

# Hepatitis C – Epidemiologie und Prävention

## Zusammenfassung

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass das Hepatitis-C-Virus (HCV) – vor seiner Identifizierung und molekularen Charakterisierung der häufigste Erreger einer Posttransfusionshepatitis – weltweit verbreitet ist. Die rasche Einführung von HCV-Antikörpernachweissystemen bzw. des HCV-Genomnachweises führte zur Aufklärung der als Non-A, Non-B bezeichneten Hepatitiden. Epidemiologische Studien zeigen, dass ca. 3% der Weltbevölkerung mit dem HCV infiziert sind, dabei existieren beträchtliche regionale Unterschiede. Zudem ergeben sich große Differenzen in der HCV-Prävalenz des Untersuchungsklientels. Aus molekularepidemiologischer Sicht zeigt sich eine gewisse geografische Dominanz bestimmter HCV-Genotypen/Subtypen. Hinsichtlich der Übertragungswege gilt heute nur die Übertragung auf parenteralem Wege als gesichert. Unklar bleibt der hohe Anteil an sporadischen HCV-Infektionen.

## Schlüsselwörter

Hepatitis C · Epidemiologie · Prävalenz · Übertragungswege · Genotyp

Die Entdeckung und molekulare Charakterisierung des Hepatitis-C-Virus (HCV) im Jahre 1989 [1] gilt als ein Meilenstein in der Aufklärung von Non-A- und Non-B-Hepatitiden (NANBH). Durch die rasche Etablierung von speziellen HCV-Antikörpernachweissystemen und durch die Anwendung von Nukleinsäure-Amplifikationstechniken zum direkten HCV-Genomnachweis wurden epidemiologische/molekularepidemiologische Studien möglich. Bis Mitte der 90er Jahre verfügte man damit bereits weltweit über eine gute Kenntnis zur HCV-Durchseuchung und Virusträgerschaft in der Bevölkerung und konnte die Risikogruppen für eine HCV-Infektion. Auch hatte man sehr schnell Kenntnis darüber, dass fast 80% aller HCV-Antikörperpositiven Virusträger sind und man somit davon ausgehen muss, dass die Mehrzahl der Akuterkrankungen einen chronischen Verlauf nehmen.

Das Hepatitis-C-Virus war das beherrschende ätiologische Agens von Posttransfusionshepatitiden. Für Deutschland z. B. wird durch die konsequente Anwendung von HCV-Antikörpernachweissystemen (seit April 1991) und des HCV-Genomnachweises mit Hilfe von Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (seit 1999) ein Restrisiko für Vollbluttransfusionen und zelluläre Blutpräparate, die nicht inaktivierbar und nicht längere Zeit lagerbar sind, von 1:200 000 angegeben (Paul-Ehrlich-Institut). Das Robert Koch-Institut in Berlin schätzt aufgrund der vorliegenden aktuellen Daten zur Durchseuchung, dass z. Zt. pro Jahr in Deutschland ca. 5000 HCV-Neuinfektionen auftreten (Abb. 1).

## Hepatitis-C-Prävalenz

Weltweit hat sich die Epidemiologie der HCV-Infektionen insbesondere in den letzten zehn Jahren durch die starke Reduzierung von Posttransfusions-Hepatitiden verändert. Die epidemiologischen Daten zur Hepatitis-C-Infektion, die mit verfügbaren Tests der ersten Generation erstellt wurden und aufgrund ungenügender Sensitivität und Spezifität eine Art Vorläufigkeit hatten, konnten in den letzten Jahren durch Tests der zweiten und dritten Generation verbessert werden. Durch die Einbindung von Proteinen bzw. Peptiden differenter Regionen des HCV-Genoms wurden präzisere Aussagen zur HCV-Infektion erhalten.

Nach Angaben der WHO sind ca. 170 Millionen Menschen, dies sind 3% der Weltbevölkerung, mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert und laufen damit potenziell Gefahr, an einer Leberzirrhose und/oder einem Leberzellkarzinom zu erkranken. Dabei ist die Prävalenz in Staaten Afrikas, dem östlichen Mittelmeerraum und der Westpazifik-Region signifikant höher als in Nordamerika und Europa (Tabelle 1, Abb. 2).

So wurden z. B. in Ägypten Hepatitis-C-Prävalenzraten in der Normalpopulation der über 40-Jährigen zwischen 10 und 30% gefunden [2, 3]. Es wird vermutet, dass parenterale antischistosomiatische Therapiekonzepte für diese hohen Prävalenzen in Ägypten verantwortlich waren [4]. Aber auch in Japan, Italien und den USA gibt es beispiels-

E. Schreier · M. Höhne

**Hepatitis C –  
 Epidemiology and Prevention**

**Abstract**

Epidemiological studies have demonstrated a world-wide distribution of hepatitis C virus (HCV), which before its identification and molecular characterization has been the most frequent infectious agent causing post-transfusion hepatitis. The rapid establishment of HCV antibody detection systems and HCV genome detection assays resulted in the clearing up of those hepatitis cases which had been designated as Non-A, Non-B. According to epidemiological studies, around 3% of the world population are infected with HCV, with considerable regional differences. HCV prevalence also varies widely depending on the cohort investigated. From a molecular epidemiological point of view a geographical dominance of certain HCV genotypes/subtypes is observed. Regarding routes of transmission, only parenteral transmission is established beyond doubt. However, the cause of a high number of sporadic HCV infections remains obscure.

