

# Verfügbarkeit von virologischen und klinischen Informationen zu Hepatitis C in Routine-Laboren in Deutschland

## Ergebnisse einer Laborbefragung zur Hepatitis-C-Diagnostik und -Meldung nach IfSG

### 1. Einführung

Weltweit haben schätzungsweise 62–80 Millionen Menschen eine chronische Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektion.<sup>1,2</sup> Die meisten HCV-Infektionen (55–85%) nehmen einen chronischen Verlauf und schreiten über viele Jahre fort, ohne klinisch apparent zu werden. Der Nachweis einer HCV-Infektion hängt daher in erster Linie von der Labor- (und nicht von der klinischen) Diagnose ab. Langfristige Folgen chronischer HCV-Infektionen sind die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms.<sup>3,4,6</sup> Es gibt keinen Impfstoff gegen HCV und eine frühere Infektion schützt nicht vor einer erneuten HCV-Infektion. Während ein großer Teil der HCV-Infektionen mit der Interferon-basierenden Therapie bis vor wenigen Jahren nicht geheilt werden konnte, wurden seit 2014 mehrere hoch wirksame direkt wirkende antivirale Medikamente (DAA) zugelassen, mit denen die meisten chronischen HCV-Infektionen geheilt werden können.<sup>4,5</sup> In der Folge ist eine Änderung der Epidemiologie von HCV-Infektionen möglich geworden. Im Jahr 2016 wurde von der [Weltgesundheitsorganisation \(WHO\)](#) eine globale Strategie verabschiedet, um die Eliminierung von Hepatitis B und C als Bedrohung der öffentlichen Gesundheit bis 2030 zu erreichen. Darin sind die Länder aufgerufen, ausgehend von einer Baseline im Jahr 2015, die Inzidenz chronischer Infektionen bis 2030 um 90% und die Mortalität um 65% zu senken.<sup>7</sup> Die Behandlung infizierter Menschen, auch als Prävention in Bevölkerungsgruppen mit erhöhter Prävalenz (wie Drogengebrauchenden), sog. *treatment as prevention*, wurde zum Schlüssel der Hepatitis-C-Kontrolle. Die Verbesserung von Testraten und nachfolgende Behandlung einer diagnostizierten Infektion sind die wichtigsten Strategien zur Eliminierung von HCV in Ländern wie Deutschland.<sup>8</sup> Darüber hinaus bleiben

die Sicherheit von Blutprodukten, die Injektionssicherheit im medizinischen Bereich und die Schadensminimierung bei Menschen, die Drogen injizieren, wichtige Präventionsstrategien.<sup>2,8</sup>

### 1.1 Begründung für die Erhebung virologischer Informationen zu HCV

Derzeit ist das Hepatitis-C-Surveillancesystem in Deutschland noch nicht vollständig an die o. g. Veränderungen angepasst. Zwar haben sich die Testverfahren und die zur Verfügung stehenden virologischen Marker im Rahmen der klinischen Versorgung von Hepatitis-C-Infizierten in den letzten Jahren an die verbesserte Heilbarkeit von Hepatitis C angepasst, jedoch werden derzeit nur wenige Laborinformationen zum Nachweis von HCV (direkter und indirekter Erregernachweis) in der Melde- und Übermittlungssoftware erfasst. Auch ist es in der Praxis schwierig, über das Meldesystem gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) zuverlässige Informationen zum wahrscheinlichen Übertragungsweg zu erhalten. Von den im Jahr 2018 im Rahmen der nationalen Surveillance an das [Robert Koch-Institut \(RKI\)](#) übermittelten neu diagnostizierten HCV-Infektionen wurde der wahrscheinliche Übertragungsweg nur bei 22% der Fälle angegeben.<sup>9,10</sup>

Da wertvolle Zusatzinformationen, wie z. B. die Eigenschaften zirkulierender Viren, derzeit noch nicht ausreichend erfasst werden, kann die Analyse von Trends in der HCV-Übertragung, die Evaluation von HCV-Präventions- und Kontrollmaßnahmen und die Bewertung des Entstehens/Auftretens von Resistenzen gegen DAA nur eingeschränkt vorgenommen werden. Die prospektive Erfassung und Beobachtung von zirkulierenden HCV-Geno- und Subtypen würde es ermöglichen, Cluster frischer Infektionen zu identifizieren.<sup>11</sup> Präventions- und Be-

kämpfungsmaßnahmen könnten durch eine bessere Identifizierung von Risikopopulationen sowie durch die Erkennung von HCV-Stämmen, die aus anderen Ländern nach Deutschland importiert werden, besser ausgerichtet werden.<sup>12</sup> Es sollte konsequent angestrebt werden, dass diese Daten von den Laboren in der Meldung angegeben werden, um Wissenslücken zu Übertragungswegen von HCV auf der Basis bereits vorliegender Daten zu füllen.

Bisher werden keine Informationen über die antivirale Behandlung von HCV-Infektionen und die Medikamentenresistenz an das RKI übermittelt. Angesichts der Eliminierungsstrategie von HCV, könnten Informationen zu Behandlung, DAA-Resistenzen und resistenzassoziierte Substitutionen (RAS) helfen, die Surveillance zu intensivieren und das Ziel einer Eliminierung von HCV zu erreichen.<sup>13</sup> In Deutschland werden solche RAS vom Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für HCV untersucht\*. Auch andere Labore führen Resistenzdiagnostik durch, jedoch erfolgt keine zentrale Erfassung, so dass unklar ist, wie weit verbreitet Resistenzen sind.

