

# Anti-HBs Antikörperkinetik im Verlauf von 4 Jahren nach Hepatitis B-Impfung

**M. Gesemann, N. Scheiermann**

Herrn Dr. med. Klaus Röwe zum 65. Geburtstag gewidmet.

## Einleitung

Seit Anfang der 1980er Jahre sind Hepatitis B-Impfstoffe kommerziell verfügbar. Die aktive Hepatitis B-Impfung induziert im Idealfall einen Langzeitschutz gegen eine Hepatitis B-Virusinfektion. Dieser Schutz läßt sich durch eine im Serum meßbare anti-HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 U/l belegen (3).

Langzeitstudien belegen, daß die durch die Impfung induzierten anti-HBs-Titer anfangs schnell, dann aber immer langsamer absinken (4). Von den Arbeitsgruppen, die Modelle zur Beschreibung dieser Antikörper-Abklingkinetik entwickelt haben, sind insbesondere AMBROSCH et al. sowie COURSAGET et al. zu nennen, die 1987 (1) bzw. Mitte 1991 (2) Vorschläge zur Vorhersage der individuellen Impfschutzdauer publiziert haben.

Im folgenden soll anhand einer eigenen Langzeituntersuchung über einen Zeitraum von vier Jahren die Ableitung eines weiteren Rechenmodells dargelegt und dieses anschließend mit den Modellen der beiden erwähnten Arbeitsgruppen verglichen werden.

## Material und Methoden

Im Rahmen einer prospektiven vergleichenden Studie wurden 1985 insgesamt 218 junge Erwachsene mit vier Dosierungen eines genrekombinanten oder der Standarddosis eines aus Plasma gewonnenen Hepatitis B-Impfstoffs immunisiert (Abb. 1). Die insgesamt vier Impfungen erfolgten nach dem Schema 0 - 1 - 2 - 11 Monate (5). Während der 4jährigen Nachuntersuchungsphase wurden zu fünf Zeitpunkten — 1, 18, 25, 37 und 49 Monate nach der letzten Impfung — bei jeweils zwischen 97 und 147 Probanden die anti-HBs-Titer unter Verwendung kommerzieller Testverfahren und des anti-HBs-Standards der WHO gemessen.

Aus den individuellen Meßwerten wurden zu den unterschiedlichen Zeitpunkten jeweils geometrische Mittelwerte (GMT) und Standardabweichungen, bzw. die 95%-Vertrauensbereiche berechnet.

Die graphische Darstellung der GMT und Standardabweichungen (Abb. 1) verdeutlicht das auch in anderen Studien beobachtete Absinken der anti-HBs-Titer, dessen prozentuales Ausmaß nur vom Zeitpunkt abhängt, jedoch unabhängig vom Ausgangswert ist (4).

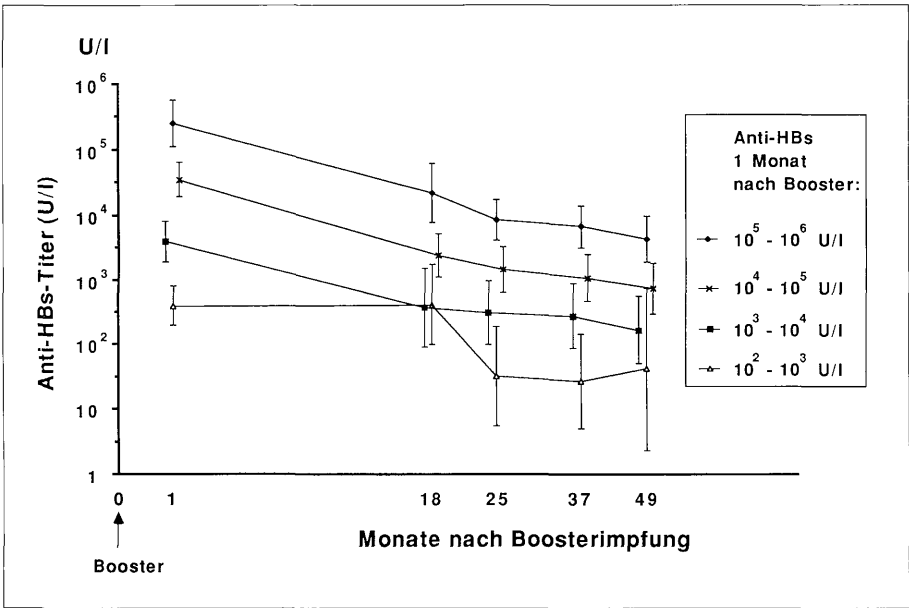


Abb. 1:

Hepatitis B-Impfung: anti-HBs-Persistenz 4 Jahre nach Booster  
(Geometrische Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)

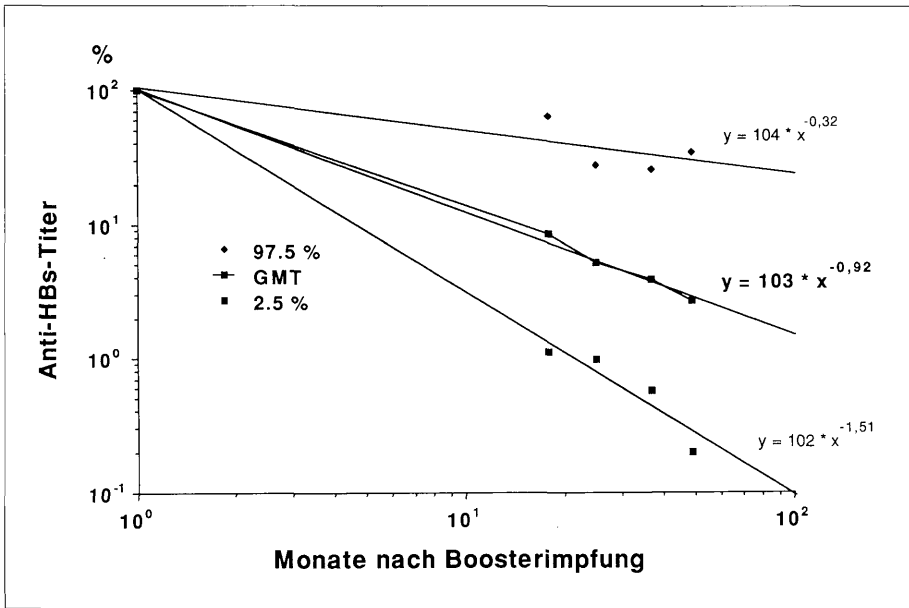


Abb. 2:

Abklingkinetik von anti-HBs nach Hepatitis B-Impfung  
(Ausgangswert = 100%; geometrische Mittelwerte mit 95%-Vertrauensbereich)

TABELLE 1

**Mathematische Beschreibung der anti-HBs-Kinetik nach Hepatitis B-Impfung**  
(Geometrischer Mittelwert und 95%-Vertrauensbereich)

ursprüngliche Kurvengleichung	vereinfachte Gleichung
◊ 97.5 % $y = 104 \% * x^{-0,32}$	$y = 100 \% * x^{-0,33} = \frac{100 \%}{\sqrt[3]{x}}$
◐ GMT $y = 103 \% * x^{-0,92}$	$y = 100 \% * x^{-1,0} = \frac{100 \%}{x}$
◑ 2.5 % $y = 102 \% * x^{-1,51}$	$y = 100 \% * x^{-1,5} = \frac{100 \%}{\sqrt{x^3}}$

x = Monate seit Boosterimpfung

y = anti-HBs-Titer (in % des Höchstwerts nach Booster) zum Zeitpunkt x

TABELLE 2

**Anti-HBs-Abklingkinetik nach Hepatitis B-Impfung:**  
Beschreibung mittels zweier mathematischer Modelle (1, 6)

<p><b>Anti-HBs (Monat 1) / 10</b> <math>0.025 * (x+30)</math> (x ≥ 18 Monate)</p>	<p>(nach Ambrosch et al., 1987)</p>
<p><b>Anti-HBs (Monat 1) / x</b></p>	<p>(Scheiermann u. Gesemann, 1991)</p>
<p><b>x = Monate seit Booster</b> <b>Anti-HBs (Monat 1) = anti-HBs-Titer 1 Monat nach Booster</b></p>	