**Keywords**

Hepatitis C · Epidemiology · Prevalence · Modes of transmission · Genotype

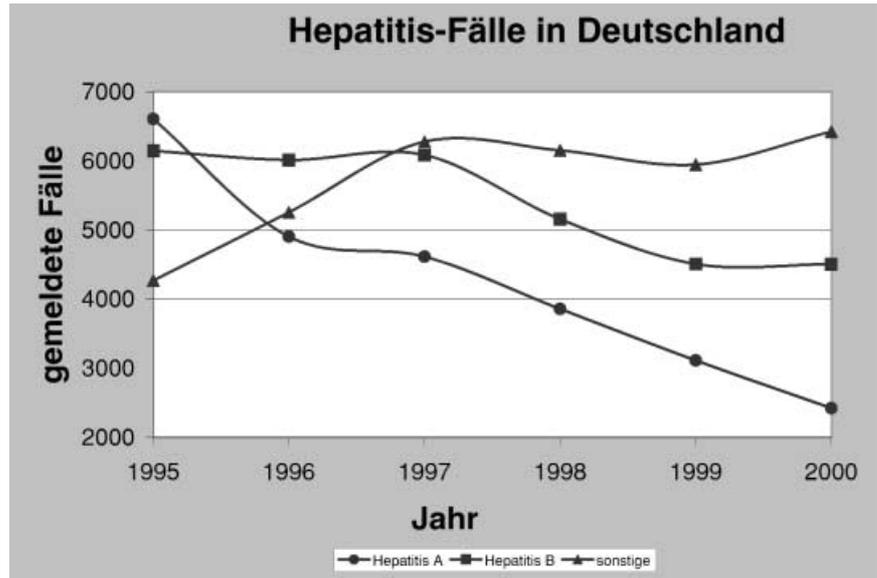


Abb. 1 ▲ Gemeldete Hepatitis-Fälle in Deutschland (Quelle: Robert Koch-Institut)

weise hochendemische Regionen, allerdings beschränkt sich die hohe HCV-Prävalenz hier auf ältere Personen.

*„Die Zahl der Hepatitis-C-Virus-träger in Deutschland beträgt ca. 300 000.“*

Bei Blutspendern in europäischen Ländern wurden HCV-Antikörper (als Marker einer Durchseuchung) in einer Häufigkeit von zwischen 0,23% in Skandinavien und 1,15% in Italien beschrieben. In Deutschland liegt die Durchseuchung in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 0,4%, dabei sind 84% davon auch Virus-träger (HCV-PCR positiv). Diese Daten

beziehen sich auf eine Studie, die im Rahmen eines Bundes-Gesundheits-surveys 1998 am Robert Koch-Institut für die Altersgruppen zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr durchgeführt wurde [5]. Danach würde es bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland ca. 275 000 Virus-träger geben (durchseucht sind ca. 330 000). Die tatsächliche Zahl an Infizierten dürfte jedoch um 0,1 bis 0,2% höher liegen, da in der RKI-Studie Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern, Justizvollzugsanstalten ausgeschlossen waren und i.v.-Drogenabhängige sicherlich nicht repräsentativ vertreten waren. Die Daten aus dem Bundes-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts korrelieren gut mit einer

Tabelle 1  
**Hepatitis-C-Virus Prävalenz (Quelle: Weekly Epidemiological Record, Nr. 49 (1999), WHO)**

WHO Region	Gesamt-population (Millionen)	Hepatitis-C-Prävalenz (Rate %)	Infizierte Population (Millionen)	Zahl der Staaten (WHO-Reg.), in denen keine Daten vorlagen
Afrika	602	5,3	31,9	12
Amerika	785	1,7	13,1	7
Östlicher Mittelmeerraum	466	4,6	21,3	7
Europa	858	1,03	8,9	19
Südostasien	1500	2,15	32,3	3
Westpazifikregion	1600	3,9	62,2	11
Total	5811	3,1	169,7	57