Neben den oben beschriebenen virologischen Informationen wäre es außerdem sinnvoll, Informationen über Re-Infektionen von HCV im nationalen Surveillancesystem zu erfassen. Seitdem eine HCV-Infektion heilbar ist, sind Re-Infektionen ins Blickfeld gerückt, insbesondere bei Hochrisikogruppen wie Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), Menschen, die Drogen injizieren, bzw. jene, die im sexuellen Kontext Drogen konsumieren (d. h. „chemsex“ praktizieren).<sup>14</sup>

## 1.2 Surveillance von HCV-Infektionen in Deutschland

Neben der Möglichkeit, rechtzeitig Infektionsschutzmaßnahmen einleiten zu können, um die weitere Übertragung zu verhindern, ist ein weiteres wichtiges Ziel der HCV-Surveillance, die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von HCV-Infektionen in Deutschland zu erfassen. Gemäß § 9 Abs. 3 IfSG muss dem Gesundheitsamt (GA) die Meldung der Ärzte (§ 6 IfSG) und Labore (§ 7 IfSG) innerhalb von 24

Stunden vorliegen. Das Labor meldet alle direkten oder indirekten Nachweise von HCV, der Arzt meldet den Verdacht auf, die Erkrankung und den Tod an einer akuten Virushepatitis. Die Meldepflicht besteht nicht, wenn dem Meldepflichtigen ein Nachweis vorliegt, dass die Meldung bereits erfolgt ist und andere als die bereits gemeldeten Angaben nicht erhoben wurden.

Am Gesundheitsamt werden die Informationen aus den Arzt- und Labormeldungen zusammengeführt und nach Falldefinition bewertet.<sup>15</sup> Nur Meldungen von aktiven oder virämischen HCV-Infektionen, d. h. basierend auf dem direkten Nachweis von HCV-Ribonukleinsäure (RNA, z. B. durch PCR) oder dem *core*-Antigen (cAg, z. B. durch ELISA), erfüllen die Kriterien für die labordiagnostische Bestätigung der Falldefinition und werden an die zuständige Landesbehörde (in pseudonymisierter Form) und dann an das RKI auf Bundesebene übermittelt.

Das GA ist für die Ermittlung von zusätzlichen Informationen verantwortlich und leitet ggf. Infektionsschutzmaßnahmen ein. Die Mehrheit der GÄ übermittelt Meldungen mit Hilfe der vom RKI bereitgestellten Software SurvNet@RKI,<sup>16</sup> 45 % der GA verwenden andere kommerzielle Softwareprodukte.<sup>9</sup> Demografische, klinische und epidemiologische Informationen werden in der SurvNet-Datenbank zusammengeführt, müssen jedoch nicht obligatorisch ausgefüllt werden. Insbesondere Angaben zum Übertragungsweg sind wegen des z. T. lange zurückliegenden oder unklaren Infektionszeitpunktes zum Teil unvollständig.<sup>9,10,17</sup> Die Angaben zu Laborparametern, die an das RKI übermittelt werden, beschränken sich derzeit auf den verwendeten diagnostischen Test und das Untersuchungsmaterial.<sup>10</sup>

Inwieweit Surveillancedaten für die in Deutschland lebenden HCV-Infizierten repräsentativ sind, ist nicht bekannt. Da es sich bei einer HCV-Infektion um eine chronische Krankheit handelt, hängt die Meldung stark von den Testaktivitäten ab. Populationen wie Inhaftierte oder Obdachlose werden möglicherweise aufgrund eines eingeschränkten Zugangs zu medizinischer Versorgung weniger gut abgebildet.<sup>18</sup>

\* Prof. R. Stefan Roß, Leiter des Nationalen Referenzzentrums für Hepatitis C: „Bericht zur Evaluation des Nationalen Referenzzentrums für Hepatitis C auf der Grundlage seiner Tätigkeit in den Jahren 2017 und 2018“. Essen, 31. Januar 2019.  
Anmerkung der Redaktion: Das NRZ für Hepatitis C wurde 2020 neu berufen (siehe Kasten auf Seite 11).

### 1.3 Bisherige Anpassung der nationalen HCV-Surveillance

**Auf der Meldebene:** Mit der gesetzlichen Änderung der Meldepflicht im Juli 2017 wurde klargestellt, dass Labore gesetzlich verpflichtet sind, alle Erregernachweise einschließlich neu generierter Informationen über eine bestehende Infektion, z. B. den HCV-Genotyp, zu melden (§ 8 Abs. 3 Satz 1 IfSG & § 9 Abs. 2 Satz 1 IfSG).<sup>19</sup> Diese Angaben werden derzeit jedoch noch nicht systematisch in der Software erfasst.

