer Symptome, die aber auch trotz starker Virusvermehrung ganz ausbleiben können (s.o.) [7, 12].

Bei Reaktivierung einer okkulten HBV-Infektion kann es bis zu 2 Jahre nach Beginn der Immunsuppression dauern bis HBV nachweisbar wird. Der Beginn der Krankheit wird durch den Beginn der Immunrekonstitution bestimmt [11, 18].

Symptome:**Schwere, Verlauf und Prognose:****Akute Hepatitis B**

Erste Symptome sind unspezifisch: Grippeähnliche Symptome, leichtes Fieber; Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit, Geschmacks- und Geruchsstörungen können dazu kommen, gelegentlich treten Juckreiz und/oder Gelenkbeschwerden auf. Fast immer berichten Patienten von einer ungewöhnlich starken Müdigkeit und Schwächegefühl, da der Energiestoffwechsel unter Einbeziehung des Glykogens der Leber beeinträchtigt ist. Bei voll ausgebildeter akuter Hepatitis wird der Ikterus (Gelbsucht) nach einigen Tagen sichtbar, zunächst in den Skleren, dann auf der gesamten Haut, bei zugleich dunkler Verfärbung des Urins und Hellfärbung des Stuhls. Laborchemisch imponieren die stark erhöhten Transaminasen, insbesondere die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT, engl. ALT), die aus den geschädigten Hepatozyten freigesetzt wird, sowie hohe Werte des Gallenfarbstoffs Bilirubin, der nicht mehr von der Blutbahn in die Galle transportiert werden kann. Nach einigen Wochen klingen die Krankheitssymptome ab und es kommt meistens zur vollständigen klinischen Ausheilung mit Immunität gegen Hepatitis B.

Es gibt sehr häufig subklinische Verläufe ohne Ikterus, die nur durch GPT-Erhöhungen zu erkennen sind.

Selten (< 1 % der klinisch erkannten Hepatitis-B-Fälle) gibt es auch sehr schwere Verläufe, die innerhalb von wenigen Tagen zu Leberversagen führen (fulminante Hepatitis). Hier sind der Ausfall der Produktion von Blutgerinnungsfaktoren und neurologische Symptome aufgrund der nicht mehr funktionierenden Entgiftungsaufgabe, speziell des Ammoniaks, bis zum „Leberkoma“ lebensbedrohlich.

Komplikationen/Folgekrankheiten (chronisch schädigend):**Chronische Hepatitis B**

Solange die Entzündung nicht ausgeprägt ist, ist die Krankheit oft nur durch erhöhte GPT-Werte erkennbar. Mit fortschreitender Fibrose kommt es zur Zirrhose, die bei weitgehendem Umbau des Lebergewebes zu Bindegewebe allmählich zum Leberversagen mit Symptomen wie beim schweren akuten Verlauf führt. Zusätzlich entsteht Hochdruck in der Pfortader, weil die Feinstruktur der Leber zerstört ist und das Pfortaderblut vom Darm kommend nicht mehr regulär abfließen kann. Dies führt zum Übertritt von Blutserum in den Bauchraum (Aszites), und zu einem Kollateralkreislauf mit Ausbildung von Oesophagusvarizen. Letztere können brechen, sodass die Gefahr des Verblutens besteht.

Oft entsteht auf dem Boden einer Zirrhose ein hepatozelluläres Karzinom, jedoch kann sich das Karzinom auch direkt aus einer chronischen Hepatitis B entwickeln. Extrahepatische Manifestationen sind:

- Infantile papulöse Akrodermatitis (Giannotti-Crosti-Syndrom) bei HBV-Erstinfektion von Kindern <10 Jahren,
- Periarteriitis nodosa, vorwiegend bei Männern >40 Jahren,

- Hepatitis-B-assoziierte Glomerulonephritis bei Kindern und Erwachsenen,
- Daneben werden periphere Neuropathien und Arthralgien berichtet [7, 12, 19].

Pathologie:

Aufgrund der guten serologischen und molekularbiologischen Diagnostik sowie den guten nichtinvasiven Methoden zur Beurteilung der Fibrose hat die histologische Untersuchung von Leberbiopsien stark an Bedeutung verloren [20].

Bei der **akuten Hepatitis B** sind Leukozyteninfiltrate und untergehende Hepatozyten zu erkennen. Immunhistologisch sind in der akuten Phase kaum virusinfizierte Zellen zu sehen, da sie durch Apoptose und/oder Nekrose rasch entfernt werden.

Bei der **HBeAg-positiven chronischen HBV-Infektion** ohne Hepatitis sind die meisten Hepatozyten morphologisch quasi normal, aber enthalten viel HBsAg im Zytoplasma und HBcAg im Zytoplasma und im Kern.

Bei der **chronischen Hepatitis B** sind leukozytäre Infiltrate wichtige Marker der Entzündung, daneben der bindegewebige Umbau der Läppchenstruktur Marker der fortschreitenden Zirrhose. Zellen mit HBV-Antigenen sind in der Immunhistologie nur vereinzelt zu sehen.

