

Aus der Tropenmedizinischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg

Chefarzt: Prof. Dr. August Stich

**Prävalenz von Hepatitis B und C Infektionen bei Gesundheitsmitarbeitern  
in Tansania**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Loraine Stötter

aus

Würzburg,

24.04.2016

Referent: Prof. Dr. August Stich

Koreferent: Prof. Dr. Lars Dölken

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2017

Die Promovendin ist Ärztin.

*Gewidmet ist diese Arbeit meinen Eltern, Brigitte und Hans Stötter, und meinem Bruder Michael Stötter.*

## **Abkürzungsverzeichnis**

|          |   |
|----------|---|
| Anti-HBc | Serum-Antikörper gegen Hepatitis B core Antigen             |
| Anti-HBe | Serum-Antikörper gegen Hepatitis B envelope Antigen         |
| Anti-HBs | Serum-Antikörper gegen Hepatitis B Oberflächenantigen       |
| Anti-HCV | Serum-Antikörper gegen Hepatitis C Virus                    |
| BMC      | Bugando Medical Centre                                      |
| CUHAS    | Catholic University of Health and Allied Sciences           |
| CTL      | zytotoxische T-Lymphozyten (engl.: cytotoxic T-lymphocytes) |
| DAA      | Direct-Acting Antivirals                                    |
| DNA      | Desoxyribonukleinsäure (engl.: desoxyribonucleic acid)      |
| DTG      | Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft                    |
| EPI      | Expanded program of immunization                            |
| FDA      | Engl. Food and Drug Administration, USA                     |
| HBeAg    | Hepatitis B envelope Antigen                                |
| HBIG     | Hepatitis B Immunglobulin                                   |
| HBsAg    | Hepatitis B Oberflächenantigen                              |
| HBV      | Hepatitis-B-Virus   |
| HCC      | Hepatozelluläres Karzinom (engl.: hepatocellular carcinoma) |
| HCV      | Hepatitis-C-Virus   |
| HCW      | Gesundheitsmitarbeiter (engl.: health care worker)          |
| HepB     | Hepatitis B   |
| HepC     | Hepatitis C   |

|       |   |
|-------|---|
| HiB   | Haemophilus influenzae Typ B  |
| MMR   | Mumps-Masern-Röteln   |
| NANBH | Non-A, non-B-Hepatitis  |
| NAT   | Nukleinsäure Amplifikationstest   |
| nrHCW | Gesundheitspersonal ohne berufliche Exposition (engl. not at occupational risk health care workers) |
| NVM   | Nal von Minden  |
| OR    | Odds Ratio  |
| PCR   | Polymerasekettenreaktion (engl. polymerase chain reaction)  |
| rHCW  | Gesundheitspersonal mit beruflicher Exposition (engl. at occupational risk health care worker)      |
| RKI   | Robert-Koch-Institut  |
| RNA   | Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid)   |
| WHO   | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)   |

## **Inhaltsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| 1. Einleitung und Grundlagen der Hepatitis B & C Erkrankung ..... | 1  |
| 1.1. Aufgabenstellung .....                                       | 1  |
| 1.2. Hepatitis B.....   | 2  |
| 1.2.1.Geschichte .....  | 2  |
| 1.2.2.Vorkommen und Relevanz.....                                 | 5  |
| 1.2.3. Eigenschaften und Übertragungswege .....                   | 10 |
| 1.2.4.Pathogenese und Klinik .....                                | 12 |
| 1.2.5.Diagnostik .....  | 16 |
| 1.2.6.Therapie.....   | 19 |
| 1.2.7.Prävention.....   | 21 |
| 1.3.Hepatitis C .....   | 25 |
| 1.3.1.Geschichte .....  | 25 |
| 1.3.2. Vorkommen und Relevanz.....                                | 26 |
| 1.3.3. Eigenschaften und Übertragungswege .....                   | 27 |
| 1.3.4.Klinik und Diagnostik.....                                  | 28 |
| 1.3.5.Therapie & Prävention .....                                 | 29 |
| 1.4. Leberzirrhose und HCC .....                                  | 31 |
| 1.4.1.Leberzirrhose .....   | 31 |
| 1.4.2. Hepatozelluläres Karzinom (HCC) .....                      | 33 |
| 2. Patienten und Methoden .....                                   | 36 |
| 2.1. Studiendesign und Setting .....                              | 36 |
| 2.2. Einschluss der Teilnehmer.....                               | 37 |
| 2.3. Ethische Aspekte .....                                       | 39 |

|  |    |
|--|----|
| 2.4. Nutzen für den Teilnehmer.....              | 40 |
| 2.5. Blutproben.....                             | 41 |
| 2.6. Serologische Analyse.....                   | 42 |
| 2.6.1. HBV und HCV Analyse .....                 | 42 |
| 2.7. Schnelltest .....                           | 43 |
| 2.8. Statistische Analyse .....                  | 44 |
| 3. Ergebnisse .....                              | 45 |
| 3.1.Charakterisierung der Teilnehmer.....        | 45 |
| 3.2. HBV und HCV Prävalenzen .....               | 47 |
| 3.3. Impfstatus für Hepatitis B .....            | 50 |
| 3.4. Risikofaktoren für eine HBV-Infektion ..... | 50 |
| 3.5.Auswertung der Schnelltests.....             | 55 |
| 3.5.1. Surescreen .....                          | 55 |
| 3.5.2. Nal von Minden .....                      | 56 |
| 4. Diskussion .....                              | 59 |
| 4.1. Hepatitis B.....                            | 59 |
| 4.2. Hepatitis C .....                           | 63 |
| 4.3. Aussagekraft der Studie .....               | 64 |
| 5. Zusammenfassung.....                          | 66 |
| 5.1. Ausblick.....                               | 67 |
| Anhang.....                                      |    |
| Lebenslauf.....                                  |    |

# **1. Einleitung und Grundlagen der Hepatitis B & C Erkrankung**

## **1.1. Aufgabenstellung**

Länder in Subsahara-Afrika weisen eine hohe Prävalenz von Hepatitis B Virusinfektionen auf. Insbesondere Gesundheitsmitarbeiter (health care workers, kurz: HCWs) haben durch ihre berufliche Tätigkeit ein hohes Risiko, sich mit dem Hepatitis B Virus zu infizieren und eine akute oder chronische Infektion zu entwickeln. In vielen Ländern werden Gesundheitsmitarbeiter aus diesem Grund vor Berufsbeginn gegen Hepatitis B immunisiert. Leider ist dies jedoch besonders in Ländern mit begrenzten Ressourcen bislang nicht der Fall.

Ziel dieser Studie war es, Daten zur Prävalenz von Hepatitis B und C und den Immunstatus der Teilnehmer für Hepatitis B zu erfassen. Die Studie wurde an einem Krankenhaus der Maximalversorgung im Norden Tansanias durchgeführt. Bei der Datenerhebung fanden unter anderem auch begünstigende Risikofaktoren für die beiden Virushepatitiden Beachtung.

Die Dissertation soll dazu beitragen, vermehrt Aufmerksamkeit auf die genannte Problematik zu lenken, damit in Zukunft auch in Ländern mit begrenzten Ressourcen wie Tansania eine auf nationalen Empfehlungen beruhende Immunisierung von Gesundheitsmitarbeiter stattfinden kann.



## **1.2. Hepatitis B**

### **1.2.1. Geschichte**

Bis zur Entdeckung der Hepatitisviren im 20. Jahrhundert war es ein langer Weg. Der bereits 500 v. Chr. als Krankheitssymptom beschriebene Ikterus trat 1885 in Bremen nach einer Pockenimpfung gehäuft bei Industriearbeitern auf. Ein britischer Arzt namens Mac Collum beobachtete, dass sich bis 1944 Fälle von Gelbsucht sowohl nach Gelbfieber- und Mumpsimpfungen als auch nach Bluttransfusionen häuften und vermutete aus diesem Grund einen auslösenden Erreger im menschlichen Blut [1]. Man beobachtete, dass auch nach Injektionen verschiedenster Art (in venerischen Kliniken, bei Diabetikern, in Tuberkulose-Sanatorien) ikterische Erkrankungen gehäuft auftraten. Dadurch erhärtete sich der Verdacht, dass das ursächliche Agens im menschlichen Serum zu suchen sei. Ein Arzt namens H.L. Sheehan beobachtete, dass nach Injektionen mit sterilisierten oder abgekochten Spritzen wesentlich weniger Hepatitis-Fälle auftraten, als nach Injektionen mit Spritzen, die bloß mit Wasser durchgespült wurden [2].

Tierversuche mit dem infizierten Agens scheiterten, es gibt jedoch Berichte von Versuchen mit Freiwilligen, denen infizierter Duodenalsaft injiziert wurde oder die infiziertes Material intranasal instilliert bekamen und anschließend eine Hepatitis entwickelten [3].

Zusätzlich zur bereits bekannten infektiösen, epidemisch auftretenden Gelbsucht hatte man nun also eine weitere ikterische Krankheitsform gefunden, die in Fachkreisen unter dem Begriff „homologous serum jaundice“ zusammengefasst wurde. Mac Collum schlug 1947 vor, die nun bekannten Hepatitiden in zwei Kategorien einzuteilen, die epidemische infektiöse Hepatitis

als A und die Serumhepatitis als B [4]. 1973 wurde dieser Vorschlag von der Weltgesundheitsorganisation übernommen [5].

Baruch Blumberg, ein Internist und Biochemiker, begann als Teil seiner Forschung zu erblichen Blutproteinvarianten Blut von unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen der ganzen Welt zu sammeln. Jahre später entdeckte er dabei ein Oberflächenantigen, das in Verbindung mit Hepatitis stand (damals Aa- Antigen genannt )im Serum eines Aborigines [5]. Bis 1970 erhärtete sich durch Ergebnisse verschiedener Forscher der Verdacht, dass der Nachweis von Aa- Antigen (heute HBs-Antigen) direkt mit der Entwicklung einer Hepatitis zusammenhängt [6].

1970 gelang es D. S. Dane et al. in London, und K. E. Anderson et al. in New York dieselben Viruspartikel in Aa-positiven Seren, sowie in Leberzellen von Hepatitis-Erkrankten nachzuweisen (Dane-Partikel) [7,8]. Im Jahre 1974 gelang einem weiteren Forscher namens Robinson der Nachweis von HBV- DNA. Es handelte sich hierbei um eine zirkuläres, doppelsträngiges DNA-Molekül von einer Länge von ca. 0.78 mm [9].

Vier Jahre später gelang es drei unterschiedlichen Forschern aus Frankreich, den USA und aus Schottland zeitgleich DNA des Hepatitis-B-Virus zu klonen. Damit ergab sich auch die Möglichkeit der Herstellung von Viruspartikeln im Labor mittels Gentechnologie, ohne umständliche Extraktion aus infektiösem Material für weitere diagnostische Untersuchungen [10].

Der endgültige Nachweis für das HB-Virus als ursächlichen Erreger des Ikterus konnte erbracht werden, indem experimentell geklonte HBV DNA in die Leber von Schimpansen injiziert wurde. Während es noch immer nicht gelang, Zellkulturen verlässlich mit dem Virus zu infizieren, konnten deutsche Forscher durch diese Injektion eine effektive Virusreplikation und selbst eine akute Hepatitis B initiieren [11].

Doch selbst nachdem Tests für Bluttransfusionen eingeführt worden waren, erkrankten Menschen nach solchen an Hepatitis. Da die zugrundeliegende Ursache nicht bekannt war, nannte man diese Erkrankung lange Zeit Non-A-

non-B Hepatitis. Als nach intensiver Forschung 1988 auch hierfür ein ursächliches Virus erfolgreich isoliert werden konnte, wurde die Erkrankung Hepatitis C genannt [12,13].

1977 wurde erstmals bei Hepatitis B-Infizierten Patienten ein weiteres Antigen festgestellt, welches dann Hepatitis D genannt wurde. Da das Hepatitis D-Virus das HBV-Virus zur Vermehrung benötigt, kann es nur Hepatitis B infizierte Hepatozyten befallen[14–16].

Eine weitere fäkal-oral übertragene Hepatitis-Erkrankung erweckte erstmals Aufmerksamkeit in den 1970er-Jahren in Indien. In einem Selbstversuch mit gepoolten infizierten Stuhlproben infizierte sich ein russischer Wissenschaftler namens M.S.Balayan und konnte anschließend elektronenmikroskopische ein Virus nachweisen, welches Hepatitis E-Virus genannt wurde [17,18].

#### **1.2.1.2. Impfstoff**

1981 wurde ein von Maurice Hilleman entwickelter Impfstoff zugelassen, bei dem das Virus mit Pepsin, Urea und Formaldehyd behandelt wurde. Dieser Impfstoff war der erste, der aus Viruspartikeln (Hepatitis B Oberflächenantigen) hergestellt wurde. Zuvor bestanden die Impfstoffe immer aus kompletten Erregern [19,20]. 1982 konnte das HBs-Antigen erstmals in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* synthetisiert werden [21].

1986 wurde ein rekombinanter Impfstoff gegen Hepatitis B auf dem Markt zugelassen. Die neue Technik eliminierte gleichzeitig alle Verunreinigungen aus anderen Quellen und erlaubte die Produktion großer Mengen des Impfstoffes [22].

## 1.2.2.Vorkommen und Relevanz

Das Hepatitis B Virus kommt ubiquitär vor. Man geht davon aus, dass etwa 240 Millionen Menschen weltweit chronisch mit dem HB-Virus infiziert sind. Etwa 780 000 Personen sterben jährlich an der Infektion. Davon ca. 650 000 durch Folgeerkrankungen wie Zirrhose und HCC nach chronischer Hepatitis B und weitere 130 000 auf Grund einer akuten Hepatitis [23].

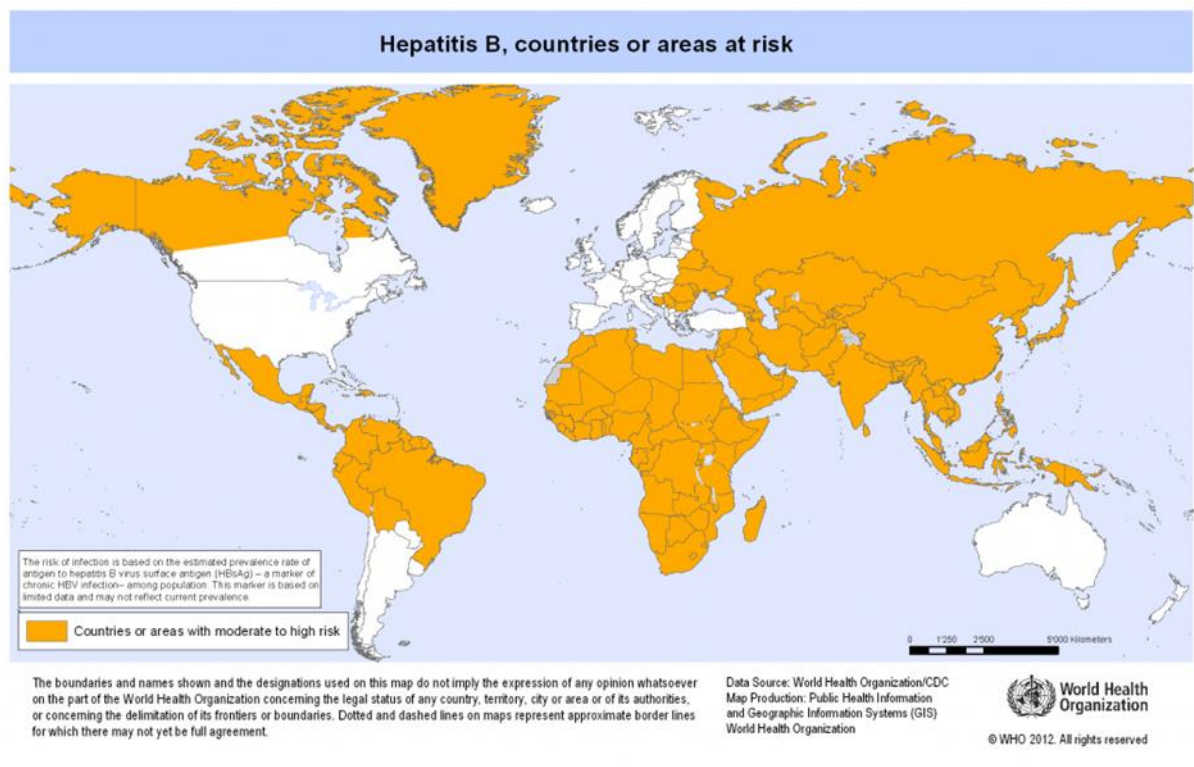


ABBILDUNG 1: Vorkommen von Hepatitis B weltweit. Wiedergegeben mit der Erlaubnis der Weltgesundheitsorganisation, Hepatitis B, Countries or Areas at Risk, Copyright WHO 2012, verfügbar unter: [gamapservr.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global\\_HepB\\_ITHRiskMap.png](http://gamapservr.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepB_ITHRiskMap.png)

Die Rate von HBs Antigen-Trägern variiert zwischen 0,1%-20%. Die höchsten Zahlen findet man in Sub-Sahara Afrika und Ostasien(5-10%). Hoch endemisch ist die Erkrankung jedoch auch im Amazonasgebiet und in den südlichen Teilen von Ost- und Zentraleuropa. Im Mittleren Osten und im indischen Subkontinent liegt die Rate an chronisch-Infizierten bei 2-5%. In Westeuropa und Nordamerika (Inuit-Gebiete ausgenommen) liegt die Infektionsrate unter 1% [23].

Es konnten inzwischen weltweit mindestens neun Genotypen (A bis I) mit bis zu 8% unterschiedlichen Genomsequenzen differenziert werden, welche geographisch unterschiedlich verteilt sind. Bei den Subtypen C und F konnten höhere Raten an HCC gefunden werden als bei den Subtypen B und D. Auch im südlichen Afrika, wo bestimmte Subtypen des Genotyp A vorherrschen, ist die Rate erhöht, wobei hier auch eine Exposition mit Aflatoxinen eine Rolle spielen könnte [24] .

Bei 5 –10% der HBV-infizierten Erwachsenen entwickelt sich eine chronische Verlaufsform, häufig ohne erinnerliche akute Erkrankungsepisode. Hingegen verläuft die Infektion im frühen Kindesalter in ca. 90 % und bei immunkompromittierten Personen in 30 – 90 % chronisch [25]. Hepatitis B ist vor allem in den Entwicklungsländern ein großes Problem, da das Virus dort häufig bereits perinatal oder im frühen Kindesalter übertragen wird und das Risiko einer chronischen Verlaufsform dadurch deutlich erhöht ist [23].

Eine chronische Infektion birgt das Risiko einer Leberzirrhose und der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Man nimmt an, dass weltweit 30% aller Fälle von Leberzirrhose und 53% aller Fälle des hepatozellulären Karzinoms auf Hepatitis B zurückzuführen sind [25].

Das HCC ist die Haupttodesursache unter den malignen Erkrankungen in Subsahara-Afrika [26].

Der handelsübliche Totimpfstoff schützt vor allen Subtypen und auch die antivirale Therapie ist bei allen Genotypen vergleichbar effektiv, weshalb die genotypische Bestimmung in der klinischen Diagnostik keine Rolle spielt [24].

In Industrienationen sind einige Medikamente zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B zugelassen und entsprechend wissenschaftlicher Leitlinien von medizinischen Gesellschaften empfohlen [27]. Eine antivirale Therapie senkt signifikant die Inzidenz des HCC und verbessert das Langzeitüberleben [28]. Dennoch wurden in vielen Ländern mit limitierten Ressourcen bislang keinerlei Leitlinien implementiert und häufig stehen keine Therapieoptionen zur Verfügung. Auf Grund dieser Tatsache gewinnt die präventive Medizin hier besonders an Stellenwert. Obwohl ein großer Anteil der Gesamtzahl von HBV-Transmissionen bereits im Kindesalter stattfindet, bleibt weiterhin ein beträchtlicher Anteil an Personen bis ins Erwachsenenalter ohne Kontakt zu dem Virus und damit weiterhin empfänglich für eine frische HBV-Infektion [29,30].

#### **1.2.2.1 Hepatitis B in Subsahara-Afrika, insbesondere Tansania**

In Tansania zeigte sich bei Blutspendern und Erwachsenen in Dar es Salaam eine Prävalenz von 8.8% beziehungsweise 6% [31,32]. Außerdem legte eine Studie bei Frauen aus einer ländlichen Gegend in Nordost-Tansania dar, dass ein vorangegangener Kontakt zu HBV, unabhängig von einer bestehenden Infektion, mit 74% positiven Ergebnissen für anti-HBc Antikörper häufig war [33].

