

Virale Hepatitis in der Schweiz (Teil 2)

Eine Chronik und positive Zwischenbilanz der Prävention

Peter J. Grob

Ehemaliger Leiter Abteilung für klinische Immunologie, UniversitätsSpital Zürich, emeritiert

Hepatitis A

1978 gelang die Identifikation des Genoms des Hepatitis-A-Virus (HAV). HAV erwies sich als ein nicht behülltes RNS-Virus mit einem Einzelstrang-Genom, zur Familie der Picornaviridae gehörend. Man nahm an, dass es sich beim HAV um das fäkal übertragene Virus handelte, das früher Epidemien durch verunreinigtes Wasser und kontaminierte Lebensmittel oder, bei schlechter Hygiene, Schmutz- und Schmierinfektionen ausgelöst hatte. Aufgrund früherer Erfahrungen vermutete man, dass HAV zwar eine akute Hepatitis auslöst, dass die Infektion aber nie chronisch wird und immer eine Immunität resultiert. Serologische Studien bestätigten diese Annahmen.

Die Infektion verläuft bei Säuglingen und Kleinkindern meist symptomlos, und erst bei Adoleszenten und Erwachsenen tritt bei 20–50% der Infizierten eine akute Hepatitis auf. Schon ab 1960 waren in der Schweiz nur noch kleinere Epidemien aufgetreten. Ab 1980 trat die akute Hepatitis A vor allem bei Reisenden in Hochrisikoländer und zunehmend auch bei i.v.-Drogenkonsumenten auf. Die mit Abstand grösste Durchseuchung fand sich denn auch bei Drogenkonsumenten (50–70%), gefolgt von Personen mit nahen Kontakten zu Hepatitis-A-Kranken.

Zwischenbilanz der Präventionsbemühungen

1978 begann man mit «Fäkalhygiene»-Kampagnen in der Bevölkerung, in Schulen, bei Medizinalpersonen und Risikokollektiven. Ab 1980 konnte man mittels der passiven Immunisation durch Hepatitis-A-Immunglobulin allfällige Infektionen prä- und postexpositionell vermeiden. 1996 erfolgte die Einführung der Hepatitis-A-Impfung, vorerst als Reiseprophylaxe, später auch für weitere Risikogruppen (in der Schweiz lebende Kinder aus Endemieländern, i.v.-Drogenkonsumenten, Personen mit engem Kontakt zu Personen aus Hochendemieländern, Kanalisations- und Kläranlagearbeiter, exponiertes Laborpersonal, Betreuer von Patienten). Ab 1997 standen Kombinationsimpfstoffe gegen HAV und HBV zur Verfügung.

Der Rückgang der HAV-Infektionen (Tab. 1 ) beruhte vor allem auf der rückläufigen Zahl von intravenös konsumierenden Drogenabhängigen, deren Anteil von über 50% auf praktisch 0 fiel. Während der Zürcher «Needle-Park»-Zeit, 1989–1991, gingen von dort noch zwei grössere endemische Verdichtungen in die Inner-schweiz aus. Ein Zwischenanstieg der Fälle in den Jahren 1994/95 wurde ausgelöst durch Kinder von Immigranten, die Ferien in ihrer Heimat verbrachten.

Heute sind vor allem Reisende in Hochrisikoländer betroffen.

Ausblick

Fäkalhygiene, die wichtigste Präventionsmassnahme, wird in der Schweiz fast beispielhaft befolgt. Die Lebensmittel- und Wasserhygiene steht ebenfalls auf höchstem Stand. Die Hepatitis-A-Impfdichte nimmt dauernd zu. Die universelle Hepatitis-A-Impfung wurde bereits in einigen Ländern eingeführt, so zum Beispiel in Israel, den USA, in einigen Ländern Südamerikas sowie in einigen Regionen von Italien und Spanien. Hepatitis A wird bald nur noch als Ausnahme auftreten.

Hepatitis C

1988 wurde das Hepatitis-C-Virus (HCV) durch Q. L. Choo und Mitarbeiter identifiziert. HCV erwies sich als ein behülltes Einzelstrang-RNS-Virus (Gattung Hepaciviren, Familie Flaviviridae).

