

## *Impfung gegen Hepatitis A und B: Vergleich zwischen singulärer, simultaner und kombinierter Anwendung*

Susanna Jonas<sup>1</sup>, F. Ambrosch<sup>1</sup>, A. Safary<sup>2</sup>, A. Delem<sup>2</sup>, F. André<sup>2</sup>, G. Wiedermann<sup>1</sup>

**Einleitung** Hepatitis A und Hepatitis B kommen in vielen Ländern endemisch vor. Ein Großteil der Weltbevölkerung trägt das Risiko, mit beiden Krankheitserregern infiziert zu werden. Die Hepatitis B-Impfung ist schon seit Jahren eine wichtige und wirksame Maßnahme zum Schutz von besonderen Risikogruppen und ist darüber hinaus ein wichtiger Bestandteil von Impfprogrammen geworden (11). Der neu entwickelte Hepatitis A-Impfstoff scheint ähnliche Möglichkeiten zu bieten (12).

Ein kombinierter Impfstoff gegen Hepatitis A und B wäre daher von großem Interesse, vorausgesetzt, daß diese Impfstoffkombination die Verträglichkeit und Wirksamkeit der einzelnen Komponenten nicht beeinträchtigt.

Zur Untersuchung von möglichen Interaktionen zwischen diesen beiden Impfstoffen, die wir bereits in mehreren Studien untersucht hatten (1 - 6, 10, 14 - 17), führte unsere Wiener Arbeitsgruppe im Rahmen von zwei klinischen Studien einen Vergleich der Verträglichkeit und der Wirksamkeit nach singulärer, simultaner und kombinierter Verabreichung dieser Impfstoffe durch.

**Material und Methoden**  
Impfstoffe Die Impfstoffe, die für unsere Untersuchungen verwendet wurden, waren der Hepatitis A-Impfstoff Havrix<sup>®</sup>, ein klassischer inaktivierter Vollvirusimpfstoff (8, 9) und der Hepatitis B-Impfstoff Engerix B<sup>®</sup>, ein gentechnologisch mit Hilfe von Hefezellen hergestellter Partialantigenimpfstoff (7, 13, 18). Die Zusammensetzung der beiden Impfstoffe zeigt Tabelle 1. Die beiden Impfstoffe wurden uns vom Hersteller SmithKline Beecham (Rixensart, Belgien) zur Verfügung gestellt.

Die Impfstoffe wurden singulär (jeweils nur 1 Impfstoff), simultan (beide Impfstoffe gleichzeitig links und rechts) sowie kombiniert angewendet. Die Applikation erfolgte intramuskulär in den Musculus deltoideus.

**Impflinge** Die Teilnehmer dieser Vergleichsstudien waren junge, gesunde Erwachsene, meist Medizinstudenten. Sie wurden vor Beginn gemäß der Konvention von Helsinki über Art und Zweck der Studie informiert und hatten sich schriftlich mit der Teilnahme einverstanden erklärt. Personen mit akuten und chronischen Erkrankungen, erhöhten Leberparametern, vorhandenen Antikörpern gegen Hepatitis A und/oder Hepatitis B sowie Schwangere wurden ausgeschlossen. Insgesamt nahmen 326 Probanden an diesen Studien teil.

Am Tag der Impfung erhielten die Impflinge Fragebögen, in denen die beobachteten Lokalreaktionen, Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit mit 0 (fehlend), 1 (mild), 2 (mäßig) und 3 (stark) eingetragen sowie die Körpertemperatur und allfällige Allgemeinreaktionen registriert wurden.

Tabelle 1:

Untersuchte Impfstoffe

<b>Hepatitis A-Impfstoff (Havrix®)</b>	
Antigen:	formalininaktiviertes Hepatitis A-Virus
Dosis:	720 ELISA-Units
Volumen:	1 ml
Al(OH) <sub>3</sub> :	0,5 mg
<b>Hepatitis B-Impfstoff (Engerix B®)</b>	
Antigen:	rekombinantes HBs-Antigen
Dosis:	20 mcg
Volumen:	1 ml
Al(OH) <sub>3</sub> :	0,5 mg

Tabelle 2:

