

PRÄVALENZ UND RISIKOFAKTOREN DER HCV-INFEKTION

**BEI HERZOPERIERTEN KINDERN UND JUGENDLICHEN
VOR UND NACH EINFÜHRUNG
DES ANTI-HCV-BLUTSPENDERSCREENINGS**

FRAUKE MÜHLBAUER

Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Kinderkardiologie
und Angeborene Herzfehler
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D.)
Technische Universität München

**Prävalenz und Risikofaktoren der HCV-Infektion
bei herzoperierten Kindern und Jugendlichen
vor und nach Einführung
des anti-HCV-Blutspenderscreenings**

Frauke Mühlbauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D.

2. apl. Prof. Dr. Dr. L. Lehr

Die Dissertation wurde am 25.04.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.2002 angenommen.

Die vorliegende Studie wurde in der Abteilung für Kinderkardiologie und Angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum München (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. J. Hess) unter der Leitung von Herrn Dr. M. Vogt durchgeführt.

Ihm gilt mein besonderer Dank, nicht nur für die Betreuung der Arbeit, sondern für Hilfestellung in jeglicher Form.

Darüber hinaus danke ich Herrn Prof. Dr. J. Hess für die Möglichkeit, diese Studie an seinem Lehrstuhl durchzuführen.

Ohne die Hilfsbereitschaft vieler Kollegen und Mitarbeiter des Deutschen Herzzentrums wäre die Untersuchung nicht in diesem Umfang möglich gewesen. Erwähnen möchte ich vor allem die Unterstützung bei der Gewinnung der Proben durch alle Ärzte und Schwestern in der Ambulanz sowie auf den Stationen.

Auch die reibungslose Kooperation mit den Technischen Angestellten des Instituts für Klinische Chemie und Herrn Dr. S. Braun war unerlässlich.

Ebenso wertvoll war die Hilfsbereitschaft der Mitarbeiterinnen im Blutdepot.

Dank schulde ich auch Herrn Dr. S. Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für seine Hilfe bei der Studienplanung.

Sehr herzlicher Dank gebührt ferner Theresia Schlecht, die mir durch die liebevolle Betreuung Jakob Mühlbauers die nötige Freizeit verschaffte, ferner Jakob selbst, der Schreibtisch und Computer (meist) in Ruhe ließ, und schließlich Stefan, für alles.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Erreger der Hepatitis C	1
1.2. Epidemiologie der HCV-Infektion	1
1.3. Natürlicher Verlauf der Hepatitis C	2
1.4. Diagnose	3
1.5. Therapie	5
1.6. Prävention der Infektion	5
1.7. Problemstellung	6
2. METHODEN	7
2.1. Studienkollektiv	7
2.2. Diagnostik	7
2.3. Statistik	8
3. ERGEBNISSE	9
3.1. Biographische Daten	9
3.2. Prävalenz der HCV-Infektion	10
3.3. Risikofaktorenanalyse	10
3.3.1. Zahl der Operationen	12
3.3.2. Zahl der Transfusionen	12
3.3.3. Verwendete Konserventypen	12
4. DISKUSSION	14
4.1. Geschlecht der Probanden	15
4.2. Alter der Probanden	15
4.3. Zahl der Operationen	16
4.4. Zahl der Transfusionen	16
4.5. Verwendete Konserventypen	16
4.6. Schlussfolgerung	17
5. ZUSAMMENFASSUNG	18
6. ABKÜRZUNGEN	19
7. LITERATURVERZEICHNIS	20
8. LEBENS LAUF	22
9. VERÖFFENTLICHUNGEN	23

1. EINLEITUNG

1.1 Erreger der Hepatitis C

Erreger der Hepatitis C ist das Hepatitis C-Virus (HCV), ein RNA-Virus aus der Gruppe der Flaviviren, dessen einziger natürlicher Wirt der Mensch ist. Es wurde 1989 als Hauptverursacher der sogenannten NonA-NonB-Hepatitis identifiziert. Inzwischen werden anhand der molekulargenetischen Struktur sechs verschiedene Genotypen mit diversen Subtypen unterschieden, die geographisch eine unterschiedliche Verteilung aufweisen. In Europa und den USA findet sich fast ausschließlich Genotyp 1 bis 3. Das Virus befällt menschliche Hepatocyten und möglicherweise auch B-Lymphocyten. Ähnlich wie das HI-Virus neigt das genetische Material des Hepatitis C-Virus zu Spontanmutationen unter Ausprägung sogenannter Quasispezies innerhalb eines Wirtes, wodurch eine effektive immunologische Abwehr der Erkrankung erschwert wird (*Lauer und Walker 2001*).

1.2 Epidemiologie der HCV-Infektion

Weltweit wird die Zahl der mit dem Hepatitis C-Virus infizierten Personen auf 170 Millionen geschätzt. Die Infektionsprävalenz ist in einzelnen Ländern sehr unterschiedlich, sie liegt zwischen 0,2 – 0,4 % in Nordeuropa und 15 - 20 % in Ägypten. In Deutschland wird von einer Gesamtprävalenz von zirka 0,5 % ausgegangen sowie von etwa 5 000 Neuerkrankungen pro Jahr (*Lauer und Walker 2001, Vogt et al. 1999*). Für das Kindesalter liegen keine aktuellen Zahlen zur Prävalenz vor, in größeren amerikanischen und italienischen Studien lag die Prävalenz bei Kindern zwischen 0 und 18 Jahren jedoch in der Vergangenheit um mindestens die Hälfte unter den Erwachsenenwerten (*Am. Acad. Ped. 1998, Romano et al. 1994*).

Die Übertragung des Virus geschieht ausschließlich parenteral, daher bilden Empfänger von Blutprodukten, i.v.-Drogenkonsumenten und Menschen mit sogenanntem Hochrisiko-Sexualverhalten die Haupt-Risikogruppen für eine Infektion mit HCV (*Conry-Cantilena et al. 1996*). Als weitere mögliche Risikopersonen gelten Angehörige des Gesundheitswesens, Tätowierte und enge Kontaktpersonen von HCV-Infizierten (*Alter et al. 1999, Robert-Koch-Institut 1999*). Im Kindesalter sind vor allem Patienten betroffen, die wiederholte Transfusionen von Blut oder Blutprodukten benötigen, also Kinder mit hämatologischen Erkrankungen (besonders Thalassämien, Hämophilien), Malignomen und Dialysepatienten (*Cesaro et al. 1997, Locasciulli et al. 1997*). Auch die vertikale Transmission ist möglich, daher bilden Kinder HCV-infizierter Mütter eine weitere Risikogruppe (*Bortolotti et al. 1998, Ruiz-Moreno et al. 1999, Zanetti et al. 1995*). Sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter gibt es jedoch weiterhin in einem hohen Prozentsatz der Fälle einen ungeklärten Übertragungsweg, die sogenannte sporadische Hepatitis C.

1.3 Natürlicher Verlauf der Hepatitis C

Mögliche Verlaufsformen der HCV-Infektion sind die akute Hepatitis, die chronisch-persistierende oder chronisch-aktive Hepatitis sowie die spontane Elimination des Erregers.

Bei stattgehabter Infektion kommt es nach einer Inkubationszeit von 2 bis 26 Wochen in einem Viertel aller Fälle zu einer akuten Hepatitis, die in der Regel milde verläuft. In etwa 1 % der Fälle verläuft die Hepatitis fulminant. Hierbei besteht ohne Lebertransplantation eine Letalität von bis zu 80 %. In drei Viertel der Fälle verläuft die Infektion jedoch ohne spezifische Symptome und bleibt daher oft über Jahre oder Jahrzehnte unbemerkt. Es kommt lediglich zu einer mäßigen Erhöhung der Transaminasen im Blut, häufig bleiben auch die Laborparameter normal. Nach einer sehr variablen Zeitspanne von weniger als 20 bis über 30 Jahren entwickeln 20 % der chronisch infizierten Personen eine Leberzirrhose. In diesem Fall besteht ein Risiko von jährlich 1 bis 4 % für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms. Die Gutartigkeit des Verlaufs wird von Faktoren wie Alter bei Infektion, Geschlecht, Koinfektion mit anderen Viren und der Einnahme hepatotoxischer Substanzen (z.B. Alkohol) bestimmt. In etwa 15 % aller Fälle tritt eine spontane Elimination des Erregers ein (*Lauer und Walker 2001, Robert-Koch-Institut 1999, Tong et al. 1995*). Obwohl die HCV-Infektion somit in einem Großteil der Fälle asymptomatisch oder sehr milde verläuft, führt sie doch bei einem Fünftel der Infizierten zur Leberzirrhose und den damit verbundenen Komplikationen bis hin zum Hepatozellulären Karzinom. Aktuell stellt die Erkrankung daher die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar (*EASL 1999*).

