

Immunprophylaxe der Hepatitis A bei Reisenden: Bietet Standard-Immunglobulin adäquaten Schutz?

H. Kollaritsch¹, H. Hofmann², G. Wiedermann¹, F. Ambrosch¹

Einleitung

Retrospektive Untersuchungen (1 - 4) belegen, daß infektiöse Hepatitiden zwischen 1 und 10 pro 1.000 Reisenden betreffen. Nach den vorliegenden Daten sind mehr als 60% dieser Infektionen auf Hepatitis-A-Viren (HAV) zurückzuführen, 15% jeweils auf Hepatitis-B und Non-A-Non-B-Hepatitiden, ungefähr 10% bleiben differentialdiagnostisch unklassifiziert (5). Dennoch ist das Hauptrisiko für Tropenreisende die Hepatitis-A-Infektion, vor allem aufgrund des faekoralen Übertragungsweges. Abhängig ist das Infektionsrisiko natürlich vom Reisetil, der Aufenthaltsdauer und der Hepatitis-A-Durchseuchung der autochthonen Bevölkerung im Gastland. Trotzdem sind Hepatitis-A-Fälle auch bei Normaltouristen unter guten Verhältnissen eine nicht vernachlässigbare Größe (6).

Die vom CDC 1985 (7) publizierte Empfehlung zum Schutz gegen Hepatitis-A rät zur Gabe von normalem 16%igem Immunglobulin (i. m.) und zwar 0,02 ml/kg für bis zu drei Monate Aufenthalt, 0,06 ml/kg für bis zu fünf Monaten Reisedauer. Bis zur Einführung der aktiven Immunisierung gegen Hepatitis-A (8) wird die Gabe von Immunglobulinen die einzige Möglichkeit eines effektiven Schutzes gegen Hepatitis-A bleiben.

Gegenwärtig ist eine beträchtliche Anzahl verschiedener 16%iger intramuskulär anwendbarer Immunglobuline im Handel erhältlich. Allerdings sind die meisten dieser Präparate hinsichtlich ihres Gehaltes an Hepatitis-A-Antikörpern nicht definiert.

Ziel dieser Untersuchung war es, Standardimmunglobulinpräparate auf ihren Gehalt an Hepatitis-A-Antikörpern (HAV-AK) zu prüfen und die effektive Schutzdauer im Vergleich zu der vom Hersteller angegebenen zu evaluieren.

Material und Methoden

25 verschiedene Chargen von neun Herstellern von 16%igem humanem Immunglobulin wurden auf ihren HAV-AK-Gehalt untersucht. Alle Proben waren zumindest sechs Monate vor dem Verfalldatum. Bei allen Proben wurde eine ordnungsgemäße Lagerung bei +2° bis +8° C sichergestellt.

Als Positivkontrolle und Referenzserum mit definiertem HAV-AK-Gehalt wurde der Paul-Ehrlich-Standard (Paul Ehrlich Institut, D-6000, Frankfurt/Main) des BGA verwendet. Dieser Standard enthält 130 I. E. Hepatitis-A-Antikörper im Vergleich mit dem WHO-Standard (100 I. E.)

Die Antikörperbestimmung wurde mit dem kommerziellen HAVAB®-RIA (Abbot Laboratories, Diagnostic Division, North Chicago IL — 60064) durchgeführt. Dieser Test ist bewiesenermaßen hochsensitiv und spezifisch für den Nachweis von HAV-AK in menschlichen Sera (9, 10).

Für die Berechnung der Schutzdauer der einzelnen Immunglobulinchargen wurde von der empirisch gesicherten fünf bis sechsmonatigen Schutzdauer eines Immunglobulinpräparates in einer Dosierung von 0,05 ml/kg und 100 I. E. Hepatitis-A-Antikörpergehalt ausgegangen (11 - 13). Der Übersichtlichkeit halber wurde die Dosisermittlung auf ein Körpergewicht von 70 kg als Modellvorstellung beschränkt.

