

## **Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults With HIV-1.**

**A Randomized Controlled Trial** Odile Launay et al, *JAMA*. 2011;305(14):1432-1440. doi:10.1001/jama.2011.351.

### **Hintergrund**

- Übertragungsweg von HIV und Hepatitis B gleich -> viele Ko-Infektionen. Empfehlung Guidelines: Impfung aller HIV-positiven Patienten, welche Hep. B negativ sind
- die Immunogenität nach Hep. B Impfung bei Erwachsenen mit HIV-Infektion beträgt 17.5 –72%. (bei HIV-Negativen beträgt die Immunogenität > 90%)
- Frühere Studien suggerieren, dass die Anpassung des Standard-Impfschemas (höhere Dosen, Verlängerung des Impfschemas, intradermale Verabreichung (i.d.)) die Ansprechrate erhöht
- die Anwendung von hohen Dosen und die i.d. Anwendung werden gut toleriert

### **Studienziel**

- Vergleich: Immunogenität und Sicherheit von 2 Impfprotokollen mit dem Standard-Impfschema bei HIV-positiven Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 200/ $\mu$ l
- Hypothese: die Immunogenität der 2 alternativen Impfschemen ist höher als diejenige des Standardimpfprotokolls

### **Methoden**

- Randomisierte, Phase 3, open-label, Multizenter-Studie mit 3 Gruppen im Verhältnis 1:1:1, 33 Zentren, French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis Trials
- Einschluss 28. Juni 2007 bis 23. Oktober 2008, letzter follow-up 3. Juli 2009
- Patienten mit HIV-Infektion, CD 4 Zellzahl > 200/ $\mu$ l, Hep. B negativ
- ART unverändert für die letzten 2 Monate
- Patienten mit einer CD4 Zellzahl < 350/ $\mu$ l: ART unverändert während 6 Mt. vor Einschluss, ausserdem VL < 50 Kopien/ $\mu$ l
- negativer SS Test beim Screening und beim Einschluss

### Ausschlusskriterien:

- Hep. B Impfung, Impfungen im Monat vor Einschluss
- Erhöhung von ASAT/ALAT, oder beide > 5-fache der Norm in den letzten 3 Monaten
- Unverträglichkeit auf einen Inhaltsstoff
- opportunistische Infektion, Erkrankung der Blutbildung, solider Tumor, Fieber in der Woche vor Einschluss, Prothrombin ratio =/< 50%, Tc =/< 50'000/ $\mu$ l, Immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie in den letzten 6 Mt. vor dem Screening, Splenektomie, dekompensierte Leberzirrhose (Child Pugh B oder C), Niereninsuffizienz (GFR < 50 ml/min.), andere immunkompromittierende Erkrankungen (nicht HIV, z.Bsp. Organtransplantation)

### Gruppen:

- 1) 3 Injektionen i.m. Standarddosis (20 $\mu$ g), Wochen 0,4,24
- 2) 4 Injektionen i.m. doppelte Dosis (2 x 20 $\mu$ g), Wochen 0,4,8,24
- 3) 4 Injektionen i.d. Standarddosis (4 $\mu$ g), Wochen 0,4,8,24

### Randomisierung:

- CD4 Zellen 200-349 und > 350, VL < 50 versus > 50. HCV-AK -> Faktoren welche die Immunantwort beeinträchtigen können
- Computerauswahl der Pat., Einschluss via Web site am Tag 1 (Tag der ersten Impfung)

### Labortests:

- quant. anti-Hbs Titer Woche 0,4,8,12,24,28, Testung verblindet
- BB, Chemie inkl. ASAT,ALAT, CD4/CD8 Zellzahl, HIV Viruslast Woche 0,4,8,12,24,28

### Beurteilung der Sicherheit:

- adverse event forms für lokale und generalisierte Impfreaktionen
- Review der Daten durch unabhängigen Internisten, Neurologen und Hepatologen