Extrahepatische Manifestationen

Zusätzlich sind extrahepatische Manifestationen der HCV-Infektion bekannt, die möglicherweise auf eine Virusvermehrung in lymphatischen Zellen zurückzuführen sind. So kommt es bei etwa der Hälfte der chronisch Infizierten zu einer Kryoglobulinämie, die sich als Vaskulitis äußern und im Extremfall zu einer Membranoproliferativen Glomerulonephritis führen kann. Weitere Assoziationen der HCV-Infektion bestehen mit bestimmten Formen des Non-Hodgkin-Lymphoms sowie mit der Chronisch-hepatischen Porphyrie (*EASL 1999, Lauer und Walker 2001*).

Verlauf im Kindesalter

Über den natürlichen Verlauf der Erkrankung im Kindesalter gibt es aufgrund der niedrigeren Prävalenz und der zu einer abschließenden Beurteilung nötigen sehr langen Beobachtungsdauer wiederum nur wenige gesicherte Daten. Es wird von einer Rate von 60 bis 80 % chronischer Verläufe ausgegangen, wobei die Erkrankung auch im Kindesalter häufig symptomarm bis asymptomatisch ist und laborchemische sowie histologische Veränderungen gering sind. Die Häufigkeit der Leberzirrhose wird mit bis zu 8 % angegeben. Die Spontanheilungsrate ist nicht bekannt, in Untersuchungen an verschiedenen, meist kleinen pädiatrischen Risikokollektiven werden Eliminationsraten zwischen 11 und 45 % genannt. Daher wird für das Kindesalter ein insgesamt günstigerer Verlauf postuliert (*Am. Acad. Ped. 1998, Ruiz-Moreno et al. 1999, Vogt et al 1999*).

Für die Untergruppe der polytransfundierte Kinder, d.h. vor allem Thalassämie- und Malignompatienten, scheint die Prognose vergleichsweise ungünstiger zu sein mit häufigerem Übergang in eine manifeste Zirrhose. Dies wird vor allem auf die additive hepatotoxische Wirkung der chronischen Eisenüberladung zurückgeführt (*Resti et al. 1992*).

1.4 Diagnose

Da die Erkrankung sehr häufig über lange Zeit asymptomatisch bleibt, ist eine Diagnose nur durch laborchemische Verfahren möglich. Je nach Fragestellung stehen serologische und molekulargenetische Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

Serologie

Zur Bestätigung einer stattgehabten Infektion mit Hepatitis C-Viren wird zunächst mittels Enzym-Immuno-Assay nach antiviralen Antikörpern gesucht. Der heute verwendete Test der dritten Generation basiert auf insgesamt vier viralen Antigenen und erreicht eine Sensitivität von über 99 %. Er übertrifft damit ebenso wie schon der ELISA der zweiten Generation deutlich das erste zur Verfügung stehende Testsystem, welches eine Sensitivität von 60 bis 80 % besaß, und wird im Vergleich zu seinen Vorgängern bereits früher im Krankheitsverlauf reaktiv. Bei Untersuchungen an Nicht-Risikokollektiven (z.B. Blutspendern) sind jedoch aufgrund der hier niedrigen Prävalenz bis zu 25 % der Tests falsch-positiv, so dass bei diesem Personenkreis im Falle eines positiven Tests ein zweites serologisches Verfahren – in der Regel ein Immunoblot-Assay – zur Bestätigung des Ergebnisses angewandt wird.

Molekulargenetik

Nach Infektion mit HCV treten messbare Mengen von antiviralen Antikörpern erst nach einer Latenzphase von bis zu fünf Monaten auf, so dass nach wie vor eine diagnostische Lücke besteht, in der Infektionen übersehen werden können. Ebenso können falsch-negative Ergebnisse der serologischen Untersuchungsverfahren bei immunkompromittierten Patienten und bei Infizierten mit Kryoglobulinämie vorkommen. Zur Sicherung der Diagnose ist in diesen Fällen daher ein direkter Virusnachweis mittels Polymerase-Chain-Reaction erforderlich. Eine weitere Indikation für den direkten Virusnachweis besteht für Kinder anti-HCV-positiver Mütter, da mit serologischen Methoden nicht zwischen übertragenen und eigenen Antikörpern unterschieden werden kann.

Da Viruslast und Genotyp wichtige Prognosefaktoren sind, werden bei bestätigter HCV-Infektion zur Planung und Kontrolle einer eventuellen antiviralen Therapie zusätzlich eine Quantifizierung der RNA-Menge und die Charakterisierung des Virustyps (Genotypisierung) durchgeführt.

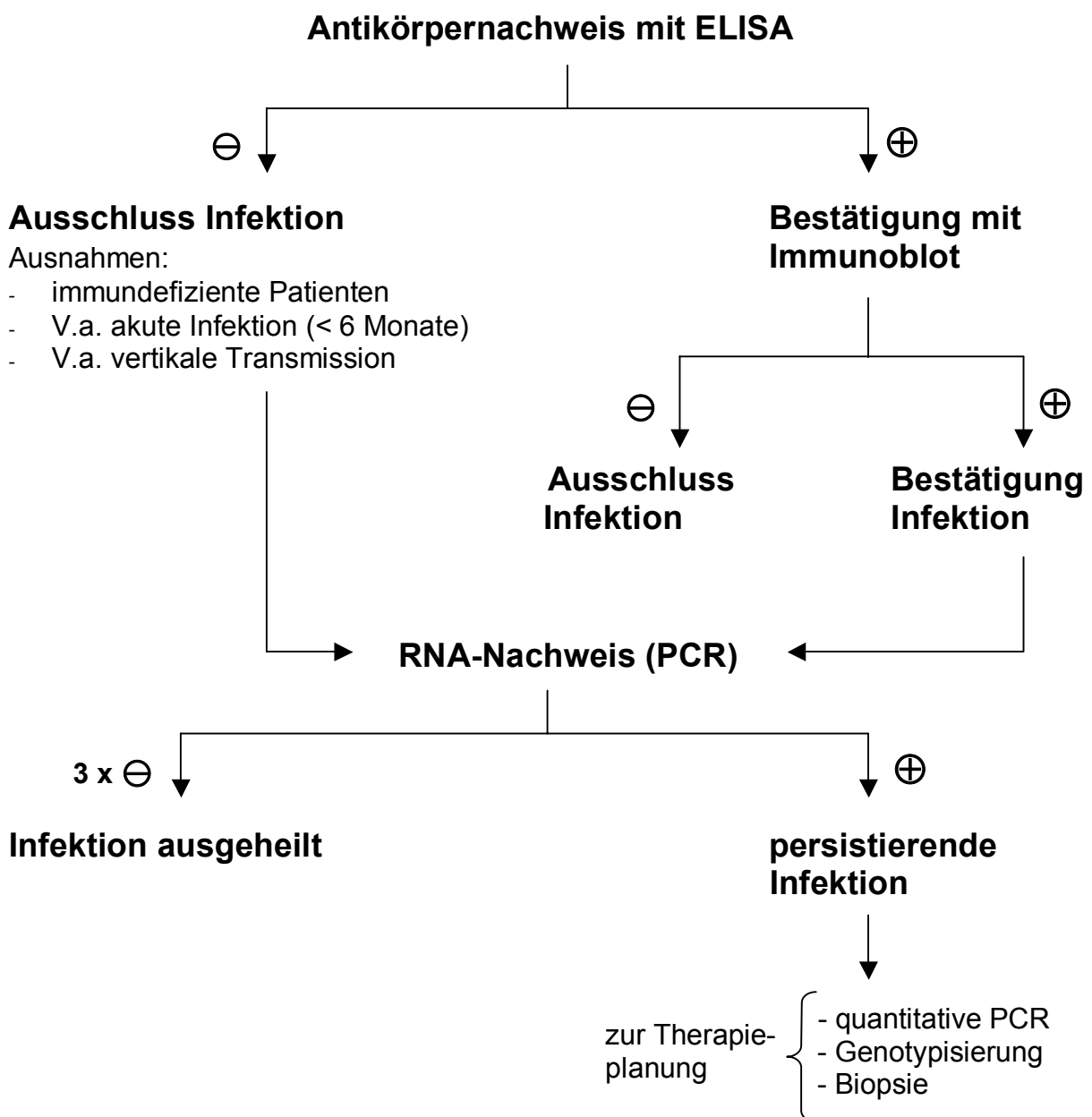
Ein negativer RNA-Nachweis sollte (bei positivem Antikörpernachweis in ELISA und Immunoblot) hingegen in Intervallen von 6 Monaten zweimal bestätigt werden, um die Diagnose einer permanenten Viruselimination stellen zu können, da im natürlichen Verlauf der Infektion auch spontane Fluktuationen der Viruslast möglich sind.

