

Aus dem Charité Centrum 13
Interdisziplinäre Rettungsstelle und Aufnahmestation
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prävalenz und Risikofaktoren von Hepatitis B und C bei
Patienten einer Berliner Rettungsstelle - eine analytische
Querschnittstudie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fabian Darstein

aus Worms

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhalt

1. Abkürzungsverzeichnis.....	4
2. Abstrakt	6
3. Einleitung.....	9
3.1. Hepatitis B und C: Klinische Aspekte und Diagnostik.....	9
3.2. Epidemiologie der Hepatitis B und C in Deutschland	10
3.3. Screening auf Hepatitis B und C	14
3.4. Subpopulationen mit erhöhter Prävalenz für CHB und CHC	15
3.5. Zusammenfassung und Herleiten der Fragestellung.....	18
4. Fragestellung.....	20
5. Methodik	21
5.1. Studiendesign.....	21
5.2. Studienkollektiv	21
5.3. Serologische Untersuchungen	21
5.3.1. HBsAg.....	22
5.3.2. Anti-HBc.....	23
5.3.3. Anti-HBs.....	23
5.3.4. Anti-HCV	23
5.4. Fragebogen	24
5.5. Response Rate.....	25
5.6. Statistische Auswertung	25
6. Ergebnisse.....	27
6.1. Charakteristika der Studienpopulation.....	27
6.2. Response Rate.....	28
6.3. Prävalenz	28
6.3.1. HBsAg.....	28
6.3.2. Anti-HBc.....	29
6.3.3. HCV-AK	33
6.3.4. Koinfektionen HBV und HCV	33
6.4. Alterskorrektur der Prävalenzraten.....	33
6.5. Chronische Hepatitis B - Anteil Neudiagnosen und Behandlungsindikation	34

6.6. Chronische Hepatitis C - Anteil Neudiagnosen und Behandlungsindikation.....	36
6.7. Fragebogen.....	37
6.7.1. Fragebogen nach Altersgruppen.....	39
6.7.2. Fragebogen nach Geschlecht.....	41
6.7.3. Fragebogen nach serologischem Ergebnis.....	41
6.7.3.1. HBsAg.....	41
6.7.3.2. Anti-HBc.....	43
6.7.3.3. HCV-AK.....	45
7. Diskussion.....	47
7.1. Generelle Vorteile und Limitationen der Studie.....	47
7.2. Beurteilung der Validität der Studie.....	47
7.3. Beurteilung der erhobenen Prävalenzdaten und assoziierte Risikofaktoren.....	51
7.3.1. HBsAg.....	51
7.3.2. Anti-HBc.....	54
7.3.2.1. „Anti-HBc-only“.....	56
7.3.3. HCV-AK.....	57
7.4. Beurteilung des Fragebogens.....	59
7.5. Beurteilung der klinischen Relevanz der Studie und Entwicklung von Screening-Strategien.....	61
8. Literaturverzeichnis.....	66
9. Eidesstattliche Versicherung.....	77
9.1. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	78
10. Lebenslauf.....	79
11. Publikationsliste.....	80
12. Danksagung.....	81

1. Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
Anti-HBc	Antikörper gegen das HBc-Antigen
Anti-HBs	Antikörper gegen das HBs-Antigen
Anti-HCV	Antikörper gegen das Hepatitis C-Virus
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998
BGW	Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege
cccDNA	<i>covalently closed circular DNA</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHB	chronische Hepatitis B
CHC	chronische Hepatitis C
CI	<i>confidence interval</i> (Konfidenzintervall)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EU	Europäische Union
HAV	Hepatitis A-Virus
HBcAg	Hepatitis B <i>core</i> Antigen
HBeAg	Hepatitis B <i>e</i> Antigen
HBsAg	Hepatitis B <i>surface</i> Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HCV-AK	siehe Anti-HCV
HCV-RNA	Hepatitis C-Virus-Ribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IfSG	Infektionsschutzgesetz
MTS	<i>Manchester-Triage-System</i>
OR	<i>Odds Ratio</i> (Quotenverhältnis)
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Polymerasekettenreaktion)
QALY	<i>quality adjusted life year</i> (Qualitätskorrigiertes Lebensjahr)
RKI	Robert Koch-Institut
TFG	Transfusionsgesetz

2. Abstrakt

HINTERGRUND und ZIELSETZUNG: Die Hepatitis B und C gehören weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Sie sind wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose bzw. eines hepatozellulären Karzinoms. Die Prävalenz in Deutschland wird für beide Entitäten bei jeweils ca. 0,5% angegeben bzw. geschätzt. Die frühe Erkennung und Therapie einer Hepatitis B und C senkt als Maßnahme der Sekundärprävention die Mortalität. Deshalb wird ein Screening, insbesondere von Risikogruppen, mittels serologischer Tests empfohlen. Zielsetzung dieser Arbeit war zum einen die Prüfung der tatsächlichen Prävalenz von Hepatitis B und C bei Patienten einer Berliner Rettungsstelle und zum anderen die Evaluation eines Fragebogens, der spezifische Risikofaktoren abfragt.

METHODIK: Bei Patienten der interdisziplinären Rettungsstelle der Charité am Campus Benjamin Franklin wurden nach Aufklärung und schriftlicher Zustimmung serologische Tests auf Hepatitis B und C durchgeführt (HBsAg, Anti-HBc, HCV-AK). Im Falle eines reaktiven Anti-HBc Ergebnisses wurde Anti-HBsAg bestimmt. Ein reaktives HCV-AK-Ergebnis galt erst nach einem positiven Bestätigungstest (Immunoblot) als reaktiv. Personen mit reaktivem HBsAg- oder HCV-AK-Ergebnis wurden nachverfolgt und weiter untersucht. Zusätzlich wurde ein von den Studienteilnehmern ausgefüllter standardisierter Fragebogen mit 14 Fragen zu mit Hepatitis-assoziierten Faktoren ausgewertet.

ERGEBNISSE: 1942 Personen zwischen 18 und 97 Jahren nahmen an der Untersuchung teil. Nach Alterskorrektur wurden folgende Seroprävalenzen festgestellt: HBsAg: 0,4% (95% CI: 0,1-0,7%), Anti-HBc: 8,3% (95% CI: 7,1-9,5%), HCV-AK: 0,9% (95% CI: 0,5-1,3%). Bei allen 5 Personen mit reaktivem HBsAg-Befund, die nachverfolgt werden konnten, lag eine chronische Hepatitis vor – bei 60% (3/5) bestand eine sofortige Behandlungsindikation. Von den 17 Personen mit bestätigt reaktivem HCV-AK-Ergebnis lag bei 55% (9/17) eine chronische Infektion vor. Bei 5 der 6 Personen mit aktuellem HCV-RNA-Nachweis in der PCR war die Infektion bereits bekannt - eine Behandlungsindikation ergab sich in keinem Fall. Bei der Auswertung des Fragebogens zeigte sich die Angabe der Herkunft aus Hochprävalenzgebieten statistisch hochsignifikant mit einem reaktivem HBsAg-Ergebnis assoziiert (OR 20,62; 95% CI: 4,14-102,80). Bezüglich des HCV-AK-Status ergab sich eine statistisch

signifikante Assoziation mit der Frage nach parenteralen Risikofaktoren (OR: 3,65; 95% CI: 1,35-9,85)

SCHLUSSFOLGERUNG: Die hier erhobenen Prävalenzen von chronischer und durchgemachter Hepatitis B und C decken sich mit den Daten größerer Bevölkerungsstichproben.

Das Vorliegen einer chronischen Hepatitis B war – anders als bei der chronischen Hepatitis C - in den meisten Fällen bislang nicht bekannt. Eine Herkunft aus Ländern mit erhöhter Prävalenz für HBV-Infektionen ist der stärkste Risikofaktor für das Vorliegen einer chronischen Hepatitis B. Gesundheitspolitische Maßnahmen zur Prävention und Identifikation (Screening) von Hepatitis B und deren Folgen sollten diese Bevölkerungsgruppe besonders berücksichtigen.

Für die HCV-Infektion wurden parenterale Risikofaktoren durch den Fragebogen als wichtigster Risikofaktor im untersuchten Kollektiv bestätigt. Die meisten Fälle mit HCV-Infektionen waren den Betroffenen bekannt. Damit scheint das unbekanntes Infektionsrisiko für die Bevölkerung eher gering zu sein.

Der hier eingesetzte Fragebogen zu Risikofaktoren einer Virushepatitis ist als Vorselektionskriterium zur Detektion von chronischen und somit behandlungsbedürftigen Virushepatitiden bei zu geringer Spezifität/Trennschärfe der Fragen nicht geeignet.

BACKGROUND and AIM of the study: Hepatitis B and C belong to the most common infectious diseases in the world. They often result in cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. The prevalence of both entities in Germany is estimated to be around 0,5%. Early detection and treatment as a measure of secondary prevention lowers mortality. Therefore screening by serological testing, especially of risk groups, is recommended. In this work we investigated the actual prevalence of Hepatitis B and C in an emergency department in Berlin and evaluated a questionnaire focusing on specific risk factors.

METHODS: Patients attending the Charité Department of Emergency Medicine at the Campus Benjamin Franklin in Berlin were tested for hepatitis B and C after informed written consent (HBsAg, anti-HBc, HCV-antibodies). If the anti-HBc-test was reactive, anti-HBsAg was tested. HCV-antibody tests had to be confirmed by a positive control

test (immunoblot). Those with reactive HBsAg- or HCV-antibody-results were followed up and examined further. In addition a standardized questionnaire containing 14 items which are connected to viral hepatitis was answered by the participants and analyzed.

RESULTS: 1942 peoples aged 18-97 years were tested. The following seroprevalences were detected (after age-adjustment): HBsAg: 0,4% (95% CI: 0,1-0,7%), anti-HBc: 8,3% (95% CI: 7,1-9,5%), HCV-antibody: 0,9% (95% CI: 0,5-1,3%). All 5 persons with reactive HBsAg-results who could be followed up had chronic hepatitis. In 60% (3/5) of the cases there was indication for immediate treatment. Out of 17 patients with confirmed reactive HCV-antibody-results 55% (9/17) had a chronic infection. In 5 of 6 cases with current HCV-RNA-verification by PCR the infection was already known - there was no indication for treatment. Analyzing the questionnaire, origin from high-prevalence-countries was statistically significantly associated with reactive HBsAg-results (OR 20,62; 95% CI: 4,14-102,80). As far as HCV-antibody results are concerned, parenteral risk factors showed a statistically significant association (OR: 3,65; 95% CI: 1,35-9,85).

CONCLUSIONS: The prevalence of chronic viral hepatitis or contact with hepatitis B or C in the past matches the existing data from population-based-surveys.

Chronic hepatitis B was – in contrast to hepatitis C - unknown in most of the cases. Migration background from high-prevalence-countries is the most important risk factor for chronic hepatitis B in the studied population. Public health measures in Germany for the prevention and screening for hepatitis B should therefore especially include this part of the population.

For HCV-infection parenteral risk factors were confirmed being the main risk for HCV-infection in the study population. According to the results of this survey with mostly known HCV-infections the unknown risk of infection for the general population seems to be rather low.

The questionnaire used in this survey about risk factors of viral hepatitis is not useful as preselecting-criteria for detecting chronic viral hepatitis requiring treatment because of insufficient specificity/discriminatory power.

3. Einleitung

3.1. Hepatitis B und C: Klinische Aspekte und Diagnostik

Die Hepatitis B und C gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung, d.h. ca. 2 Milliarden Menschen, hatte Kontakt mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) und etwa jeder 50. Mensch (150 Millionen) mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) (1-4). Die Übertragung kann parenteral, sexuell oder perinatal erfolgen. Die beiden letztgenannten Transmissionsmodi sind bei der Hepatitis C deutlich seltener als bei der Hepatitis B. Die akute Infektion bei Erwachsenen verläuft bei der Hepatitis B und C selten symptomatisch (Ikterus, allgemeines Krankheitsgefühl). Bezüglich Hepatitis B wird die Rate für symptomatische Infektionen auf ca. 33% und bei der Hepatitis C auf ca. 25 % geschätzt (1-5). Eine chronische Infektion ist definiert als Viruspersistenz über 6 Monate. Abhängig von Alter, Transmissionsmodus und Immunstatus kommt es bei 5-90% der Hepatitis B-Infektionen und 48-90% der Hepatitis C-Infektionen zu einer Chronifizierung (3, 5, 6). Die chronische Infektion verläuft klinisch meist asymptomatisch bzw. mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder Oberbauchschmerzen. Normale Transaminasen schließen die Progression einer chronischen Hepatitis und das Vorliegen einer Leberzirrhose nicht aus (7). Bei 15-40% der Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) oder C (CHC) kommt es zur Ausbildung einer Leberzirrhose, welche zu Komplikationen wie Ösophagusvarizenblutungen, hepatischer Dekompensation und einem hepatozellulären Karzinom (HCC) führen kann. Bei Vorliegen von Ko-Faktoren wie Alkoholabusus liegt die Zirrhoserate noch höher (8-10). Hepatitis B und C gehören weltweit zu den häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose (30% bzw. 27%) und eines hepatozellulären Karzinoms (53% bzw. 25%) (1, 2, 11). Jedes Jahr versterben weltweit 500.000 bis 1,2 Millionen Menschen an den Folgen einer chronischen Hepatitis B- und etwa 500.000 an den Folgen einer Hepatitis C-Infektion (12, 13). Eine chronische Hepatitis C ist die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation in Deutschland (14). Man schätzt, dass eine Hepatitis C-Infektion die Lebenserwartung um 8-12 Jahre senkt (15).

Hepatitis B und C sind durch einfache serologische Tests zu diagnostizieren. Bei erfolgter Infektion mit dem Hepatitis B-Virus können Antikörper gegen das Hepatitis B *core* Antigen (Anti-HBc) meist lebenslang nachgewiesen werden. Ein gleichzeitiger Nachweis von HBsAg (Hepatitis B *surface* Antigen) spricht für eine aktive Infektion mit

dem HBV und Infektiosität (16). Zur Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Infektion kann die Bestimmung von Anti-HBc-Immunglobulinen der Klasse M erfolgen, welche nur in der Frühphase einer Infektion nachweisbar sind (17). Eine Serokonversion mit Verlust des HBs-Antigens (HBsAg) und Ausbildung von Antikörpern gegen das HBs-Antigen (Anti-HBs) kennzeichnet die „Ausheilung“ einer aktiven Hepatitis B mit Sistieren der Virusreplikation. Hierbei kann der Anti-HBs-Titer im langjährigen Verlauf bis unter die Nachweisgrenze sinken („*Anti-HBc-only*“). Der Begriff „Ausheilung“ ist jedoch mit Vorsicht zu gebrauchen, da das Virusgenom (die *covalently closed circular DNA* (cccDNA)) in infizierten Hepatozyten persistieren kann. Gängige Therapien können dies nicht verhindern, sodass Reaktivierungen mit erneuter Hepatitis B-Virusreplikation unter Immunsuppression auch bei HBsAg-negativen Patienten möglich sind. Jedoch kann bei chronischer Hepatitis B durch medikamentöse Unterdrückung der Virusreplikation die Fibrosierung und Progredienz zur Leberzirrhose, das Risiko für die Entstehung eines HCC und die Mortalität gemindert werden (18-21).

HCV-Antikörper (Anti-HCV) sind meist ab 2-3 Monate nach Infektionsbeginn nachweisbar. Ein Bestätigungstest mittels Immunoblot kann - insbesondere bei grenzwertigen Ergebnissen - unspezifische Reaktivitäten ausschließen. Im Falle eines reaktiven Tests folgt die Bestimmung von HCV-RNA, um persistierende Infektionen mit aktiver Replikation von ausgeheilten Infektionen zu unterscheiden. Jedoch schließt ein negativer Test auf HCV-RNA eine chronische Hepatitis C nicht ganz aus, da es sich um eine niedrig-replikative chronische Hepatitis C mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze der gängigen Testverfahren handeln könnte. Insbesondere bei erhöhten Transaminasen sollte daher eine serielle Verlaufsbestimmung der Viruslast erfolgen (9, 22). Eine chronische Hepatitis C ist abhängig vom HCV-Genotyp in bis zu 90% und mehr durch Medikamente (pegyliertes Interferon, Ribavirin, Polymerase- und Proteinaseinhibitoren u.a.) heilbar (23).

3.2. Epidemiologie der Hepatitis B und C in Deutschland

In Deutschland geht man von einer im Vergleich zu anderen Ländern niedrigen Prävalenz von Hepatitis B und C aus. Es existiert kein generelles Screening und, anders als für akute HBV/HCV-Infektionen, keine gesetzliche Meldepflicht für chronische Hepatitis B oder C Fälle. Somit müssen die Prävalenzen anhand von Querschnittstudien (Seroprävalenzstudien) wie der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) und dem Bundesgesundheits-Survey 1998 (BGS98),

Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) und Infektionsmeldungen von Blutspendern abgeschätzt werden.

Der BGS98 ermittelte 1998 anhand einer repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung die 6748 Personen umfasste, eine Seroprävalenz für Anti-HBc von 7%, HBsAg konnte bei 0,6% und HCV-AK bei 0,4% der Getesteten nachgewiesen werden (24). In der nachfolgenden DEGS1, die von 2008 bis 2011 durchgeführt wurde, zeigten sich niedrigere Seroprävalenzen (Anti-HBc 5,1%, HBsAg 0,3%, HCV-AK 0,3%). Die Ergebnisse der DEGS1 basieren auf einer repräsentativen Stichprobe von 8152 Personen zwischen 18 und 79 Jahren (25). Bestimmte Personengruppen wie Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern oder Justizvollzugsanstalten wurden nicht berücksichtigt – bestimmte Risikogruppen wie intravenöse Drogenbenutzer waren unterrepräsentiert.

Es gibt nur wenige weitere Prävalenzstudien bezüglich Hepatitis B und C in Deutschland. Die Fallzahlen sind begrenzt und die Untersuchungen zeigen teils divergierende Ergebnisse. Einen Überblick über die Ergebnisse der für diese Arbeit relevantesten Untersuchungen zu den Prävalenzraten von HBV und HCV in Deutschland gibt Tabelle 1. Die Studienpopulationen unterschieden sich. Es handelte sich zum Teil um bevölkerungsbasierte Studienpopulationen, deren repräsentative Bevölkerungsstichproben auf den Einwohnern der gesamten Bundesrepublik (BSG98 und DEGS1) (24, 25), von einem (26) oder von fünf Bundesländern (27, 28) basierte. Teils wurden die Untersuchungen krankenhausbasiert durchgeführt: an orthopädischen Patienten einer thüringischen Klinik (29), an Frauen im reproduktiven Alter einer gynäkologischen Abteilung einer Universitätsklinik (30) oder an Patienten einer Frankfurter (31, 32), Bochumer (33) oder Berliner Rettungsstelle (32). Auch in hausärztlichen Praxen wurde eine Studie durchgeführt (34). Auffällig war, dass die HCV-Seroprävalenz bei Patienten der großstädtischen Rettungsstellen in Berlin (2,4%), Bochum (3,5%) und Frankfurt (2,7-3,5%) deutlich höher lag, als dies andere Studien (0,3-0,6%) zeigten. Wurde die Population anhand von Fragebögen zum Risiko für eine chronische Lebererkrankung bereits vorselektiert, zeigte sich eine vergleichsweise erhöhte Prävalenz von HBsAg und Anti-HCV auch in ländlichen Gegenden wie dem Münsterland (HBsAg: 1,4%; Anti-HCV: 4,1%) (35).

Studie	Jahr	N	Altersspanne	HBsAg +	HBsAg -	HBsAg -	HCV- AK +	HCV- PCR +
					Anti- HBc +	Anti- HBc +		
					Anti- HBs +	Anti- HBs -		
DEGS1 (25)	2008- 2011	7047	18-79	0,3% (0,2- 0,6%)	4,1% (3,1- 4,8%)	0,6% (0,4- 0,9%)	0,3% (0,1- 0,5%)	0,2%
BGS98 (24)	1998	6748	18-79	0,8% (0,5- 1,2%)	6,6% (5,7- 7,6%)	1,2% (0,9- 1,7%)	0,4% (0,2- 0,5%)	0,2%
Palitzsch et al. (28)	1993- 1996	5312	18-70	-	-	-	0,63%* (0,42- 0,84%)	-
Jilg et al. (27)	1993- 1996	5305	18-70	0,62%* (0,4- 0,84%)	8,12%*. ¹	1,4%* (1,08- 1,72%)	-	-
Baumeister et al (26)	1996	4310	20-79	0,35%	-	-	0,5%	-
Wiegand et al. (29)	2003	2026	n.a.	-	-	-	0,6%	0,15%
Knorr et al. (30)	1996- 2005	5518	16-45	1,59%	-	-	-	-
Wiegand et al (34)	2012	11845	n.a.	0,5%	-	-	0,9%	-
Vermehren et al (32)	2008- 2010	28809	18-n.a.	-	-	-	2,6% (2,4- 2,8%)	1,6% (1,5- 1,8%)
Bert et al. (31)	2009- 2011	10215	n.a.	1,32%	-	-	2,7%	²
Ellrichmann et al (33)	2009- 2010	8848	n.a.	-	-	-	3,49%	1,72%
Gillessen et al (35)	2008- 2010	701	n.a.	1,4% ³	-	-	4,1% ³	-

Tabelle 1: Übersicht über Prävalenzstudien zur Hepatitis B und C in Deutschland. In Klammern die im Artikel angegebenen 95% Konfidenzintervalle. (N=Anzahl, Alter in Jahren, n.a.:= nicht angegeben, * := berechnet für Gesamtbevölkerung, ¹:= Anti-HBc in Publikation als gesamt angegeben: 8,71% (7,94-9,48%), ²:= HCV-PCR wurde in 83% aller HCV-AK+ getesteten bestimmt und war in 42% positiv, ³:= vorselektierte Patientenpopulation mit Risikofaktoren für eine chronische Lebererkrankung), +:= reaktiv, -:= negativ

Nach dem IfSG besteht eine namentliche Meldepflicht bei Erkrankung bzw. Verdacht auf eine akute Hepatitis B oder C. Im Falle einer Hepatitis C ist im Gegensatz zur Hepatitis B keine serologische Differenzierung zwischen akuter und chronischer Infektion anhand des serologischen Antikörperstatus möglich. Außerdem kann die akute Infektion ohne klinische Symptome verlaufen. Daher soll eine Meldung bei positiven Antikörperstatus stets erfolgen, falls eine chronische Infektion nicht bereits bekannt ist. Nach Meldung an das zuständige Gesundheitsamt werden die Informationen möglichst mittels Erhebungsbogen um mögliche Übertragungswege ergänzt und vom Gesundheitsamt über die zuständige Landesbehörde an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt (1, 2). Im Erhebungsbogen werden alle Expositionen mit bekannter und einige mit vermuteter Infektionsgefahr erfasst und durch Ankreuzen mit „Ja“, „Nein“ oder „Nicht ermittelbar“ sowie ggf. ergänzenden Angaben zu Ort und Zeitpunkt erfasst (36). Die so erhobenen Daten beziehen sich somit auf die gemeldeten Fälle von vermutlichen Neuerkrankungen und treffen keine Aussage über die Prävalenz einer chronischen Hepatitis B oder C. Eine Anpassung der deutschen Falldefinition an die EU-Falldefinitionen von 2012 wird aktuell erwogen. Diese beinhaltet die Meldung aller neudiagnostizierten Hepatitis B und C Infektionen (und nicht nur akuter Hepatitis B Infektionen) mit Erfassung des Krankheitsstadiums im Rahmen einer intensivierten Überwachung (*surveillance*) (1, 2). In einzelnen Bundesländern (Thüringen, Sachsen) besteht bereits eine Labormeldepflicht auch für chronische Fälle.

