

# Hepatitis A-Impfung — Untersuchungsergebnisse und Einsatzmöglichkeiten

**Susanna Jonas, F. Ambrosch, G. Wiedermann**

## Einleitung

Wie man heute weiß, ist die Hepatitis A, auch als epidemische oder infektiöse Hepatitis bezeichnet, keine harmlose Infektionskrankheit. Selbst bei Kindern, bei denen die Infektion im allgemeinen milde verläuft, kommen schwere Verlaufsformen mit fulminanter Hepatitis und Leberkoma vor (6, 10). Mit zunehmendem Alter erhöht sich aber auch der Schweregrad der Erkrankung und es kommt zu einer deutlichen Zunahme der Komplikationen und der Letalität (7).

Durch die zunehmende Verbesserung der allgemeinen Hygiene (Wasser- und Abwasserhygiene, Lebensmittelhygiene, persönliche Hygiene) in den Industrieländern kam es in den letzten Jahrzehnten zu einer drastischen Einschränkung der ursprünglich bereits im frühen Kindesalter einsetzenden fäko-oralen Übertragung des Hepatitis A-Virus. Dies führte zu einem starken Rückgang der Durchseuchung, vor allem in jüngeren Altersgruppen (8). In Österreich beträgt der Anteil der Personen mit Antikörpern gegen das Hepatitis A-Virus im dritten Dezennium nur mehr etwa 5%.

Das bedeutet, daß der größte Teil der Österreicher und der Angehörigen anderer Industrieländer bei Exposition mit dem Hepatitis A-Virus, wie z. B. bei Tropenreisen (11), ein hohes Infektionsrisiko bzw. ein erhöhtes Risiko eines schweren Verlaufs trägt. Außerdem bildet die zunehmende Zahl von weitgehend sero-negativen Jahrgängen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenen-Alter den Boden für das Auftreten von Epidemien. Solche Ausbrüche können in begrenztem Umfang im Familien-, Kindergarten- und im Schulbereich auftreten (9), sie können aber auch gewaltige Ausmaße erreichen. Bei der größten bisher beobachteten Hepatitis A-Epidemie, die 1988 in Shanghai auftrat, wurden 307.000 Erkrankungsfälle, vor allem junge Erwachsene, und 57 Todesfälle registriert (12).

Schon vor längerer Zeit hat man deshalb für gefährdete Personen die passive Immunisierung, zuerst mit Standard-Immunglobulin (1), später mit spezifischem Hepatitis A-Immunglobulin (2), eingeführt. Mit dieser Methode kann für begrenzte Zeit ein hochgradiger Schutz erreicht werden. Da jedoch eine zunehmende Anzahl von Personen einen längeren und vielfach einen dauernden Schutz benötigt, war die Entwicklung eines wirksamen und gut verträglichen Impfstoffes gegen die Hepatitis A dringend erforderlich. Der erste Impfstoff, der diesen Forderungen entsprach, wurde von unserer Wiener Arbeitsgruppe in mehreren Studien untersucht (3, 4, 13, 14). Über die Ergebnisse dieser Studien soll nachfolgend zusammenfassend berichtet werden.