Bei der **HBeAg negativen HBV-Infektion** ohne Hepatitis fehlen die HBV-Antigene weitgehend, aber es gibt Bereiche, die das L-Protein des HBsAg überproduzieren und speichern. Diese fallen bei der üblichen Hämatoxylin/Eosin-Färbung als Milchglashepatocyten auf. Diese Zellen unterliegen einem Regenerationsreiz, und können eine Vorstufe zum hepatozellulären Karzinom darstellen.

Die **HBV-assoziierten Karzinomzellen** enthalten meist keine HBV-Proteine mehr, jedoch immer ein oder mehrere Fragmente von HBV-Genomen, die durch die Integration in die Wirts-DNA über verschiedene Mechanismen zur Onkogenese beitragen können [7].

Therapie:

Symptomatisch: bei schwerem Verlauf Therapie der Gerinnungsstörung und des Leberkomas; Lebertransplantation bei drohendem Leberversagen.

Chemotherapie:

Die **akute Hepatitis B** wird nur bei schwerem Verlauf antiviral behandelt.

Die **chronische HBV-Infektion** ohne Entzündung oder Zirrhose wird im Allgemeinen nicht behandelt, jedoch kann eine Behandlung mit dem Ziel erfolgen, die Infektiosität eines Virusträgers zu verringern.

Die **chronische Hepatitis B** soll antiviral behandelt werden, wenn die GPT erhöht ist und die Virämie >2000 IE/ml beträgt. Bei Vorliegen einer Zirrhose soll auch bei geringerer Virämie und normaler GPT behandelt werden.

Gegenwärtige Arzneimittel gegen HBV hemmen die reverse Transkription und kommen z. T. aus der HIV-Therapie, da auch dieses Virus eine reverse Transkription für seine Vermehrung benötigt. Die Behandlung erfolgt heute bevorzugt mit den hochwirksamen Mitteln Entecavir oder Tenofovir. Die früheren Mittel Lamivudin oder Adefovir sollen wegen geringerer Wirksamkeit und Resistenzentwicklung nicht mehr eingesetzt werden. Die Therapie muss solange gegeben werden, bis die Virämie nicht mehr messbar ist und zumindest das HBeAg,

noch besser das HBsAg, verschwunden ist. Das Verschwinden des HBsAg ist jedoch auch nach jahrelanger Dauertherapie sehr selten.

Eine Behandlung mit pegyliertem Interferon alpha kann bei bestimmten klinischen Situationen erwogen werden [12, 20].

Resistenz:

Resistenzentwicklung ist bei den früheren Mitteln Lamivudin und Adefovir häufig, bei den neueren empfohlenen Mitteln Entecavir und Tenofovir sehr selten, bei Entecavir jedoch etwas häufiger, wenn mit Lamivudin vorbehandelt wurde [12, 20].

Prophylaxe (Prävention):

Aktive Immunisierung:

Die Impfung gegen Hepatitis B ist in Deutschland seit 1995 für alle Kleinkinder ab dem 2. Lebensmonat empfohlen, oder wenn diese nicht erfolgt ist, für alle Kinder und Heranwachsende bis zum vollendeten 17. Lebensjahr. Daneben sollen alle Personen mit einem erhöhten Risiko für eine HBV-Infektion geimpft werden [20, 21]. In den Jahren 2008-2011 waren laut positivem Anti-HBs-Befund (ohne gleichzeitiges Anti-HBc) 23% aller Erwachsenen in Deutschland erfolgreich geimpft. Bei den <30 Jährigen ist die Schutzrate 57%, über 30 Jahre fällt sie stark ab [22]. Die HBV-Impfquote bei deutschen Schulkindern liegt seit 2005 zwischen 86 und 91% [28].

Die Impfung erfordert drei Injektionen mit rekombinant hergestelltem HBsAg und Aluminiumverbindungen als Adjuvans. Ein Abstand von mindestens sechs Monaten zwischen erster und dritter Impfung erhöht die Schutzrate, es gibt jedoch auch schnellere Impfschemata.

Die Impfung soll vor Beginn der risikobehafteten Tätigkeit abgeschlossen sein und der Impferfolg durch Bestimmung des Anti-HBs überprüft werden. Die Schutzrate mit einer Anti-HBs-Konzentration von >10 IE/L vier Wochen nach der 3. Dosis ist bei gesunden Erwachsenen ca. 95%, sie fällt jedoch mit zunehmendem Alter stark ab.

Bei früher erfolgter Impfung ist vor Tätigkeitsbeginn der Anti-HBs-Wert zu messen. Bei besonders starkem Risiko ist ein Anti-HBs-Wert >100 IE/L anzustreben, so dass bei niedrigerem Wert eine Auffrischimpfung gegeben werden soll [21].

Die Impfung ist gut verträglich, es gibt keine wesentlichen Nebenwirkungen oder Impfschäden, insbesondere auch keine Auslösung von Multipler Sklerose, was immer wieder behauptet wurde, obwohl umfangreiche Untersuchungen keinen Beleg dafür erbracht haben. Wenn ein Anti-HBs-Wert >10 IE/L vorliegt, schützt die Impfung bis auf sehr seltene Ausnahmen gegen eine Hepatitis-B-Erkrankung oder eine chronische HBV-Infektion. Eine inapparente HBV-Infektion mit nachfolgendem Auftreten von Anti-HBc ist bei entsprechender Exposition aber möglich und in Hochendemiegebieten sehr häufig [23].