Im Rahmen der Arzneimittelsicherheit werden alle Blut-, Plasma- und Organspenden auf HBV-/HCV-Infektionen untersucht. Blutspendeeinrichtungen in Deutschland sind nach §22 des Transfusionsgesetz (TFG) verpflichtet, bestätigt positiv auf eine HBV- oder HCV-Infektion getestete Personen an das RKI zu übermitteln. Eine Hepatitis B-Infektion wird hier als bestätigt angesehen, wenn sich nach positivem Test auf Anti-HBc, das HBsAg und/oder der Nachweis des Virusgenoms ebenfalls positiv zeigt. Eine Hepatitis C-Infektion gilt als bestätigt, wenn sich der Nachweis von Anti-HCV und/oder des Virusgenoms positiv zeigt. Im Jahr 2010 wurde mit 116,2 Hepatitis B-Infektionen und 68,9 Hepatitis C-Infektionen pro 100.000 Erstspender ein deutlicher Rückgang der gemeldeten Hepatitis-Infektionen im Vergleich zu den Vorjahren festgestellt (37). Durch die selektierende Spenderauswahl ist das Kollektiv der Blutspender allerdings nicht repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung, sondern zeigt eine deutlich geringere Infektionsprävalenz.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die aktuelle epidemiologische Datenlage zur chronischen Hepatitis B und C ungenügend ist. Darum werden weitere Prävalenzstudien gefordert (38, 39). Die bestehenden Überwachungsprogramme (epidemiologische *surveillance*) konzentrieren sich auf akute Hepatitiden bzw. gemeldete Neuerkrankungen und können somit keine repräsentativen Prävalenzdaten liefern. Auf Grund des asymptomatischen Verlaufs und möglicherweise fehlender laborchemischer Zeichen (normale Transaminasen) erfolgt eine Hepatitis-Testung häufig erst bei auftretenden Komplikationen. Es wird daher eine hohe Dunkelziffer angenommen (40, 41). Daten zur Prävalenz sind insbesondere zum Planen von Maßnahmen der Sekundärprävention (Screening-Programme) wichtig.

3.3. Screening auf Hepatitis B und C

Screening-Untersuchungen sind ein wichtiges Instrument der Sekundärprävention. Unter einer Screening-Untersuchung versteht man das Testen von Risikogruppen oder ganzen Populationen mit dem Ziel Erkrankungen zu entdecken, zu therapieren und die Gefahr der Ansteckung weiterer Personen zu verringern. Zur Überprüfung der Sinnhaftigkeit eines Screening-Programms formulierten Wilson und Jungner 1968 für die WHO zehn Entscheidungskriterien (siehe Tabelle 2) (42).

Die Erkrankung muss ein relevantes Gesundheitsproblem darstellen.
Der Krankheitsverlauf und die Entwicklung der Erkrankung müssen weitgehend verstanden sein.
Die Erkrankung muss in einem frühen oder latenten Stadium erkannt werden können.
Es muss ein passender Test oder eine Untersuchung existieren, um die Erkrankung zu erfassen.
Der Test muss von der Zielgruppe akzeptiert werden.
Eine adäquate Therapie der Erkrankung muss existieren, welche im Frühstadium von höherem Nutzen ist.
Diagnosestellung und Behandlung muss durch Einrichtungen zu gewährleisten sein.
Es muss feststehen, welche Konsequenzen sich aus dem Ergebnis ergeben (Therapie).
Screening sollte kontinuierlich durchgeführt werden und nicht als einmalige Maßnahme stattfinden.
Die Kosten von Screening und Therapie müssen im Vergleich zu den Gesamtkosten der Erkrankung verhältnismäßig sein.

Tabelle 2: Screening Kriterien nach Wilson und Jungner (42)

Für ein Screening auf eine chronische Hepatitis B und C treffen die o.g. Kriterien zu. Die Kosten-Effektivität eines Screenings ist jedoch abhängig von der Grundprävalenz der Erkrankung sowie der Verfügbarkeit und Akzeptanz effektiver Therapien. Die aktuellen deutschen Leitlinien (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und

Stoffwechselkrankheiten (DGVS)) zur Hepatitis B und C empfehlen, bei einer geschätzten Prävalenz von 0,6% für Hepatitis B und von 0,4-0,5% für Hepatitis C in Deutschland, die serologische Testung nur von Risikogruppen (43, 44). Das amerikanische *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) empfiehlt ein generelles Screening auf Hepatitis B ab einer HBsAg-Seroprevalenz von 2% (45). Eine amerikanische Studie zur Kosteneffektivität für ein Hepatitis B-Screening zeigte, dass ein Screening auch bei einer niedrigeren Prävalenz (bis 0,3%) kosteneffektiv sein kann (bei einem Grenzwert von 50.000 Dollar pro Qualität-adjustiertem Lebensjahr (QALY)), wobei die Studie jedoch methodische Schwächen aufwies (46). Die Evidenzlage für die Kosten-Effizienz eines generellen HBV-Screenings ist somit schwach. Für einzelne Subpopulationen - wie Schwangere oder Migranten - konnte allerdings deutlich gezeigt werden, dass ein HBV-Screening kosteneffizient ist (47). Aktuell existiert in Deutschland nur ein Hepatitis-Screening-Programm für Schwangere auf eine aktive HBV-Infektion. Die Untersuchungen zur Kosteneffektivität eines Screenings auf Hepatitis C zeigten unterschiedliche Ergebnisse vor und nach Einführung der neuen Therapien (Tripeltherapie mit einem Proteaseinhibitor) 2011: während 2009 eine Zusammenfassung von sieben Studien die Kosteneffektivität eines Screenings auf Hepatitis C nur bei Populationen mit hoher Prävalenz (>10%) als gegeben sah (48), erachtete eine neuere amerikanische Analyse 2013 ein Screening auf Hepatitis C bereits ab einer Prävalenz über 0,84% als kosteneffizient (49). Die Autoren folgerten, dass bei Populationen mit geschätzter niedriger HCV-Prävalenz (<0,84%) ein Patienten-Fragebogen auf HCV-Risikofaktoren angewandt werden sollte, um Personen mit erhöhter Infektionsgefahr zu detektieren (49).

3.4. Subpopulationen mit erhöhter Prävalenz für CHB und CHC

Eine Übersicht über Personengruppen, bei denen die deutschen Leitlinien ein Screening auf eine Hepatitis B oder C empfiehlt, ist Tabelle 3 zu entnehmen (43, 44). Hierbei ist zwischen Personengruppen mit erhöhtem Risiko einer Übertragung einer HBV- oder HCV-Infektion (z.B. Empfänger von Blutprodukten, Sexualpartner von HBV-/HCV-Infizierten) und Personengruppen, die mögliche Komplikationen einer HBV-/HCV-Infektion aufweisen (z.B. Transaminasenerhöhung, Vorliegen einer Leberzirrhose) zu unterscheiden.

Personen mit aktuellem oder ehemaligem i.v. Drogenkonsum
Personen mit engerem Kontakt zu HBV- oder HCV-Infizierten wie Haushaltsangehörige oder Sexualpartner
Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HBV- bzw. HCV-Infektionsrate
Hämodialyse-Patienten
Empfänger von Blut oder Blutprodukten vor 1992
Transplantatempfänger
Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern; homosexuell aktive Männer
Insassen von Haftanstalten
medizinisches Personal
HIV-Infizierte
Kinder HBsAg- oder HCV-positiver Mütter
Patienten in psychiatrischen Einrichtungen, Bewohner von Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte
Personen mit erhöhten Transaminasen und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis
Patienten mit Leberfibrose, Leberzirrhose oder hepatozellulärem Karzinom

Tabelle 3: Personen mit einem erhöhten Risiko für Infektionen mit dem HBV und/oder HCV, bei denen eine Testung erfolgen sollte (4, 22, 43, 44, 50, 51)

Eine Leberwerterhöhung (Alanin-Aminotransferase (ALT)) bei der Erstdiagnose einer Hepatitis C liegt schätzungsweise nur in 47-72% der Fälle vor (52). Somit können erhöhte Leberwerte einen Hinweis auf eine vorliegende Infektion mit dem HBV oder HCV geben – normale Werte schließen diese aber nie aus (6, 8, 53). Ein Screening nur aufgrund von erhöhten ALT-Werten würde nur 29% der HBV- und 37,5% der HCV-Infizierten identifizieren, mit Hilfe eines Fragebogens zu Risikofaktoren könnte diese Rate bis auf 62-63% gesteigert werden (34).

Risikofaktoren für eine Übertragung einer Hepatitis B und C sind parenteraler (Erhalten von Blutprodukten, Nadelstichverletzungen) und - hauptsächlich bei Hepatitis B - perinataler und sexueller Art. Das Erhalten von Blut oder Blutprodukten stellt einen wichtigen Risikofaktor dar. Nach der Entdeckung des Hepatitis C Virus 1989 wurde eine verpflichtende Testung von Blutprodukten auf Anti-HCV 1990 in Deutschland eingeführt. Allerdings standen erst 1992 Anti-HCV-Tests mit befriedigender Sensitivität und Spezifität zur Verfügung. Zusätzlich wird seit 1999 das Hepatitis C-Virusgenom bestimmt, um eine Infektion vor der Ausbildung von HCV-Antikörpern bei der akuten HCV-Infektion detektieren zu können. Seit der Novellierung des Transfusionsgesetzes

2006 wird zur Testung auf Hepatitis B neben dem HBsAg auch Anti-HBc bestimmt (54). Das Risiko einer Übertragung von Hepatitis B durch Blutprodukte wird seither auf 1:360.000 geschätzt, das für eine Hepatitis C auf 1:10,9 Millionen (55).

Berufsbedingte HBV- und HCV-Infektionen, z.B. aufgrund von Nadelstichverletzungen, kommen in Deutschland nur sporadisch vor. Die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) hat im Jahr 2012 55 bzw. 79 Anzeigen einer vermutlich berufsbedingten Hepatitis B- bzw. Hepatitis C-Infektion erhalten. Im Jahreszeitraum wurden 14 Hepatitis B- und 47 Hepatitis C-Infektionen aus verschiedenen Jahren als Berufskrankheiten anerkannt (1, 2, 56). Bei einer Untersuchung aus dem Jahr 1997 unter 215 Berliner Zahnärzten wurde 14 Mal Anti-HBc, zweimal HBsAg und einmal HCV-AK nachgewiesen. Bei 108 getesteten zahnmedizinischen Mitarbeitern wurde nur in einem Fall Anti-HBc nachgewiesen (57).

Patienten mit i.v. Drogenkonsum sind aufgrund von oftmals gemeinschaftlich benutzten Nadeln einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt. Es wird geschätzt, dass 50-60% dieser Personengruppe Kontakt mit dem HBV hatten und 3-5% chronisch mit dem HBV infiziert sind (1). Eine Pilotstudie zeigte unter 337 injizierenden Drogengebern in Berlin bei 13,0% (95% CI: 8,5-18,4%) die Konstellation Anti-HBc positiv/Anti-HBs-positiv entsprechend einer ausgeheilten HBV-Infektion. HBsAg wurde in einem Fall nachgewiesen (0,8%, 95% CI: 0-1,2%) (1, 58). Bei etwa 32% der HCV-Infizierten lässt sich i.v. Drogenkonsum als Risikofaktor feststellen. Die meisten neu erworbenen Hepatitis-C-Infektionen werden durch i.v. Drogenkonsum übertragen (2). In der o.g. Berliner Pilotstudienpopulation wurde unter injizierenden Drogengebern bei 52,5% (95% CI 44,5-60,6%) Anti-HCV nachgewiesen. HCV-RNA wurde bei 37,1% (95% CI 36,9-44,7%) der Studienteilnehmer detektiert (58).

In vielen Ländern ist die Prävalenz von HBV-Infektionen deutlich höher als in Deutschland. Migration nach Deutschland erfolgt zu 84% aus Ländern mit einer HBV Prävalenz über 2%. Es wurde berechnet, dass im Jahr 2003 42% der chronischen HBsAg-Träger einen Migrationshintergrund aufwiesen (59). Der Anteil von Personen mit Migrationshintergrund an der der Gesamtbevölkerung betrug 2011 19,5% (60). Bezüglich der Hepatitis C zeigte eine Studie bei Patienten mit Migrationshintergrund in allgemeinmedizinischen Praxen in Deutschland eine HCV-Prävalenz um 6% (61).

Bei vielen Infizierten lässt sich jedoch keine Ursache der Erkrankung ausmachen – bezüglich des HCV betrifft dies bis zu 50% (62, 63). Bei der Evaluierung von Sensitivität und Spezifität standardisierter Fragebögen zu HCV-Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer HCV-Infektion mit der Anzahl der Risikofaktoren anstieg (64-66).

3.5. Zusammenfassung und Herleiten der Fragestellung

Die Krankheitslast (*burden of disease*) der chronischen Hepatitis B und C ist hoch, verbunden mit hohen wirtschaftlichen Belastungen für das Gesundheitssystem. Screening-Untersuchungen sind ein wirksames Mittel der Sekundärprävention der CHB und CHC. Ein generelles Screening ist jedoch in einem Land mit niedriger Prävalenz wie Deutschland nach der vorherrschenden Meinung nicht kosteneffektiv (48, 67).

Daten zur Prävalenz der CHB und CHC in Deutschland sind unvollständig. Aufgrund des oft asymptomatischen Verlaufs ist von einer hohen Dunkelziffer von CHB- und CHC-Fällen auszugehen. Einzelne neuere Studien zeigten höhere Prävalenzen – insbesondere für eine Hepatitis C. Weitere Prävalenzstudien sind somit gefordert. Bei erhöhten Prävalenzraten im Vergleich zu den bisherigen Schätzungen wäre ein generelles Screening neu zu diskutieren, da dies sich dann auch als kosteneffizient erweisen könnte (46, 49).

Eine andere Screening-Strategie ist die alleinige Testung von Subpopulationen mit höherer Prävalenz von CHB und CHC. Ein Screening-Programm existiert jedoch nur zur HBsAg-Testung bei Schwangeren. Ein Instrument zur schnellen Identifikation von Personen mit erhöhtem Risiko kann z.B. ein standardisierter Fragebogen zu HBV-/HCV-Risikofaktoren sein. Es konnte gezeigt werden, dass durch den routinemäßigen Einsatz solcher Fragebögen die Screening-Rate von z.B. HCV-Infektionen durch Hausärzte erhöht wird (68). In Deutschland wurden Fragebögen meist nur in der retrospektiven Befragung von positiv getesteten Personen - zum Beispiel durch den Erhebungsbogen im Rahmen des Meldeverfahrens der Gesundheitsämter - angewendet (36, 69). Im Sinne eines möglichst effektiven Screenings auf Hepatitis B und C, könnte eine Entscheidung zur Testung anhand eines standardisierten Fragebogens gute Ergebnisse zeigen. Eine Untersuchung, die anhand eines einfachen Fragebogens ein Risikoprofil erstellt und dessen Aussagekraft durch Testung einer größeren Personengruppe evaluiert, wäre wünschenswert. Im Idealfall könnten durch

das gewonnene Verständnis auch Präventionsmaßnahmen gezielter geplant und umgesetzt werden (70).

4. Fragestellung

1. Wie hoch ist die Prävalenz von Hepatitis B- und C-Infektionen unter Patienten der Rettungsstelle eines Berliner Universitätsklinikums?
2. Wie hoch ist der Anteil einer chronischen Hepatitis C unter den Patienten mit nachgewiesenen Antikörpern gegen das HCV und wie hoch ist der Anteil der neu diagnostizierten Fälle?
3. Welche der im Fragebogen angegebenen Faktoren sind mit einer Hepatitis B- oder C-Infektion assoziiert?
4. Lassen sich anhand eines standardisierten Fragebogens, der die wichtigsten Risikofaktoren erfasst, Patienten mit einem höheren Risiko für Hepatitis B- bzw. Hepatitis C-Infektionen identifizieren?

5. Methodik

5.1. Studiendesign

Vom 03.08.2010 bis 19.11.2011 wurde in der Interdisziplinären Rettungsstelle der Charité - Campus Benjamin Franklin eine Untersuchung zur Erfassung der Prävalenz von Hepatitis B und C durchgeführt. Es handelte sich um eine Krankenhaus-basierte, analytische Querschnittstudie.

5.2. Studienkollektiv

Alle internistischen und neurologischen Patienten über 18 Jahre ohne akute vitale Bedrohung hatten die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen. Die Beurteilung der Patienten erfolgte nach dem Manchester Triage System (MTS), das in vielen Rettungsstellen regelhaft angewendet wird. Das MTS ist ein standardisiertes Verfahren, welches die Dringlichkeit der Behandlung bei Erstsichtung festlegt und die Patienten in 5 Gruppen einteilt. Bei richtiger Anwendung zeigt das MTS eine gute Sensitivität bei der Erkennung kritisch Kranker, die eine schnelle Behandlung benötigen (71, 72). Lebensbedrohlich erkrankte Patienten mit sofortigem Behandlungsbedarf (Triagekategorie „ROT“) wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Weiterhin von der Teilnahme ausgeschlossen wurden nicht einwilligungsfähige Personen.

Die Testung war für alle Teilnehmer kostenlos und wurde nur durchgeführt, wenn das schriftliche Einverständnis vorlag. Die Ausarbeitung der Kriterien zur Studienteilnahme erfolgte in Abstimmung mit dem Ethikausschuss 4 der Ethikkommission der Charité am Campus Benjamin Franklin (EA4/056/10).

5.3. Serologische Untersuchungen

Bei allen teilnehmenden Personen wurden HBsAg, Anti-HBc und Anti-HCV im Serum durch das Institut für Medizinische Virologie der Charité am Campus Mitte bestimmt. Im Falle eines positiven Anti-HBc-Nachweises erfolgte weiterhin die Testung auf Anti-HBs. Im Falle eines positiven HCV-AK-Nachweises erfolgte die Bestätigung durch einen Immunoblot. Das Serum wurde fast ausschließlich bei der im Rahmen der Versorgung notwendigen Blutentnahme entnommen. In seltenen Fällen wurde extra für die Untersuchung eine Venenpunktion zur Blutentnahme durchgeführt. Diese erfolgte aus einer oberflächlichen Arm- oder Handvene. Die gewonnenen Proben wurden

unverzöglich an das Institut für Medizinische Virologie versandt, wo die weitere Analyse erfolgte.

Der Nachweis von HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs und HCV-AK erfolgte mittels eines *ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssays* (ECLIA). Diese Sonderform eines Immunoassays verwendet ruthenylierte und biotinylierte Antikörper, welche mit dem zu untersuchenden Antigen einen Immunkomplex bilden (Sandwich-Prinzip). Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln lagern sich diese an die biotinylierten Antikörper an. Durch magnetische Wirkung werden die Mikropartikel (mit den gebundenen Immunkomplexen) dann in einer Messzelle an der Elektrodenoberfläche fixiert. Durch Anlegung einer elektrischen Spannung wird eine Chemilumineszenzemission induziert und mittels Photomultiplier gemessen. Die Lichtstärke, die bei der Reaktion produziert wird, verhält sich proportional zum Antigengehalt der Probe. Das gemessene Probensignal wird dann in das Verhältnis zu dem Referenzsignal (*Cutoff-Wert*) gestellt. Dieser Quotient wird als *Cutoff-Index* bezeichnet und bei jeder getesteten Probe ebenfalls mit angegeben.