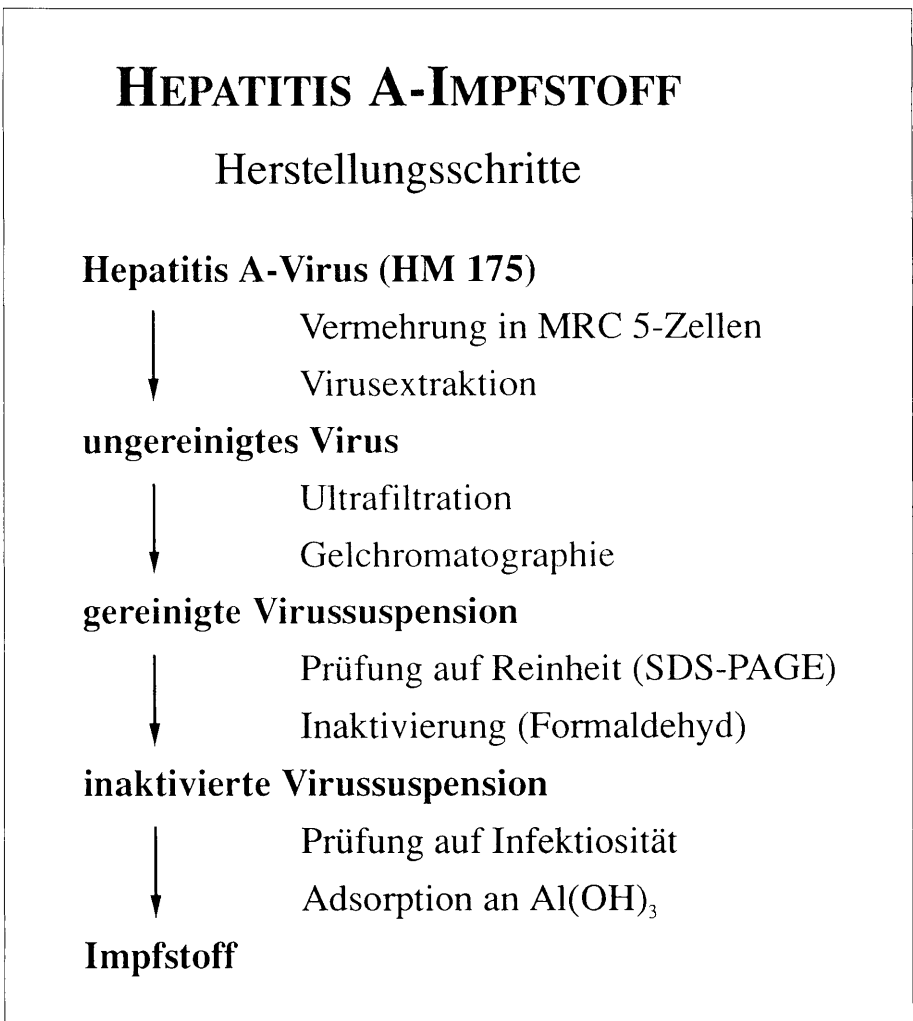
## Material und Methoden

### Impfstoff

Der Impfstoff für unsere Untersuchungen — es handelt sich dabei um einen klassischen inaktivierten Virusimpfstoff — wurde in den Laboratorien der Firma SmithKline Beecham entwickelt (5). Die Herstellung dieses Impfstoffes besteht aus folgenden Arbeitsschritten (Tab. 1): Zunächst wird das ursprünglich aus dem Stuhl eines infizierten Patienten isolierte Hepatitis A-Virus in humanen Gewebezellkulturen vermehrt und anschließend extrahiert. Nach zwei Reinigungsschritten — einer Ultrafiltration und einer Gelchromatographie — wird diese Virussuspension auf Reinheit überprüft und anschließend mit Formaldehyd inaktiviert. Diese inaktivierte Virussuspension wird auf Infektiosität geprüft und an Aluminiumhydroxyd adsorbiert.

Die Antigenkonzentration des Impfstoffes wird in EU (ELISA Units) angegeben. Wir untersuchten Impfstoffe mit einer Dosierung von 180, 360 und 720 EU.

TABELLE 1



## Impflinge

Die Teilnehmer an den durchgeführten Studien waren junge, gesunde Erwachsene, meist Medizinstudenten, die vor Beginn gemäß der Konvention von Helsinki über Art und Zweck der Studie informiert worden waren.

Sie wurden einer anamnestischen, klinischen, serologischen und blutchemischen Untersuchung unterzogen. Personen mit akuten und chronischen Erkrankungen, erhöhten Leberparametern, vorhandenen HAV-Antikörpern sowie Schwangere wurden ausgeschlossen. Die Impfungen erfolgten intramuskulär (i. m.) in den M. deltoideus. Die Anzahl der Impfungen und der Blutabnahmen für die serologischen und blutchemischen Kontrollen war je nach Studie festgelegt. Die Probanden mußten am Tag der Impfung sowie drei Tage danach allfällige Lokal- und Allgemeinreaktionen beobachten und in Fragebögen eintragen. Insgesamt nahmen 520 Personen an diesen Studien teil.

## Durchgeführte Studien

Es wurden bisher vier Studien durchgeführt (Tab. 2). Das Ziel der ersten Studie war, die Verträglichkeit des Impfstoffes zu überprüfen und die Immunogenität in Abhängigkeit von der Dosis zu untersuchen.