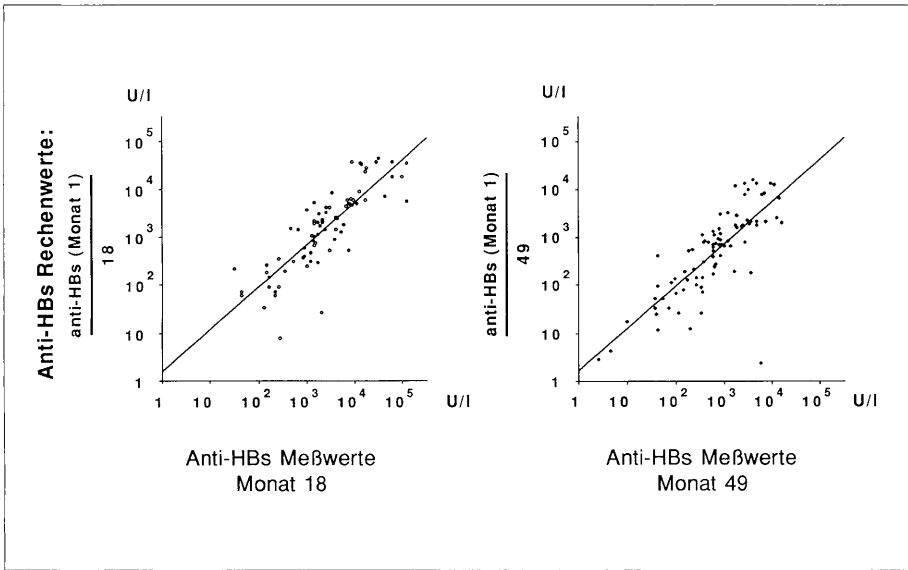


Abb. 3:

Antikörperkinetik nach Hepatitis B-Impfung:  
Korrelation von anti-HBs-Meß- und Rechenwerten 18 und 49 Monate nach Boosterimpfung  
nach der Formel:  $y = \text{anti-HBs zum Monat 1} / \text{Monate seit Booster (6)}$ .

In der doppelt-logarithmischen Achseneinteilung ist zudem eine im wesentlichen lineare Beziehung zwischen Antikörper-Titern und der Zeit zu erkennen.

Die berechneten Mittelwerte wurden weiter standardisiert und zusammengefaßt, indem alle Meßwerte auf den Ausgangstiter ein Monat nach der letzten Impfung bezogen und in Prozent ausgedrückt wurden (Abb. 2). Die Anpassung einer mathematischen Funktion zur Beschreibung dieser Werte im zeitlichen Verlauf erfolgte mit Hilfe eines Rechenprogramms (Cricket Graph<sup>®</sup>, Cricket Software) auf einem PC (Macintosh<sup>®</sup>, Apple). Die standardisierten Werte ließen sich am genauesten mit einer logarithmischen Funktionsgleichung ( $R = 1,0$ ) beschreiben. Eine Exponentialfunktion dagegen ergab eine vergleichsweise weniger ausgeprägte Korrelation ( $R = 0,92$ ).

## Ergebnisse

Diese Funktionsgleichung zur Beschreibung der anti-HBs-GMT im zeitlichen Verlauf enthält den Ausgangstiter als 100% sowie den als  $x$  bezeichneten Zeitfaktor in Monaten, der durch einen Exponenten mit negativem Vorzeichen ( $-0,9$ ) moduliert wird. Zur Vereinfachung der Gleichung wurde dieser Exponent auf  $-1$  abgerundet. Entsprechend ließen sich für die 95%-Vertrauensgrenzen logarithmische Funktionsgleichungen entwickeln, deren Exponenten ebenfalls gerundet wurden, um eine Darstellung als Wurzelfunktion zu ermöglichen (Tab. 1). Die Höhe der aktuellen anti-HBs-Konzentration ist damit proportional dem Ausgangswert ein Monat nach Booster, aber umgekehrt proportional der seit der Boosterimpfung vergangenen Zeit in Monaten.

Der Grad der Übereinstimmung zwischen den anti-HBs-Meßwerten und den mit Hilfe der vereinfachten GMT-Funktionsgleichung (Tab. 2) ermittelten Rechenwerten wurde graphisch bestimmt, indem exemplarisch zu zwei Zeitpunkten (Monat 18 und Monat 49) die Meß- und Rechenwerte gegeneinander in ein Koordinatensystem eingetragen wurden (Abb. 3). Die entstandenen Punktwolken umschließen jeweils die Regressionsgerade, die der Winkelhalbierenden als dem Idealfall einer linearen Korrelation sehr nahekommt.

## Diskussion

Eine logarithmische Funktionsgleichung wurde von Meßwerten aus einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren nach Abschluß einer Hepatitis B-Impfung abgeleitet, mit deren Hilfe sich individuelle anti-HBs-Konzentrationen auf der Basis der anti-HBs-Titer ein Monat nach Impfung berechnen lassen. Am Ende des 4-Jahres-Zeitraums (Monat 49) lagen 95% aller Meßwerte in einem Bereich, der sich etwa vom 0,29- bis 3,6fachen des errechneten Mittelwertes erstreckte (Tab. 1).

Auch mit dem von AMBROSCH et al. vorgestellten Modell (1) ergibt sich eine ähnlich gute Übereinstimmung von Meß- und Rechenwerten zwischen 18 und 49 Monaten nach der Boosterimpfung. Da diesem Vorschlag jedoch ab Monat 18 unveränderte Halbwertszeiten von zwölf Monaten zugrundeliegen, errechnet sich ein etwas schnellerer anti-HBs-Abfall als nach der aus unserer Studie resultierenden Formel (Tab. 2).