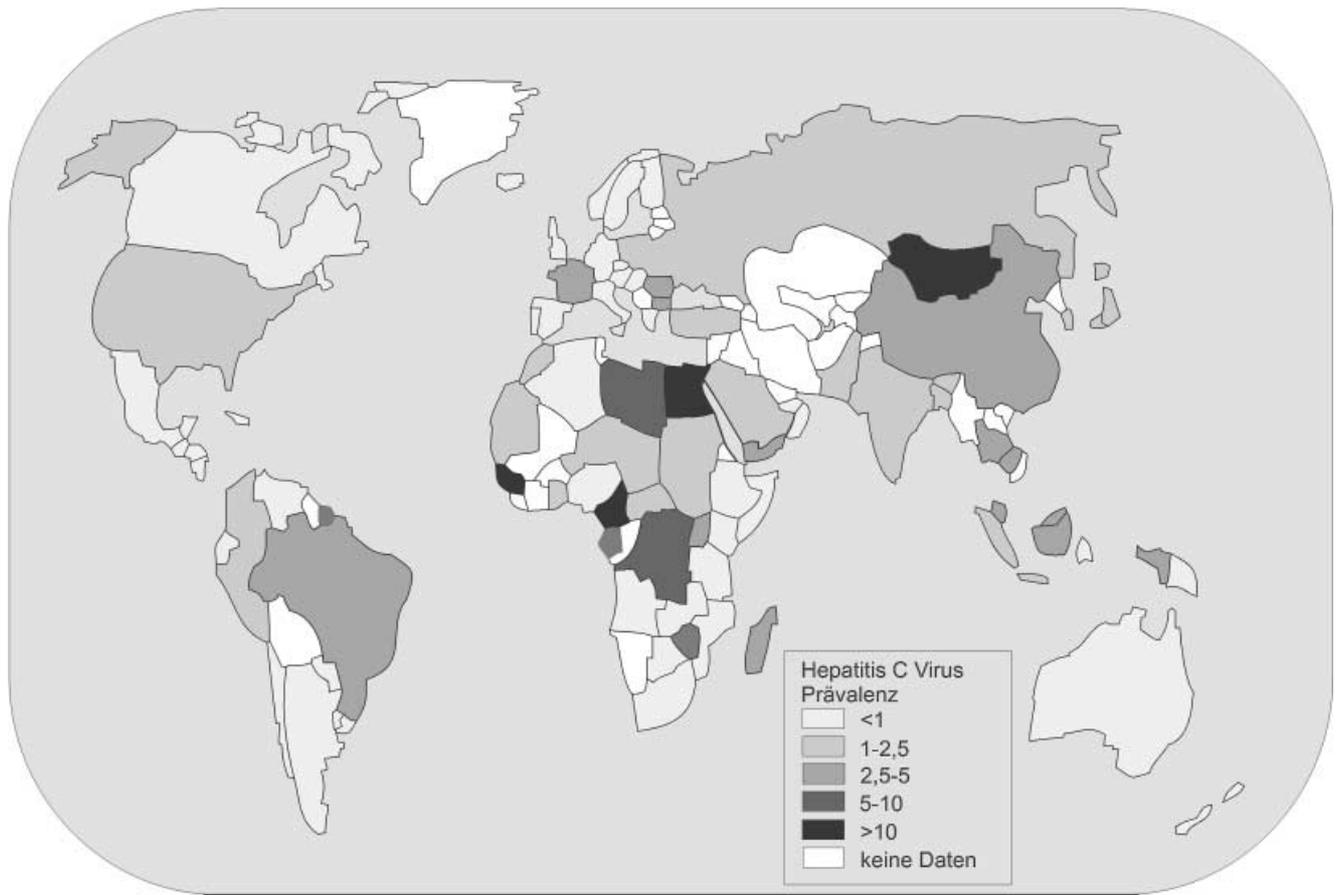


Abb. 2 ▲ Globale Hepatitis-C-Virus Prävalenz (Quelle: WHO, Weekly Epidemiological Record 75:17–28, 2000)

weiteren deutschen Studie, die gezeigt hat, dass unter ca. 5000 Untersuchten aus der Allgemeinbevölkerung 0,63% Marker für eine HCV-Infektion aufwiesen [6]. Große Unterschiede bei den HCV-Prävalenzen finden sich in unterschiedlichem Untersuchungsklientel. Während bei deutschen Blutspendern 0,12% Anti-HCV-Positive gefunden wurden [7], ließen sich unter Hämophilen 87%, unter intravenös Drogenabhängigen 79%, bei Polytransfunden 18%, bei Transplantierten 17%, bei Dialysepatienten 8%, bei Prostituierten 1,4% und bei Krankenhauspersonal 0,8% HCV-Antikörperpositive nachweisen [8].

### Übertragungswege/ Risikogruppen

Bei dieser nicht unerheblichen Zahl von HCV-Infizierten stellt sich die Frage nach dem Übertragungsweg bzw. nach der Ursache für die HCV-Infektion. Gesichert ist heute nur die Übertragung auf parenteralem Wege durch das Ein-

dringen von Blut einer infizierten Person in die Blutbahn oder das Gewebe des Empfängers. Studien zum Infektionsrisiko bei 4659 HCV-Infizierten im Raum Hamburg [9] (Abb. 3) bestätigten zum einen – und dies gilt auch heute noch – dass das sogenannte „needle-sharing“, der Nadel- bzw. Spritzenaustausch unter i.v.-Drogenabhängigen Ursache einer HCV-Infektion sein kann.

**„Bei einem Großteil der HCV-Infizierten ist zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr nachvollziehbar, was ursächlich zur HCV-Infektion geführt hat.“**

Auch bei Strafgefangenen, unter denen sich ein beträchtlicher Anteil von Drogenabhängigen befindet, stellt die HCV-Infektion ein durchaus ernst zu nehmendes Problem dar. Problematisch für die Bewertung von Übertragungsrisiken bleibt der Umstand, dass bei einem

Großteil der HCV-Infizierten zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr nachvollziehbar ist, was ursächlich zur HCV-Infektion geführt hat. Auch wenn man in anderen Körperflüssigkeiten wie Speichel, Schweiß, Tränen, Muttermilch und Samenflüssigkeit mit einer sehr empfindlichen Nachweismethode wie der Nukleinsäureamplifikationstechnik (z. B. Polymerasekettenreaktion – PCR) HCV-Genom nachgewiesen hat [10, 11, 12, 13], muss aufgrund bisheriger Untersuchungen davon ausgegangen werden, dass eine Infektion über andere Körperflüssigkeiten als Blut nicht sehr wahrscheinlich ist und somit nicht für den hohen Anteil an sporadischen HCV-Infektionen (hier ohne erkennbare Infektionsquelle gemeint) verantwortlich sein kann.

### Wie hoch ist das Risiko einer sexuellen Übertragung von HCV?

Die Frage nach dem sexuellen Übertragungsrisiko für HCV gehört zu den am häufigsten gestellten. Mindestens 50 Artikel in medizinischen Fachzeitschriften und eine Unzahl von Letters-to-the-Editor beschäftigen sich mit dieser Frage

## Infektionsrisiken bei 4659 HCV-Infizierten im Raum Hamburg (9)

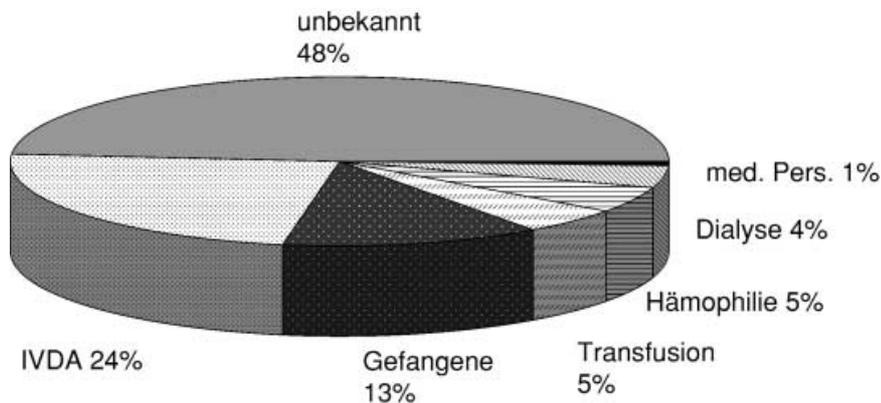


Abb. 3 ▲ Infektionsrisiken bei Hepatitis-C-Infizierten [9]

[14]. Dies weist schon darauf hin, dass die bisherigen Antworten nicht ganz eindeutig bzw. nicht ganz befriedigend sind.

Untersuchungen in Langzeitpartnerschaften monogamer heterosexueller Paare zeigen in der Regel nur ein geringes sexuelles Übertragungsrisiko. In größeren Studienkollektiven werden Übertragungsraten in einer Größenordnung von 1 bis 3% berichtet. Deutlich höhere Übertragungsraten bei heterosexuellen Paaren werden aus asiatischen Ländern berichtet, über die Gründe für diese Differenz lässt sich derzeit nur spekulieren.