Die hohe Prävalenz an Hepatitis B Infektionen in Tansania stellt nicht nur für das Gesundheitspersonal ein erhebliches Risiko dar. Auch nicht-immune Patienten sind dem Risiko ausgesetzt, sich durch den Kontakt zu HBV-infiziertem Gesundheitspersonal mit dieser Erkrankung anzustecken. Dies betrifft besonders Situationen, die invasive Prozeduren, wie zum Beispiel eine Operation, beinhalten [34].

Bis dato gibt es keine Berichte in der wissenschaftlichen Literatur über die Hepatitis B Infektion und den HBV-Immunstatus beim Gesundheitspersonal in

Tansania. Auch von anderen Ländern in Subsahara-Afrika sind Studien zur Prävalenz von Hepatitis B und C bei Gesundheitspersonal spärlich.

Eine Studie, das Gesundheitspersonal eines Krankenhauses der Maximalversorgung betreffend, zeigte eine Prävalenz von 2.9% für die chronische HBV-Infektion (positives HBs- Antigen) und 1.3% positive Ergebnisse für HCV-Antikörper [35]. Ziraba et al. fand in einem zentralen Lehrkrankenhaus in Uganda unter Gesundheitspersonal eine Prävalenz der chronischen HBV-Infektion von 8.1% [30]. Aus Nigeria wurde von Ola et al. eine HBsAg Seroprävalenz von 13% bei Gesundheitspersonal berichtet [36].

Die genannten Zahlen veranschaulichen, dass innerhalb Subsahara-Afrikas offensichtlich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Verbreitung viraler Hepatitiden zu verzeichnen sind. Aus diesem Grund ist es wichtig, Daten aus vielen unterschiedlichen Ländern zur Verfügung zu haben, um ein differenziertes Bild der bestehenden Situation zu erlangen.

Davon ausgehend, dass die Prävalenz für Hepatitis B innerhalb des Gesundheitspersonals mindestens dem der Normalbevölkerung entspricht, wären ca. 20-30% dieser Personengruppe weiterhin gefährdet, sich mit HBV zu infizieren. Nicht-immune Gesundheitsmitarbeiter haben durch ihre berufliche Tätigkeit ein hohes Risiko eine Hepatitis B Infektion zu erwerben und würden daher von einer Immunisierung profitieren.

Bisher gibt es jedoch keine nationalen Impfeempfehlungen bezüglich der Hepatitis B für Gesundheitspersonal in Tansania. Allerdings implementierte Tansania 2002 die WHO Strategie einer generellen Hepatitis B Immunisierung für Kinder als Teil des erweiterten Immunisierungsprogramms ( Extended program of immunization, EPI) [37]. Auf Daten der WHO beruhend konnte 2014 die landesweite Hepatitis B- Immunisierung in 184 Ländern eingeführt und eine globale Durchimpfungsrate von 82% erreicht werden [38].

Besonders in Ländern niedrigen Einkommens mit beschränktem nationalem Gesundheitsbudget ist es wichtig, eine möglichst kosteneffektive Strategie zur Implementierung einer präventiven Hepatitis-Immunisierung für gefährdetes

Gesundheitspersonal zu entwickeln. Dabei sollte die hohe Rate an natürlich erworbener Infektion und auch Immunität bei Erwachsenen in endemischen Ländern berücksichtigt werden [39]. Zur Unterscheidung bereits immuner Gesundheitsmitarbeiter von weiterhin für eine Infektion empfänglichen Mitarbeitern sind Labortests unerlässlich. Serologische Bestimmungen sind jedoch sehr teuer und in Ländern niedrigen Einkommens häufig nicht verfügbar. Es sollten daher Methoden gefunden werden, die besser zugänglich gemacht werden können und weniger kosten. Eine stetig wachsende Zahl an Schnelltests für Infektionskrankheiten, darunter auch Hepatitis B, bieten logistische Vorteile zu günstigen Preisen und mit Sensitivitäten und Spezifitäten, die mit Standardmethoden vergleichbar sind [40]. Ein exakter Schnelltest für anti-HBs Antikörper könnte Individuen mit bereits vorhandener Immunität identifizieren, die keine Impfung mehr benötigen. Berücksichtigt man die benötigten logistischen Ressourcen für eine Impfkampagne mit drei aufeinanderfolgenden Impfungen mit jeweils großen Impfabständen und den vergleichsweise hohen Preis der Impfung, erscheint eine zielgerichtete Impfkampagne mit vorhergehender Selektion durch einen Schnelltest kosteneffektiver als eine wahllose Immunisierung aller Personen der Zielgruppe.



## Immunization coverage with 3<sup>rd</sup> dose of HepB vaccines in infants, 2013

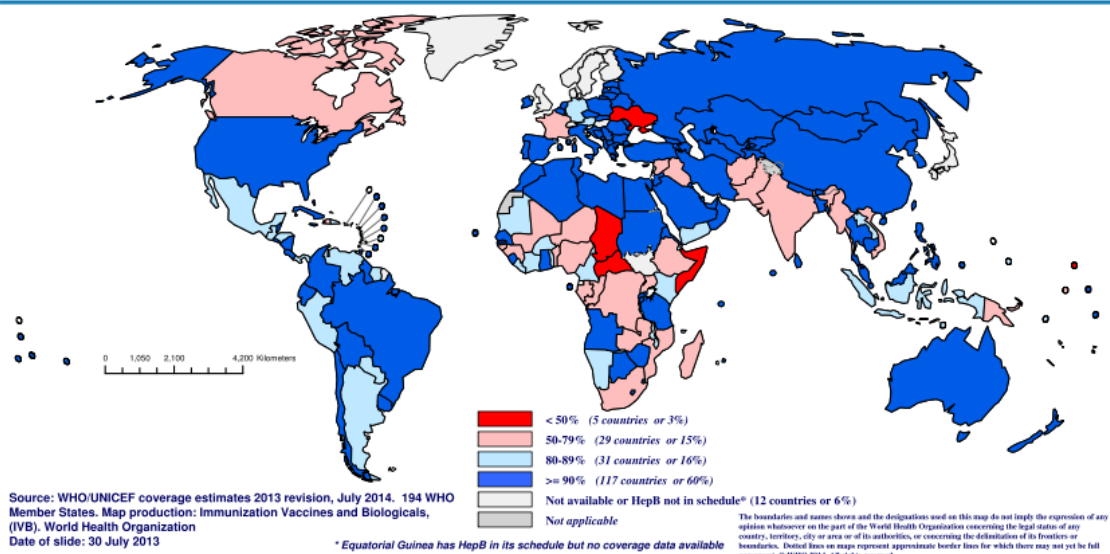


ABBILDUNG 2: Immunsierungsrate mit dritter Dosis der Hep B –Impfung bei Kindern weltweit. Wiedergegeben mit der Erlaubnis der Weltgesundheitsorganisation, Progress towards Global Immunization Goals-2013, Summary presentation of key indicators, Updated July 2014, Copyright WHO 2014, verfügbar unter [www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/slidesglobalimmunization.pdf](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/slidesglobalimmunization.pdf)

### 1.2.3. Eigenschaften und Übertragungswege

Das HB-Virus ist ein kleines (Durchmesser ca. 42nm), behülltes teilweise doppelsträngiges DNA-Virus aus der Familie der Hepadnaviren. Zur Familie

der Hepadnaviren gehören Mitglieder, die unterschiedliche Tierarten befallen, darunter das Waldmurmeltier Hepatitis Virus (WHV), das Erdhörnchen Hepatitis Virus (GSHV), und das Enten-HBV (DuckHBV). Gemeinsam ist ihnen das behüllte Virion mit zirkulärer, teilweise doppelsträngiger DNA und DNA-Polymerasen, die die Lücke in der DNA-Vorlage reparieren können und zusätzlich die Funktion einer reversen Transkriptase besitzen. Hepadnaviren zeigen dabei jeweils eine hohe Artspezifität [41].

Das Hepatitis B-Virus wird über dieselben Wege übertragen wie HIV, allerdings ist es 50-100-mal infektiöser [25]. Außerdem ist es im Stande bis zu 7 Tage außerhalb des Körpers zu überleben, d.h. während dieser Zeit ist es weiterhin fähig ungeschützte Individuen zu infizieren. Die Inkubationszeit beträgt im Durchschnitt 75 Tage ( 30-180 Tage) [23].

Kleine Wunden oder intimer mukokutaner Kontakt machen eine Übertragung von einer hoch infektiösen Person (Virämie über  $10^7$  Viren/ml Plasma) auf andere möglich. Wenn die Virämie unter  $10^5$ /ml liegt, ist eine solche Übertragung praktisch nicht existent. Wenn die Viruspartikel jedoch intravenös verabreicht werden, scheinen weniger als zehn Viruspartikel als Infektionsdosis auszureichen, um eine nachweisbare HBV-Infektion auszulösen [10].

Man kann sich durch Blut- oder Blutprodukte, Samen- und Vaginalflüssigkeiten mit dem Virus infizieren. Die Häufigkeit der Übertragungswege hängt stark vom jeweiligen Land ab. In Entwicklungsländern findet die Übertragung häufig schon perinatal von der infizierten Mutter oder in der frühen Kindheit durch Kontakt mit infizierten Haushaltsgegenständen statt. Weltweit findet die Übertragung vor allem durch ungeschützten Geschlechtsverkehr und intravenösen Drogengebrauch statt. Medizinisches Personal hat ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko, sich mit dem Virus zu infizieren. Das Virus stellt damit eine wichtige berufliche Gefährdung für Gesundheitsmitarbeiter dar [23]. Einige Studien zeigten, dass Gesundheitsmitarbeiter ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko hatten eine Hepatitis B Infektion zu bekommen [29,30]. Den Hauptrisikofaktor stellt der direkte Kontakt mit infektiösem Material dar, insbesondere durch Nadelstichverletzungen übertragenes HBV-infiziertes Blut oder andere HBV-

infizierte Körperflüssigkeiten [39]. Insbesondere das „Recapping“ von Hohladeln scheint das Risiko bei Nadelstichverletzungen zu erhöhen [42]. Andere Studien berichten über ein fehlendes Problembewusstsein für HBV bei Gesundheitsmitarbeitern, was wiederum zu nachlässigem Verhalten hinsichtlich präventiver Maßnahmen (z.B. Benutzung von Einmalhandschuhen) führt [43]. Diese Beobachtung ist konsistent mit anderen Studien, was dafür spricht, dass ungeschulte Mitarbeiter sich potenziell häufiger einer Exposition mit dem Hepatitis B Virus aussetzen [30,44].

#### 1.2.4.Pathogenese und Klinik

Das pathogenetische Geschehen wird hauptsächlich durch die antivirale Immunantwort bestimmt. Sowohl die Elimination des Virus als auch die Pathogenität der Infektion sind zu großen Teilen durch das adaptive Immunsystem verursacht. Damit das Hepatitis B Virus persistieren kann, darf es das Immunsystem entweder nicht induzieren oder muss ihm entweichen bzw. es bekämpfen. Dem angeborenen Immunsystem scheint das Virus zu entweichen, indem es dieses nicht induziert. Weiterhin scheint eine Viruspersistenz durch eine abgeschwächte Immunantwort HBV-spezifischer T-Zellen charakterisiert zu sein. Es zeigte sich, dass einige Viruspartikel regulativ auf die adaptive Immunantwort wirken und somit das Virus Strategien entwickelt hat, auch dem adaptiven Immunsystem zu entgehen [45].

##### **1.2.4.1.Akute Hepatitis B**

In der Regel beginnt die Infektion anfangs mit hoher Virusreplikation, bevor es nach einer beträchtlichen Latenz zur Erkennung durch das Immunsystem kommt. Eine daraufhin heftige T-Zell-Immunantwort unterdrückt die weitere Virusreplikation und eliminiert die erkannten infizierten Hepatozyten, was sich klinisch in einer akuten Hepatitis äußert. Bei akut infizierten Patienten, die das Virus erfolgreich neutralisieren können, ist die T-Zell-Antwort heftig, polyklonal und multispezifisch, während sie bei chronisch infizierten Patienten eher schwach und eng ausgerichtet ist.

Das pathogenetische Potential zytotoxischer T-Lymphozyten (CTL) bei der akuten Virushepatitis konnte in einer Studie von Chisari et al. demonstriert werden, indem durch den Transfer von HBsAg-spezifischen CTL in HBV-transgene Mäuse eine schwere nekroinflammatorische Lebererkrankung induziert wurde.

Bei niedriger Infektionsdosis kann es zu einer Immunantwort kommen, solange nur wenige Hepatozyten befallen sind. In dieser Situation fällt die klinische Symptomatik nur sehr milde aus.

Antikörper gegen die Virushülle (anti-HBe Antikörper) scheinen eine entscheidende Rolle in der Viruselimination zu spielen, indem sie freie Viruspartikel komplexieren und damit die Anheftung und Aufnahme in weitere bisher nicht-infizierte Hepatozyten verhindern. Anti-HBs Antikörper hingegen scheinen eher die Virusausbreitung, ausgehend von wenigen verbleibenden infizierten Hepatozyten, nach Abklingen der Infektion zu verhindern [45].

Klinisch manifestiert sich die akute Hepatitis im präikterischen Stadium mit Allgemeinsymptomen wie Krankheitsgefühl, Inappetenz, Erbrechen und Bauchschmerzen. In 10 % der Fälle kommen Fieber, Exantheme, Arthralgien und Myalgien hinzu, selten ein Guillain-Barré-Syndrom. Den Symptomen zugrundeliegend sind Effekte zirkulierender Immunkomplexe durch Antikörperbildung. Die initialen Beschwerden bessern sich nach ca. 1-2 Wochen bei Einsetzen des Ikterus mit Bilirubinurie, Aufhellung des Stuhls und

Gelbsucht an Haut und Skleren. Sowohl Leber als auch Milz können vergrößert sein [46].

#### **1.2.4.2.Chronische Hepatitis B**

Eine chronisch persistente Infektion zeichnet sich durch eine schwache adaptive Immunantwort aus. Man geht davon aus, dass es zu Beginn der Infektion zu keinem effizienten CD4 T-Zell-Priming gekommen ist und daraus resultierend zu einer sowohl qualitativ als auch quantitativ unzureichenden CD8-T-Zell Antwort.

Bei einer persistierenden Infektion kommt es zu einer chronischen Leberzellschädigung, Entzündung und DNA-Schädigung der betroffenen Zellen und damit zur Deregulation von Kontrollgenen, welche in der Summe sukzessive zu Zirrhose und dem hepatozellulären Karzinom führen [45].

Die Klinik ist abhängig von der bereits eingetretenen Leberschädigung (s. Leberzirrhose).

#### **1.2.4.3.Okkulte Hepatitis B**

Eine okkulte Infektion wird häufig definiert als das Vorliegen von HBV-DNA ohne HBs-Antigen und ohne die Präsenz von Antikörpern außerhalb des diagnostischen Fensters der Akutphase. Diese Konstellation konnte bei Personen mit HCC, gesunden Hepatitis B-Trägern, ausgeheilter HBV-Infektion und chronisch Hepatitis C-Infizierten gefunden werden [47].

### 1.2.5.Diagnostik

Diagnostisch werden vor allem Antigene des Virus und dagegen gebildete Antikörper genutzt. Da sich eine Virusanzucht sehr schwierig gestaltet, wird zur Beurteilung der Infektiösität oder Kontamination von Blutkonserven ein direkter Virusnachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) auf Virus-DNA genutzt [48]. HBs-Antigen ist generell ein Marker für eine bestehende Infektion. Anti-HBc Antikörper erscheinen nach einer akuten Hepatitis oder einer inapparent verlaufenen Infektion. Ist das HBs Antigen nachweisbar, jedoch keine anti-HBc Antikörper, besteht eine akute Infektion. In dieser Situation besteht die Möglichkeit der Ausbildung einer chronischen Infektion, es ist jedoch zu jedem Zeitpunkt eine spontane Ausheilung der Infektion möglich. Ist die Hepatitis B-Infektion komplett immunologisch kontrolliert, verschwindet das HBs-Antigen und stattdessen finden sich zusätzlich zu den anti-HBc Antikörpern auch anti-HBs als Zeichen einer erworbenen Immunität. Chronifiziert die Infektion, bleiben HBs-Antigen und anti-HBc in der Regel positiv [49].

Durch den Parameter anti-HBc Immunglobulin M kann ein Verdacht einer akuten, kürzlich erworbenen Hepatitis weiter bestärkt werden, jedoch lässt sich auch dieser Parameter teilweise bei chronischen Infektionen nachweisen.

Besonders während der initialen Infektionsphase ist auch das HBe-Antigen positiv. Es ist ein Marker für eine hohe Replikationsrate und zeigt an, wie infektiös Blut und Körperflüssigkeiten des Betroffenen sind [23]. Im Verlauf kann es zu einer Serokonversion von HBe-Antigen zu anti-HBe Antikörpern kommen, was prognostisch günstig ist und im Umkehrschluss auf eine niedrige Virusreplikationsrate hindeutet [24].

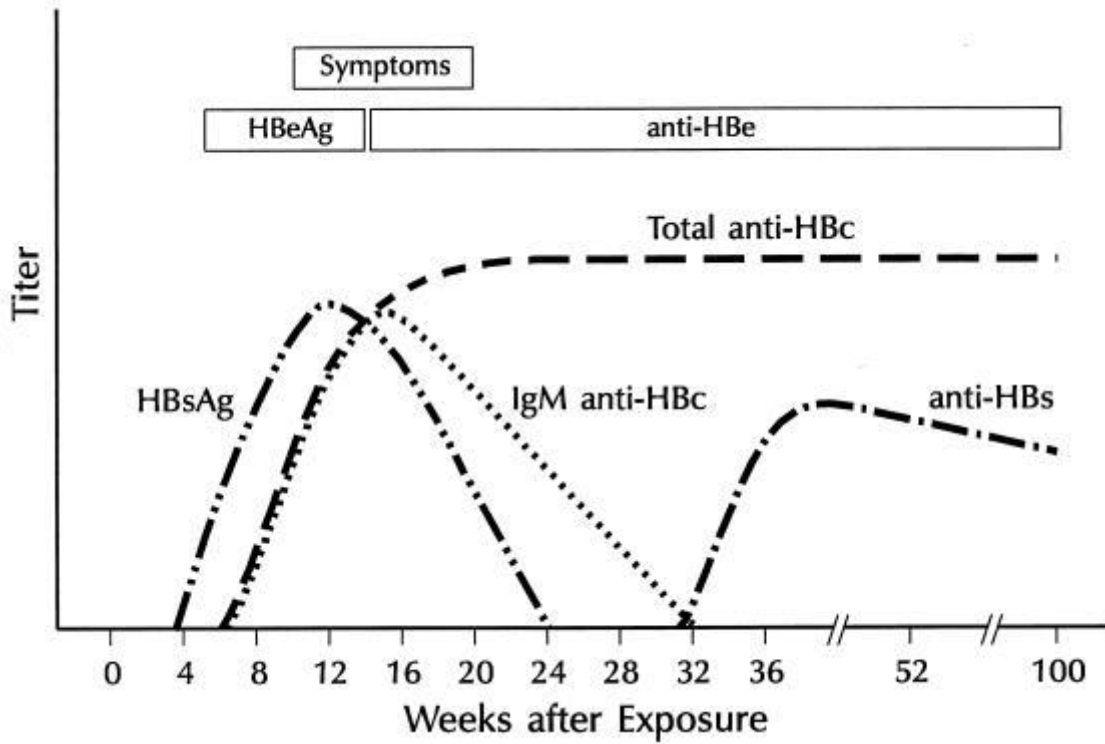


ABBILDUNG 3 Verlauf einer akuten Hepatitis B mit Ausheilung [50]. Wiedergegeben mit Erlaubnis der American Society of Microbiology, Copyright 1999.