**Auf Ebene der Gesundheitsämter:** Vor 2015 umfasste die HCV-Falldefinition alle Nachweise, also auch indirekte Nachweise von HCV. Seitdem chronische HCV-Infektionen zunehmend geheilt werden können, ist eine Erfassung der Antikörper-positiven, jedoch nicht virämischen Fälle nicht mehr sinnvoll. Die Falldefinition wurde am 1.1.2015 entsprechend angepasst. Seitdem erfüllen von den gemeldeten Fällen nur noch solche die Falldefinition, bei denen ein direkter HCV-Erregernachweis vorliegt, der eine aktive, virämische Infektion nachweist.<sup>15</sup>

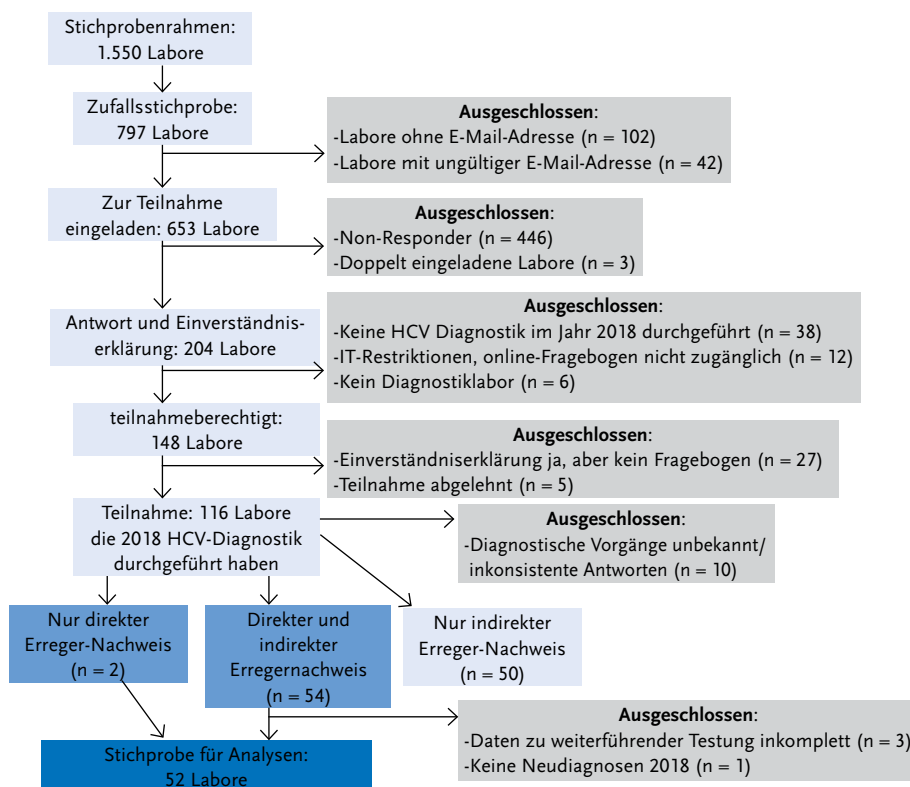
### 1.4 Ziele

Dem RKI ist nicht bekannt, welche virologischen Zusatzinformationen (zu HCV-Geno- und Subtyp, Resistenz, Therapie und Re-Infektion) im Rahmen der routinemäßigen Patientenversorgung in Laboren bereits verfügbar sind,<sup>20</sup> und mit welchem Aufwand diese Daten im Meldesystem erfasst werden können. Als erster Schritt zu einer umfassenderen HCV-Surveillance hat die vorliegende Studie das Ziel, zu erfassen, welche virologischen und klinischen Informationen derzeit in HCV-Diagnoselaboren in Deutschland verfügbar sind, um zu bewerten, inwiefern diese Daten routinemäßig in die Meldung nach IfSG aufgenommen werden können.

## 2. Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Im März/April 2019 führten wir eine Querschnittsstudie in Laboren in Deutschland zu den HCV-Diagnosen im Jahr 2018 durch. Die Freigabe durch den Datenschutzbeauftragten des RKI erfolgte vor Beginn dieser Studie. Ohne ein nationales Register der



**Abb. 1** | Flussdiagramm zur Auswahl der teilnehmenden Labore, Laborbefragung zur Hepatitis-C-Diagnostik und -Meldung in Deutschland 2018

HCV-diagnostizierenden Labore war es nicht möglich, diese Labore im Vorfeld zu identifizieren. Wir haben daher zufallsgeneriert Labore aus einer umfassenden Liste mit 337 HIV-meldenden Laboren ausgewählt, ergänzt durch Labore, die andere Infektionskrankheiten melden. Einzelne Labore, die zu einem Laborkonsortium gehören, wurden ebenfalls einbezogen. Der endgültige Stichprobenrahmen bestand aus 1.550 Laboren (s. Abb. 1, S. 5). Die Brutto-Stichprobenberechnung, die auf der Schätzung eines Anteils (z. B. von Laboren mit Informationen zum Genotyp) mit einer Genauigkeit von 0,1 beruhte, eine Heterogenität zwischen den Laboren berücksichtigte und eine Rücklaufquote von 30 % annahm, ergab  $n = 667$  einzuladende Labore. Nach Ausschluss von Laboren ohne E-Mail-Adresse wurden 653 Labore per E-Mail eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Die für die Meldung von Erregernachweisen nach IfSG verantwortliche Person wurde gebeten, einen Online-Fragebogen (VOXCO Acuity4Survey) auszufüllen. Einschlusskriterien waren, dass das Labor über 1) eine gültige E-Mail-Adresse (entweder des einzelnen Labors oder der Laborkette, zu der das Labor gehört) verfügt, 2) die Einwilligung (elektronisch) erteilt und 3) im Jahr 2018 HCV-Tests durchgeführt hat.