Passive Immunisierung:

Non-Responder gegen die Hepatitis B Impfung oder Personen mit unbekanntem HB-Immunistatus sollten Tätigkeiten mit besonders hohem Risiko nach Möglichkeit nicht ausüben. Bei dennoch erfolgter Exposition mit HBV soll nach den Empfehlungen der STIKO eine aktiv/passive Immunisierung mit simultaner Verabreichung von Hepatitis B Immunglobulin und aktivem HBsAg-Impfstoff an verschiedenen Injektionsstellen erfolgen. Die aktiv/passive Immunisierung soll auch bei Neugeborenen von HBV-infizierten Müttern unverzüglich durchgeführt werden [21].

Chemoprophylaxe:

Eine antivirale Therapie ist bei HBV-Infektionen vor möglicher oder nach erfolgter Exposition nicht empfohlen, da die unverzügliche Impfung bzw. passive Immunisierung auch noch nach Exposition sehr wirksam ist.

Nötig wird sie bei Personen mit bestehender oder überstandener HBV-Infektion, wenn eine immunsuppressive oder zytostatische Therapie begonnen werden muss, da sonst die HBV-Replikation reaktivieren kann und bei Immunrekonstitution eine schwere Hepatitis B ausbrechen kann.

Auch nach Lebertransplantation an einem HBV-Patienten ist eine antivirale Therapie zusätzlich zur passiven Immunisierung als Reinfektionsprophylaxe nötig [12, 20].

Hygienemaßnahmen:

Für nicht gezielte Arbeiten mit HBV-infizierten Personen und Materialien, die von solchen Personen stammen: Tragen von persönlicher Schutzausrüstung (Handschuhe, bei Gefahr des Auslaufens von Erregerhaltigen Flüssigkeiten zusätzlich auch Schutzkittel/Schürze, bei Gefahr des Verspritzens zusätzlich auch Mund-Nasen-Schutz und Schutzbrille)

Für gezielte Arbeiten im Labor: Anwendung aller Schutzmaßnahmen, die für Schutzstufe 3(**) vorgeschrieben sind: Tragen von persönlicher Schutzausrüstung (Handschuhe, Schutzkittel/Schürze, im Fall aerosolträchtiger Arbeiten Mund-Nasen-Schutz sowie Schutzbrille). Sammeln aller potenziell infektiösen Materialien und desinfizieren oder sterilisieren [23].

Erhitzen auf 100°C für 2 Minuten inaktiviert HBV zuverlässig [23]. Auch Aldehyde, starke Oxidationsmittel, organische Lösungsmittel und ionische Detergenzien in hoher Konzentration inaktivieren HBV. Pasteurisieren (60°C, 10h) verringert die Infektiosität, beseitigt sie aber nicht ganz. [25].

Deswegen wird auch trotz Tragens von persönlicher Schutzausrüstung nach dem Ablegen derselben eine hygienische Händedesinfektion mit einem Desinfektionsmittel mit dem Wirkbereich A durchgeführt. Die Einwirkzeit wird vom Hersteller vorgegeben, typischerweise reichen 30 Sekunden aus. Für die Flächendesinfektion reichen quaternäre Ammoniumverbindungen aus. Die Einwirkzeit wird vom Hersteller vorgegeben und bewegt sich konzentrationsabhängig zwischen 15 Minuten und 4 Stunden. Alle stärker wirkenden Flächendesinfektionsmittel (Aldehyde, Sauerstoffabspalter) sind selbstverständlich auch geeignet, mit ggf. kürzerer Einwirkzeit auch für geringere Konzentrationen (siehe Herstellerangaben).

Vektorkontrolle: Belebte Vektoren sind nicht bekannt. Benutzte medizinische Geräte für invasive Eingriffe (Kanülen, Spritzen u. ä.) und kontaminierte Injektionsflüssigkeiten sind die eigentlichen „Vektoren“.

Diagnose/Identifizierung:**klinisch:**

Die klinischen Zeichen einer **akuten Hepatitis B** sind vorwiegend unspezifisch. Grippe-ähnliche Symptome, leichtes Fieber; Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit, Geschmacks- und Geruchsstörungen können dazu kommen, gelegentlich treten Juckreiz und/oder Gelenkbeschwerden auf. Auffällig sind die starke Müdigkeit und das Schwächegefühl, daneben Oberbauchbeschwerden. Bei voll ausgebildeter akuter Hepatitis wird der Ikterus (Gelbsucht) nach einigen Tagen sichtbar, zunächst in den Skleren, dann auf der gesamten Haut, bei zugleich dunkler Verfärbung des Urins und Hellfärbung des Stuhls.

Laborchemisch imponieren die stark erhöhten Transaminasen, insbesondere die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT, engl. ALT), die aus den geschädigten Hepatozyten freigesetzt wird, sowie hohe Werte des Gallenfarbstoffs Bilirubin, der nicht mehr von der Blutbahn in die Galle transportiert werden kann. Nach einigen Wochen klingen die Krankheitssymptome ab und es kommt meistens zur vollständigen klinischen Ausheilung mit Immunität gegen Hepatitis B.

Es gibt sehr häufig subklinische Verläufe ohne Ikterus, die nur durch GPT-Erhöhungen zu erkennen sind.