5.3.1. HBsAg

Der qualitative Nachweis von HBsAg im Probandenserum wurde mit dem „Elecsys® HBsAgII“-Test auf einem „cobas® e 411“-Analysegerät (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Nach Herstellerangaben gilt ein *Cutoff-Index* kleiner als 0,9 als nicht reaktiv, ein *Cutoff-Index* größer gleich 0,9 und kleiner als 1,0 als grenzwertig, sowie ein *Cutoff-Index* größer gleich 1,0 als reaktiv. Bei allen reaktiven oder grenzwertigen Proben wird der Test zwei Mal wiederholt. Werden beide Wiederholungsmessungen *Cutoff-Indizes* kleiner 0,9, so gilt die Probe als negativ für HBsAg. Ergibt eine der beiden Wiederholungsmessungen einen *Cutoff-Index*, der mindestens grenzwertig beurteilt wird, gilt die jeweilige Probe als wiederholt reaktiv. Die wiederholt reaktiven Proben werden durch einen unabhängigen Neutralisationstest mit humanem Anti-HBs erneut untersucht („Elecsys® HBsAg Confirmatory Test“). Erst wenn auch dieser Test das Ergebnis bestätigt, gilt die Probe als positiv für HBsAg (73). Verschiedene Evaluationen im Vergleich zu bereits etablierten HBsAg-Nachweis-Tests erbrachten eine Sensitivität von 99-100% und Spezifität von 99.88-99.97% (74-77).

5.3.2. Anti-HBc

Der qualitative Anti-HBc-Nachweis im Probandenserum wurde mit dem „Anti-HBc Elecsys®“-Test auf einem „cobas® e 411“-Analysegerät (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) durchgeführt. Nach Herstellerangaben wird ein *Cutoff*-Index größer 1,0 als nicht reaktiv bewertet; Proben mit einem *Cutoff*-Index kleiner gleich 1,0 gelten als reaktiv. Alle reaktiv getesteten Proben wurden weitere zwei Mal getestet. Nur falls das Ergebnis in einer der beiden Nachtestungen ebenfalls reaktiv ist, gilt die Probe als wiederholt reaktiv. Sensitivität und Spezifität werden vom Hersteller mit über 99 Prozent angegeben (78).

5.3.3. Anti-HBs

Bei den Anti-HBc-positiv getesteten Patienten erfolgte der Nachweis von Anti-HBs durch den „Elecsys® Anti-HBs“-Test, die Kontrolle erfolgte mittels „preciControl anti-HBs“. Vom Hersteller wird die positive Übereinstimmung (*positive percent agreement*) von positiven „Elecsys® Anti-HBs“-Testergebnis und wirklichem Anti-HBs-Status mit 100% (95% CI 90.8 – 100.0) angegeben, die negative Übereinstimmung (*negative percent agreement*) zwischen negativem „Elecsys® Anti-HBs“-Testergebnis und fehlendem Anti-HBs Status mit 100% (95% CI 91.6 – 100.0). Im Vergleich zu anderen Anti-HBs-Tests ergab sich für den „Elecsys® Anti-HBs“-Test eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 93,6% (79).

5.3.4. Anti-HCV

Der quantitative Nachweis von Anti-HCV im Probandenserum wurde mit dem „Elecsys® Anti-HCV“-Test auf einem „cobas® e 411“-Analysegerät (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) durchgeführt. Nach Herstellerangaben gilt ein *Cutoff*-Index kleiner als 0,9 als nicht reaktiv; ein *Cutoff*-Index größer gleich 0,9 und kleiner als 1,0 als grenzwertig, sowie ein *Cutoff*-Index größer gleich 1,0 als reaktiv. Alle Proben mit einem *Cutoff*-Index größer gleich 0,9 wurden weitere 2 Mal getestet. Nur wenn mindestens eine der beiden Nachmessungen grenzwertig oder reaktiv ist, wird die Probe als wiederholt reaktiv bewertet. Vom Hersteller wird die positive Übereinstimmung (*positive percent agreement*) von positiven „Elecsys® Anti-HCV“-Testergebnis und HCV-Infekt-Status mit 99,66% angegeben, die negative Übereinstimmung (*negative percent agreement*) zwischen negativem „Elecsys® Anti-HCV“-Testergebnis und fehlendem HCV-Infekt-Status mit 96,9% (80). Im Vergleich zu bekannten HCV-Antikörpersuchtests ergab sich

für den „Elecsys® Anti-HCV“-Test eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 99,66% (Routineproben) bis 99,84% (Blutspender) (81).

Im Falle eines reaktiven Ergebnisses (HBsAg: positiv oder Anti-HCV: positiv) wurden die betroffenen Personen telefonisch oder per Brief informiert und zur weiteren Abklärung an die hepatologische Ambulanz der Charité - Campus Benjamin Franklin oder an niedergelassene Ärzte vermittelt. Im Falle der HCV-AK-positiv getesteten Patienten wurde nach Bestätigung des Antikörpernachweises mittels Immunoblot die Durchführung einer HCV-Viruslast mittels PCR empfohlen, im Falle eines HBsAg-positiv getesteten Patienten die Komplettierung der Serologie (HBeAg, Anti-HBe) sowie die Durchführung einer HBV-Viruslast mittels PCR. Alle Anti-HBc positiv und HBsAg negativ getesteten Patienten wurden ebenfalls schriftlich über das Ergebnis informiert.

5.4. Fragebogen

Der verwendete, geschlossene Fragebogen beinhaltete 14 Fragen, die jeweils durch Ankreuzen mit „Ja“, „Nein“ oder „nicht bekannt“ beantwortet werden konnten. Zusätzlich bestand die Möglichkeit, eventuelle Anmerkungen bezüglich der einzelnen Fragen zu notieren. Den Fragebogen zeigt Tabelle 4.

Frage	ja	nein	nicht bekannt	Evtl. Anmerkungen
Sind bei Ihnen schon einmal Leberwerte im Blut erhöht gewesen?				
Sind Sie jemals gegen Hepatitis A geimpft worden?				
Sind Sie jemals gegen Hepatitis B geimpft worden?				
Fühlen Sie sich müde oder abgeschlagen?				
Haben sie öfter Bauchbeschwerden?				
Hatten Sie in der Vergangenheit einmal eine Gelbsucht (Gelbfärbung Haut/Augen)?				
Hatten Sie einmal eine Hepatitis A?				
Hatten Sie einmal eine Hepatitis B?				
Hatten Sie einmal eine Hepatitis C?				
Haben Sie vor 1991 einmal eine Bluttransfusion erhalten?				
Hat oder hatte ihr Partner/Partnerin oder ein Familienangehöriger (Mutter, Vater, Geschwister) eine Lebererkrankung?				
Sind oder waren Sie beruflich Infektionsrisiken (z.B. Umgang mit Blut) für eine Virushepatitis ausgesetzt?				
Eine Reihe von Faktoren können ein erhöhtes Risiko für eine infektiöse Hepatitis darstellen, wie zum Beispiel: Dialyse („Blutwäsche“), intravenöser Drogengebrauch, Akupunktur, Piercing, Tätowierungen. Waren oder sind Sie einem dieser Faktoren ausgesetzt?				
Stammen Sie oder Ihre Familie aus Regionen, in denen eine Hepatitis B oder C häufiger vorkommen? (z.B. Mittelmeerländer, Osteuropa, Asien, Afrika?)				

Tabelle 4: Fragebogen wie in der Untersuchung verwendet (Design angepasst)

5.5. Response Rate

Der prozentuale Anteil der Patienten, die bereit waren an der Studie teilzunehmen (*response rate*), wurde von den Mitarbeitern der Rettungsstelle im Zeitraum von 21.04.2011 bis 06.07.2011 dokumentiert. Hierzu wurde notiert, ob die Patienten über die Möglichkeit des Hepatitis-Screenings informiert wurden und ob sie daraufhin teilgenommen hatten.

5.6. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit PAWSL SPSS 19 für Windows durchgeführt, beratend unterstützt durch Herrn PD Dr. Dr. Hopfenmüller (Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, CBF). Kontinuierliche Variablen wie Alter

wurden graphisch auf ihre Normalverteilung geprüft. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte mittels Mittelwert und Median, als Streumaße wurden Standardabweichung und Spanne angegeben. Berechnete Prävalenzraten wurden mit 95% Konfidenzintervallen angegeben. Die errechneten Prävalenzraten wurden - um einen Störfaktor (*confounder*) durch die unterschiedliche Altersstruktur der Studienpopulation auszuschließen - in Bezug zur Berliner Bevölkerung altersadjustiert. Als Referenz dienten die Daten des Amt für Statistik Berlin Brandenburg zum Stand 31.12.2010 (82). Die Berechnung eines Korrekturfaktors erfolgte pro Altersgruppe, indem der Anteil der Altersgruppe am Studienkollektiv durch den Anteil der Altersgruppe an der Berliner Bevölkerung ab 18 Jahren dividiert wurde. Der errechnete Faktor wurde mit der Anzahl reaktiver Tests in der entsprechenden Altersgruppe multipliziert. Die Summe der so errechneten Werte wurde als korrigierte Anzahl reaktiver Fälle gewertet. In Bezug zur Anzahl getesteter Personen ergaben sich die alterskorrigierten Prävalenzraten.

Die Testung auf Assoziation von dichotomen Variablen erfolgte mittels des Pearson Chi-Quadrat Tests bzw. des Exakten Tests nach Fisher bei kleineren Fallzahlen in einer Gruppe ($N < 5$). Die Nullhypothese lautete jeweils, dass kein stochastischer Unterschied zwischen den erwarteten Häufigkeiten der angegebenen Faktoren zwischen Hepatitis positiv und negativ getesteten Personen besteht. Als statistisches Signifikanzniveau wurde 5% gewählt. Neben der Angabe des Chi-Quadrat-Wertes mit entsprechendem zweiseitigem p-Wert wurde bei allen Hauptergebnissen auch das Quotenverhältnis (*Odds Ratio*) mit dem jeweiligen 95% Konfidenzintervall berechnet. Zeigten sich mehrere unabhängige Variablen mit der abhängigen Variablen (Hepatitisstatus) statistisch signifikant assoziiert, so erfolgte eine Multivarianzanalyse mittels logistischer Regression.

Bei einem Signifikanzniveau von 5%, einer angenommenen Prävalenz von 0,5% und einem erwarteten Unterschied von 0,4% wurde eine Stichprobengröße von $n = 2311$ ermittelt bei einer Trennschärfe (*Power*) von 80%.

6. Ergebnisse

Insgesamt wurden 1974 Serumproben aus der Rettungsstelle zur Analyse im Institut für Virologie der Charité registriert. Bei 6 Proben reichte das gewonnene Material nicht aus, um eine serologische Untersuchung durchzuführen. Auf Grund von zu wenig Material konnten bei 2 Proben nur HCV-AK und bei 3 Proben nur HCV-AK und Anti-HBc bestimmt werden (diese 3 Proben zeigten sich allerdings Anti-HBc negativ, sodass eine weitere Testung auf HBsAg nicht nötig war). 24 Personen wurden doppelt- und eine dreifach-getestet. Diese gingen jeweils nur einmal in die Auswertung ein. Somit wurden 1942 Personen auf HCV-AK, 1940 auf Anti-HBc und 1937 auf HBsAg getestet. Grenzwertige Befunde wurden Bestätigungstests unterzogen.

6.1. Charakteristika der Studienpopulation

Das Alter der getesteten Personen lag zwischen 18,2 und 97,2 Jahren, bei einem mittleren Alter von 56,6 Jahren (Median 59,5 Jahre) und einer Standardabweichung von 18,7.

Es nahmen 1011 Männer und 937 Frauen an der Untersuchung teil, aufgrund der fehlenden sechs Serumproben gingen 1006 Männer und 936 Frauen in die Auswertung ein. Der Anteil von Männern bzw. Frauen unterschied sich im Studienkollektiv mit 51,9% bzw. 48,1% nur unwesentlich von dem in der Berliner Gesamtbevölkerung mit 49,1% bzw. 50,9% (82). Eine graphische Darstellung der Studienpopulation nach Altersgruppen zeigt Abbildung 1. Es zeigt sich eine leichte Linksschiefe (*skewness*: -0,273).

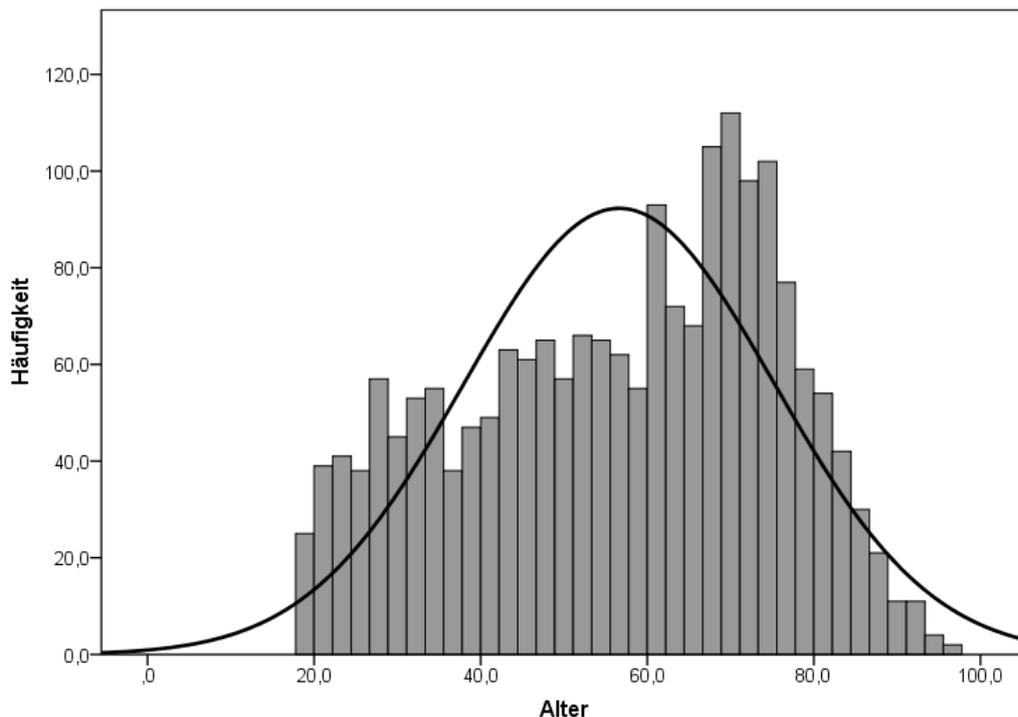


Abbildung 1: Histogramm der Altersstruktur der Studienpopulation mit Normalverteilungskurve, N=1942; Mittelwert: 56,62; Standardabweichung:18,648

6.2. Response Rate

Vom 21.04.2011 bis zum 06.07.2011 wurde bei 369 Personen die Aufklärung über die Möglichkeit der Hepatitis B- und C-Testung, sowie die evtl. erfolgte Einwilligung in die Studienteilnahme, zum Ermitteln einer *Response Rate* dokumentiert. 303 der über die Studie informierten Personen haben sich mit der Teilnahme einverstanden erklärt und wurden getestet. 66 Personen haben die Teilnahme, nachdem sie informiert worden waren, abgelehnt. Dies entspricht einer *Response Rate* von 82,1%.

6.3. Prävalenz

6.3.1. HBsAg

Die Prävalenz von HBsAg lag im Studienkollektiv bei 0,5% (95% Konfidenzintervall: 0,2-0,8%). Insgesamt zeigte sich bei Männern mit 0,7% fast dreimal häufiger ein reaktives Ergebnis als bei Frauen - dies war allerdings bei überlappenden Konfidenzintervallen nicht signifikant auf dem 5% Signifikanzniveau. Bei kleiner Fallzahl zeigten sich bezüglich der Altersverteilung keine auffälligen Häufungen in den verschiedenen Altersgruppen. Eine Übersicht über die Anzahl von HBsAg-reaktiven Personen, nach Altersgruppen und Geschlecht in der Studienpopulation, zeigt Tabelle 5.

Reaktive Proben HBsAg						
Alter (Jahre)	Geschlecht				gesamt	
	männlich		weiblich			
	N	%	N	%	N	%
18-29	0	0,0%	1	0,9%	1	0,5%
30-39	1	1,0%	0	0,0%	1	0,5%
40-49	2	1,4%	0	0,0%	2	0,8%
50-59	2	1,3%	0	0,0%	2	0,7%
60-69	2	1,0%	1	0,6%	2	0,6%
70-79	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
80-89	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
90-99	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Gesamt	7	0,7% [0,2-1,2%]	2	0,2% [0,0-0,5%]	9	0,5% [0,2-0,8%]

Tabelle 5: Prävalenz von HBsAg nach Geschlecht und Altersgruppe (N=1937), [95% Konfidenzintervall]

6.3.2. Anti-HBc

Die Prävalenz von Anti-HBc lag im Studienkollektiv bei 9,9% (95% Konfidenzintervall: 8,6-11,3%). Die Häufigkeit des Anti-HBc-Nachweises stieg mit dem Alter der getesteten Personen kontinuierlich an. Die niedrigste Prävalenz wurde bei den 18- bis 29-Jährigen mit 2,2% (95% Konfidenzintervall: 0,3-4,1%) und die höchste Prävalenz wurde bei den 80-bis 89-Jährigen mit 25,0% (95% Konfidenzintervall 18,1-31,9%) erfasst. In der Geschlechtsverteilung zeigte sich in Bezug auf das gesamte Studienkollektiv nur ein geringer Unterschied. Zwar waren in bestimmten Altersgruppen Unterschiede in der Häufigkeit von Anti-HBc zwischen Männern und Frauen festzustellen, bei überlappenden Konfidenzintervallen waren diese jedoch nicht statistisch signifikant auf dem 5% Signifikanzniveau. Eine Übersicht über die Anzahl Anti-HBc-reaktiver Personen nach Altersgruppen und Geschlecht in der Studienpopulation zeigt Tabelle 6.

Reaktive Proben Anti-HBc						
Alter (Jahre)	Geschlecht				gesamt	
	männlich		Weiblich			
	N	%	N	%	N	%
18-29	1	0,9% [0-2,8%]	4	3,3% [0,1-6,5%]	5	2,2% [0,3-4,1%]
30-39	6	5,8% [1,3-10,3%]	6	5,6% [1,2-9,9%]	12	5,7% [2,5-8,8%]
40-49	15	10,5% [5,5-15,5%]	8	6,5% [2,1-10,8%]	23	8,6% [5,2-12,0%]
50-59	14	9,7% [4,8-14,5%]	11	8,4% [3,6-13,1%]	25	9,1% [5,7-12,4%]
60-69	26	11,2% [7,1-15,2%]	13	7,4% [3,5-11,3%]	39	9,5% [6,7-12,4%]
70-79	25	12,5% [7,9-17,1%]	21	11,9% [7,1-16,6%]	46	12,2% [8,9-15,5%]
80-89	13	19,7% [10,1-29,3%]	25	29,1% [19,5-38,7%]	38	25,0% [18,1-31,9%]
90-99	2	22,2% [0-49,4%]	3	21,4% [0-42,9%]	5	21,7% [4,9-38,6%]
gesamt	102	10,1% [8,3-12,0%]	91	9,7% [7,8-11,6%]	193	9,9% [8,6-11,3 %]

Tabelle 6: Prävalenz von Anti-HBc nach Geschlecht und Altersgruppe (N=1940), [95% Konfidenzintervall]

Bei allen 184 Anti-HBc-positiv und gleichzeitig HBsAg-negativ getesteten Patienten wurde der Anti-HBs-Titer bestimmt. In 30 Fällen war dies aufgrund zu wenig Materials nicht möglich. Von den verbleibenden 154 Proben ergab sich bei 118 (76%) ein protektiver (>10 IE/ml) Anti-HBs-Titer (26/118 mit niedrigem Titer: 10-100 IE/ml, 92/118 mit hohem Titer>100 IE/ml). Der Anteil der Patienten, die bei negativen HBsAg- und positiven Anti-HBc-Nachweis keinen protektiven Anti-HBs-Titer (>10 IU/ml) aufwiesen („Anti-HBc-only“) betrug 23% (36/154), davon waren 5 Patienten HCV-koinfiziert. Eine Zusammenfassung der Hepatitis-B-Seromarker (HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBs) zeigt Tabelle 7.

Hepatitis B Seromarker						
	Geschlecht				gesamt	
	männlich		weiblich			
	N	%	N	%	N	%
Anti-HBc und HBsAg positiv ¹	7	0,7% [0,2-1,2%]	2	0,2% [0-0,5%]	9	0,5% [0,2-0,8%]
Anti-HBc und Anti-HBs positiv ²	56	5,6% [4,2-7,0%]	62	6,6% [5,0-8,2%]	118	6,1% [5,0-7,2%]
Anti-HBc positive und Anti-HBs negativ ³	25	2,5% [1,5-3,5%]	11	1,2% [0,5-1,9%]	36	1,9% [1,3-2,5%]

¹:= akute oder chronische Infektion, ²:= ausgeheilte Infektion, ³:= durchgestandene Infektion - Immunität fraglich

Tabelle 7: Gesamtergebnis der bestimmten Hepatitis-B-Seromarker (ohne Anti-HBc-positive Proben, die auf Grund von zu geringem Probenmaterials nicht auf Anti-HBs getestet werden konnten), [95% Konfidenzintervall]

Die Prävalenz des „*Anti-HBc-only*“-Status stieg mit zunehmendem Alter, weiterhin war der „*Anti-HBc-only*“-Status (Anti-HBc: positiv und Anti-HBs: negativ) bei Männern häufiger als bei Frauen. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant bei überlappenden 95% Konfidenzintervallen auf dem 5% Signifikanzniveau. Eine Übersicht über alle bestimmten Hepatitis B-Seromarker nach Geschlecht und Altersgruppen zeigt Tabelle 8.