## 2.2 Fragebogen

Der Online-Fragebogen wurde einem Vortest unterzogen und mehrfach angepasst. Es wurden Informationen über die Art des Labors, die angewendeten Standarddiagnoseverfahren, die Anzahl der durchgeführten HCV-Tests, den Anteil der HCV-positiven Tests, die Meldung nach IfSG, die Verfügbarkeit von Informationen zu HCV-Genotyp und -Subtyp, molekularen Sequenzdaten, DAA-Resistenz, HCV-Behandlung und Re-Infektion erhoben. Quantitative Angaben wie die Anzahl der Testungen und der Positivenanteil wurden in Kategorien abgefragt. Alle Fragen bezogen sich auf das Jahr 2018.

## 2.3 Datenanalyse

Allgemeine diagnostische Verfahren wurden für alle Labore beschrieben, die die Einschlusskriterien erfüllten (s. Abschnitt Studienpopulation) und an der Umfrage teilnahmen. Labore, die angaben, direkte Erregernachweise zu führen, wurden für die Hauptanalyse ausgewählt. Dabei handelte es sich um Labore (s. Abb. 1, S. 5), die:

1. berichteten, 2018 routinemäßig auf virämische Infektionen getestet zu haben (d. h.  $\geq 1$  direkter HCV-Test/Woche),
2. vollständige Angaben zu virologischen Informationen gemacht haben und
3. die im Jahr 2018 mindestens eine HCV-Infektion diagnostiziert hatten.

Die Hauptanalyse bestand aus einer Beschreibung der virologischen und klinischen Hintergrundinformationen, die diesen Laboren zur Verfügung standen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Auswahl der Labore für weitere Analysen und allgemeine Diagnoseverfahren

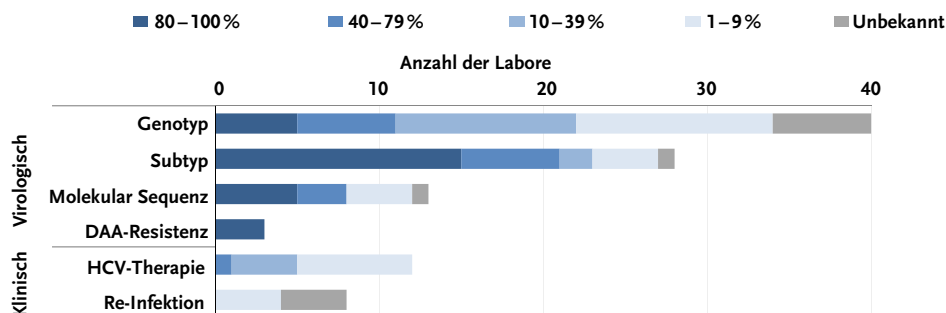
Von den 653 eingeladenen Laboren aus der Stichprobe antworteten 204 (31%) und 116 (18%) erfüllten die Einschlusskriterien. Von diesen lieferten 106 Labore (92%) vollständige Daten über die grundlegenden Laborverfahren, wobei 104/106 berichteten, dass sie indirekte und 56/106 dass sie direkte Nachweisverfahren, nämlich PCR, anwenden. Von diesen 56 Laboren lieferten 3 keine vollständigen Informationen über die Verfügbarkeit virologischer Informationen, und ein weiteres Labor hatte 2018 keine HCV-Infektion diagnostiziert. Somit wurden 52 Labore in die weitere Analyse eingeschlossen (s. Abb. 1, S. 5).

### 3.2 Teilnehmende Labore

Die meisten in die Analyse eingeschlossenen Labore (23/52) waren Privatlabore oder waren an ein Krankenhaus angebunden (17/52). Außerdem beteiligten sich Labore des ÖGD und Blutbanken an der Befragung. Von den 52 teilnehmenden Laboren gehörten 14 zu einem Laborverbund (s. Tab. 1). Es berichteten 14,

Anzahl der Labore			
Labortyp	Individuelles Labor	Teil eines Laborverbundes	Gesamt
Privat	13	10	23
Krankenhaus	16	1	17
ÖGD	4	0	4
Blutspende	4	0	4
Andere	1	3	4
<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>14</b>	<b>52</b>

Tab. 1 | Charakteristiken der in die Hauptanalyse eingeschlossenen Labore, Laborbefragung zur Hepatitis-C-Diagnostik und -Meldung in Deutschland



**Abb. 2** | Berichtete Verfügbarkeit von virologischen und klinischen Hintergrundinformationen in HCV-diagnostizierenden Laboren, Laborbefragung zur Hepatitis-C-Diagnostik und -Meldung in Deutschland 2018

Die horizontalen Balken zeigen die Anzahl der 52 Labore an, die Informationen über die Parameter auf der y-Achse haben. Für jeden dieser Parameter sollten die Labore angeben/schätzen, zu welchem Anteil der im Jahr 2018 diagnostizierten virämischen HCV-Infektionen diese Information vorlag.

dass sie Proben an ein Partnerlabor schickten, um den HCV-Infektionsstatus im Jahr 2018 zu bestimmen; hauptsächlich für Anti-HCV-Immunooblots (9/14), (quantitative) PCR (7/14) oder Genotypisierungen (6/14). Die meisten Labore (46/52) berichteten, dass sie quantitative PCR und einige (6/52), dass sie nur qualitative PCR im eigenen Haus durchführten. Ein HCV-cAg-ELISA wurde in 4/52 Laboren in Kombination mit PCR benutzt.