Nach DELEM et al. (14) kann als bewiesen gelten, daß virusneutralisierende Antikörper und im ELISA/RIA ermittelte Antikörper korrelieren. Alle Immunglobulinproben wurden zweifach getestet, die Schwankungen lagen unter \pm 5%.

Ergebnisse

In den Tabellen 1 A und 1 B sind die Hepatitis-A-Antikörpergehalte der verschiedenen getesteten Chargen wiedergegeben. Die getesteten Immunglobuline ohne spezifische Angabe über den Gehalt an Hepatitis-A-Antikörpern (Tab. 1 A) schwanken im HAV-AK-Titer zwischen 45,0 und 210,6 I. E./ml. Der mittlere Gehalt aller getesteten normalen 16%igen Immunglobuline lag bei 89,74 I. E./ml mit einer Standardabweichung von 38,24. Auch bei Produkten von Firmen, die gleichzeitig mehrere Chargen im Handel anbieten, sind die Schwankungen bedeutend (Tab. 1 A). Die Ergebnisse der Chargenprüfung der als spezifische Hepatitis-A-Immunglobuline registrierten Präparate ist in Tabelle 1 B aufgelistet, es wurden zehn verschiedene Chargen von drei Herstellern geprüft. Der niedrigste Gehalt an HAV-AK betrug 71,9 I. E./ml, der höchste 183,0 I. E./ml, letzteres allerdings bei einem Präparat, welches vom Hersteller a priori mit einem Gehalt von mindestens 200 I. E./ml angegeben wird. Der Mittelwert der HAV-Immunglobuline (mit Ausnahme des Präparates der Firma Immuno) betrug 108,97 I. E./ml, die Standardabweichung 31,37 (Tab. 1 B).

In Tabelle 2 A ist jene empirisch gesicherte Dosierung wiedergegeben, die bei exakt 100 I. E. HAV-AK/ml und einer Dosis von 0,05 ml/kg einen Reisenden maximal fünf bis sechs Monate zuverlässig vor einer Erkrankung an Hepatitis-A schützt. Diese Dosierung wurde in Österreich seit fast einem Jahrzehnt an einigen hunderttausend Reisenden mit Erfolg überprüft. Einen Vergleich der angegebenen Schutzdauer und der Dosierungsempfehlungen der Hersteller der Präparate ist für Hepatitis-A-Immunglobuline in Tabelle 2 B, für Standard-Immunglobuline in Tabelle 2 C wiedergegeben. Waren mehrere Chargen eines Herstellers verfügbar, so wurde die jeweils beste und schlechteste Charge für die Berechnung der tatsächlich notwendigen Immunglobulinmenge für 70 kg KG und fünf bis sechs Monate Schutzdauer herangezogen.

Für Hepatitis-A-Immunglobuline schwanken die notwendigen Mengen bei 70 kg zwischen 2,2 und 4,8 ml, die Dosierungsempfehlung spricht von 3,0 bzw. 3,5 ml (siehe Tab. 2 B).

Bei den Standardimmunglobulinen schwanken in Abhängigkeit von den Chargen die notwendigen Gaben zwischen 1,7 und 7,7 ml für 70 kg und fünf bis sechs Monate Schutz. Zwei der Hersteller beziehen ihre empfohlenen Mengenangaben auf kg/KG, zwei weitere geben konstante Mengen unabhängig vom Gewicht an, ein Hersteller verschweigt die zu erwartende Schutzdauer (Tab. 2 C).