Alter (Jahre)		18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	gesamt
Frauen										
Anti-HBc + HBsAg +	N	1	0	0	0	1	0	0	0	2
	%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2% [0-0,5%]
Anti-HBc + Anti-HBs +	N	1	6	6	9	6	13	19	2	62
	%	0,8%	5,6%	4,8%	6,9%	3,4%	7,4%	22,1%	14,3%	6,6% [5,0-8,2%]
Anti-HBc + Anti-HBs -	N	1	0	1	1	0	4	3	1	11
	%	0,8%	0,0%	0,8%	0,8%	0,0%	2,3%	3,5%	7,1%	1,2% [0,5-1,9%]
Anti-HBc + Zu wenig Material für weitere Tests	N	1	0	1	1	6	4	3	0	16
	%	0,8%	0,0%	0,8%	0,8%	3,4%	2,3%	3,5%	0,0%	1,7% [0,9-2,5%]
Männer										
Anti-HBc + HBsAg +	N	0	1	2	2	2	0	0	0	7
	%	0,0%	1,0%	1,4%	1,4%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7% [0,2-1,2%]
Anti-HBc + Anti-HBs +	N	1	2	7	5	16	16	7	2	56
	%	0,9%	1,9%	4,9%	3,5%	6,9%	8,0%	10,6%	22,2%	5,6% [4,2-7,0%]
Anti-HBc + Anti-HBs -	N	0	3	4	3	6	4	5	0	25
	%	0,0%	2,9%	2,8%	2,1%	2,6%	2,0%	7,6%	0,0%	2,5% [1,5-3,5%]
Anti-HBc + Zu wenig Material für weitere Tests	N	0	0	2	4	2	5	1	0	14
	%	0,0%	0,0%	1,4%	2,8%	0,9%	2,5%	1,5%	0,0%	1,4% [0,7-2,1%]
Gesamt										
Anti-HBc + HBsAg +	N	1	1	2	2	3	0	0	0	9
	%	0,4%	0,5%	0,7%	0,7%	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5% [0,2-0,8%]
Anti-HBc + Anti-HBs +	N	2	8	13	14	22	29	26	4	118
	%	0,9%	3,8%	4,9%	5,1%	5,4%	7,7%	17,1%	17,4%	6,1% [5,0-7,2%]
Anti-HBc + Anti-HBs -	N	1	3	5	4	6	8	8	1	36
	%	0,4%	1,4%	1,9%	1,5%	1,5%	2,1%	5,3%	4,3%	1,9% [1,3-2,5%]
Anti-HBc + Zu wenig Material für weitere Tests	N	1	0	3	5	8	9	4	0	30
	%	0,4%	0,0%	1,1%	1,8%	2,0%	2,4%	2,6%	0,0%	1,5% [1,0-2,0%]

Tabelle 8: Hepatitis-B-Seromarker nach Geschlecht und Altersgruppen, absolut und als prozentualer Anteil an der Studienpopulation, [95% Konfidenzintervall], nach (25) (+:= reaktiv; -:= nicht reaktiv)

6.3.3. HCV-AK

Das reaktive Ergebnis der ursprünglich 35 Personen mit HCV-AK-Nachweis ließ sich durch Bestätigungstests (Immunoblot) in 17 Fällen bestätigen. Die Prävalenz von bestätigt positivem HCV-AK-Nachweis lag im Studienkollektiv somit bei 0,9% (95% Konfidenzintervall: 0,5-1,3%). Die Prävalenzraten nach Alter zeigten mit 1,9% bei den 40- bis 49-Jährigen und 2,0% bzw. 8,7% bei den 80- bis 89-Jährigen bzw. 90- bis 99-Jährigen 2 Häufigkeitsgipfel. Frauen waren mit 1,2% gegenüber 0,6% bei den Männern häufiger betroffen - der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant auf dem 5% Signifikanzniveau. Eine Übersicht über die Anzahl HCV-AK-reaktiver Personen nach Altersgruppen und Geschlecht in der Studienpopulation zeigt Tabelle 9.

HCV-AK (bestätigt)						
Alter (Jahre)	Geschlecht				gesamt	
	männlich		weiblich			
	N	%	N	%	N	%
18-29	0	0,0%	2	1,7%	2	0,9%
30-39	1	1,0%	0	0,0%	1	0,5%
40-49	2	1,4%	3	2,4%	5	1,9%
50-59	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
60-69	1	0,4%	1	0,6%	2	0,5%
70-79	0	0,0%	2	1,1%	2	0,5%
80-89	0	0,0%	3	3,5%	3	2,0%
90-99	2	22,2%	0	0,0%	2	8,7%
gesamt	6	0,6% [0,1-1,1%]	11	1,2% [0,5-1,9%]	17	0,9% [0,5-1,3%]

Tabelle 9: bestätigt reaktiver HCV-AK-Nachweis nach Geschlecht und Altersgruppen (N=1942), [95% Konfidenzintervall]

6.3.4. Koinfektionen HBV und HCV

Eine Koinfektion von chronischer Hepatitis B (HBsAg-positiv) und positivem HCV-AK-Nachweis zeigte sich bei einem Patienten. Die Kombination aus Anti-HBc- und HCV-AK-Nachweis kam 10 Mal vor. Unter den Personen mit HCV-AK-Nachweis betrug die Prävalenz von Anti-HBc demnach 59%.

6.4. Alterskorrektur der Prävalenzraten

Um den Einfluss der Altersstruktur im Studienkollektiv zu vermindern, wurde eine Alterskorrektur in Bezug zur Berliner Bevölkerung durchgeführt. Als Referenz dienten

die Daten des Amt für Statistik Berlin Brandenburg zum Stand 31.12.2010 (82). Die Daten, auf denen die Korrektur beruht, und die alterskorrigierten Prävalenzraten zeigt Tabelle 10.

Alter (Jahre)	Bevölkerung Berlin #		Studien- Teilnehmer		Faktor	HBsAg +	Anti- HBc +	HCV- AK +
	N	%	N	%				
18-29	540	18,4%	226	11,6%	1,59	1,59	7,95	3,18
30-39	498	17,0%	212	10,9%	1,56	1,56	18,72	1,56
40-49	584	19,9%	267	13,7%	1,45	1,90	33,35	7,25
50-59	458	15,6%	276	14,2%	1,10	2,20	27,5	0
60-69	391	13,3%	409	18,9%	0,70	1,40	27,3	1,40
70-79	311	10,6%	377	21,1%	0,50	0	23,0	1,00
80-89	121	4,1%	152	7,8%	0,53	0	20,14	1,59
90-99	26	0,9%	23	1,2%	0,75	0	3,75	1,50
gesamt	2929	100%	1942	100%		8,65	161,71	17,48
korrigierte Prävalenzraten						0,4% [0,1- 0,7%]	8,3% [7,1- 9,5%]	0,9% [0,5- 1,3%]

Tabelle 10: Berechnung des Korrekturfaktors (Faktor := Studienteilnehmer in Prozent / Bevölkerung Berlin in Prozent) und Angabe der alterskorrigierten Prävalenz von HBsAg, Anti-HBc und HCV-AK (#:= Berliner Bevölkerung in Tausend; +:= reaktiv) [95% Konfidenzintervall]

6.5. Chronische Hepatitis B - Anteil Neudiagnosen und Behandlungsindikation

Von den 9 auf HBsAg positiv getesteten Personen war die Hepatitis B-Infektion der Person laut Fragebogen bereits bekannt. In 5 Fällen wurde eine Hepatitis B-Infektion verneint. In 3 Fällen war im Fragebogen der Hepatitis B-Status mit „nicht bekannt“ angegeben bzw. wurde nicht angegeben. Von diesen 3 Fällen konnte nur ein Patient nachverfolgt werden (hier war die Hepatitis B bislang nicht bekannt). Die beiden anderen Patienten konnten aufgrund Angabe falscher Adressen nicht nachverfolgt werden. Somit war eine chronische Hepatitis B gesichert in 6/7 Fällen (86%) eine Neudiagnose. Zur Veranschaulichung Abbildung 2.

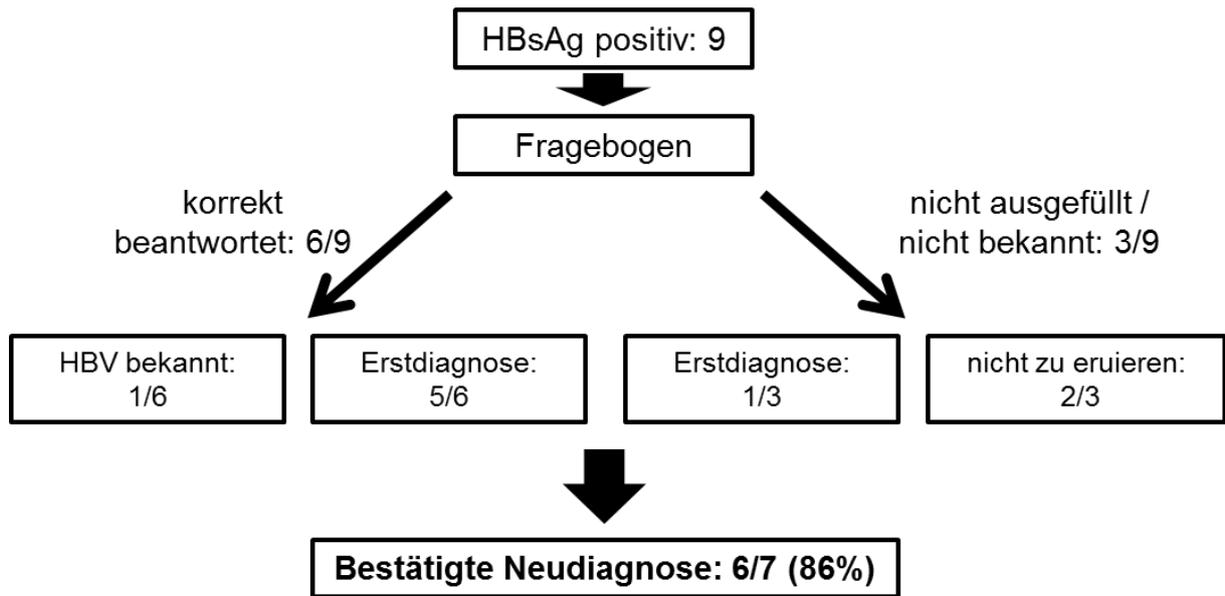


Abbildung 2: Übersicht Neudiagnosen chronische Hepatitis B

Von den 9 Personen mit reaktivem HBsAg-Befund konnten 4 Personen nicht weiter nachverfolgt werden. Bei 3 der 4 Personen, die nicht weiter nachverfolgt werden konnten, lagen die Werte der gemessenen Transaminasen vor: in 2 Fällen normwertig, in einem Fall erhöht. Bei allen 5 Personen, die nachverfolgt werden konnten, lag das Bild einer chronischen Hepatitis B vor. Bei drei Personen (60%) bestand bereits eine eindeutige Behandlungsindikation. Zur Veranschaulichung Abbildung 3.

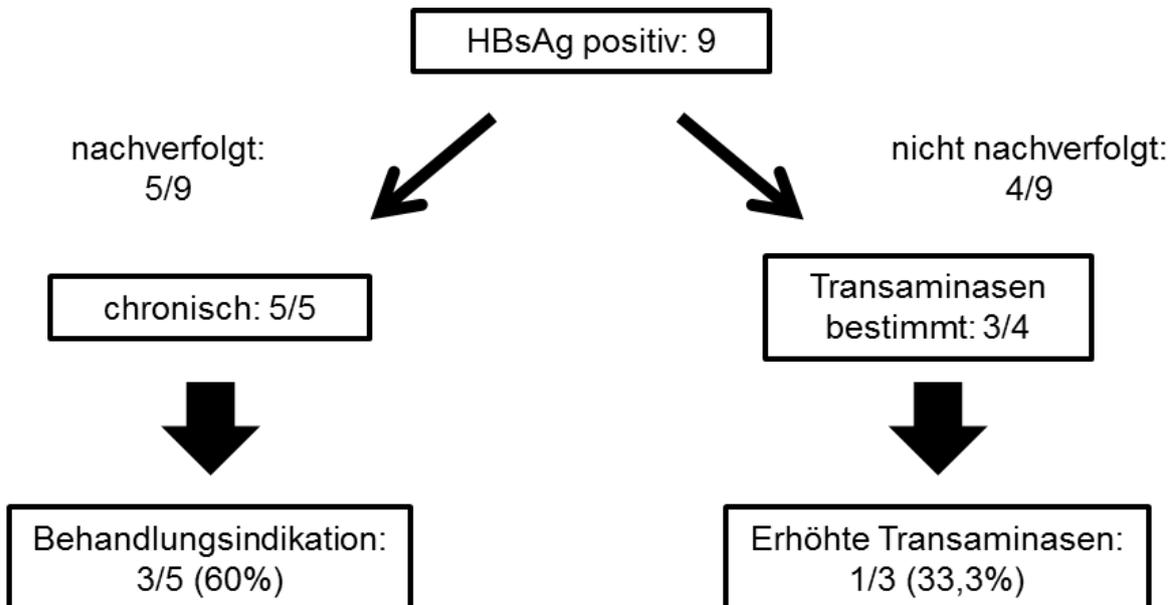


Abbildung 3: Ergebnisse der Nachverfolgung bei reaktivem HBsAg-Test

6.6. Chronische Hepatitis C - Anteil Neudiagnosen und Behandlungsindikation

Bei allen 17 durch Immunoblot bestätigt HCV-reaktiven Proben wurde eine PCR durchgeführt, falls diese nicht bereits vorlag bzw. eine chronische Hepatitis C bekannt war. In 6 Fällen (35%) zeigte sich die HCV-PCR positiv. Bei den 11 Patienten mit negativer HCV-PCR war anamnestisch in 3 Fällen bereits früher eine erfolgreiche Hepatitis C-Therapie durchgeführt worden, die Chronizitätsrate lag somit bei 53% (9/17). Bei 5 der 6 HCV-PCR-positiv getesteten Personen war die HCV-Infektion bereits vor der Testung im Rahmen dieser Studie bekannt und Behandlungsindikationen entsprechend gestellt worden. Bei der Person mit neu diagnostizierter chronischer Hepatitis C ergab sich aus Altersgründen und Komorbiditäten ohne fortgeschrittenen Leberumbau keine Behandlungsindikation. Dies ist in Abbildung 4 veranschaulicht.

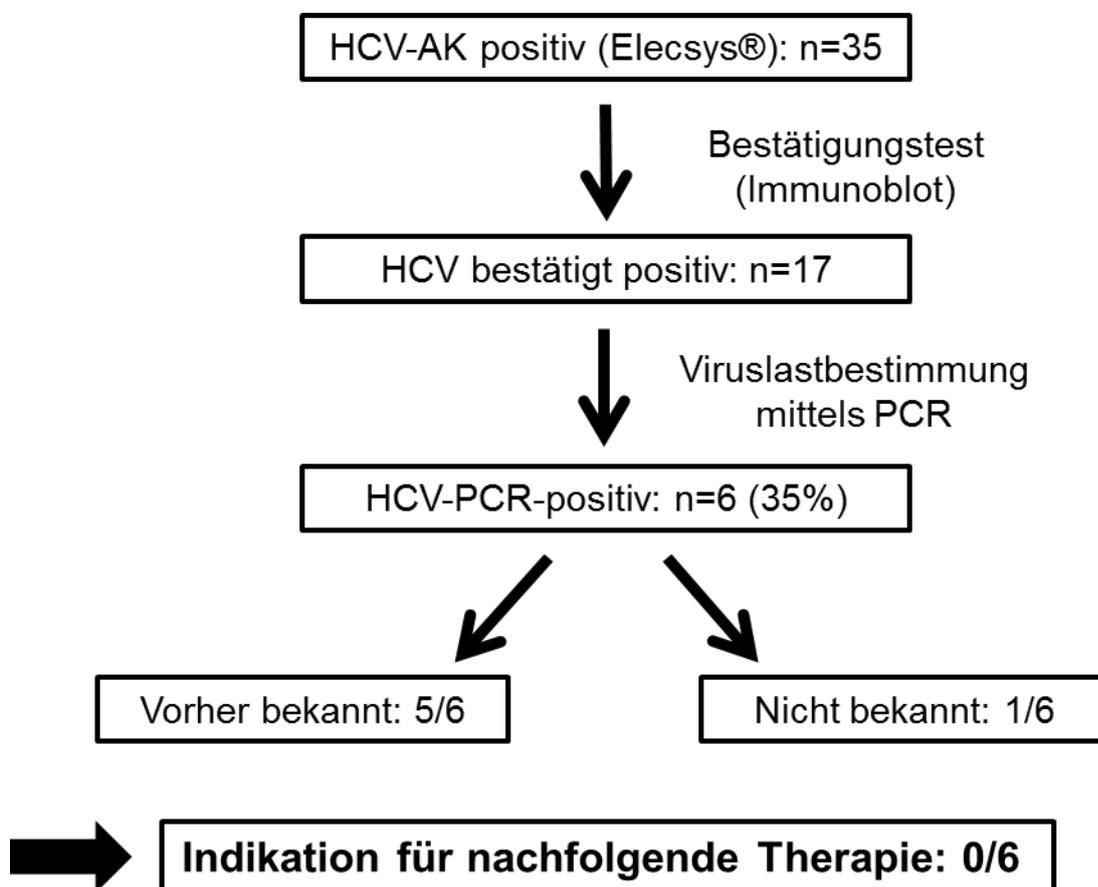


Abbildung 4: Anteil positiv auf HCV-AK getesteter und bestätigt positiv getesteter Personen, davon der Anteil der Personen mit positiver Viruslast und neu gestellter Behandlungsindikation

Die Anzahl der Personen, die getestet werden müssen, um a) eine Person mit bislang unentdeckter Hepatitis C und Behandlungsindikation zu entdecken und um b) eine

Person vor den möglichen Folgen (Mortalität/Morbidität) einer Hepatitis C zu schützen (*number needed to screen*), ist somit aus dieser Studienpopulation nicht zu berechnen.

6.7. Fragebogen

Der Fragebogen wurde von 92% (1776/1942) der Studienteilnehmer vollständig oder teilweise ausgefüllt. Die Antwort „nicht bekannt“ wurde in dieser Auswertung wie fehlende Werte behandelt. Die Anmerkungen fanden in der Auswertung keine Berücksichtigung.

Die Fragen nach einer Impfung gegen Hepatitis A und B sowie nach erhöhten Leberwerten wurden mit 1287, 1290 und 1328 gewerteten Antworten am seltensten beantwortet. Die Fragen nach Bauchschmerzen, beruflichen Infektionsrisiken, Risikofaktoren und der Herkunft aus Ländern mit erhöhtem Risiko wurden mit jeweils über 1725 Antworten am häufigsten beantwortet. Der Anteil der gewerteten Antworten auf die Fragen des Fragebogens lag zwischen 72,5% (1287/1776) und 98,3% (1745/1776). Eine Übersicht über die Antworten der gesamten Studienpopulation mit Angabe der insgesamt pro Frage abgegebenen Antworten zeigt Tabelle 11.

Frage	Antwort				gesamt N
	Ja		Nein		
	N	%	N	%	
Sind bei Ihnen schon einmal Leberwerte im Blut erhöht gewesen?	399	30,0%	929	70,0%	1328
Sind Sie jemals gegen Hepatitis A geimpft worden?	298	23,2%	989	76,8%	1287
Sind Sie jemals gegen Hepatitis B geimpft worden?	325	25,2%	965	74,8%	1290
Fühlen Sie sich müde oder abgeschlagen?	951	56,5%	733	43,5%	1648
Haben sie öfter Bauchbeschwerden?	457	26,5%	1268	73,5%	1725
Hatten Sie in der Vergangenheit einmal eine Gelbsucht (Gelbfärbung Haut/Augen)?	173	10,2%	1530	89,8%	1703
Hatten Sie einmal eine Hepatitis A?	44	2,9%	1490	97,1%	1534
Hatten Sie einmal eine Hepatitis B?	29	1,9%	1516	98,1%	1545
Hatten Sie einmal eine Hepatitis C?	12	0,8%	1523	99,2%	1535
Haben Sie vor 1991 einmal eine Bluttransfusion erhalten?	167	10,1%	1491	89,9%	1658
Hat oder hatte ihr Partner/Partnerin oder ein Familienangehöriger (Mutter, Vater, Geschwister) eine Lebererkrankung?	220	14,1%	1341	85,9%	1561
Sind oder waren Sie beruflich Infektionsrisiken (z.B. Umgang mit Blut) für eine Virushepatitis ausgesetzt?	191	9,8%	1567	90,2%	1738
Eine Reihe von Faktoren können ein erhöhtes Risiko für eine infektiöse Hepatitis darstellen, wie zum Beispiel: Dialyse („Blutwäsche“), intravenöser Drogengebrauch, Akupunktur, Piercing, Tätowierungen. Waren oder sind Sie einem dieser Faktoren ausgesetzt?	458	26,3%	1281	73,7%	1739
Stammen Sie oder Ihre Familie aus Regionen, in denen eine Hepatitis B oder C häufiger vorkommen? (z.B. Mittelmeerländer, Osteuropa, Asien, Afrika?)	226	13,0%	1519	87,0%	1745

Tabelle 11: Fragebogen mit Antwortverhalten und Anzahl der gültigen Antworten pro Frage

6.7.1. Fragebogen nach Altersgruppen

Das Antwortverhalten unterschied sich in einigen Fragen statistisch signifikant nach Altersgruppen.

Die Frage nach erhöhten Leberwerten wurde von den Studienteilnehmern zwischen 40 und 69 Jahren mit jeweils über 30% am häufigsten mit „Ja“ beantwortet. Von den 18- bis 29-Jährigen sowie den über 80-Jährigen wurden erhöhte Leberwerte seltener angegeben als in der restlichen Studienpopulation.

Die Frage nach einer Impfung gegen Hepatitis A bzw. B wurde von den 18- bis 29-Jährigen mit 57,1% bzw. 67,4% am häufigsten mit „Ja“ beantwortet. Der Anteil nahm mit zunehmendem Alter kontinuierlich bis auf 0% in der Altersgruppe über 90 Jahre ab.

Die Frage nach Bauchbeschwerden wurde von den 18- bis 29-Jährigen mit 36,9% am häufigsten mit „Ja“ beantwortet. Mit steigendem Alter nahm der Anteil kontinuierlich bis auf 14,3% bei den über 90-Jährigen ab.