Obgleich im von COURSAGET et al. entwickelten Modell (2) ebenfalls eine logarithmische Funktion enthalten ist, basiert es auf den zum Zeitpunkt der letzten Impfung gemessenen anti-HBs-Werten, erfordert zusätzlichen Rechenaufwand, um den Titeranstieg nach der Boosterimpfung berücksichtigen zu können und erfährt dadurch eine Ungenauigkeit, die die zutreffende Berechnung individueller anti-HBs-Titer verhindert, wie sich bei der Überprüfung anhand empirischer Daten zeigte (eigene Ergebnisse).

Es ist daher festzustellen, daß nur diejenigen Rechenmodelle den anti-HBs-Titerverlauf innerhalb eines 4-Jahreszeitraums zutreffend beschreiben, die — wie im Falle des Verfahrens nach AMBROSCH oder der eigenen Studie — von der anti-HBs-Bestimmung ein Monat nach der Boosterimpfung ausgehen. Innerhalb des 4-Jahreszeitraums bietet sich aufgrund des geringen Rechenaufwandes das hier vorgestellte Verfahren nach SCHEIERMANN und GESEMANN (6) an, um individuelle anti-HBs-Titer und die Schutzdauer einer Hepatitis B-Impfung anhand einer einmaligen anti-HBs-Bestimmung zu berechnen.

## Zusammenfassung

Anhand von anti-HBs-Titern, die während eines Zeitraums von vier Jahren nach Hepatitis B-Impfung bei jeweils 97 bis 147 Personen zu fünf Zeitpunkten gemessen wurden, wurde ein mathematisches Modell in Form einer logarithmischen Funktion zur Beschreibung der Antikörperkinetik entwickelt. Gegenüber den Rechenmodellen zweier anderer Untersuchungsgruppen zeigte sich die logarithmische Funktion als weniger komplex, und eigene Meßwerte korrelierten besser mit errechneten anti-HBs-Titern.

## Schlüsselwörter

Hepatitis B-Impfung, anti-HBs-Titer, Antikörperkinetik.

## Summary

### Anti HBs antibody kinetics during a period of 4 years after hepatitis B vaccination

To describe anti-HBs kinetics after hepatitis B vaccination, a logarithmic function was established using anti-HBs determinations in sera drawn from 97 to 147 vaccinees at 5 times during a 4 year follow up period. A comparison with 2 published mathematical models showed that the logarithmic formula was less complex, and computed values correlated better with real anti-HBs titers.

## Key words

Hepatitis B vaccination, anti-HBs titers, antibody kinetics.

## Literatur

1. AMBROSCH, F., FRISCH-NIGGEMEYER, W., KREMSNER, P., KUNZ, C., ANDRÉ, F. E., SAFARY, A., WIEDERMANN, G. (1987):  
Persistence of vaccine-induced antibodies to hepatitis B surface antigen and the need of booster vaccination in adult subjects.  
Postgrad. Med. J. 63 (Suppl. 2), 129-135.
2. COURSAGET, P., YVONNET, B., GILKS, W., WANG, C. C., DAY, N. E., CHIRON, J. P., DIOP-MAR, I. (1991):  
Scheduling of revaccination against hepatitis B virus.  
Lancet 337, 1180-1183.
3. International Group (1988):  
Immunisation against hepatitis B.  
Lancet i, 875-876.
4. JILG, W., SCHMIDT, M., ZACHOVAL, R., DEINHARDT, F. (1985):  
Persistenz von Antikörpern gegen Hepatitis B-Oberflächenantigen nach Impfung gegen Hepatitis B.  
Dtsch. Med. Wschr. 110, 205-209.
5. SCHEIERMANN, N., GESEMANN, K. M., KREUZFELDER, E., PAAR, D. (1987):  
Effects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in healthy adults.  
Postgrad. Med. J. 63 (Suppl. 2), 115-119.
6. SCHEIERMANN, N., GESEMANN, M. (1991):  
Revaccination against hepatitis B.  
Lancet 338, 61-62.

## KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. med. Michael Gesemann  
St-Markus-Krankenhaus

Wilhelm-Epstein-Straße 2  
D-W 6000 Frankfurt/M. · Bundesrepublik Deutschland

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1992

Band/Volume: [14](#)

Autor(en)/Author(s): Gesemann Michael, Scheiermann N.

Artikel/Article: [Anti-HBs Antikörperkinetik im Verlauf von 4 Jahren nach Hepatitis B-Impfung. 197-202](#)