Von den 50 Laboren, für die ermittelt werden konnte, wie viele direkte HCV-Erregernachweise im Jahr 2018 pro Woche durchgeführt wurden, berichteten 22: 1–9, 21: 10–99, 5: 100–999 und 2: 1.000–9.999 direkte HCV-Erregernachweise pro Woche. Der Positivenanteil dieser Tests im Jahr 2018 wurde von 40 Laboren angegeben und lag in 11 Laboren < 1% der Tests, in 7 Laboren bei 1–9%, in 18 Laboren bei 10–39%, und in 5 Laboren bei 40–59% der Tests. 41 Labore hatten die Anzahl virämischer HCV-Infektionen, die sie diagnostiziert hatten, quantifiziert. Von diesen schätzten 6 Labore 1–4, 6 weitere 5–9, 18: 10–49, 5: 50–99, 4: 100–499 und 2: 500–999 virämische Infektionen im Jahr 2018. Unter der Annahme, dass keine Infektion in mehreren Laboren diagnostiziert wurde, haben 41 Labore im Jahr 2018 1.866–5.449 HCV-Infektionen nachgewiesen.

Zusätzlich wurde nach der Anzahl durchgeführter Tests im Vorjahr (2017) gefragt. Von den 116 Laboren, die die Einschlusskriterien erfüllten, hatten 106 diese Fragen beantwortet, und von diesen berichteten 72, dass sie 2018 ähnlich viele Screeningtestungen auf HCV durchgeführt hätten wie im Vorjahr, 19 gaben an, 2018 geringfügig mehr Screeningtests, und 12 geringfügig weniger Screeningtests durchgeführt zu

haben als im Vorjahr. Von einem Labor wurde berichtet, im Jahr 2018 deutlich mehr und von 2 Laboren, deutlich weniger gescreent zu haben als im Jahr 2017.

Auch die Anzahl der direkten Erregernachweise von HCV hat sich nach Angabe der 52 Labore, die in die weiterführenden Analysen eingeschlossen wurden, von 2017 auf 2018 nicht wesentlich geändert.

### 3.3 Verfügbarkeit von virologischen Informationen

Informationen über den HCV-Genotyp standen in 40/52 und über den HCV-Subtyp in 28/40 Laboren im Jahr 2018 zur Verfügung. Von den Laboren mit Informationen zum Subtyp verfügten 13/28 Labore über Sequenzdaten (s. Abb. 2). Insgesamt wurden HCV-Geno- und Subtypisierungen von 20 Laboren durchgeführt, 12 sequenzierten das Genom. Zusätzlich zu diesem Verfahren berichteten 3 Labore, dass sie immer auf DAA-Resistenz testen, entweder im Bereich NS3, NS5A und NS5B (n = 2) oder NS5A allein (n = 1).

Von den o. g. 40 Laboren, die über Informationen zum HCV-Genotyp verfügten, konnten 28 die Zeitdauer zwischen Diagnose einer virämischen HCV-Infektion und den Ergebnissen der Genotypisierung angeben. Ein Labor berichtete überhaupt keine Verzögerung, 15 schätzten eine maximale Verzögerung von einer Woche, 7 eine Verzögerung von 1–2 Wochen, 4 eine Verzögerung von 2–4 Wochen und 1 Labor eine Verzögerung von 1–3 Monaten.

### 3.4 Verfügbarkeit von klinischen Hintergrundinformationen

Die meisten Labore (44/52) gaben an, Informationen zu einer vorher (z. B. von einem anderen Labor) diagnostizierten HCV-Infektion zu haben. Allerdings lag

diese Information nicht regelmäßig vor. 26/52 Labore gaben an, nur manchmal über diese Informationen zu verfügen. Wenn diese Informationen verfügbar waren, basierten sie generell auf früheren Testergebnissen in der eigenen Datenbank des Labors und nicht auf Informationen des überweisenden Arztes.

Es wurde berichtet, dass Informationen über eine HCV-Behandlung in 12/52 und über eine HCV-Re-Infektion in 8/52 Laboren verfügbar waren (s. Abb. 2, S. 7). Von den 4 Laboren, die den Prozentsatz der Re-Infektionen unter allen im Jahr 2018 diagnostizierten virämischen HCV-Infektionen quantifizieren konnten, schätzten 3 diesen Prozentsatz auf < 1% und 1 Labor auf 5–9%. Von den 8 Laboren mit Informationen zur Re-Infektion berichteten 4, dass sie die Information vom Arzt des Patienten erhalten hätten, und 7, dass sie dies auch aus einer internen Datenbank mit früheren Testergebnissen ableiteten: 6 Labore leiteten dabei die Information von einer neu-positiven PCR ab, nachdem die Viruslast unter der Nachweisgrenze gelegen hatte, 7 nach Genotypisierung und Diagnose eines neuen Genotyps beim aktuellen Nachweis, während 4 Labore – falls der Genotyp gleich war – auch molekulare Sequenzdaten verwendeten, um festzustellen, ob es sich um eine Re-Infektion handelte. Von den 8 Laboren mit Informationen zur Re-Infektion hatten 7 die Anzahl der diagnostizierten virämischen HCV-Infektionen quantifiziert oder geschätzt, und kamen für das Jahr 2018 auf insgesamt 726–2.108 Infektionen.

