

Steckbrief Hepatitis-A-Impfstoff

Zusammensetzung, Herstellung

Der Impfstoff gegen Hepatitis A ist ein mittels Formalin inaktivierter Totimpfstoff. Zu seiner Herstellung werden Hepatitis-A-Virusstämme verwendet, die durch mehrere Zellkulturpassagen bereits attenuiert und an ein Wachstum in menschlichen, diploiden Fibroblasten adaptiert wurden. In diesen Zellen wird das Virus gezüchtet, durch Aufbrechen der Zellen freigesetzt und in mehreren Stufen von Verunreinigungen befreit. Das gereinigte Virus wird mit Formalin inaktiviert und mit Adjuvanz versetzt. Drei der derzeit verfügbaren Impfstoffe enthalten Aluminiumhydroxid als Adjuvanz(1-3); der vierte Impfstoff besteht aus inaktiviertem Hepatitis-A-Virus, das an sogenannte Virosomen gebunden ist: Virosomen sind sphärische Lipidpartikel, die das Hämagglutinin des Influenzavirus enthalten (4).

Derzeit sind Impfstoffe von drei Herstellern in Deutschland und den meisten europäischen Ländern zugelassen.

Anwendung

Das Impfschema für den 1992 eingeführten Impfstoff sah für die **Grundimmunisierung** zwei Impfungen in vierwöchigem Abstand sowie eine Auffrischimpfung nach 6–12 Monaten vor. Die heute erhältlichen monovalenten Hepatitis-A-Impfstoffe enthalten die doppelte Impfstoffmenge und brauchen **nur noch zweimal appliziert zu werden, initial und nach 6–12 Monaten**. Zwei der Impfstoffe sind auch in pädiatrischer Formulierung (mit der halben Menge der Erwachsenenendosis) erhältlich. Auch bei Kindern besteht das Impfschema aus zwei Immunisierungen im Abstand von 6-12 Monaten.

Wie alle adjuvantierten Impfstoffe wird auch der Hepatitis-A-Impfstoff **intramuskulär** in den M. deltoideus injiziert. Eine subkutane Gabe ist möglich, z.B. bei Gerinnungsstörungen, führt aber zu stärkeren lokalen Reaktionen.

Nach der ersten Impfung weisen fast 100% der Impflinge unter 40 Jahren spezifische Antikörper (Anti-HAV) im schützenden Bereich auf; die Schutzgrenze wird bei einer Anti-HAV-Konzentration von 10–20 IE/l angenommen. Die **Serokonversionsraten** nach der zweiten Impfung lagen in allen kontrollierten Studien auch bei älteren Impflingen bei **> 99%**.

Durch die zweite Impfung wird der Anti-HAV-Spiegel um einen Faktor von 10–50 erhöht und damit ein **Impfschutz** verliehen, der nach vorläufigen Berechnungen **für 20 Jahre und mehr anhalten** dürfte (5). Möglicherweise bleibt ein Schutz vor Erkrankung sogar lebenslang bestehen (6).

Bei der Mehrzahl der Impflinge lassen sich bereits nach 8-10 Tage Antikörper nachweisen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die **aktive Impfung auch post expositionem wirksam** ist (7). Der Erfolg der Impfung bei Riegelungsimpfungen in Ausbruchssituationen scheint dies zu bestätigen; allerdings ist nicht klar, wie lange nach Exposition eine aktive Impfung noch erfolgreich ist (8). Deshalb erscheint der zusätzliche Einsatz von Immunglobulin zur Postexpositionsprophylaxe in bestimmten Fällen nach wie vor gerechtfertigt (s.u.). Aufgrund der hohen Immunogenität des Impfstoffs und der vergleichsweise langen Inkubationszeit der Hepatitis A lässt sich aber für den

präexpositionellen Einsatz der Schluss ziehen, dass auch **eine kurz vor einer Exposition verabreichte Impfung schützt**. Für die Reisemedizin bedeutet das, dass eine unmittelbar vor Reiseantritt applizierte Impfung für eine begrenzte Zeit einen verlässlichen Schutz vor Infektion bietet; eine Immunglobulingabe erübrigt sich in diesem Fall.