Eine überdurchschnittlich hohe HCV-Prävalenz wird in einer Reihe von Studien bei

- Prostituierten,
- homosexuellen Männern,
- Klienten von STD-Behandlungseinrichtungen und
- Sexualpartner/innen von i.v.-Drogenabhängigen

festgestellt. Allerdings sind solche Befunde nicht konsistent (z. B. bei homosexuellen Männern), und es bleibt häufig unbefriedigend geklärt, ob, und wenn ja, welche anderen Risikofaktoren, wie i.v.-Drogenkonsum, medizinische Behandlungen, Tätowierungen etc., vorgelegen haben. Auch gibt es kaum Analysen, die versuchen, HCV-Infektionsrisiken mit bestimmten Sexualpraktiken zu korrelieren.

Eine Analyse möglicher Übertragungsrisiken in einer kanadischen Kohortenstudie bei sexuell aktiven homosexuellen Männern stellt hier eine Ausnahme dar: im Rahmen dieser Studie wurden neben dem i.v.-Drogengebrauch oral-anale Kontakte und insertives Fisting als Risikofaktoren für eine HCV-Infektion identifiziert. Bei diesen beiden Praktiken ist vorstellbar, dass eine Übertragung durch Blut-Schleimhautkontakt oder Blut-Wund-Kontakt stattfinden könnte. In einem „Research letter“ in der Fachzeitschrift „The Lancet“ [15] wurde vor kurzem über Ergebnisse von PCR-Untersuchungen der Samenflüssigkeit HCV-positiver Männer berichtet. Die Wissenschaftler wurden im Ejakulat von acht der 21 untersuchten HCV-infizierten Männern fündig. Die nachweisbare Viruskonzentration in der Samenflüssigkeit war jedoch drei bis vier log-Stufen niedriger als im Plasma und betrug in allen Fällen weniger als 200 Virus-RNA-Kopien pro ml. Der Nachweis von Virus-RNA bedeutet noch nicht, dass es sich um infektiöses Virus handelt.

**„Eine sexuelle Übertragung von HCV kann nicht ausgeschlossen werden.“**

Auch diese Untersuchung kann also eine sexuelle Übertragung von HCV weder beweisen noch ausschließen, legt aber nahe, dass wenn ein Übertragungsrisiko besteht, dieses relativ gering ist. Un-

geachtet der HCV-Konzentration in Genitalflüssigkeiten ist jedoch zu bedenken, dass es bei Sexualkontakten auch zu Verletzungen und Blutungen kommen kann – wie es ja auch die kanadische Studie nahe legt – und die HCV-Konzentration im Blut deutlich höher ist.

Besteht neben der HCV-Infektion eine HIV-Koinfektion, so wurden bei heterosexuellen Partnern signifikant höhere HCV-Durchseuchungen festgestellt [16].

### Risikofaktoren für die Mutter-Kind-Übertragung des Hepatitis-C-Virus

Eine Reihe von Studien in den vergangenen acht Jahren hat sich mit der Frage der Häufigkeit der Mutter-Kind-Übertragung einer HCV-Infektion und der Identifizierung entsprechender Risikofaktoren beschäftigt. Konsistent über alle Studien hinweg war der Befund, dass Mutter-Kind-Übertragungen nur bei Müttern mit nachweisbarer HCV-RNA zum Geburtszeitpunkt beobachtet wurden. Bei diesen beträgt das durchschnittliche Übertragungsrisiko etwa 5% (17 bis 25). Als potenzieller Risikofaktor für eine Übertragung wurde in vielen Studien die Höhe der HCV-Viruslast im Blut der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt analysiert [26, 27, 28]. Zwar liegt in allen Studien die mittlere Viruslast bei den HCV-übertragenden Müttern höher als bei den nicht übertragenden, aber nur in einem Teil der Studien sind die Unterschiede signifikant.

Die Frage, ob eine HIV/HCV-Koinfektion einen Risikofaktor für eine vertikale HCV-Übertragung darstellt, wird durch die vorliegenden Studienergebnisse nicht ganz eindeutig beantwortet, aber mehrheitlich wird die HIV-Koinfektion als zusätzlicher Risikofaktor für eine HCV-Übertragung angesehen [29, 30]. In einer neueren Studie wird in einem Kollektiv von 370 anti-HCV-positiven Schwangeren unter den 15 HIV/HCV-koinfizierten Frauen keine Übertragung gefunden, wobei aber alle 15 während der Schwangerschaft mit antiretroviralen Medikamenten behandelt wurden [19]. In einer britisch-irischen Studie hingegen war das HCV-Übertragungsrisiko bei den HIV-koinfizierten Schwangeren 3,8 mal höher als bei den nur mit HCV infizierten [20]. Angaben zur retroviralen Therapie bei den HIV-infizierten Schwangeren werden in der Publikation nicht gemacht.

**Zeitpunkt der Übertragung**

Aufgrund der steigenden Nachweisbarkeit von HCV-RNA bei infizierten Neugeborenen in den ersten Wochen nach der Geburt wird vermutet, dass zumindest ein Teil der Übertragungen erst spät in der Schwangerschaft bzw. unter der Geburt stattfindet. Bisher publizierte Studien geben keinen Hinweis auf eine HCV-Übertragung durch das Stillen, in Muttermilch wurde auch kein infektiöses Virus nachgewiesen.

Die Datenlage dazu, ob die Kaiserschnittentbindung einen präventiven Effekt auf die HCV-Übertragung hat, ist nicht schlüssig. Die Situation erinnert an die lange Zeit kontrovers diskutierte Rolle der Sektioentbindung bei HIV-infizierten Schwangeren. Dort war die Datenlage ebenfalls lange Zeit widersprüchlich und erst eine Differenzierung zwischen elektiver primärer Sektio und sekundärer Sektio aus geburtshilflichen Gründen ergab einen statistisch deutlich erkennbaren Schutzeffekt für die primäre elektive Sektio.