Epidemiologische Erkenntnisse

Vor 1988 nahm man an, dass HCV wie HBV durch kontaminiertes Blut übertragen wird und dass die HCV-Infektion für den namhaften Teil der chronischen Hepatitiden, Leberzirrhosen und hepatozellulären Karzinome verantwortlich ist, für die man noch keinen Erreger kannte. Es ergaben sich aber auch wesentliche Unterschiede zur HBV-Infektion:

1. Die Infektion wird noch häufiger chronisch (70–85%).
2. Bei Infektionsbeginn tritt nur selten eine akute Hepatitis auf.
3. HCV-Übertragungen zwischen Mutter und Neugeborenem sind selten.
4. HCV-Übertragungen finden selten beim Geschlechtsverkehr statt, ausser bei potentiell «blutigen» Praktiken wie zum Beispiel bei Analverkehr.
5. Verschiedene HCV-Serotypen führen zu unterschiedlichen Therapieresultaten.

Die seltenen Infektionsübertragungen zwischen Mutter und Neugeborenem und beim Geschlechtsverkehr wurden den tieferen HCV- als HBV-Viruskonzentrationen im Blut zugeschrieben. Man verzichtete deshalb auf die Einführung eines generellen HCV-Schwangerschaftscreenings.

Nach HCV-Infektion entwickelt sich innert wenigen bis 30 Jahren in 20–50% der Fälle eine klinisch manifeste Hepatitis, in 10–20% eine irreversible Leberzirrhose

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1

Hepatitis A: Meldungen an das Bundesamt für Gesundheit.

Zeiträume	Fälle von akuter Hepatitis A pro Jahr*	Anteil Drogenkonsumenten*
1988–1992	600–940	27% (20–50)
1993–1997	260–680	18% (15–22)
1998–2002	140–360	2% (1–5)
2003–2007	100–190	1% (0–3)
2008–2011	70–130	Keine

* Nur Meldungen mit vollständigen Angaben; bei Mehrfachexpositionen wird dem Drogenkonsum erste Priorität gegeben.

Tabelle 2

Blutspenden: HCV-positive Neu- und Mehrfachspender 1996–2010.

	1996	2000	2004	2008	2010
Neuspender*	65	33	17	24	19
Mehrfachspender**	54	8	2	0	1
Inzidenz***	16,75	3,3	0,94	0,00	0,54

* 26 000–40 000 Neuspender pro Jahr

** Gesamthaft ca. 250 000 Blutspender, die pro Jahr ca. 400 000 Spenden abgeben

*** Gefundene HCV-Infektionen pro 100 000 Personenjahre

und in 1–5% ein hepatozelluläres Karzinom. Eine chronische Infektion kann aber auch nach Jahren spontan enden. Noch unklar ist, ob es Unterschiede bei der Häufigkeit von chronischen Infektionen resp. deren klinischen Folgen gibt, wenn die Infektion vor dem 30. Lebensjahr oder erst später erfolgt.

Die HCV-Durchseuchung resp. die Prävalenz von HCV-Markern zeigte sich vor Einführung von Präventionsmassnahmen am höchsten bei i.v.-Drogenkonsumenten (26–51%), mit Abstand gefolgt von promisken, homo- und heterosexuellen Personen, Transfusionsempfängern, Hämodialysepatienten und Transplantatempfängern sowie chirurgisch tätigen Medizinalpersonen. Man schätzte vor zehn Jahren, dass es in der Schweiz 55 000–78 000 Personen mit chronischer HCV-Infektion gäbe (0,7–1% der Bevölkerung), im Vergleich zu geschätzten 23 500 Personen mit chronischer HBV-Infektion, und dass über 50% der Betroffenen nichts von ihrem HCV-Status wüssten. Inwieweit diese Zahlen heute noch gelten, ist unklar. In den schweizerischen Behandlungszentren nimmt die Zahl der medikamentös zu behandelnden Patienten mit HCV eher zu oder stagniert auf hohem Niveau (genaue Daten fehlen).

Zwischenbilanz der Präventionsbemühungen

Kurz nach der Entdeckung von HCV verstärkte man die Bemühungen zur «Bluthygiene». 1990 erfolgte die Einführung des HCV-Screenings im Blutspendewesen, ab 1991 auch in Hämodialysestationen. Für die Drogenkonsumenten wurden bezüglich HCV die gleichen Präventionsmassnahmen wie für HBV und HIV etabliert: Spritzen-Nadel-Umtausch sowie Methadon- und Heroinsubstitution.

