

# Steckbrief Hepatitis-B-Impfstoff

## Zusammensetzung, Herstellung

Der Hepatitis-B-Impfstoff enthält das kleinste der drei Oberflächenproteine (HBsAg) des Hepatitis-B-Virus (HBV). Es stellt das Hauptprotein der HBV-Hülle dar. Antikörper gegen HBsAg neutralisieren die Infektiosität des HBV. HBsAg wird in der Leber chronisch mit Hepatitis-B-Virus infizierter Personen in großer Menge produziert; nur ein kleiner Teil davon wird in die Viruspartikel eingebaut, der Hauptteil wird in Form kleiner runder Partikel, der sogenannten 22 nm-Partikel, ins Blut sezerniert. Zur Herstellung der 1982 eingeführten Hepatitis-B-Impfstoffe der ersten Generation wurden diese Partikel aus dem Plasma chronischer Virusträger gewonnen, gereinigt, mehreren Inaktivierungsschritten unterworfen und an Aluminiumhydroxid adsorbiert (1). Diese sogenannten Plasmainpfstoffe sind in einigen Teilen der Welt noch in Gebrauch, wurden aber in den Industrienationen weitgehend durch den gentechnisch hergestellten Hepatitis-B-Impfstoff ersetzt. Dieser Impfstoff besteht ebenfalls aus HBsAg, das aber in diesem Fall aus gentechnisch veränderten Hefezellen gewonnen wird („Hefeimpfstoff“). Zu seiner Herstellung wurde das für das HBsAg kodierende Gen zusammen mit genetischen Steuerelementen, die eine Expression des Gens erlauben, in ein Hefepiasmid eingesetzt. Mit diesem modifizierten Plasmid wurden Zellen der Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) stabil transfiziert. Die gentechnisch veränderten Zellen produzieren nun HBsAg in großer Menge, das ebenfalls in Form von sphärischen Partikeln vorliegt. Morphologisch sind die in Hefe produzierten Partikel nicht von den aus Plasma gewonnenen zu unterscheiden, weisen allerdings keine Kohlenhydratseitenketten auf (2). Auch die rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoffe sind an Aluminiumsalze adsorbiert. HBV kommt in mindestens 8 verschiedenen Genotypen A-H vor, die sich auch im HBsAg etwas unterscheiden. Der Impfstoff enthält HBsAg des Genotyps A2, der im nördlichen Europa und den USA vorherrscht. Er schützt auch gegen die anderen Genotypen.

## Anwendung

Die **Grundimmunisierung** besteht aus drei Impfungen, die zu den Zeitpunkten 0, nach 4 Wochen und 6 bis 12 Monaten verabreicht werden. Ein Alternativschema verwendet vier Impfungen, von denen die ersten drei jeweils mit vierwöchigem Abstand gegeben werden, die vierte nach einem Jahr. Damit läßt sich eine etwas höhere Serokonversionsrate in den ersten Monaten der Grundimmunisierung erreichen.

Der Impfstoff wird **intramuskulär** injiziert. Eine subkutane Injektion, etwa bei Patienten mit Blutungsneigung (Hämophile) ist möglich, ist aber mit etwas stärkeren lokalen Reaktionen verbunden (Granulombildung).

Über Notwendigkeit und Zeitpunkt einer **Wiederimpfung** herrscht keine völlige Einigkeit. Vor Ablauf von 15 Jahren scheint eine Wiederimpfung bei immunologisch Gesunden, die auf die Grundimmunisierung angesprochen haben, nicht notwendig (3) (siehe auch Fragen/Antworten zur Hepatitis-B-Impfung). Das bedeutet, dass für die Kinder, die seit 1995 im Säuglingsalter geimpft werden, frühestens im Jahre 2010 eine Entscheidung getroffen sein muss. Man kann davon ausgehen, dass bis dahin Ergebnisse weiterer Langzeitstudien vorliegen, die eine eindeutige Antwort ermöglichen.

Auch unter gesunden, immunologisch unauffälligen Personen sprechen etwa 5% nicht ("**Nonresponder**") oder nur schlecht (Anti-HBs < 10 IE/l, "Hypo-responder") auf die Hepatitis-B-Impfung an. Neben Alter und Geschlecht spielen hier wahrscheinlich auch genetische Faktoren eine Rolle (4, 5). In diesen Fällen sind weitere Impfungen indiziert, die in einem Mindestabstand von etwa drei Monaten durchgeführt werden sollten. 60-75% der Non- oder Hypo-Responder reagieren auf bis zu drei zusätzliche Impfungen mit einer Bildung von Anti-HBs (6).

Wird eine Person geimpft, die bereits infiziert ist, kann es in seltenen Fällen zur Bildung von Antikörpern kommen, jedoch ist in dieser Situation das HBV in der Lage, Mutanten zu bilden, die sich der Schutzwirkung entziehen.