TABELLE 1 A

HAV-AK-Gehalt verschiedener normaler 16%iger Gammaglobuline

Präparat / Charge		I. E./ml
Beriglobin „S“ (Behring)		
Charge	401327	75,2
	038011	68,4
	402022	64,5
	047011	109,0
Gammaglobulin „Immuno“ (Immuno)		
Charge	10038901	104,9
	10238908/2	47,1
	10128804/1	210,6
	10208708	97,5
	10328611	104,2
	10178707	75,7
Gammaglobulin Human 16% (Schwab)		
Charge	960381	77,4
Gammaglobulin 16% (Kabi)		
Charge	39593-51	94,8
	49928-51	102,2
Serogam 16% (Seroth. Institut Wien)		
Charge	8B092	45,0
Globuman (Berna)		
Charge	109230102	64,6

TABELLE 1 B

HAV-Antikörpergehalt verschiedener Chargen von Hepatitis-A-Immunglobulinen

Präparat / Charge		I. E./ml
Globuman „Hepatitis-A“ (Berna, mind. 100 I. E./ml)		
Charge	105840202	157,3
	102610202	71,9
	103140221	109,5
	105840101	162,3
	102600101	93,1
	103140102	91,1
Hepatitis-A-Immunglobulin (Schwab, mind. 100 I. E./ml)		
Charge	970385	129,0
	872041	85,9
	960381	80,7
Gammaglobulin-A „Immuno“ (Immuno, mind. 200 I. E./ml*)		
Charge	20A048901	183,0

*) Derzeit noch nicht im Handel.

TABELLE 2 A

Vorgabe für Immunglobulin-Dosierung

Präparat (HAV-AK-Gehalt):	100 I. E./ml
Gewünschte Schutzdauer:	5 - 6 Monate
Ermittelte Dosis pro kg Körpergewicht*):	0,05 ml
Kosten**):	ca. öS 430,—

*) Empirisch und rechnerisch ermittelte Dosis nach:
Ambrosch, 1983 und Ambrosch et al. 1991 (11, 13)

**) Für 70 kg Körpergewicht

TABELLE 2 B

Präparat / Charge*)	I. E./ml	Empf. Dosis (lt. Hersteller)	Schutz- dauer	Notwendige Dosis**) (F. 5 - 6 Mon.)
Globuman Berna „Hepatitis-A“				
105840101	162,3	0,05 ml/kg	bis 5 Mon.	2,2 ml
102601202	71,9	0,05 ml/kg	bis 5 Mon.	4,8 ml
Hepatitis-A-Immunglobulin „Schwab“				
970385	129,0	0,04 ml/kg	bis 4 Mon.	2,7 ml
960381	80,7	0,04 ml/kg	bis 4 Mon.	4,3 ml

*) Jeweils höchst- und niedrigsttätige Charge

**) Bezogen auf Standardpräparat mit 100 I. E./ml, 70 kg Körpergewicht und 5 - 6 Monate
Schutzwirkung

TABELLE 2 C

Präparate / Charge*)	I. E./ml	Empf. Dosis (lt. Hersteller)	Schutz- dauer	Notwendige Dosis**) F. 5 - 6 Mon.)
Beriglobin „S“ (Behring)				
047011	109,0	5,0 ml	bis 5 Mon.	3,2 ml
402022	64,5	5,0 ml	bis 5 Mon.	5,5 ml
Gammaglobulin „Immuno“				
10128804/1	210,6	0,2 ml/kg	bis 5 Mon.	1,7 ml
10238908/2	47,1	0,2 ml/kg	bis 5 Mon.	5,5 ml
Serogam (Seroth. Inst.)				
8B092	45,0	5,0 ml	—	7,7 ml
Globuman (Berna)				
109230102	64,6	0,1 ml/kg	bis 5 Mon.	4,4 ml

*) Jeweils höchst- und niedrigsttätige Charge

**) Bezogen auf Standardpräparat mit 100 I. E./ml, 70 kg Körpergewicht und 5 - 6 Monate
Schutzwirkung

Diskussion

Nach STEFFEN ist eine infektiöse Hepatitis die häufigste schwerwiegende Gesundheitsstörung während oder nach einem Tropenaufenthalt. Der Wert der Hepatitis-A-Prophylaxe mit Immunglobulinen ist daher weltweit unumstritten und auch für den Kurzzeittouristen empfohlen (7). Kosten-Nutzenberechnungen für die Verwendung von Immunglobulinen gegen Hepatitis-A belegen ebenfalls eindeutig die volkswirtschaftliche Relevanz der Immunglobulin-Prophylaxe (15).