Verträglichkeit

Der Hepatitis-A-Impfstoff gehört zu den am besten verträglichen Impfstoffen. Bei etwa 4% der Impflinge kann es innerhalb von 1-3 Tagen zu Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Impfstelle kommen; Allgemeinreaktionen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen oder Müdigkeit sowie Leibschmerzen und Störungen des Magen-Darm-Traktes kommen bei 1-10% der Geimpften vor. Echte Komplikationen wie allergische Hautreaktionen oder ein Erythema multiforme wurden nur sehr selten beobachtet (9).

Indikationen

Hauptindikation für eine Hepatitis-A-Impfung ist für Bewohner der Industrienationen West- und Nordeuropas und der USA ein **Aufenthalt in einem Gebiet mit hoher Hepatitis-A-Durchseuchung (Tropen, Subtropen; alle Entwicklungsländer)**. Daneben sollten Angehörige bestimmter Gruppen geimpft werden, die ebenfalls einem erhöhten Hepatitis-A-Risiko unterliegen. Dazu gehören medizinisches Personal auf Infektionsstationen, in pädiatrischen Abteilungen, Betreuer in Kinderkrippen und Kindertagesstätten, Laborpersonal und Personal und Patienten in psychiatrischen Einrichtungen oder vergleichbaren Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte, wobei in allen Fällen wohl der Kontakt mit Stuhl das Hauptrisiko darstellen dürfte. Eine weitere berufsbedingte Risikogruppe stellen aus nahe liegenden Gründen Kanalisationsarbeiter dar, die eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung über viermal höhere Durchseuchung aufweisen. Ferner ist die Impfung für Patienten ab dem Alter von 1 Jahr empfohlen, die an einer chronischen Leberkrankheit (einschließlich chronischer Krankheiten mit Leberbeteiligung) leiden und keine HAV-Antikörper besitzen.

HAV-Infektionen treten gehäuft bei Drogenabhängigen auf, bei denen die Infektion auch parenteral übertragen werden kann; Hauptursache für die erhöhte Hepatitis-A-Inzidenz dürften aber die schlechten hygienischen Verhältnisse sein, unter denen viele dieser Menschen leben. Ebenfalls einer erhöhten Hepatitis-A-Gefährdung unterliegen homosexuell aktive Männer. Mehrfach traten bei Hämophilen auch Hepatitis-A-Infektionen auf, die durch kontaminierte Blutprodukte ausgelöst worden waren. Daher werden auch diese Personenkreise in die Impfempfehlungen einbezogen.

Für Kontaktpersonen der an Hepatitis A Erkrankten ist eine **Postexpositionsprophylaxe** angezeigt. Liegt der Kontakt nur wenige Tage zurück, reicht eine aktive Impfung allein mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Bei möglicherweise schon zehn bis vierzehn Tage zurückliegendem Kontakt (z.B. in einer Wohngemeinschaft) ist dagegen eine aktiv-passive Simultanprophylaxe zu erwägen. Bei kleineren oder größeren Ausbrüchen, etwa durch kontaminierte Lebensmittel, kommt eine passive Prophylaxe in der Regel zu spät; hier kann aber eine großzügige und rasch durchgeführte aktive Impfung die Entstehung von Sekundärfällen und damit eine weitere Ausbreitung der Erkrankung verhindern.

Kombinationsimpfstoffe

Neben der monovalenten Hepatitis-A-Vakzine ist auch ein Kombinationsimpfstoff verfügbar, der neben der Hepatitis-A-Komponente auch den Hepatitis-B-Impfstoff enthält. Die Menge an Hepatitis-A-Impfstoff ist hier allerdings nur halb so hoch wie in dem monovalenten Präparat, daher sind für einen ausreichenden Schutz vor Hepatitis A initial zwei Impfungen in vierwöchigem Abstand notwendig. Für Kinder im Alter von 1-15 Jahren enthält der Impfstoff 10 µg HBsAg und 360 ELISA-Einheiten Hepatitis-A-Virus (Twinrix® Kinder), für Jugendliche ab dem Alter von 16 Jahren und Erwachsene die doppelte Antigenmenge (Twinrix® Erwachsene). Der letztgenannte Impfstoff ist auch für ein 4-Dosen-Impfschema zugelassen (0-7-21 Tage und 12 Monate), das vor allem in der Reisemedizin Anwendung findet.