Die bereits erwähnte britisch-irische Studie deutet in dieselbe Richtung: dort zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen vaginaler Entbindung und Sektio wegen geburtshilflicher Komplikationen (7,7% bzw. 5,9% Übertragungsrate), aber ein deutlicher Unterschied zur elektiven Sektio (keine Übertragung bei 31 Fällen). Sofern eine nachträgliche Differenzierung zwischen elektiver primärer und sekundärer Sektio in früheren Studien und eine entsprechende Metaanalyse nicht möglich sein sollte, wäre eine prospektive randomisierte Studie der schnellste und sicherste Weg, diese Frage zu klären. In Untersuchungen an Kindern HCV-positiver Mütter, die 1978/79 in der DDR durch die Gabe von HCV-kontaminierten Immunglobulinpräparaten im Rahmen der Anti-D-Prophylaxe (bei Rhesusunverträglichkeit) zur Verhinderung der Neugeborenenengelbsucht eingesetzt wurden, fand sich nur ein geringes Übertragungsrisiko (Anti-D-Studie). Bezogen auf diese Anti-D-Studie waren innerhalb der betroffenen Familien nur selten HCV-Infektionen bei Angehörigen nachgewiesen worden (<1%) [31].

**Andere potenzielle Übertragungswege**

Obwohl sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abschätzen lässt, welche Rolle z. B. Tätowierungen, Piercing oder auch Akupunktur bei der HCV-Durchseuchung spielen, wurde in wenigen Studien gezeigt, dass HCV-Übertragungen dabei möglich sind [23, 24, 25]. Es sollte beachtet werden, dass gerade Tätowierungen, Piercing oder Ohrlochstechen in der Regel von medizinisch nicht geschultem Personal durchgeführt werden.

Beruflich bedingte HCV-Infektionen, beispielsweise im medizinischen Bereich, können zwar insbesondere beim invasiv tätigen medizinischen Personal nicht ausgeschlossen werden, jedoch scheint das Übertragungsrisiko im Vergleich zur akuten oder chronischen Hepatitis B geringer zu sein. Es gibt Berichte, dass nach Nadelstichexposition über HCV-infizierte Patienten 2 bis 8% HCV-Infektionen aufgetreten sind [26, 27, 28]. Die Wahrscheinlichkeit einer HCV-Infektion nach Nadelstichverletzung lag in prospektiven Erhebungen bei ca. 2% [29, 30, 31]. Mehrere internationale Studien haben gezeigt, dass die Durchseuchung unter Ärzten, Zahnärzten und sonstigen Beschäftigten im Gesundheitswesen

nicht signifikant höher ist als die der Allgemeinbevölkerung [32, 33, 34]. In einer Analyse, die 65 000 Beschäftigte im Gesundheitsdienst aus 16 Ländern umfasste, wiesen 1,8% HCV-Antikörper auf [29].

*„Im Vergleich zur akuten oder chronischen Hepatitis B ist das Risiko einer beruflich bedingten HCV-Infektion geringer.“*

Was das Übertragungsrisiko von HCV durch medizinisches Personal auf Patienten angeht, so muss vermerkt werden, dass es in der wissenschaftlichen Literatur nur wenige Fallberichte gibt [35]. Die Fälle betrafen Thoraxchirurgen, gynäkologische Operateure und Anästhesisten [36, 37, 38, 39, 40, 41]. Eine prinzipielle Risikobewertung einer HCV-Übertragung von infizierten medizinischen Mitarbeitern auf Patienten allein aus derartigen Fallberichten abzuleiten, wird dadurch erschwert, dass über 80% der HCV-Infektionen anikterisch verlaufen. Somit ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine Aussage über das tatsächliche Risiko einer nosokomialen HCV-Übertragung erschwert, da in der Regel nur dann ein

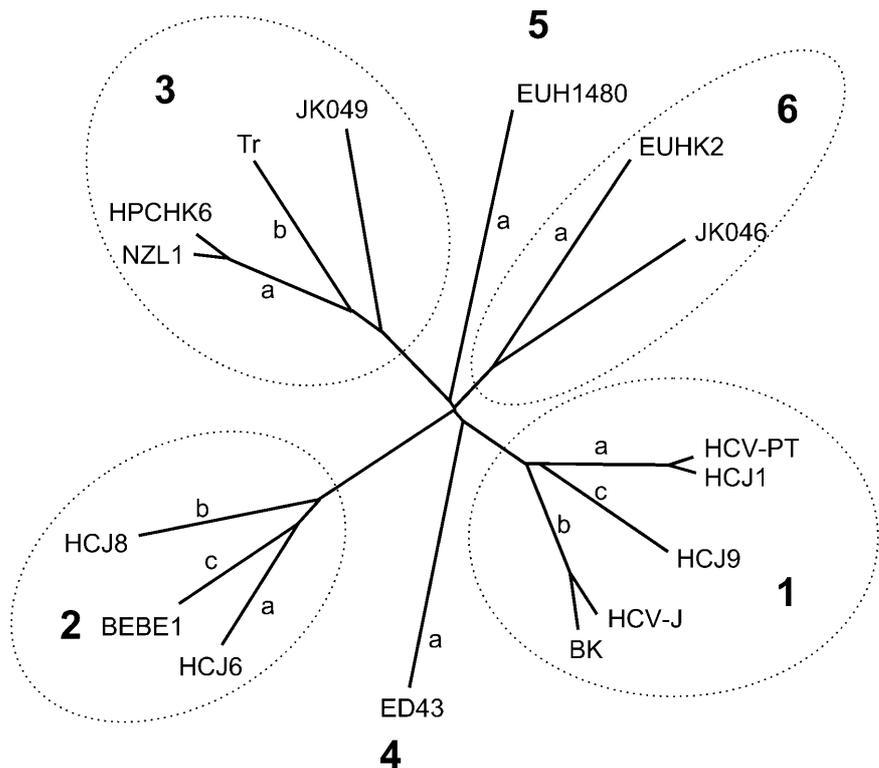


Abb. 4 ▲ Phylogenetische Analyse von HCV- Genom-Totalsequenzen der Genotypen 1 bis 6 [60]