Selten (<1% der klinisch erkannten Hepatitis-B-Fälle) gibt es auch sehr schwere Verläufe, die innerhalb von wenigen Tagen zu Leberversagen führen (fulminante Hepatitis). Hier sind der Ausfall der Produktion von Blutgerinnungsfaktoren und neurologische Symptome aufgrund der nicht mehr funktionierenden Entgiftungsaufgabe bis zum „Leberkoma“ lebensbedrohlich.

Solange die Entzündung nicht ausgeprägt ist, ist die Krankheit oft nur durch erhöhte GPT-Werte erkennbar. Mit fortschreitender Fibrose kommt es zur Zirrhose, die bei weitgehendem Umbau des Lebergewebes zu Bindegewebe allmählich zum Leberversagen mit Symptomen wie bei dem schweren akuten Verlauf führt. Zusätzlich entsteht Hochdruck in der Pfortader, weil die Feinstruktur der Leber zerstört ist und das Blut nicht regulär abfließen kann. Dies führt zum Übertritt von Blutserum in den Bauchraum (Aszites), und zu einem Kollateralkreislauf mit Ausbildung von Oesophagusvarizen. Letztere können brechen, sodass die Gefahr des Verblutens besteht [19, 20].

Erregernachweis:**Zellkulturelle Isolierung:**

nicht praktikabel, nur für wissenschaftliche Untersuchungen, wenig sensitiv

Antigennachweis:

HBsAg im Serum. Wichtigster Suchtest für aktive HBV-Infektionen, z.B. auch im Blutspendewesen. Nachweis schon lange vor Krankheitsausbruch möglich, sehr sensitiv und spezifisch. Auch bei inapparenten akuten Infektionen positiv.

In **quantitativer** Ausführung auch ein Marker für die Expressionsaktivität des HBV. Nützlich bei der Verlaufskontrolle der akuten Hepatitis B, der Beurteilung der chronischen HBV-Infektion und bei der Erfolgskontrolle der Therapie mit pegyliertem Interferon alpha.

HBeAg im Serum. Basis der neuen Einteilung der Phasen der HBV-Infektion durch die EASL. Indirekter Marker für die Expression von prägenomischer HBV RNA sowie für fehlende oder geringe T-Zell-Immunität gegen HBV-Antigene. Nützlich zur Beurteilung der potenziellen Infektiosität, sofern keine antivirale Therapie angewendet wird, und bei der Verlaufskontrolle der akuten Hepatitis B, unerlässlich bei der Erfolgskontrolle der antiviralen Therapie der HBeAg positiven chronischen Hepatitis B.

Nukleinsäurenachweis:

HBV DNA quantitativ im Serum. Als Nukleinsäure-Amplifikationstest (NAT, z.B. in Form der qPCR) sehr sensitiv und spezifisch. Direkter Marker für die Replikationsaktivität des HBV und für die potenzielle Infektiosität des Serums, hier insbesondere bei werdenden Müttern. Nützlich bei der Verlaufskontrolle der akuten Hepatitis B, unerlässlich bei der Erfolgskontrolle der antiviralen Therapie sowie bei der Aufklärung von Infektionswegen.

Antikörpernachweis:

Anti-HBc. Zeigt nach Ablauf der Inkubationszeit oder der frühen akuten Phase relativ zuverlässig eine bestehende oder frühere HBV-Infektion an. Daher geeignet als Marker für die Prävalenz der HBV-Infektion. Sensitivität und Spezifität sind nicht ganz zufriedenstellend.

Anti-HBs. Wichtigster Marker für humorale Immunität gegen HBV nach Ausheilung einer HBV-Infektion oder nach erfolgreicher Impfung. Wird immer quantitativ, meist für den Konzentrationsbereich 10-1000 IE/Liter (oder mIE/ml) durchgeführt. Die quantitativen Ergebnisse unterschiedlicher Testkits sind nicht immer in guter Übereinstimmung. Schutz nach Impfung wird bei Werten >10 IE/l angenommen. Für einen besseren Schutz auch gegen inapparente HBV-Infektion ist ein Wert >100 IE/l anzustreben.

Werte unter 10 IE/l können von vielen Tests bis herab zu 0,1 IE/l erkannt werden und sind zum Nachweis eines immunologischen Gedächtnisses auch relevant, werden aber von vielen Untersuchern mit negativen Ergebnissen fehlerhaft gleichgesetzt. „Unter 10 IE/l“ ist nicht automatisch gleich negativ!

Wird Anti-HBs ohne Anti-HBc und vorherige Impfung gefunden, kann dies unspezifisch oder ein Hinweis auf einen zu insensitiven Anti-HBc-Test sein.

Anti-HBe. Ergänzungstest für Proben, die HBeAg negativ sind und Zielwert für eine antivirale Therapie der HBeAg-positiven chronischen Hepatitis B [7, 8, 12, 20].

5. Übertragungsmodi und Eintrittspforten**Übertragungsweg:**

Sowohl horizontale als auch vertikale Übertragungen sind möglich. Übertragungen des HBV von der infizierten Mutter auf den Föten erfolgen mutmaßlich schon im Mutterleib, jedoch wird die aktive Infektion meist erst bei der Geburt übertragen, wo sie ohne passiv/aktive Impfung zur chronischen HBV-Infektion führt. Die horizontale Übertragung erfordert im Allgemeinen spezielle Eintrittspforten.

Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) nennt als Ergebnis von Meldedaten aus Europa folgende angegebenen Übertragungswege der akuten Hepatitis B [26]:

Heterosexuelle Kontakte	30 %
Nosokomiale Übertragung	18 %
Außerberufliche Verletzungen (Stiche, Bisse, Tattoos, Piercings)	12 %
Männliche homosexuelle Kontakte	12 %
Injektionen von Drogen	9 %
Haushaltskontakte	6 %
Andere	5 %
Nicht spezifizierte sexuelle Kontakte	4 %
Blut- und Blutprodukte	1,3 %
Berufliche Exposition	0,3 %

Bei chronischer Hepatitis B wird die Mutter zu Kind Übertragung am häufigsten genannt (60%). Übertragung durch Blut- und Blutprodukte oder bei männlich homosexuellen Kontakten sind in Nord- und Mitteleuropa selten und in Deutschland wurden bei 89% der gemeldeten Fälle keine Angaben zum wahrscheinlichen Übertragungsweg gemacht [27, 28].

Eintrittspforte in den Körper:

HBV wird horizontal am wirksamsten von der Blutbahn der schon infizierten Person auf die Blutbahn der neu infizierten Person übertragen. Dazu genügen bereits kleinste Verletzungen, um bei Kontamination mit geringsten Spuren hochinfektiösen Bluts dem Virus den Eintritt zu erlauben. Ein Milliliter Blutserum eines hochinfektiösen Virusträgers enthält bis zu 10 Milliarden infektiöser Viren, typisch sind etwa eine Milliarde. Speichel und Sperma eines Virusträgers enthalten etwa tausendmal weniger Virus, können aber bei Kontakt mit kleinen Verletzungen oder auch bei Schleimhautkontakt (Intimkontakte, Verschlucken, Spritzer in das Auge) ebenfalls zur Übertragung führen. Kontakte mit intakter Haut sind mutmaßlich ungefährlich, wenn das Virus rasch entfernt wird, damit es nicht zur Schmierinfektion kommt. Urin und Stuhl sind als Infektionsquelle nicht bekannt [17]. Im Gesundheitswesen ist das Hauptproblem der häufige Umgang mit scharfen oder spitzen Gegenständen, die mit Blut von unerkannten HBV-Trägern kontaminiert sind, z.B. bei Verletzungen der Schutzhandschuhe des medizinischen Personals während invasiven Eingriffen an einem HBV-Träger. Anders als in der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge [24, Seite 9] angenommen, sind Übertragungen durch Aerosole nicht bekannt.

6. Epidemiologie**Geographische Verbreitung:**

Weltweit gibt es geschätzt 257 Millionen (3,5 %) chronische Träger des HBsAg. Der Anteil der chronischen HBsAg-Träger an der Gesamtbevölkerung schwankt weltweit sehr stark. Am stärksten betroffen sind die WHO-Regionen Afrika und West-Pazifik mit etwa 5% HBsAg-Träger während Nord- und Südamerika mit 0,4% eine Region mit niedriger Häufigkeit sind. Europa kann mit 1,2% als mäßig betroffen aufgefasst werden, wobei große Unterschiede zwischen Nord- und Mitteleuropa auf der einen Seite und Süd- sowie Ost-Europa auf der anderen Seite bestehen [10]. Deutschland hat laut letzter Erhebungen 0,3% (0,2-0,6%) HBsAg-Träger, wobei jedoch gewisse stärker exponierte Gruppen wie Migranten oder Gefängnisinsassen unterrepräsentiert waren [22]. Dank der Impfung der Neugeborenen oder Kleinkinder hat die Häufigkeit der HBsAg-Träger bei Kindern unter 5 Jahren weltweit deutlich auf 1,3% abgenommen, in Europa auf 0,4%; aber auch bei der Gesamtbevölkerung nimmt die Häufigkeit langsam ab [10].

Erregerreservoir:

HBV hat einen engen Wirtsbereich. Bislang sind ohne gezieltes Vorgehen nur Übertragungen zwischen Menschen beobachtet worden.

Experimentell ließ sich HBV von menschlichen Virusträgern hocheffizient auf Schimpansen übertragen. Evolutionäre Studien zeigen, dass es auch Übertragungen von Gibbons auf den Menschen gegeben haben sollte [1]. Zellkulturexperimente legen nahe, dass die HBV-Genotypen der Menschenaffen und der Gibbons für Menschen infektiös sein sollten. Bestimmte Fledermaus-HBV-Arten sind für menschliche Hepatozytenkulturen infektiös [2], sodass eine Infektiosität für Menschen unter relevanter Exposition (Verletzung) nicht unwahrscheinlich ist.

Zooanthroponose:

Übertragungen des HBV von Tieren (Primaten, Fledermäuse) auf Menschen sind zurzeit nicht bekannt. Experimentelle Übertragungen von Menschen auf höhere Primaten sind sehr effizient [7].