Die Frage nach einer Gelbsucht wurde von den über 80-Jährigen mit über 20% etwa doppelt so häufig mit „Ja“ beantwortet als in allen anderen Altersgruppen.

Die Frage nach einer Bluttransfusion wurde von den 18- bis 39-Jährigen von 0,5% bzw. 1,1% mit „Ja“ beantwortet. Die Rate stieg mit dem Alter der Studienteilnehmer fast kontinuierlich an. Bei den 40- bis 69-Jährigen lag der Anteil bei etwa 10%. Bei den über 70-Jährigen gaben mehr als 15% an, eine Bluttransfusion erhalten zu haben.

Die Frage nach parenteralen Risikofaktoren wurde von den 18- bis 49-Jährigen mit jeweils über 30% am häufigsten mit „Ja“ beantwortet. Bei den älteren Studienteilnehmern nahm der Anteil von 28,1% bei den 50- bis 59-Jährigen kontinuierlich auf 16,2% bei den 80- bis 89-Jährigen ab.

Die Frage nach der Herkunft aus Hochprävalenzgebieten wurde von der Gruppe der 30- bis 39-Jährigen mit 28,9% am häufigsten mit „Ja“ beantwortet. In der Gruppe der 18- bis 29- und 40- bis 49-Jährigen war dies mit 21,3% bzw. 15,1% ein kleinerer Anteil. Von Personen über 70 Jahre wurde die Frage mit 5,7%, 2,3% bzw. 4,8% am seltensten mit „Ja“ beantwortet.

Eine Zusammenstellung der Fragen bei denen sich das Antwortverhalten nach Altersgruppen statistisch signifikant unterschied zeigt Tabelle 12.

Frage		Alter (Jahre)															
		18-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80-89		90-99	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Erhöhung der Leberwerte?	Ja	23	16,3%	36	25,7%	67	37,4%	69	34,5%	106	35,1%	75	29,5%	21	21,6%	2	13,3%
	Nein	118	83,7%	104	74,3%	112	62,6%	131	65,5%	196	64,9%	179	70,5%	76	78,4%	13	86,7%
Impfung Hepatitis A?	Ja	72	57,1%	50	38,5%	50	30,3%	34	19,3%	45	15,7%	39	13,9%	8	7,3%	0	0,0%
	Nein	54	42,9%	80	61,5%	115	69,7%	142	80,7%	241	84,3%	241	86,1%	101	92,7%	15	100,0%
Impfung Hepatitis B?	Ja	95	67,4%	54	40,9%	49	31,2%	41	22,7%	43	15,2%	38	13,8%	5	4,7%	0	0,0%
	Nein	46	32,6%	78	59,1%	108	68,8%	140	77,3%	239	84,8%	237	86,2%	102	95,3%	15	100,0%
Bauchbeschwerden?	Ja	75	36,9%	58	30,7%	71	30,2%	71	28,5%	84	23,0%	72	21,6%	23	17,8%	3	14,3%
	Nein	128	63,1%	131	69,3%	164	69,8%	178	71,5%	281	77,0%	262	78,4%	106	82,2%	18	85,7%
Gelbsucht?	Ja	17	8,5%	11	6,0%	18	7,8%	22	8,8%	43	11,8%	30	9,2%	27	20,5%	5	23,8%
	Nein	182	91,5%	171	94,0%	212	92,2%	228	91,2%	321	88,2%	295	90,8%	105	79,5%	16	76,2%
Bluttransfusionen?	Ja	1	0,5%	2	1,1%	26	11,6%	23	9,3%	37	10,7%	56	17,4%	19	15,4%	3	15,0%
	Nein	199	99,5%	175	98,9%	199	88,4%	223	90,7%	309	89,3%	265	82,6%	104	84,6%	17	85,0%
Parenterale Risikofaktoren?	Ja	69	33,2%	67	35,3%	77	32,8%	71	28,1%	79	21,4%	70	20,9%	21	16,2%	4	21,1%
	Nein	139	66,8%	123	64,7%	158	67,2%	182	71,9%	290	78,6%	265	79,1%	109	83,8%	15	78,9%
Herkunft aus Regionen mit Erhöhtem Risiko?	Ja	44	21,3%	55	28,9%	36	15,1%	28	11,2%	40	10,8%	19	5,7%	3	2,3%	1	4,8%
	Nein	163	78,7%	135	71,1%	202	84,9%	222	88,8%	330	89,2%	317	94,3%	130	97,7%	20	95,2%

Tabelle 12: Zusammenstellung der Antworten auf die Fragen mit statistisch signifikantem Unterschied im Antwortverhalten nach Altersgruppen. Zweiseitiger p-Wert Pearson Chi Quadrat Test jeweils <0,001

6.7.2. Fragebogen nach Geschlecht

Das Antwortverhalten auf einige Fragen zeigte statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Geschlechts. In jedem Fall hatten Frauen auf die jeweilige Frage häufiger mit „Ja“ geantwortet als Männer. Eine Zusammenstellung der statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei der Beantwortung des Fragebogens zeigt Tabelle 13.

Frage		Geschlecht				p-Wert* (χ ²)
		männlich		weiblich		
		N	%	N	%	
Impfung Hepatitis B?	Ja	139	22,6%	186	27,6%	0,038
	Nein	477	77,4%	488	72,4%	
Müdigkeit oder Abgeschlagenheit?	Ja	451	52,1%	500	61,1%	<0,001
	Nein	415	47,9%	318	38,9%	
Bauchbeschwerden?	Ja	204	22,9%	253	30,3%	0,001
	Nein	685	77,1%	583	69,7%	
Bluttransfusion?	Ja	67	7,9%	100	12,3%	0,003
	Nein	781	92,1%	710	87,7%	
Berufliche Infektionsrisiken?	Ja	62	6,9%	109	13,1%	<0,001
	Nein	841	93,1%	726	86,9%	
Parenterale Risikofaktoren?	Ja	191	21,3%	267	31,7%	<0,001
	Nein	706	78,4%	575	68,3%	

Tabelle 13: Auswertung des Fragebogens nach Geschlecht. * zweiseitiger p-Wert des Pearson Chi Quadrat Tests, Chi-Quadrat Wert nicht mitangegeben

6.7.3. Fragebogen nach serologischem Ergebnis

6.7.3.1. HBsAg

Bei der Analyse des Fragebogens bezüglich des HBsAg-Ergebnisses konnte bei der Frage nach der Herkunft aus Regionen mit häufigerem Vorkommen von Hepatitis B oder Hepatitis C ein statistisch hochsignifikanter Unterschied (p-Wert des Exakten Test nach Fisher <0,001) festgestellt werden. Unter den HBsAg-reaktiven Personen hatten 75% diese Frage mit „Ja“ beantwortet. Das entspricht einem Quotenverhältnis (*Odds Ratio* (OR)) von 20,62 (95% CI: 4,14-102,80). Ein anamnestischer Ikterus zeigte sich schwach assoziiert (P=0,054) bei einem 4,5fach erhöhten Risiko. Das Ergebnis der univariaten Analyse zur Assoziation der im Fragebogen angegebenen Faktoren mit dem HBsAg-Ergebnis zeigt Tabelle 14.

Frage		HBsAg-Ergebnis				p-Wert*	OR
		reaktiv		negativ			
		N	%	N	%		
Erhöhung der Leberwerte?	Ja	4	57,1%	393	29,8%	0,207	3,14 [0,70-14,07]
	Nein	3	42,9%	924	70,2%		
Impfung Hepatitis A?	Ja	1	25,0%	297	23,2%	1,0	1,10 [0,11-10,64]
	Nein	3	75,0%	982	76,8%		
Impfung Hepatitis B?	Ja	1	25,0%	323	25,2%	1,0	0,99 [0,10-9,55]
	Nein	3	75,0%	959	74,8%		
Müdigkeit oder Abgeschlagenheit?	Ja	7	77,8%	941	56,4%	0,314	2,71 [0,56-13,09]
	Nein	2	22,2%	729	43,6%		
Bauchbeschwerden?	Ja	3	33,3%	453	26,5%	0,706	1,39 [0,35-5,58]
	Nein	6	66,7%	1258	73,5%		
Gelbsucht?	Ja	3	33,3%	169	10,0%	0,054	4,50 [1,12-18,15]
	Nein	6	66,7%	1520	90,0%		
Hepatitis A?	Ja	0	0,0%	44	2,9%	1,0	-
	Nein	6	100,0%	1480	97,1%		
Hepatitis B?	Ja	1	16,7%	28	1,8%	0,108	10,76 [1,22-95,16]
	Nein	5	83,3%	1507	98,2%		
Hepatitis C?	Ja	0	0,0%	12	0,8%	1,0	-
	Nein	6	100,0%	1513	99,2%		
Bluttransfusion?	Ja	0	0,0%	167	10,1%	1,0	-
	Nein	7	100,0%	1480	89,9%		
Lebererkrankung in der Familie?	Ja	2	25,0%	217	14,0%	0,313	2,05 [0,41-10,20]
	Nein	6	75,0%	1332	86,0%		
Berufliche Infektionsrisiken?	Ja	0	0,0%	171	9,9%	1,0	-
	Nein	8	100,0%	1554	90,1%		
Risikofaktoren?	Ja	2	25,0%	455	26,4%	1,0	0,93 [0,19-4,63]
	Nein	6	75,0%	1271	73,6%		
Herkunft aus Region mit erhöhtem Risiko?	Ja	6	75,0%	220	12,7%	<0,001	20,62 [4,14-102,80]
	Nein	2	25,0%	1512	87,3%		

Tabelle 14: Auswertung des Fragebogen nach HBsAg-Status mit angegebener OR und Signifikanzen (*:= zweiseitiger p-Wert des Exakten Tests nach Fisher) [95% Konfidenzintervall]

6.7.3.2. Anti-HBc

Bei der Analyse des Fragebogens bezüglich des Anti-HBc-Ergebnisses ließen sich bei 11 Fragen statistisch signifikante Assoziationen feststellen. Eine hochsignifikante ($p < 0,001$) Assoziation mit einem positiven Anti-HBc-Status fand sich bei anamnestischem Ikterus, stattgehabter Bluttransfusion und Herkunft aus Gebieten mit hoher Prävalenz (Risiko zwei- bis dreifach erhöht) sowie bei stattgehabter Impfung gegen Hepatitis A oder B (Risiko um ca. 75% reduziert). Weitere statistisch signifikante Assoziationen mit positivem Anti-HBc-Status zeigten sich bei durchgemachter Hepatitis A oder C (3-5fach erhöhtes Risiko) und anamnestisch Bauchbeschwerden (Risiko 47% erhöht). Das Vorliegen parenteraler Risikofaktoren zeigte bei statistisch signifikanter Assoziation ein vermindertes Risiko (37%) für einen positiven Anti-HBc-Status. Tabelle 15 zeigt das Antwortverhalten nach Anti-HBc-Ergebnis für alle Fragen des Fragebogens mit der jeweils errechneten *OR* und dem Ergebnis des Chi-Quadrat Tests bzw. des Exakten Tests nach Fisher.

Da sich mehrere Faktoren aus dem Fragebogen mit einem positiven Anti-HBc-Status statistisch signifikant assoziiert zeigten, wurde im Anschluss an die univariate Analyse eine multivariate Analyse (logistische Regression) durchgeführt. Hier zeigte sich weiterhin eine statistisch signifikante Assoziation des Anti-HBc-Status mit einem Parameter (Hepatitis C), in der Klassifikationsstabelle zeigte sich jedoch hierfür bei einer Spezifität größer 99% nur eine Sensitivität von weniger als 1%.

Frage		Anti-HBc-Ergebnis				p-Wert*	OR
		reaktiv		negativ			
		N	%	N	%		
Erhöhung der Leberwerte?	Ja	45	34,4%	353	29,5%	0,254	1,25 [0,85-1,83]
	Nein	86	65,6%	842	70,5%		
Impfung Hepatitis A?	Ja	10	7,6%	288	25,0%	<0,001	0,25 [0,13-0,48]
	Nein	121	92,4%	866	75,0%		
Impfung Hepatitis B?	Ja	10	7,7%	315	27,2%	<0,001	0,22 [0,12-0,43]
	Nein	120	92,3%	843	72,8%		
Müdigkeit oder Abgeschlagenheit?	Ja	105	64,0%	845	55,7%	0,046	1,42 [1,01-1,98]
	Nein	59	36,0%	673	44,3%		
Bauchbeschwerden?	Ja	57	33,7%	400	25,7%	0,025	1,47 [1,05-2,06]
	Nein	112	66,3%	1154	74,3%		
Gelbsucht?	Ja	38	22,8%	134	8,7%	<0,001	3,08 [2,06-4,60]
	Nein	129	77,2%	1400	91,3%		
Hepatitis A?	Ja	10	7,1%	34	2,4%	0,005	3,05 [1,47-6,31]
	Nein	131	92,9%	1357	97,6%		
Hepatitis B?	Ja	18	12,6%	11	0,8%	<0,001	18,18 [8,40-29,35]
	Nein	125	87,4%	1389	99,2%		
Hepatitis C?	Ja	4	2,9%	8	0,6%	0,017	5,22 [1,55-17,56]
	Nein	133	97,1%	1388	99,4%		
Bluttransfusion?	Ja	29	17,8%	138	9,2%	0,001	2,13 [1,37-3,29]
	Nein	134	82,2%	1355	90,8%		
Lebererkrankung in der Familie?	Ja	25	16,0%	194	13,8%	0,454	1,19 [0,76-1,87]
	Nein	131	84,0%	1209	86,2%		
Berufliche Infektionsrisiken?	Ja	15	8,8%	156	10,0%	0,618	0,87 [0,50-1,51]
	Nein	156	91,2%	1409	90,0%		
Risikofaktoren?	Ja	32	18,9%	426	27,2%	0,021	0,63 [0,42-0,94]
	Nein	137	81,1%	1142	72,8%		
Herkunft aus Region mit erhöhtem Risiko?	Ja	40	23,7%	186	11,8%	<0,001	2,31 [1,57-3,41]
	Nein	129	76,3%	1388	88,2%		

Tabelle 15: Auswertung des Fragebogen nach Anti-HBc-Status mit angegebener OR und Signifikanzen (*:= zweiseitiger p-Wert des Chi-Quadrat Tests bzw. des Exakten Tests nach Fisher, Chi-Quadrat Wert nicht angegeben) [95% Konfidenzintervall]

6.7.3.3. HCV-AK

Bei der Auswertung des Fragebogens nach HCV-AK-Status zeigten sich bei 2 Fragen statistisch signifikante Assoziationen. Statistisch hochsignifikant mit reaktivem HCV-AK-Status war eine bekannte Hepatitis C-Infektion assoziiert (50-713fach erhöhtes Risiko). Statistisch signifikant ($p=0,018$) mit reaktiven HCV-AK-Status assoziiert war außerdem das Vorliegen von parenteralen Risikofaktoren (OR 3,65, 95% CI: 1,35-9,85). Die Zusammenstellung der Antworten bezüglich des HCV-AK-Ergebnisses mit dem zweiseitigen p-Wert des Chi-Quadrat-Tests bzw. des Exakten Tests nach Fisher (2-seitig) und OR zeigt Tabelle 16.

Frage		HCV-AK-Ergebnis				p-Wert*	OR
		reaktiv		negativ			
		N	%	N	%		
Erhöhung der Leberwerte?	Ja	6	50,0%	399	30,0%	0,201	2,35 [0,75-7,33]
	Nein	6	50,0%	929	70,0%		
Impfung Hepatitis A?	Ja	3	21,4%	295	23,2%	1,0	0,90 [0,25-3,26]
	Nein	11	78,6%	978	76,8%		
Impfung Hepatitis B?	Ja	4	28,6%	321	25,2%	0,760	1,19 [0,37-3,82]
	Nein	10	71,4%	955	74,8%		
Müdigkeit oder Abgeschlagenheit?	Ja	9	60,0%	942	56,4%	0,782	1,16 [0,41-3,27]
	Nein	6	40,0%	727	43,6%		
Bauchbeschwerden?	Ja	6	37,5%	451	26,4%	0,391	1,67 [0,60-4,63]
	Nein	10	62,5%	1258	73,6%		
Gelbsucht?	Ja	2	14,3%	171	10,1%	0,646	1,48 [0,33-6,67]
	Nein	12	85,7%	1518	89,9%		
Hepatitis A?	Ja	1	7,7%	43	2,8%	0,316	2,86 [0,36-22,53]
	Nein	12	92,3%	1478	97,2%		
Hepatitis B?	Ja	0	0,0%	29	1,9%	1,0	-
	Nein	13	100%	1503	98,1%		
Hepatitis C?	Ja	6	42,9%	6	0,4%	<0,001	189,38 [50,19-714,50]
	Nein	8	57,1%	1515	99,6%		
Bluttransfusion?	Ja	3	20,0%	164	10,0%	0,186	2,26 [0,63-8,07]
	Nein	12	80,0%	1479	90,0%		
Lebererkrankung in der Familie?	Ja	3	20,0%	217	14,0%	0,457	1,53 [0,43-5,47]
	Nein	12	80,0%	1329	86,0%		
Berufliche Infektionsrisiken?	Ja	1	6,3%	170	9,9%	1,0	0,61 [0,08-4,64]
	Nein	15	93,7%	1552	90,1%		
Risikofaktoren?	Ja	9	56,3%	449	26,1%	0,018	3,65 [1,35-9,85]
	Nein	7	43,7%	1274	73,9%		
Herkunft aus Region mit erhöhtem Risiko?	Ja	4	26,7%	222	12,8%	0,118	2,47 [0,78-7,83]
	Nein	11	73,3%	1508	87,2%		

Tabelle 16: Auswertung des Fragebogen nach HCV-AK-Status mit OR [Konfidenzintervall 95%] und angegebenen Signifikanzen (* zweiseitiger p-Wert des Chi-Quadrat Tests bzw. des Exakten Tests nach Fisher)

7. Diskussion

7.1. Generelle Vorteile und Limitationen der Studie

Die Untersuchung ist eine krankenhausbasierte Querschnittstudie. In diesem Studiendesign ist es möglich, sowohl den Krankheitsstatus als auch die Exposition gegenüber Risikofaktoren zu erheben. Vorteil einer Querschnittstudie ist, dass sie relativ schnell mit hoher Teilnehmerzahl durchführbar ist, relative Häufigkeiten abgeschätzt werden können (weswegen oft das Synonym „Prävalenzstudie“ verwendet wird) und eine Vielzahl von möglichen Expositionen erhoben werden kann. Aufgrund der punktuellen Bestimmung (Querschnitt) ist jedoch keine Erhebung von Inzidenzen möglich. Auch ein kausaler Zusammenhang zwischen Risikofaktor und Erkrankung kann aufgrund des Studiendesigns grundsätzlich nur vermutet und nicht sicher belegt werden. Das Studiendesign ist anfällig für systematische Fehler (Bias): so kann im Vergleich zu longitudinalen Studien bei einer Querschnittstudie das mehr oder weniger gute Erinnerungsvermögen der Teilnehmer bezüglich zurückliegender Ereignisse bei der Erhebung von Expositionsfaktoren das Ergebnis systematisch verzerren („*Recall Bias*“).

7.2. Beurteilung der Validität der Studie

Die **externe Validität** beurteilt die Generalisierbarkeit eines bestimmten Resultats. Als Krankenhaus-basierte Querschnittstudie wurden in die Studie nur Patienten eingeschlossen, die in der Rettungsstelle vorstellig wurden. Personen, die in eine Rettungsstelle kommen, um dort versorgt zu werden, haben ein akutes gesundheitliches Problem, was aufgrund einer chronischen Erkrankung exazerbiert sein kann. Dementsprechend kann die Prävalenz von Risikofaktoren für eine Virushepatitis, wie z.B. stattgehabte Bluttransfusionen, in einer Krankenhauspopulation erhöht sein. In dieser Studie gaben 10% der Studienpopulation an, eine Bluttransfusion vor 1991 erhalten zu haben. Die Übertragung der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung ist somit nur bedingt möglich. Patienten mit vitaler Bedrohung (MTS-Kategorie „ROT“) wurden aus ethischen Gründen nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Primär chirurgische Patienten wurden aus organisatorischen Gründen ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Hauptgrund hierfür war, dass bei vielen der chirurgisch versorgten Patienten keine Blutentnahme notwendig war und von einer Punktion zu

Studienzwecken abgesehen wurde. Somit sind die Ergebnisse insgesamt auch nicht repräsentativ für alle Patienten der Rettungsstelle, da vorrangig internistisch-neurologische Patienten eingeschlossen wurden. Innerhalb dieser Studienpopulation ist jedoch die externe Validität als hoch anzusehen. Zwar war es nicht möglich, alle in Frage kommenden Patienten in die Studie einzuschließen - an Tagen mit hohem Patientenaufkommen mussten die Mitarbeiter der Rettungsstelle aus Zeitgründen darauf verzichten, Patienten für die Studie zu rekrutieren. Dies geschah jedoch zufällig, sodass nicht von einem systematischen Fehler auszugehen ist (*random selection*). Die Bereitschaft der über die Studie informierten Patienten an dieser teilzunehmen war hoch (82%) - demnach ist von einer repräsentativen Stichprobe auszugehen. Zwar wurde diese *Response Rate* formell nur innerhalb eines gewissen Zeitraums schriftlich dokumentiert (da dies zusätzlichen Arbeitsaufwand bedeutete), entsprach aber der offiziell nicht dokumentierten, geschätzten *Response Rate* über den gesamten Studienzeitraum.

Eine notwendige Bedingung für die externe Validität ist die **interne Validität**. Eine Studie ist intern valide, wenn die unabhängige Variable tatsächlich für die Varianz der abhängigen Variablen ursächlich ist. Durch einen systematischen Fehler (Bias) oder Störgrößen (*Confounding*) können die Ergebnisse verzerrt und somit die Repräsentativität der Studie eingeschränkt werden.