Blutspender-Screening

Im Verlauf der Jahre wurden die Screeningtests immer besser. 1999 wurde die Messung von zirkulierender HCV-

RNS mittels PCR eingeführt. Die Daten von 1996 zeigten bereits Promillewerte von HCV-infizierten Blutspendern, und diese Zahlen fielen bis 2010 noch weiter ab (Tab. 2 ). Dokumentierte Fälle von transfusionsbedingten HCV-Infektionen gibt es kaum mehr. Modellrechnungen geben eine HCV-Übertragung auf 10–17 Millionen Bluttransfusionsempfänger an. Bluttransfusionen sind HCV-sicher geworden.

Screening von Dialysepatienten

Der Anteil von HCV-infizierten Hämodialysepatienten ist zurückgegangen, aber weniger markant als bezüglich HBV. Nach Einführung des HCV-Screenings 1991 betraf HCV rund 1500 hämodialysierte Patienten, wovon 10–20% chronisch infiziert waren. Diese Patienten wurden, wie HBV-Infizierte, an «gelben Maschinen» dialysiert. Eine Studie von 1999 zeigte unter 1713 Hämodialysierten noch 5,7% Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion. Heute werden in der Schweiz ca. 3500 Patienten hämodialysiert, wovon 3–5% mit chronischer HCV-Infektion. Die heutige Technologie erlaubt den Verzicht auf gelbe Maschinen, und HCV-Übertragungen in Hämodialysestationen kommen kaum mehr vor.

Therapie

Die medikamentöse Therapie der HCV-Infektion besteht aus Kombinationen von pegyliertem Interferon-alpha mit Ribavirin. Dabei ist der HCV-Genotyp von entscheidender Bedeutung. In der Schweiz kommt der Subtyp 1 am häufigsten vor (52%), gefolgt von Subtyp 3 (26–30%), Subtyp 2 (10%) und Subtyp 4 (6–19%). Infektionen mit den Subtypen 1a und 1b sind am schwierigsten zu behandeln. Vor kurzem wurden die ersten direkt wirksamen antiviralen Substanzen, sogenannte NS3/4a-Proteasehemmer, für die Behandlung der chronischen Hepatitis C, Genotyp-1-Infektion, zugelassen. Diese Substanzen, zusammen mit pegyliertem Interferon und Ribavirin, erhöhen die Heilungschancen auch für Genotyp-1-Patienten bis auf 80%.

Die Therapie ist komplex, individualisiert, braucht grosse Kenntnisse und Laboraufwand. Es gibt in der Schweiz ein hervorragendes Netz von spezialisierten Behandlungszentren, die im Rahmen der SASL ihre Erfahrungen austauschen. Die HCV-Therapie bei Drogenkonsumenten erfordert zusätzlich eine Suchtstabilisierung durch Methadon. Beim hepatozellulären Karzinom ist eine kurative Behandlung bei 50–70% der Fälle erreichbar. Die Lebertransplantation kann auch bei schweren HCV-bedingten Lebererkrankungen gute Resultate ergeben.

Erkrankungsmeldungen

Die Zahl der jährlich neu entdeckten und gemeldeten Personen mit chronischer HCV-Hepatitis ging markant zurück, wobei immer noch eine namhafte Zahl verbleibt (Tab. 3 ). Der Rückgang betrifft alle Risikogruppen, etwas ausgeprägter i.v.-Drogenkonsumenten als Personen mit potentiell blutigen Sexualpraktiken, eingebürgerte Schweizer und Immigranten. Die Zahlen geben wenig Hinweise auf die Häufigkeit von Neuinfektionen, sondern reflektieren lediglich das Auftreten und

Tabelle 3

Hepatitis-C-Meldungen (Arzt und Labor) an das Bundesamt für Gesundheit.

Zeiträume	Fälle von chronischer Hepatitis C pro Jahr*	Anteil Drogenkonsumenten	Total Neumeldungen von chronischer Hepatitis C pro Jahr**
1993–1997	710–1029	42% (38–48)	2010–2780
1998–2002	490–1027	35% (32–40)	2310–2870
2003–2007	430–540	29% (26–34)	1590–2520
2008–2011	290–350	32% (26–38)	1360–1600

* Nur Meldungen mit vollständigen Angaben; bei Mehrfachexpositionen wird dem Drogenkonsum erste Priorität gegeben.