Inzidenz:

Akute HBV-Infektionen sind meldepflichtig. Zwischen 2010 und 2014 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) pro Jahr 676-810 akute HBV-Infektionen gemäß der Falldefinition positive Labordiagnose plus bestätigtes klinisches Bild einer akuten Hepatitis B gemeldet. Dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von 0,8-1,0 pro 100.000 Einwohner [28]. Danach wurden alle neu gemeldeten Fälle von HBV-Infektionen erfasst – also auch solche ohne bestätigtes oder bekanntes klinisches Bild – im Jahr 2015 waren dies 1943 Fälle, in 2016 sogar 2989, was zuletzt einer jährlichen Inzidenz von 3,7 auf 100.000 entspricht. Der Anstieg ist im Wesentlichen auf die geänderte Meldepraxis zurückzuführen [29] und deutet darauf hin, dass die meisten neu erkannten HBV-Infektionen bereits in der chronischen Phase sind oder inapparent verlaufen. Europaweit lag die Inzidenz mit mutmaßlich ähnlicher Meldepraxis im Jahr 2014 bei 4,2 pro 100.000 mit leicht steigender Tendenz [26].

Prävalenz:

Rund 2 Milliarden Menschen hatten Kontakt mit dem HBV, meistens kam es aber zu keiner Erkrankung, sondern zu einem inapparenten Verlauf mit nachfolgender Immunität. Auch bei einem Großteil dieser Menschen verbleibt das HBV in okkulten Form in der Leber, jedoch wird dort die Vermehrung durch Immunmechanismen weitgehend unterdrückt.

Weltweit hat die Prävalenz des HBV in den letzten Jahrzehnten langsam abgenommen. Aber es gibt immer noch geschätzt 257 Millionen (3,5%) chronische Träger des HBsAg. Der Anteil der chronischen HBsAg-Träger an der Gesamtbevölkerung schwankt weltweit sehr stark. Am stärksten betroffen sind die WHO-Regionen Afrika und West-Pazifik mit etwa 5% HBsAg-Träger während Nord- und Südamerika mit 0,4% eine Region mit niedriger Häufigkeit sind. Europa kann mit 1,2% als mäßig betroffen aufgefasst werden, wobei große Unterschiede zwischen Nord- und Mitteleuropa auf der einen Seite und Süd- sowie Ost-Europa auf der anderen Seite bestehen. Dank der Impfung der Neugeborenen oder Kleinkinder hat die Häufigkeit der HBsAg-Träger bei Kindern unter 5 Jahren weltweit deutlich auf 1,3% abgenommen, in Europa auf 0,4%; aber auch bei der Gesamtbevölkerung nimmt die Häufigkeit langsam ab [10].

Deutschland hat laut letzter Erhebungen 0,3% (0,2-0,6%) HBsAg-Träger, wobei jedoch gewisse stärker exponierte Gruppen wie Migranten oder Gefängnisinsassen unterrepräsentiert waren [22]. Als Zeichen einer durchgemachten HBV-Infektion hatten 4,1% Anti-HBc und Anti-HBs, 0,6% hatten nur Anti-HBc. Die Durchseuchung lag in den Jahren 2008 – 2011 bei den unter 30-Jährigen unter 1% und erreichte bei den höheren Altersgruppen Werte zwischen 4 und 8% [22].

Mortalität:

Die Infektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) ist weltweit eine der wichtigsten lebensverkürzenden Infektionskrankheiten. Die WHO schätzt, dass im Jahr 2015 890.000 Menschen an den Folgen einer HBV-Infektion verstorben sind, davon 80.000 durch akute Hepatitis B, 480.000 durch Leberzirrhose und 330.000 durch HBV-assoziierten Leberkrebs. HBV ist damit der wichtigste Erreger einer tödlichen akuten Hepatitis vor Hepatitis-E-Virus und Hepatitis-A-Virus. Auch bei Leberzirrhose und Leberkrebs ist HBV die Hauptursache, hier vor Hepatitis-C-Virus [10].

Letalität:

Die klinisch apparente **akute** Hepatitis B ist nur selten (<1 %) letal. Angesichts der großen Häufigkeit der akuten HBV-Infektion mit und ohne erkennbare Symptome erscheint die

jährliche Mortalität von 80.000 weltweit [10] dennoch plausibel. In Deutschland werden vereinzelt tödliche Verläufe erfasst [28, 30].

Gehäuft gibt es schwere Verläufe bei Superinfektion eines HBV-Trägers mit dem Hepatitis Delta Virus. HBeAg-negative HBV-Varianten können, sofern sie übertragen werden und sich stark vermehren, ebenfalls zu schwerem bis letalem Verlauf führen [30].

Die **chronische** Hepatitis B ist nach meist jahrzehntelangem Verlauf unbehandelt bei 20-30% der Erkrankten Todesursache [10,12].

7. Widerstandsfähigkeit / Tenazität

Thermoresistenz:

Frühe, teilweise missglückte Immunisierungsversuche mit infektiösen Seren zeigten, dass Erhitzen auf 100°C für 2 Minuten HBV völlig abtötet, während Pasteurisieren (60°C, 10 h) die Infektiosität nur um einige Zehnerpotenzen verringert [25].

Chemoresistenz:

Aldehyde, starke Oxidationsmittel sind sehr wirksam. Da HBV eine lipidhaltige Hülle hat, inaktivieren auch organische Lösungsmittel und ionische Detergenzien in hoher Konzentration HBV [25].