Enzymdiagnostik

Die Transaminasenbestimmung dient vor allem der Verlaufs- und Therapiekontrolle. Normalwerte kommen jedoch bei chronisch Infizierten häufig vor und schließen die Erkrankung daher nicht aus.

Biopsie

Für die Bewertung der entzündlichen Aktivität der Erkrankung und zur Abschätzung der Prognose sind weder serologische noch molekulargenetische Verfahren geeignet. Daher sollte die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen von einer – in der Regel perkutan durchführbaren – Leberbiopsie abhängig gemacht werden (EASL 1999, Lauer und Walker 2001, Vrieling et al. 1995).

Flussdiagramm zur HCV-Diagnostik

1.5 Therapie

Die Indikation zur antiviralen Therapie wird bestimmt von der entzündlichen Aktivität der Erkrankung, der Viruslast sowie eventuell bestehender Komorbidität der Infizierten. Gegenwärtig ist eine Kombinationstherapie mit Interferon α und Ribavirin die erfolgversprechendste Behandlungsstrategie. Sie führt bei bis zu 40 % der chronisch Infizierten zu einer dauerhaften Viruselimination und übertrifft damit deutlich die Ergebnisse der bis vor wenigen Jahren praktizierten Interferon-Monotherapie. Prognostisch günstig für den Therapieerfolg sind niedrige Viruslast, Infektion mit Genotyp 2 oder 3, niedrigeres histologisches Grading, jüngerer Alter und kürzere Erkrankungsdauer (*EASL 1999, Lauer und Walker 2001*).

Für pädiatrische Patienten gibt es zur Zeit kein allgemein akzeptiertes Therapieregime. Angesichts des häufig lange gutartigen Verlaufs der Erkrankung und der oft enttäuschenden Therapieergebnisse wurde die Interferon-Monotherapie an vielen Zentren eher restriktiv gehandhabt (*Am. Acad. Ped. 1998, Bortolotti et al. 1995, Jonas et al. 1998*). Für die Kombinationsbehandlung im Kindesalter liegen momentan zwei Pilotstudien mit kleiner Fallzahl vor. Diese zeigen dem Erwachsenenalter vergleichbare Resultate hinsichtlich Erfolg und Verträglichkeit der Behandlung (*Christensson et al. 2000, Lackner et al. 2000*). Für eine definitive Bewertung der antiviralen Therapie der Hepatitis C im Kindesalter reichen diese Studien jedoch nicht aus.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder Anfangsstadien des Hepatozellulären Karzinoms ist eine Lebertransplantation indiziert. Zwar kommt es regelmäßig zur Reinfektion des Transplantats, die Überlebensrate liegt jedoch momentan bei 60 % nach 10 Jahren und entspricht somit etwa der allgemeinen Überlebensrate Lebertransplantierte.

1.6 Prävention der Infektion

Eine Impfung steht jetzt und in absehbarer Zukunft nicht zur Verfügung, so dass die Expositionsprophylaxe die einzige Maßnahme zur Verhütung von HCV-Infektionen bleibt. Wichtigstes Mittel hierzu ist neben der Bereitstellung sauberer Injektionsbestecke für i.v.-Drogenabhängige die Vermeidung einer Übertragung durch Blut und Blutbestandteile.

Screeningmaßnahmen zur Erfassung HCV-infizierter Blutspender sind seit 1990 gesetzlich vorgeschrieben, Tests mit ausreichender Sensitivität stehen seit 1992 zur Verfügung (*Vrielink et al. 1997*). 1996 konnte durch die Einführung von Testsystemen der dritten Generation die Zeitspanne bis zum Auftreten messbarer Antikörperkonzentrationen zwar weiter verkürzt werden, jedoch fallen auch diese Tests erst mehrere Wochen bis Monate nach Infektion positiv aus, so dass auch heute nicht alle infektiösen Blutprodukte erkannt und eliminiert werden können. Anhand von Daten, die noch unter Verwendung eines Testsystems der zweiten Generation gewonnen wurden, wurde ein Restrisiko von etwa 1:100 000 transfundierten Einheiten errechnet (*Schreiber et al. 1996*).

Eine weitere Verbesserung der Screeningresultate verspricht man sich von dem seit 2001 mittels PCR durchgeführten direkten Virusnachweis sowie durch die Quarantänelagerung von Plasmaspenden, die seit 1995 praktiziert wird (gespendete Plasmaproducte werden erst 6 Monate nach Spende bei erneutem negativen anti-HCV-Test des Spenders zur Transfusion freigegeben).

1.7 Problemstellung

In einer 1999 veröffentlichten Studie wurde erstmals an einem größeren Kollektiv die Risikogruppe der im Rahmen von Herzoperationen transfundierten Kinder untersucht (Vogt *et al.* 1999). Für dieses Kollektiv, das vor Einführung des gesetzlich vorgeschriebenen Blutspenderscreenings transfundiert worden war, wurde ein hohes Risiko von 14,6 % für eine HCV-Infektion nachgewiesen, wohingegen das Risiko in einem altersentsprechenden Normalkollektiv bei 0,7 % lag. Als wichtigste Risikofaktoren der Infektion stellten sich die Anzahl der Operationen und Transfusionen sowie die Verwendung von Hochrisikomaterial (sogenannten Warmblutkonserven) heraus.

Seit der Einführung des allgemeinen anti-HCV-Blutspenderscreenings gilt die HCV-Infektion als sehr seltene, jedoch nach wie vor mögliche Komplikation einer Transfusion von Blutprodukten. Das tatsächliche Risiko kann nur geschätzt werden. Viele Patienten und deren Angehörige sind seit Bekanntwerden der in der genannten Studie erhobenen Daten jedoch bei anstehenden Operationen mit Transfusionsbedarf sehr beunruhigt. Der Frage nach der *aktuellen* Infektionsprävalenz sowie dem Einfluss der nachgewiesenen Risikofaktoren für eine Infektion mit HCV in diesem Risikokollektiv sollte daher in dieser Untersuchung nachgegangen werden und damit zum einen der positive Effekt des Blutspenderscreenings bestätigt, zum zweiten die Entwicklung der bekannten Risikofaktoren verfolgt werden.