** Auch Meldungen mit unvollständigen Angaben.

Erkennen von klinischen Manifestationen, Jahre bis Jahrzehnte nach erfolgter Infektion. Sicher ist, dass die Inzidenz von Neuinfektionen abnimmt. Übertragungen durch Medizinalpersonen gibt es kaum mehr. Aufgrund von Modellberechnungen schätzt man 0,12–0,16 HCV-Übertragungen pro 1000 invasive Eingriffe eines HCV-infizierten Chirurgen, im Vergleich zu 0,24–2,4 Fällen bezüglich HBV. Auch durch Transfusion oder Hämodialyse bedingte Neuinfektionen gibt es kaum mehr, und die Zahl von neu einsteigenden i.v.-Drogenkonsumenten nimmt ab. Sorge bereitet zurzeit die neuliche, unerwartete Zunahme von HCV-Neuinfektionen bei Homosexuellen, ohne dass man den wesentlichen Übertragungsmechanismus kennt. Aklärungen sind im Gange.

HCV- und HBV-Koinfektionen

Koinfektionen mit HCV und HBV bei HIV-Infizierten sind nicht selten, da die Infektionsübertragung ähnlich erfolgt. Heute ist ein namhafter Teil der Todesfälle bei HIV-Patienten durch HBV- und/oder HCV-induziertes Leberversagen bedingt. Die gleichzeitige Behandlung von HIV- und Hepatitisvirusinfektionen kann erfolgreich sein, stellt aber bei Drogenkonsumenten zusätzliche Anforderungen wie Suchtstabilisierung durch Methadon. Ausserdem müssen zusätzliche lebertoxische Einflüsse wie exzessiver Alkohol- und Canabiskonsum oder chronische Medikation mit Psychopharmaka berücksichtigt werden. Die Schweiz mit der HIV-Kohortenorganisation und den der SASL angeschlossenen Behandlungszentren, die untereinander und mit Praxisärzten eng zusammenarbeiten, bietet hervorragende Voraussetzungen für eine optimale Betreuung und Behandlung von koinfizierten Personen. Es besteht aber ein gewisses regionales Defizit, was die Behandlung der Patienten mit multiplen Infektionen und lebertoxischen Faktoren anbelangt. Zurzeit sind Anstrengungen im Gang, die Situation zu verbessern und zusätzliche, auf Opioidsubstitution und Therapie spezialisierte Einrichtungen zu etablieren.

Ausblick

Noch liegt eine HCV-Impfung in weiter Ferne. Sofern die bisherigen Präventionsanstrengungen weiter durchgeführt und erweitert werden können, werden auch die HCV-Infektion und deren klinische Folgen innert wenigen Jahrzehnten der Vergangenheit angehören.

Delta-Hepatitis

Die Entdeckung des Delta-Hepatitis-Virus, das sich nur bei aktiver HBV-Replikation vermehren kann, erfolgte 1977 (Rizetto). Die Delta/HBV-Hepatitis trat vor der Jahrhundertwende endemisch in einigen Ländern auf, in der Schweiz wurden aber nur wenige Fälle beobachtet. Die Delta/HBV-Infektion kommt heute nur noch selten vor, so gelegentlich bei Immigranten aus südöstlichen Ländern. Es fehlen genaue Daten.

Hepatitis E

Das Hepatitis-E-Virus (HEV) wurde 1992 entdeckt. Der Erreger ist ein unbehülltes Einzelstrang-RNS-Virus. Klinik und Epidemiologie erwiesen sich als ähnlich wie beim HAV, ausser einer unerklärten, hohen fötalen Sterblichkeit bei infizierten Schwangeren. Es gab vor der Jahrhundertwende weltweit grosse Epidemien mit bis zu 100 000 Betroffenen, solche Epidemien werden aber kaum mehr beobachtet. In der Schweiz handelte es sich immer nur um wenige Fälle, so beispielsweise um fünf Fälle im Kanton Genf im Jahr 2004.

Hepatitis X

Immer wieder werden neue Hepatitisviren entdeckt. Dazu gehören GBV-C, TT-Virus, Sanban-Virus, TTV-like-Minivirus, SEN-Virus und Sentinel-Virus. Bis heute hat sich keines dieser Viren als klinisch relevant erwiesen.

