

Jahrgang 14 Nr. 3 14. Februar 1992

Hepatitis-A-Impfung (B. Holzer)	9
Jetzt steht ein Impfstoff gegen Hepatitis A zur Verfügung. Drei Injektionen sichern einen Schutz, der mindestens drei Jahre anhält. Es ist aber ein verhältnismässig kleiner Kreis von Personen, bei denen die Impfung indiziert ist.	
Bewegung und Sport, Herzinfarkt und Cholesterin (P. Schürch)	11

Synopsis

Hepatitis-A-Impfung

B. Holzer

Manuskript durchgesehen von C. Hatz, A. Raeber & G. Siegl

Das zu den Picornaviren gehörende Hepatitis-A-Virus verursacht eine selbstlimitierende gutartige Entzündung der Leber. Echte persistierende Infektionen oder chronische Verlaufsformen sind nicht bekannt. Das Hepatitis-A-Virus kommt weltweit vor. Die Übertragung erfolgt in der Regel auf fäko-oralem Weg durch Nahrungsmittel und Wasser, wobei Muscheln besonders risikobehaftet sind.

In der Schweiz werden jährlich etwa 900 Fälle registriert. Davon entfallen etwa ein Drittel auf *Touristen* und ein weiteres Drittel auf *Drogenabhängige*. In 10% handelt es sich um Kontaktpersonen; bei den übrigen ist die Infektionsquelle nicht bekannt. Für Reisende aus der Schweiz, die sich in tropische Länder begeben, beträgt das Risiko einer Hepatitis-A-Erkrankung etwa 0,3% pro Monat.¹ Bei abenteuerlichem Reisestil erhöht sich das Risiko einer Erkrankung erheblich.

Bei *Kindern* verläuft die Infektion meistens symptomlos oder symptomarm. *Erwachsene* hingegen erkranken in etwa 80% an einem Ikterus, der einige Tage bis vier Wochen andauern kann. Ältere Patienten weisen einen langwierigeren Krankheitsverlauf auf. Ein fulminanter Verlauf ist selten und tritt bei hospitalisierten Patienten in 0,1 bis 0,8% auf. Während einer grossen Epidemie in China 1988 wurde eine Letalität von lediglich 0,01% beobachtet.²

In den zwei letzten Jahrzehnten hat unter den jüngeren Schweizerinnen und Schweizern die Zahl der Personen,

die eine Hepatitis A durchgemacht haben, stark abgenommen. Bis zum Alter von 35 Jahren beträgt heute die Antikörper-Prävalenz weniger als 10%. Bei über 50jährigen Personen dagegen findet man noch bei 40 bis 60% Antikörper als Hinweis auf eine durchgemachte Hepatitis A. Bei weiterhin zunehmenden Fernreisen sind deshalb immer mehr Personen dem Risiko einer Infektion ausgesetzt.

Impfstoff

Unter dem Namen Havrix® ist jetzt in der Schweiz ein Hepatitis-A-Impfstoff erhältlich. Es handelt sich um einen Formaldehyd-inaktivierten Totimpfstoff. Für die Impfstoffherstellung wird der Hepatitis-A-Virus-Stamm HM 175 verwendet, der auf menschlichen diploiden Zellen gezüchtet wird. Zur Steigerung der Immunogenität erfolgt eine Adsorption des abgetöteten Hepatitis-A-Virus an Aluminiumhydroxid.

Erfahrungen

Dieser Impfstoff wurde bisher in verschiedenen, zum Teil kontrollierten Studien bei mehreren tausend gesunden seronegativen Erwachsenen und Kindern geprüft. Der Impferfolg wurde vorwiegend serologisch geprüft. Die Messung der humoralen Immunantwort erfolgte jedoch nicht mit einheitlichen Methoden. So wurden Antikörper mit einem speziellen Neutralisationstest, dem **Radioimmunofocus Inhibition Test (RIFIT)** gemessen. Mit diesem Test können niedrigere Antikörpertiter mit grösserer Sensitivität als mit den im Handel erhältlichen serologischen Methoden nachgewiesen werden. Die Titerwerte der verschiedenen Tests sind deshalb nicht direkt vergleichbar. Nach einer *einmaligen Impfung* tritt im Zeitraum von zwei Wochen eine Serokonversion bei 40 bis 70% der Geimpften auf. Wird 14 oder 28 Tage später eine *zweite Impfung* verabreicht, so ergeben sich wiederum zwei Wochen später Serokonversionsraten von 95 bis 100%.³ In einer kleinen unveröffentlichten Studie konnten ähnliche Serokonver-

sionsraten auch mit einer einmaligen Verabreichung der *doppelten Impfstoffdosis* erzielt werden.