2. METHODEN

2.1 Studienkollektiv

211 Patienten der Klinik für Kinderkardiologie und Angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums in München wurden in die Studie aufgenommen. Sie werden im folgenden als Gruppe 2 bezeichnet. Ausgewählt wurden Patienten, die seit dem 01.01.1992 im Rahmen der Behandlung am Deutschen Herzzentrum mindestens eine Bluttransfusion erhalten hatten und zum Zeitpunkt der Transfusion jünger als 18 Jahre waren. Patienten, die vor dem 01.01.1992 transfundiert oder an anderen Kliniken operiert worden waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Als Vergleichsgruppe wurden 398 Patienten gewählt, die im Rahmen einer früheren Hepatitis-Studie am Deutschen Herzzentrum untersucht worden waren. Diese Patienten, im folgenden Gruppe 1 genannt, hatten vor 1992 mindestens eine Bluttransfusion erhalten, waren bei Transfusion ebenfalls jünger als 18 Jahre alt und hatten keine sonstigen Transfusionen erhalten. Alle Daten zu diesen Patienten wurden im Rahmen der Vorläuferstudie (*Vogt et al. 1999*) erhoben und von Frau Ch. Klingler und Herrn Dr. M. Vogt zur Auswertung zur Verfügung gestellt. Unterschiede zu den in der Veröffentlichung genannten Zahlen ergeben sich durch die strengeren Ausschlusskriterien: Von den ursprünglich 458 Patienten wurden 60 aus der Untersuchung ausgeschlossen, weil sie zum Zeitpunkt der Transfusion älter als 18 Jahre alt waren, oder weil sie an auswärtigen Kliniken operiert worden waren und die Gesamtzahl der durchgeführten Transfusionen dadurch nicht feststellbar war.

2.2 Diagnostik

Da nach Infektion mit HCV bis zum Auftreten von anti-HCV-Antikörpern im Serum eine Latenzzeit von bis zu einem halben Jahr besteht, erfolgte die Probenentnahme frühestens 6 Monate nach der letzten Transfusion. In einem Informationsschreiben wurden die Studienteilnehmer vor der Blutentnahme über die Zielsetzung der Untersuchung aufgeklärt. Nach schriftlicher Zustimmung durch die Patienten oder deren Erziehungsberechtigte erfolgte die Blutentnahme im Rahmen der Routinediagnostik.

Am Institut für Klinische Chemie des Deutschen Herzzentrums München wurden alle Serumproben mittels eines Enzym-Immunoassays auf das Vorhandensein von anti-HCV-Antikörpern untersucht. Bei den Proben der Gruppe 1 fand ein Testsystem der zweiten Generation (HCV Version 2.0 der Firma Abbott, Wiesbaden) Verwendung, die Proben der Gruppe 2 wurden mit einem Test der dritten Generation (HCV Version 3.0 der Firma Abbott, Wiesbaden) untersucht. Im Falle eines positiven Screeningergebnisses erfolgte zur Bestätigung eine Western Blot-Analyse (recomBlot der Firma Microgen, München) am Max-von-Pettenkofer-Institut in München. Konnte die Infektion bestätigt werden, schloß sich eine PCR-Analyse zum Nachweis von HCV-RNA, Genotypisierung und Quantifizierung der Viruslast an.

2.3 Statistik

Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Version 10.0). Zum Mittelwertvergleich wurde der U-Test nach Mann und Whitney verwendet.

3. ERGEBNISSE

Zur Abschätzung der aktuellen Prävalenz der posttransfusionellen HCV-Infektion bei einem pädiatrischen Risikokollektiv wurden zwei Patientengruppen retrospektiv hinsichtlich der Infektionsprävalenz sowie infektionsrelevanter Risikofaktoren miteinander verglichen. Gruppe 1 bildeten die vor Einführung des allgemeinen Blutspenderscreenings auf anti-HCV-Antikörper operierten und transfundierten Kinder. In Gruppe 2 wurden Patienten aufgenommen, die erstmals nach Beginn des Blutspenderscreenings im Jahre 1992 transfundiert worden waren.

3.1 Biographische Daten

In Gruppe 1 fanden sich 398 Patienten, davon 185 weibliche (46,5 %) und 213 männliche (53,5 %). Bei den 211 Probanden der Gruppe 2 war das Geschlechterverhältnis ähnlich: 87 Patienten (41,2 %) waren weiblich und 124 männlich (58,8 %). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p = 0,215$).

Die Patienten der Gruppe 1 waren bei Studieneintritt, d.h. zum Zeitpunkt der HCV-Diagnostik, zwischen 6 und 39 Jahre, im Mittel 16,9 Jahre alt. Bei den Probanden der Gruppe 2 lag der Altersdurchschnitt zum Studieneintritt bei 5,0 Jahren bei einer Spannweite von 0,6 bis 19 Jahren. Der Altersunterschied zum Zeitpunkt der Untersuchung ist somit hochsignifikant ($p < 0,001$).

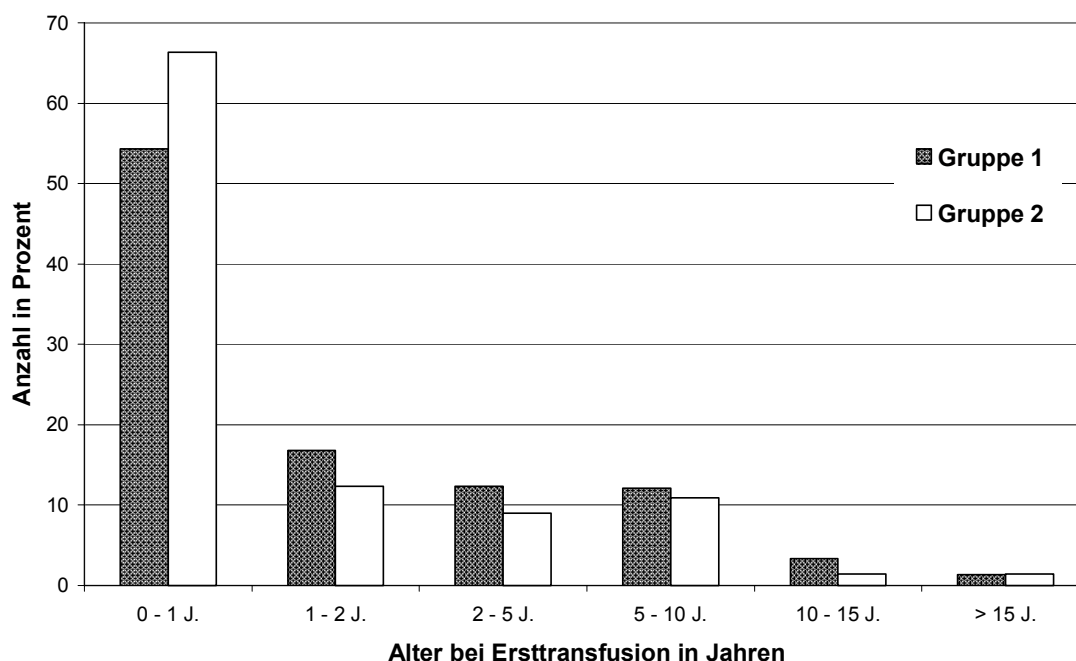
Zum Zeitpunkt der ersten Transfusion betrug das mittlere Alter in Gruppe 1 2,3 Jahre (0,01 – 17 Jahre). In Gruppe 2 lag das Alter der Patienten bei Ersttransfusion zwischen 0,01 und 15 Jahren, im Mittel bei 1,5 Jahren. Auch dieser Altersunterschied ist hochsignifikant ($p < 0,001$).

Einen Überblick über die biographischen Daten der Patienten gibt *Tabelle 1*; die Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Transfusion ist außerdem *Abbildung 1* zu entnehmen.

	Gruppe	Mittelw. ± Std.abw.	Bereich	Signifikanz
Alter bei Ersttransfusion	Gruppe 1	2,3 ± 3,3 Jahre	0,01 – 16,9	p < 0,001
	Gruppe 2	1,5 ± 2,6 Jahre	0,01 – 15,0	
Alter bei Studieneintritt	Gruppe 1	16,9 ± 5,7 Jahre	6,1 – 38,8	p < 0,001
	Gruppe 2	5,0 ± 3,4 Jahre	0,6 – 18,7	

Tabelle 1

Abbildung 1: Alter bei Ersttransfusion



3.2 Prävalenz der HCV-Infektion

In Gruppe 1 wurden 15,3 % der Teilnehmer (61 von 398 Patienten) mit HCV infiziert (positiver Nachweis von anti-HCV-Antikörpern). In Gruppe 2 (keine Transfusion vor Einführung des Screenings) waren alle 211 Patienten anti-HCV-negativ, d.h. es kam in keinem Fall zu einer Infektion. Daraus ergibt sich eine mit $p < 0,001$ hochsignifikant niedrigere Prävalenz von unter 0,5 % im Studienkollektiv.