Tabelle 2

**Geografische Verteilung von HCV – Genotypen/Subtypen**

Land	Vorherrschender Genotyp/Subtyp
USA/Kanada	1a, 1b, 2a, 2b, 3a
Südamerika	1a, 1b, 2, 3a
Europa	1a, 1b, 3a
Nord- und Zentralafrika	4
Südafrika	5a, 1, 2, 3
Japan, Taiwan, China	1b, 2a, 2b
Vietnam, Thailand	6, 1b, 2
Hongkong	6a, 1b, 2a, 2b

Zusammenhang z. B. zwischen einer Operation und einer Hepatitis hergestellt wird, wenn Krankheitssymptome auftreten. Tätigkeitseinschränkungen für HCV-Infizierte, insbesondere invasiv tätige Ärzte und Zahnärzte, haben sich natürlich daran zu orientieren, dass Übertragungen des HCV verhindert werden. In Deutschland versucht man derzeit Regelungen zu finden, die sich eng an nordamerikanische und britische Richtlinien anlehnen [51, 52, 53, 54, 55, 56]. Dies verlangt, dass für jeden konkreten Einzelfall durch ein Expertengremium, dem Ärzte differenter Fachgebiete angehören, geklärt wird, inwieweit Tätigkeitseinschränkungen notwendig sind.

Im Falle einer beruflichen HCV-Exposition (z. B. nach Nadelstichverletzungen) ist derzeit keine Postexpositionsprophylaxe angezeigt. Es empfiehlt sich aber, neben einer Nullprobe im Abstand von ca. vier Wochen nach Exposition über drei Monate auf HCV-RNA mittels einer Nukleinsäureamplifikationsmethode zu untersuchen. Zusätzlich ist auf HCV-Antikörper zu testen.

**Blut und Blutprodukte**

Eine sehr hohe HCV-Prävalenz (50–90%) findet man in der Gruppe der Hämophilen, die multitransfundiert wurden bzw. über viele Jahre Blutprodukte erhielten. Die zur Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren in der Vergangenheit eingesetzten Präparate führten bis ca. 1985 zu einer beträchtlichen Zahl von HCV-Infektionen [57, 58, 59]. Bei über 80% der Patienten, die Präparate ohne Virusinaktivierung erhielten, ließen sich HCV-Antikörper nachweisen.

Als wichtigste präventive Maßnahme ist die Untersuchung von Blutspenden und Blutprodukten auf HCV-Antikörper und HCV-RNA bzw. die Verwendung virusinaktivierter Blutprodukte oder gentechnologisch hergestellter Präparate anzusehen. Blut und Blutprodukte sind erheblich sicherer geworden. Eine weitere Optimierung der Testmethoden und -strategien wird durchgeführt. Dennoch sollten zelluläre Blutprodukte wie z. B. Erythrozyten- oder Thrombozytenpräparate nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

**„Blut und Blutprodukte sind erheblich sicherer geworden.“**

Bei i.v.-Drogenabhängigen (IVDUs) kommt es insbesondere durch die Benutzung derselben Nadel oder Spritze durch verschiedene Personen („needle sharing“) sehr schnell, d. h. meist schon einige Monate nach Beginn des Drogenkonsums zu einer HCV-Infektion. Weltweit sind zwischen 50–95% aller IVDUs mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert [60, 61, 62, 63, 64, 65]. In den USA haben Studien ergeben, dass seit 1992 etwa zwei Drittel aller HCV-Neuinfektionen auf Drogengebraucher entfallen [66].

**Molekulare Epidemiologie**

Aus der Sicht der molekularen Epidemiologie ist der Nachweis wichtig, dass sich das HCV in Genotypen und Subtypen differenzieren lässt, denn die Kenntnis der Verteilung solcher Genotypen/Subtypen – sei es weltweit oder aber z. B. in bestimmten Risikogruppen – berücksichtigt auch evolutionäre Aspekte dieser Erkrankung. Durch die molekulare Charakterisierung von Hepatitis-C-Virus-„Isolaten“ – in Europa, Amerika, Asien oder Afrika – erhielt man in den letzten Jahren Detailinformationen zur genetischen Heterogenität des HCV. Aus der Kenntnis der verfügbaren kompletten Genomsequenzen lassen sich die Hepatitis-C-Viren in derzeit sechs Genotypen (mit den Ziffern 1 bis 6 bezeichnet) und eine Vielzahl von Geno-Subtypen (bezeichnet mit den Buchstaben a, b usw.) differenzieren (Abb. 4).

Wir wissen heute, dass gewisse Genotypen wie 1, 2 und 3 eine breite weltweite Verteilung zeigen, während ande-

re Genotypen wie 4, 5 und 6 in spezifisch begrenzten geografischen Regionen gefunden werden [67]. So findet man in Westeuropa und Süd- und Nordamerika relativ häufig die Genotypen 1–3, während in Nord- und Zentralafrika Genotyp 4, in Vietnam und Thailand Genotyp 6 dominant sind (Tabelle 2).

Neben der geografischen Vorherrschaft bestimmter Genotypen/Subtypen sind bestimmte Subtypen auch auffällig häufig in bestimmten Risikogruppen anzutreffen. So findet man überproportional häufig Genotyp 3a unter i.v.-Drogenabhängigen [68].

Insgesamt ist derzeit der Stellenwert einer Genotypisierung mehr in der epidemiologischen Information zu sehen, als in Verbindung mit Therapiekonzepten, auch wenn Genotyp 1-Infizierte auffallend schlechter auf eine Interferon/Ribavirin-Therapie ansprechen als z. B. Genotyp 3-Infizierte.