Wird nach 6 bis 12 Monaten eine *Injection de rappel* durchgeführt, so steigen die Antikörpertiter massiv an, womit eine Abwehrlage ähnlich wie nach einer natürlichen Infektion mit dem Hepatitis-A-Virus erreicht wird. Aufgrund des langsamen Absinkens der Antikörper wird angenommen, nach drei Injektionen bestehe ein Impfschutz für mindestens drei, wahrscheinlich aber für 6 bis 11 Jahre. Die protektive Wirkung des Impfstoffes wurde bisher nur im Tierversuch an Schimpansen untersucht. Eine grossangelegte Feldstudie bei Schulkindern in Thailand ist zur Zeit in Auswertung.

Indikationen

Die Impfung ist vor allem für erwachsene Personen geeignet, die keine Hepatitis-A-Antikörper aufweisen und sich öfter oder längere Zeit in Endemiegebieten aufhalten. Sicher sollten Langzeitaufenthalter sowie die Risikogruppe von Reisenden wie z.B. Rucksacktouristen, die bis anhin mit Gammaglobulin passiv immunisiert wurden, die neue Impfung erhalten. Dabei darf die Indikation durchaus etwas grosszügig gestellt werden. Hingegen ist zu bedenken, dass die Impfung von Hoteltouristen mit einem Aufenthalt von einigen wenigen Wochen kaum kosteneffizient ist.

Die Impfung wird auch für Drogenabhängige und deren Betreuer, Homosexuelle, Spital- und Heimpersonal, Klärwerk- und Kanalarbeiter sowie für Personen in der Lebensmittelverarbeitung diskutiert. Bei der geringen Inzidenz der Hepatitis A in der Schweiz lohnt sich wahrscheinlich eine breite Durchimpfung dieser Bevölkerungsgruppen nicht. Kosten-Nutzen-Analysen liegen jedoch keine vor.

Kontaktpersonen von Hepatitis-A-Kranken benötigen einen sofortigen Schutz und werden deshalb mit Gammaglobulin immunisiert.

Unerwünschte Wirkungen

Bei etwa einem Drittel der Geimpften treten vorübergehende Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle auf. 4 bis 7% klagen über lokale Reaktionen wie Rötung, Schwellung oder lokale Verhärtung. Leichte systemische Reaktionen wie Kopfschmerzen, Unwohlsein, Müdigkeit u.a. treten bei bis zu 10% auf. Insgesamt sind unerwünschte Wirkungen etwa gleich häufig wie nach der Impfung mit anderen Aluminiumhydroxid-adsorbierten Totimpfstoffen.

Verabreichung, Vorsichtsmassnahmen, Kosten

Eine Dosis (1 ml) des Impfstoffes Havrix® enthält 720 (von der Herstellerfirma definierte) Antigeneinheiten, entsprechend etwa 200 mg gereinigtem Virusprotein. Bei Kühlschranktemperatur von + 2°C bis + 8°C ist der Impfstoff während zwei Jahren haltbar. Der Impfstoff wird intramuskulär, in den Deltoidmuskel des Oberarmes, in-

iziert. Üblicherweise werden zwei Impfungen im Abstand von vier Wochen verabreicht.

Etwa zwei Wochen nach der zweiten Impfung können Antikörpertiter gemessen werden, die einen genügenden Schutz während mindestens einem Jahr bieten. Mit einer dritten Impfung, 6 bis 12 Monate später, wird eine weitere Antikörperbildung stimuliert, so dass mit einem längerfristigen Schutz (siehe oben) gerechnet werden kann. Bei Zeitnot kann die zweite Impfung bereits nach *zwei* Wochen oder in Ausnahmefällen die erste und zweite Impfdosis zum gleichen Zeitpunkt verabreicht werden. Um einen sofortigen Schutz vor einer Infektion zu erzielen, ist eine gleichzeitige Gabe von Gammaglobulinen möglich.

Noch sind keine Erfahrungen mit einer Hepatitis-A-Impfung während der Schwangerschaft und der Stillzeit vorhanden. Da andere Totimpfstoffe während dieser Zeit verabreicht werden können, ist eine Impfung bei zwingender Indikation zulässig. Untersuchungen über eventuelle teratogene Wirkungen liegen bisher keine vor. Auch bei Schulkindern ist noch Zurückhaltung geboten, da die entsprechenden Studien mit halber Impfstoffdosierung noch nicht abgeschlossen sind. Erfahrungen bei Kleinkindern und Säuglingen fehlen bisher gänzlich.

