

Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial

David Rey, Lionel Pirath, Marie-josée Wendling, Patrick Miaillhes, Marie-Louise Michel, Cécile Dufour, Georges Haouy, Philippe Sagni, Alexandra Rebel, Faiza Ajana, Eric Billaud, Jean-Michel Molina, Odile Launay, Fabrice Carrat, and the ANRS HB04 B-BOOST study group*

EINLEITUNG.

Hepatitis-B-Impfung ist bei HIV-Infizierten sehr empfohlen

- Gleiche Transmission von HIV und Hepatitis B
- Erhöhtes Risiko einer chronischen Hepatitis B (Leberschaden, erhöhte Mortalität)
- Schwächere Immunogenität der Hepatitis B Impfung bei HIV-Infizierten (24-58% vrs. >90%)

Verbesserung der Impfantwort durch veränderte Impf-Schemata (höhere Dosis, längeres Schema)

Bei fehlender Impfantwort:	Bei Immunkompetenten	3-4 zusätzliche Standarddosen
	Bei HIV-Patienten unklar	nochmalige Standard-Impfung (USA) 3 Impfungen mit doppelter Dosis (UK)

METHODIK.

Randomisierte Multizenter-Studie (open-label), an 53 Zentren in Frankreich

HIV-pos. Patienten, mindestens 18 Jahre alt, CD4 > 200

- < 350 CD4 unter cART VL < 50/ml über 6 Mte
- wenn keine cART VL <100'000

Radomisierung gemäss Base-line-CD4: 200-350/ml vrs. > 350/ml

Einschluss Vorherige Hepatitis B-Impfung (min 2x20 µg), Zeitpunkt unabhängig
Keine Hepatitis B-Infektion

Ausschluss St.n. Impfung mit doppelter Dosis
Akute Hepatopathie
Impfungen im letzten Monat
Allergien auf Impfstoff (-bestandteile)
Immunsuppressive Therapie oder Erkrankung, Autoimmunerkrankung

Alle Patienten erhielten eine einmalige Hepatitis B-Booster-Impfung mit 20 µg.

Ausschluss aller Patienten die nach 4 Wochen einen HBs-Ak >10

Tagebuch bis 7 Tage nach Impfung (lokale oder systemische Reaktionen)

1° Endpunkt - Ausbilden einer Impfantwort (HBs-AK >10 mIU/ml) 4 Wochen nach letzten Impfung

2° Endpunkt - Verhältnis Responder vrs high-level responders (HBs-AK >100mIU/ml)
- Verlauf des Impftiters nach 72 Wochen
- Anteil der lokalen oder systemischen adverse events
- Auswirkungen auf die HIV-Erkrankung (CD4, HIV-VL, cART-Umstellung)
- Erfassung prädiktiver Faktoren für Ansprechen auf die Impfung

Statistische Analysen

RESULTATE.

178 Probanden wurden randomisiert (Standarddosis vrs. doppelter Dosis) → Fig. 1

Keine Unterschiede der Baseline-Charakteristika, ausser exzessiver Alkoholkonsum → Tbl. 1

Standart-Dosis - Pat (%)

Doppelte-Dosis - Pat (%)

	Standart-Dosis - Pat (%)	Doppelte-Dosis - Pat (%)
Impfansprechen	60 (67%)	64 (74%)
High-level Responders	23 (26%)	44 (51%)
Sustained response (72 Wo)	28 (31%)	47 (54%)
High-level responders (72 Wo)	6 (7%)	19 (22%)

→ Fig. 2

- Keine signifikanten Prädiktoren für ein Ansprechen nach 28 Wochen.
- In Multivariatanalyse: prädiktive Faktoren für ein Sustained response nach 72 Wochen: → Tbl. 2
Doppelte Impfdosis, weibliches Geschlecht, keine HCV-Koinfektion, hoher BMI
- Keine Assoziation mit HIV CDC-Stadium, CD4 (Nadir, Baseline), HIV-VL
- Keine Auswirkungen auf die Surrogatmarker der HIV-Infektion
- Serious events Standartdosis: 6 (7%)
 Doppelte Dosis 4 (4%)
 Keine Assoziation mit der Impfung.
- Gruppe mit doppelter Impfdosis haben mehr lokale Reaktionen (mild-mittel)

DISKUSSION.

Erste randomisierte Studie, die die Booster-Impfung mit der Standart-Dosierung vrs. der doppelten Dosierung bei HIV-Infizierten untersucht, welche keine Antikörper auf die Standart-Impfung bilden.

- Keine Unterschiede bezüglich des Anteils der Patienten, die eine Impfantwort entwickeln, aber bei der Impfung mit der doppelten Dosierung finden sich mehr high-level responders, sowie mehr sustained response nach 72 Wochen.
- Standart-Gruppe: 56% verlieren den Impfschutz bis Woche 72, (23% bei doppelter Dosis)
- Unklare Wertigkeit der Relevanz der gemessenen AK 4 Wochen nach Impf-Ende
- HBs-Ak Verlaufskontrollen indiziert?
- Schwierigkeiten: - Detaillierte Dokumentation der vorgängigen Impfungen
 - Unklares Ansprechen auf die vorherigen Impfungen.
- Nebenwirkungen - Systemische Nebenwirkungen häufiger im ersten Zyklus
 - Lokale NW häufiger bei doppelter Dosis, jedoch mild
 → Insgesamt weniger ausgeprägt als bei der ersten Impfung.
- Impfung mit doppelter Dosierung ist sicher, auch bezgl. der HIV-Infektion
- Keine signifikanten Prädiktoren für die Impfantwort, aber
Frauen, fehlender HCV-Koinfektion und hoher BMI sind unabhängige Prädiktoren für ein langandauerndes Impfschutz. (CAVE: Ungleiche Geschlechtsverteilung)
- Frühere Studien zeigen ein höheres Ansprechen nach einer Impfung in doppelter Dosis.
- Patienten, die erst nach einem zweiten Impfzyklus eine Impfantwort ausbilden, verlieren die HBs-Ak deutlich schneller, als Patienten, die schon nach der ersten Impfung ansprechen.

ZUSAMMENFASSUNG

- Im Vergleich zur Standart-Impfung führt eine Wiederholungs-HVB-Impfung mit der doppelten Dosierung nicht zu einer erhöhten Ansprechrate.

→ Aber Booster-Impfung in doppelter Dosierung führt zu einer länger anhaltenden immunologischen Antwort bei gleichem Verträglichkeitsprofil.