Epikrise

Die virale Hepatitis ist in der Schweiz nicht mehr allgegenwärtig. Neuinfektionen und akute Hepatitis-Erkrankungen sind deutlich zurückgegangen. Noch gibt es aber neue Infektionen, die chronisch verlaufen können, und viele Hundert Patienten leiden an chronischer Hepatitis B und C. Prävention und immer wirksamere Therapien lassen hoffen, dass die viralen Hepatitiden weiter zurückgehen.

Die virale Hepatitis stand ab 1985 im Schatten der HIV-Infektion. Präventive Massnahmen zur Hepatitis-Eindämmung liessen sich wegen der «Aids-Angst» leichter einführen und wurden konsequenter durchgesetzt. Dies betraf unter anderem auch die politische Akzeptanz der Prinzipien der Schadensminderung bei Drogenkonsumenten, einer der hauptbetroffenen Personengruppen. Eine Chronik zum Thema HIV/Aids würde sehr ähnlich aussehen wie diese Chronik zu den viralen Hepatitiden, mit den gleichen Elementen wie erfolgreiche Prävention und Therapie.

Die viralen Hepatitisinfektionen und deren Folgen sind nicht nur in der Schweiz, sondern weltweit rückläufig, auch in Teilen der Zweiten und Dritten Welt. Das heisst aber nicht, dass das Problem der viralen Hepatitiden nicht nach wie vor besteht. Ziel muss deren Eradikation sein. Die präventiven und therapeutischen Mittel wären bereits heute vorhanden. In vielen Ländern bestehen

aber noch politische, ethnische und religiöse Bedenken, die vorhandenen technischen Möglichkeiten zur Eradikation einzusetzen, und es gibt auch finanzielle Hindernisse. Die Verbreitung der viralen Hepatitiden hat mit «unangenehmen» Faktoren wie promiskuitiver Sexualität, Drogenmissbrauch, mangelnder Hygiene und Globalisation resp. Fernweh zu tun. Diese Faktoren gibt es seit Menschengedenken und wird es immer geben. Sie werden sich nie ganz vermeiden lassen und sollen auch nicht um jeden Preis vermieden werden, da sie zum Leben gehören. Neben technischem Handeln geht es bei der Eradikation der Hepatitiden deshalb auch um eine kulturelle Auseinandersetzung zwischen Ausgrenzung, «Zeigefingermoral», «law and order» und um Liberalität und Toleranz – eine Gratwanderung. Die Schweiz hat diesbezüglich oft Vorreiterrolle gespielt. Man hat die prophylaktischen und therapeutischen Möglichkei-

ten vorbildlich eingesetzt, hat viel erreicht, kann aber noch mehr tun. Es gilt, weitere Verbesserungen anzustreben.

Dank

für die wertvolle Mitarbeit: Prof. B. Mühlhaupt (Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, USZ), Prof. R. Wüthrich (Klinik für Nephrologie, USZ), Prof. R. Zimmermann, Klinik für Geburtshilfe, USZ), Dr. S. Regnass (Klinik für klinische Immunologie, USZ), Dr. C. Niederhauser und Dr. B. Frey (Blutspendedienste SRK, Bern und Schlieren), Dr. P. Bruggmann (Arud Zentren für Suchtmedizin), Dr. V. Marserey, Dr. R. Fretz und Dr. Jean-Luc Richard (Bundesamt für Gesundheit).

Korrespondenz:

Prof. em. Peter J. Grob
[peter.j.grob\[at\]bluewin.ch](mailto:peter.j.grob[at]bluewin.ch)

Literatur

Eine ausführliche Literaturliste (100 Schweizer Referenzen, chronologisch) finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Was ist los?

Assoziation? Ein 79-jähriger Mann klagt über Gewichtsverlust und Dysphagie und sollte abgeklärt werden. Zunächst erhält er einen Bariumschluck. Es geht nicht lange, bis der Patient Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz entwickelt, auf die Intensivstation verlegt und intubiert wird. Was ist da passiert?

Bruno Truniger

Auflösung: Der Patient hat (ohne Husten) eine grosse Menge Bariumbrei aspiriert. Eine Aufnahme zeigt Barium in beiden Hauptbronchien, den Nebenbronchien und den Segmentbronchien. Er wird bronchoskopiert, so gut wie möglich abgesaugt, entwickelt einen Kreislaufschock, Herzstillstand und stirbt. Ein Bariumschluck bei einem Patienten, der wegen Dysphagie abgeklärt werden sollte, war keine gute Idee! (N Engl J Med. 2012;366:1038.)