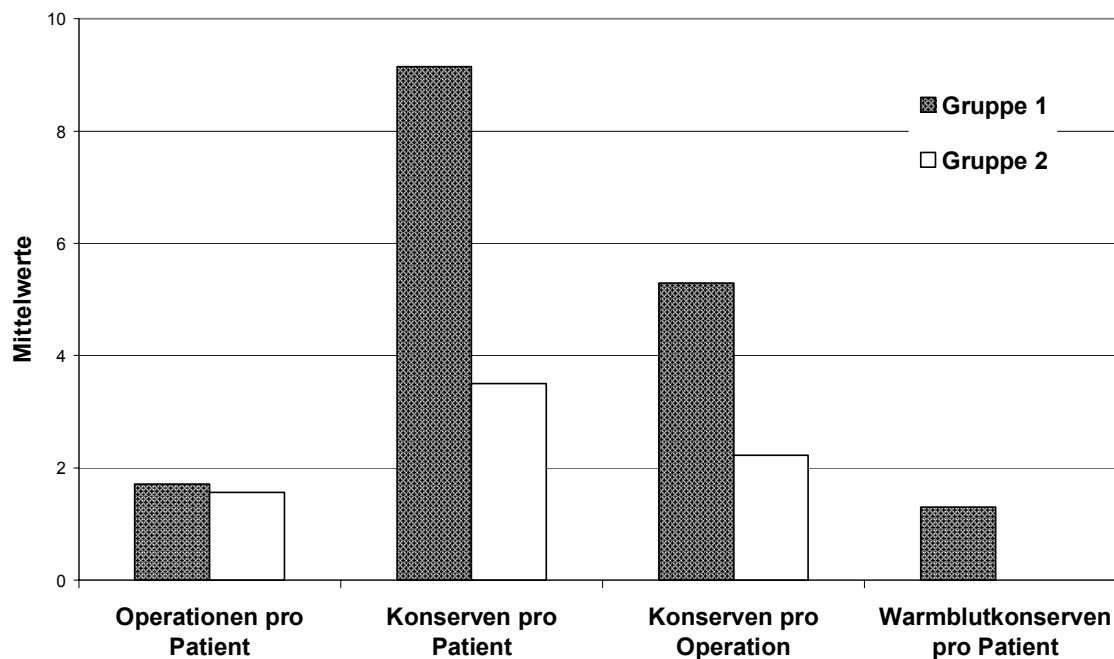
3.3 Risikofaktorenanalyse

In der 1999 veröffentlichten Vorläuferstudie (*Vogt et al. 1999*) waren folgende Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis C-Viren identifiziert worden:

- Alter bei Studieneintritt
- Anzahl der Operationen
- Anzahl der Konserven
- Verwendung von Warmblutkonserven

Hinsichtlich des Alters bei Studieneintritt besteht zwischen den beiden Studiengruppen ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$), wie *Tabelle 1* zu entnehmen ist. *Abbildung 2* gibt einen Überblick über die weiteren untersuchten Risikofaktoren im Vergleich der beiden Studiengruppen. Einzelheiten zu statistischen Parametern sind *Tabelle 2* zu entnehmen.

Abbildung 2: Risikofaktoren im Vergleich



Risikofaktor	Gruppe 1	Gruppe 2	Signifikanz
Anzahl Operationen			p < 0,02
gesamt	679	331	
pro Patient (Mittelwert ± Std.abw.)	1,71 ± 0,91	1,57 ± 0,89	
Bereich	1 – 6	1 – 5	
Anzahl Konserven			p < 0,001
gesamt	3638	741	
pro Patient (Mittelwert ± Std.abw.)	9,14 ± 18,52	3,51 ± 2,78	
Bereich	1 – 175	1 – 18	
Konserven pro Operation			p < 0,001
Mittelwert ± Std.abw.	5,29 ± 11,27	2,23 ± 1,19	
Bereich	0,33 – 175	0,5 – 8	
Warmblutkonserven			p < 0,001
gesamt	599	0	
pro Patient (Mittelwert ± Std.abw.)	1,31 ± 1,61	0	
Bereich	0 – 8		

Tabelle 2

3.3.1 Zahl der Operationen

In Gruppe 1 wurden an 398 Patienten 679 Operationen durchgeführt, dies entspricht einem Mittelwert von 1,71 Operationen pro Patient bei einer Spannweite von 1 bis 6 Operationen. Demgegenüber wurden in Gruppe 2 331 Operationen an 211 Patienten durchgeführt, im Mittel 1,57 Operationen bei einer Spannweite von 1 bis 5 Operationen pro Patient. Dieser Unterschied ist mit $p = 0,019$ signifikant, in der seit 1992 operierten Gruppe ist die Gesamtzahl an Operationen somit niedriger.

3.3.2 Zahl der Transfusionen

In Gruppe 1 wurden 3638 Einheiten verschiedener Blutprodukte transfundiert. Dabei erhielten die Patienten im Mittel 9,14 Transfusionen, die Spannweite beträgt 1 bis 175 Konserven. In Gruppe 2 wurden insgesamt 741 Konserven verabreicht, dies entspricht einem Mittelwert von 3,51 Konserven pro Patient, hier beträgt die Spannweite 1 bis 18 transfundierte Einheiten. Der Vergleich der Mittelwerte ergibt mit $p < 0,001$ einen hochsignifikanten Unterschied der beiden Gruppen, es zeigt sich also ein deutlicher Rückgang der Transfusionshäufigkeit in der seit 1992 operierten Gruppe. Auch die Zahl der Transfusionen pro Operation ist stark rückläufig: Im Mittel 5,29 Transfusionen pro Operation in Gruppe 1 stehen 2,23 Transfusionen pro Operation in Gruppe 2 gegenüber; auch dieser Unterschied ist mit $p < 0,001$ hochsignifikant.

3.3.3 Verwendete Konserventypen

Abbildung 3: Verwendete Konserventypen

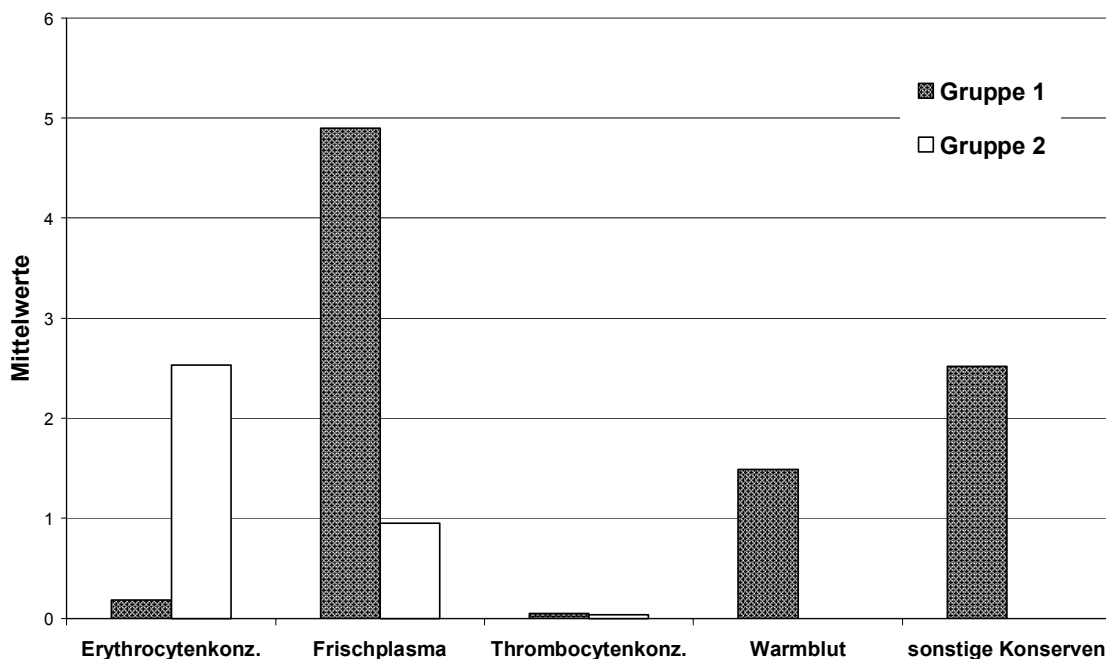


Abbildung 3 zeigt das Verteilungsmuster der eingesetzten Konserventypen im Vergleich der beiden Studiengruppen. Ein erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion zeigten diejenigen Patienten der Gruppe 1, die Warmblutkonserven erhalten hatten. Dieser Konserventyp wurde seit 1990 nicht mehr eingesetzt, so dass die Patienten der Gruppe 2 diesem Risiko nicht mehr ausgesetzt waren.

