

Daniel Desgrandchamps<sup>1</sup>, Claire-Anne Siegrist<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Schweizerische Kommission für Impffragen, Baar

<sup>2</sup> Commission suisse pour les vaccinations, Hôpital des enfants, Genève

## Die Impfung gegen Hepatitis B

### Zusammenfassung

- Alle Impfstoffe enthalten das HBs-Antigen.
- Sie induzieren bei 95% der Geimpften unter 30 Jahren eine Serokonversion.
- Der Impfschutz ist von langer Dauer und kann auch ohne nachweisbare Antikörper weiterbestehen.
- Eine vollständige Impfung erfordert drei Dosen mit 0, 1 und 6 Monaten. Eine Auffrischimpfung ist nicht notwendig ausser in speziellen Situationen.
- Die Erfahrung aus über 15 Jahren (500 Millionen Geimpfte) zeigt eine ausgezeichnete Sicherheitsbilanz.

Obwohl die Gelbsucht als Erkrankung schon seit mehr als 2000 Jahren und das Auftreten von Gelbsuchtepidemien seit mehr als 1000 Jahren bekannt sind, brachte erst das frühe 20. Jahrhundert Klarheit über den infektiösen Ursprung der Hepatitis B und somit die Möglichkeiten einer Prävention. In den Jahren 1965–1968 wurde ein neues Antigen im Plasma von menschlichen Krankheitsträgern beschrieben<sup>1,2</sup>. Dieses sogenannte Australia-Antigen entspricht den 22 nm grossen Oberflächenpartikeln des Hepatitis B-Virus (HBs-Antigen), welche im Serum von akut und chronisch erkrankten Personen in grosser Menge vorkommen. Hitzeinaktiviertes Serum dieser Personen ent-

hält HBs-Antigen, ist aber nicht mehr infektiös. Nachdem dies bewiesen war, wurde die Entwicklung eines aus humanem Plasma gewonnenen Impfstoffs an die Hand genommen, welche 1981 in der Registrierung mündete, nachdem sowohl immunologische als auch klinische Wirksamkeit bei Schimpansen und dann bei menschlichen Freiwilligen klar ausgewiesen werden konnten. Die in den heutigen Impfstoffen verwendeten Antigen-Dosierungen (je nach Fabrikat 10–20 µg HBs-Antigen bei Erwachsenen und 5–10 µg bei Kindern) wurden in diesen frühen Studien ermittelt.

Die Nachteile des sogenannten „plasma-derived“ Impfstoffs sind seine nie ganz auszuschliessende,

theoretische Infektiosität sowie die Tatsache, dass nicht genügend Träger vorhanden sind, um die für eine breite Impfung der Bevölkerung benötigte Impfstoffmenge zu gewinnen. Die Lösung des Problems lag in der Verwendung gentechnologischer Prozesse. Ab 1975 wurden Impfstoffe entwickelt, bei denen das HBs-Antigen mittels rekombinanter Hefezellen gewonnen wird<sup>3,4</sup>. Der erste solche Impfstoff, welcher die 226-Aminosäurenkomponente des HBs-Oberflächenantigens enthielt, konnte 1986 lizenziert werden. Ab 1988 konnte HBs-Antigen auch in Ovarzellen von chinesischen Hamstern exprimiert werden, was zur Basis eines weiteren Impfstoffs wurde<sup>5</sup>. Bei allen diesen Impfstoffen wird das HBs-Antigen zusammen mit einem Adjuvans (Aluminiumsalz) zur Verstärkung der Immunogenität verabreicht.

### Immunogenität und Wirksamkeit

Sowohl die aus Plasma gewonnenen als auch die rekombinanten Hepatitis B-Impfstoffe rufen nach Injektion in den M. deltoideus beim Erwachsenen und Kind resp. in den anterolateralen Oberschenkel beim Säugling bei gut 95% der Geimpften eine Immunantwort hervor<sup>6–8</sup>.