In der zweiten Studie wurde vergleichsweise die Immunogenität eines Hepatitis A-Virusstammes mit besseren Wachstumseigenschaften untersucht. Gleichzeitig wurde auch das in der ersten Studie angewandte Impfschema (0, 1, 2 und 12 Monate) mit einem verkürzten Impfschema (0, 1, 6 Monate) verglichen.

In der 3. und 4. Studie, die noch nicht ganz abgeschlossen sind, wurde die Antikörperbildung bei simultaner Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B sowie bei unterschiedlicher Lagerung des Hepatitis A-Impfstoffes beobachtet.

Im Rahmen dieser Studien wurden weiters die durch die Impfung induzierten anti-HAV-Titer mit jenen nach natürlicher Infektion und nach passiver Immunisierung verglichen und die Kinetik der HAV-Antikörper nach Impfung bestimmt.

TABELLE 2

## HEPATITIS A-IMPSTOFF

### Klinische Studien

Studie	Anz. d. Prob.	Impfschema	Ziel
HAV-002	110	0, 1, 2, 12	Verträglichkeit Dosis/Wirkungs-Relation
HAV-015	70	0, 1, 12	HM 175-Stamm
HAV-067	150	0, 1, 6	Hepatitis A + Hepatitis B simultan
HAV-92	190	0, 1, 6	Thermostabilität

## Laboruntersuchungen

Die leberrelevanten Enzyme (GOT, GPT,  $\gamma$ GT, AP) sowie Serumbilirubin wurden mit einem Hitachi-Analyser bestimmt. Für die Screeninguntersuchungen auf Hepatitis A- und Hepatitis B-Marker (anti HAV, anti HBs, anti HBc, HBs-AG) wurden Standardreagentien der Firma Abbott verwendet.

Die quantitative Bestimmung der HAV-Antikörper wurde mit Hilfe eines ELISA-Tests durchgeführt.

## Ergebnisse

### 1. Verträglichkeit

Die Auswertung der eingesammelten Fragebögen ergab eine sehr gute Verträglichkeit des Impfstoffes. Es wurden in allen Studien keine ernstlichen Allgemeinsymptome und nur milde Lokalreaktionen festgestellt (Tab. 3). Dabei zeigte sich weder ein Zusammenhang mit der verwendeten Dosis noch mit der Anzahl der Impfungen. Es traten auch keine Erhöhungen der leberrelevanten Enzyme und des Serumbilirubins auf (siehe Tab. 4).

### 2. Immunogenität

Die erste Studie, in der drei verschiedene Impfstoffdosen untersucht wurden (180, 360 und 720 EU), ergab eine Proportionalität zwischen der verwendeten Dosis und dem geometrischen Mittel der HAV-Antikörper-Titer (Abb. 1). Nach zwei Impfungen mit der Dosis von 720 EU beträgt die Serokonversion fast 100%. Aus diesem Grund wurde diese Impfstoffdosis für die weiteren Untersuchungen verwendet.

### 3. Impfschema

Der Vergleich unterschiedlicher Impfschemata (0, 1, 2, 12; 0, 1, 6; 0, 1, 12 Monate) ergab, daß sich die Antikörper-Titer sechs Monate nach Beginn der Hepatitis A-Impfung in vergleichbarer Höhe befinden, unabhängig davon ob zwei oder drei Einzelimpfungen vorgenommen wurden. Auch die Titer nach den abschließenden Impfungen zeigten keine relevanten Unterschiede (Abb. 2).

Als optimales Schema für die Hepatitis A-Impfung in Hinblick auf Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit kann somit das 0, 1, 12-Schema angegeben werden.

### 4. Vergleich der Antikörper-Titer nach Impfung, natürlicher Infektion und passiver Immunisierung

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden auch die mittleren anti-HAV-Titer bei 21 Personen nach abgelaufener, natürlicher Infektion und bei 23 Personen nach passiver Immunisierung mit Standarddosen von spezifischem Hepatitis A-Immunglobulin (0,016 - 0,022 ml/kg KG) überprüft (Abb. 3).

Die Titer nach der Impfung (6.286 mIU/ml) verhalten sich ähnlich denen nach natürlicher Infektion (3.485 mIU/ml) und waren 300mal höher als nach passiver Immunisierung (21 mIU/ml) (Abb. 4).