## Statistik

- Design der Studie: Power von 80% um einen Unterschied von 20% der 2 veränderten Impfschemen gegenüber dem Standard Impfschema festzustellen -> 140 Patienten in jeder Gruppe
- Primärer Endpunkt: responders -> anti-HBs Titer  $\geq 10$  mIU/ml -> Level entspricht Seroprotection 4 Wochen nach der letzten geplanten Impfung (Woche 28)
- Weitere Endpunkte: Prozentzahl der Patienten mit einem anti-HBs Titer von mind. 10 mIU/mL Woche 4,8,12 und 24, Prozentzahl der high-level responders -> anti-HBs-Titer  $\geq 100$  mIU/mL, mean anti-HBs Titer Woche 4,8,12,24 und 28
- Modified intention to treat analysis population data -> alle Patienten, die mind. 1 Dosis der Impfung erhalten haben (n = 426)
- alle Patienten mit mind. 1 Impfung und einer Titer-Messung nach Impfung (n=424) wurden in die Sicherheitsanalysen eingeschlossen
- Pat., welche das letzte follow-up Woche 28 verpassten = non-responders, bei fehlenden Messungen wurde der letzte Werte beachtet
- zahlreiche statistische Analysen (Cochran-Mantel Haenszel Test, Fischer exact Test, Mc Nemar X2 Test, Mann-Whitney Test, Wilcoxon signed rank Test, Clopper Pearson Methode, Cochran-Armitage X2 Trend, logistic rank regression), Liste von Co-Variablen (Tbl.1)
- unabhängiges Datenmonitoring durch Statistiker, Immunologe, Hepatologe und Virologe

## Resultate

### Patienten

- 437 Patienten eingeschlossen (Fig.1), 141 Pat. Gr. 1, 145 Pat. Gr. 2, 140 Pat. Gr. 3
- keine Unterschiede in den base line Charakteristika (Tbl.1)
- keine Unterschiede in den Gruppen bezüglich inkomplettem Impfstatus
- von 2556 Messungen fehlten 104 (4%) bei 52 Patienten (12%)
- fehlender anti-HBs Titer bei 8 Pat. Gr. 1 (6%), bei 16 Pat. Gr. 2 (11%) und bei 6 Pat. Gr. 3 (4%)

### Immunogenität

- response rate -> Gr. 2 > Gr. 3 > Gr. 1 (Fig.2)
- protektive anti-HBs Titer wurden schneller gemessen bei Gr. 2 und 3 als bei Gr. 1
- Woche 28: mean anti-HBs Titer: 55 mIU/mL Gr. 1, 795 mIU/mL Gr. 2, 104 mIU/ml Gr. 4 (Fig. 3)
- höheres Alter war assoziiert mit einem schlechteren Impfansprechen bei Gr. 1 (Fig.4), aber nicht bei Gr. 2 und 3
- prädiktive Faktoren für eine Impfantwort bei Woche 28: Geschlecht, niedrigeres Alter, Nichtraucher, höhere CD4 Zellen, nicht detektierbare VL (Tbl.2)

### Sicherheit

- 1781 lokale oder generalisierte Impfreaktionen wurden dokumentiert (Tbl.3); davon 1 schwerwiegend in Gr. 2
- Patienten in der Gr. 2 hatten mehr generalisierte Symptome, diejenigen in der Gr. 3 mehr lokale Reaktionen als Patienten der Gr. 1
- Erhöhung der Leberwerte v.a. bei co-infizierten Patienten mit Hep. C

-> in Erwachsenen mit HIV haben beide veränderten Impfschemen die Impfantwort verbessert  
-> ein deutlicher Anstieg des Impfansprechens, hohe Serokonversionsrate Woche 12, sowie ein schnellerer Anstieg des anti-HBs Titers (diese Erkenntnis deckt sich mit anderen Studien) zeigte sich beim Schema mit 4 x 2 Dosen i.m.

## Diskussion

- i.d. Impfung braucht weniger Dosen -> Kostenpunkt, niedrigere AG-Dosen vergl. mit Gr.2
- mit 4 x doppelter Dosis i.m. mehr anti-HBs Titer  $> 100$  mIU/l. Anti-HBs Titer  $> 100$  gilt als protektiv
- mit steigendem Alter nimmt das Impfansprechen beim Standardimpfschema ab

## Limitationen

- Evaluation von anti-HBs Titern, aber keine Evaluation ab wann Schutz vor HBV-Infektion
- Titer Bestimmung zum Zeitpunkt Woche 28 -> bezüglich Langzeitschutz gibt es keine Daten
- Vergleich von 3 x doppelter Dosis und 4 x doppelter Dosis konnte aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt werden (Studie von Fonseca mit 3 x doppelter Dosis zeigte keinen Vorteil gegenüber Standardimpfschema + das Schema mit 4 doppelten Dosen wird auch bei anderen Immunsupprimierten empfohlen)
- Daten stehen erst bei CD4 Zellzahl  $> 200/\mu\text{l}$  zur Verfügung