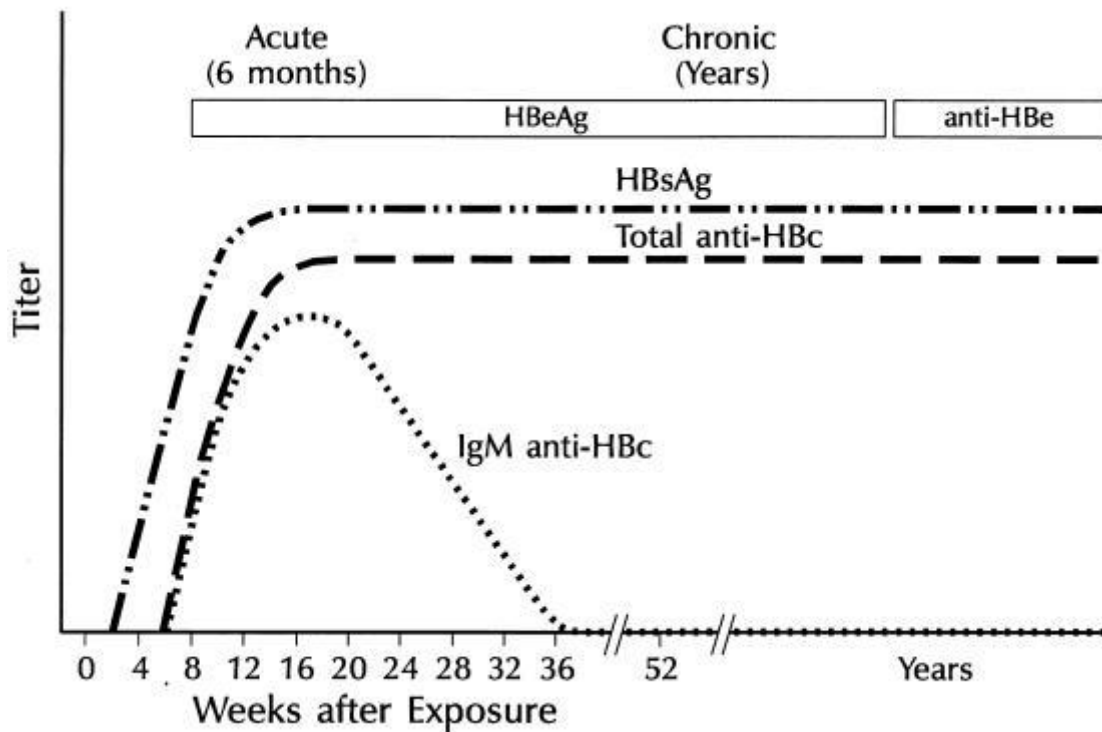


ABBILDUNG 4: Verlauf einer chronischen Hepatitis B [50]. Wiedergegeben mit Erlaubnis der American Society of Microbiology, Copyright 1999.



### **1.2.5.1 Schnellteste**

Der Stellenwert von Schnelltesten steigt weltweit zunehmend an. Besonders in Regionen mit wenig Ressourcen und schwierigen Lagerungsbedingungen bieten diese Testmöglichkeiten eine gute Alternative zu herkömmlichen Nachweisverfahren.

Für die herkömmlichen Nachweisverfahren werden teure Geräte benötigt, welche regelmäßig gewartet werden müssen und für die es spezielle Reagenzien erfordert. Außerdem muss das Personal speziell geschult werden und es muss regelmäßige Fortbildungen zur Qualitätssicherung geben.

Schnellteste sind dagegen in der Regel einfach zu handhaben und erfordern wenig bis kein zusätzliches Material zur Durchführung.

Bezüglich der Hepatitis B gibt es bereits einige Schnelltest-Devices zum Nachweis des HBsAg, welche weltweit bereits vielerorts etabliert sind und gute Ergebnisse zeigen [51–53]. Mit diesen Tests kann, wie bereits erläutert, eine aktive Hepatitis B-Infektion nachgewiesen werden. Okkulte Infektionen oder ausgeheilte Infektionen bleiben jedoch unerkant.

Inzwischen existieren auch weitere Schnelltests zur Detektion von anti-HBs. Bei positivem Testergebnis ist von einer bestehenden Immunität auszugehen. Besonders in hochendemischen Ländern mit einer hohen Rate an natürlich erworbener Immunität ist dies eine sehr hilfreiche Information. Weiterhin kann dieser Test nach Immunisierung einen Impferfolg nachweisen. Nur wenige Tests haben jedoch eine Zulassung und bisher gibt es noch keine Implementierung in nationale oder internationale Empfehlungen [51,54,54].

### 1.2.6. Therapie

Auf Grund der hohen Spontanheilungsrate stellt die akute Hepatitis B in der Regel keine Therapieindikation dar. Hierbei sind Maßnahmen zur Symptomlinderung und zum Elektrolytausgleich nach Erbrechen und Diarrhö wichtig. Wenn jedoch Anzeichen einer Einschränkung der Lebersynthese bestehen, sollten diese Patienten antiviral behandelt und bei schwerem Verlauf frühzeitig in einem Transplantationszentrum betreut werden [55].

Eine chronische Infektion kann mit antiviral wirksamen Medikamenten behandelt werden, die die Krankheitsprogression zur Zirrhose verlangsamen und die Inzidenz eines hepatozellulären Karzinoms verringern [23]. Ziel der Therapie ist die Morbidität und Mortalität der Erkrankung zu senken, eine dauerhafte Suppression der HBV-DNA und langfristig eine Serokonversion von HBs-Antigen zu anti-HBs Antikörpern zu erreichen. In Deutschland wird die Indikation abhängig von der Höhe der Virusreplikation, des Entzündungs- und Fibrosegrades und der Transaminasenaktivität im Serum gestellt. Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung sollten dabei unabhängig von der Viruslast eine konsequente antivirale Therapie erhalten.

Eine Behandlung mit pegyliertem Interferon  $\alpha$  für 6-12 Monate wird durchgeführt, wenn günstige Prädiktoren zur Ausheilung vorliegen. Diese sind deutlich erhöhte Transaminasen (mindestens 2fach), eine Viruslast  $<10^5$  IU/ml und das Vorliegen von Genotyp A.

Alternativ gibt es die Möglichkeit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga einzusetzen. Sie werden je nach Viruslast, Vorbestehen einer Leberzirrhose, Komorbidität und Vortherapie ausgewählt. Ein Therapieansprechen sollte hier nach 6 Monaten eintreten und die Viruslast nach einem Jahr unter der Nachweisgrenze liegen [55].

Die WHO empfiehlt den Einsatz von Tenofovir oder Entecavir, da diese Medikamente die Infektion sehr potent unterdrücken, ein günstiges Nebenwirkungsspektrum aufweisen und nur einmal täglich eingenommen werden müssen. Weiterhin sind bei diesen Optionen bisher nur selten Resistenzen aufgetreten. Die zuvor häufig eingesetzten Substanzen Lamivudin und Adefovir werden aufgrund von zunehmender Resistenzen nicht mehr als First-Line-Therapie empfohlen.

Bei den meisten Menschen mit chronischer Hepatitis B heilt die Infektion unter der Behandlung jedoch nicht aus, weshalb die Therapie in diesem Fall lebenslang fortgeführt werden muss. Der Gebrauch von Interferon-Injektionen zur Behandlung einer Hepatitis B-Infektion ist in einkommensschwachen Ländern auf Grund der hohen Kosten und der notwendigen Überwachung wegen des starken Nebenwirkungspotentials nicht realisierbar.

Der Zugang zu Diagnostik und Therapie ist in vielen Ländern mit limitierten Ressourcen weiterhin begrenzt und die Diagnose wird erst im Stadium einer fortgeschrittenen Lebererkrankung gestellt. Das hepatozelluläre Karzinom schreitet schnell voran, aufgrund der eingeschränkter Therapiemöglichkeiten ist das Outcome in der Regel schlecht und die Betroffenen sterben innerhalb von Monaten nach der Diagnosestellung [23].

In wohlhabenderen Ländern können chirurgische Maßnahmen und Chemotherapie das Leben verlängern.

Als letzte Option verbleibt die Lebertransplantation bei Patienten mit Leberzirrhose, jedoch mit unterschiedlich guten Erfolgsaussichten [23].

### 1.2.7.Prävention

Seit 2006 ist in Deutschland und vielen anderen Ländern die Untersuchung von Blutprodukten auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) und auf Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen (Anti-HBc) vorgeschrieben, um eine iatrogen verursachte Übertragung möglichst zu verhindern [56].

Weiterhin existiert seit 1982 ein wirksamer Impfstoff gegen Hepatitis B [57]. Die Impfung schützt zu >95% vor dem Erwerb einer Infektion und damit auch vor der Ausbildung einer chronischen Infektion [23]. Da die HBV- Infektion einen entscheidenden ursächlichen Beitrag zur Entstehung eines Leberkarzinoms darstellt, kann die Prävalenz des HCC durch eine Immunisierung deutlich reduziert werden. Ferner ist Hepatitis B damit die erste impfpräventable sexuell übertragbare Erkrankung, gefolgt von den humanen Papillomaviren [58].

Am effektivsten ist die Impfung bereits in den ersten 24h nach der Geburt, um perinatale Infektionen zu verhindern. Dieser Infektionsweg ist besonders in hochendemischen Ländern entscheidend für die hohe Rate an chronischen Infektionen [59].

Das Robert-Koch-Institut empfiehlt die erste Impfung sogar innerhalb der ersten 12h nach Geburt durchzuführen, dies ist in Entwicklungsländern jedoch nicht realisierbar [57].

Nach WHO-Angaben ist ein initialer Titer von  $\geq 10$  IE/l nach durchgeführter Immunisierung bereits ausreichend protektiv. Da es jedoch methodische Unsicherheit der gängigen Testmethoden im Bereich  $\pm 10$  IE/l gibt, empfiehlt die ständige Impfkommision (STIKO) einen Titer von  $\geq 100$  IE/l [23].

Grundimmunisiert werden sollten nach Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts daher alle Kinder, Personen mit beruflichem Infektionsrisiko (Blutkontakt, Kontakt mit infizierten Mitmenschen), intravenös Drogenkonsumierende, Personen mit häufig wechselnden Partnern, Familienangehörige und Lebenspartner HBsAg-positiver Personen, Patienten die häufig eine

Bluttransfusion benötigen, Reisende in hochendemische Länder und Transplantationskandidaten vor Transplantation und Patienten mit chron. Lebererkrankungen und Dialysepatienten. [25].

Die WHO empfiehlt seit 1992 in der Resolution WHA.45.17 die Hepatitis B-Impfung weltweit in Impfprogramme für Kinder zu integrieren [57].

Eine präventive Impfung für Gesundheitsmitarbeiter ist in einigen Ländern Standard, jedoch in vielen Ländern mit limitierten Ressourcen bisher noch nicht eingeführt [60,61].

Der Impfstoff besteht aus einem kleinen sphärischen HBs-Partikel. Zunächst wurde er aus dem Plasma von chronisch infizierten Patienten extrahiert und mit Formalin und Hitze inaktiviert. Dieser Impfstoff wurde erstmals in den USA und in Frankreich produziert und 1982 zugelassen. Heute wird er vor allem in Korea, China, Vietnam, Myanmar, Indien hergestellt. In Nordamerika und Westeuropa wird heutzutage das Verfahren der rekombinanten DNA-Verfahren aus Hefe (*S. cerevisiae*) oder aus Säugetierzellen (Chinesische Hamster-Ovarialzellen) benutzt, um den Impfstoff herzustellen. Hierbei wird das S-Gen des Virus geklont und isoliert, in ein Plasmid inseriert, welches dann den oben genannten Zellen eingesetzt und anschließend von der jeweiligen Zelle produziert wird. Der Vorteil dieses Verfahrens ist eine kürzere Herstellungszeit (12 statt 65 Wochen), eine Übereinstimmung der Chargen und die ständige Verfügbarkeit von Material. Die Herstellung dieses Impfstoffes ist hingegen deutlich teurer. Obwohl der Preis für die Kinderdosis der Impfung in Entwicklungsländern unter 1 \$ liegt, scheint die Finanzierung weiterhin das größte Hindernis einer weltweiten Immunisierung zu sein.

Neben Einzelimpfstoffen stehen auch Kombinationsimpfstoffe mit Hepatitis A, MMR, DTP oder HiB zur Verfügung und werden besonders bei der Immunisierung von Kindern verwendet. Auch eine passive Immunisierung (HBIG) zur Postexpositionsprophylaxe von Personal im Gesundheitswesen ohne ausreichenden Schutz nach Kontakt mit potentiell infektiösem Material und bei Neugeborenen HBs-positiver Mütter ist möglich. Als

Präexpositionsprophylaxe ist die Gabe von HBIG nur bei Non-Respondern oder Patienten mit Immundefekt zu rechtfertigen, da die aktive Impfung einen längerfristigen Schutz bietet und weniger kostet. Durch eine serologische Bestimmung des anti-HBs Antikörpertiters kann der Impfschutz bestätigt beziehungsweise überprüft werden [62].

### **1.2.7.1. Defizite des Impfstoffes**

Obwohl der bisher entwickelte Impfstoff gute Protektionsraten zeigt, ließe sich der Impfschutz durch Berücksichtigung einiger Faktoren noch weiter verbessern. Während bei gesunden Kindern und Adoleszenten Seroprotektionen von 99% erreicht werden, liegen die Rate an Non-Respondern bei Erwachsenen bei 5-7% und kann unter ungünstigen Umständen auf 70% steigen. Es gibt zahlreiche Risikofaktoren für ein Nicht-Ansprechen, z.B. männliches Geschlecht, hohes Alter, Übergewicht, Rauchen und immunsupprimierende Umstände wie Diabetes oder Hämodialyse [49,63,64].

Weiterhin existieren Escape-Mutationen des HBs-Antigens bei chronisch infizierten Patienten. Kinder solcher Mütter können durch eine perinatale Impfung nicht vor einer Infektion geschützt werden. Klinisch inapparente Infektionen bei Immunisierten werden häufig als unbedenklich angesehen. Solche Infektionen können jedoch eine Gefahr für die Sicherheit von Bluttransfusionen und Organtransplantationen darstellen. Weiterhin ist denkbar, dass sie als okkulte Infektionen persistieren und im Falle einer Immunsuppression reaktivieren. Bei der bisherigen Impfung beruht die Wirkung auf einer Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das Oberflächenantigen HBs und eines B-Zell-Gedächtnisses. Es gab bereits Bestrebungen ein weiteres Protein in den Impfstoff zu integrieren, welches hoch konserviert in einigen Genotypen vorliegt und den wichtigsten Anheftungspunkt für das Virus darstellt [49].

Inzwischen wurden Impfstoffe der dritten Generation entwickelt. Durch die Integration zweier weiterer Oberflächenantigene (präS1 und präS2-Antigen) zusätzlich zu dem bisher verwendeten S-Antigen des Virus wird eine deutlich gesteigerte Immunantwort und auch bei bisherigen Non-Respondern und Immunsupprimierten eine gute Immunantwort hervorgerufen. Außerdem sind deutlich geringere Impfdosen zur erfolgreichen Immunisierung notwendig. Das Impfschema verhält sich genauso wie die bisherigen Impfstoffe. Derzeit ist in Israel und einigen Ländern Afrikas, Asiens und Osteuropas der Impfstoff „Sci-B-Vac<sup>TM</sup>“ zugelassen [65–67].

## **1.3.Hepatitis C**

### **1.3.1.Geschichte**

Man stellte fest, dass auch nach der Einführung von Screening-Verfahren auf Hepatitis B vor Transfusionen weiterhin gehäuft Hepatitiden auftraten, ohne dass eine bisher bekannte Virusinfektion vorlag. Bis 1988 nannte man diese Erkrankung Non-A-non-B-Hepatitis und verdächtigte schon damals ein weiteres bisher unentdecktes infektiöses Agens [68]. Nach langjähriger intensiver Forschung konnte man in den USA 1988 bei den NANBH-Patienten das ursächliche Virusgenom entschlüsseln. Es handelte sich hierbei um ein pathogenes RNA-Molekül, welches für das NANBH-Antigen codierte [12,13].

Man konnte in verschiedenen Teilen der Welt Antikörper gegen das neu entdeckte Hepatitis C-Virus nachweisen und identifizierte das Virus hiermit als Hauptverursacher der posttransfusionsassoziierten Hepatitiden weltweit [69].

Eine Antikörperbestimmung auf HCV konnte nun bei vielen Patienten eine Infektion detektieren und als Screening-Methode vor Transfusionen benutzt werden, um weitere Infektionen zu verhindern.[70]. Seit 1990 werden Bluttransfusionen auf Hepatitis C-Antikörper untersucht und seit 1999 wird in Deutschland zusätzlich auf HCV-RNA mittels Nukleinsäure-Amplifikationstest gescreent [71].



### 1.3.2. Vorkommen und Relevanz

Schätzungsweise gibt es aktuell 130-150 Millionen Menschen mit chronischer HCV Infektion auf der Welt. Es sterben jedes Jahr ca. 350 000 bis 500 000 Menschen an Hepatitis C-assoziierten Erkrankungen [72],[73].

Es gibt verschiedene HCV-Genotypen (1a/b, 2a/b, 3a/b, 4, 5, 6) und über 100 Subtypen. Der Genotyp 1 ist der am häufigsten vorkommende Typ (46%), gefolgt von Genotyp 3 (22%), 2 und 4 (jeweils 13%) [73].

Die weltweite Verteilung der Genotypen zeigt deutliche Unterschiede in der regionalen Verteilung: Während der Genotyp 1 vor allem Australasien, Europa, Südamerika und Nordamerika dominiert (53-71% aller Fälle), zeigt Genotyp 2 eine weltweite Verbreitung (10-30%), besonders in Japan und Norditalien. Genotyp 3 ist besonders im asiatischen Bereich für 40% der Infektionen verantwortlich. Der Genotyp 4 ist der häufigste Typ in Nordafrika (71%) und Mittlerem Osten. Wenn man Ägypten aus der Rechnung ausschließt, ist der Genotyp 4 jedoch nur noch für 34% der Infektionen in dieser Gegend verantwortlich. Genotyp 5 und 6 sind selten: Genotyp 5 kommt in Südafrika, Genotyp 6 in Hong Kong/ Süd-Ost-Asien vor [73,74].

Eine Mehrfachinfektion ist möglich und auch eine abgelaufene Infektion bietet keinen Schutz vor Reinfektion [72].

Mit Abstand am höchsten ist die Prävalenz der Hepatitis C mit 14.7% in Ägypten, nachdem dort unter anderem bei Kampagnen zur Therapie der Bilharziose mit unsauberen Spritzen Injektionen verabreicht wurden. Dies stellt den weltweit bisher größten bekannten Zwischenfall einer iatrogen übertragenen Infektion dar [75]. Prozeduren, bei denen nachweislich Hepatitis C-Infektionen iatrogen verursacht wurden, sind zum Beispiel verschiedene Präventions- und Therapieinterventionen in Ägypten [75,76] und die Injektion

einer Anti-D-Immunprophylaxe schwangerer Frauen in der ehemaligen DDR [77].

### 1.3.3. Eigenschaften und Übertragungswege

Das Hepatitis C-Virus ist ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren mit starker genetischer Variabilität. Übertragen wird es vor allem durch Blut oder Blutprodukte [72]. Nachdem die Hepatozyten infiziert wurden, verändert das Virus die Wirtszellen morphologisch. Dieser sogenannte zytopathogenetische Effekt erfolgt vor allem in Form von Ausbildung mikrotubulärer Strukturen und von intraplasmatischem Antigen.

Obwohl die virusspezifische Immunantwort eine geringere Rolle in der Pathogenese spielt als bei der HBV Infektion, ist sie auch hier mit ausschlaggebend. Dabei ist auf den infizierten Zellen eine vermehrte Expression von MHC-I Molekülen zu beobachten und es erfolgt eine Infiltration durch CD8<sup>+</sup>-zytotoxische T-Lymphozyten [48]. Andererseits scheint eine protektive Immunantwort aber eine Chronifizierung der HCV-Infektion zu verhindern. Dabei sind vor allem Stärke und Dauer spezifischer CD8<sup>+</sup>-T-Zellantwort und T-Helferzellantwort in der frühen Phase der Infektion ausschlaggebend für die Elimination oder Persistenz des Virus [78].

Der häufigste Risikofaktor für eine Transmission in den Industriestaaten ist der intravenöse Drogengebrauch und bis 1990 die Bluttransfusion. Eine Übertragung kann aber auch durch Transfusionen von Blut und Blutprodukten, Organtransplantationen, durch Benutzen unsauberer beziehungsweise unzureichend sterilisierten Injektions- oder OP-Besteck oder Nadelstichverletzungen in der medizinischen Versorgung geschehen [72]. In anderen Körperflüssigkeiten kann das Virus zwar nachgewiesen werden, die Virustransmission ist allerdings unwahrscheinlich [79].

Hepatitis C wird nicht über Muttermilch, Essen, Wasser oder flüchtigen Kontakt wie Küssen, Umarmen und das Teilen von Essen und Trinken mit einer infizierten Person übertragen.

Welche Übertragungswege und welche Risikofaktoren in bestimmten Ländern vorherrschend sind, ist bis heute noch unzureichend geklärt.