### 5. Schutzgrenze, Schutzdauer

Anhand der Titer nach passiver Immunisierung konnte die Schutzgrenze, d. h. der minimale protektive Titer, mit 10 mIU/ml ermittelt werden.

Durch Beobachtung der Kinetik der Hepatitis A-Antikörper über einen Zeitraum von

TABELLE 3

## HEPATITIS A-IMPfstoff

### BEURTEILUNG DER VERTRÄGLICHKEIT

Lokalreaktionen (durchschnittl. TLSS\*)

(n = 110)

Dosis	1. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
180 EU	1,1	0,7	1,0
360 EU	1,5	0,9	0,9
720 EU	1,4	0,4	1,2

\* TLSS = Total Local Symptoms Score (Maximum 48)

TABELLE 4

## HEPATITIS A-IMPfstoff

### BEURTEILUNG DER VERTRÄGLICHKEIT

Blutchemische Parameter

(n = 110)

Monat	0	1	2	3	6
GOT	10	9	10	10	10
GPT	11	10	10	10	9
Alkal. Phosphatase	84	94	95	102	92
Gamma-GT	8	10	10	10	10
Serum-Bilirubin	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

zwei Jahren nach der letzten Impfung konnte der prozentuelle jährliche Abfall und damit die Schutzdauer berechnet werden. Nach der dritten Impfung im Monat 12 kann demnach mit einem Schutz von etwa zehn Jahren gerechnet werden (Abb. 4).

### HEPATITIS A-IMPfstoff

Verlauf des Antikörpertiters nach Immunisierung mit drei verschiedenen Dosen  
(Impfschema 0, 1, 2, 12)

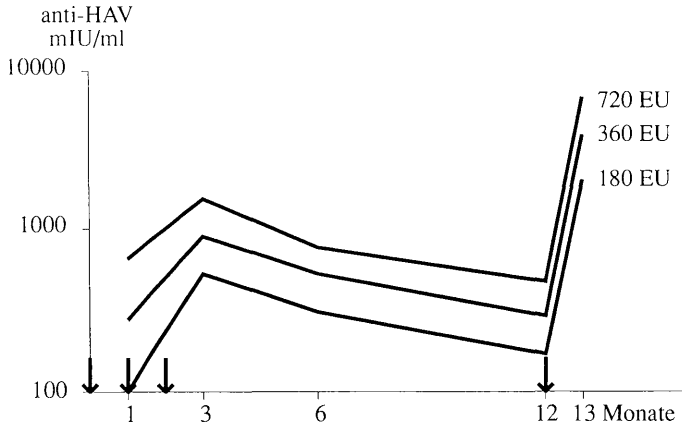
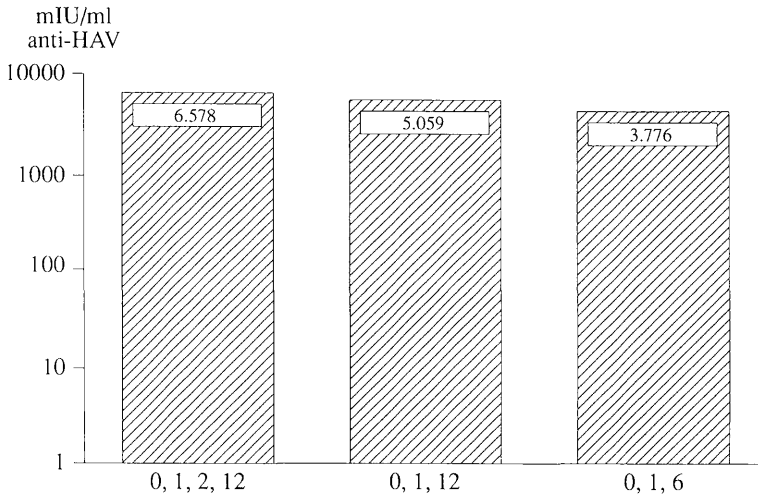