Für Erwachsene werden in der Schweiz 2 verschiedene Impfschemen empfohlen. A) 3 Injektionen zu den Zeitpunkten 0, 1 und 6 Monate und B) 4 Injektionen zu den Zeitpunkten 0, 1, 2 und 12 Monate. Letzteres Schema, welches eine 4. Injektion erfordert, ist lediglich zu empfehlen, wenn ein möglichst schneller Schutz erwünscht wird. Weitere Schemen mit drei Dosen zeigten auch bei Säuglingen eine vergleichbare serologische Wirksamkeit, sofern zwischen der 2. und 3. Impfstoffdosis mindestens 2 Monate lagen<sup>9</sup>.

Der Erfolg einer Hepatitis B-Impfung kann mit der quantitativen Bestimmung des Anti-HBs-Titers verifiziert werden. Individuen mit einem Anti-HBs-Titer von 10 I.U./l sind vor Erkrankung geschützt<sup>10</sup>. Übersteigt die maximale Immunantwort den Wert von 100 I.U./l, kann deshalb von einer viele Jahre dauernden Immunität ausgegangen werden<sup>11,12</sup>. Aber auch wenn einmal keine Anti-HBs-Titer mehr messbar sind, besteht bei letztgenannten Personen ein Schutz<sup>13,14</sup>. Sie können zwar mit Hepatitis B infiziert werden (Anti-HBc-Serokonversion), es kommt aber weder zu klinisch manifesten Erkrankungen noch zu einer chronischen Infektion. Der Grund für diesen langdauernden Schutz ist die Induktion einer zellvermittelten Immunität („memory cells“). Diese Personen sind daher durch die Impfung vor den Folgen einer chronischen Hepatitis (Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom) geschützt. Dieser Langzeitschutz ist der Grund für die derzeitige Empfehlung, nach einer korrekt erfolgten Grundimmunisierung auf Folgeimpfungen zu verzichten<sup>15</sup>.

Mindestens 75% der Neugeborenen von HBs- und HBe-Antigen-positiven Müttern können mit einer aktiven Hepatitis B-Impfung (3 Dosen) vor einer perinatalen Infektion bewahrt werden, wenn

die Impfung innerhalb weniger Stunden nach der Geburt begonnen wird. Mit einer gleichzeitigen Gabe von Hepatitis B-Immunglobulin können mehr als 90% geschützt werden<sup>16</sup>. Auch bei diesen Kindern ist eine Boosterimpfung nicht mehr nötig<sup>17</sup>.

Die Hepatitis B-Impfung ist nachgewiesenermassen die erste Impfung, mit welcher die Inzidenz einer malignen Neoplasie vermindert werden konnte. In Taiwan konnte 10 Jahre nach Einführung der allgemeinen Säuglingsimpfung ein massiver Rückgang des hepatozellulären Karzinoms beobachtet werden<sup>18</sup>.

### Impfversagen

Die wichtigsten bekannten Gründe für ein Impfversagen sind: Unerkannte chronische Hepatitis B (Anti-HBc positiv, HBs-Antigen positiv) sowie eine verminderte Immunogenität des Impfstoffes bei Alter >40 Jahre, Hämodialyse, HIV-Infektion/Immunsuppression, Nikotinkonsum, nicht-intramuskulärer Injektion, gefrorenem Impfstoff und zu kurzem Abstand zwischen den Impfdosen<sup>19</sup>. In der Mehrheit der Fälle lässt sich keine sichere Ursache für das fehlende Ansprechen auf die Hepatitis B-Impfstoffe erkennen. Eine genetisch bedingte, immunologische Ursache wird hier vermutet.

Impfversagen ist bei einer legetis durchgeführten Immunisierung gegen Hepatitis B selten. Demzufolge ist auch eine serologische Kontrolle des Impferfolgs lediglich bei Personen, die einem definierten Infektionsrisiko ausgesetzt sind (z.B. Medizinalpersonal, Familienangehörige von chronisch positiven HBs-Trägern) und bei Immunsupprimierten mit erhöhtem Risiko eines Nichtansprechens gerechtfertigt. Bei einer generellen Impfung der gesamten Bevölkerung ist dies nicht nötig.

### Impfstoffe

In der Schweiz sind derzeit 3 rekombinante Hepatitis B-Impfstoffe registriert, die bezüglich Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind (siehe Artikel: „Praktische Ratschläge zur Durchführung der generellen Hepatitis B-Impfung“). Eine Impfsérie, die mit dem einen Impfstoff begonnen wurde, kann auch mit einem der anderen beiden Impfstoffe fortgesetzt werden<sup>20</sup>.