8. Arbeits- und Gesundheitsschutz

Berufsbedingte Erkrankungen:

Akute Hepatitis B, chronische HBV-Infektion mit und ohne chronische Hepatitis, daraus folgend Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom. Selten: Extrahepatische Manifestationen.

Hepatitis B ist im Merkblatt 3101 der Berufskrankheitenliste des BMAS [50] unter den von Mensch zu Mensch übertragbaren Infektionskrankheiten aufgeführt und gilt „wenn der Versicherte im Gesundheitsdienst, in der Wohlfahrtspflege oder in einem Laboratorium tätig oder durch eine andere Tätigkeit der Infektionsgefahr in ähnlichem Maße besonders ausgesetzt war“ [31].

Vorkommen:

In den Jahren 1999 bis 2007 wurden jährlich in Deutschland zwischen 120 bis 270 berufsbedingte Hepatitis-B-Fälle gemeldet, danach nahm ihre Zahl stark ab und liegt zurzeit bei ca. 50 Fällen pro Jahr, von denen etwa die Hälfte anerkannt wird [28]. Lag die Durchseuchung des medizinischen Personals in den 1970er Jahren noch bei 50%, war die Durchseuchung Anfang dieses Jahrtausends nicht höher als bei dem Bevölkerungsdurchschnitt [32]. Bei erfolgreich geimpften oder schon immunen Personen sollte eine akute oder chronische Hepatitis B nicht mehr vorkommen, bedürfen aber, wenn sie wider Erwarten doch eintreten, einer sorgfältigen Aufklärung.

Besonders gefährdete Berufsgruppen:

- Im Gesundheitswesen Tätige mit direkten Patientenkontakt oder Umgang mit Materialien menschlicher Herkunft,
- Laborpersonal, das mit Material menschlicher Herkunft arbeiten,
- Pflegedienste,
- Reinigungsdienste in Kliniken oder Arztpraxen,

- Rettungsdienste zur Bergung Verletzter,
- Polizei, Justizvollzug,
- Sozialarbeit mit Kontakt zu Risikopersonen,
- Sexworker,
- Profisportler bei Kampfsportarten.

Besonders gefährdete Personen:

- Thoraxchirurgen,
- Kieferchirurgen,
- Gynäkologische Chirurgen,
- Pathologen, Sektionsassistenten,
- Klinische Hepatologen,
- Laborpersonal für gezieltes Arbeiten mit infektiösem HBV,
- Personal für häufige Blutentnahmen, speziell von Risikopersonen.

Expositionssituationen:

Beispiele in der Chirurgie und der Inneren Medizin mit hohem Risiko:

- operieren in beengtem Operationsfeld,
- operieren mit unterbrochener Sichtkontrolle,
- Operationen mit manueller Führung von Nadeln,
- lange Operationsdauer,
- Finger in der Nähe scharfer Instrumente,
- Verschluss der Sternotomie,
- Knoten von Fäden.

Beispiele mit geringerem Risiko:

- laparoskopische Eingriffe,
- tiefe endoskopische Eingriffe.

Beruflicher Umgang mit potenziell Infizierten, die verletzt oder aggressiv sind:

- Bergung von Unfallopfern,
- Polizeidienst,
- Justizvollzug,
- Betreuung von i.v. Drogenkonsumenten.

Labor- oder Reinigungstätigkeit mit potenziell oder tatsächlich infektiösem Material und Möglichkeit von Schnitt- oder Stichverletzung bzw. Kontamination von Schleimhäuten oder Wunden.

9. Literatur

1. Littlejohn M, Locarnini S, Yuen L. Origins and Evolution of Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Jan 4; 6(1):a021360.
2. Rasche A, Souza BF, Drexler JF. Bat hepadnaviruses and the origins of primate hepatitis B viruses. Curr Opin Virol. 2016 Feb; 16:86-94.
3. Norder H, Courouce AM, Coursaget P et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes. Intervirology 2004; 47: 289-313