Die Identifizierung von Übertragungsrisiken ist essentiell für die Entwicklung von gezielten Präventionsstrategien auf nationaler Ebene. Epidemiologische Studien auf der ganzen Welt haben gezeigt, dass der Anteil an potentiellen Übertragungsrisiken wie medizinischen Eingriffen, Injektionen inner- und außerhalb des med. Bereichs, Tätowierungen und Skarifikationen sehr unterschiedliche geographische Verteilungen haben [80–82].

#### 1.3.4.Klinik und Diagnostik

Die Inkubationszeit für Hepatitis C bewegt sich zwischen 2 Wochen bis 6 Monaten. 80% entwickeln initial keine Symptome. Akut symptomatische Personen entwickeln Fieber, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit mit Erbrechen, Oberbauchschmerzen, dunkel verfärbten Urin, grau entfärbten Stuhl, Gelenkschmerzen und einen Ikterus. 75-85 % der neu infizierten Personen entwickeln eine chronische Hepatitis und 60-70 % davon eine chronische Lebererkrankung. Davon wiederum entwickelt sich in 5-20 % eine Zirrhose, 1-5 % sterben an einer Leberzirrhose oder an HCC. Bei 25% der Fälle mit HCC liegt ursächlich eine Hepatitis C-Infektion zu Grunde [72].

Zusätzlich gibt es aber auch zahlreiche extrahepatische Manifestationen, die mit einer Hepatitis C Infektion assoziiert sind: Eine starke Assoziation der Hepatitis C mit nachweislichem Pathomechanismus konnte zur Kryoglobulinämie mit Vaskulitiden verschiedener Organe und zu lymphoproliferativen Erkrankungen, insbesondere den Non-Hodgkin-Lymphomen, gesehen werden. Deutliche Assoziationen sah man auch zu dermatologischen Erkrankungen wie der Porphyria cutanea tarda oder dem

Lichen ruber planus und endokrinologischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus Typ II. Darüber hinaus wird auch bei nephrologischen und rheumatologischen Krankheitsbildern ein Zusammenhang mit einer Hepatitis C Infektion angenommen. Eine antivirale Therapie führt häufig zu einer Besserung der beschriebenen Krankheitsbilder. Gelegentlich ist zuvor eine immunsuppressive Therapie zur Beherrschung der Krankheitsaktivität notwendig [83].

Häufig wird die Diagnose einer Hepatitis C erst im Stadium einer chronischen Infektion gestellt, da die akute Infektion in zahlreichen Fällen asymptomatisch verläuft [72]. HCV-Antikörper werden nach 1-5 Monaten positiv. Die Präsenz von HCV-Antikörpern sagt aus, dass die Person mit dem Virus in Kontakt war. Ob eine bestehende Infektion vorliegt, kann allerdings nur durch die Bestimmung der HCV-RNA geklärt werden.

### 1.3.5. Therapie & Prävention

In Deutschland sind für Blutprodukte aktuell folgende Tests vorgeschrieben: Untersuchung auf HCV-Antikörper und auf HCV-RNA. Somit erfolgt für HCV ein Antikörpernachweis und ein direkter Virusnachweis [56].

Nachdem die Forschung sehr lange keine neuen Erkenntnisse bezüglich neuer wirksamer Medikamente gegen Hepatitis erzielte, bricht nun eine neue Ära an Therapieoptionen an. Es wurden neue Medikamente entwickelt und in vielen Ländern auch bereits zur Behandlung der HCV-Infektion zugelassen, welche die Therapie revolutionieren. Diese Substanzen sind im Vergleich zu den bisher verwendeten Medikamenten direkt antiviral wirksam (DAAs), zeigen im Vergleich zur bisherigen interferonhaltigen Therapie deutlich weniger Nebenwirkungen und versprechen erheblich bessere Heilungschancen. 2011 wurden die ersten zwei NS3/4A HCV Proteaseinhibitoren Boceprevir und

Telaprevir jeweils in Kombination mit PEG-IFN plus Ribavirin von der FDA anerkannt [84]. Inzwischen werden diese Medikamente in Deutschland schon nicht mehr verwendet und eine interferonhaltige Therapie auf Grund der verbesserten Alternativtherapien und der hohen Nebenwirkungsrate nicht mehr empfohlen. Die neuen Therapieoptionen sind jedoch sehr teuer und stehen daher auch in Industrieländern nicht für jeden erkrankten Menschen zur Verfügung [85].

Insgesamt sind dies sehr erfreuliche Nachrichten für alle Personen, die aktuell Zugang zu diesen neuen Therapieoptionen haben. Diese vielversprechenden Therapieregime stehen zwar Ländern wie Deutschland zur Verfügung, leider aber häufig nicht den Hauptprävalenzländern für Hepatitis C. Hier fehlt es häufig nicht nur an Geldern für die Therapie, bereits eine adäquate Diagnostik ist unerschwinglich. Derzeit steht die WHO mit verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen in Verhandlung, um sowohl Diagnostik als auch Therapie für Länder mit niedrigerem Einkommensniveau in der Zukunft zu gewährleisten [86].

## **1.4. Leberzirrhose und HCC**

### **1.4.1. Leberzirrhose**

Die Leberzirrhose ist die gemeinsame Endstrecke vieler unterschiedlicher Lebererkrankungen. Die ätiologischen Faktoren sind identisch mit denen des HCC (s.unten). Definiert wird sie durch den Umbau des Leberparenchyms durch knotige Leberzellregenerate und Vernarbung unter Aufhebung der physiologischen Läppchenstruktur nach ausgedehnten Parenchymverlusten [46].

Pathogenetisch kommt es durch verschiedene Prozesse wie entzündliche Veränderungen, direkte Zellschädigung und intrahepatische Perfusionsstörungen zum Untergang von Hepatozyten und anschließend zu bindegewebigen Reparaturvorgängen. Dies führt zu einer progredienten Funktionseinschränkung und Ausfall der normalen Leberfunktion mit mangelhafter Synthese von Gerinnungsfaktoren, Harnstoff, Transportproteinen und Gallensäuren. Hieraus resultiert unter anderem eine gesteigerte Insulinresistenz (hepatogener Diabetes mellitus) und eine verminderte Vitamin-D-Aufnahme (hepatische Osteodystrophie). Eine weitere Folge ist, dass Arzneimittel schlechter metabolisiert werden und akkumulieren.

Durch den anatomischen Umbau mit fibröser Umschnürung bzw. Kompression von Gefäßen und Rarefizierung der Lebersinusoide, aber auch durch funktionelle Mechanismen kommt es zur portalen Hypertension.

In den fibrösen Septen entstehen Gefäßbrücken, die zu einem intrahepatischen portokavalen Shunt und damit zur Minderdurchblutung der Leber führen. Hauptlokalisationen für extrahepatische portocavale Shunts sind der gastroösophageale Übergang, das Rektum, die linke Nierenvene, das

Zwerchfell und die Vorderwand des Abdomens (via V. umbilicalis). Jede dieser Kollateralen ist von systemischer Bedeutung, da sie nicht-entgiftetes Blut aus der Pfortader in den großen Kreislauf leitet. Lokale Hauptkomplikation sind Varizenbildungen der Kollateralen im Ösophagus und Fundus. Eine Blutung an diesen Lokalisationen ist eine häufige Todesursache von Zirrhotikern. Weitere Komplikationen der portalen Hypertension sind Aszites und Splenomegalie, die zum Hypersplenismus führen kann [46].

Klinisch manifestiert sich die Leberzirrhose primär mit Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Konzentrationsmangel, Anorexie und bei Cholestase mit Pruritus. Etwa 20 % der Patienten sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei. Gelegentlich bestehen Oberbauchschmerzen und Vergrößerung des Bauchumfangs durch den Aszites.

Leberhautzeichen sind Teleangiectasien, Palmar- und Plantarerythem, Cheilosis („Lacklippen“), Lackzunge, Facies cirrhotica (gelblich, grau-fahl) Weißnägel und Ekchymosen.

Unter anderem durch Akkumulation von Steroidhormonen, insbesondere von Östrogenen, kommt es zu primärer Hodenatrophie, Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie und Verlust der Bauchdecken- und Achselbehaarung.

Komplikationen der fortgeschrittenen Lebererkrankung sind das hepatorenale Syndrom und die hepatische Enzephalopathie. Das hepatorenale Syndrom ist eine potentiell reversible Nierenfunktionsstörung durch renale Vasokonstriktion mit konsekutiv verringerter Nierenperfusion. Bei der hepatischen Enzephalopathie handelt es sich um eine zentralnervöse Funktionsstörung, die durch Kumulation verschiedener toxischer Stoffe, insbesondere Ammoniak, entsteht [46].

Zur Einschätzung der Leberfunktion und der Abschätzung der Prognose des jeweiligen Patienten dient die Child-Pugh-Klassifikation. Bei Child A entspricht die 1-Jahres-Überlebensraten denen der Normalbevölkerung, bei Child B liegt die 1-Jahres-Überlebensrate nur noch bei ca. 80% und bei Child C bei etwa 40%. Die Child-Pugh-Kriterien setzen sich aus verschiedenen

Leberfunktionsparametern und klinischen Kriterien zusammen. Hierzu zählen die Albumin- und Bilirubin-Konzentration, der Quick-Wert und klinisch die Menge an Aszites und das Vorliegen und Stadium einer hepatischen Enzephalopathie [87].

**Child A:** 5-6 Punkte; **Child B:** 7-9 Punkte; **Child C:** 10-15 Punkte

| Punkte                                     | 1     | 2                   | 3                         |
|--|-------|---------------------|---------------------------|
| <b>Albumin Konzentration i.S. (g/dl)</b>   | >3.5  | 2.8-3.5             | <2.8                      |
| <b>Bilirubin Konzentration i.S.(mg/dl)</b> | <2.0  | 2.0-3.0             | >3.0                      |
| <b>Quick-Wert in %</b>                     | >70   | 40-70               | <40                       |
| <b>Aszites (sonographisch)</b>             | Kein  | Mäßig, therapierbar | Massiv, therapierefraktär |
| <b>Hepatische Enzephalopathie</b>          | Keine | Grad I-II           | Grad III-IV               |

TABELLE 1: Child-Pugh-Score, modifiziert nach Quelle: Pugh, R.N.H. et al., (1973), Brit. J. Surg., Vol. 60, No. 8, 646 -648. Wiedergegeben mit Erlaubnis von John Wiley + Sons Inc. Copyright 2017.

### 1.4.2. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das hepatozelluläre Karzinom geht von den Hepatozyten aus und ist der häufigste primäre maligne Lebertumor weltweit. Der Großteil der HCCs betrifft mit 84% Länder niedrigen Einkommens, insbesondere solche mit hohen Raten an Hepatitis-B-Infektionen. Eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus erhöht das Risiko, an einem HCC zu erkranken, um das 200-Fache im Vergleich zur Normalbevölkerung. Eine zusätzliche Exposition zu Aflatoxinen scheint das Risiko der Karzinomentstehung noch weiter zu steigern. Die chronische HBV Infektion ist für 50% der weltweit auftretenden HCC Fälle verantwortlich, besonders in Süd-Ost-Asien und Subsahara-Afrika, wo >70% der HCC-



Patienten HBsAg-positiv sind. Während die Zahlen seit der Implementierung einer Hepatitis B Immunisierung in einigen Ländern signifikant sinken, sind in anderen Ländern wie den westlichen Industrienationen und Japan vor allem exzessiver Alkoholkonsum, HCV-Infektionen, die Hämochromatose, autoimmune Lebererkrankungen, die primär biliäre Zirrhose und die mit Diabetes und Übergewicht assoziierte nichtalkoholische Steatohepatitis für die Entwicklung des HCC verantwortlich.

Andere seltenere Risikofaktoren für das HCC sind außerdem erbliche Stoffwechselerkrankungen und Infektionen mit Schistosomiasis. Ferner gelten Aflatoxine, Nitrosamine und Pyrrolizidin-Derivate als Cokarzinogene [88] [89–91].

Das hepatozelluläre Karzinom wird sowohl durch die chronische Inflammation der Virushepatitiden als auch durch viruseigene Mechanismen begünstigt [92]. Eine wichtige Rolle spielt die Assoziation genomischer Instabilität mit der Integration von HBV-DNA in das Erbgut der Hepatozyten. Für HCV trifft dieser Effekt jedoch nicht zu.

Wie auch bei anderen Karzinomen entwickelt sich das hepatozelluläre Karzinom schrittweise aus einer sequentiellen Abfolge von verschiedenen prämaligen und malignen Stadien. Chronische Hepatitis mit persistierender Inflammation und oxidativem Stress provoziert wiederholte Zellzyklen mit Apoptose, Nekrose und kompensatorischer Regeneration. Hochgradig zirrhotisches Lebergewebe zeigt häufig Mutationen in Promoter-Regionen, chromosomale Aberrationen und epigenetische Suppression von Tumorsuppressorgenen (s. Abb. 4) [89].

Die Verdachtsdiagnose erfolgt in der Regel durch Bildgebung und der Bestimmung des Tumormarkers alpha-Fetoprotein. Die Sicherung der Diagnose erfolgt stets durch die Histologie.

Solange es nicht zu einer Metastasierung gekommen ist, besteht in bestimmten Situationen die Möglichkeit einer Leberteillesektion mit dem Vorteil der Erhaltung der Leberfunktion. Alternativ besteht die Möglichkeit einer

Hepatektomie mit anschließender Lebertransplantation. Weiterhin bestehen unterschiedliche interventionelle Verfahren zur Verkleinerung bzw. Vernarbung des Tumorgewebes. Diese Verfahren sind jedoch meist nur in Ländern mit guter medizinischer Versorgung verfügbar.

In der palliativen Situation besteht in Industrienationen außerdem die Möglichkeit einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) und einer systemischen Therapie mit dem Proteinkinaseinhibitor Sorafenib. [93].

Leider wird die Diagnose oft erst in einem späten Stadium gestellt, wenn eine Therapie schwierig ist und die Krankheit schnell fatal endet [89].

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Studiendesign und Setting

Die Krankenhaus-basierte Querschnittsstudie wurde 2012 am Bugando Medical Centre (BMC) in Mwanza, Tansania durchgeführt. Das BMC ist ein Lehrkrankenhaus und Krankenhaus der Maximalversorgung für den nordwestlichen Teil von Tansania mit einem Einzugsgebiet von rund 13 Millionen Menschen. Das Krankenhaus hatte zum Zeitpunkt der Studie eine Kapazität von ca. 100 Betten und beschäftigte über 1400 Angestellte in verschiedenen Berufssektoren.

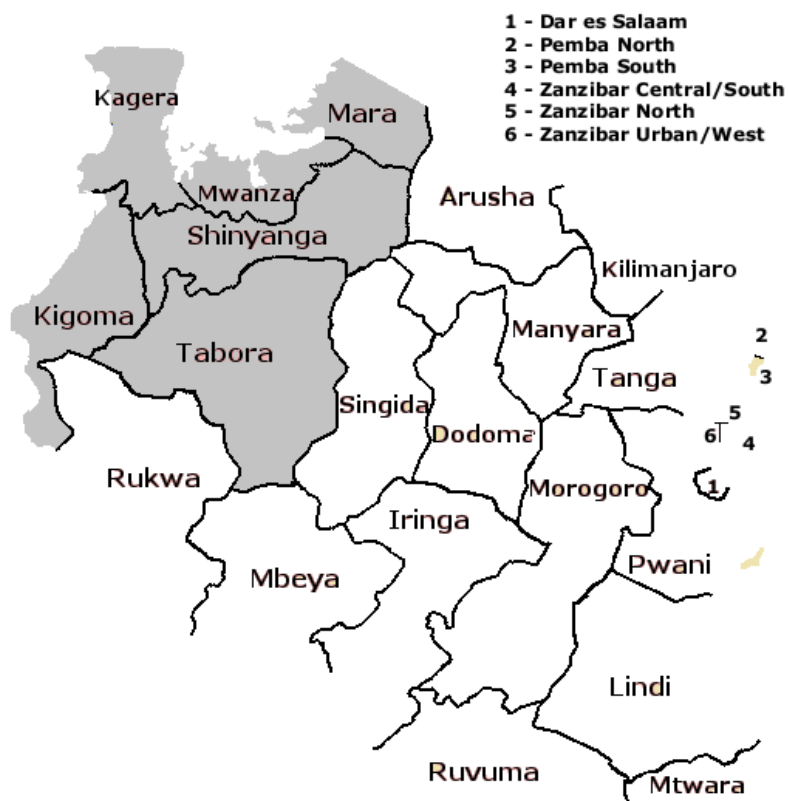


ABBILDUNG 5: Einzugsgebiet des Krankenhauses (Markierte Areale), Modifizierte Quelle: [www. weltkarte.com](http://www.weltkarte.com)

## **2.2. Einschluss der Teilnehmer**

Es wurden 601 Gesundheitsmitarbeiter des Bugando Medical Centres in die Studie eingeschlossen. Teilnahmeberechtigt waren am BMC Beschäftigte, die zum Studienzeitpunkt mindestens das 16. Lebensjahr erreicht hatten und deren Herkunftsland Tansania war. Im Krankenhaus tätige ausländische Ärzte wurden bewusst ausgespart, um eine mögliche Verfälschung der Daten zu verhindern. Bei der Fertigung des Fragebogens wurden die häufigsten Berufsgruppen innerhalb des Krankenhauses berücksichtigt und in den Fragebogen integriert. Medizinstudenten/-innen und Pflegeschüler/-innen wurden auf Grund ihrer regelmäßigen Teilnahme an der Patientenversorgung in die Studie eingeschlossen. Es wurden keine Fragen bezüglich des Sexualverhaltens gestellt, da dies im Rahmen der Studie als kulturell unangemessen angesehen wurde.

Einige der Angestellten wurden im Rahmen einer Impfkampagne 2011 gegen Hepatitis B geimpft. Dies stellt für die Studie jedoch kein Ausschlusskriterium dar, da man durch die Bestimmung von anti-HBc eine natürlich erworbene Immunität durch eine zurückliegende Infektion trotz nachfolgender Impfung detektieren kann.

Auf die Studie wurde nach Genehmigung durch den ärztlichen Direktor durch Plakate, Präsentationen, mündliche Ankündigungen und Informationen am Schwarzen Brett aufmerksam gemacht. Die Teilnahme erfolgte freiwillig. 600 Teilnehmer wurden konsekutiv eingeschlossen, bis die gewünschte Zahl erreicht war.

Nach Unterzeichnung einer Einverständniserklärung wurde ein strukturierter Fragebogen ausgefüllt, um Informationen über demographische Daten, Krankengeschichte, Beruf und HBV- Immunisierungsstatus aller Teilnehmer zu bekommen. Die Formulare wurden je nach Präferenz in Englisch oder Swahili ausgehändigt und erklärt.

Für eine Subanalyse wurden die Beschäftigten je nach Berufsgruppe in zwei Gruppen aufgeteilt: Subgruppe 1: Eine Untergruppe wurde als Gesundheitspersonal mit beruflichem Risiko (at occupational risk health care worker, rHCW) bezeichnet, da diese durch ihren Beruf in hohem Maße infektiösem Material ausgesetzt sind (79.2%). Hierzu zählen Ärzte, Medizinstudenten, Pflegepersonal, Pflegeschüler/-innen, Laborpersonal und Reinigungspersonal.

Subgruppe 2: Die andere Gruppe wurde als Gesundheitspersonal ohne berufliches Risiko (not at occupational risk health care workers, nrHCW) bezeichnet. Hierzu zählen Verwaltungspersonal, technisches Personal und assoziierte Gesundheitswissenschaften (20.8%). Zu den assoziierten Gesundheitswissenschaften zählen unter anderem Pharmazie, Ergotherapie und Physiotherapie.

Für eine weitere Subanalyse analysierten wir alle Teilnehmer unabhängig von ihrem Beruf auf zusätzliche Risikofaktoren, die im Fragebogen aufgelistet waren. Hierzu gehören Nadelstichverletzungen, Operationen, Bluttransfusionen, intravenöser Drogengebrauch und intravenöse/intramuskuläre Injektionen.