Ebenfalls für die Reisemedizin von Bedeutung ist eine Kombination des Hepatitis A-Impfstoffs mit einem Impfstoff gegen Typhus, der das Vi-Kapselpolysaccharid von *Salmonella typhi* enthält. Die Menge an Hepatitis-A-Antigen entspricht hier der des monovalenten Impfstoffs. Das Präparat führt nach einmaliger Gabe zu einem zeitlich begrenzten Schutz gegen Hepatitis A und Typhus. Die zweite Hepatitis-A-Impfung erfolgt nach 6-12 Monaten. Zur Aufrechterhaltung eines Schutzes vor Typhus muss alle drei Jahre mit einem monovalenten Typhusimpfstoff nachgeimpft werden.

Literatur

1. Flehmig, B., U. Heinricy, M. Pfisterer: Immunogenicity of a killed hepatitis A vaccine in seronegative volunteers. *Lancet* I (1989) 1039–1041.
2. André F. E., Hepburn, A., D'Hondt, E.: Inactivated candidate vaccines for hepatitis A. In: Melnick, J. L.: *Prog. Med. Virol*, Vol 37. Basel: Karger; 1990; 72–95.
3. Lewis, J. A., M. E. Armstrong, V. M. Larson, E. A. Emini, K. Midthun, E. Ellerbeck, D. Nalin, P. J. Provost, G. B. Calandra. Use of a live, attenuated hepatitis A vaccine to prepare a highly purified, formalin-inactivated hepatitis A vaccine. In Hollinger, F. B., S. M. Lemon, H. M. Margolis: *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Williams and Wilkins, Baltimore 1991 (S. 76–78).
4. Ambrosch F, Wiedermann G, Jonas S, Althaus B, Finkel B, Gluck R, Herzog C. Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997; 15:1209-13
5. Van Herck K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long-term persistence *J Med Virol* 2001; 63:1-7
6. Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K, Shouval D, Bonanni P, Connor B, Cooksley G, Leroux-Roels G, Von Sonnenburg F; International Consensus Group on Hepatitis A Virus Immunity. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet* 2003; 362:1065-71
7. Robertson BH, D'Hondt EH, Spelbring J, Tian H, Krawczynski K, Margolis HS. Effect of postexposure vaccination in a chimpanzee model of hepatitis A virus infection. *J Med Virol* 1994 Jul;43(3):249-51
8. Saggiocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G, Esposito C, Buonocore S, Pierri P, Mele A. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:1136-9
9. STIKO. Mitteilungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut: Hinweis für Ärzte zum Aufklärungsbedarf bei Schutzimpfungen/Stand: Januar 2004. *Epid Bull* 2004; 6: 33-52

Anhang: In Deutschland verfügbare Hepatitis-A-Impfstoffe

Einzelimpfstoffe

Impfstoff	Hersteller
Havrix 1440 (<i>für Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr</i>)	Glaxo SmithKline
Havrix 720 Kinder (<i>für Kinder vom vollendeten 1. bis zum vollendeten 15. Lebensjahr</i>)	Glaxo SmithKline
VAQTA (<i>für Erwachsene</i>)	Aventis Pasteur MSD
VAQTA K pro infantibus (<i>für Kinder und Jugendliche vom vollendeten 1. bis zum vollendeten 18. Lebensjahr</i>)	Aventis Pasteur MSD
HAVpur (<i>für Erwachsene und Kinder ab dem vollendeten 1. Lebensjahr</i>)	Chiron vaccines

Kombinationsimpfstoffe

mit Impfstoff gegen Hepatitis B:

Impfstoff	Hersteller
Twinrix Erwachsene (<i>für Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 16. Lebensjahr</i>)	Glaxo SmithKline
Twinrix Kinder (<i>für Kinder und Jugendliche vom vollendeten 1. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr</i>)	Glaxo SmithKline

mit Impfstoff gegen Typhus

Impfstoff	Hersteller
Hepatyrix (<i>für Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 16. Lebensjahr</i>)	Glaxo SmithKline
Viatim (<i>für Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 16. Lebensjahr</i>)	Aventis Pasteur MSD