Studienplan

Studie	Gruppe	Anzahl der Impflinge	Impfstoff	Administration
HAV-067	1	55	A	singulär
	2	55	B	singulär
	3	55	A + B	simultan
HAB-019	1	54	A + B	kombiniert
	2	54	A + B	simultan
	3	53	A + B	gemischt

## Studienplan

Die Untersuchung wurde in zwei randomisierten und kontrollierten Studien durchgeführt (Tab. 2). In der ersten Studie wurde die singuläre Applikation von Hepatitis A- bzw. Hepatitis B-Impfstoff mit einer simultanen Anwendung der beiden Impfstoffe am linken und rechten Oberarm verglichen. In einer zweiten Studie wurde dann die simultane Anwendung der einzelnen Impfstoffe mit einer Kombination beider Komponenten verglichen. Dabei wurde sowohl eine kurz vor der Injektion hergestellte Mischung beider Impfstoffe in einer Spritze mit einem Volumen von 2 ml als auch eine fertige Kombination mit einem Volumen von 1 ml und einem Al(OH)<sub>3</sub>-Gehalt von 0,5 mg verwendet.

In beiden Studien wurde etwa eine Woche vor der ersten Impfung eine Aufnahmeuntersuchung und eine Blutabnahme zur Feststellung von Hepatitis A- oder B-Markern und von erhöhten Lebertransaminasen (SGOT, SGPT) durchgeführt. Die etwa eine Woche später vorgenommene Impfung wurde nach vier Wochen sowie nach sechs Monaten wiederholt. Zum Zeitpunkt der einzelnen Impfungen sowie vier Wochen später erfolgten Blutabnahmen zur Bestimmung der HAV- und HBs-Antikörper sowie der Lebertransaminasen.

## Laboruntersuchungen

Die leberrelevanten Enzyme (SGOT, SGPT) wurden mit einem Hitachi Analyzer bestimmt. Für die Screeninguntersuchungen auf Hepatitis A- und Hepatitis B-Marker (Anti-HAV, Anti-HBs, Anti-HBc, HBs-AG) wurden Standardreagenzien der Firma Abbott verwendet. Die quantitative Bestimmung der HAV- und HBs-Antikörper wurde in den Laboratorien von SmithKline Beecham mittels ELISA-Tests durchgeführt.

## Statistische Methoden

Zur Beurteilung der Immunogenität wurden die geometrischen Mittelwerte der HAV- und HBs-Antikörper sowie die Serokonversion in den einzelnen Gruppen berechnet. Für die Signifikanzanalyse wurde der ANOVA one way test (Mittelwertvergleich) und Fisher's exact test (Vergleich der Serokonversion) verwendet.

Ergebnisse  
Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der beiden Impfstoffe war sowohl nach singulärer und simultaner als auch nach kombinierter Impfung ausgezeichnet. Es traten keine Allgemeinreaktionen und nur milde Lokalreaktionen auf (Tab. 3). Lediglich nach der Injektion des ad hoc gemischten Impfstoffes kam es zu einer leichten Verstärkung der beobachteten Reaktionen.

## Immunogenität

Auch die Immunantwort gegen die beiden Impfstoffe war in allen Gruppen ausgezeichnet (Tab. 4). Die Serokonversion betrug in allen Gruppen nach der 3. Impfung 100%. Während die Mittelwerte der HAV- und HBs-Antikörper nach simultaner Anwendung denen nach singulärer entsprachen, zeigten die mittleren Antikörpertiter nach gemischter und kombinierter Anwendung, verglichen mit der simultanen Applikation deutlich höhere Werte, vor allem bei Anti-HAV. Die Signifikanzanalyse ergab für Anti-HAV eine signifikante Erhöhung ( $p < 0,01$ ) im Monat sieben sowohl bei kombinierter, als auch bei gemischter Anwendung. Anti-HBs war in diesen beiden Gruppen im Monat 6 signifikant erhöht.