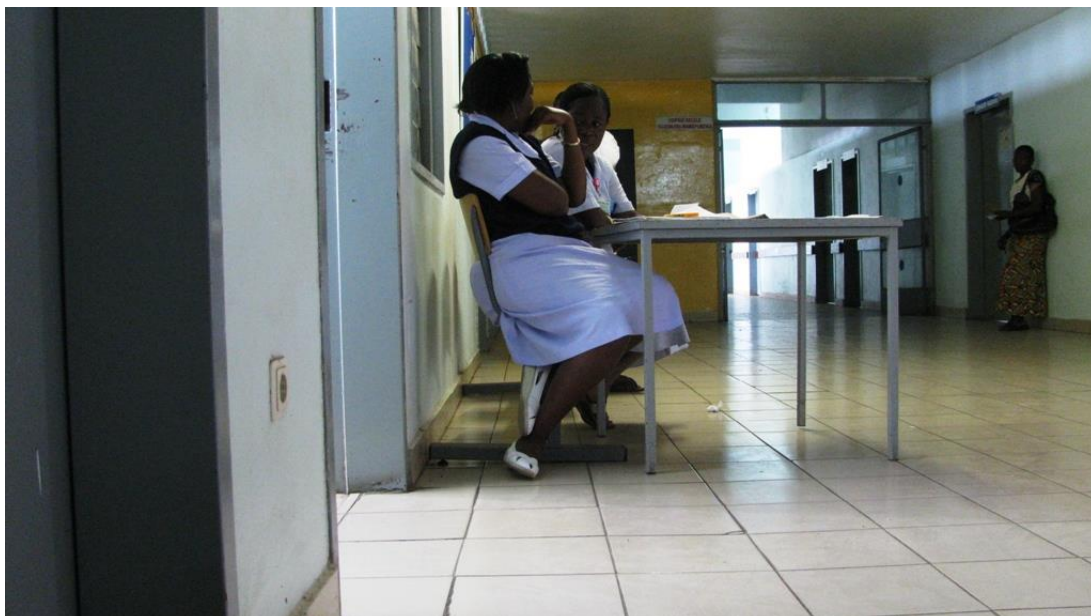


ABBILDUNG 6: Study nurse beim Ausfüllen der Fragebögen behilflich ( Eigene Darstellung).



ABBILDUNG 7: Abgetrennter Bereich für die Blutentnahme ( Eigene Darstellung)

### **2.3. Ethische Aspekte**

Die Studie wurde von der gemeinschaftlichen Ethikkommission der Katholischen Universität für Gesundheit und assoziierte Wissenschaften (CUHAS) und des Bugando Medical Centre genehmigt. (Forschungs-Unbedenklichkeitsbescheinigung: BREC/001/06/2012).

Alle Teilnehmer willigten in Blutuntersuchungen auf HBV und HCV ein. Jedem Teilnehmer wurde eine anonyme Studiennummer zugeteilt und schriftlich mitgegeben, mit dem Hinweis diese aufzubewahren. Zu keiner Zeit wurden persönliche Daten wie Namen oder Geburtsdaten aufgezeichnet. Die Ergebnisse wurden den Teilnehmern einzeln in einem versiegelten, mit der Studiennummer versehenen, Briefumschlag ausgestellt und vom Krankenhauspersonal vor Ort anonym ausgehändigt. Inhaltlich wurde das

Ergebnis mitgeteilt und eine entsprechende Interpretation der Befunde angefügt.

Testpersonen mit einer chronischen Hepatitis B- oder C-Infektion wurde die Empfehlung ausgesprochen, für die weitere Beurteilung einen Arzt aufzusuchen.

Derzeit sind die international empfohlenen Therapieoptionen in Tansania nicht verfügbar. Wir konnten den erkrankten Teilnehmern unserer Studie aus diesem Grund leider keine Therapie anbieten.

## **2.4. Nutzen für den Teilnehmer**

Auch wenn aktuell noch keine zugelassene antivirale Therapie in Tansania zur Verfügung steht, ist die Kenntnis einer Hepatitis B Infektion für den Einzelnen von Vorteil. Durch regelmäßige medizinische Kontrollen können beispielsweise Komplikationen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Außerdem ist der Betroffene in der Lage die Krankheitsprogression zu beeinflussen, indem er zusätzlich schädigende Faktoren wie z.B. Alkohol meidet. Für Angehörige und potentielle Sexualpartner bietet die Kenntnis der Infektion die Möglichkeit einer präventiven Immunisierung. Bei Frauen im gebärfähigen Alter besteht außerdem die Möglichkeit eine Mutter-Kind-Übertragung zu verhindern.

Jenen Teilnehmern mit einem ausreichendem anti-HBs Titer konnte bestehende Immunität zugesichert werden, solchen ohne bestehende Immunität wurde zu einer Impfung gegen HBV geraten.

## **2.5. Blutproben**

Jedem Teilnehmer wurden für die serologischen Untersuchungen ca. 14 ml Blut in zwei Serum-Monovetten abgenommen. Diese wurden für drei Minuten bei 1650g für 10 Minuten zentrifugiert und das gewonnene Serum in Cryovials umpipettiert. Um Materialverlusten vorzubeugen, wurden aus einer Serummonovette je 2 Cryovials befüllt, woraus sich eine vierfache Ausführung je Probe ergab. Die mit 1-2ml gefüllten Cryovials wurden dann im Labor des Bugando Medical Centre bei -20°C gelagert. Anschließend wurde ein zweifacher Materialsatz, also die Hälfte des Materials je Probe, in Transportboxen mit Kühl-Akkus verpackt und bei konstanten -20°C nach Deutschland geflogen. Die andere Hälfte der Proben wurde in Tansania als Backup aufbewahrt.





ABBILDUNG 8: Umpipettieren des Blutserums in Cryovials ( Eigene Darstellung).

## **2.6. Serologische Analyse**

Die Serumanalysen wurden nach dem Transport am Institut für Virologie der Universität Würzburg durchgeführt.

### **2.6.1. HBV und HCV Analyse**

Alle serologischen Bestimmungen wurden nach dem Transport nach Deutschland durchgeführt. Für Hepatitis B wurden bei allen Proben HBs

Antigen, anti-HBc-Antikörper, quantitativ anti-HBs Antikörper bestimmt. Im Falle eines positiven HBs Antigens wurden zusätzlich Anti-HBc IgM, HBeAg und Anti-HBe bestimmt. Die HBV-DNA wurde nicht gemessen. Zur Bestimmung der Parameter wurden der Enzygnost HBsAg 6.0 (Siemens Healthcare, Marburg, Germany) und HBc monoclonal (Siemens) Testkits benutzt.

Bezüglich der Hepatitis C wurden bei allen Proben die HVC-Antikörper und, falls positiv, zur Bestätigung einer aktiven Hepatitis C-Infektion auch mittels PCR die HCV-RNA bestimmt. HCV-Antikörper wurden mit Hilfe des Architect Anti-HCV Assays (Abbott) und HCV-RNA mittels COBAS AMPLICOR Hepatitis C Test Version 2.0 (Roche) bestimmt.

## **2.7. Schnelltest**

Wir führten zusätzlich zur herkömmlichen Serologie, die wir als Goldstandard-Nachweismethode annahmen, von allen Proben eine qualitative anti-HBs Antikörperbestimmung mittels zweier Schnelltests unterschiedlicher Firmen durch.

Die Bestimmung von anti-HBs Antikörpern gibt Auskunft, ob eine Immunität gegen Hepatitis B vorliegt. Anhand dieser Information kann entschieden werden, ob die getestete Person eine Impfung benötigt, um vor der Erkrankung geschützt zu sein oder ob sie bereits immun ist. Diese Information ermöglicht im Rahmen eines Impfprogrammes wertvollen Impfstoff einzusparen und den logistischen Aufwand einer Grundimmunisierung mit drei Impfungen zu reduzieren.

Die Testungen wurden jeweils mit chromatografischen Schnellimmuntest-Kassetten für anti-HBs-Antikörper durchgeführt. Beide Tests benutzten ein

Doppel-Antigen Sandwich System und detektierten anti-HBs Titer bereits ab 10IE/I in Vollblut, Serum oder Plasma innerhalb von 15 min.

Der erste Test wird in China hergestellt und von der britischen Firma SureScreen Diagnostics (Derby, Großbritannien) vertrieben. Dieser Test ist in Deutschland bisher noch nicht zur Testung zugelassen. Der Hersteller gibt bei diesem Test eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 98.7% an (Hepatitis B antibody test no. BSB3120001).

Ein weiterer Schnelltest, der zu diesem Zeitpunkt bereits in Deutschland zugelassen war, wurde zum Vergleich herangezogen. Es handelt sich hierbei um dasselbe Nachweisverfahren, der Hersteller stammt aus der Türkei (TÜRKLAB TIBBi MALZEMELER SAN. TiC.), vertrieben wird der Test von der Firma Nal von Minden (Moers, Deutschland) Der Hersteller gibt bei diesem Test eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 99.8% an.

## **2.8. Statistische Analyse**

Die Daten wurden in eine Microsoft Excel Betatabelle eingegeben und mit IBM SPSS Version 18 und Graph Pad Prism Version 6.01 (Kalifornien, USA) analysiert. Es wurde der Chi-Quadrat Test und der Fisher Exact Test benutzt, um Assoziationen zwischen kategorischen Variablen herzustellen.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Charakterisierung der Teilnehmer**

Die Studienteilnehmer wurden in vier Altersgruppen aufgeteilt, dabei waren 33.1% 16-30 Jahre, 29.8% 31-40 Jahre, 20.1% 41-50 Jahre und 17.1% 51-65 Jahre alt. 360 (60.2%) Frauen und 238 (39.8%) Männer nahmen an der Studie teil.

473 (79.2%) übten Berufe der Gruppe Gesundheitspersonal mit Risiko aus (rHCW) und 125 (20.8%) hatten kein erhöhtes Risiko durch den ausgeübten Beruf (nrHCW).

Das Gesundheitspersonal mit berufsbedingtem Risiko setzt sich zusammen aus 58 Medizinstudenten, 57 Ärzten ohne operative Tätigkeit, 16 Ärzten mit operativer Tätigkeit, 32 KrankenpflegeschülerInnen, 206 Krankenschwestern/Pfleger, 10 Labormitarbeiter und 94 Angestellten im Reinigungs- und Küchenpersonalwesen. Das Gesundheitspersonal ohne berufsbedingtes Risiko besteht zu 26 Personen aus assoziierten Gesundheitswissenschaften, 69 Verwaltungsangestellten und 30 technischen Mitarbeitern.

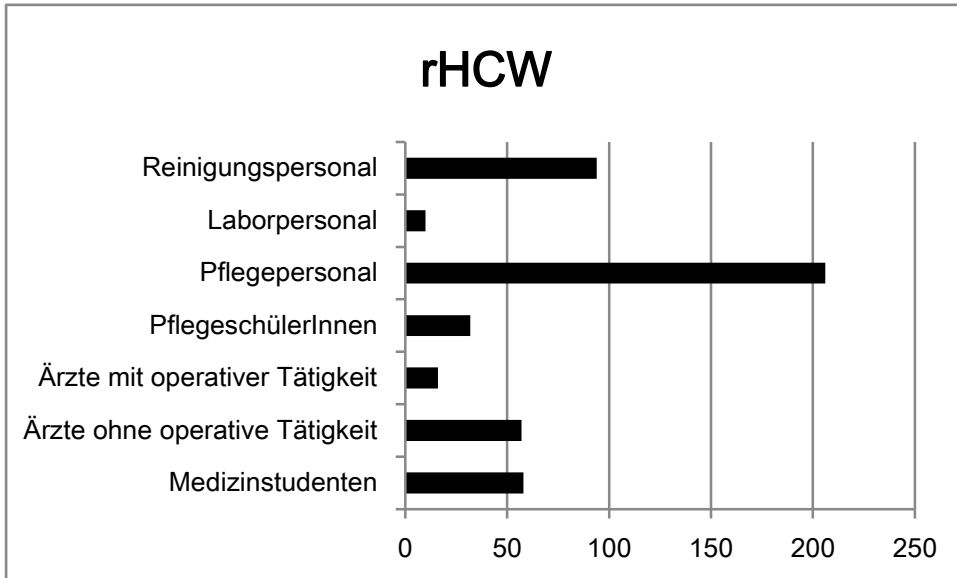


ABBILDUNG 9: Verteilung der Berufe in der Risikogruppe

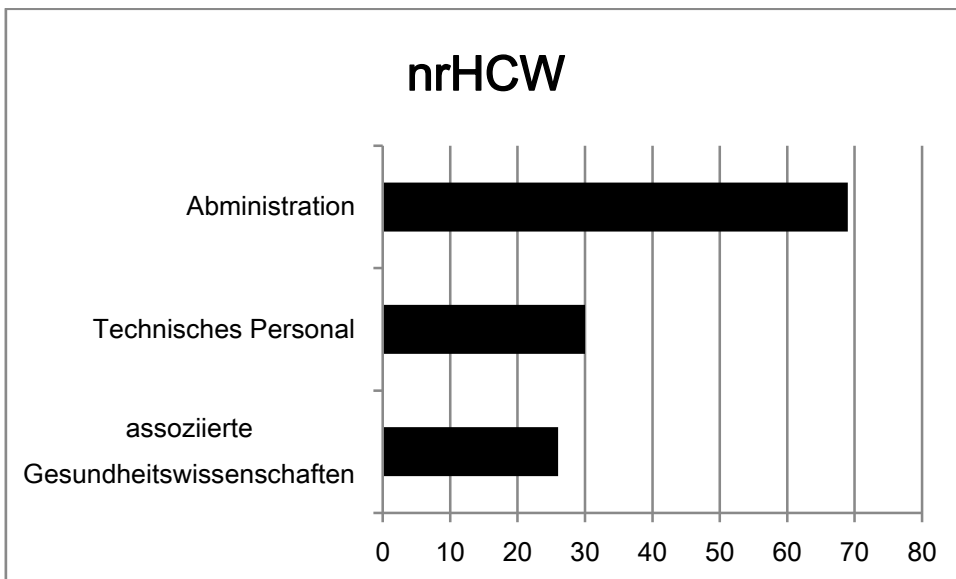


ABBILDUNG 10: Verteilung der Berufe in der Nicht-Risikogruppe

### **3.2. HBV und HCV Prävalenzen**

Die Gesamtprävalenz akuter beziehungsweise chronischer Hepatitis B Infektionen mit der Laborkonstellation eines positiven HBs Antigens, positiver anti-HBc Antikörper, jedoch negativer Anti-HBs Antikörper, war 7.0% (42/598). Beim Gesundheitspersonal mit Risiko (rHCW) betrug sie 7.4% (35/473), in der Gruppe ohne berufliches Risiko (nrHCW) 5.6% (7/125). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert= 0.484). Um eine Aussage über die Krankheitsaktivität geben zu können hätte die Viruslast mittels PCR auf HBV-DNA bestimmt werden müssen. Da die HBV-DNA nicht bestimmt wurde, konnten keine okkulten HBV Infektionen gefunden werden.

Bei 31.3% waren sowohl HBsAg, anti-HBc als auch anti-HBs-Antikörper negativ, was bedeutet, dass kein Kontakt zum Wildtypvirus in der Vergangenheit stattgefunden hat, keine Immunität vorliegt und eine Infektion weiterhin stattfinden kann .

Immunität gegen Hepatitis B, entweder durch eine ausgeheilte Infektion (HBsAg negativ, anti-HBc positiv, anti-HBs positiv) oder durch eine Standardimmunisierung (nur anti-HBs positiv), konnte bei 57.1% der rHCW und bei 72% der nrHCW beobachtet werden. Eine ausgeheilte Infektion mit oder ohne Immunität setzt voraus, dass das HBs Antigen nicht mehr nachweisbar ist und anti-HBc Antikörper positiv sind. Wenn zusätzlich anti-HBs Antikörper vorhanden sind, handelt es sich um eine ausgeheilte Infektion und es besteht Schutz vor einer Reinfektion. Eine ausgeheilte Infektion mit bleibender Immunität konnte insgesamt bei 36.5% (218/598) festgestellt werden. Bei einer Person zeigte sich eine ausheilende Infektion, serologisch sind hier sowohl HBsAg und anti-HBc-Antikörper, als auch anti-HBs Antikörper positiv.

Bei 29 Probanden (4.8%) waren die anti-HBc Antikörper isoliert positiv. Dies könnte durch eine bereits vor langer Zeit ausgeheilte Infektion oder durch eine

aktive Infektion mit niedrigem und damit nicht nachweisbarem HBs-Antigen-Titer verursacht sein.

Zwei Fälle konnten leider nicht in die statistische Analyse aufgenommen werden. Bei diesen Proben lag die Konstellation vor, dass das HBs-Antigen negativ und die anti-HBs Antikörper positiv waren, die Bestimmung der anti-HBc Antikörper jedoch kein auswertbares Ergebnis erbrachte. Vermutlich liegt auch bei dieser Konstellation eine Immunität vor.

Was die Hepatitis C Infektion betrifft, konnten wir erfreulicherweise keine hohen Prävalenzen feststellen. Von allen Teilnehmern detektierten wir in nur in 1.2% der Fälle Antikörper gegen das Virus. Dies bedeutet aber nur, dass sich diese Personen in der Vergangenheit mit dem Virus auseinandergesetzt haben. Eine aktive Hepatitis C Infektion konnte durch Bestimmung von HCV-RNA nur in 0.3% aller Probanden festgestellt werden. Zwischen den beiden Berufsgruppierungen konnte keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (p-Wert HCV-AK: 0.668, HCV-RNA: 0.309).

Außerdem gab es keine gleichzeitigen Co-Infektionen mit HBV und HCV. Aufgrund der niedrigen Prävalenz wurden bezüglich der Hepatitis C keine weiteren statistischen Auswertungen durchgeführt.

| Serologische HBV-Marker |          |                        | Interpretation   | HCW<br>(n=598) | rHCW<br>(n=473) | nrHCW<br>(n=125) | p-<br>Wert |
|-------------------------|----------|------------------------|--|----------------|-----------------|------------------|------------|
| HBsAg                   | Anti-HBc | Anti-<br>HBs<br>(U/mL) |  |                | Subgruppe       | Subgruppe        |            |
| +                       | +        | < 10                   | Chronische<br>Infektion  | 42/7.0%        | 35/7.4%         | 7/5.6%           | 0.484      |
| -                       | -        | < 10                   | Empfänglich<br>für HBV   | 187/31.3%      | 144/30.4%       | 43/34.4%         | 0.498      |
| -                       | +        | > 10                   | Immun durch<br>ausgeheilte<br>Infektion  | 218/36.5%      | 171/36.2%       | 47/37.6%         | 0.765      |
| -                       | -        | > 10                   | Immun durch<br>Impfung   | 121/20.2%      | 99/20.9%        | 22/34.4%         | 0.432      |
| +                       | +        | > 10                   | Ausheilende<br>Infektion   | 1/0.2%         | 1/0.2%          | ---              | --         |
| -                       | +        | < 10                   | Unklar:<br><hr/> Langjährige<br>ausgeheilte<br>Infektion mit<br>niedrigem<br>anti-HBs oder<br><hr/> Aktive<br>Infektion mit<br>niedrigem<br>HBsAg. | 29/4.8%        | 23/4.9%         | 6/4.8%           | 0.977      |

TABELLE 2: Hepatitis B-Status der Teilnehmer



### **3.3. Impfstatus für Hepatitis B**

Von den 598 Gesundheitsmitarbeitern gaben bei der Befragung 380 Personen (63.5%) an, gegen Hepatitis B geimpft zu sein, eine strukturierte Impfdokumentation existierte jedoch nicht. Von diesen 380 Personen hatten 292 laut Fragebogen in den letzten 10 Jahren drei Impfdosen erhalten, 60 bereits nur zwei Impfdosen und 27 nur eine. Bei einem Teilnehmer war die Impfung länger als 10 Jahre zurückliegend. Bei denjenigen Teilnehmern mit angeblich kompletter Grundimmunisierung konnte bei 225 (77.1%) Personen ein positiver anti-HBs Titer festgestellt werden. Es konnten jedoch bei 130 (57.8%) dieser 225 immunen Personen zusätzlich auch anti-HBc Antikörper detektiert werden, d.h. diese Personen waren vermutlich bereits vor der Impfung mit dem Wildvirus in Kontakt gekommen und hatten schützende Antikörper gebildet. 95 der 292 Personen hatten aufgrund einer Immunisierung ausreichend anti-HBs Antikörper gebildet und bei 40 der geimpften Teilnehmer waren keinerlei Antikörper detektierbar.

Man hatte den Impferfolg nach der Impfkation damals nicht überprüft.

Es bleibt jedoch zu beachten, dass bei HBV-Infizierten eine Impfung nutzlos ist. In dieser Studie waren 10 Personen, die angaben eine vollständige Grundimmunisierung erhalten zu haben, HBs-Antigen positiv. Weitere 157 waren anti-HBc Antikörper positiv. Daraus folgt, dass nur bei 125 der 292 geimpften Teilnehmer überhaupt mit einer Impfantwort zu rechnen war. Nach Kenntnis dieser Tatsache ändert sich die Impferfolgsrate auf 76% (95/125).