Kontroversiell beurteilt wird hingegen stets die Frage nach der erforderlichen Menge und der Art des zu verwendenden Immunglobulins. Nur eine befriedigende Antwort auf beide Fragen wird einen rationellen und wirksamen Einsatz der Immunglobulin-Prophylaxe möglich machen.

Ziel dieser Untersuchung war die Bewertung verschiedener Immunglobuline im Hinblick auf ihren Gehalt an Hepatitis-A-Antikörpern und die gleichzeitige Evaluierung der Herstellerempfehlungen, was die angeratene Dosierung betrifft.

Normale, hinsichtlich ihres Gehaltes an HAV-AK nicht definierte 16%ige Immunglobulinpräparate zeigten stark schwankende Anti-HAV-Titer, der niedrigste gemessene Wert lag bei nur 45 I. E./ml, der höchste bei 210 I. E./ml. Damit wird verständlicherweise eine standardisierte Dosierungsempfehlung ad absurdum geführt (Tab. 1 A und Tab. 2 C).

So empfiehlt z. B. die Firma „Immuno“ für ihr Gammaglobulin 0,2 ml/kg KG zum Erreichen eines Schutzes von fünf bis sechs Monaten; das ergibt für einen 70 kg schweren Menschen 14 ml. Unsere Untersuchungen ergaben aber 2 - 8 ml als notwendige Menge. Dies entspricht einem Siebentel bis etwa der Hälfte der angegebenen Dosierung. Die Berechnungsgrundlage für die von uns errechneten Mengen ist an der Dosierung eines Standardpräparates mit 100 I. E./ml orientiert, wie sie in Österreich zigtausendfach bewährt verwendet wird (Tab. 2 A).

Damit werden zwei Schwächen offenkundig, die beim Einsatz normaler Standardimmunglobuline resultieren: Einerseits kann der verabreichende Arzt seinem Patienten bestenfalls grob über die zu erwartende Schutzdauer Bescheid geben, andererseits zwingt die enorme Schwankungsbreite des HAV-AK-Gehalts aus Sicherheitsgründen zur Überdosierung, was für den Patienten in zweierlei Hinsicht schmerzhaft ist: Die Injektion wird bei steigender Menge unangenehmer und die Kosten werden beträchtlich höher. Wesentlich bedenklicher ist aber die Tatsache, daß in einigen Fällen die empfohlene Dosierung nicht ausreicht, um die angegebene Schutzdauer zu erreichen. Dies war bei drei von 15 Chargen Standardimmunglobulin und bei drei von zehn Chargen HAV-Immunglobulin der Fall (Tab. 1 B und 2 B, 2 C).

In Kenntnis dieser Tatsache wird — zumindest nach den Empfehlungen der österreichischen Gremien (13, 15) — seit der Einführung standardisierter Hepatitis-A-Immunglobulinpräparate die Verwendung derselben vordringlich empfohlen. Diese Präparate sollen laut Arzneimittelgesetz einen Mindestgehalt von 100 I. E. HAV-AK/ml enthalten, worauf sich auch die Dosierungsempfehlung bezieht. Auch hier erfüllten von zehn getesteten Chargen dreier Hersteller nur vier die vorgegebenen Minimalerfordernisse von 100 I. E. bzw. 200 I. E./ml. Daraus resultiert die Forderung, daß jede derartige Charge unabhängig von den Herstellerangaben vor der Freigabe nochmals auf den tatsächlichen Gehalt an HAV-AK überprüft werden sollte, ein Vorgang, der mittlerweile in Österreich Usus ist.