Wird korrekt mit drei Dosen geimpft, so kostet der Impfstoff 150 Franken. Im Vergleich dazu kosten 2 ml standardisiertes Gamma-Globulin (Globuman Berna-Hepatitis A®) Fr. 37.40, wobei mit einem Schutz während lediglich 8 Wochen gerechnet werden kann.

Beurteilung

Wie früher die Poliomyelitis, so kann die Hepatitis A bei verbesserten hygienischen Verhältnissen zu einem Problem des öffentlichen Gesundheitswesens werden, da ein zunehmender Anteil der Bevölkerung während der Kindheit nicht mehr mit dem Virus in Kontakt kommt. Trotzdem kommt einer allgemeinen Hepatitis-A-Impfung in den westlichen Industrieländern keine hohe Priorität zu, wenn Inzidenz, Schwere der Erkrankung und Kosteneffizienz in Betracht gezogen werden.⁴ Von einer Impfung können in erster Linie Reisende und Langzeitaufenthalter in Endemiegebieten, d.h. in vorwiegend südlichen und tropischen Länder profitieren.

Hauptnachteil der Impfung ist die Notwendigkeit einer mehrmaligen Applikation. Es wird sich zeigen müssen, ob dieses Problem mit der Entwicklung hochgradig immunogener, nicht-Aluminiumhydroxid-adsorbierter Impfstoffe gelöst werden kann. Auch dann wird in Anbetracht der Kosten eine konsequente Durchimpfung der Bevölkerung in der Schweiz kaum in Frage kommen.

Literatur

- 1 Steffen R et al. J Infect Dis 1987; 156: 84-91
- 2 Halliday ML et al. J Infect Dis 1991; 164: 852-9
- 3 Wiedermann G et al. Vaccine 1990; 8: 581-4
- 4 Kane MA. Prog Med Virol 1990; 37: 96-100

Im Anschluss an die im letzten Jahr erschienene *pharma-kritik*-Nummer «Cholesterin und Herzinfarkt/Zusammenhänge – Wirkung der Diät» erhielt ich die Zuschrift eines Kollegen, der mich auf die Bedeutung der Bewegungsarmut für die Entstehung von Herz- und Kreislaufkrankheiten hinwies. Das Thema hat zwar nichts mit Medikamenten zu tun, ist aber sehr wichtig für die Prävention des Herzinfarkts. Ich habe den aufmerksamen Leser deshalb eingeladen, für *pharma-kritik* ein Gateditorial zu verfassen.

Etzet Gysling

Gateditorial

Bewegung und Sport, Herzinfarkt und Cholesterin

P. Schürch

Zu den externen Risikofaktoren für den Herzinfarkt gehört neben einer ungeeigneten Ernährung und dem Rauchen auch der *Bewegungsmangel*. Bewegungsmangel beeinflusst das Infarktrisiko in vielfältiger Weise, insbesondere auch über Veränderungen der Blutlipide. Ausserdem verschlechtert sich allgemein die körperliche Leistungsfähigkeit und insbesondere diejenige des Herzkreislaufsystems.

Eine ganze Reihe von epidemiologischen Untersuchungen sprechen für die Annahme, dass Bewegung und Sport das Risiko einer koronaren Herzkrankheit und eines Herzinfarktes vermindern kann. Mehrere Arbeiten haben sich mit der Bedeutung des *Trainingsmasses*, gewissermassen mit der Dosierung, befasst. Dabei hat es sich gezeigt, dass ein zunehmender Bewegungsumfang bis zu einem Arbeitskalorienverbrauch von *2000 bis 3000 kcal pro Woche* das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko herabsetzt.¹⁻³ Wenn wir wissen, dass pro km ebene Distanz und pro kg Körpergewicht etwa 1 kcal verbraucht wird, so ergibt dies für einen 80 kg schweren Menschen eine Distanz von 25 km, um auf einen Verbrauch von 2000 kcal zu kommen.

In prospektiven Studien wurde auch untersucht, ob zwischen der *körperlichen Leistungsfähigkeit* («Fitness») und dem Herzinfarkt-Risiko ein Zusammenhang bestehe. So konnte gezeigt werden, dass Personen mit *guter* körperlicher Leistungsfähigkeit ein deutlich kleineres Risiko eines Herzinfarkts haben als solche, deren Fitness zu wünschen übrig lässt.⁴⁻⁷ In diesem Zusammenhang ist allerdings auch eine Studie zu erwähnen, die zwar einen protektiven Effekt einer guten Fitness, jedoch nicht einer vermehrten körperlichen Aktivität nachweisen konnte.⁸ Die Beeinflussung der Fitness durch andere Risikofaktoren (z.B. Übergewicht, Rauchen) ist tatsächlich nicht leicht einzuschätzen. In einer Studie ergab sich beispielsweise, dass das

erhöhte Risiko von wenig leistungsfähigen Männern in erster Linie deren erhöhten Blutdruckwerten zuzuschreiben war.⁶