### **3.4. Risikofaktoren für eine HBV-Infektion**

Es konnte auf einem Signifikanzniveau von 5% gezeigt werden, dass einige Risikofaktoren signifikant mit einer chronischen Hepatitis B Infektion (HBsAg

positiv), und dem Risiko, an einer HBV-Infektion zu erkranken (anti-HBc positiv), assoziiert waren.

Bezüglich dem Risiko an einer HBV-Infektion zu erkranken zeigte sich kein signifikanter Geschlechterunterschied (Odds Ratio Frauen: 0.8897,  $p=0.5044$ ), jedoch hatten Frauen ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko eine chronische Infektion zu entwickeln (OR Frauen: 0.4484,  $p=0.0146$ ).

Ein signifikant höheres Risiko berufsbedingt eine Hepatitis B Infektion zu erwerben konnte durch die Bestimmung der anti-HBc Odds Ratios in verschiedenen Altersgruppen gezeigt werden. Die Ergebnisse zeigen eine Assoziation zwischen dem Alter der Gesundheitsmitarbeiter und dem Kontakt zum Hepatitis B Virus. Die Odds Ratio für den Kontakt zu Hepatitis B (anti-HBc positiv) in der Altersgruppe 51-65 verglichen mit der Altersgruppe 16-30 bei allen Gesundheitsmitarbeitern war 2.766 ( $p<0.0001$ ). Da dieses Ergebnis mit der Tatsache übereinstimmt, dass die Odds Ratio der Teilnehmer mit einer Arbeitsdauer von über 11 Jahren verglichen mit denen mit einer von weniger als 5 Jahren 2.511 war ( $p<0.0001$ ), liegt die Vermutung nahe, dass das Arbeitsleben signifikant zum Risiko einer Hepatitis B-Infektion beiträgt.

Die Odds Ratio für den Kontakt zu Hepatitis B (anti-HBc positiv) in der Altersgruppe 51-65 verglichen mit der Altersgruppe 16-30 bei den rHCW war 3.297 ( $p<0.0001$ ), bei den nrHCW jedoch nur 1.385 ( $p=0.606$ ) (s. Tabelle 3). Dieses Ergebnis suggeriert, dass Gesundheitsmitarbeiter der Gruppe mit postuliertem beruflichem Risiko (rHCW) tatsächlich einem höheren Risiko ausgesetzt sein könnten, innerhalb ihres Lebens eine Hepatitis B-Infektion zu bekommen. Ein zurückliegender Kontakt zu Hepatitis B ist in 49.6% der Fälle mit dem Vorliegen zusätzlicher, mittels Fragebogen erfasster Risikofaktoren assoziiert (versus 34.2% ohne zusätzliche Risikofaktoren), das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0.065$ , Chi-Quadrat-Test).

| Variablen   | Bestehende HBV Infektion<br>(HBsAg +) |         | Kontakt zu HBV (Anti HBc+) |            |
|---|---------------------------------------|---------|----------------------------|------------|
|   | Odds ratio                            | P-Wert  | Odds ratio                 | P-Wert     |
| <b>Geschlecht (Ref = Männlich)</b>                    |                                       |         |                            |            |
| <b>Weiblich</b>                                       | 0.45 [0.24-0.84]                      | 0.0146* | 0.89 [0.64-1.24]           | 0.5044     |
| <b>Alter (Ref =16-30)</b>                             |                                       |         |                            |            |
| <b>31-40</b>  | 0.91 [0.43-1.90]                      | 0.8526  | 1.43 [0.95-2.16]           | 0.0939     |
| <b>41-50</b>  | 0.76 [0.32-1.82]                      | 0.6687  | 1.75 [1.06-2.88]           | 0.0304*    |
| <b>51-65</b>  | 0.43 [0.14-1.33]                      | 0.1574  | 2.77 [1.69-4.53]           | <0.0001*** |
| <b>Arbeitsdauer (Ref = 0-5)</b>                       |                                       |         |                            |            |
| <b>6-10</b>   | 1.59 [0.74-3.42]                      | 0.2892  | 1.45 [0.92-2.28]           | 0.1286     |
| <b>&gt;11</b>   | 0.74 [0.35-1.58]                      | 0.4650  | 2.51 [1.74-3.63]           | <0.0001*** |
| <b>Beruf<br/>(Ref =Administration)</b>                |                                       |         |                            |            |
| <b>Ärzte<br/>(Surgeons, Physicians,<br/>Students)</b> | 3.69 [0.81-16.86]                     | 0.0923  | 1.56 [0.87-2.82]           | 0.1767     |
| <b>Pflegepersonal</b>                                 | 2.41 [0.54-10.77]                     | 0.3816  | 1.00 [0.58-1.70]           | 1          |
| <b>Laborpersonal</b>                                  | 1.29 [0.06-28.71]                     | 1       | 1.54 [0.40-5.96]           | 0.7370     |
| <b>Assoziierte</b>                                    | 1.34 [0.12-15.44]                     | 1       | 0.64 [0.26-1.62]           | 0.3674     |
| <b>Gesundheitswissenschaften</b>                      |                                       |         |                            |            |
| <b>Technisches Personal</b>                           | 5.15 [0.89-29.87]                     | 0.0667  | 1.18 [0.50-2.78]           | 0.8275     |
| <b>Reinigungspersonal</b>                             | 2.70 [0.54-13.40]                     | 0.3042  | 1.52 [0.81-2.84]           | 0.2057     |
| <b>Risikofaktoren (Ref = Ja)</b>                      |                                       |         |                            |            |
| <b>Blut Transfusion</b>                               | 0.44 [0.10-1.88]                      | 0.4156  | 1.02 [0.59-1.76]           | 1          |
| <b>Operation</b>                                      | 0.97 [0.48-1.99]                      | 1       | 1.08 [0.75-1.55]           | 0.7103     |
| <b>i.m./i.v. Medikation</b>                           | 1.47 [0.44-4.90]                      | 0.7883  | 1.50 [0.86-2.61]           | 0.1677     |
| <b>Nadelstichverletzungen</b>                         | 0.96 [0.50-1.84]                      | 1       | 1.12 [0.80-1.56]           | 0.5504     |

TABELLE 3: Risikofaktoren für eine HBV-Infektion

| Alter              | rHCW Odds ratio | p-Wert  | nrHCW Odds ratio | p-Wert |
|--------------------|-----------------|---------|------------------|--------|
| <b>16-30 (198)</b> | 1               |         | 1                |        |
| <b>31-40 (178)</b> | 1.536           | 0.0759  | 1.029            | 1      |
| <b>41-50 (120)</b> | 3.297           | <0.0001 | 1.385            | 0.606  |
| <b>51-65 (102)</b> | 3.083           | <0.0001 | 1.714            | 0.4064 |

TABELLE 4: Odds Ratio für das Risiko als Gesundheitsmitarbeiter im Laufe des Lebens eine Hep B zu Erwerben

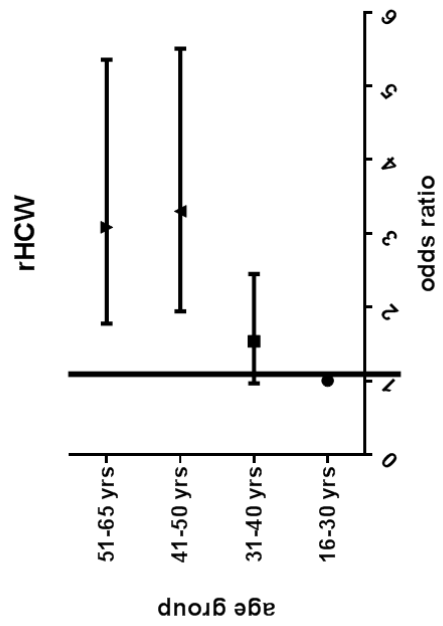
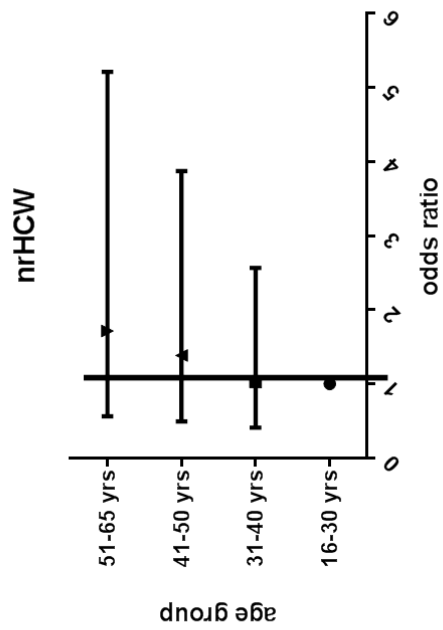


ABBILDUNG 11: Graphische Darstellung der Odds Ratio für das Risiko als Gesundheitsmitarbeiter im Laufe des Lebens eine Hep B zu erwerben

### 3.5. Auswertung der Schnelltests

Zu Bewertung der Qualität der bereits beschriebenen Schnelltests wurde die Serologie zum Vergleich als Goldstandard gesetzt und der Grenzwert zur Positivität auf 10 IE/l festgelegt.

#### 3.5.1. Surescreen

Die Testung der Surescreen- Schnelltest- Kassette wurde zweimal mit dem identischen Set an Seren an unterschiedlichen Tagen durchgeführt:

Bei der ersten Testung waren leider 20 Tests nicht auswertbar. Die Sure-Screen- Testkassette zeigte in 215 der 329 serologisch positiv getesteten Fälle ein positives Ergebnis für Anti-HBs an. Verglichen mit den serologisch bestimmten Ergebnissen ergibt sich für die erste Testung der Firma Surescreen eine Sensitivität von 65.4%. 10 Fälle der 249 Architect- bestätigten negativen Fälle waren falsch-positiv (4%), das heißt die Spezifität beträgt 96%.

|   | Architect anti-HBs negative<br><10 IU/L | Architect anti-HBs positive<br>>10 IU/L |
|---|---|---|
| Surescreen 1. Testung<br>anti-HBs negative                    | 239                                     | 114                                     |
| Surescreen 1. Testung<br>anti-HBs positive                    | 10                                      | 215                                     |
| Total   | 249                                     | 329                                     |
| <b>Spezifität : <math>239/249 \cdot 100 = 96\%</math></b>     |   |   |
| <b>Sensitivität : <math>215/329 \cdot 100 = 65.4\%</math></b> |   |   |

TABELLE 5: Vierfeldertafel SureScreen 1. Testung

Bei der zweiten Testung waren alle Schnelltest-Kassetten auswertbar, jedoch reichte das Material für 6 Proben nicht mehr aus. Bei dieser Testung zeigten 272 der 337 serologisch positiv getesteten Fälle ein positives Ergebnis für Anti-HBs. Bei der zweiten Testung der Firma Surescreen ergibt sich daraus eine Sensitivität von 80.7%. 8 Fälle der 255 Architect bestätigten negativen Fälle waren falsch-positiv (3.1%), das heißt die Spezifität beträgt 96.9%.

|  | Architect anti-HBs negative<br><10 IU/L | Architect anti-HBs positive<br>>10 IU/L |
|--|---|---|
| Surescreen 2. Testung<br>anti-HBs negative | 247                                     | 65                                      |
| Surescreen 2. Testung<br>anti-HBs positive | 8                                       | 272                                     |
| Total                                      | 255                                     | 337                                     |
| <b>Spezifität : 247/255=96.9%</b>          |   |   |
| <b>Sensitivität: 272/337=80.7%</b>         |   |   |

TABELLE 6: Vierfeldertafel Surescreen 2. Testung

### 3.5.2. Nal von Minden

Zeitgleich mit der zweiten Testung der Surescreen- Kasette und mit dem identischen Probensatz wurde eine Testung der Schnelltestkassette der Firma Nal von Minden durchgeführt. Überraschenderweise zeigten sich hier bereits bei der Ablesung deutliche Probleme, da die Banden im Vergleich eher unscharf begrenzt waren, das Serum kaum in die Membran einzog und häufig kein eindeutiges Ergebnis ablesbar war. Hieraus resultierte, dass insgesamt 171 Proben nicht auswertbar waren. 63 von 243 auswertbaren serologisch positiven Proben waren positiv (Sensitivität von 25.9%). Keine der Architect-negativ getesteten Fälle war falsch positiv (Spezifität 100%). Von drei Proben reichte das Material nicht mehr für die Testung aus.

|   | Architect anti-HBs negative<br><10 IU/L | Architect anti-HBs positive<br>>10 IU/L |
|---|---|---|
| NVM anti-HBs negative   | 181                                     | 180                                     |
| NVM anti-HBs positive   | 0                                       | 63                                      |
| NVM nicht auswertbar  | 76                                      | 95                                      |
| Total   | 257                                     | 338                                     |
| <b>Spezifität: <math>181/(257-76)= 100\%</math></b><br><b>Sensitivität: <math>63/(338-95)=25.9\%</math></b> |   |   |

TABELLE 7: Vierfeldertafel Nal Von Minden



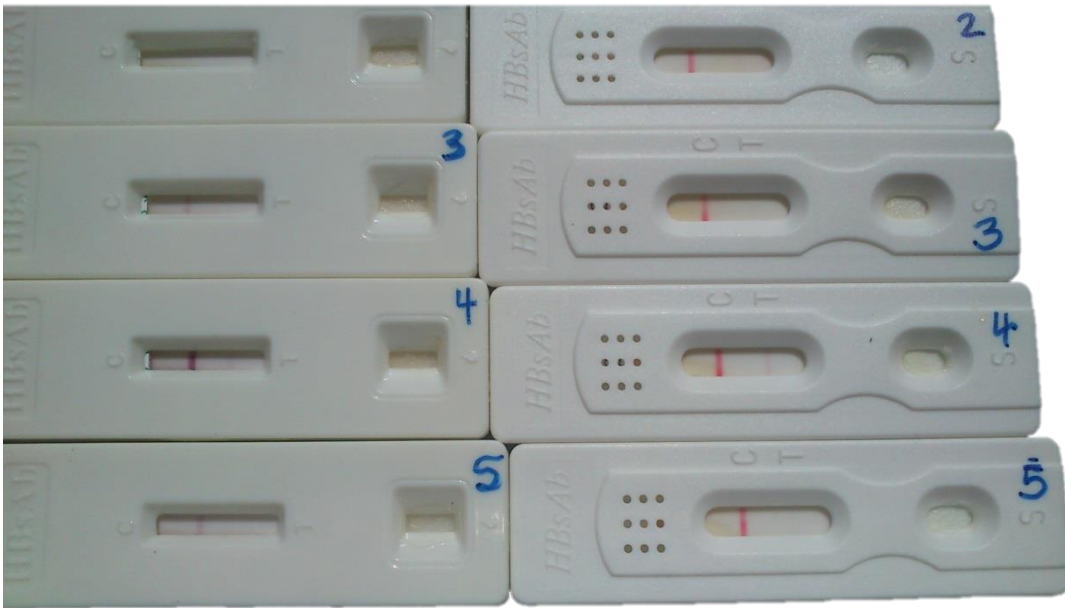


ABBILDUNG 12: Fotodokumentation, Vergleich NVM (links) und Surescreen (rechts) ( Eigene Darstellung).

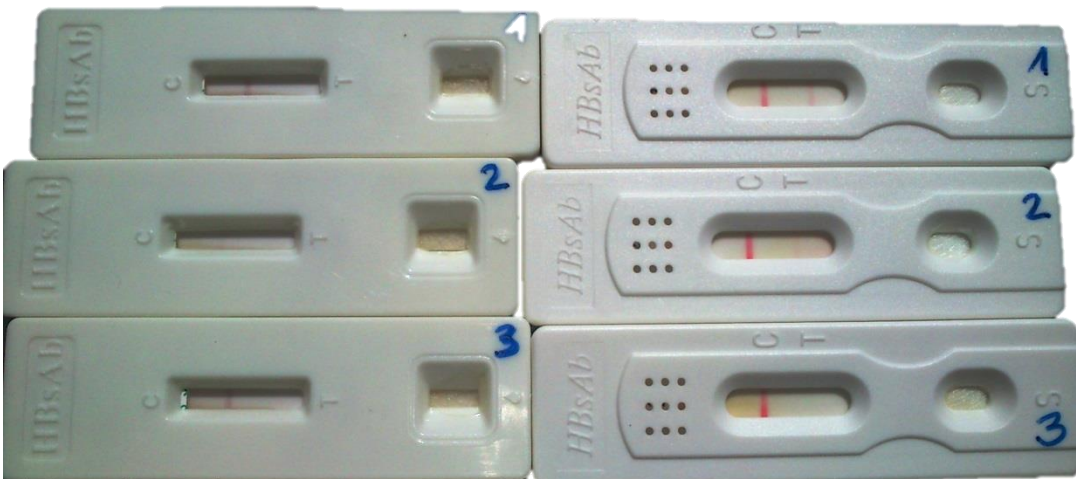


ABBILDUNG 13: Fotodokumentation, Vergleich NVM (links) und Surescreen (rechts) ( Eigene Darstellung).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Hepatitis B**

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Hepatitis B Erkrankung ein großes Problem beim Gesundheitspersonal in Tansania darstellt. Wir fanden eine Gesamtprävalenz der chronischen Hepatitis B-Infektionen (HBs-Antigen positiv) von 7% in einem Krankenhaus der Maximalversorgung in Nordtansania. Immunität (anti-HBs positiv) lag bei 56.9% vor. Diese Immunität war bei 36.5% der Gesundheitsmitarbeiter durch eine zurückliegende ausgeheilte Infektion bedingt und bei 20.2% durch eine Immunisierung. Immerhin 31.3% waren weiterhin für das Virus empfänglich und damit dem Risiko ausgesetzt, sich mit Hepatitis B zu infizieren.

Eine vergleichbare Studie bei Gesundheitspersonal in, dem an Tansania grenzenden Uganda mit einem etwas höheren Anteil an über 50-jährigen Teilnehmern, zeigte eine ähnliche Prävalenz der akuten Hepatitis B Infektion (8.1%), jedoch eine höhere Empfänglichkeit für HBV (48.9%) [30].

Bei den meisten vorhandenen Studien wurde lediglich das HBs-Antigen bestimmt. Auch wenn dies der wichtigste Parameter zur Identifikation einer bestehenden Hepatitis B-Infektion ist, lässt sich anhand der Bestimmung zusätzlicher Marker eine detailliertere Aussage bezüglich der Infektion treffen. Anti-HBc Antikörper liefern keine Aussage über die Dauer der Infektion, werden jedoch erst nach gewisser Zeit gebildet und zeigen an, dass die Infektion natürlich erworben wurde beziehungsweise ausgeheilt ist. Weiterhin lässt sich mittels Bestimmung der anti-HBc Antikörper feststellen, ob eine Immunität durch eine ausgeheilte Hepatitis B-Infektion oder eine Immunisierung vorliegt. Während anti-HBc IgG Antikörper persistieren, sind anti-HBc IgM Antikörper nur in der akuten Phase oder bei einer Reaktivierung nachweisbar.

Der Anteil an Personen, die ihre Immunität durch eine zurückliegende Infektion erworben haben, war in unserer Studie (36.5%) höher als in einer Studie bei Ambulanzpatienten in Tansania (25.3%) [94]. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Gesundheitspersonal ein höheres Risiko hat, berufsbedingt mit Hepatitis B infiziert zu werden als die Normalbevölkerung.

Außerdem fanden wir ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für Gesundheitspersonal während ihres Arbeitslebens an einer Hepatitis B zu erkranken. Dies gilt insbesondere für Personen mit direktem Kontakt zu Blut und Nadelmaterial (OR 3.297,  $p = <0.0001$ ).

Die Rate an HBV-Exposition war bei älteren Gesundheitsmitarbeitern signifikant höher als bei jüngeren. Hierfür gibt es unterschiedliche Erklärungen:

Eine mögliche Erklärung wäre, dass ein mehr oder weniger konstantes Risiko einer Hepatitis B-Infektion besteht, das zu einer mit den Lebensjahren zunehmenden Prävalenz führt. Das Risiko einer Transmission könnte sich über die Jahre auch durch eine verstärkte Risiko-Wahrnehmung und präventive Maßnahmen wie das Benutzen von Handschuhen und Sicherheits-Einmalkanülen reduziert haben. Andererseits zeigten bereits andere Studien, dass lange berufliche Exposition im Gesundheitssektor das Risiko einer Hepatitis B-Infektion erhöht [30],[95],[96].