Ein **Selektionsbias** wäre in dieser Studie durch ein *recruitment oder response bias* möglich. Unter Selektionsbias versteht man ein unterschiedliches Teilnahmeverhalten von Personen mit und ohne Krankheitsstatus. So könnte der Studienarzt entweder bevorzugt gesündere Personen einschließen, bei denen die Beantwortung des Fragebogens möglichst schnell und unkompliziert möglich ist. Dies könnte zu falsch-niedrigen Prävalenzraten führen. Oder es könnten – im Sinne einer Abklärung - bevorzugt präselektionierte Patienten eingeschlossen werden, bei denen die Möglichkeit einer Hepatitis B- oder C-Infektion höher eingeschätzt wird. Die Wahrscheinlichkeit dieses *recruitment bias* wurde dadurch vermindert, dass die Patienten bereits im Warteraum durch Poster und Informationsbroschüren über die Studie informiert wurden und von Hilfspersonal die Frage nach Studienteilnahme vor studienärztlichem Erstkontakt gestellt wurde. Daneben steht die Möglichkeit eines *response bias*. Hierzu zählt, dass Patienten, die ihr Risiko für eine Erkrankung höher einschätzen, möglicherweise häufiger an der Studie teilnehmen. Somit könnte eine

falsch-hohe Prävalenzrate gemessen werden. Bei der hohen Teilnehmerrate ist der Effekt eines solchen Bias in dieser Studie aber als eher gering einzuschätzen.

Neben einem Selektionsbias besteht die Möglichkeit eines **Informationsbias**: eines systematischen Fehlers bei der Datengewinnung. Fragen zu Risikofaktoren einer chronischen Virushepatitis beinhalten teils sensitive Fragen, wie z.B. die nach intravenösem Drogengebrauch. Eine Verzerrung aufgrund falsch-negativer Angaben zu stigmatisierenden Risikofaktoren kann somit gegeben sein und wird als Berichtsbias (*reporting bias*) bezeichnet. In dieser Studie wurde ein anonymisierter Fragebogen eingesetzt, da so, im Gegensatz zu einer Interviewsituation, ein möglicher Berichtsbias vermindert werden kann. Um die Wahrscheinlichkeit des Berichtsbias noch weiter zu vermindern, wurden die Risikofaktoren Dialyse, intravenöser Drogengebrauch, Akupunktur, Piercing und Tätowierungen in einer Frage zusammengefasst. Das hatte allerdings den Nachteil, dass mit den Daten des Fragebogens keine Differenzierung zwischen den genannten Faktoren möglich war. Das Zusammenfassen von seltenen Risiken mit höherer (Dialyse, intravenöser Drogengebrauch) und häufigen Risiken mit sehr niedriger Infektionsgefahr (Akupunktur, Piercing, Tätowierungen), führte zu einer geringen Spezifität der Frage im Vergleich zur Einzelabfrage der Faktoren. Um einen Berichtsbias zu vermeiden und aus datenschutzrechtlichen Gründen, wurde auch auf Fragen nach häufig wechselndem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit Männern und nach einer bekannten HIV-Infektion verzichtet. Nachteile des Einsatzes eines Fragebogens sind hingegen, dass bei Unklarheiten keine Rückfragen gestellt werden können. Der Fragebogen war nur in deutscher Sprache verfügbar. Studienteilnehmer mit begrenzten Deutschkenntnissen könnten Probleme dabei gehabt haben, die Fragen adäquat zu verstehen und zu beantworten. Da dies möglicherweise häufiger bei Personen vorkam, die aus Regionen mit höherer Prävalenz für Hepatitis B und C stammen, könnte dadurch die Aussagekraft des Fragebogens beeinträchtigt worden sein. Weiterhin ist ein generelles Problem eines selbstauszufüllenden Fragebogens, inwiefern sich an weit zurückliegende Ereignisse erinnert werden kann. Ereignisse in der Vergangenheit, wie eine Erhöhung der Leberwerte, Zeichen einer Gelbsucht, Impfungen oder bestimmte Verhaltensweisen, werden nicht von allen Personen gleich gut erinnert (*recall bias*). Dies konnte man dann auch bei der Auswertung der Fragebögen erkennen. Die Fragen nach Impfungen oder bereits früher erhöhten Leberwerten wurden am häufigsten als „nicht bekannt“ angegeben oder nicht

beantwortet, wohingegen die Beantwortung der Frage nach Herkunft oder beruflichen Infektionsrisiken am häufigsten beantwortet wurde. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass Ziel der Studie weniger war, mögliche Risikofaktoren einer Virushepatitis zu identifizieren (hierzu wäre aufgrund des *recall bias* ein longitudinales Studiendesign besser geeignet). Ziel war vielmehr herauszufinden, ob ein Fragebogen zu bekannten, mit einer Virushepatitis assoziierten Faktoren hilfreich ist, Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine chronische Virushepatitis zu präselektieren.

Als möglicher Störgröße (*Confounder*) wurde die Variable „Alter“ identifiziert und als einzige quantitative Variable auf eine Assoziation mit dem Krankheitsstatus geprüft. Mittels Histogramm wurde zunächst die Altersverteilung auf Normalverteilung überprüft und mit den Werten der Allgemeinbevölkerung des Landes Berlin verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die Studienpopulation (wie bei einer Krankenhauspopulation häufig) durchschnittlich älter als die Normalbevölkerung war (82). Da bei Ansicht der Rohdaten ein Einfluss der Altersstruktur auf die Prävalenzraten wahrscheinlich schien und die Daten aus anderen Studien diesen Zusammenhang ebenfalls zeigten, wurde eine rechnerische Alterskorrektur durchgeführt, um diesen Störfaktor abzumindern. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechtsverteilung bei den serologischen Ergebnissen. Auf eine rechnerische Umwandlungen der Prävalenzraten zur Anpassung der Geschlechtsverteilung im Studienkollektiv an die Verteilung in der Berliner Gesamtbevölkerung wurde daher verzichtet - auch um sich nicht zu weit von den Ursprungsdaten zu entfernen.

Eine weitere Verzerrung der Prävalenzdaten ist durch die Möglichkeit falsch-positiver oder falsch-negativer Ergebnisse gegeben. Die hier verwendeten serologischen Tests zum Nachweis von HBsAg, Anti-HBc und HCV-AK zeigten in vergleichenden Tests eine sehr hohe Sensitivität von 99-100%, d.h. die Wahrscheinlichkeit einer falsch-negativen Probe war gering. Die hohe Sensitivität der serologischen Tests ging zu Lasten einer verminderten Spezifität: bezüglich der Hepatitis C war auffällig, dass 18 von 35 mittels des HCV-Elecsys-Assays von Roche reaktiv auf HCV-AK getesteten Proben im gesonderten, zur Bestätigung durchgeführten Immunoblot negativ waren - dies liegt deutlich unter der bislang angegebenen Spezifität des Tests von 99% (80). Es war jedoch nicht Intention dieser Studie den Elecsys-Test zu validieren. Durch den Einsatz eines unabhängigen Immunoblots zur Bestätigung der Testergebnisse waren die HCV-AK-Ergebnisse dieser Studie valide. Im Falle von HBsAg ist bei gleichzeitigem

positivem Nachweis von Anti-HBc die Rate von falsch-positiven Ergebnissen zu vernachlässigen.

Insgesamt betrachtet sind somit die Ergebnisse der Studie als valide anzusehen, da einem im Studiendesign begründeten, möglichen Bias versucht wurde entgegenzuwirken, mögliche Störgrößen (*Confounder*) identifiziert wurden und die Wahrscheinlichkeit einer daraus folgenden Verzerrung der Ergebnisse durch statistische Methoden vermindert wurde.

Bei allen Hauptergebnissen und wo es sinnvoll erschien wurde zusätzlich zum Ergebnis ein Konfidenzintervall mitangegeben, um die Wahrscheinlichkeit zufälliger Ergebnisse und Zusammenhänge zu verringern. Wie in den meisten Studien wurde auch hier eine Weite von 95% gewählt. Die Wahrscheinlichkeit, dass der jeweilige Wert für unsere Studienpopulation - ohne Berücksichtigung weiterer Störgrößen - im angegebenen Konfidenzintervall liegt, beträgt somit 95%. Die Weite der Intervalle entspricht der Präzision der erhobenen Werte – ein schmales Konfidenzintervall spricht für eine geringe Unsicherheit (83).

7.3. Beurteilung der erhobenen Prävalenzdaten und assoziierte Risikofaktoren

7.3.1. HBsAg

Der Test auf HBsAg war von 1937 getesteten Personen 9 Mal reaktiv was einer Prävalenzrate von 0,5% (95% CI: 0,2-0,8%) – nach Alterskorrektur 0,4% (95% CI: 0,1-0,7%) - entspricht. Als einziger Faktor aus dem Fragebogen war die Herkunft aus einem Land mit erhöhter Hepatitis B-Prävalenzrate mit einem positiven HBsAg-Status hochsignifikant assoziiert bei einer *Odds Ratio* von 20,62 (95% CI: 4,14-102,80).

Der hier erhobene Prävalenzwert lag in dem Bereich von anderen größeren, Bevölkerungs-basierten Querschnittstudien (siehe Tabelle 17). Demgegenüber stehen zwei Krankenhaus-basierte Querschnittstudien, welche statistisch signifikant eine höhere Prävalenzrate an HBsAg-positiven Befunden ergaben (30, 31). Insbesondere die Prävalenzstudie aus Frankfurt hatte eine ähnliche Studienpopulation (Patienten einer Rettungsstelle einer großstädtischen Metropole). Bezüglich demographischer Charakteristika wurde in der Frankfurter Studie (31) ein Anteil von nicht-Kauasiern an der Studienbevölkerung von 12,9% (1318/8897) angegeben. Es ist kritisch anzumerken, dass auch in Regionen wie Osteuropa, die in der Definition „Kauasier“ eingeschlossen

sind, eine erhöhte HBV-Prävalenz zu finden ist. Der Angegebene Anteil ist trotzdem vergleichbar mit dem Anteil von Patienten mit Herkunft aus Gebieten mit erhöhter Prävalenz in dieser Studie (13%). Beide liegen etwas unter dem Anteil von Personen mit Migrationshintergrund an der deutschen Gesamtbevölkerung von 19,6% (60). Die unterschiedlichen erhobenen Prävalenzraten sind somit allein durch den in dieser Studie laut Fragebogen bedeutsamsten Risikofaktor „Herkunft“ nicht eindeutig erklärbar.

Studie	Jahr	N	Altersspanne	Studienpopulation	HBsAg +	HBsAg -	HBsAg -
						Anti-HBc +	Anti-HBc +
						Anti-HBs +	Anti-HBs -
DEGS1 (25)	2008-2011	7047	18-79	repräsentative Bevölkerungsstichprobe der gesamten Bundesrepublik	0,3% (0,2-0,6%)	4,1% (3,1-4,8%)	0,6% (0,4-0,9%)
BGS98 (24)	1998	6748	18-79	repräsentative Bevölkerungsstichprobe der gesamten Bundesrepublik	0,8% (0,5-1,2%)	6,6% (5,7-7,6%)	1,2% (0,9-1,7%)
Jilg et al. (27)	1993-1996	5305	18-70	repräsentative Bevölkerungsstichprobe der gesamten Bundesrepublik	0,62%* (0,4-0,84%)	8,12%*, ¹	1,4%* (1,08-1,72%)
Baumeister et al (26)	1996	4310	20-79	repräsentative Bevölkerungsstichprobe Mecklenburg-Vorpommern	0,35%	-	-
Knorr et al. (30)	1996-2005	5518	16-45	Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter Gynäk. Klinik	1,59% (1,26-1,92%)	-	-
Wiegand et al (34)	2012	11845	n.a.	Patienten hausärztliche Praxen	0,5%	-	-
Bert et al. (31)	2009-2011	10215	n.a.	Patienten Rettungsstelle Frankfurt	1,32% (1,0-1,54%)	-	-

Tabelle 17: Übersicht über Prävalenzstudien zur Hepatitis B in Deutschland. In Klammern die im Artikel angegebenen 95% Konfidenzintervalle. (N=Anzahl, Alter in Jahren, n.a.= nicht angegeben. *:= berechnet für Gesamtbevölkerung; ¹Anti-HBc als gesamt angegeben: 8,71% (7,94-9,48%)

7.3.2. Anti-HBc

Der Test auf Anti-HBc war von 1940 getesteten Personen 193 Mal reaktiv was einer Prävalenzrate von 9,9% (CI: 8,6-11,3%) – nach Alterskorrektur 8,3% (95% CI: 7,1-9,5%) - entspricht. Bei der Auswertung des Fragebogens zeigte sich bei 11 Fragen eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Anti-HBc-Status.

Die korrigierte Prävalenz lag im Bereich der zum Teil ebenfalls korrigierten Prävalenzraten älterer bevölkerungsbasierter Studien aus Deutschland (siehe Tabelle 17); in der 10 Jahre nach dem BGS98 durchgeführten DEGS1 zeigte sich hierbei eine abnehmende Prävalenz von Anti-HBc-positiven Befunden. Die höhere Anti-HBc-Prävalenz in der vorliegenden Untersuchung kam vor allem durch das Berücksichtigen der Altersgruppe über 80 Jahre - die in anderen Erhebungen nicht vertreten war - zu Stande. In dieser Personengruppe lag die höchste Anti-HBc-Prävalenz vor (25% in der Altersgruppe 80 bis 89 Jahre, 21% in der Altersgruppe 90-99-Jahre). Im Vergleich zum DEGS1 wurden dort außerdem Personen mit erhöhtem Risiko für eine HBV-Infektion wie Bewohner eines Altenheims, Krankenhauspatienten oder Obdachlose von der Testung ausgeschlossen. Die Gegenüberstellung der Prävalenzrate für Anti-HBc nach Altersgruppe aus unserer Untersuchung mit dem Ergebnis der DEGS1 in Abbildung 5, verdeutlicht die im Übrigen geringen Unterschiede der Ergebnisse der beiden Erhebungen.

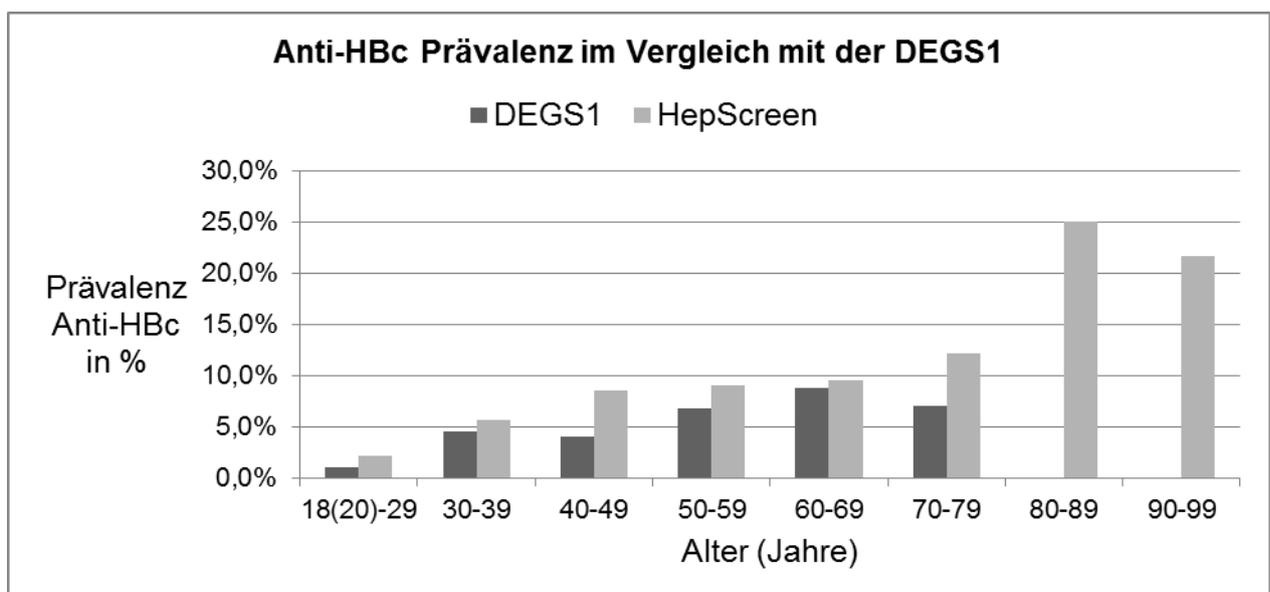


Abbildung 5: Seroprävalenz von Anti-HBc im Vergleich zu dem Ergebnis der DEGS1 nach Altersgruppen (Altersgruppe DEGS1) (24)

Bei der Auswertung der Fragebogenergebnisse muss die steigende Anti-HBc-Prävalenz mit steigendem Alter berücksichtigt werden. So kann die Assoziation bei einer Frage, die in unterschiedlichen Altersgruppen unterschiedlich beantwortet wurde, je nach Antwortverhalten größer oder geringer sein, als bei der statistischen Berechnung der Signifikanzen mittels Chi-Quadrat- oder Fisher's Exakt-Test bezogen auf die gesamte Studienpopulation festgestellt. Somit ist das Alter bei der Auswertung des Fragebogens bezüglich Anti-HBc als Confounder zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die 8 Fragen bei denen sich - bei Auswertung des Fragebogens nach Altersgruppen - ein statistisch signifikanter Unterschied im Antwortverhalten zeigte (siehe Tabelle 12). Bei der Frage nach Bauchschmerzen und Herkunft aus Regionen mit erhöhter Anti-HBc-Prävalenz ist die Assoziation mit dem Anti-HBc-Status demnach eher stärker als berechnet. Bezüglich Gelbsucht und Bluttransfusionen vor 1991 ist der Effekt eher geringer.

Dass die Frage nach einer Hepatitis B mit dem Anti-HBc-Status korreliert war anzunehmen. Dies bestätigte sich in unserer Untersuchung und gibt einen Hinweis auf valide Antworten der Studienteilnehmer. Bezüglich der Frage nach einer Hepatitis C war der Effekt weniger deutlich aber ebenfalls signifikant. Der Zusammenhang zwischen einer im Fragebogen angegebenen Hepatitis C und reaktivem Anti-HBc-Ergebnis unterstützt die oben aufgeführte Annahme zu ähnlichen Übertragungswegen und Risikofaktoren der beiden Infektionskrankheiten. Auch bei der Frage nach Hepatitis A zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Anti-HBc-Prävalenz. Bei der Frage nach einer Gelbsucht, zeigte die Angabe dieses möglichen Zeichens einer symptomatischen Virushepatitis im Fragebogen, ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Anti-HBc-Prävalenz. Die Frage nach Herkunft aus Regionen mit erhöhter Prävalenz von Hepatitis B- und C-Infektionen korreliert deutlich mit der Seroprävalenz von Anti-HBc in unserem Studienkollektiv. Die Frage nach Migrationshintergrund aus Regionen mit einem häufigeren Vorkommen von Hepatitis B oder C wurde schon von den HBsAg-reaktiven Personen signifikant häufiger mit „Ja“ beantwortet. Vor diesem Hintergrund überrascht es nicht, dass dieser Zusammenhang auch für Anti-HBc besteht und bestätigt die von Marschall et al. aufgezeigte Relevanz von Migration für Hepatitis B-Erkrankungen in Deutschland (59). Auch bei der Angabe einer stattgehabten Bluttransfusion vor 1991 zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von Anti-HBc. Dieses bekannte Übertragungsrisiko

spiegelt sich - unter Vorbehalt der entsprechend ansteigenden Angaben stattgehabter Transfusionen und erhöhter Anti-HBc-Prävalenz mit steigendem Alter - hier wieder.

Die Beantwortung einer der 3 in Tabelle 18 aufgeführten Fragen mit „Ja“ verminderte in unserer Untersuchung die Wahrscheinlichkeit eines Anti-HBc-Nachweises.

Sind Sie jemals gegen Hepatitis A geimpft worden?
Sind Sie jemals gegen Hepatitis B geimpft worden?
Eine Reihe von Faktoren können ein erhöhtes Risiko für eine infektiöse Hepatitis darstellen, wie zum Beispiel: Dialyse („Blutwäsche“), intravenöser Drogengebrauch, Akupunktur, Piercing, Tätowierungen. Waren oder sind Sie einem dieser Faktoren ausgesetzt?

Tabelle 18: Fragen, die von Anti-HBc-reaktiven Personen signifikant seltener mit „Ja“ beantwortet wurden

Dass die vom RKI empfohlene Impfung gegen Hepatitis B vor einer Infektion mit dem HBV schützt ist bekannt (84). Der Zusammenhang zwischen einer Hepatitis A Impfung und einem niedrigeren Anteil Anti-HBc-reaktiver Personen könnte auf den häufig verwendeten Kombinationsimpfstoff gegen HAV und HBV zurückzuführen sein. Die Altersverteilung mit einer höheren Rate angegebener Impfungen in den jüngeren Bevölkerungsgruppen, bei denen sich signifikant seltener Anti-HBc feststellen ließ, schwächt als *Confounder* den tatsächlichen Zusammenhang ab.

Der geringere Anteil von Anti-HBc-reaktiven Proben unter den Personen, die die Frage nach Risikofaktoren mit „Ja“ beantworteten, überraschte. Ein Grund hierfür lag in der Zusammenfassung von Ereignissen mit bekannt hohem Risiko (i.v. Drogengebrauch etc.) mit Ereignissen mit geringem oder gar fraglichem Risiko (Akupunktur, Piercing, Tätowierungen) in einer Frage. Hinzu kommt der bereits oben angesprochene Effekt der Altersverteilung. So entfielen ca. 50% der in der Untersuchung registrierten Fälle von Anti-HBc auf Personen über 70 Jahre. Die Frage nach Risikofaktoren wurde in dieser Altersgruppe mit 2,3%-5,7% signifikant seltener mit „Ja“ beantwortet als in allen anderen Altersgruppen. Hierin scheint der Hauptgrund für die nicht plausible, aber statistisch signifikante Assoziation zu liegen.