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob es günstiger sei, eine *gute Fitness oder normale Cholesterinwerte* aufzuweisen. In einer Studie wurden die Versuchspersonen entsprechend ihrer Leistung auf dem Laufband in fünf Klassen eingeteilt. Dabei fand sich für Männer in der schwächsten Leistungsklasse, aber mit normalen Cholesterinwerten ein etwa doppelt so hohes Gesamtmortalitäts-Risiko wie für Männer mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit.⁷ Für Frauen bestanden in dieser Studie geringere Unterschiede. Nur leistungsschwache Frauen mit einem erhöhten Gesamtcholesterin (über 6,75 mmol/l) hatten ein gegenüber den anderen Kategorien deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Aber auch in Relation zu anderen Risikofaktoren (Blutdruck, Blutzucker, Körpermassenindex, Nikotinkonsum, Familienanamnese) ergab sich eine eindrückliche protektive Wirkung einer guten Fitness. Fazit dieser Studie: Eine gute körperliche Leistungsfähigkeit ist der wichtigste Schutzfaktor gegen ein zu frühes Sterben.

Es soll aber nicht verschwiegen werden, dass *noch einige Fragen offen* sind. So wurden nur in wenige der erwähnten Studien auch *Frauen* einbezogen. Frauen haben ja z.B. in der Schweiz ein vergleichsweise kleines Infarktrisiko. Daten, die sich auf amerikanische oder britische Männer (mit hohem Infarktrisiko) beziehen, lassen sich nicht unbesehen auf die weibliche Bevölkerung Mitteleuropas übertragen. Auch fehlt bisher eine *Interventionsstudie*, welche die günstige Wirkung körperlicher Aktivität direkt beweisen würde. Zweifler lassen sich wohl erst dann überzeugen, wenn eine Studie vorliegt, welche die Wirkung von Bewegung und Sport prospektiv mit körperlicher Inaktivität vergleicht.

Unklar ist auch nach wie vor, welche Mechanismen für die günstige Wirkung von körperlicher Aktivität verantwortlich sind. Bekannt ist unter anderem die blutdrucksenkende Wirkung von körperlichem Training. Besonders häufig untersucht wurde aber der *Einfluss von körperlicher Betätigung auf die Blutlipide*.

Mehrere *Querschnittuntersuchungen* haben sich mit den Zusammenhängen zwischen dem Trainingsquantum bzw. der Leistungsfähigkeit und den Blutlipiden befasst. Besonders in bezug auf das *HDL-Cholesterin* besteht ein Zusammenhang mit der körperlichen Aktivität, wahrscheinlich auch mit dem Trainingsquantum, sicher aber mit der Dauerleistungsfähigkeit.⁹⁻¹¹ Wer also in einer Ausdauersportart ein grösseres Trainingspensum bestreitet oder über ein besseres Dauerleistungsvermögen verfügt, besitzt statistisch gesehen die grössere Chance, ein höheres HDL-Cholesterin aufzuweisen. Diese erhöhten HDL-Cholesterinwerte finden wir nur bei Ausdauersportlern, nicht aber bei Kraftathleten.¹²

Im Gegensatz dazu bestehen beim *Gesamtcholesterin* keine deutlichen Einflüsse durch eine sportliche Betätigung. Befunden von herabgesetzten Cholesterinwerten bei Ausdauertrainierten stehen Ergebnisse gegenüber, wo zwischen Sportlern und sportlich Inaktiven keine Unterschiede bestehen.

HDL-Cholesterin-Veränderungen zeigen auch verschiedene *Längsschnittuntersuchungen*. Ein genügend hoch dosiertes Ausdauertraining bewirkt eine Zunahme des HDL-Cholesterins.¹³⁻¹⁵ Wiederum sind die Resultate bezüglich Gesamtcholesterin widersprüchlich: Trainingsversuchen, welche Cholesterinsenkungen verursachten, stehen Ergebnisse mit unveränderten Werten gegenüber. Es bleibt zu ergänzen, dass eine Bewegungstherapie vor allem bei Personen mit hohen Ausgangswerten zu einem Absinken des Gesamtcholesterins führt, während die gleiche Behandlung bei Individuen mit normalen Werten kaum Änderungen erzeugt.¹⁶