Bis heute gibt es von tansanischer Seite keine Bemühungen ein kontrolliertes nationales Impfprogramm gegen Hepatitis B bei Erwachsenen ins Leben zu rufen [97]. In diesem speziellen Setting eines Krankenhauses der Maximalversorgung war es in der Vergangenheit möglich, ein durch Spendengelder finanziertes, dezentrales Impfprogramm zu beginnen. Vermutlich hierdurch begründet war der Anteil an ausreichend geimpftem Gesundheitspersonal mit 20.2% höher als in anderen Studien [30,94]. Eine solche Art von externer Unterstützung kann jedoch niemals ein national vorhandenes Konzept ersetzen. Bei genauerem Hinsehen fällt außerdem auf, dass die bisherigen Impfprogramme an unserem Studienort nicht sehr effektiv waren. Obwohl 63.5% des Gesundheitspersonals angaben gegen Hepatitis B

immunisiert worden zu sein, hatten nur 48.8% von ihnen wirklich drei Impfungen innerhalb der letzten 10 Jahre erhalten. Von diesen 48.8% konnte wiederum nur bei 77.1% ein ausreichender Titer für anti-HBs festgestellt werden. Unter der Berücksichtigung, dass chronisch Infizierte keine Antikörper bilden können, korrigiert sich der Wert auf einen Impferfolg von 79.8%. Dies bedeutet, dass die übrigen 20.2% weiterhin das Risiko haben sich mit Hepatitis B zu infizieren, sich dabei jedoch geschützt fühlen. Diese fehlende Immunität bleibt ohne eine Antikörper-Bestimmung unerkannt.

Auch wenn eine Infektion mit Hepatitis B in Regionen mit hoher HBs-Ag-Prävalenz meist bereits perinatal oder sekundär während der Kindheit erworben wird, besteht für das Gesundheitspersonal durch die berufliche Exposition weiterhin ein erhöhtes Infektionsrisiko. In den für diese Erkrankung endemischen Entwicklungsländern mit einer hohen Rate an natürlich erworbener Immunität wird die Bereitstellung einer universell verfügbaren Immunisierung häufig kontrovers diskutiert, jedoch meist mit der Begründung mangelnder Kosteneffektivität nicht umgesetzt [39,98]. Es wäre also außerordentlich hilfreich, bereits immune Personen identifizieren zu können, um keinen Impfstoff an seropositive Personen zu vergeben. Die Einführung eines Antikörper-Screenings mittels Schnelltest vor der Immunisierung könnte hierbei eine kosteneffektive Maßnahme darstellen. Die Nutzung eines solchen Screenings würde die benötigte Impfstoffmenge deutlich reduzieren und den logistischen Aufwand der drei Impftermine für die bereits immunen Individuen ersparen.

Ein Schnelltest birgt gegenüber einer herkömmlichen serologischen Analyse deutliche Vorteile. Besonders in Ländern mit begrenzter medizinischer Ausstattung ist ein Schnelltest häufig das einzige praktisch umsetzbare Verfahren. Die Methode liefert zeitnah ein Ergebnis, anhand dessen direkt diagnostische beziehungsweise therapeutische Konsequenzen gezogen werden können und ist in den meisten Fällen deutlich kostengünstiger als herkömmliche Verfahren [40]. Meist handelt es sich hier um simple Arbeitsschritte, für die keine umfangreichen Personalschulungen nötig sind und

das Testmaterial muss in der Regel nicht vorverarbeitet werden. Für die Testung kann Vollblut oder Serum verwendet werden und die Testkits müssen weder gekühlt transportiert noch kühl gelagert werden [99,100].

Es ist jedoch wichtig, die Aussagekraft eines Schnelltest zu evaluieren, denn auch dieser sollte ein zuverlässiges Ergebnis liefern.

Der Schnelltest der Firma Surescreen zeigte in dieser Studie bei der zweiten Testung eine Sensitivität von 80.7% und eine Spezifität von 96.9%. Bei der ersten Testung fiel der Schnelltest vergleichsweise schlechter aus. Es kommen einige Gründe hierfür in Frage: Einerseits wurden bei der ersten Testung die mitgelieferten Pipetten benutzt und damit die, auf der Packungsbeilage genannte, exakte Tropfenanzahl appliziert. Bei der zweiten Testung hingegen wurde die exakte Dosis mittels Eppendorf-Pipette appliziert. Ein weiterer Grund könnte die unterschiedliche Ablesung durch den Untersucher an den beiden Tagen sein. Weiterhin ist es möglich, dass zwischen den jeweiligen Produktionschargen des Testkits eine recht starke Variabilität besteht.

Der von der Firma Nal von Minden vertriebene Test wurde nur einmalig durchgeführt, daher kann zur Reproduzierbarkeit des Ergebnisses keine weitere Aussage getroffen werden. Insgesamt zeigte dieser Test jedoch kein zufriedenstellendes Ergebnis, die Gründe hierfür sind unklar.

Mit der zweiten Testung des Surescreen Tests konnten in unserem Kollektiv 46.8% der Teilnehmer als immun identifiziert werden und hätten aus einem Impfprogramm ausgeschlossen werden können. Durch den Einsatz eines solchen Testes als Screening vor Impfprogrammen ließen sich ohnehin begrenzte finanzielle Mittel einsparen. Die Verfügbarkeit eines Schnelltests mit hoher Sensitivität und Spezifität vorausgesetzt, erscheint es sinnvoll, ein solches Screening in ein zukünftiges nationales Impfprogramm für Gesundheitspersonal zu integrieren.

Allerdings erfüllte keiner der beiden benutzten Schnelltests die Voraussetzungen an ein Standard-Screeningverfahren. Dieses sollte eine

möglichst hohe Genauigkeit ausweisen, idealerweise mit einer Sensitivität und Spezifität von >99%.

Zusätzlich zu den bereits existierenden Richtlinien zur Sicherheit bei Injektionen sind das Benutzen von Einmalspritzen und die Förderung von Risikobewusstsein in den entsprechenden Berufsgruppen zur Prävention blutübertragener Infektionskrankheiten essentielle prophylaktische Maßnahmen. Dies erfordert gezielte Schulungen zur Sensibilisierung des Personals für dieses Thema.

In Kenntnis des Infektionsstatus sollte HBsAg-positives Krankenhauspersonal eine antivirale Therapie bekommen und abhängig von der Viruslast gegebenenfalls von bestimmten Tätigkeiten ausgeschlossen werden (z.B. Operative Tätigkeiten mit hohem Übertragungsrisiko), um eine Übertragung auf Patienten zu verhindern.

## **4.2. Hepatitis C**

Wir untersuchten unsere Blutproben auch auf Hepatitis C, da zu dieser Erkrankung nicht viele Daten in Sub-Sahara Afrika vorliegen. Bei unserem Studienkollektiv zeigten sich HCV-Antikörper bei 7 von 598 Probanden (1.2%), von denen nur zwei dieser Proben eine chronische Infektion zeigten (HCV-RNA positiv).

In der Literatur wurde in der Demokratischen Republik Kongo eine HCV-Antikörper Seroprävalenz von 13.7% beschrieben, von denen 3.7% zusätzlich virämisch waren [101]. Weitere afrikanische Studien in Nigeria und Angola zeigten Seroprävalenzen der HCV-Antikörper von 12.8% und 8.1% [102,103].

Ein Grund für die niedrige Prävalenz der Hepatitis C in Tansania könnte zum Beispiel sein, dass der intravenöse Drogengebrauch erst kürzlich Einzug in das

Land gefunden hat. Besonders in ländlicheren Gegenden spielen Alkohol und inhalative Drogen eine weitaus größere Rolle [104,105]. Weiterhin haben vor Entdeckung der HCV-Infektion nur wenige nationale Präventionsprogramme stattgefunden, welche eine Massenübertragung durch Wiederbenutzung infizierten Materials ermöglichen würde [106] .

### **4.3. Aussagekraft der Studie**

Da die Teilnahme an der Studie auf freiwilliger Basis stattfand, wurden die Teilnehmer nicht gleichmäßig aus allen Berufssparten selektiert, sondern nach der Reihenfolge der eingeschlossenen Personen aufgestellt. Es ist also möglich, dass unsere Studie keine repräsentative Stichprobe des Krankenhauses reflektiert.

Alle Informationen bezüglich der vorangegangenen Impfungen wurden mit Hilfe des Fragebogens ohne Bestätigung einer Aufzeichnung, z.B. in einem Impfausweis, gesammelt. Daher ist nicht auszuschließen, dass unsere Aussage bezüglich der Effektivität der Immunisierung durch eine Erinnerungsverzerrung („recall bias“) des Teilnehmers bezüglich Anzahl und Art der Impfung beeinflusst worden ist.

Es ist fraglich, ob die Wahl eines Krankenhauses mit weniger internationaler Unterstützung für die Studie das Risiko für Gesundheitspersonal in Tansania genuiner dargestellt hätte, da sowohl Material zur Verbesserung der hygienischen Bedingungen als auch die zurückliegende Impfkampagne von Hilfsorganisationen finanziert wurden. Daher ist denkbar, dass Zentren mit weniger auswärtiger Unterstützung eine höhere Prävalenz aufweisen und die Prävalenz von Hepatitis-Infektionen bei Gesundheitsmitarbeitern in Tansania insgesamt nicht dem Ergebnis unserer Studien entspricht. Diesbezüglich wäre

eine vergleichende Studie an einem Krankenhaus mit weniger internationaler Aufmerksamkeit sicher hilfreich.



## **5. Zusammenfassung**

Die Studie konnte in einem Krankenhaus der Maximalversorgung im Norden Tansanias eine hohe Prävalenz chronischer Hepatitis B-Infektionen beim Gesundheitspersonal zeigen. Weiterhin hatten die Teilnehmer ein hohes Risiko, eine HBV-Infektion im Laufe ihres Berufslebens zu erwerben. Bezüglich der Hepatitis C-Infektion zeigte sich insgesamt eine sehr niedrige Prävalenz.

Ein besonders hohes Risiko, mit Hepatitis B infiziert zu werden, hatte Personal mit direktem Kontakt zu Blut oder Nadelmaterial.

Ein Drittel des Krankenhauspersonals wies keine Immunität gegen Hepatitis B auf und war somit weiterhin einem Infektionsrisiko ausgesetzt. Etwas mehr als ein Drittel des Kollektivs wies die Antigen-/Antikörperkonstellation einer ausgeheilten Infektion auf. Der Infektionszeitpunkt ist aufgrund der häufig inapparenten klinischen Verläufe retrospektiv nicht zu eruieren. Ein weiterer Teil konnte mittels Immunisierung durch eine bereits im Vorfeld durch Hilfsgelder finanzierte Impfkation eine Immunität erwerben. Der Impferfolg wurde nach dieser Impfkation jedoch nicht serologisch verifiziert.

Bei 40 Personen, die angaben an der Impfkation teilgenommen zu haben, konnten keinerlei Antikörper nachgewiesen werden. Retrospektiv zeigte die Impfkation mit 76% eine niedrige Erfolgsrate, was unter anderem auf einen hohen Teil an bereits HBV-Infizierten Teilnehmer zurückzuführen ist, bei denen eine Impfung nutzlos ist.

Beide anti-HBs-Schnelltestkits konnten die Voraussetzungen an ein Screening-Verfahren nicht erfüllen. Der Schnelltest der Firma Surescreen identifizierte jedoch fast die Hälfte der Studienteilnehmer korrekt als immun.

## **5.1. Ausblick**

Das Ergebnis verdeutlicht die Notwendigkeit eines nationalen Angebotes an Impfprogrammen für die genannten Berufsgruppen. Die hohe Rate an natürlich erworbener Immunität in Folge von im Kindesalter stattgefundenen Infektionen lässt es sinnvoll erscheinen, das Personal vor einer Immunisierung mittels Schnelltest auf Antikörper zu untersuchen. Im Falle eines positiven Ergebnisses ist keine Immunisierung mittels dreifacher Impfung nötig.

Die tansanische Regierung hat die Relevanz einer Hepatitis B Immunisierung bei Kindern bereits wahrgenommen und die Impfung in das nationale Impfprogramm für Kinder integriert.

Der nächste Schritt sollte nun sein, auch gefährdete Risikogruppen wie z.B. das Gesundheitspersonal wahrzunehmen und gezielte Impfkampagnen zu implementieren.

## 6. Anhang

### 6.1. Fragebogen

Je ulishawahi kupata Kinga ya ugonjwa wa ini aina B hapo awali:  ndiyo  hapana

Kama ndiyo, Je ni mara ngapi ulishawahi kuchanjwa:  1  2  3 au Zaidi

Na kinga ya mwisho ulipata lini?  Mwaka mmoja uliopita  Kati ya miaka miwili hadi 10  Miaka 11 au zaidi iliyopita.

**Je ulishawahi kuugua ugonjwa wa ini:**

Manjano na uchovu bila sababu ya moja kwa moja na kuthibitishwa na daktari:  ndiyo  hapana

Kwa vipimo vya maabara :  ndiyo  hapana

- Kama NDIYO, Aina B:  ndiyo  hapana

Aina C:  ndiyo  hapana

Hukupima virusi vya ugonjwa wa ini:  ndiyo  hapana

TAKWIMU ZA UKUBWA WA UGONJWA WA INI AINA B NA C KWA WAFANYAKAZI WA AFYA KATIKA HOSPITALI ZA RUFAA NCHINI TANZANIA.

**DODOSO**

Umri:  16-30  31-40  41-50  51-65

Jinsia:  m (mme)  f (mke)

**Taaluma:**

Wafanyakazi wa Afya:

Mwanafunzi  Daktari wa tiba  Daktari wa upasuaji

Munguzi  Sayansi afya ambatani  Maabara

Wasio wanyakazi wa Afya:

Utawala  Ufundi  Ufuaji/ Jikoni/ Usafi-mawodini

Muda ambao umekuwa kazini tangu kuajiriwa:

Chini ya miaka 5  Kati ya miaka 6 na 10  Zaidi ya miaka 11

**Vihatarishi vya kupata maambukizi ya virusi vya ugonjwa wa ini aina B au C ambavyo unavyokutana navyo/ulishakutana navyo:**

Kuongezewa damu  ndiyo  hapana

Opresheni Kubwa:  ndiyo  hapana

Utumiaji wa madawa ya kulevya kwa njia ya sindano:  ndiyo  hapana

Kuchoma Sindano hospitalini:  ndiyo  hapana

Ajali ya kujichoma sindano hospitalini wakati wa kazi:  ndiyo  hapana

**Kinga za Homa ya ini aina B (Hepatitis B):**

## 6.2. Einverständniserklärung

**UKUBWA WA UGONJWA WA INI AINA B NA C KWA WAFANYAKAZI WA AFYA KATIKA HOSPITALI ZA RUFAA NCHINI TANZANIA**

**FOMU YA RIDHAA**

### **Madhumuni ya utafiti**

Chanjo kwa wafanyakazi wa hospitali dhidi ya ugonjwa wa ini aina B ni kinga itolewayo na waajiri wengi katika Nchi nyingi Ulimwenguni.Chanjo hii haijapewa kipaumbele nchini TANZANIA.

Utafiti huu unalenga kupata takwimu zitakazo onyesha ukubwa wa tatizo la ugonjwa wa ini aina B na C katika wafanyakazi wa hospitalini.Takwimu hizi zitaweza kutumika kuishawishi serikali katika kuanzisha mpango wa chanjo dhidi ya ugonjwa wa ini aina B.

Kwa sasa hakuna chanjo ya ugonjwa wa ini aina C ulimwenguni kote.

**Tunathamini kujitolea kwako!**

### **Nini kitaianya katika utafiti huu**

Utapaswa kujibu maswali kadhaa yanayohusu ugonjwa wa ini aina B na pia kutoa kiasi cha damu (15mls) kwa ajili ya vipimo.Baada ya hapo utapewa namba ya ushiriki ambayo ndiyo itakayokutambulisha katika utafiti huu.

### **Yatakyoanyika katika damu ya vipimo**

Tutapima kwa njia tofauti tofauti viashiria mbalimbali vya ugonjwa wa ini aina B na C.Pia kulingana na uwezo wa kifedha viashiria vya ufanyaji kazi wa ini na mfumo wa kinga vitaanyika.

### **Nini hakitaanyika**

Hatutapima HIV

Hatutarekodi taarifa binafsi kama Jina,Anwani,Taarifa za kuzaliwa n.k katika vipimo vyako bali namba yako ya ushiriki ndiyo itakayotumika.

### **Nini faida za kushiriki**

Majibu ya awali(HBV –Antibody test) yatatolewa mara tu baada ya kushiri...Kipimo hiki cha awali kitaonesha kama una kinga dhidi ya virusi hivyo vya ugonjwa wa ini aina B.

Hata hivyo majibu hayo yatahakikishwa na vipimo vingine zaidi ambavyo vitaanyika ng'ambo (Ujerumani). Navyo kwa sababu hiyo vitachukua muda kidogo.

Mshiriki atapewa majibu katika bahasha itakayotambulika kwa namba yake ya ushiriki. Hakutakuwa na malipo yoyote kwa kushiriki kwako.

### **Je,nitapata matibabu ya bure kama mtakuwa na ugonjwa wa ini sugu?**

Hapana,Matibabu ya ugonjwa wa ini B si sera ya tiba nchini TANZANIA na kama utagundulika na ugonjwa wa ini sugu utashauriwa kuonana na daktari kwa ushauri zaidi.

### **Nani ninaweza kumuona kwa maswali zaidi au kufahamu majibu yangu**

Mtafiti mkuu

Prof. Samweli Kalluwa BUGANDO MEDICAL CENTRE

Simu +255 713 330766.

Nurse wa utafiti \_\_\_\_\_

Lydia Makenge, CTC Bugando Medical Centre

Simu +255 713-320352.

Nimesoma/nimesomewa maelezo yaliyoko hapo juu.Nimeridhika na maswali yangu yote yamejibiwa. Nimeridhia kushiriki.

Tarehe ..... Mahali ..... Shahidi Sahihi  
.....

### **6.3. Votum der Ethikkommission**

#### **CUHAS/ BMC Research Committee (BREC)**

Research Clearance Certificate No. BREC/ 001/06/ 2012

Ethical clearance is hereby granted to the following Principal Investigator/  
Researcher:

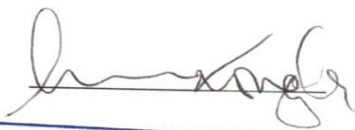
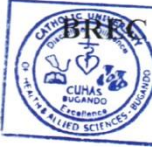
**PROF. SAMWEL KALLUVYA, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE,  
CATHOLIC UNIVERSITY OF HEALTH AND ALLIED SCIENCES -  
BUGANDO**


On this day of 8<sup>TH</sup> FEBRUARY 2012 to conduct health research

Involving human subjects titled:

**PREVALANCE OF HEPATITIS B AND C AMONG HEALTH CARE  
WORKERS AT A TERTIARY HOSPITAL IN TANZANIA: TARGETED OR  
UNIVERSAL VACCINATION FOR HEPATITIS B.**

Research period is from MARCH 2012 TO SEPTEMBER 2013.

  
  
**Chairman**  
RESEARCH AND PUBLICATION  
CATHOLIC UNIVERSITY OF HEALTH  
AND ALLIED SCIENCES - BUGANDO  
P. O. BOX 1464  
MWANZA, TANZANIA.