Abb. 1

### HEPATITIS A-IMPfstoff

Antikörpertiter nach verschiedenen Impfschemata  
(mIU/ml anti-HAV)\*



\* Blutabnahme jeweils 1 Monat nach letzter Impfung

Abb. 2

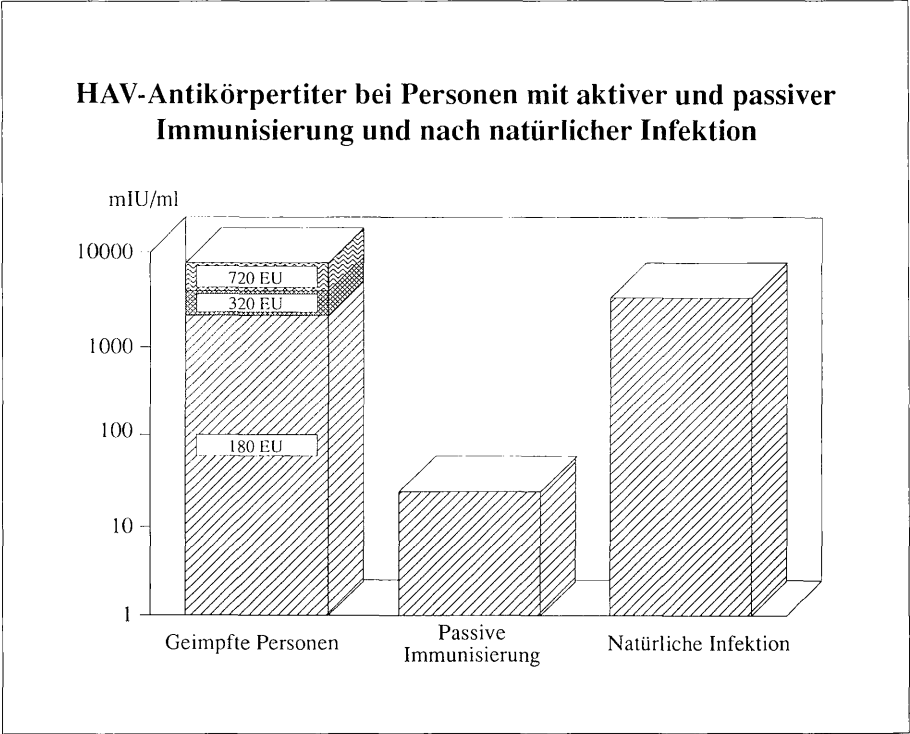


Abb. 3

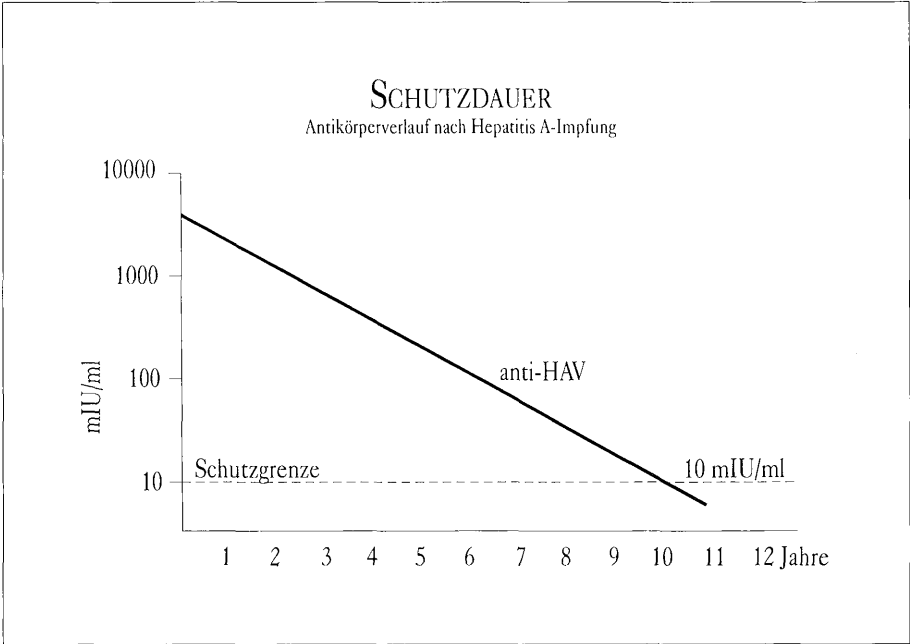


Abb. 4

TABELLE 5

## HEPATITIS A-IMPfstoff

### Indikationen

- Personen, die in Gebiete mit hohem Infektionsrisiko reisen
- Personen, die im Gesundheitsdienst tätig sind
  - Ärzte
  - Schwestern
  - Laborpersonal
  - Pflegepersonal
  - Reinigungspersonal
- Personen, die im Kindergarten- und Schulbereich tätig sind
  - Kindergärtnerinnen
  - Lehrer / Lehrerinnen
  - übriges Personal
- Personal und Bewohner von Heimen und geschlossenen Anstalten
- Personen, die mit der Herstellung und Zubereitung von Lebensmitteln beschäftigt sind
  - Lebensmittelindustrie
  - Küchenpersonal
- Personen, die bei der Abwasserentsorgung tätig sind
  - Kanalarbeiter
  - Klärwerksarbeiter
- Militärpersonal



## Diskussion

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß der neu entwickelte Hepatitis A-Impfstoff als sicher und wirksam anzusehen ist. Mit einer baldigen Registrierung des Impfstoffes ist zu rechnen\*. Es erhebt sich nun die Frage nach den Zielgruppen der Impfung.

In erster Linie kommen dafür Gruppen mit einem erhöhten Infektionsrisiko in Betracht. Dieses Risiko kann an Hand von epidemiologischen Beobachtungen, serologischen Untersuchungen bestimmter Berufsgruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung und durch die Analyse von Risikofaktoren bei Hepatitis A-Erkrankungsfällen abgeschätzt werden.

Aufgrund dieser Informationen kann die Durchführung der Hepatitis A-Impfung vor allem für Reisende in Gebiete mit hohem Infektionsrisiko sowie für eine Reihe von Berufsgruppen empfohlen werden (Tab. 5).

Wegen der etwas höheren Kosten der Hepatitis A-Impfung im Vergleich zur passiven Immunisierung sollte bei Tropenreisenden ein Kostenvergleich zwischen diesen beiden Möglichkeiten angestellt werden, wobei die zeitlichen Umstände der Reise, insbesondere Dauer und Häufigkeit berücksichtigt werden sollten.