In bezug auf die *Triglyzeride* sei lediglich erwähnt, dass Ausdauertrainierte über niedrigere Werte als Untrainierte verfügen und dass ein Ausdauertraining die Triglyzeride senkt. Die triglyzeridsenkende Wirkung von Ausdauerleistungen hört jedoch rasch nach der letzten Belastung auf.^{17,18}

Keine oder nur geringe *Lipidveränderungen* treten bei körperlichem Training auf, wenn bereits ein guter Trainingszustand vorliegt oder die Trainingsdauer zu kurz bzw. die Dosis des Trainings zu gering ausfällt. Ausserdem steigen die HDL-Cholesterinwerte bei Frauen im Vergleich mit Männern unter Bewegungstherapie weniger deutlich an, da Frauen primär günstigere HDL-Werte aufweisen. Es bestehen zudem Synergien mit den Einflüssen eines niedrigeren Körpergewichtes von Ausdauerathleten bzw. der oft bei der Aufnahme von regelmässigem Training auftretenden Gewichtsabnahme. Es steht aber fest, dass nicht nur das niedrigere Körpergewicht, sondern auch eine bessere Dauerleistungsfähigkeit bzw. die zurückgelegten Trainingskilometer die Lipide im günstigen Sinne verändern.

Für die Dosierung des Ausdauertrainings besteht für das HDL-Cholesterin eine Art Schwelle. So müssen wir während sechs bis neun Monaten eine wöchentliche Distanz von 16 km zurücklegen, um eine relevante Erhöhung des HDL-Cholesterins zu erreichen.¹⁹

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass ein regelmässig durchgeführtes und genügend dosiertes Ausdauertraining mit nicht zu hoher Belastungsintensität bei verhältnismässig geringen Nebenwirkungen nicht nur die Blutlipide günstig beeinflusst, sondern auch die Leistungsfähigkeit des Kreislaufs verbessert und mit grosser Wahrscheinlichkeit das Herzinfarktisiko verringert. Damit gehört bei Hyperlipidämien eine *konsequent durchgeführte Bewegungstherapie* in Kombination mit der Ernäh-

rungsumstellung an die erste Stelle des Behandlungsplans.

Literatur

- 1 Salonen JT et al. Am J Epidemiol 1988; 127: 87-94
- 2 Morris JN et al. Br Heart J 1990; 63: 325-34
- 3 Leon AS, Connett J. Int J Epidemiol 1991; 20: 690-7
- 4 Erikssen J. Acta Med Scand 1986; Suppl 711: 189-92
- 5 Ekelund LG et al. N Engl J Med 1988; 319: 1379-84
- 6 Slattery ML, Jacobs DR. Am J Epidemiol 1988; 127: 571-80
- 7 Blair SN et al. JAMA 1989; 262: 2395-401
- 8 Sobolski J et al. Am J Epidemiol 1987; 125: 601-10
- 9 Abbott RD et al. Am J Cardiol 1989; 63: 342-6
- 10 Sedgwick WA et al. J Clin Epidemiol 1989; 42: 189-200
- 11 Caspersen CJ et al. Am J Epidemiol 1991; 133: 1078-92
- 12 Keller HJ et al. Schweiz Med Wochenschr 1982; 112: 1868
- 13 Thompson PD et al. Circulation 1988; 78: 25-34
- 14 Suter E et al. Int J Sports Med 1990; 11: 425-32
- 15 Wood PD et al. N Engl J Med 1991; 325: 461-6
- 16 Tran ZV et al. Med Sci Sports Exerc 1983; 15: 393-402
- 17 Cullinane E et al. Metabolism 1982; 31: 844-7
- 18 Schürch PM et al. in Hecker G. et al., eds. Schulsport, Leistungssport, Breitensport. St. Augustin: Hans Richarz 1983: 83-6
- 19 Superko HR. Med Sci Sports Exerc 1991; 23: 677-85

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. C. Hatz, Medizinische Abteilung, Schweiz. Tropeninstitut, Socinstr. 57, CH-4002 Basel

Dr. A. Raeber, Bundesamt für Gesundheitswesen, Hessesstr. 27E, CH-3097 Liebefeld

Prof. Dr. G. Siegl, Institut für Klinische Mikrobiologie und Immunologie, Frobergstr. 3, CH-9000 St.Gallen

Dr. P. Schürch, Sulgeneckstr. 38, CH-3008 Bern

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 073 - 238-111 – Telefax 073 - 238-121

Telefon-Sprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktion: Marianne Beutler, Morten Keller, Peter Ritzmann

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,

Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 86.- (Studenten Fr. 43.-),

Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18

© 1992 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.