**Literatur**

1. Choo, QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989) Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359–362
2. Arthur RR, Hassan NF, Abdallah MY, el-Sharkawy MS, Saad MD, Hackbart BG, Imam IZ (1997) Hepatitis C antibody prevalence in blood donors in different governorates in Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:271–274
3. Darwish MA, Raouf TA, Rushdy P, Constantine NT, Rao MR, Edelman R (1993) Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 49:440–447
4. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT et al. (2000) The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 355 (9207):887–891
5. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R (1999) Prevalence of antibodies to hepatitis A, hepatitis B and hepatitis C viruses in the German population. *Gesundheitswesen* 61 Spec No:S110-S114
6. Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, Jilg W (1999) Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11:1215–1220
7. Koerner K, Cardoso M, Dengler T, Kerowgan M, Kubanek B (1998) Estimated risk of transmission of hepatitis C virus by blood transfusion. *Vox Sang* 74:213–216
8. Weber B, Rabenau H, Berger A et al. (1995) Seroprevalence of HCV, HAV, HBV, HDV, HCMV and HIV in high risk groups/Frankfurt a.M., Germany. *Zentralbl Bakteriol* 282:102–112

9. Laufs R, Polywka S, Feucht HH et al. (1994) Was bedeutet der Befund „HCV-Antikörper positiv“? *Dtsch Arzteblt* 91:B238-B240
10. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Lin JT, Chen DS (1992) Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J Med Virol* 36:28–31
11. Hunt CM, Carson KL, Sharara AI (1997) Hepatitis C in pregnancy. *Obstet Gynecol* 89:883–890
12. Liou TC, Chang TT, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Wu HL (1992) Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites. *J Med Virol* 37:197–202
13. Fiore RJ, Potenza D, Monno L et al. (1995) Detection of HCV RNA in serum and seminal fluid from HIV-1 co-infected intravenous drug addicts. *J Med Virol* 46:364–367
14. Rooney G, Gilson RJC (1998) Sexual transmission of hepatitis C virus infection. *Sex Transm Inf* 74:399–404
15. Lereux-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML (2000) Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet* 356:42–43
16. Lissen E, Alter HJ, Abad MA et al. (1993) Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:827–831
17. Polywka S, Laufs R (1999) Die vertikale Übertragung des Hepatitis-C-Virus von infizierten Müttern auf ihre Kinder. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 42:562–568
18. Resti M, Azzari C, Mannelli F et al. (1998) Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women negative for HIV-1. *BMJ* 317:437–441
19. Conte D, Fraquella M, Prati D, et al. (2000) Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15.250 pregnant women. *Hepatology* 31:751–755
20. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K (2000) Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 356:904–907
21. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, et al. (1998) Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 102:355–359
22. Sabatino G, Ramenghi LA, diMarzio M, et al. (1996) Vertical transmission of hepatitis C virus: an epidemiologic study on 2980 pregnant women in Italy. *Eur J Epidemiol* 12:443–447
23. Lam JP, McOmish F, Burns SM, Yap PL, Mok JY, Simmonds P (1993) Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 167:572–576
24. Novati R, Thiers V, Monforte AD, Maisonneuve P, Principi N, Conti M, Lazzarin A, Brechot C (1992) Mother-to-child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 165:720–723
25. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N et al. (1994) Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group (see comments). *N Engl J Med* 330:744–750
26. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S et al. (1995) Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 345:289–291
27. Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW (1997) Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *BMJ* 315:333–337
28. Okamoto M, Nagata I, Murakami J et al. (2000) Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Inf Dis* 182:1511–1515
29. Thomas DL, Villano SA, Riestler KA et al. (1998) Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 177:1480–1488
30. Tovo P, Paloma E, Ferraris G et al. (1997) Increased risk of maternal infant hepatitis C transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian study Group for HCV Infection in Children. *Clin Inf Dis* 25:1121–1124
31. Meisel H, Reip A, Faltus B et al. (1995) Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet* 345:1209–1211
32. Ko YC, Ho MS, Chiang TA, Chang SJ, Chang PY (1992) Tattooing as a risk of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 38:288–291
33. Sun DX, Zhang FG, Geng YQ, Xi DS (1996) Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women. *Lancet* 347:541
34. Dusheiko GM, Smith M, Scheuer PJ (1990) Hepatitis C virus transmitted by human bite. *Lancet* 336:503–504
35. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al. (1991) Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries [see comments]. *Ann Intern Med* 115:367–369
36. Mitsui T, Iwano K, Masuko K et al. (1992) Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 16:1109–1114
37. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, Ginsberg MB, Robertson BJ, Luo CC, DeMaria AJ (1997) Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med* 336:919–922
38. Hofmann F, Michaelis M, Rieger MA, Hasselhorn HM, Berthold H (1997) Occupational medicine significance of hepatitis C in health care employees. *Gesundheitswesen* 59:452–460
39. Kaufmann M, Bode JC (1997) Risk of hepatitis C virus infection in medical occupations. *Versicherungsmedizin* 49:132–134
40. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M (2000) Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients: model-based calculations for surgical settings. *Arch Intern Med* Aug 160 (15):2313–2316
41. Campello C, Majori S, Poli A, Pacini P, Nicolardi L, Pini F (1992) Prevalence of HCV antibodies in health-care workers from northern Italy. *Infection* 20:224–226
42. Gerberding JL (1994) Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. *J Infect Dis* 170:1410–1417
43. Thomas DL, Gruninger SE, Siew C, Joy ED, Quinn TC (1996) Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America. *Am J Med* 100:41–45
44. Hasselhorn HM, Hofmann F (2000) Transmission of HBV, HCV and HIV by infectious medical personnel—presentation of an overview. *Chirurg* 71:389–395
45. Bosch X (2000) Newspaper apportionments blame in Spanish hepatitis C scandal. *Lancet* 355:818
46. Brown P (1999) Surgeon infects patient with hepatitis C. *BMJ*. 319:1219
47. Duckworth GJ, Heptonstall J, Aitken C (1999) Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health* 2:188–192
48. Esteban JI, Gomez J, Martell M et al. (1996) Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 334:555–560
49. Garfein RS, Cody S, Nainan OV et al. (2000) Provider-to-patient hepatitis C virus (HCV) transmission from an HCV-infected anaesthesiologist. *Antivir Ther* 5 [Suppl. 1]:58
50. Ross RS, Viazov S, Gross T, Hoffmann F, Seipp S, Roggendorf M (2000) Transmission of the hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 343:1851–1854
51. Centres for Disease Control (CDC) (1991) Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposure-prone invasive procedures. *Morb Mortal Wkly Rep*. 40:4–6.
52. Expert Advisory Group on Hepatitis (1993) Protecting health care workers and patients from hepatitis B. UK Health Departments, London
53. Hasselhorn HM, Hoffmann F (2000) Zur Regelung der Beschäftigung HBV-, HCV- und HIV-infektiosen Personals in Deutschland. In Hofmann F, Jilg W (Hrsg) *Nosokomiale Übertragungen von HBV, HCV und HIV. Gefährdung durch infiziertes Personal*. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg, S 93–95