Auch Vollblut-, Heparinblut- und Frischblutkonserven (in Abbildung 3 als *sonstige Konserven* bezeichnet) wurden den Patienten der Gruppe 2 nicht mehr verabreicht. Stattdessen wurden überwiegend Erythrocytenkonzentrate verwendet: während in Gruppe 1 im Mittel 0,18 Erythrocytenkonzentrate pro Patient transfundiert worden waren, erhielten Patienten der Gruppe 2 im Mittel 2,53 dieser Konserven. Die genauen Daten zum Verteilungsmuster der verwendeten Konserventypen sind *Tabelle 3* zu entnehmen.

Konserventyp	Gruppe	Gesamt	Konserven pro Patient		Signifikanz
			Mittelw.±Std.abw.	Bereich	
Erythrocytenkonz.	Gruppe 1	73	0,18 ± 0,55	0 – 4	p < 0,001
	Gruppe 2	534	2,53 ± 2,00	0 – 13	
Frischplasma	Gruppe 1	1950	4,90 ± 17,51	0 – 175	p = 0,8
	Gruppe 2	200	0,95 ± 1,15	0 – 9	
Thrombocytenkonz.	Gruppe 1	18	0,045 ± 0,47	0 – 8	p = 0,3
	Gruppe 2	7	0,033 ± 0,20	0 – 2	
Heparinblut	Gruppe 1	113	0,28 ± 0,56	0 – 3	p = 0,001
	Gruppe 2	0	0		
Vollblut	Gruppe 1	286	0,72 ± 1,53	0 – 12	p = 0,001
	Gruppe 2	0	0		
Frischblut	Gruppe 1	603	1,52 ± 1,81	0 – 11	p = 0,001
	Gruppe 2	0	0		
Warmblut	Gruppe 1	595	1,49 ± 1,64	0 – 8	p = 0,001
	Gruppe 2	0	0		

Tabelle 3

4. DISKUSSION

Vor der Einführung von Screeningverfahren zur Identifikation HCV-infizierter Blutspender im Jahre 1991 waren Bluttransfusionen ein Hauptrisikofaktor für eine Infektion mit Hepatitis C. Zu den pädiatrischen Risikogruppen gehörten auch Kinder, die im Rahmen von Herz-Operationen Transfusionen erhalten hatten. Dies wurde 1999 durch eine Untersuchung am Deutschen Herzzentrum München bestätigt, hier zeigte sich für dieses Patientenkollektiv eine Prävalenz von 14,6 % (*Vogt et al. 1999*). Zur aktuellen Epidemiologie der HCV-Infektion, speziell im Kindesalter, existieren jedoch momentan keine Studien. In der amerikanischen Gesamtbevölkerung lag die Prävalenz im Zeitraum von 1988 bis 1994 bei 1,8 %, im Kindesalter allerdings zwischen 0,2 und 0,4 % (*Alter et al. 1999*). Im europäischen Raum wurde in einer italienischen Studie an über 2700 pädiatrischen Patienten zwischen 1987 und 1989 eine Prävalenz von 0 % (bei Geburt) bis maximal 0,8 % bei den 17- bis 19-Jährigen ermittelt, die Prävalenz in der italienischen Gesamtbevölkerung liegt bei 1,3 % (*Romano et al. 1994*).

In Deutschland wird mit einer insgesamt niedrigeren Prävalenz von 0,4 bis 0,6 % gerechnet; dies entspricht auch den Ergebnissen der Münchener Studie von 1999, hier waren bei 3 von 458 oder 0,7 % der Jugendlichen und Erwachsenen eines Münchener Normalkollektivs anti-HCV-Antikörper nachgewiesen worden (*Vogt et al. 1999*). Diese Daten sind für das Kindesalter nur bedingt übertragbar, es kann aber von einer Prävalenz von maximal 0,5 % in der pädiatrischen Normalbevölkerung in Deutschland ausgegangen werden.

Die genannten Untersuchungen berücksichtigen jedoch nicht den relevanten Zeitraum nach Einführung des allgemeinen Blutspenderscreenings auf anti-HCV-Antikörper. Derzeit wird das Risiko einer posttransfusionellen HCV-Infektion mit 1:103 000 Transfusionen angegeben. Diese Schätzung ist das Ergebnis einer umfangreichen Untersuchung aus den Vereinigten Staaten, bei der die Serokonversionsraten von über 500 000 Mehrfachblutspendern bestimmt und unter Berücksichtigung des Diagnostischen Fensters für den Nachweis einer HCV-Infektion mit den zum Studienzeitpunkt gängigen Screeningmethoden das statistische Risiko einer nicht erkannten infektiösen Blutspende berechnet wurde (*Schreiber et al. 1996*).

Um die tatsächliche Prävalenz der posttransfusionell erworbenen Hepatitis C exakt angeben zu können, wäre angesichts des anhand dieser Daten heute zu postulierenden geringen Risikos eine extrem hohe Probandenzahl erforderlich. Derartige Untersuchungen liegen auch für Risikokollektive zur Zeit nicht vor.

Um die alarmierenden Befunde der Untersuchung von 1999 mit der damaligen Prävalenz von 14,6 % dennoch aktualisieren und relativieren und damit den berechtigten Sorgen von Patienten und Angehörigen nach Transfusionen begegnen zu können, sollte in der vorliegenden Studie der positive Effekt des Blutspenderscreenings in einer Risikogruppe nachgewiesen werden.

In unserem Kollektiv von 211 Patienten fand sich kein Fall einer HCV-Infektion. Daraus berechnet sich eine Prävalenz von unter 0,5 %. Seit Einführung des Blutspenderscreenings ist die Prävalenz in unserem Patientenkollektiv also hochsignifikant niedriger geworden und unterscheidet sich nicht mehr von der momentan bekannten Prävalenz in der deutschen Normalbevölkerung.

Die untersuchten Studiengruppen unterscheiden sich neben der Verwendung anti-HCV-getesteter Blutkonserven in anderen wesentlichen Kriterien, die teilweise zu diesem Ergebnis beigetragen haben können: Dies sind im einzelnen Geschlecht und Alter der Probanden, Operations- und Transfusionshäufigkeit sowie verwendete Konserventypen.

4.1 Geschlecht der Probanden

Das Geschlechterverhältnis in Gruppe 2 beträgt 1,4:1 (männlich / weiblich), dies entspricht der leichten Knabenwendigkeit vieler angeborener Herzfehler. In Gruppe 1 war das Geschlechterverhältnis hingegen nahezu ausgewogen, es betrug 1,15:1. Der Unterschied zwischen beiden Studiengruppen ist jedoch mit $p = 0,215$ statistisch nicht signifikant. Da die Infektion mit HCV geschlechtsunabhängig ist (dies wurde 1999 auch für unser pädiatrisches Risikokollektiv bestätigt), ist davon auszugehen, dass das unterschiedliche Geschlechterverhältnis der beiden Studiengruppen keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

4.2 Alter der Probanden

Patienten der Gruppe 2 waren zum Zeitpunkt der ersten Transfusion hochsignifikant jünger als die Personen der Vergleichsgruppe (im Mittel 1,5 vs. 2,3 Jahre). Patienten der Gruppe 1 waren zwischen 1966 und 1991 erstmals operiert wurden, die Probanden der Gruppe 2 wurden hingegen erst ab 1992 operativ behandelt. Das jüngere Ersttransfusionsalter der später operierten Gruppe 2 resultiert daraus, dass dank der inzwischen erzielten Fortschritte beim perioperativen Management angeborener Herzfehler heute operative Verfahren bei wesentlich jüngeren Patienten angewendet werden können als in der historischen Gruppe 1. In der ersten Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Alter bei Transfusion und Infektionsrisiko festgestellt werden, so dass der diesbezügliche Unterschied der beiden Gruppen für die gesunkene Infektionsprävalenz keine Bedeutung haben dürfte.