## Zusammenfassung

Der neue, von SmithKline Beecham entwickelte inaktivierte Hepatitis A-Impfstoff wurde in vier klinischen Studien mit insgesamt 520 Probanden auf Verträglichkeit und Wirksamkeit untersucht. Es zeigten sich keine spezifischen Allgemein- und nur milde Lokalreaktionen. Optimale Resultate hinsichtlich Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit ergaben sich nach drei Impfungen mit der 720 EU-Dosis in den Monaten 0, 1 und 12. Die mittleren Anti-HAV-Titer nach Abschluß der Impfungen waren mit den Titern nach natürlicher Infektion vergleichbar und etwa 300mal höher als nach passiver Immunisierung mit Hepatitis A-Immunglobulin. Die Schutzgrenze konnte mit etwa 10 mIU/ml, die Schutzdauer mit zehn Jahren berechnet werden. Die Hepatitis A-Impfung kommt für Reisende in tropische und subtropische Gebiete sowie für exponierte Berufsgruppen in Österreich in Betracht.

## Schlüsselwörter

Hepatitis A-Impfstoff, klinische Studien, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Schutzdauer, Impfpfehlungen.

## Summary

### Vaccination against hepatitis A: Results of several clinical studies

The recently developed inactivated hepatitis A vaccine was investigated in four studies comprising altogether 520 vaccinees. Tolerability was excellent. There were no specific systemic and only mild local reactions. Immunogenicity was optimal with three 720 EU doses in month 0, 1 and 12. The anti-HAV, GMT after the final booster dose was similar compared with that after natural infection and 300 times higher than that after passive immunization with standardized doses of hepatitis A immune globulin. The minimum protective level could be determined by 10 mIU/ml, the prospective duration of protection by 10 years. Vaccination against hepatitis A is recommended for travellers into tropical and subtropical areas and for certain occupational groups.

---

\*) Inzwischen wurde der Impfstoff unter dem Warenzeichen Havrix® in Österreich und einer Reihe von anderen Ländern registriert.

## Key words

Vaccination against hepatitis A, clinical studies, tolerability, immunogenicity, duration of protection, vaccination, recommendations.