4. Seiz PL, Mohr C, Wilkinson DE, Ziebuhr J, Schüttler CG, Gerlich WH, Glebe D. Characterization of the 3rd International Standard for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg). *J Clin Virol.* 2016 Sep; 82:166-72. Baylis S.A., Heath A.B., Chudy M., Pisani G., Kloth A., Kerby S., Gerlich W.H. (2008) An International Collaborative Study to establish the 2nd World Health Organization International Standard for Hepatitis B Virus DNA Nucleic Acid Amplification Technology (NAT)-based Assays. *Vox Sang.* 94: 358-362
5. Baylis S.A., Heath A.B., Chudy M., Pisani G., Kloth A., Kerby S., Gerlich W.H. (2008) An International Collaborative Study to establish the 2nd World Health Organization International Standard for Hepatitis B Virus DNA Nucleic Acid Amplification Technology (NAT)-based Assays. *Vox Sang.* 94: 358-362
6. Chudy M, Scheiblauer H, Hanschmann K-M, Kress J, Nick S, Wend U, Schüttler C, Nübling CM, Gerlich WH. Performance of hepatitis B surface antigen tests with the first WHO international hepatitis B virus genotype reference panel. *J Clin Virol.* 2013;58:47-53. Erratum in: *J Clin Virol.* 2013 Nov;58(3):598-9.
7. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol J.* 2013 Jul 20;10(1):239. doi: 10.1186/1743-422X-10-239.
8. Schaefer S., Glebe D., Gerlich W.H. (2010) Hepatitis-B-Virus (Hepadnaviridae). In: Doerr, H.W. Gerlich, W. H. Hsgb. Medizinische Virologie 2. Aufl. Thieme Verlag Stuttgart, S. 345-372
9. Glebe D, König A. Molecular virology of hepatitis b virus and targets for antiviral intervention. *Intervirology* 2014; 57:134-140
10. WHO. Global Hepatitis Report 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
11. Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, Schüttler CG, Wend UC, Willems WR, Glebe D (2010). Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *Dig Dis* 28:116-125
12. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *J. Hepatol.*, in press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
13. Heermann, K.H., Gerlich, W.H., Chudy, M., Schaefer, S., Thomssen, R., Eurohep Pathobiology Group (1999). Quantitative Determination of Hepatitis B Virus DNA in two International Reference plasmas. *J. Clin. Microbiol.* 37: 68-73
14. Gerlich WH. Reduction of Infectivity in Chronic Hepatitis B Virus Carriers among Healthcare Providers and Pregnant Women by Antiviral Therapy. *Intervirology* 2014;57:202–211
15. Tabuchi A, Tanaka J, Katayama K, Mizui M, Matsukura H, Yugi H, Shimada T, Miyakawa Y, Yoshizawa H: Titration of hepatitis B virus infectivity in the sera of pre-acute and late acute phases of HBV infection: transmission experiments to chimeric mice with human liver repopulated hepatocytes. *J Med Virol* 2008, 80:2064–2068.
16. Allain JP, Mihaljevic I, Gonzalez-Fraile MI et al.. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection (OBI). *Transfusion.* 2013; 53:1405-15
17. Gerlich W, Glebe D und Schüttler C (2012). Infektiosität des Hepatitis B Virus. *Hepatitis & More* 2012, Heft 1:32-41
18. Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, El Agnaf MR, McDougal N, Morris K, Wend UC, Gerlich WH, Coyle PV. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma therapy in an anti-HBc negative patient. (2013). *J Med Virol.* 2013;85:597-601

19. Reichen J. Signs and symptoms of liver disease. In: Rodes J et al eds. Textbook of Hepatology 3rd ed. S.443-450. Blackwell Publishing, Oxford 2007
20. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al (2011). Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. AWMF-Register-Nr.: 021 / 011. Z Gastroenterol. 49(7):871-930; Erneute Aktualisierung in Vorbereitung
21. RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epi. Bull. 2013_34 S. 313-343
22. Poethko-Müller, Zimmermann R, Hamouda O, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56:507-715
23. Gerlich WH. Prophylactic vaccination against hepatitis B: achievements, challenges and perspectives. Med Microbiol Immunol 2015; 204:39-56
24. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge vom 18. Dezember 2008 (BGBl. I S. 2768), die zuletzt durch Artikel 3 Absatz 1 der Verordnung vom 15. November 2016 (BGBl. I S. 2549) geändert worden ist. (ArbMedVV)
25. Rabenau HF, Schwebke I. 2010. Hygiene und Desinfektion zur Bekämpfung von Viren. In: Doerr, H.W. Gerlich, W. H. Hsgb. Medizinische Virologie 2. Aufl. Thieme Verlag Stuttgart, S. 168-183
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2015. Hepatitis B. Stockholm: ECDC; 2016.
27. Paul Ehrlich Institut 2015. HÄMOVIGILANZ-BERICHT DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS.
http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/publikationen/haemovigilanz-bericht-2015.pdf?__blob=publicationFile&v=5
28. RKI. Virushepatitis B und D im Jahr 2014. Epi Bull 2015, 29, S. 274; und RKI. Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland. Epi Bull 2017_3, S. 33
29. RKI 2015. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. www.rki.de/falldefinitionen
30. Seiz PL, Slanina H, Ziebuhr J, Gerlich WH, Glebe D, Schüttler CG. Studies of nosocomial outbreaks of hepatitis B in nursing homes in Germany suggest a major role of hepatitis B e antigen expression in disease severity and progression. Int J Med Microbiol. 2015 Oct;305(7):663-72
31. Berufskrankheiten-Verordnung Merkblatt zur BK Nr. 3101: Infektionskrankheiten, wenn der Versicherte im Gesundheitsdienst, in der Wohlfahrtspflege oder in einem Laboratorium tätig oder durch eine andere Tätigkeit der Infektionsgefahr in ähnlichem Maße besonders ausgesetzt war Merkblatt für die ärztliche Untersuchung. (Bek. des BMA v. 1.12.2000, BArbBl. 1/2001, S. 35)
32. Rösler J.A. (2002): Beschäftigung von Hepatitis B-, Hepatitis C- oder HIV-infizierten Personal im Krankenhaus aus betriebsärztlicher Sicht. Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed. 42, 103-127.
33. Berufskrankheiten-Verordnung Merkblätter zu Berufskrankheiten Bek. des BMGS vom 1. September 2003 – 414-45222-3102 Bundesarbeitsblatt 10/2003, S. 26ff. Merkblatt zu der Berufskrankheit Nr. 3102 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV): „Von Tieren auf Menschen übertragbare Krankheiten“