Hingegen war bei den Patienten der Gruppe 1 ein signifikant höheres Risiko für eine HCV-Infektion in Abhängigkeit vom Alter bei Studieneintritt ermittelt worden. Auch diesbezüglich unterscheiden sich die Vergleichsgruppen stark: Während das mittlere Alter zum Studieneintritt in Gruppe 1 bei 16,9 Jahren lag, waren die Probanden der Gruppe 2 im Mittel 5,0 Jahre alt. Dieser Unterschied ist durch das Studiendesign bedingt: In Anbetracht des deutlich kürzeren Zeitraumes der Retrospektion der vorliegenden Studie von 8 Jahren (1992 – 2000) gegenüber 31 Jahren (1966 – 1997) in der Vergleichsstudie war es nicht möglich, ein altersentsprechendes Studienkollektiv zu bilden. Ein direkter Zusammenhang zwischen Infektionsrisiko und Alter bei Studieneintritt erscheint jedoch nicht wahrscheinlich.

Vielmehr lässt sich die niedrigere Infektionsprävalenz bei den jüngeren Probanden innerhalb der Gruppe 1 dadurch erklären, dass diese zu einem späteren Zeitpunkt, d.h. größtenteils erst in den 1980er Jahren, operiert wurden. Da nach Bekanntwerden des Risikos der posttransfusionellen HIV-Infektion ab 1983 – also noch vor Entdeckung des HCV-Virus und der Einführung gezielter Screeningmaßnahmen – bereits eine verbesserte Selektion potentieller Blutspender erfolgte und die Risikogruppen für beide Infektionskrankheiten ähnlich sind,

profitierten jüngere Patienten auch in der historischen Gruppe im Hinblick auf das HCV-Infektionsrisiko von diesen Maßnahmen.

Darüber hinaus beeinflusst das Alter der Patienten die Infektionsprävalenz auf eine weitere indirekte Weise: Mit dem jüngeren Alter der Patienten aus Gruppe zwei geht eine geringere Anzahl an Operationen und damit auch Transfusionen pro Patient einher.

4.3 Zahl der Operationen

Mit 1,6 liegt die Zahl der Operationen pro Patient in Gruppe 2 durchschnittlich etwas niedriger als in Gruppe 1 (mit einem Mittelwert von 1,7 Operationen pro Patient), dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,019$). Die Gesamtzahl an Operationen war 1999 als Risikofaktor für eine HCV-Infektion identifiziert worden, d.h. anti-HCV-positive Patienten waren im Mittel häufiger operiert worden als HCV-negative. Es ist anzunehmen, dass die Zahl der Operationen pro Patient mit der Zahl der Transfusionen korreliert, so dass das höhere Infektionsrisiko bei zunehmender Zahl an Operationen durch die damit verbundene größere Zahl an Transfusionen bedingt ist, während die Operation für sich alleine keine Infektionsgefahr beinhaltet.

4.4 Zahl der Transfusionen

Als weiterer Risikofaktor für eine posttransfusionelle Infektion ist die Anzahl der verwendeten Konserven bekannt. Hier bestand für die Patienten der Gruppe 2 mit durchschnittlich 3,5 Transfusionen pro Patient ein hochsignifikant niedrigeres Risiko als für die Patienten der Gruppe 1 mit im Mittel 9,1 Transfusionen pro Patient. Dieser Rückgang ist nicht allein Folge der rückläufigen Operationshäufigkeit, da auch das Verhältnis von Transfusions- zu Operationszahl in Gruppe 2 hochsignifikant niedriger ist. Die Tatsache, dass sich dieses Verhältnis mehr als halbiert hat, ist sicherlich durch die in der Herzchirurgie erzielten Fortschritte sowie allgemein auf das gestiegene Bewusstsein für die Infektionsrisiken von Bluttransfusionen zurückzuführen. So konnten für die Kinderherzchirurgie geeignete kleinere Oxygenatoren entwickelt werden, die eine deutliche Einsparung von Fremdblut bei Verwendung der Herz-Lungen-Maschine ermöglichen. Auch der perioperative Einsatz von Aprotinin, welches in die Blutgerinnung eingreift, hat zur Reduktion des Transfusionsbedarfs beigetragen (*Mössinger und Dietrich 1998*).

4.5 Verwendete Konserventypen

Als weiterer bedeutender Risikofaktor für die Infektion mit HCV war in der Vorläuferstudie die Art der verwendeten Konserven ermittelt worden. Während der Einsatz von Erythrocyten-, Thrombocyten- oder Plasmakonzentraten sowie Frisch- und Vollblutkonserven keinen Einfluss auf das Infektionsrisiko hatte, führte die Gabe von sogenannten Warmblutkonserven hochsignifikant häufiger zur HCV-Infektion. Diese Konserven wurden innerhalb von 6 Stunden nach der Blutspende zur Transfusion freigegeben und waren im Vergleich zu den anderen Konserventypen weniger gründlich auf Infektiosität untersucht. Während in Gruppe 1 64 % der Patienten Warmblutkonserven erhalten hatten, waren die Patienten der Gruppe 2 diesem erhöhten Risiko nicht ausgesetzt, da dieser Konserventyp seit der

Entwicklung erster Tests für anti-HCV-Antikörper im Jahre 1990 nicht mehr verwendet wird.

4.6 Schlussfolgerung

Die Untersuchung zeigt, dass seit Einführung des gesetzlichen Blutspenderscreenings in Deutschland im Jahre 1991 die Prävalenz der posttransfusionellen HCV-Infektion drastisch zurückgegangen ist. Die gängigen Screeningmaßnahmen sind folglich als hochwirksam einzustufen. Neben dem Effekt des Screenings wirken weitere Faktoren zusammen, die zu diesem positiven Resultat beigetragen haben können: So hat sich unter anderem seit der Vorläuferstudie, die den Zeitraum 1966 – 1997 umfasste, auch die Zahl an Transfusionen pro Operation deutlich reduziert, der Transfusionsbedarf konnte um mehr als 50 % gesenkt werden. Ferner werden statt der inzwischen als Hochrisikomaterial identifizierten sogenannten Warmblutkonserven Erythrocytenkonzentrate angewandt, die früher nur selten zum Einsatz kamen.

Da nach den vorliegenden Daten die Prävalenz der HCV-Infektion nach Herzoperation im Kindesalter nicht mehr vom Infektionsrisiko der pädiatrischen Normalbevölkerung abweicht, sind generelle Screeningmaßnahmen für Patienten, die nach 1991 operiert wurden, nicht indiziert.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgangspunkt dieser Untersuchung war eine im Jahre 1999 veröffentlichte Studie zu Prävalenz und Risikofaktoren der Hepatitis C-Infektion herzoperierter Kinder und Jugendlicher (*Vogt et al. 1999*). Die darin erhobenen Daten belegten für den Zeitraum vor Einführung des seit 1991 vorgeschriebenen Blutspenderscreenings auf anti-HCV-Antikörper ein im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung mit 14,6 % deutlich erhöhtes Risiko für eine Infektion mit HCV. Eine hochsignifikante Abhängigkeit von der Zahl der Transfusionen und Operationen sowie der Verwendung sogenannter Warmblutkonserven konnte nachgewiesen werden. Seit Einführung der allgemeinen Screeningprogramme ist von einem erheblich reduzierten, aber nach wie vor vorhandenen Infektionsrisiko auszugehen. Die vorliegende Folgestudie diente dazu, am gleichen Risikokollektiv die aktuelle Prävalenz abzuschätzen und den Einfluss der bekannten Risikofaktoren erneut zu überprüfen.