Auch wenn aktive Immunisierungen gegen Hepatitis-A in nächster Zukunft möglich sein werden, wird bereits aus Kostengründen für Kurzreisende die passive Immunprophylaxe mit Gammaglobulin nicht verdrängt werden. Angesichts der hervorragenden

Daten über die Hepatitis-A-Vakzinen sollte aber der Einsatz von Immunglobulinen optimiert werden, um die Gleichwertigkeit beider Methoden bei individueller Abwägung der Entscheidung für die eine oder andere sicherzustellen.

Abschließend ist festzuhalten, daß die Qualitätskontrolle von Immunglobulinen zur Hepatitis-A-Prophylaxe schon deshalb von großer Notwendigkeit ist, weil mit einem Absinken der Anzahl HAV-AK-positiver Immunglobulinspender im Spenderpool Europas zu rechnen ist, da die Hepatitis-A-Durchseuchung in den hochindustrialisierten Regionen permanent zurückgeht.

Zusammenfassung

Die passive Immunisierung gegen Hepatitis-A gilt als Standardempfehlung für Tropenreisende. Sie vermittelt bei korrekter Dosierung einen Schutz von ca. 95%. Wir haben in einer Stichprobenuntersuchung 25 verschiedene Chargen von 16%igen Gammaglobulinen von neun Herstellern auf ihren tatsächlichen Gehalt an HAV-Antikörpern untersucht, um daraus Rückschlüsse auf notwendige Dosierungsänderungen zu erhalten. Normale 16%ige Immunglobuline ohne HAV-Antikörperangabe schwankten beim selben Hersteller zwischen 47,1 I. E./ml und 210,6 I. E./ml. Standardisierte Präparate mit einem vom Hersteller deklarierten Mindestgehalt von 100 I. E. HAV-Antikörpern/ml zeigten Schwankungsbereiche zwischen 71,9 I. E./ml und 162,3 I. E./ml.

Der tatsächliche Gehalt an HAV-Antikörpern der Präparate wurde dann dazu herangezogen, die Richtigkeit der Dosierungsempfehlungen der Hersteller zu überprüfen. Dabei fanden sich deutliche Beispiele für Über- oder Unterdosierung, je nach Ausgangsgehalt an HAV-Antikörpern der verschiedenen Präparate.

Resultierend wird verlangt, daß für eine optimale Kosten-Nutzenberechnung nur jene Chargen freigegeben werden sollen, die tatsächlich einen HAV-Antikörpergehalt von 100 I. E./ml aufweisen.

Schlüsselwörter

Hepatitis-A, Immunglobuline, Hepatitis-A-Antikörpergehalt, Dosierungsempfehlungen.

Summary

**Immunglobulines for prophylaxis against Hepatitis-A in travellers:
Do standard immunoglobulines provide adequate protection?**

Infection with Hepatitis-A-Virus counts for nearly two thirds of all cases of travel-associated hepatitis. For the last two decades immunoprophylaxis with 16%-immunoglobulines was recommended, providing a nearly 95% protection against Hepatitis-A.

In this pilot study we tested 25 different lots of 9 producers of 16% immunoglobulines for their content of HAV-antibodies. Different lots of one producer varied extraordinarily. We found between 47.1 I. E./ml and 210.6 I. E./ml. Also special preparations of immunoglobulines designed for Hepatitis-A-prophylaxis ranged between 71.9 I. E./ml and 162.3 I. E./ml.

A second problem concerns optimal dosage of immunoglobulines to optimize the cost/benefit ratio. We could show that most producers do not give precise dosage recommendations or do not take into account the variation of HAV-antibody content of their products, leading to both, under and overdosing. It is therefore concluded that constant HAV-antibody content (of 100 I. E./ml) should be a minimal requirement for immunoglobuline preparations being used for passive immunizations against Hepatitis-A.