7.3.2.1. „Anti-HBc-only“

Der Anteil der Patienten, die bei negativem HBsAg- und positivem Anti-HBc-Nachweis keinen protektiven Anti-HBs-Titer (>10 IU/ml) aufwiesen („*Anti-HBc-only*“) betrug 23% (36/154), davon waren 5 Patienten HCV-koinfiziert. Dieser relativ hohe Anteil an HCV-Koinfektionen wurde übereinstimmend in anderen Untersuchungen festgestellt. Die

Beobachtung, dass der Anteil von „Anti-HBc-only“ mit dem Alter ansteigt – in unserer Untersuchung kontinuierlich mit einer Prävalenz von 0,4% bei den 18- bis 29-Jährigen bis zu 5,3% bei den 80- bis 89-Jährigen (90-99 Jahre: 4,3%) - wurde ebenfalls in anderen Studien bereits gezeigt. Eine Erklärung hierfür ist, dass bei einer lange zurückliegenden Erstinfektion der Anti-HBs-Titer im Verlauf negativ werden kann, während das Anti-HBc ggf. lebenslang positiv bleibt. Weiterhin auffällig und übereinstimmend mit anderen Untersuchungen ist der hohe Anteil an HCV-Koinfektionen (14%) - hier könnte die HBsAg-Synthese durch Interferenz mit dem Hepatitis C-Virus unterdrückt sein (85-88).

7.3.3. HCV-AK

Für den bestätigt-positiven serologischen HCV-AK-Nachweis (17/1942) lag die Prävalenzrate bei 0,9% (95% CI: 0,5-1,3%) vor und nach Alterskorrektur. Von den 17 HCV-AK-positiven Proben konnte bei 6 Proben HCV-RNA detektiert werden: die Gesamtprävalenz einer chronischen Hepatitis C lag somit bei 0,3% (95% CI: 0,1-0,6%). Außer dem Faktor, dass eine Hepatitis C bereits bekannt war (OR 189,38, 95% CI: 50,19-714,50) zeigte im Fragebogen nur das Vorliegen parenteraler Risikofaktoren (wie z.B. stattgehabter intravenöser Drogenkonsum, Hämodialyse oder Tätowierungen) eine statistisch signifikante Assoziation mit positivem HCV-AK-Nachweis (OR 3,65, 95% CI: 1,35-9,85).

Die hier erhobene HCV-AK-Prävalenz lag zwar etwas höher als in bisher publizierten Prävalenzstudien von repräsentativen Bevölkerungsstichproben aus Deutschland - dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant bei Überlappung der 95% Konfidenzintervalle (siehe Tabelle 19). Bei den bereits im Rahmen der HBsAg-Prävalenzdaten beschriebenen, anderen beiden krankenhausbasierten Studien mit einer ähnlichen Studienpopulation wie die dieser Studie (Patienten einer universitären interdisziplinären Rettungsstelle einer Großstadt), zeigten sich jedoch deutlich höhere HCV-AK-Prävalenzen (Berlin 2,4%, Frankfurt 3,5%, Bochum 3,5%) (32, 33). Hierbei ist kritisch anzumerken, dass in der Frankfurter/Berliner Prävalenzstudie (32) die Bestätigung des positiven HCV-AK-Nachweises nicht mittels Immunoblot, sondern mittels eines HCV-AK-Tests eines anderen Herstellers erfolgte. Hierbei zeigten sich von initial 1060 positiv auf HCV getesteten Patienten 757 bestätigt positiv (71,4%). Von den mittels HCV-PCR nachverfolgten 685 Patienten war allerdings in 68% eine positive Viruslast nachweisbar, sodass eine Verzerrung des Ergebnisses durch weitere, falsch-

positive Proben zu vernachlässigen sein dürfte. Inwieweit sich die Studienpopulationen deutlich voneinander unterscheiden, um die statistisch signifikanten Unterschiede in den HCV-AK-Prävalenzdaten zu erklären, ist nicht eindeutig zu beantworten. Bei den Studien aus Frankfurt, Berlin und Bochum wurden Risiko- und mit HCV assoziierte Faktoren entweder gar nicht, oder erst retrospektiv bei einem kleinen Teil der HCV-positiv getesteten und nachverfolgten Patienten erhoben, sodass ein Vergleich hier nicht möglich ist. Spekulativ ist - wenn auch ebenfalls in der Diskussion der Frakfurter/Berliner Studie angedeutet - ob sich in Frankfurt und Berlin aufgrund der hepatologischen Schwerpunkte der Universitätskliniken mit angebundener Transplantationschirurgie, besonders viele Patienten mit hepatologischer Grunderkrankung vorstellten und dies einen möglichen Selektionsbias darstellte. Von 535 auf HCV-AK positiv getesteten Personen stellten sich in der dortigen Studie nur 175 nachfolgend in der hepatologischen Sprechstunde vor. Davon waren über die Hälfte (51%) bereits zuvor als Patienten bekannt, was auf einen selektionierenden Einfluss der Spezialsprechstunde hinweist. Weiterhin rein spekulativ ist, ob sich der Anteil der Patienten mit stattgehabtem, intravenösem Drogenkonsum in den beiden Berliner Rettungsstellen signifikant unterscheidet. Aufgrund der Lage der unterschiedlichen Standorte in unterschiedlichem sozialem Umfeld ist dies anzunehmen – aber nicht durch belastbare Daten zu belegen.

Auffällig war die niedrige HCV-Chronizitätsrate in dieser Studie (6/17, 35%). Sinkende Raten des Anteils von HCV-PCR-positiven Proben unter HCV-AK-positiv getesteten Personen wurden bereits beschrieben und auf den vermehrten Anteil bereits erfolgreich antiviral behandelter Patienten zurückgeführt (89). Von den 11 Patienten mit negativer Viruslast war in der Vergangenheit bei 3 Patienten eine erfolgreiche antivirale Therapie einer chronischen Hepatitis C durchgeführt worden. Die tatsächliche Chronizitätsrate der auf HCV-AK positiv getesteten Personen lag somit bei 53% (9/17) und liegt im niedrigeren Bereich der angenommenen Chronifizierungsrate der Hepatitis C von 50-85% (44).

Studie	Jahr	N	Studienpopulation	HCV-AK +	HCV-PCR +
DEGS1 (25)	2008- 2011	7047	repräsentative Bevölkerungsstichprobe der gesamten Bundesrepublik	0,3% (0,1-0,5%)	0,2%
BGS98 (24)	1998	6748	repräsentative Bevölkerungsstichprobe der gesamten Bundesrepublik	0,4% (0,2-0,5%)	0,2%
Palitzsch et al. (28)	1993- 1996	5312	repräsentative Bevölkerungsstichprobe fünf Bundesländer	0,63%* (0,42-0,84%)	-
Baumeister et al (26)	1996	4310	repräsentative Bevölkerungsstichprobe Mecklenburg- Vorpommern	0,5%	-
Wiegand et al. (29)	2003	2026	orthopädischen Patienten einer Thüringer Klinik	0,6%	0,15%
Wiegand et al (34)	2012	11845	Patienten hausärztliche Praxen	0,9%	-
Vermeiren et al (32)	2008- 2010	28809	Patienten Rettungsstelle Berlin und Frankfurt	2,6% (2,4-2,8%)	1,6% (1,5- 1,8%)
Ellrichmann et al (33)	2009- 2010	8848	Patienten Rettungsstelle Bochum	3,49%	1,72%

Tabelle 19: Übersicht über Prävalenzstudien zur Hepatitis C in Deutschland. In Klammern die im Artikel angegebenen 95% Konfidenzintervalle (N=Anzahl, Alter in Jahren, n.a.:= nicht angegeben. *:= berechnet für Gesamtbevölkerung)

7.4. Beurteilung des Fragebogens

Der Hauptgrund für die Verwendung des Fragebogens war die Vermutung, dass sich das Antwortverhalten zwischen Personen, die Kontakt mit dem HBV oder HCV hatten, von den übrigen Studienteilnehmern unterscheidet und umgekehrt durch bestimmte Fragen eine Risikopopulation definiert werden kann. Einige Fragen zeigten statistisch signifikante Assoziationen mit dem serologischen Status und wurden mit den entsprechenden serologischen Ergebnissen unter 7.3. diskutiert. Bei anderen konnte bezüglich keinem der untersuchten serologischen Parameter, statistisch signifikante Assoziationen aufgezeigt werden.

So z.B. bei der Frage nach erhöhten Leberwerten. Eine erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) ist Zeichen einer aktiven Leberentzündung und zeigt eine assoziiert höhere Aktivität bei Leberumbau. Die Werte sind bei der Mehrheit, aber nicht bei allen Patienten mit chronischer Hepatitis erhöht (ALT in 60-70% der chronischen Hepatitis C-Infektionen erhöht (52)). Im Studienkollektiv war der Anteil von Patienten mit chronischer Virushepatitis gering. Erhöhte Transaminasewerte sind in der Allgemeinbevölkerung häufig und treten bei bis zu 15% der Allgemeinbevölkerung auf, ohne dass eine HBV- oder HCV-Infektion vorliegt (26). Gute Sensitivität bei geringer Spezifität führt dazu, dass in dieser Untersuchung keine statistische Signifikanz für diese Frage bezüglich der bestimmten Serummarker der Virushepatitiden erreicht wurde. Diese Frage scheint nicht hilfreich bei der Detektion von unbekanntem HBV- oder HCV-Infektionen. Vorliegende erhöhte Leberwerte stellen aber natürlich eine wichtige Screening-Indikation für virale Hepatitiden dar (43, 44).

Müdigkeit und Abgeschlagenheit im Sinne einer sogenannten Fatigue-Symptomatik gehören zu den häufigen extrahepatischen Manifestationen einer viralen Hepatitis. Somit überrascht es nicht, dass Personen die Kontakt mit dem Virus hatten dieses Symptom häufiger angaben. Insgesamt wurde diese Frage mit 56,5% von mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer im Vergleich aller Fragen mit Abstand am häufigsten mit „Ja“ beantwortet. Alleine aus dieser Tatsache ergibt sich eine geringe Spezifität, sodass eine befriedigende Trennschärfe mit der Frage nicht erreicht werden konnte.

Bauchschmerzen gehören ebenfalls zu den wenig spezifischen Symptomen einer Virushepatitis, die häufig in der Allgemeinbevölkerung auftreten und auch im Fragebogen häufig angegeben wurden. Obwohl die Gruppe der Reaktiven im Vergleich zur gesamten Studienpopulation für alle bestimmten Serumparameter Bauchschmerzen häufiger angab, fiel der Unterschied vergleichsweise gering aus. Die Tatsache, dass Bauchschmerzen in diesem Studienkollektiv von jüngeren Personen häufiger angegeben wurden als in den älteren Altersgruppen (in denen die Seroprävalenzen teils deutlich höher lagen), vermindert die Trennschärfe zusätzlich.

Die Frage nach Lebererkrankungen in der Familie wurde vor allem wegen der Möglichkeit der vertikalen Übertragung bei Hepatitis B in den Fragebogen aufgenommen. Bei dieser Frage ist ein *Recall Bias* nicht auszuschließen. Personen, die selbst unter einer Lebererkrankung leiden, könnten für das Thema sensibilisiert

ähnliche Erkrankungen bei Familienangehörigen besser erinnern als Personen, die keinen Bezug zu Lebererkrankungen haben. Bei der geringen Fallzahl im Studienkollektiv und der eher allgemein gehaltenen Frage nach Lebererkrankungen zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation.

Berufliche Risiken einer Infektion zeigten keine statistische Assoziation mit serologischem Status bzw. Erkrankung. Durch die generelle Impfung von Personen mit beruflichem Infektionsrisiko ist dieser Übertragungsweg bezüglich Hepatitis B eher zu vernachlässigen. Bei nur wenigen Fällen jährlich ist die HCV-Infektion im beruflichen Umfeld selten. So wurden in der gesamten Bundesrepublik Deutschland im Jahresverlauf 2012 14 HBV-Infektionen und 47 HCV-Infektionen aus verschiedenen Jahren als Berufskrankheit anerkannt (1, 2). Aus diesem Grund wurde auch in der hier durchgeführten Untersuchung keine statistische Signifikanz erreicht.

Der Fragebogen umfasste bekannte und vermutete Risikofaktoren einer HBV- und/oder HCV-Infektion sowie andere assoziierte Faktoren. Die Bedeutung vieler der abgefragten Items konnte durch statistisch signifikante Assoziationen bestätigt werden. Bei geringen Fallzahlen und teilweise nicht vollständig ausgefüllten Fragebögen, sollte der Versuch einer Risikoabschätzung durch einfache Fragebögen anhand der vorliegenden Untersuchung nicht verworfen werden – auch wenn sich bis auf die Frage nach Herkunft aus Regionen mit erhöhter Prävalenz bezüglich HBV-Infektionen und teilweise der direkten Frage nach der betreffenden Virusinfektion, keine befriedigende Trennschärfe zeigte, um tatsächlich Konsequenzen aus den Antworten in diesem Fragebogen zu ziehen.

7.5. Beurteilung der klinischen Relevanz der Studie und Entwicklung von Screening-Strategien

Die Erhebung der Prävalenz von Hepatitis B und C in bestimmten Regionen und Populationen wurde aufgrund unzureichender epidemiologischer Daten wiederholt gefordert (38, 39, 90). Gerade auch in Bezug auf die im Gegensatz zu den bevölkerungsbasierten Prävalenzstudien höheren Prävalenzen von Hepatitis B und C in Rettungsstellen deutscher Großstädte war es interessant, ob sich diese Ergebnisse wiederholen lassen. Der Aufforderung nach weiteren epidemiologischen Daten zu Hepatitis B und C in Deutschland kam die durchgeführte Untersuchung nach. Nur auf dem Boden valider epidemiologischer Daten können Screening-Strategien erarbeitet

und empfohlen werden. Im Gegensatz zu den o.g. Studien war diese Studie aber nicht nur eine rein deskriptive Prävalenzstudie, sondern erfasste auch Virushepatitis-assoziierte Faktoren mittels eines Fragebogens.

Bezüglich der Hepatitis B suggerierte die mit zunehmendem Alter kontinuierlich steigende Anti-HBc-Prävalenzrate ein Greifen der Präventionsstrategien (Impfprogramme) bei der jüngeren Bevölkerung (91). Die kontinuierlich abnehmende Angabe einer stattgehabten Impfung gegen Hepatitis B im Fragebogen mit mehr als 2/3 geimpften Personen in der Altersgruppe 18 bis 29 spricht ebenfalls dafür. Die Überprüfung des Impfstatus mittels genereller Anti-HBs-Testung war allerdings nicht Fokus dieser Studie und wurde nicht durchgeführt. Bei hoher Anti-HBc-Prävalenz war die Prävalenz einer chronischen Hepatitis B vergleichsweise niedrig. Dies geht einher mit der Beobachtung, dass in Industrieländern eine chronische Hepatitis B meist nicht durch vertikale oder horizontale Transmission im Kindesalter, sondern durch parenterale und sexuelle Transmission im Erwachsenenalter stattfindet. Die Chronifizierungsraten bei Infektion im Erwachsenenalter nach akuter Infektion beträgt unter 5% (3). Nur 13% (18/143) der befragten Studienteilnehmer war laut Fragebogen bekannt, dass sie in der Vergangenheit einmal Kontakt mit dem HBV hatten. Eine wichtige Frage war also, ob die anderen Fragen des Fragebogens bei der Detektion von unbekanntem Kontakt mit dem HBV und damit reaktivem Anti-HBc-Befund hilfreich sein könnten. Bei der Auswertung des Fragebogens zeigten sich bei 11 Fragen statistisch signifikante Unterschiede im Antwortverhalten bezüglich des Anti-HBc-Status. Jedoch scheinen sowohl die Unterschiede als auch die Trennschärfe bei Betrachtung der *Odds Ratios* und der jeweiligen Konfidenzintervalle eher gering zu sein. Einzig bei der Frage nach Hepatitis B befanden sich *OR* und *CI* mit 18,18 (8,40-29,34) in einem Bereich, der ein gezieltes Screening erlauben würde. Der vorliegende Fragebogen scheint also bei der Entscheidung, ob eine Testung durchgeführt werden sollte, kaum weiterzuhelfen. Vielmehr zeigt sich, dass die einfache, direkte Befragung des Patienten nach einer Hepatitis in der Vergangenheit sinnvoll ist.

Bezüglich der chronischen Hepatitis B war auffällig, dass nur ein einziger Faktor aus dem Fragebogen statistisch hochsignifikant mit einem positiven HBsAg-Status assoziiert war: die Herkunft aus einem Land mit erhöhter Hepatitis B-Prävalenzrate ging mit einem 21fach erhöhten Risiko für eine chronische Hepatitis B einher (95% CI: 4,14-102,8). Dies wurde übereinstimmend auch in Untersuchungen an Patienten mit

chronischer Hepatitis B gezeigt - dort waren 42-66% nicht-deutscher Herkunft (59, 92, 93). In der vorliegenden Untersuchung war der Anteil von Personen nicht-deutscher Herkunft unter den HBsAg-reaktiv getesteten mit 75% (6/8) nach Fragebogenauswertung bzw. 67% (6/9) nach Auswertung demographischer Daten ähnlich hoch. Damit bestätigt sich der Faktor Migration als wichtige, wenn nicht wichtigste Einflussgröße auf die Rate von HBsAg in der deutschen Bevölkerung. Über die Aufnahme einer Frage zum Migrationshintergrund in den Erhebungsbogen des deutschen Meldeverfahrens sollte intensiv nachgedacht werden. Weiterhin zeigte sich, dass die chronische Hepatitis B bislang nur bei einem Patienten (deutscher Herkunft) bekannt war. Die Rate an Neudiagnosen lag demnach bei 86% (6/7; siehe Abbildung 2). Von den 5 nachverfolgten Patienten war bislang noch kein Patient antiviral behandelt worden - eine sofortige Behandlungsindikation ergab sich bei drei Patienten (60%). Da eine replikative Hepatitis B leicht sexuell und vertikal übertragbar sein kann, sollten Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitswesens die Schärfung des Bewusstseins für das Problem bei Menschen mit Migrationshintergrund durch intensive Öffentlichkeitsarbeit beinhalten. Bei einer HBsAg-Prävalenz von 2,7% unter den Studienteilnehmern, die die Herkunft aus einem Land mit erhöhter HBV-Prävalenz im Fragebogen angaben, wäre ein generelles Screening von Personen mit Migrationshintergrund kosteneffizient (46, 47). Ein solches Screening müsste aber sehr sensibel propagiert und umgesetzt werden, um nicht den Anschein der Diskriminierung zu erwecken und politisch mehrheitsfähig zu sein.

Im Gegensatz zur chronischen Hepatitis B war die Anzahl der Neudiagnosen von Hepatitis C mit 17% (1/6) wesentlich geringer, obwohl gerade hier eigentlich eine hohe Dunkelziffer vermutet wird. Laut Fragebogen war 50% (6/12) der HCV-AK-positiv getesteten Personen bereits bekannt, dass in der Vergangenheit eine Infektion mit dem Hepatitis C-Virus stattgefunden hatte. Bei Nachverfolgung der Patienten bestätigte sich diese Zahl und es ergaben sich 47% Erstdiagnosen (8/17). Ein wesentliches Ergebnis war auch, dass sich von den 6 chronischen Hepatitis C-Fällen in keinem Fall eine (erneute) Therapieindikation ergab. Das Screening von 1942 Patienten auf Hepatitis C ergab somit keine therapeutische Konsequenz. Bezüglich Hepatitis B ergab sich von 1940 getesteten Patienten in 3 Fällen eine unmittelbare Therapieindikation. Die *number-needed-to-screen* unter dem Gesichtspunkt daraus resultierender therapeutischer Konsequenzen, mit dem Ziel einer verminderten individuellen Morbidität

und Mortalität, war somit trotz niedrigerer Prävalenz bei der chronischen Hepatitis B geringer als bei der chronischen Hepatitis C.

Bei der Hepatitis C-Infektion spielt im Gegensatz zur Geschlechtskrankheit Hepatitis B die parenterale Übertragung die wesentliche Rolle. In Deutschland gilt seit Einführung der Testung von Blutprodukten Anfang der 90er Jahre intravenöser Drogenkonsum als Hauptinfektionsquelle (2, 56, 70, 94). Die Tatsache, dass der Faktor parenterale Risikofaktoren wie z.B. intravenöser Drogenkonsum oder Hämodialyse im Fragebogen als einziger mit einem HCV-AK-Nachweis statistisch signifikant assoziiert war, geht einher mit dieser Feststellung. Eine regelmäßige Testung von jedem intravenösen Drogenkonsumenten ist daher unbedingt wünschenswert. Dass sich eine stattgehabte Bluttransfusion vor 1991 nicht als statistisch signifikanter Risikofaktor erwies, könnte in einem *Recall Bias* - wie oben bereits erwähnt - begründet sein. Bei Ereignissen, die so lange zurückliegen, ist dies oft nicht vermeidbar. Andere Faktoren - obwohl plausibel und kausal mit einer Hepatitis C assoziiert - zeigten keine statistisch signifikante Assoziation. Dies unterstützt die Tatsache, dass die Infektionsquelle in bis zur Hälfte der Fälle unklar bleiben kann (62, 63). Somit würde eine Screening-Strategie, die ein Screening nur bei Vorliegen von Risikofaktoren vorsieht, viele Fälle von Hepatitis C übersehen. Andererseits ist bei der in dieser Untersuchung abgeschätzten Prävalenzrate ein generelles Screening der Allgemeinbevölkerung nicht kosteneffizient. In den Vereinigten Staaten von Amerika empfahl das „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) 2012 eine Altersgruppen-bezogene Strategie konzentriert auf die sogenannten „Baby boomer“ der Geburtsjahrgänge 1945-1965 (95). In unserer Untersuchung zeigte sich die HCV-Prävalenz in der Altersgruppe 40 bis 49 Jahre erhöht. Bei Palitzsch et al. zeigte sich 1999 in der Gruppe der damals 31- bis 40-Jährigen ebenfalls der gleiche Altersgipfel (96). Eine solche Altersbezogene Screening-Strategie könnte effektiv sein – auch weil die praktische Durchführung im Vergleich zu risikobezogenem Screening deutlich einfacher sein könnte. Ein Grund für die erhöhte HCV-Prävalenz in dieser Altersgruppe ist allerdings nicht ersichtlich. Der zweite Häufigkeitsgipfel in dieser Untersuchung bei Personen über 80 Jahren hat wenig klinische Konsequenz bei meist fehlender Therapieindikation (97). Der Häufigkeitsgipfel bei den über 80-Jährigen entsprach der Beobachtung von Palitzsch und Kollegen, dass mit höherem Alter die Seroprävalenz von HCV-AK ansteigt. Allerdings ließ sich diese

Entwicklung in unserem Kollektiv nicht durch alle Altersklassen verfolgen. Bis auf die beiden erwähnten Häufigkeitsgipfel war die HCV-AK-Seroprävalenz relativ konstant.

8. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland, Virushepatitis B und D im Jahr 2012. *Epid Bull.* 2013;29/2013.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland, Virushepatitis C im Jahr 2012. *Epid Bull.* 2013;30/2013.
3. World Health Organisation (WHO). Hepatitis B. Fact Sheet N°204. 2013 [updated July 2013; cited 2013 September 1.]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
4. World Health Organisation (WHO). Hepatitis C. Fact Sheet N°164. 2013 [updated July 2013; cited 2013 September 1.]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>.
5. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007;45(4):1056-75. Epub 2007/03/30.
6. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet.* 2008;372(9635):321-32. Epub 2008/07/29.
7. Hui CK, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol.* 2003;38(4):511-7.
8. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1118-29. Epub 2004/03/12.
9. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:74-81. Epub 2009/02/12.
10. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1682-3. Epub 2002/05/31.
11. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529-38. Epub 2006/08/02.

12. Lavanchy D. Public health measures in the control of viral hepatitis: a World Health Organization perspective for the next millennium. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl:S452-9. Epub 2003/01/22.
13. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97-107. Epub 2004/03/05.
14. Bahra M, Neuhaus P, Neumann U. Hepatitis C – Ein Problem für die Lebertransplantation? *Tx Med.* 2007;19:72-8.
15. Ryder SD. Outcome of hepatitis C infection: bleak or benign? *J Hepatol.* 2007;47(1):4-6.
16. Roggendorf M, Ross S. [Definition and diagnosis of acute and chronic hepatitis B]. *Z Gastroenterol.* 2004;42(8):679-81. Epub 2004/08/18. Definition und Diagnostik der akuten und chronischen Hepatitis B.
17. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(2):65-72. Epub 2007/12/27.
18. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;52(3):886-93.
19. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65-73. Epub 2006/01/05.
20. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J, Group CALMS. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1521-31.
21. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2009;373(9663):582-92. Epub 2009/02/17.

22. Brook G, Soriano V, Bergin C. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD AIDS*. 2010;21(10):669-78. Epub 2010/12/09.
23. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60(2):392-420. Epub 2013/12/18.
24. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(5):429-35. Epub 2002/02/22.
25. Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, Thamm M. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany : Results of the German health interview and examination survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):707-15. Epub 2013/05/25. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).
26. Baumeister SE, Volzke H, Marschall P, John U, Schmidt CO, Flessa S, Alte D. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology*. 2008;134(1):85-94. Epub 2007/11/17.
27. Jilg W, Hottentrager B, Weinberger K, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, Palitzsch KD. Prevalence of markers of hepatitis B in the adult German population. *J Med Virol*. 2001;63(2):96-102.
28. Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, Jilg W. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(11):1215-20.
29. Wiegand J, Kaiser T, Lobstein S, Brand F, Wojan M, Stolzel U, Liebert UG, Mossner J, Tillmann HL. Low prevalence of chronic hepatitis C, but high prevalence of elevated aminotransferases in a cohort of 2026 patients referred for orthopaedic surgery in the eastern part of Germany. *Z Gastroenterol*. 2006;44(1):11-4.
30. Knorr B, Maul H, Schnitzler P. Prevalence of hepatitis B virus infection among women at reproductive age at a German university hospital. *Journal of clinical virology :*

the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2008;42(4):422-4.

31. Bert F, Rindermann A, Abdelfattah AM, Rossol S. Erhöhte Prävalenz der chronischen Hepatitis B und C Infektion im Patientenkollektiv einer interdisziplinären Notaufnahme in Frankfurt am Main: Ergebnisse einer prospektiven Screeninganalyse an 10.215 Patienten. *Z Gastroenterol.* 2011;49:420.

32. Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Muller C, Hintereder G, Hensel-Wiegel K, Tauber R, Berger A, Haas N, Walcher F, Mockel M, Lehmann R, Zeuzem S, Sarrazin C, Berg T. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS one.* 2012;7(7):e41206. Epub 2012/08/01.

33. Ellrichmann M, Dogiami V, Breuer T, Schmidt WE, Otte JM. Unerwartet hohe Prävalenz der Hepatitis C im Ballungsraum Ruhrgebiet. *Z Gastroenterol.* 2011;49:p419.

34. Wiegand J, Bätz O, Wolfram I, Kramer J, Jedrysiak K, Tenckhoff H, Berg T. Identification of HBV and HCV Infections in the Primary Care Setting: Pre-Defined Risk Scenarios are a Better Screening Strategy than Elevated ALT Values. *J Hepatol.* 2013;58:S209.

35. Gillessen A, Reverting K, Schubert S, Schmidt H, Cullen P. Prävalenz von Hepatitis B und Hepatitis C bei ambulanten Risikopatienten im Münsterland - eine case-finding-Studie. *Z Gastroenterol.* 2012;50:V61.

36. Gesundheitsamt Baden-Württemberg. Erhebungsbogen für Hepatitis B bzw. C. [cited 2013 September 1.]; Available from: http://www.gesundheitsamt-bw.de/SiteCollectionDocuments/40_Service_Sonstige/FormulareSoftware/Hepatitis_Erhhebungsbogen.pdf.

37. Offergeld R, Ritter S, Hamouda O. [HIV, HCV, HBV and syphilis surveillance among blood donors in Germany 2008-2010]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(8):907-13. HIV-, HCV-, HBV- und Syphilissurveillance unter Blutspendern in Deutschland 2008-2010.

38. Cornberg M, Manns MP. [Prevention of virus hepatitis A to E]. *Internist (Berl).* 2011;52(3):250-64. Epub 2011/02/23. Prävention der Virushepatitis A bis E.

39. EurosurveillanceEditorialTeam. World Hepatitis Day 2011. Euro Surveill. 2011;16(30).
40. Ward JW, Averhoff FM, Koh HK. World Hepatitis Day: a new era for hepatitis control. Lancet. 2011;378(9791):552-3.
41. US Department of Health and Human Services. Combating the silent epidemic of viral hepatitis: action plan for the prevention, care and treatment of viral hepatitis. 2011 [cited 2013 September 1.]; Available from: <http://www.hhs.gov/ash/initiatives/hepatitis>.
42. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening. Public Health Papers. Geneva: World Health Organization; 1968.
43. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Sarrazin C, Dollinger MM, Schirmacher P, Dathe K, Kopp IB, Zeuzem S, Gerlich WH, Manns MP. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the german guideline]. Z Gastroenterol. 2011;49(7):871-930. Epub 2011/07/13. Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion.
44. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. Z Gastroenterol. 2010;48(2):289-351. Epub 2010/02/02. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Testing and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. Atlanta2008 [cited 2013 September 1.]; Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/TestingChronic.htm>.
46. Eckman MH, Kaiser TE, Sherman KE. The cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis B infection in the United States. Clin Infect Dis. 2011;52(11):1294-306.
47. Hahne SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. BMC infectious diseases. 2013;13(1):181.

48. Sroczynski G, Esteban E, Conrads-Frank A, Schwarzer R, Muhlberger N, Wright D, Zeuzem S, Siebert U. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus infection. *Eur J Public Health*. 2009;19(3):245-53. Epub 2009/02/07.
49. Eckman MH, Talal AH, Gordon SC, Schiff E, Sherman KE. Cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis C infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1382-93.
50. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2. Epub 2009/08/29.
51. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74. Epub 2009/03/31.
52. Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, Wiegand J. [ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence]. *Z Gastroenterol*. 2010;48(1):46-55. ALT als Screeningparameter für Lebererkrankungen: eine kritische Evaluation der Evidenz.
53. Arnold DT, Bentham LM, Jacob RP, Lilford RJ, Girling AJ. Should patients with abnormal liver function tests in primary care be tested for chronic viral hepatitis: cost minimisation analysis based on a comprehensively tested cohort. *BMC Fam Pract*. 2011;12:9.
54. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Hepatitis-C-Virus (HCV), Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2003;46:712-22.
55. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, Weber-Schehl M, Brixner V, Busch MP, Geusendam G, Gubbe K, Mahnhardt C, Mayr-Wohlfart U, Pichl L, Roth WK, Schmidt M, Seifried E, Wright DJ. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion*. 2008;48(8):1558-66.
56. Robert Koch-Institut (RKI). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. *Epid Bull*. 2012;38.

57. Ammon A, Reichart PA, Pauli G, Petersen LR. Hepatitis B and C among Berlin dental personnel: incidence, risk factors, and effectiveness of barrier prevention measures. *Epidemiol Infect.* 2000;125(2):407-13.
58. Robert Koch-Institut (RKI). DRUCK-Studie –Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland - Ergebnisse der Pilotierung eines Sero- und Verhaltenssurveys bei i. v. Drogengebrauchern. *Epid Bull.* 2012;33/2012:335-9.
59. Marschall T, Krämer A, Prüfer-Krämer L, Mikolajczyk R, Kretzschmar M. [Does migration from high and intermediate endemic regions increase the prevalence of hepatitis B infection in Germany?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005;130(48):2753-8.
60. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung mit Migrationshintergrund 2011 um 216 000 Personen gestiegen. *Pressemitteilung.* 2012;326/12.
61. Buggisch P, Petersen J, Urlea-Schön I, Rossol S, Möller B, Heyne R, Weissmann J, Malek M, Teuber G, John C, Hey KH, Melcher L, Witthöft T, Blaak H, Hartmann D, Bilzer M. High Prevalence of Chronic Hepatitis C in 8009 Patients with Migration Background Living in Germany. *J Hepatol.* 2013;58:S325.
62. Pellicano R, Mladenova I, Dimitrova SM, Bruno CM, Sciacca C, Rizzetto M. The epidemiology of hepatitis C virus infection. An update for clinicians. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004;50(1):1-7. Epub 2005/02/19.
63. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet.* 2003;362(9401):2095-100. Epub 2003/12/31.
64. McGinn T, O'Connor-Moore N, Alfandre D, Gardenier D, Wisnivesky J. Validation of a hepatitis C screening tool in primary care. *Archives of internal medicine.* 2008;168(18):2009-13.
65. Nguyen MT, Herrine SK, Laine CA, Ruth K, Weinberg DS. Description of a new hepatitis C risk assessment tool. *Archives of internal medicine.* 2005;165(17):2013-8.
66. Sypsa V, Hadjipaschali E, Hatzakis A. Prevalence, risk factors and evaluation of a screening strategy for chronic hepatitis C and B virus infections in healthy company employees. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(8):721-8.

67. Expert Consensus Conference. The screening for hepatitis C virus infection in adults in Italy, May 5-6, 2005. *Dig Liver Dis.* 2006;38(7):445-51. Epub 2006/06/01.
68. Drainoni ML, Litwin AH, Smith BD, Koppelman EA, McKee MD, Christiansen CL, Gifford AL, Weinbaum CM, Southern WN. Effectiveness of a Risk Screener in Identifying Hepatitis C Virus in a Primary Care Setting. *American journal of public health.* 2012;102(11):e115-e21.
69. Robert Koch-Institut (RKI). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. *Epidemiologisches Bulletin.* 2011;29/2011.
70. Walter J, Radun D, Claus H, Hamouda O, Stark K. [Hepatitis B and C risk factors in Germany--results of the national surveillance]. *Gesundheitswesen.* 2005;67(7):441-7. Epub 2005/08/17. Risikofaktoren der Hepatitis B und C in Deutschland--Ergebnisse der bundesweiten Surveillance.
71. Grouse AI, Bishop RO, Bannon AM. The Manchester Triage System provides good reliability in an Australian emergency department. *Emerg Med J.* 2009;26(7):484-6.
72. Cooke MW, Jinks S. Does the Manchester triage system detect the critically ill? *J Accid Emerg Med.* 1999;16(3):179-81.
73. Roche Diagnostics GmbH. HBsAg II. 2009.
74. Louisirootchanakul S, Khupulsup K, Akraekthalin S, Chan KP, Saw S, Aw TC, Cho DH, Shin MG, Lim J. Comparison of the technical and clinical performance of the Elecsys HBsAg II assay with the Architect, AxSym, and Advia Centaur HBsAg screening assays. *J Med Virol.* 2010;82(5):755-62.
75. Muhlbacher A, Weber B, Burgisser P, Eiras A, Cabrera J, Louisirootchanakul S, Tiller FW, Kim HS, v Helden J, Bossi V, Echevarria JM. Multicenter study of a new fully automated HBsAg screening assay with enhanced sensitivity for the detection of HBV mutants. *Medical microbiology and immunology.* 2008;197(1):55-64.
76. Wursthorn K, Jaroszewicz J, Zacher BJ, Darnedde M, Raupach R, Mederacke I, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H. Correlation between the Elecsys HBsAg II

assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum. *J Clin Virol*. 2011;50(4):292-6.

77. Zacher BJ, Moriconi F, Bowden S, Hammond R, Louisirirochanakul S, Phisalprapa P, Tanwandee T, Wursthorn K, Brunetto MR, Wedemeyer H, Bonino F. Multicenter evaluation of the Elecsys HBsAg II quant assay. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2011;18(11):1943-50. Epub Aug 31.

78. Roche Diagnostics GmbH. Anti-HBc. 2009.

79. Huzly D, Schenk T, Jilg W, Neumann-Haefelin D. Comparison of nine commercially available assays for quantification of antibody response to hepatitis B virus surface antigen. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(4):1298-306.

80. Roche Diagnostics GmbH. Anti-HCV. 2010.

81. Alborino F, Burighel A, Tiller FW, van Helden J, Gabriel C, Raineri A, Catapano R, Stekel H. Multicenter evaluation of a fully automated third-generation anti-HCV antibody screening test with excellent sensitivity and specificity. *Medical microbiology and immunology*. 2011;200(2):77-83.

82. Amt für Statistik Berlin-Brandenburg. Statistischer Bericht A I 3 - j / 10. 2011 [cited 2013 September 1.]; Available from: http://www.statistik-berlin-brandenburg.de/Publikationen/Stat_Berichte/2011/SB_A1-3_j01-10_BE.xls.

83. Altman DG. Why we need confidence intervals. *World journal of surgery*. 2005;29(5):554-6. Epub 2005/04/14.

84. Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2013. *Epid Bull*. 2013;34/2013.

85. Berger A, Doerr HW, Rabenau HF, Weber B. High frequency of HCV infection in individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Intervirology*. 2000;43(2):71-6.

86. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr HW, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol*. 2001;64(3):312-9.

87. Wedemeyer H, Cornberg M, Tegtmeyer B, Frank H, Tillmann HL, Manns MP. Isolated anti-HBV core phenotype in anti-HCV-positive patients is associated with hepatitis C virus replication. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;10(1):70-2.
88. Colomina-Rodriguez J, Gonzalez-Garcia D, Burgos-Teruel A, Fernandez-Lorenz N, Guerrero-Espejo A. [Significance of hepatitis B core antibody as the only marker of hepatitis B infection]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2005;23(2):80-5. Significado de la reactividad aislada anti-HBc como unico marcador de infeccion de la hepatitis B.
89. Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Dubois F, Pioche C, Le Strat Y, Roudot-Thoraval F, Hillon P, Silvain C, Dhumeaux D, Desenclos JC. The impact of the prevention programme of hepatitis C over more than a decade: the French experience. *J Viral Hepat*. 2010;17(6):435-43.
90. Schlosser BD, D. Möckel, M. Biermer, M.Fülöp, B.Haas, N. P.Bail, H.Müller, C.Tauber, R.Berg, T. a prospective survey including 17.184 patients from a german metropolitan area reveals a high prevalence of chronic hepatitis c virus infection. *AASLD The Liver Meeting; Boston2009*.
91. Reiter S, Poethko-Muller C. [Current vaccination coverage and immunization gaps of children and adolescents in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2009;52(11):1037-44. Epub 2009/09/17. Aktuelle Entwicklung von Impfquoten und Impflücken bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.
92. Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Bokemeyer B, Heyne R, Huppe D. [Epidemiology and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B (CHB) in Germany - results of a nationwide cross-sectional study]. *Z Gastroenterol*. 2012;50(1):22-9. Epub 2012/01/10. Epidemiologie und Klinik von Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) in Deutschland - Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittstudie.
93. Niederau C. [Epidemiology of hepatitis B in Germany]. *Med Klin (Munich)*. 2007;102(5):351-7. Epub 2007/05/15. Epidemiologie der Hepatitis-B-Virusinfektion in Deutschland.

94. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, Dalgard O, Dillion JF, Flisiak R, Fornis X, Frankova S, Goldis A, Goulis I, Halota W, Hunyady B, Lagging M, Largen A, Makara M, Manolakopoulos S, Marcellin P, Marinho RT, Pol S, Poynard T, Puoti M, Sagalova O, Sibbel S, Simon K, Wallace C, Young K, Yurdaydin C, Zuckerman E, Negro F, Zeuzem S. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 2:30-60.
95. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, Jewett A, Baack B, Rein DB, Patel N, Alter M, Yartel A, Ward JW. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 2012;61(RR-4):1-32. Epub 2012/08/17.
96. Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Schölmerich J, Jilg W. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(11):1215-20.
97. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis.* 2005;41(11):1606-12. Epub 2005/11/04.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fabian Darstein, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prävalenz und Risikofaktoren von Hepatitis B und C bei Patienten einer Berliner Rettungsstelle - eine analytische Querschnittstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9.1. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Fabian Darstein hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: M. Muche, F. Darstein, A. Stein, J. Hofmann, W. Hopfenmüller, S. Pfaffenbach, R. Schäfer, A. Ale-Abaei, M. Koch, B. A. Leidel, M. Zeitz, R. Somasundaram. Hepatitis B und C – Wie häufig bei Patienten in einer Notaufnahme in Deutschland? Posterbeitrag bei dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Interdisziplinäre Notfall- und Akutmedizin (DGINA), September 2012

Beitrag im Einzelnen: Begleitung der zu Grunde liegenden Studie über den gesamten Zeitraum. Mitverantwortlich für die organisatorische Durchführung und Datenerfassung. Wesentlicher Beitrag zur Datenauswertung.

Publikation 2: M. Muche, F. Darstein, A. Stein, S. Pfaffenbach, J. Hofmann, R. Somasundaram . PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR HEPATITIS B AND C AMONG PATIENTS ATTENDING A GERMAN EMERGENCY DEPARTMENT – IS A RISK ASSESSMENT QUESTIONNAIRE A USEFUL PRE-SCREENING TOOL? Journal of Hepatology (Vol. 58, Supplement 1, Page S404) April 2013

Beitrag im Einzelnen: Begleitung der zu Grunde liegenden Studie über den gesamten Zeitraum. Mitverantwortlich für die organisatorische Durchführung und Datenerfassung. Wesentlicher Beitrag zur Datenauswertung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Publikationsliste

1. M. Muche, F. Darstein, A. Stein, J. Hofmann, W. Hopfenmüller, S. Pfaffenbach, R. Schäfer, A. Ale-Abaei, M. Koch, B. A. Leidel, M. Zeitz, R. Somasundaram. Hepatitis B und C – Wie häufig bei Patienten in einer Notaufnahme in Deutschland? Posterbeitrag bei dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Interdisziplinäre Notfall- und Akutmedizin (DGINA), September 2012

2. M. Muche, F. Darstein, A. Stein, S. Pfaffenbach, J. Hofmann, R. Somasundaram . PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR HEPATITIS B AND C AMONG PATIENTS ATTENDING A GERMAN EMERGENCY DEPARTMENT – IS A RISK ASSESSMENT QUESTIONNAIRE A USEFUL PRE-SCREENING TOOL? Journal of Hepatology (Vol. 58, Supplement 1, Page S404) April 2013

12. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Rajan Somasundaram für die freundliche Überlassung des Themas, seinen großen Einsatz und die motivierende Unterstützung in allen Arbeitsphasen – fachlich wie auch menschlich.

Ich danke Frau Dr. Marion Muche für die außergewöhnlich engagierte und produktive Betreuung.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Rettungsstelle der Charité – Campus Benjamin Franklin für ihren Beitrag.

Ich danke allen Beteiligten des Instituts für Virologie der Charité für die Durchführung der virologischen Testungen, insbesondere Herrn PD. Dr. Jörg Hofmann, Frau Dr. Angela Stein und Frau Gabriele Kerger.

Ich danke Herrn PD. Dr. Dr. Werner Hopfenmüller für die Beratung bezüglich der statistischen Auswertung.

Ich danke dem Berliner Leberring e.V. für die tolle Unterstützung, nicht nur bei den gelungenen gemeinsamen Aktionen am Tag der offenen Tür der Charité 2010 und der Langen Nacht der Wissenschaften 2011.

Meiner Familie und meinen guten Freunden - deren Unterstützung ich mir während der Erstellung dieser Dissertationsschrift und immer sicher sein darf - ein ganz großes Dankeschön.