### 3.5 Meldung des HCV-Genotyps und der Re-Infektion an das Gesundheitsamt

Von den o. g. 20 Laboren, die Geno- und Subtypisierungen durchführten, beantworteten 15 die Frage, wie oft sie diese Informationen gemeldet hatten. Die Mehrheit (9/15) gab an, diese Informationen nie zu melden, 4 Labore manchmal und 2 immer. Die Hauptgründe für die Nichtmeldung des Genotyps waren neben dem zu hohen Zeitaufwand (4/9 Labore), dass die Gesetzesgrundlage im IfSG nicht ausreichend bekannt war (2/9).

Von den o. g. 7 Laboren, die den bekannten HCV-Re-Infektionsstatus anhand eigener Informationen kannten, berichteten 3 Labore, dass sie diese HCV-Infektionen als Re-Infektionen gemeldet hatten: 1 Labor, dass es die HCV-Infektion ohne die Information, dass es

sich um eine Re-Infektion handelte, gemeldet hatte, und 1 Labor, dass es keine HCV-Re-Infektionen gemeldet hatte. Bei den anderen war die Meldung der Re-Infektion nicht bekannt oder unsicher.

## 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, welche virologischen und klinischen Hintergrundinformationen derzeit in HCV-diagnostizierenden Laboren in Deutschland verfügbar sind. Unter den antwortenden Laboren verwendete die Hälfte direkte Nachweismethoden und erzeugte so Daten, die den Kriterien für die labordiagnostische Bestätigung von Hepatitis-C-Fällen gemäß Falldefinition entsprechen. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass in den meisten Laboren Daten über HCV-Geno- und -Subtyp verfügbar sind, entweder durch eigene Geno- und Subtypisierung oder durch Zusammenarbeit mit einem weiteren Labor. Etwa ein Drittel der Labore, die direkte HCV-Erregernachweise führen, generierte weitergehende virologische Daten, jedoch nur wenige zur DAA-Resistenz. Informationen zum Therapiestatus und Re-Infektion konnten nur wenige Labore aus der eigenen Datenbank ableiten. Daher fehlte den Laboren häufig klinische Hintergrundinformation (Re-Infektion, HCV-Behandlung oder ob die diagnostizierte HCV-Infektion bereits diagnostiziert wurde). Diese Informationen liegen den einsendenden Ärzten häufig vor, und von einigen teilnehmenden Laboren wurde vorgeschlagen, dass einsendende Ärzte diese an die Labore und an das lokale GA weitergeben könnten, um die Versorgung von HCV-Patienten und die Surveillance zu verbessern. Einige der Labore berichteten, dass sie den HCV-Genotyp melden. Diese Angaben werden jedoch derzeit nicht systematisch vom GA auf die Landes- und Bundesebene übermittelt. Nur unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei einem Ausbruch, der mehrere Bundesländer betrifft, werden diese Informationen weitergegeben.

Die Zahl der durchgeführten Screeningtests auf HCV-Antikörper sowie die Zahl der direkten Erregernachweise hat sich nach Angabe der teilnehmenden Labore zwischen 2017 und 2018 kaum verändert. Nur wenige Labore berichteten signifikante Änderungen in der Anzahl der Testungen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der seit der 2. Jah-

reshälfte 2017 beobachtete Anstieg der an das RKI übermittelten HCV-Infektionen mit direktem Erregernachweis eher auf eine Änderung des Meldeverhaltens der Labore als auf vermehrte Testung zurückzuführen ist. Gemäß § 7 Abs. 1 Satz 1 Nr. 22 IfSG besteht seit Juli 2017 eine Meldepflicht für den Nachweis von HCV unabhängig vom klinischen Bild und Infektionsstadium.<sup>19</sup> Keine Meldepflicht besteht nur, wenn die Infektion bereits gemeldet wurde und keine neuen Befunde hinzugekommen sind und wenn eine abgelaufene Infektion nachgewiesen wurde (vorhandene Antikörper bei fehlender Virämie). Diese Änderung hat vermutlich den deutlichen Anstieg der Meldungen und auch wiederholte Meldungen einer Infektion verursacht.<sup>10</sup>

Im April 2018 ist die sog. „Laborreform“, nach der die Konditionen für den Wirtschaftlichkeitsbonus bei Laboruntersuchungen anfordernden Ärzten geändert wurden, in Kraft getreten und ein Nachlassen von HCV-Screeninguntersuchungen war befürchtet worden. Eine kumulative Auswertung der Daten von ~200 akkreditierten Laboren in Deutschland für die Quartale I–III 2018 zeigte einen Abfall der Anzahl angeforderter HCV-Screeningtests im Vergleich zu dem selben Zeitraum im Vorjahr.<sup>23</sup> In der vorliegenden Studie berichtete lediglich ein teilnehmendes Labor im Jahr 2018 deutlich weniger Proben auf HCV gescreent zu haben als im Vorjahr. Möglicherweise wurden in unsere Studie andere Labore eingeschlossen, so dass wir zu anderen Ergebnissen kamen. Da die Anzahl der gemeldeten und übermittelten direkten Erregernachweise im Jahr 2018 im Vergleich zum Vorjahr jedoch angestiegen ist,<sup>10</sup> scheinen die Auswirkungen der Laborreform auf nationaler Ebene weniger tiefgreifend zu sein als befürchtet.