### **Verträglichkeit**

Der Impfstoff ist **sehr gut verträglich**. Es existieren keine gesicherten Hinweise, dass die Impfung außer den üblichen, impfbedingten lokalen (vorübergehend Rötung, Schwellung und Schmerz an der Injektionsstelle) und systemischen Nebenwirkungen (Übelkeit, Abgeschlagenheit, leichtes Fieber, Kopfschmerzen und Müdigkeit) schwerwiegende oder gar bleibende Schäden verursacht (7). Insbesondere gibt es keine Belege für einen kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten einer multiplen Sklerose (8) oder plötzlichem Kindstod (durch die Hepatitis-B-Komponente in hexavalenten Impfstoffen) (siehe auch Fragen/Antworten zur Hepatitis-B-Impfung).

### **Indikationen**

Die Hepatitis-B-Impfung war in Deutschland wie in den meisten Ländern mit niedriger Hepatitis-B-Inzidenz eine für Personen mit erhöhtem Risiko empfohlene Impfung. Seit Ende 1995 ist sie, entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation, **für alle Kinder** vorgesehen. Die Impfung soll zusammen mit den anderen im ersten und zweiten Lebensjahr verabreichten Impfungen erfolgen, üblicherweise mittels einer hexavalenten Vakzine (im 3., 4., 5. und 12. - 15. Lebensmonat). Die Indikation für Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko besteht weiterhin; eine detaillierte Auflistung aller Personen, die gegen Hepatitis B geimpft werden sollten, finden Sie in den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) (<http://www.rki.de/GESUND/IMPFFEN/IMPFFEN.HTM?/>).

## Literatur

1. Hilleman MR, Bunyak EB, McAleer WJ, McLean AA. Human hepatitis B vaccine. In Krugmann S, Sherlock S (eds), Proceedings of the European Symposium on hepatitis B. Rahway: Merck Sharp and Dohme International, 1981: 120-139
2. McAleer WJ, Bunyak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984; 307: 178-180
3. Anonymous. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000; 355:561-565
4. Zuckerman JN. Nonresponse to hepatitis B vaccines and the kinetics of anti-HBs production. *J Med Virol.* 1996;50: 283-8
5. Milich DR, Leroux-Roels GG. Immunogenetics of the response to HBsAg vaccination. *Autoimmun Rev.* 2003; 2:248-57
6. Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, Hobel W, Stanbury W, Bock H, Jilg W. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule - results of a postmarketing surveillance. *Vaccine* 1997; 15: 349-352
7. Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:771-776
8. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:327-32

## **Anhang: In Deutschland verfügbare Hepatitis-B-Impfstoffe**

### **Einzelimpfstoffe**

*Die in Deutschland verfügbaren Impfstoffe für Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr enthalten je nach Hersteller 20 µg bzw 10 µg HBsAg pro Dosis (1 ml), die Impfstoffe für Kinder 10 µg bzw 5 µg pro Dosis (0,5 ml). Ein höher konzentrierter Impfstoff für Dialysepatienten enthält 40µg HBsAg pro Dosis (1 ml). In den Impfstoffen Gen H-B-Vax und Gen H-B-Vax D ist das Konservierungsmittel Thiomersal enthalten, alle anderen Impfstoffe (Engerix-B Erwachsene, Engerix B Kinder, HBVaxpro) sind konservierungsmittelfrei).*

Impfstoff	Hersteller
Engerix-B Erwachsene	Glaxo SmithKline
Engerix-B-Kinder	Glaxo SmithKline
Gen H-B-Vax (für Erwachsene)	Aventis Pasteur MSD
Gen H-B-Vax D (für Dialyse-/Prädialysepatienten)	Aventis Pasteur MSD
HBVaxpro 5 Mikrogramm (für Kinder)	Aventis Pasteur MSD
HBVaxpro 10 Mikrogramm (für Erwachsene und Heranwachsende)	Aventis Pasteur MSD
HBVaxpro 40 Mikrogramm (für Prädialyse- und Dialysepatienten)	Aventis Pasteur MSD

### **Kombinationsimpfstoffe**

*mit Impfstoff gegen Hepatitis A:*

Impfstoff	Hersteller
Twinrix Erwachsene	Glaxo SmithKline
Twinrix Kinder	Glaxo SmithKline

*mit Impfstoff gegen Hämophilus influenzae-Typ b-Infektionen (für Impfungen von Säuglingen und Kleinkindern)*

Impfstoff	Hersteller
Procomvax	Aventis Pasteur MSD

*mit Impfstoffen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis und Hämophilus influenzae-Typ b-Infektionen (für Impfungen von Säuglingen und Kleinkindern)*

**Impfstoff**

**Hersteller**

Infanrix hexa

Glaxo SmithKline

Hexavac

Aventis Pasteur MSD