Key words

Hepatitis-A, immunoglobulines, HAV-antibody content, dosage recommendations.

Literatur

1. STEFFEN, R., REGLI, P., GRAB, P. J. (1977):
Wie groß ist das Risiko einer Reisehepatitis?
Schweiz. Med. Wschr. 107, 1300-1307.
2. SKINHOJ, P., GLUND, C., RAMSOE, K. (1981):
Travelers' hepatitis. Origin and characteristics of cases in Copenhagen 1976 - 1978.
Scand. J. Inf. Dis. 13, 1-4.
3. STEFFEN, R., RICKENBACH, M., WILHELM, V., HELMINGER, A., SCHÄR, M. (1978):
Health problems after travel to developing countries.
J. Inf. Dis. 156, 84-91.
4. IWARSON, S., WAHL, M. (1983):
Hepatitis-A in Swedish foreign travellers.
Dev. Biol. Stand. 54, 419-422.
5. STEFFEN, R. (1988):
Health risk for short term travellers.
In: Travel Medicine (eds: Steffen, R., Lobel, H. O., Haworth, J., Bradley, D. J.) pp 27-36.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo.
6. SCHULTZ, M. G. (1988):
Special-use immunobiologics for travellers.
In: Travel Medicine (eds: Steffen, R., Lobel, H. O., Harworth, J., Bradley, D. J.) pp 182-202.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo.
7. CENTER FOR DISEASE CONTROL (1985):
Recommendation for protection against viral hepatitis.
MMWR 34, 313-335.
8. WIEDERMANN, G., AMBROSCH, F., KOLLARITSCH, H., KUNZ, Ch., D'HONDT, E., DELEM, A.,
ANDRE, F. E., SAFARY, A., STEPHENNE, J. (1990):
Safety and Immunogenicity of an inactivated Hepatitis-A-candidate vaccine in healthy volunteers.
Vaccine 8, 581-584.
9. DUERMEYER, W., Van der VEEN, J., KOSTER, B. (1978):
ELISA in Hepatitis-A.
Lancet i. 823-824.
10. DIENSTAG, J. L., KRUGMAN, S., WONG, D. C., PURCELL, R. H. (1976):
Comparison of serological tests for antibody to Hepatitis-A-antigen using coded specimens from
individuals infected with MS-1 strain of Hepatitis-A virus.
Infect. Immun. 14, 1000-1003.
11. AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G., ANDRE, F. E., HARDT, E., DELEM, A., SAFARY, A. (1991):
Comparison of HAV-Antibodies induced by vaccination, passive immunization and natural infection.
Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Houston,
Texas, USA.
12. STAPLETON, J. T., JANSEN, R., LEMON, S. M. (1985):
Neutralizing antibody to Hepatitis-A-virus in immune serum globuline and in the sera of human
recipients of immune serum globuline.
Gastroenterology 89, 637-642.
13. AMBROSCH, F., STEMBERGER, H. (1983):
Impfungen für Fernreisen — aktueller Stand.
Österr. Ärztezeitung 39, 715-724.
14. DELEM, A., DENAMUR, R., D'HONDT, E. (1990):
Serum antibody response to a HAV-killed vaccine.
Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Houston,
Texas, USA.
15. WIEDERMANN, G. (1989):
Is vaccination worthwhile before travel?
In: Steffen, R., Lobel, H. O., Haworth, J., Bradley, D. J. (eds): Travel Medicine, p 208-215.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo.

KORRESPONDENZADRESSE:

Univ. Doz. Dr. med. H. Kerwig Kollaritsch
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
der Universität Wien

Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien · Austria

ZOBODAT - 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): Kollaritsch Herwig, Hofmann Heini, Wiedermann Gerhard, Ambrosch Franz

Artikel/Article: [Immunprophylaxe der Hepatitis A bei Reisenden: Bietet Standard-Immunglobulin adäquaten Schutz? 203-210](#)