

Comparative Effectiveness of Two Doses versus Three Doses of Hepatitis A Vaccine in HIV-infected and HIV-uninfected Men Who Have Sex with Men

Yu-Tzu Tseng et al. Hepatology, accepted

Hintergrund

- HAV-Infektionen sind meist selbstlimitierend; höheres Alter ist ein RF für schwerere Symptome und Komplikationen. HAV-Superinfektion bei chron. HBV- oder HCV-Infektion haben ein erhöhtes Risiko für eine fulminante Hepatitis und Tod. HIV-Infizierte haben eine längere HA-Virämie.
- Ansprechen auf eine zwei Dosen einer Hepatitis A-Impfung ist beinahe 100% bei HIV-Negativen, bei HIV-Positiven hingegen nur 68 – 88.2%. Auf drei Dosen ist das Ansprechen bei 76 – 90%. Der Antikörpertiter ist bei HIV-Positiven deutlich niedriger (100 – 636 U/l) als bei HIV-Negativen (>1'000 U/l). Launay zeigte in ihrer Studie, dass das Ansprechen auf ein 3-Dosenschema besser war (statistisch knapp nicht signifikant) als beim 2-Dosenschema und dass die erreichten AK-Titer höher lagen und länger nachweisbar blieben.

Ziel der Studie

- Vergleich der Immunogenität eines 2-Dosen- mit einem 3-Dosenschema bei HIV-Infizierten und Vergleich dieser Resultate mit einem 2-Dosenschema bei HIV-Negativen.

Methoden

- Single center prospektive Kohortenstudie am Universitätsspital in Taipei, Taiwan.
- Zwischen Juni 2009 und Dezember 2010 konnten HIV-positive MSM von der HIV-Klinik und HIV-negative MSM vom HIV-Testcenter rekrutiert werden, falls sie zwischen 18 und 40 Jahren alt waren.
- Ausschlusskriterien: akute Infektion, Tumoren, Splenektomie, systemische Steroidtherapie, Chemotherapie, Immunglobuline oder Immunmodulatoren.
- Die ersten 140 HIV-Positiven erhielten zwei Injektionen Havrix 1440 zum Zeitpunkt 0 – 24 Wochen. Die nächsten 225 drei Injektionen Havrix 1440 zum Zeitpunkt 0 – 4 – 24 Wochen.
- HAV-AK wurden nach 24 und 48 Wochen bestimmt.
- Primärer Endpunkt war die Serokonversion nach 48 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren Serokonversion nach 24 Wochen und das geometrische Mean der HAV-AK nach 48 und 72 Wochen.
- Da die Basline-Charakteristika der beiden HIV+-Gruppen sich signifikant unterschieden in Alter, immunologischen wie auch virologischen Parametern (Tab. 1), wurde eine matched case-control Studie (114 Paare) durchgeführt, welche für CD4-Zellzahl und Alter gematched wurde.
- HAV-AK-Titer wurden mittels ELISA bestimmt. Ein positives Resultat lag bei >20 U/l vor.
- Kategorische Variablen wurden mittels Fisher's exact oder Chi-square test verglichen, nicht-kategorische Variablen mittels Mann-Whitney U test.

- Variablen mit einem p-Wert von 0.2 oder kleiner oder biologischer Signifikanz wurden einer Multivariat-Analyse mittels einer logistischer Regressionsanalyse unterzogen.
- Non-Inferiority wurde als -0.1 festgelegt.

Resultate

- 140 HIV-Patienten erhielten ein 2-Dosenschema, 225 HIV-Patienten ein 3-Dosenschema und 217 HIV-negative ein 2 Dosenschema (Fig. 1).
- Baseline Charakteristika sind aus Tabelle 1 ersichtlich.
- Woche 24 (vor der letzten Impfdosis) lag die Serokonversionsrate bei 37.4% (HIV+ 2 Dosen), 62.2% (HIV+ 3 Dosen) bzw. 52.6% (HIV- 2 Dosen) (alle $p < 0.05$).
- Woche 48 lag die Serokonversionsrate bei 75.7% (HIV+ 2 Dosen), 77.8% (HIV+ 3 Dosen) und 88.5% (HIV-) in der ITT, signifikant tiefer bei HIV+ verglichen mit HIV-. In der PP-Analyse lagen die Raten bei 81.7%, 81.8% und 97.9%. Das 2-Dosenschema war nicht inferior im Vergleich zum 3-Dosenschema (-0.02 in der ITT und -0.0003 in der PP-Analyse).
- In der Multivariatanalyse (adjustiert für Anzahl Impfdosen, Alter, HBs-AG-Positivität und HCV-AK-Positivität) hatten HIV+ eine signifikant kleinere Serokonversionsrate (adjusted OR von 0.46 (0.28 – 0.75)).
- In der Multivariatanalyse der HIV+ (zusätzlich adjustiert für CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast) waren höhere CD4-Zellzahl AOR 1.13 (1.05 – 1.21) pro 50 CD4-Zellen und HIV-VL < 40 Kopien AOR 1.90 (1.10 – 3.28) unabhängig assoziiert mit einer Serokonversion (Tab 2).
- In der matched case-control Studie (114 Paare (Tab. 3)) lagen die Serokonversionsraten nach 48 Wochen bei 78.1% (2 Dosen) bzw. 84.2% (3 Dosen) in der ITT ($p = 0.23$) und bei 81.6% bzw. 91.7% in der PP ($p = 0.04$).
- Der geometrische Mean der HAV-AK war sowohl bei Woche 48 wie auch 72 in der 3-Dosen-Gruppe signifikant höher als in der 2-Dosengruppe, aber auch signifikant tiefer als in der HIV-negativen Gruppe (Fig. 3).
- Ca. 50% der Geimpften in allen Gruppen gaben leichte lokale NW an der Injektionsstelle an.

Diskussion

- Eine dritte HAV-Impfung führte nicht zum gleich guten Impfansprechen bei HIV+ wie zwei Dosen bei HIV-.
- Bei der matched case-control Studie führte die dritte Impfung zu keiner statistisch signifikant höheren Serokonversionsrate gemäss der ITT, jedoch in der PP-Analyse.
- Stärke der Studie ist die grosse Zahl der Probanden und der Vergleich auch mit HIV-.
- Schwächen der Studie ist, dass sie nicht randomisiert war. Die signifikanten Unterschiede in den Baseline-Charakteristika wurden mittels gematchter case-control Studie ausgeglichen. Kein Matching zwischen HIV+ und HIV-.
- Höhere CD4-Zellzahl und supprimierte HIV-VL sind Prädiktoren für ein gutes Impfansprechen (vgl. auch JC von B. Jakopp vom 11.05.13 bzgl. HBV-Impfung).
- Die Resultate rechtfertigen eine routinemässige dritte HAV-Dosis nicht, eine Überprüfung des Impfansprechens direkt nach den Impfungen und z.B. nach 5 Jahren kann jedoch diskutiert werden.