### Nebenwirkungen

Die Hepatitis B-Impfung gehört zu den sichersten und nebenwirkungsärmsten Impfungen. Bisher wurden weltweit mehr als 500 Millionen Menschen gegen Hepatitis B geimpft, ohne dass schwere Nebenwirkungen gehäuft beobachtet worden sind. An leichten Nebenwirkungen werden genannt: Schmerzen am Ort der Injektion (3–29%) sowie Fieber >37,7°C (1–6%). Bei nicht geimpften Kontrollgruppen konnte allerdings bezüglich dieser Nebenwirkungen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Als schwere Nebenwirkung tritt selten Anaphylaxie auf (1/600000 Dosen). Zu Krämpfen oder Guillain-Barré-Syndrom konnte keine sichere Assoziation festgestellt werden, ebensowenig zum Auftreten von multipler Sklerose<sup>21,22</sup>.

### Zukunft

Es ist anzunehmen, dass die Zukunft weitere Erfolge in der Impfstoffentwicklung bringen wird, die einerseits zu einer Vereinfachung der Verabreichung führen und die es andererseits ermöglichen, bei denjenigen Personen, die auf die bisherigen Impfstoffe nicht angesprochen haben, eine Immunantwort zu erzeugen.

## Kombinationsimpfstoffe

Derzeit sind in der Schweiz 2 Impfstoff-Kombinationen zugelassen: Erstens die Kombination von Hepatitis A- und Hepatitis B-Impfstoff (Twinrix®, SmithKline Beecham). Dieser Impfstoff ist ab dem 1. Lebensjahr zugelassen, bleibt aber besonderen Risikopopulationen vorbehalten (v.a. Reisende in Länder mit hoher Prävalenz beider Hepatitis-Formen). Zweitens die Kombination von Diphtherie-, Tetanus- und azellulären Pertussis-Impfstoffen mit Hepatitis B-Impfstoff (Infanrix® DTPa-HBV, SmithKline Beecham), zugelassen ab dem Alter von 2 Monaten. Diese Impfung ist besonders geeignet für Säuglinge, die aus Ländern mit mittlerer und hoher Hepatitis B-Prävalenz stammen. Im Registrie-

rungsprozess befinden sich weitere Kombinationsimpfstoffe, die es ermöglichen, gegen weitere Krankheiten zu impfen ohne zusätzliche Injektionen verabreichen zu müssen.

## Vereinfachung der Immunisierung

Das Hauptproblem bei der Immunisierung gegen Hepatitis B liegt in der Anzahl von 3 benötigten Injektionen und im Zeitraum von mindestens 4, besser sogar 6 Monaten zwischen erster und dritter Injektion. Nachdem erste Versuche mit höher dosierten oder stärker immunogenen Impfstoffen ermutigende Resultate gezeigt haben<sup>23</sup>, sind derzeit Studien mit einem 2-Dosen-Schema in Planung. Möglicherweise gelingt es in Zukunft auch, mittels Depotpräparation des Impfstoffs die Anzahl

benötigter Injektionen auf eine einzige zu reduzieren<sup>24</sup>. Ob sich hingegen ganz neuartige Impfstoffe wie die transgene Banane zur oralen Immunisierung durchsetzen können, bleibt reine Spekulation<sup>25</sup>.

## Die „triple-S“-Impfstoffe

Die Beimischung der Antigene pre-S1 und pre-S2 zum HBs-Antigen führt zu einer verstärkten Immunogenität des Impfstoffs bereits nach 1–2 Dosen. Dies trifft insbesondere bei Säuglingen<sup>26</sup> und bei Personen zu, die zuvor auf 4 Standard-Impfdosen nicht angesprochen haben<sup>27</sup>. Auch diese Entwicklung dürfte zu einer Verbesserung des Schutzes von medizinischem Personal und zu einer Vereinfachung der allgemeinen Impfung führen.