Bei den 211 untersuchten Probanden mit Transfusion ab 1992 konnte keine HCV-Infektion nachgewiesen werden. Es errechnet sich daher eine Prävalenz von unter 0,5 %. Dies bedeutet einen hochsignifikanten Rückgang der Zahl posttransfusioneller HCV-Infektionen. Die Prävalenz unterscheidet sich somit nicht mehr von der geschätzten Infektionsprävalenz in der deutschen Normalbevölkerung, die nach Angaben des Robert-Koch-Instituts bei 0,4 – 0,6 % liegt (*Robert-Koch-Institut 1999*).

Neben der hohen Effizienz der heute praktizierten Screeningmaßnahmen dürften zwei weitere Entwicklungen zu diesem Ergebnis beigetragen haben: So wurde zum einen, verglichen mit den Werten der ersten Untersuchung, die Zahl der Transfusionen pro Patient und besonders die Zahl der Transfusionen pro Operation hochsignifikant reduziert. Zum anderen ist schon vor der Verfügbarkeit sensitiver Screeningmethoden durch Verzicht auf die sogenannte Warmbluttransfusion, die in der Vorläuferstudie noch bei fast zwei Drittel aller Patienten angewendet worden war, ein wichtiger Risikofaktor der HCV-Infektion eliminiert worden.

Als Konsequenz dieser Studie ergibt sich für die Weiterbetreuung von Patienten, die ab 1992 Bluttransfusionen erhalten haben, zwar weiterhin die Pflicht zur Aufklärung über das momentan angenommene Infektionsrisiko von etwa 1:100 000 transfundierte Konserven, ein generelles anti-HCV-Antikörper-Screening dieser Patienten ist jedoch, anders als bei den vor 1992 Transfundierte, nicht notwendig.

6. ABKÜRZUNGEN

ELISA	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.v.	intravenös
Mittelw.	Mittelwert
PCR	Polymerase Chain Reaction
RNA	Ribonukleinsäure
Std.abw.	Standardabweichung

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS:** The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62
2. **American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious diseases:** Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998; 101:481-5
3. **Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, Barbera C, Crivellaro C, Alberti A, Nebbia G, Zancan L, De Moliner L, Bertolini A et al:** Recombinant interferon-alfa therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;22:1623-7
4. **Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Crivellaro C, Zancan L, Azzari Ch, Gussetti N, Tasso L, Faggion S:** Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. *J Pediatr* 1998;133:378-81
5. **Bortolotti F:** Chronic viral hepatitis in childhood. *Baillière`s Clin Gastroenterol* 1996;10:185-206
6. **Cesaro S, Petris MG, Rossetti F, Cusinato R, Pipan C, Guido M, Masiero L, Botta GA, Meloni GA, Zanesco L:** Chronic hepatitis C virus infection after treatment for pediatric malignancy. *Blood* 1997;90:1315-20
7. **Christensson B, Wiebe T, Akesson A, Widell A:** Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis* 2000;30(3):585-6
8. **Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW et al:** Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *NEJM* 1996;334:1691-6.
9. **EASL International Consensus Conference on Hepatitis C:** Paris, 26-28 Feb 1999, consensus statement. *J Hepatol* 1999;30:(suppl. 1):956-61
10. **Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Badizadegan K, Perez-Atayde AR:** Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:241-6.
11. **Lackner H, Moser A, Deutsch J, Kessler H, Benesch M, Kerbl R, Schwinger W, Dornbusch HJ, Preisegger KH, Urban Ch:** Interferon- α and Ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 2000;106:E53
12. **Lauer GM, Walker BD:** Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52

13. **Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, Benvegno L, Frascchini D, Corbetta A, Noventa F, Masera G, Alberti A:** Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood*; 1997;90:4628-33.
14. **Mössinger HJ, Dietrich W:** Activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass and pediatric aprotinin dosage. *Ann Thorac Surg* 1998;(suppl.):45-51
15. **Resti M, Azzari C, Rossi ME, Vullo C, Zammarchi E, Vierucci A:** Hepatitis C virus antibodies in a long-term follow-up of beta-thalassaemic children with acute and chronic non-A non-B hepatitis. *Eur J Pediatr* 1992;151:573-6
16. **Robert-Koch-Institut:** Hepatitis C, Merkblatt für Ärzte. *Bundesgesundheitsbl* 1999;42:971-94
17. **Romano A, Azara A, Chiaramonte M, De Mattia D, Giammanco A, Moschen ME, Scarpa B, Stroffolini T, Zanetti AR:** Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection* 1994;22:350-2
18. **Ruiz-Moreno M, Leal-Orozoco A, Millan A:** Hepatitis C virus infection in children. *J Hepatol* 1999;31:(suppl.1):124-9
19. **Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ:** The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90
20. **Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL:** Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *NEJM* 1995;332:1463-6.
21. **Vogt M, Lang Th, Frösner G, Klingler Ch, Sendl A, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J:** Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood donor screening. *N Engl J Med* 1999;341:866-70
22. **Vrielink H, Reesink HW, van den Burg PJM, Zaaier HL, Cuypers HTM, Lelie PN, van der Poel CL:** Performance of three generations of anti-hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assays in donors and patients. *Transfusion* 1997;37:845-9
23. **Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, D'Amico E, Cambie G, Vecchi L:** Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 1995;345:289-91

8. LEBENSLAUF

Angaben zur Person

Name: Frauke Mühlbauer, geborene Koop
Geburtsdatum: 25.08.71
Geburtsort: Lich
Familienstand: verheiratet
2 Kinder

Schulbildung

1977-1979 Rothenburg-Grundschule, Berlin
1979-1981 Columbine Elementary School, Boulder, Col., USA
1981-1986 Carl-Benz-Gymnasium, Ladenburg
1986-1990 Gymnasium München / Moosach

Berufsausbildung

Nov.90 - Apr.91 Studium der Biologie an der LMU München
Mai 91 - Apr.93 Vorklinisches Studium an der LMU München
Mai 93 - Nov.97 Klinisches Studium an der TU München
Okt.96 - Sep.97 Praktisches Jahr
Pädiatrie: Kinderklinik der TU München
Innere Medizin: Klinikum Bogenhausen, München
Abtlg. für Klin. Immunologie und Rheumatologie
Chirurgie: Klinikum Bogenhausen, München
Nov.97 III. Staatsexamen in Humanmedizin

Beruflicher Werdegang

Jan.98 – Jun.99 Ärztin im Praktikum
Klinik für Kinderkardiologie und Angeborene Herzfehler
am Deutschen Herzzentrum in München
Seit Okt. 2000 Assistenzärztin
Kinderklinik der Technischen Universität München

9. VERÖFFENTLICHUNGEN

Prevalence of HCV Infection after Cardiac Surgery in Childhood before and after Blood Donor Screening (Vortrag)

M Vogt, Th Lang, F Mühlbauer, Ch Klingler, B Langer, G Frösner, J Hess
Association for European Paediatric Cardiology, 23rd Annual General Meeting,
14.-17.06.2000, Strasbourg

Veröffentlicht in: Cardiology in the Young 2000, 10 (Suppl. 2) 38

Prävalenz von HCV-Infektionen bei Kindern nach Herzoperation vor und nach Einführung des Blutspendescreenings (Poster)

M Vogt, F Mühlbauer, SL Braun, Th Lang, Ch Klingler, G Frösner, J Hess
Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,

96. Jahrestagung, 14.-17.09.2000, Stuttgart

Prävalenz von HCV-Infektionen nach Herzoperation im Kindesalter vor und nach Einführung des Blutspendescreenings (Poster)

M Vogt, F Mühlbauer, SL Braun, Th Lang, Ch Klingler, G Frösner, J Hess
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, 32. Jahrestagung,

07.-10.10.2000, Berlin