Tabelle 3:

Lokalreaktionen (TLSS\*)

Studie HAV-067				
Teil- impfung	A singulär	B singulär	A + B simultan	
1	5,0	4,6	4,2	4,4
2	2,1	2,7	3,3	1,9
3	4,6	4,2	3,8	6,6
Studie HAB-019				
Teil- impfung	A + B kombiniert	A + B simultan	A + B gemischt	
1	3,9	3,9	4,1	10,6
2	2,6	4,5	2,9	4,2
3	3,8	2,9	4,7	6,8

\* TLSS: Total local symptom's score

TLSS %: (durchschnittl. TLSS/max. TLSS) × 100

Tabelle 4:

Immunogenität

Antikörpertiter (geometrischer Mittelwert) 4 Wochen nach 3. Impfung

Studie HAV-067			
	A singulär	B singulär	A + B simultan
Anti-HAV (mIU/ml)	3.994	—	3.370
Anti-HBs (mIU/ml)	—	2.779	3.488
Studie HAB-019			
	A + B kombiniert	A + B simultan	A + B gemischt
Anti-HAV (mIU/ml)	6.630	4.042	6.699
Anti-HBs (mIU/ml)	5.591	4.241	3.962

## Diskussion

Nach diesen guten Ergebnissen unserer Untersuchungen kann sowohl die simultane als auch die kombinierte Verabreichung von Hepatitis A- und Hepatitis B-Impfstoffen befürwortet werden. Auch eine ad hoc-Mischung beider Komponenten ist an sich möglich. Dies eröffnet nun die Möglichkeit, bei Bedarf und Indikation – wie z. B. bei Reisenden, medizinischem Personal und vor allem im Rahmen von allgemeinen Impfplänen – die Hepatitis A- und die Hepatitis B-Impfung in einem Impfgang durchzuführen. Die beobachtete Titererhöhung nach kombinierter Hepatitis A- und B-Impfung machen diese Möglichkeit besonders attraktiv.

## Zusammenfassung

Mit dem Ziel mögliche Interaktionen zwischen Hepatitis A- und Hepatitis B-Impfstoff zu untersuchen, haben wir zwei klinische Studien durchgeführt, in denen Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Impfungen nach singulärer, simultaner und kombinierter Anwendung verglichen wurden. Insgesamt wurden 326 Personen geimpft. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, daß die simultane und kombinierte Anwendung des Hepatitis A- und Hepatitis B-Impfstoffes weder die Verträglichkeit noch die Wirksamkeit ungünstig beeinflusst.

Überraschenderweise war die Immunantwort nach kombinierter gegenüber der simultanen Applikation signifikant erhöht, und zwar für Hepatitis A im Monat 7, für Hepatitis B im Monat 6.

## Schlüsselwörter

Impfung, Hepatitis A und B, kombinierte Anwendung, Verträglichkeit, Wirksamkeit.

## Key words

Vaccination, hepatitis A and B, combined administration, tolerability, efficacy.

## Summary *Vaccination against hepatitis A and B: comparison between single, simultaneous and combined administration*

In order to investigate possible interactions between hepatitis A and hepatitis B vaccine we conducted two clinical studies comparing tolerability and efficacy after single, simultaneous and combined administration of the two components. Altogether 326 persons were included. The results of these studies show that simultaneous and combined administration of hepatitis A and hepatitis B vaccine does not impair the tolerability or immunogenicity of the two components. Surprisingly, after combined administration there were significantly higher antibody titers for hepatitis A in month 7 and for hepatitis B in month 6 than in the group with simultaneous administration of the vaccines.