## Summary

### Hepatitis B vaccination

Three comparable vaccines against hepatitis B, consisting of recombinant HBsAg, are registered in Switzerland. After intramuscular administration (deltoid, thigh), they induce seroconversion in 95% of subjects following a 0, 1, 6 or 0, 1, 2 and 12 months schedule. The determination of antibody titers is thus not required in healthy subjects in absence of an increased risk of exposure (healthcare workers). Vaccine induced protection is extended beyond the disappearance of specific antibodies, through the persistence of immunological memory, which reactivates immune defense mechanisms upon viral exposure. A booster immunization is thus not necessary after a full immunization course, even if given in the first year of life or in newborns of HBsAg positive mothers. The excellent safety profile of these vaccines (local pain 3–29%, fever 1–6%) allows their universal administration. Two combined vaccines are already available, and new vaccines may yet facilitate prevention of hepatitis B in the future by allowing a reduction in the number of doses required for protection.

---

**Literaturverzeichnis**

- 1 *Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S.* A „new“ antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; *91*:541–546.
- 2 *Prince AM.* An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; *60*:814–821.
- 3 *Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, Ammerer G, Hall BD.* Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature* 1982; *298*:347–350.
- 4 *McAlear WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR.* Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984; *307*:178–180.
- 5 *Adamowicz P, Tron F, Vinas R et al.* Hepatitis B vaccine containing the S and Pre-S2 antigens produced in chinese hamster ovary cells. In: *Zuckermann AJ, ed. Viral Hepatitis and Liver Disease.* New York: Alan R. Liss, 1988:1087–1090.
- 6 *Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ et al.* Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; *303*:833–841.
- 7 *Laplanche A, Courouge A-M, Benhamou E et al.* Responses to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1982; *1*:222.
- 8 *Zajac BA, West DJ, McAlear WJ, Scolnick EM.* Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 1986; *13* suppl A:39–45.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization schedule – United States, 1995. *MMWR* 1995; *44* (No RR-5): 5–6.
- 10 *Zuckerman JN, Zuckerman AJ.* Acute hepatitis B after vaccination. *Lancet* 1995; *345*:261–262.
- 11 *Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip H-Y.* Prospects for control of hepatitis B virus infection: implication of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992; *90*:170–173.
- 12 *Da Villa G, Peluso F, Picciotto L et al.* Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996; *14*:1503–1505.
- 13 *Hadler SC, Francis DP, Maynard JE et al.* Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; *315*:209–214.
- 14 *West DJ, Calandra GB.* Vaccine induced immunological memory for hepatitis B surface antigen; implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; *14*:734–746.
- 15 Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis. Hepatitis B-Impfung. Ist eine Auffrischimpfung noch nötig? *Bull BAG* 1995; (20):12–16 und (37):15–16.
- 16 *Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ et al.* Yeast recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 1987; *257*:2612–2616.
- 17 *Resti M, Azzari C, Mannelli F et al.* Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997; *15*:1338–1340.
- 18 *Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al.* Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; *336*:1855–1859.
- 19 *Lemon SM, Thomas DL.* Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; *336*:196–204.
- 20 Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Kommission für Impffragen, Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis. Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung. In: *Bundesamt für Gesundheit. Infektionskrankheiten-Diagnose und Bekämpfung, Kapitel 1, Suppl. II, Dezember 1997.*
- 21 Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; *45* (No RR-12):7–8.
- 22 *Niu MT, Davis DM, Ellenberg S.* Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Events Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996; *15*:771–776.
- 23 *Gellin BG, Greenberg RN, Hart RH et al.* Immunogenicity of two doses of yeast recombinant hepatitis vaccine in healthy older adults. *J Infect Dis* 1997; *175*:1494–1497.
- 24 *Singh M, Li XM, McGee JP et al.* Controlled release microparticles as a single dose hepatitis B vaccine: evaluation of immunogenicity in mice. *Vaccine* 1997; *15*:475–481.
- 25 *Katz SL.* Future vaccines and a global perspective. *Lancet* 1997; *350*:1767–1770.
- 26 *Dagan R, Yerushalmi B, Blondheim O et al.* Safety and immunogenicity of a new mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing S, pre-S1 and pre-S2 antigens (Bio-Hep-B) in neonates. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans 1996.
- 27 *Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, Williams A, Zuckerman AJ.* Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study. *BMJ* 1997; *314*:329–333.

---

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Daniel Desgrandchamps  
Rigistrasse 10  
CH-6340 Baar