  
**BREC Secretary**

*Dean, School of Pharmacy*  
Catholic University of Health  
and Allied Sciences - Bugando  
P. O. Box 1464  
Mwanza  
Tanzania

## **Abbildungsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Vorkommen von Hepatitis B weltweit .....  | 5  |
| Abbildung 2: Immunsierungsrate mit dritter Dosis der Hep B –Impfung bei Kindern weltweit. ....   | 10 |
| Abbildung 3 Verlauf einer akuten Hepatitis B mit Ausheilung.....   | 17 |
| Abbildung 4: Verlauf einer chronischen Hepatitis B.....  | 17 |
| Abbildung 6: Einzugsgebiet des Krankenhauses (Markierte Areale), .....   | 36 |
| Abbildung 7: Study nurse beim Ausfüllen der Fragebögen behilflich.....   | 38 |
| Abbildung 8: Abgetrennter Bereich für die Blutentnahme.....  | 39 |
| Abbildung 9: Umpipettieren des Blutserums in Cryovials. ....   | 42 |
| Abbildung 10: Verteilung der Berufe in der Risikogruppe.....   | 46 |
| Abbildung 11: Verteilung der Berufe in der Nicht-Risikogruppe.....   | 46 |
| Abbildung 12: Graphische Darstellung der Odds Ratio für das Risiko als Gesundheitsmitarbeiter im Laufe des Lebens eine Hep B zu erwerben ..... | 54 |
| Abbildung 13: Fotodokumentation, Vergleich NVM (links) und Surescreen (rechts) .....   | 58 |
| Abbildung 14: Fotodokumentation, Vergleich NVM (links) und Surescreen (rechts) .....   | 58 |

## **Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Child-Pugh-Score .....  | 33 |
| Tabelle 2: Hepatitis B-Status der Teilnehmer .....   | 49 |
| Tabelle 3: Risikofaktoren für eine HBV-Infektion .....   | 52 |
| Tabelle 4: Odds Ratio für das Risiko als Gesundheitsmitarbeiter im Laufe des Lebens eine Hep B zu erwerben ..... | 53 |
| Tabelle 5: Vierfeldertafel Surescreen 1. Testung .....   | 55 |
| Tabelle 6: Vierfeldertafel Surescreen 2. Testung .....   | 56 |
| Tabelle 7: Vierfeldertafel Nal Von Minden .....  | 57 |

## **Literaturverzeichnis**

## References

1. Maccallum FO, Bauer DJ: **Homologous Serum jaundice transmission experiments with human volunteers**. *Originally published as Volume 1, Issue 6298 1944, 243:622-627.*
2. **Role of syringes in the transmission of jaundice: A memorandum by medical officers of the ministry of health**. *Originally published as Volume 2, Issue 6361 1945, 246:116-119.*
3. Sheehan HL: **Epidemiology of infective hepatitis**. *Originally published as Volume 1, Issue 6298 1944, 244:8-11.*
4. **Homologous Serum Hepatitis**. *The Lancet 1947, 250:691-692.*
5. Zuckerman JN, Zuckerman AJ: **The epidemiology of Hepatitis B**. *Clinics in Liver Disease 1999, 3:179-187.*
6. Okochi K, Murakami S: **Observations on Australia antigen in Japanese**. *Vox sanguinis 1968, 15:374-385.*
7. Dane DS, Cameron CH, Briggs M: **Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis**. *Lancet 1970, 1:695-698.*
8. McCollum RW: **Serum antigens in viral hepatitis**. *The Journal of infectious diseases 1969, 120:641-643.*
9. Robinson WS, Clayton DA, Greenman RL: **DNA of a human hepatitis B virus candidate**. *Journal of virology 1974, 14:384-391.*
10. Gerlich WH: **Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now**. *Virology journal 2013, 10:239.*
11. Will H, Cattaneo R, Koch HG, Darai G, Schaller H, Schellekens H, van Eerd, P M, Deinhardt F: **Cloned HBV DNA causes hepatitis in chimpanzees**. *Nature 1982, 299:740-742.*
12. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradley DW: **Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis**. *British medical bulletin 1990, 46:423-441.*
13. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: **Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome**. *Science (New York, N.Y.) 1989, 244:359-362.*

14. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, Verme G: **Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers.** *Gut* 1977, **18**:997-1003.
15. Arndt T: *Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Mit 434 Tabellen.* 2nd edition. Berlin, Heidelberg: SpringerMedizin; 2013.
16. Bonino F, Heermann KH, Rizzetto M, Gerlich WH: **Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope.** *Journal of virology* 1986, **58**:945-950.
17. Aggarwal R, Jameel S: **Hepatitis E.** *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2011, **54**:2218-2226.
18. Pischke S, Behrendt P, Bock C, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H: **Hepatitis E in Germany--an under-reported infectious disease.** *Deutsches Ärzteblatt international* 2014, **111**:577-583.
19. Offit PA: *Vaccinated: One man's quest to defeat the world's deadliest diseases.* 1st edition. [Washington, D.C.], New York, NY: Smithsonian Books; Collins; 2008, c2007.
20. Ertl, Hildegund C. J: *DNA vaccines.* Georgetown, Tex., New York, N.Y.: Landes bioscience/Eurekah.com; Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003 [*Medical intelligence unit*, vol. 35].
21. Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, Ammerer G, Hall BD: **Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast.** *Nature* 1982, **298**:347-350.
22. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA: *Vaccines.* 6th edition.
23. WHO: **Hepatitis B, Fact sheet N°204 Updated March 2015** 2015.
24. WHO: **Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection. March 2015.**
25. Robert-Koch-Institut: **Epidemiologisches Bulletin 28. Juli 2014 / Nr. 30. Virushepatitis B und D im Jahr 2013**  
[[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/30\\_14.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/30_14.pdf?__blob=publicationFile)].



26. Kew MC: **Epidemiology of hepatocellular carcinoma in sub-Saharan Africa.** *Annals of hepatology* 2013, **12**:173-182.
27. **EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection.** *Journal of hepatology* 2012, **57**:167-185.
28. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D: **Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review.** *Occupational medicine (Oxford, England)* 2011, **61**:531-540.
29. Jha AK, Chadha S, Bhalla P, Saini S: **Hepatitis B Infection in Microbiology Laboratory Workers: Prevalence, Vaccination, and Immunity Status.** *Hepatitis Research and Treatment* 2012, **2012**:1-5.
30. Ziraba AK, Bwogi J, Namale A, Wainaina CW, Mayanja-Kizza H: **Sero-prevalence and risk factors for hepatitis B virus infection among health care workers in a tertiary hospital in Uganda.** *BMC Infect Dis* 2010, **10**:191.
31. Matee, Mecky I N, Magesa PM, Lyamuya EF: **Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses and syphilis infections among blood donors at the Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania.** *BMC Public Health* 2006, **6**:21.
32. Miller WC, Shao JF, Weaver DJ, Shimokura GH, Paul DA, Lallinger GJ: **Seroprevalence of viral hepatitis in Tanzanian adults.** *Trop. Med. Int. Health* 1998, **3**:757-763.
33. Stark K, Poggensee G, Höhne M, Bienzle U, Kiwelu I, Schreier E: **Seroepidemiology of TT virus, GBC-C/HGV, and hepatitis viruses B, C, and E among women in a rural area of Tanzania.** *J. Med. Virol.* 2000, **62**:524-530.
34. Bhat M, Ghali P, Deschenes M, Wong P: **Hepatitis B and the infected health care worker: public safety at what cost?** *Can. J. Gastroenterol.* 2012, **26**:257-260.
35. Kateera F, Walker TD, Mutesa L, Mutabazi V, Musabeyesu E, Mukabatsinda C, Bihizimana P, Kyamanywa P, Karenzi B, Orikiiriza JT: **Hepatitis B and C seroprevalence among health care workers in a**

- tertiary hospital in Rwanda.** *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2015, **109**:203-208.
36. Ola SO, Odaibo GN, Olaleye OD, Ayoola EA: **Hepatitis B and E viral infections among Nigerian healthcare workers.** *African journal of medicine and medical sciences* 2012, **41**:387-391.
37. WHO: **Immunization and vaccines development (IVD)** [<http://www.afro.who.int/en/tanzania/country-programmes/3112-immunization-and-vaccines-development-ivd.html>].
38. WHO: **Immunization coverage. Fact sheet N°378 Updated September 2015** [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>].
39. Pellissier G, Yazdanpanah Y, Adehossi E, Tosini W, Madougou B, Ibrahima K, Lolom I, Legac S, Rouveix E, Champenois K, Rabaud C, Bouvet E: **Is universal HBV vaccination of healthcare workers a relevant strategy in developing endemic countries? The case of a university hospital in Niger.** *PLoS ONE* 2012, **7**:e44442.
40. Gish RG, Gutierrez JA, Navarro-Cazarez N, Giang K, Adler D, Tran B, Locarnini S, Hammond R, Bowden S: **A simple and inexpensive point-of-care test for hepatitis B surface antigen detection: serological and molecular evaluation.** *J. Viral Hepat.* 2014:905-908.
41. WHO: **Global Alert and Response: Hepatitis B** [<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index2.html>].
42. Salehi AS, Garner P: **Occupational injury history and universal precautions awareness: a survey in Kabul hospital staff.** *BMC infectious diseases* 2010, **10**:19.
43. Ansa VO, Udoma EJ, Umoh MS, Anah MU: **Occupational risk of infection by human immunodeficiency and hepatitis B viruses among health workers in south-eastern Nigeria.** *East African medical journal* 2002, **79**:254-256.
44. Nasir K, Khan KA, Kadri WM, Salim S, Tufail K, Sheikh HZ, Ali SA: **Hepatitis B vaccination among health care workers and students of a medical college.** *J Pak Med Assoc* 2000, **50**:239-243.

45. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF: **Pathogenesis of hepatitis B virus infection.** *Pathologie-biologie* 2010, **58**:258-266.
46. Piper W: *Innere Medizin: Mit 117 Tabellen.* 2nd edition. Berlin, Heidelberg: SpringerMedizin; 2013 [*Springer-Lehrbuch*].
47. Allain J: **Occult hepatitis B virus infection.** *Transfus Clin Biol* 2004, **11**:18-25.
48. Hof H, Dörries R: *Medizinische Mikrobiologie: [Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Klinische Infektiologie, Hygiene]; 237 Tabellen.* 4th edition. Stuttgart: Thieme; 2009 [*Thieme Electronic Book Library*].
49. Gerlich WH: **Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now.** *Virology journal* 2013, **10**:239.
50. Mahoney FJ: **Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection.** *Clinical microbiology reviews* 1999, **12**:351-366.
51. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoine M, Carrat F, Collignon A, Boo N, Dhotte P, Varsat B, Muller G, Cha O, Picard O, Nau J, Campa P, Silbermann B, Bary M, Girard P, Lacombe K: **Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France.** *Journal of hepatology* 2013, **58**:473-478.
52. Franzeck FC, Ngwale R, Msongole B, Hamisi M, Abdul O, Henning L, Letang E, Mwaigomole G, Battegay M, Hatz C, Tanner M: **Viral hepatitis and rapid diagnostic test based screening for HBsAg in HIV-infected patients in rural Tanzania.** *PloS one* 2013, **8**:e58468.
53. Davies J, van Oosterhout, J J G, Nyirenda M, Bowden J, Moore E, Hart IJ, Zijlstra EE, Chaponda M, Faragher B, Beeching NJ, Beadsworth, M B J: **Reliability of rapid testing for hepatitis B in a region of high HIV endemicity.** *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2010, **104**:162-164.
54. Wu F, Liao Y, Wu J, Chen H, Hsu H, Chang M, Ni Y: **A Simple and Rapid Test-card Method to Detect Hepatitis B Surface Antigen and Antibody:**

**Potential Application in Young Children and Infants.** *Pediatrics and neonatology* 2015.

55. 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: **Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion.** *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011, **49**:871-930.
56. Robert-Koch-Institut: **Blutsicherheit: Häufig gestellten Fragen.**
57. Robert-Koch-Institut: **Epidemiologisches Bulletin 28.Juli 2014/Nr.30. Virushepatitis B und D im Jahr 2013.**
58. Monga SPS: *Molecular pathology of liver diseases.* New York: Springer; 2011.
59. WHO: **Revised WHO position paper on hepatitis B vaccine, Oct 2009** [[http://www.who.int/immunization/HepB\\_position\\_paper\\_oct09\\_summary.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/HepB_position_paper_oct09_summary.pdf?ua=1)].
60. Noubiap, Jean Jacques N, Nansseu, Jobert Richie N, Kengne KK, Tchokfe Ndoula S, Agyingi LA: **Occupational exposure to blood, hepatitis B vaccine knowledge and uptake among medical students in Cameroon.** *BMC Med Educ* 2013, **13**:148.
61. Noubiap, Jean Jacques N, Nansseu, Jobert Richie N, Kengne KK, Wonkam A, Wiysonge CS: **Low hepatitis B vaccine uptake among surgical residents in Cameroon.** *Int Arch Med* 2014, **7**:11.
62. Robert-Koch-Institut: **RKI-Ratgeber für Ärzte. Hepatitis B Stand 20.12.2013** 2013.
63. Tkachenko LI, Maleev VV, Putrenok LS: **[Evaluation of seroconversion after vaccination of medical staff against HBV infection].** *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2013:69-74.
64. Piratheepkumar V, Kulendran S, Nadarajah S, Murugananthan K: **Hepatitis B vaccine immunogenicity among nurses of a hospital.** *Ceylon Med J* 2014, **59**:59-60.
65. Dr. med. Hedwig Roggendorf: **Non-Responder nach Hepatitis B-Impfung Problemlösung ist in Reichweite.** *Deutsches Ärzteblatt* 2015, **112**:1575.

66. Sylvan, Staffan P E, Madalinski K, Hellström UB: **Anti-preS responses influence the anti-HBs response in newborns after vaccination with the third generation Sci-B-Vac vaccine.** *Vaccine* 2009, **28**:446-451.
67. Krawczyk A, Ludwig C, Jochum C, Fiedler M, Heinemann FM, Shouval D, Roggendorf M, Roggendorf H, Lindemann M: **Induction of a robust T- and B-cell immune response in non- and low-responders to conventional vaccination against hepatitis B by using a third generation PreS/S vaccine.** *Vaccine* 2014, **32**:5077-5082.
68. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV: **Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B.** *The New England journal of medicine* 1975, **292**:767-770.
69. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE: **An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis.** *Science (New York, N.Y.)* 1989, **244**:362-364.
70. Miyamura T, Saito I, Katayama T, Kikuchi S, Tateda A, Houghton M, Choo QL, Kuo G: **Detection of antibody against antigen expressed by molecularly cloned hepatitis C virus cDNA: application to diagnosis and blood screening for posttransfusion hepatitis.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990, **87**:983-987.
71. Paul-Ehrlich-Institut: **Stufenplan zur Abwehr von Arzneimittelrisiken (Stufe 1). Wissenschaftlicher Informationsaustausch zum Auftreten von isoliert NAT positiven Ergebnissen beim Spender-Screening auf HIV-1- und HCV-Genom**  
 [[http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/anhoerungen/2008-01-02-nat-only.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/anhoerungen/2008-01-02-nat-only.pdf?__blob=publicationFile&v=1)].
72. WHO: **Hepatitis C Hepatitis C Fact sheet N°164, Updated April 2014**  
 [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>].
73. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H: **Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection.** *Journal of hepatology* 2014, **61**:S45-57.

74. Hoofnagle JH: **Course and outcome of hepatitis C.** *Hepatology* 2002, **36**:S21.
75. Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller D, Abu-Raddad LJ: **The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis.** *BMC infectious diseases* 2013, **13**:288.
76. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn, E S, Anwar W, Sallam I: **The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt.** *Lancet* 2000, **355**:887-891.
77. *Gesetz über die Hilfe für durch Anti-D-Immuno prophylaxe mit dem Hepatitis-C-Virus infizierte Personen (Anti-D-Hilfegesetz - AntiDHG);* 2000.
78. Jamil KM, Khakoo SI: **KIR/HLA interactions and pathogen immunity.** *Journal of biomedicine & biotechnology* 2011, **2011**:298348.
79. Robert-Koch-Institut: **Epidemiologisches Bulletin 31/2014. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis C im Jahr 2013**  
[[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/31\\_14.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/31_14.pdf?__blob=publicationFile)].
80. Lavanchy D: **Evolving epidemiology of hepatitis C virus.** *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011, **17**:107-115.
81. Jafari S, Buxton JA, Afshar K, Copes R, Baharlou S: **Tattooing and risk of hepatitis B: a systematic review and meta-analysis.** *Canadian journal of public health = Revue canadienne de santé publique* 2012, **103**:207-212.
82. Bardia A, Williamson EE, Bauer BA: **Scarring moxibustion and religious scarification resulting in hepatitis C and hepatocellular carcinoma.** *The Lancet* 2006, **367**:1790.
83. Matthias Pfersdorff, Michael r. Kraus, Altötting-BurghausEn: **Extrahepatische Manifestationen der chronischen Hepatitis C Infektion.**
84. Manns MP, Hahn T von: **Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all?** *Nature reviews. Drug discovery* 2013, **12**:595-610.

85. Christoph Sarrazin, Thomas Berg, Peter Buggisch, Matthias Dollinger, Holger Hinrichsen, Harald Hofer, Dietrich Hüppe, Michael Manns, Stefan Mauss, Jörg Petersen, Karl-Georg Simon, Ingo van Thiel, Heiner Wedemeyer, Stefan Zeuzem: **Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum zur Hepatitis C Leitlinie (2/15).**
86. WHO: **Global access to Hepatitis drugs and diagnostics. Consultation with pharmaceutical and diagnostics companies.**
87. Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, Rössle M, Schepke M: **S3-Leitlinie "Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom".** *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011, **49**:749-779.
88. Arastéh K: *Innere Medizin: 1060 Abbildungen.* 3rd edition. Stuttgart: Thieme; 2013 [*Duale Reihe*].
89. Buendia M, Neuveut C: **Hepatocellular Carcinoma.** *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2015, **5.**
90. Chen H, Chuang S, Hsieh F, Lin L, Hung R, Lee K: **Diagnosis of Schistosomiasis japonica infection coincident with hepatocellular carcinoma by fine-needle aspiration.** *Diagnostic cytopathology* 2007, **35**:722-724.
91. Fumiyoshi Iida,<sup>1</sup> Ryuichi Iida,<sup>2</sup> Hiroshi Kamijo,<sup>3</sup> Kazuhiko Takaso,<sup>4</sup> Yoshiki Miyazaki,<sup>5</sup> Wataru Funabashi,<sup>6</sup> Kazuko Tsuchiya,<sup>7</sup> & Yoshiro Matsumoto<sup>8</sup>: **Chronic Japanese schistosomiasis and hepatocellular carcinoma: ten years of follow-up in Yamanashi Prefecture, Japan.**
92. Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Brechot P, Brechot C: **Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis.** *Oncogene* 2006, **25**:3823-3833.
93. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.: **S3-Leitlinie des hepatozellulären Karzinoms Mai 2013. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms**  
[[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-)

053OLk\_S3\_Hepatozellul%C3%A4res\_Karzinom\_Diagnostik\_Therapie\_2013-05.pdf].

94. Meschi S, Schepisi MS, Nicastrì E, Bevilacqua N, Castilletti C, Sciarrone, Paglia MG, Fumakule R, Mohamed J, Kitwa A, Mangi S, Molteni F, Di Caro A, Vairo F, Capobianchi, Ippolito G: **The prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 and hepatitis B virus in patients in two hospitals in Tanzania.** *Journal of medical virology* 2010, **82**:1569-1575.
95. Braka F, Nanyunja M, Makumbi I, Mbabazi W, Kasasa S, Lewis RF: **Hepatitis B infection among health workers in Uganda: evidence of the need for health worker protection.** *Vaccine* 2006, **24**:6930-6937.
96. Pavli P, Bayliss GJ, Dent OF, Lunzer MR: **The prevalence of serological markers for hepatitis B virus infection in Australian Naval personnel.** *The Medical journal of Australia* 1989, **151**:71, 74-5.
97. WHO: **Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis. in WHO member states**  
[[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf?ua=1)].
98. Trépo C, Chan, Henry L Y, Lok A: **Hepatitis B virus infection.** *Lancet* 2014, **384**:2053-2063.
99. Kania D, Bekalé AM, Nagot N, Mondain A, Ottomani L, Meda N, Traoré M, Ouédraogo JB, Ducos J, Van de Perre, P, Tuailon E: **Combining rapid diagnostic tests and dried blood spot assays for point-of-care testing of human immunodeficiency virus, hepatitis B and hepatitis C infections in Burkina Faso, West Africa.** *Clin. Microbiol. Infect.* 2013, **19**:E533-41.
100. Luppà PB, Schlebusch H: *POCT -- Patientennahe Labordiagnostik.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
101. Iles JC, Abby Harrison GL, Lyons S, Djoko CF, Tamoufe U, Lebreton M, Schneider BS, Fair JN, Tshala FM, Kayembe PK, Muyembe JJ, Edidi-Basepeo S, Wolfe ND, Klenerman P, Simmonds P, Pybus OG: **Hepatitis C virus infections in the Democratic Republic of Congo exhibit a cohort effect.** *Infect Genet Evol* 2013.



102. Oje OJ, Sule WF, Famurewa D: **Dual positivity of hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis C virus antibody and associated factors among apparently healthy patients of Ekiti State, Nigeria.** *Viral Immunol* 2012, **25**:448-455.
103. Guimaraes Nebenzahl H, Lopes A, Castro R, Pereira F: **Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, hepatitis B virus and syphilis among individuals attending anonymous testing for HIV in Luanda, Angola.** *S Afr Med J* 2013, **103**:186-188.
104. McCurdy SA, Williams ML, Kilonzo GP, Ross MW, Leshabari MT: **Heroin and HIV risk in Dar es Salaam, Tanzania: youth hangouts, mageto and injecting practices.** *AIDS care* 2005, **17 Suppl 1**:S65-76.
105. Dewing S, Plüddemann A, Myers BJ, Parry, Charles D. H.: **Review of injection drug use in six African countries: Egypt, Kenya, Mauritius, Nigeria, South Africa and Tanzania.** *Drugs: Education, Prevention and Policy* 2009, **13**:121-137.
106. The United Republic of Tanzania: **Health Sector Strategic Plan III. "Partnerships for Delivering the MDGs"**.