## Literatur

1. AMBROSCH, F., KREMSNER, P., KUNZ, CH., SAFARY, A., WIEDERMANN, G. (1986):  
Aktive Immunisierung gegen Hepatitis B mit Hilfe eines gentechnologisch hergestellten Impfstoffes.  
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 8, 219-225.
2. AMBROSCH, F., FRISCH-NIGGEMEYER, W., KREMSNER, P., KUNZ, CH., ANDRÉ, F. E., SAFARY, A.,  
WIEDERMANN, G. (1987):  
Persistence of vaccine-induced antibodies and need for booster vaccinations in adult subjects.  
Postgrad. Med. J. 63, 129-135.
3. AMBROSCH, F., FRISCH-NIGGEMEYER, W., WIEDERMANN, G. (1988i):  
Immunisation against hepatitis B.  
Lancet, 875-876.
4. AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G., ANDRÉ, F. E., D'HONDT, E., DELEM, A., SAFARY, A.:  
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 (1991) 98-100.
5. 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.  
Proceedings of the Second Conference on International Travel Medicine, Atlanta, Georgia, USA, May 9-12, 1991.  
In: Travel Medicine 2, 133-134.
6. AMBROSCH, F., ANDRÉ, F. E., DELEM, A., D'HONDT, E., JONAS, S., KUNZ, Ch., SAFARY, A.,  
WIEDERMANN, G. (1992):  
Simultaneous Vaccination against Hepatitis A and B: Results of a controlled study.  
Vaccine 10, Suppl. 1, 142-145.
7. ANDRÉ, F. E., SAFARY, A. (1987):  
Summary of clinical findings on Engerix-B, a genetically engineered yeast-derived hepatitis B vaccine.  
Postgrad. Med. J. 63 (Suppl. 2), 169-178.
8. ANDRÉ, F. E., D'HONDT, E., DELEM, A., SAFARY, A. (1992):  
Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine:  
rationale and summary of findings.  
Vaccine, Vol. 10 (Suppl. 1), 160-168.
9. ANDRÉ, F. E.:  
Development of a Vaccine against Hepatitis A.  
In: Viral Hepatitis and Liver Diseases, Eds.: Hollinger, B., Lemon, S. M., Margolis, H. S.  
Williams and Wilkins, Baltimore (1991) 85-88.
10. JONAS, S., AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G. (1992):  
Hepatitis A-Impfung – Untersuchungsergebnisse und Einsatzmöglichkeiten.  
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 14, 211-222.
11. KANE, M. A., GHENDON, Y., LAMBERT, P. -H.:  
Hepatitis B in 1990 – Where Are We and Where Are We Going?  
The WHO Programme for Control of Viral Hepatitis.  
In: Viral Hepatitis and Liver Diseases, Eds.: Hollinger, B., Lemon, S. M., Margolis, H. S.  
Williams and Wilkins, Baltimore (1991) 706-708.
12. KANE, M. A. (1992):  
Perspectives on the control of hepatitis A by vaccination.  
Vaccine, Vol. 10 (Suppl. 1), 93-96.
13. SAFARY, A., ANDRÉ, F. (1987):  
Clinical development of a new recombinant DNA hepatitis B vaccine.  
Postgrad. Med. J. Vol. 63 (Suppl. 2), 105-107.
14. WIEDERMANN, G., SCHEIERMANN, N., GOUBAU, P., AMBROSCH, F., GESEMANN, M., DE BELL, C., KREMSNER, P.,  
PAAR, D., KUNZ, Ch., HAUSER, P., SIMON, E., SAFARY, A., ANDRÉ, F. E., DESMYTER, J. (1987):  
Multicentre dose range study of a yeast derived hepatitis B vaccine.  
Vaccine 5, 179-193.
15. WIEDERMANN, G., AMBROSCH, F., KREMSNER, P., KOLLARITSCH, H., KUNZ, Ch., SAFARY, A., ANDRÉ, F. E.,  
HAUSER, P. (1987):  
Aktive Immunisierung gegen Hepatitis B mit Hilfe eines gentechnologisch hergestellten Impfstoffes –  
abschließender Bericht.  
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 9, 139-146.

16. 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.
17. WIEDERMANN, G., AMBROSCH, F., KUNZ, Ch., D'HONDT, E., ANDRÉ, F. E., SAFARY, A.:  
Immunization against Hepatitis A: Comparison of Active and Passive Immunization.  
Proceedings of the Second Conference on International Travel Medicine, Atlanta, Georgia, USA,  
May 9 - 12, 1991.  
In: *Travel Medicine* 2, 137-138.
18. DE WILDE, N., CABEZON, T., HARFORD, N. et al. (1985):  
Production in yeast of hepatitis B surface antigen by R-DNA technology.  
*Dev. Biol. Stand.* 59, 99-107.

**Korrespondenzadresse:** Dr. Susanna Jonas  
Seilerstätte 7/9  
A-1010 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: 1993

Band/Volume: [15](#)

Autor(en)/Author(s): Jonas Susanna, Ambrosch Franz, Safary A., Delem A., Andre F. E., Wiedermann Gerhard

Artikel/Article: [Impfung gegen Hepatitis A und B.- Vergleich zwischen singulärer, simultaner und kombinierter Anwendung. 83-88](#)