Eine der Limitationen dieser Studie ist, dass es keinen vollständigen Stichprobenrahmen HCV-diagnostizierender Labore in Deutschland gibt, so dass es nicht möglich war, die tatsächliche Rücklaufquote zu bestimmen und die Repräsentativität der beteiligten Labore zu bewerten. Darüber hinaus war es nicht möglich, Laboreinzugsgebiete zu bestimmen. Labore, die an HCV-Surveillance interessiert sind, haben möglicherweise eher teilgenommen. Dennoch war es möglich, die Verfügbarkeit virologischer und klinischer Hintergrundinformationen in einer heterogenen Stichprobe von Laboren zu erfassen. Darüber hinaus ist es wichtig

zu berücksichtigen, dass eine relativ kleine Anzahl von Laboren einen relativ großen Teil der auftretenden HCV-Infektionen zu diagnostizieren scheint. Selbst wenn nur 8 Labore über Informationen zur HCV-Re-Infektion berichteten, schätzen wir, dass diese im Jahr 2018 insgesamt etwa 700–2.100 HCV-Infektionen diagnostiziert hatten. Das entspricht bis zu einem Drittel der 5.891 im Jahr 2018 gemeldeten und an das RKI übermittelten Hepatitis-C-Infektionen.<sup>9</sup>

## 5. Fazit

Basierend auf den Informationen der Labore, die an dieser Studie teilnahmen, regen wir an, Informationen über HCV-Geno- und -Subtyp, DAA-Resistenz und Re-Infektion im Surveillancesystem systematisch zu erfassen. Dies könnte durch die Integration dieser Parameter in das zukünftige Deutsche Elektronische Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz (DEMIS) erfolgen.<sup>21</sup> Zwar gaben einige Labore an, bereits teilweise diese Informationen gemeldet zu haben, andere gaben aber an, dass die Meldung virologischer Zusatzdaten zu ressourcenintensiv wäre. Daher ist es wichtig, sicherzustellen, dass Labore auf möglichst einfachem Wege diese zusätzlichen Informationen melden können, da durch DEMIS diese Informationen automatisiert über Schnittstellen aus dem Laborinformationssystem erfolgen sollen und somit die Meldewege vereinfacht und Meldeaufwände reduziert werden.<sup>21</sup> Darüber hinaus wird DEMIS auch die Kommunikation zwischen dem meldenden Arzt und dem GA erleichtern,<sup>22</sup> was dazu beitragen kann, umfassendere klinische Informationen zu erhalten.

Die vorgeschlagenen Änderungen haben das Potenzial, die Beobachtung von Trends der HCV-Infektionen auf nationaler Ebene zu vertiefen und umfassender zu gestalten und würden nicht nur ermöglichen, die für HCV gefährdeten Bevölkerungsgruppen besser zu identifizieren und gezieltere Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen zu ergreifen, sondern auch, den Anteil der DAA-Resistenz bei neu diagnostizierten HCV-Infektionen in Deutschland zu überwachen. Möglicherweise können diese Veränderungen auch die Identifizierung von HCV-Ausbrüchen lokal erleichtern (z. B. bei ungewöhnlichen HCV-Genotypen).

## Literatur

- 1 The Polaris Observatory HCV Collaborators: Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 2 (3): 161–176
- 2 Global hepatitis report 2017: Geneva: WHO, Department of HIV and Global Hepatitis Programme; 2017
- 3 WHO: Hepatitis C 2019 [updated 9 Jul 2019. Available from: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c)
- 4 Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM: Hepatitis C. *Lancet* 2015;385(9973):1124–35
- 5 Carrat F, Fontaine H, Dorival C et al.: Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393(10179):1453–64
- 6 Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ: Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(9):553–62
- 7 WHO: Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021 towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO 2016
- 8 BMG, BMZ: Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. Bis 2030 – Bedarfsorientiert · Integriert · Sektorübergreifend. 2016
- 9 RKI: [Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018](#). Berlin: Robert Koch-Institut 2019
- 10 Meurs L, Dudareva S, Diercke M et al.: Hepatitis-C-Meldedaten nach IfSG, 2016 – 2018: Auswirkungen der Änderungen von Falldefinition und Meldepflicht. *Epid Bull.* 2019;30:275–85. DOI 10.25646/6206.2
- 11 Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K et al.: Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. *Epidemiol Infect* 2014;142(12):2624–8
- 12 ECDC: [EU/EEA capacity for the surveillance of hepatitis B and C using molecular methods](#). Stockholm: ECDC 2018
- 13 Popping S, Cento V, Garcia F et al.: The need for a European hepatitis C programme monitoring resistance to direct-acting antiviral agents in real life to eliminate hepatitis C. *Journal of virus eradication* 2018;4(3):179–81
- 14 Rossi C, Butt ZA, Wong S et al.: Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. *J Hepatol* 2018;69(5):1007–14
- 15 RKI: [Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern: gemäß § 4 Abs. 2 des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen \(Infektionsschutzgesetz - IfSG\)](#). 2016 ed. Berlin
- 16 Faensen D, Claus H, Benzler J et al.: SurvNet@RKI – a multistate electronic reporting system for communicable diseases. *Euro surveillance* 2006;11(4):100–3
- 17 Simeonova Y: Vorgehen, Schwierigkeiten und Verbesserungsbedarfe bei der Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Meldung nach dem Infektionsschutzgesetz aus Sicht der Gesundheitsämter. Qualitative Experteninterviews mit ausgewählten Gesundheitsämtern. Hamburg, Deutschland: Hamburg University of Applied Sciences 2018
- 18 Zimmermann R, Meurs L, Schmidt D et al.: Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Hepatitis C im Jahr 2017. *Epid Bull.* 2018;29:271–81. DOI 10.17886/EpiBull-2018-035
- 19 [Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 \(BGBl. I S. 1045\), das durch Artikel 1 des Gesetzes vom 17. Juli 2017 \(BGBl. I S. 2615\) geändert worden ist \(2000\)](#)
- 20 Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al.: S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. AWMF-Register-No.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2018; 56 (7): 756–838
- 21 Diercke M: Deutsches Elektronisches Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz (DEMIS). *Epid Bull.* 2017;30:291–293. DOI 10.17886/EpiBull-2017-039
- 22 Seidel J, Diercke M: Häufig gestellte Fragen zum Deutschen Elektronischen Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz (DEMIS). *Epid Bull.* 2018;39:423–5. DOI 10.17886/EpiBull-2018-048
- 23 Kramer J, Wolfram I, Früh U, Bätz O, Berg T, Wiegand J: Laboratory reform counteracts the WHO hepatitis C elimination strategy in Germany. *J Viral Hepat.* 2019; 00: 1–3. <https://doi.org/10.1111/jvh.13188>



## Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Dr. Lynn Meurs | <sup>c)</sup> Stefan Albrecht | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Claus-Thomas Bock | <sup>d)</sup> Sandra Dudareva | <sup>d)</sup> Dr. Viviane Bremer | <sup>d)</sup> Dr. Ruth Zimmermann

<sup>a)</sup> Robert Koch-Institut | European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET) European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Schweden

<sup>b)</sup> Robert Koch-Institut | Abt. 1 Infektionskrankheiten | FG 15 Virale Gastroenteritis- und Hepatitisreger und Enteroviren

<sup>c)</sup> Robert Koch-Institut | Abt. 2 Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring | FG 21 Epidemiologisches Daten- und Befragungszentrum |

<sup>d)</sup> Robert Koch-Institut | Abt. 3 Infektionsepidemiologie | FG 34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen

**Korrespondenz:** [ZimmermannR@rki.de](mailto:ZimmermannR@rki.de)

## Vorgeschlagene Zitierweise

Meurs L, Albrecht S, Bock CT, Dudareva S, Bremer V, Zimmermann R: Verfügbarkeit von virologischen und klinischen Informationen zu Hepatitis C in Routine-Laboren in Deutschland – Ergebnisse einer Laborbefragung zur Hepatitis-C-Diagnostik und -Meldung nach Infektionsschutzgesetz.

Epid Bull 2020;9:3–11 | DOI 10.25646/6520

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Danksagung

Die Autoren danken den teilnehmenden Laboren für ihre Beteiligung an der Erhebung. Herzlichen Dank an Dr. Martin Obermeier und Team und Dr. Dagmar Emrich und Team für ihre Unterstützung bei der Testung des Fragebogens und ihre wertvollen Beiträge zum Inhalt und zur Gestaltung des Fragebogens. Theresa Brüll danken wir für ihre technische Unterstützung und die Übersetzung des Artikels, Dr. Sooria Balasegaram für die kritische Überprüfung von Studienverfahren und -ergebnissen und Michaela Diercke für die Durchsicht des gesamten Artikels.

## Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Hepatitis-C-Viren

<b>Erreger</b>	Hepatitis-C-Viren
<b>Institution</b>	Institut für Virologie Universitätsklinikum Düsseldorf Universitätsstr. 1 40225 Düsseldorf
<b>Homepage</b>	<a href="https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/institut-fuer-virologie/nationales-referenzzentrum-fuer-hepatitis-c-viren">https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/institut-fuer-virologie/nationales-referenzzentrum-fuer-hepatitis-c-viren</a>
<b>Ansprechpartner</b>	Prof. Dr. med. Jörg Timm (Leitung) Dr. rer. nat. Andreas Walker (stellv. Leitung) Dr. rer. nat. Nadine Lübke Dr. med. Martin Obermeier
<b>E-Mail</b>	<a href="mailto:NRZ-HCV@med.uni-duesseldorf.de">NRZ-HCV@med.uni-duesseldorf.de</a>
<b>Telefon</b>	0211. 81 12225

## Leistungsübersicht

- ▶ Abgabe von Referenzvirusstämmen (Typen und Subtypen)
- ▶ Nähere Charakterisierung von HCV-Isolaten, die mit den z. Z. üblichen Methoden der HCV-Genotypisierung nicht eingeordnet werden können oder die keine übliche Immunantwort zeigen
- ▶ Übernahme spezieller diagnostischer Aufgaben (z. B. im Rahmen der Bestimmung von Infektionsquellen durch Sequenzvergleiche)
- ▶ Unterstützung und Durchführung von Untersuchungen zum Beobachten der Verbreitung von Resistenzmutationen gegen antivirale Substanzen
- ▶ Unterstützung und Durchführung von Untersuchungen zur Unterscheidung von Therapieversagen und Re-Infektionen
- ▶ Unterstützung und Durchführung von Untersuchungen zur molekularen Epidemiologie von HCV