54. Hofmann F, Hasselhorn HM (2000) European and North American regulations on employing HBV-, HCV- and HIV-infected persons in health care. *Chirurg* (4.) 71:396–403
55. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M (2000) Zur Diskussion um nosokomiale Hepatitis C-Übertragungen durch infiziertes medizinisches Personal. *Dtsch Med Wochenschrift* 125:1055–1057
56. Robert Koch-Institut (1999) Zur Verhütung von Hepatitis C-Virusinfektionen im Gesundheitsdienst. *Epidemiol Bull* 35/99
57. Kumar A, Kulkarni R, Murray DL, Gera R, Scott-Emuakpor AB, Bosma K, Penner JA (1993) Serologic markers of viral hepatitis A, B, C, and D in patients with hemophilia. *J Med Virol* 41:205–209
58. Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, van Drimmelen AA et al. (1995) Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol* 45:241–246
59. Morfini M, Mannucci PM, Ciavarella N et al. (1994) Prevalence of infection with the hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates: a retrospective evaluation. *Vox Sang* 67:178–182
60. Bolumar F, Hernandez-Aguado I, Ferrer L, Ruiz I, Avino MJ, Rebagliato M (1996) Prevalence of antibiotics to hepatitis C in a population of intravenous drug users in Valencia, Spain, 1990–1992. *Int J Epidemiol* 25:204–209
61. Bell J, Batey RG, Farrell GC, Crewe EB, Cunningham AL, Byth K (1990) Hepatitis C virus in intravenous drug users. *Med J Aust* 153:274–276
62. Patti AM, Santi AL, Pompa MG, Giustini C, Vescia N, Mastroeni I, Fara GM (1993) Viral hepatitis and drugs: a continuing problem. *Int J Epidemiol* 22:135–139
63. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R, Nelson KE (1995) Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine* 74:212–220
64. Stark K, Schreier E, Müller R, Wirth D, Driesel G, Bienze U (1995) Prevalence and determinants of anti-HCV seropositivity and of HCV genotype among intravenous drug users in Berlin. *Scand J Infect Dis* 27:331–337
65. Touzet S, Kraemer L, Colin C et al. (2000) Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. *Hepatitis C European Network for Co-operative Research Eur J Gastroenterol Hepatol* 12(6):667–678
66. Alter MJ (1997) Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26:62S–65S
67. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D et al. (1994) Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 19:13–18
68. Schreier E, Roggendorf M, Driesel G, Höhne M, Viazov S (1996) Genotypes of hepatitis C virus isolates from different parts of the world. *Arch Virol Suppl* 11:185–193
69. Chamberlain RW, Adams NJ, Taylor LA, Simmonds P, Elliott RM (1997) The complete coding sequence of hepatitis C virus genotype 5a, the predominant genotype in South Africa. *Biochem Biophys Res Commun* 236:44–49
70. Felsenstein J (1993) *PHYLIP* Interference Package version 3.5. Seattle: Department of Genetics, University of Washington
71. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ et al. (1994) A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 19:1321–1324

Werner Timischl

**Biostatistik - Eine Einführung für Biologen und Mediziner**

*Zweite, neubearbeitete Auflage, SpringerLehrbuchBiologie, Springer Wien New York, <http://www.springer.at> 340 Seiten, 59 Abbildungen, ISBN 3-211-83317-X, DM 62,-*

Je einfacher statistische Software in den Biowissenschaften (aber nicht nur dort) für den Anwender zugänglich und nutzbar ist, um so weniger ist eine fundierte statistische Ausbildung erforderlich, um Daten auszuwerten. Dass diese Schlussfolgerung ein Trugschluss ist, mag zwar jedem Statistiker völlig klar sein, der Anwender lernt dies spätestens dann, wenn erzielte Auswertungsergebnisse falsch, weil unter falschen Modellannahmen berechnet, oder falsch interpretiert sind. Das vorliegende Buch versucht, dem statistisch nicht ausgebildeten Anwender (oder auch Studierenden) die statistischen Methoden nahe zu bringen und deren sachgemäße Anwendung damit zu fördern. Deshalb ist das Buch „Biostatistik“ auch als Lehr- und Übungsbuch konzipiert. Die Übungsaufgaben, die zu den jeweiligen Verfahren angegeben sind (mit Lösung im Anhang) erhöhen ohne Zweifel das Gefühl für statistische Methoden und das Verständnis von statistischen Methoden. Allerdings bleibt zu bezweifeln, ob sich außer Studenten, die dies im Rahmen ihrer Ausbildung tun müssen, noch andere Leser freiwillig die Tortour antun mögen, Regressions- und Varianzanalytische Modellberechnungen „per Hand“ auszurechnen. Eine häufigere Querverbindung zu den Prozeduren der gängigen Statistiksoftware hätte den potentiellen Leserkreis sicherlich erweitern können.

Ansonsten freut sich das Statistikerherz über den mathematisch präzisen Text, die Herleitung der statistischen Verfahren über die Wahrscheinlichkeitstheorie und den Hinweis auf die jeweils zu überprüfenden Modellvoraussetzungen sowie auf die Eigenschaften der berechneten Schätzungen. Die zahlreichen Übungsaufgaben, deren Lösungen im Anhang auch angegeben sind, machen dieses Buch zu einem praktischen Arbeitsbuch für Biologen und ... Bei der Aussage, dies sei auch für Mediziner gleichermaßen verwendbar, sind Zweifel anzumelden: Die Grundmodelle der Epidemiologie werden weder erwähnt noch behandelt, was für ein modernes Medizinstudium mittlerweile ein Defizit darstellen dürfte.

B. Bellach (Berlin)