## Literatur

1. WIEDERMANN, G., AMBROSCH, F., WUSTINGER, E., GNAN, F., (1978):  
Hepatitisprophylaxe mit Immunglobulin beim österreichischen UNO-Bataillon.  
Bundesgesundhbl. 21, Jg. 26, 468-471.
2. AMBROSCH, F., STEMBERGER, H. (1984):  
Impfungen für Fernreisen. Aktueller Stand.  
ÖÄZ 39/10, 715.
3. AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G., ANDRÉ, F. E., D'HONDT, E., DELEM, A., SAFARY, A. (1991):  
Comparison of HAV antibodies induced by vaccination and natural infection.  
In: *Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Eds.: Hollinger, B., Lemon, S. M., Margolis H. S.  
Williams and Wilkins, Baltimore 98-100.
4. AMBROSCH, F., ANDRÉ, F. E., D'HONDT, E., KUNZ, CH., SAFARY, A., WIEDERMANN, G.:  
Simultaneous Vaccination against Hepatitis A and B: Results of a comparative Study.  
*Travel Medicine* (in press).
5. ANDRÉ, F. E., HEPBURN, A., D'HONDT, E. (1990):  
Inactivated candidate vaccines for hepatitis A.  
*Progress in Medical Virology* 37, 72-95.
6. DOORDUYN, J. K., STUIVER, P. C. (1989):  
Acute Hepatic Failure In Hepatitis A.  
*The Lancet* i 675.
7. FORBES, A., WILLIAMS, R. (1988):  
Increasing age — an important adverse prognostic factor in hepatitis A virus infection.  
*J. R. Coll. Phys. London* 22 (4), 237-239.
8. GREEN, M. S., TSUR, S., SLEPON, R. (1992):  
Sociodemographic Factors and the Declining Prevalence of Anti-Hepatitis A Antibodies in Young Adults  
in Israel: Implications for the New Hepatitis A Vaccines.  
*Int. J. Epid.* Vol. 21 (1), 136-141.
9. HADLER, S. C., McFARLAND, L. (1986):  
Hepatitis in Day Care Centers: Epidemiology and Prevention.  
*Rev. Infect. Dis.* 8 (4), 548-557.
10. ÖZSOYLU, S., KOCAK, N. (1989):  
Acute Hepatic Failure related to Hepatitis A.  
*The Lancet* i 901.
11. STEFFEN, R. (1984):  
Hepatitis.  
In: *Reisemedizin*. Eds.  
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo p. 90-96.
12. WANG, J.-Y., HU, S.-L., LIU, H.-Y., HONG, Y.-L., CAO, S.-Z., WU, L.-F.:  
Risk Factor Analysis of an Epidemic of Hepatitis A in a Factory in Shanghai.  
*Int. J. Epid.* 19 (2), 435-438.
13. WIEDERMANN, G., AMBROSCH, F., HOFMANN, H., KUNZ, CH., D'HONDT, E., ANDRÉ, F. E.,  
SAFARY, A. (1990):  
Antibody Response after Immunization with an Inactivated Hepatitis A Vaccine in Comparison with  
Anti-HAV Titers induced by Passive Immunization with Hepatitis A Immunglobulin and by Natural HAV  
Infection.  
In: *Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Proceedings of the Second International Symposium  
on Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma, Taipei, Dec. 7 - 9, 1988.*  
Eds.: Sung, J.-L., Chen, D.-S.  
*Excerpta Medica, Amsterdam Princeton, Tokyo, Hong Kong* (1990), 49-53.

14. WIEDERMANN, G., AMBROSCH, F., KOLLARITSCH, H., HOFMANN, H., KUNZ, CH., D'HONDT, E., DELEM, A., ANDRÉ, F. E., SAFARY, A., STEPHENNE, J. (1990):  
Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A candidate vaccine in healthy adult volunteers. *Vaccine*, Vol. 8, 581-584.

**KORRESPONDENZADRESSE:**

Dr. med. Susanna Jonas  
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin  
der Universität Wien

Kinderspitalgasse 15  
A-1095 Wien · Austria



# 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): Jonas Susanna, Ambrosch Franz, Wiedermann Gerhard

Artikel/Article: [Hepatitis A-Impfung - Untersuchungsergebnisse und Einsatzmöglichkeiten. 211-222](#)