

MEET THE EXPERTS



Impfungen bei HIV-infizierten Personen

Dr. med. Maria Kitchen

Einleitung

Personen mit HIV Infektion können im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung ein erhöhtes Risiko für impfpräventable Infektionen haben oder bei erfolgter Infektion schwerer erkranken. Dieses Risiko ist bei supprimierter HIV Replikation und Immunrestitution unter antiretroviraler Therapie zwar geringer geworden, besteht aber weiterhin für eine Reihe von Infektionen. Daher werden für HIV-positive Personen neben den für die allgemeine Bevölkerung geltenden Empfehlungen zusätzliche Impfungen empfohlen. Auch spezielles Risikoverhalten und damit verbundene Krankheitsexpositionen führen zu erweiterten Empfehlungen für Risikogruppen wie MSM und IVDU. Andererseits bestehen für Personen mit signifikanter HIV-Immundefizienz (definiert als CD4 Zellzahl unter 200/ μ l bei Erwachsenen bzw. unter 15 % bei Kindern) Einschränkungen aufgrund von Krankheitsrisiko durch Lebendimpfungen oder Besonderheiten durch verminderte Wirksamkeit von Totimpfstoffen. Im Folgenden wird ein Überblick über derzeitige Impfeempfehlungen für HIV-positive Personen gegeben mit besonderer Berücksichtigung der Änderungen und Diskussionen der letzten Jahre.

Sicherheit von Impfungen bei HIV Infektion

Inaktivierte Impfstoffe gelten grundsätzlich als sicher und können, falls notwendig, in allen Stadien der Immunsuppression verabreicht werden. Bedenken bezüglich einer zusätzlichen Aktivierung des Immunsystems durch eine Impfung und damit einhergehender transients Erhöhung der HIV Replikation sind in Zeiten der hochwirksamen HIV Therapien in den Hintergrund getreten. Es gibt keine Hinweise auf eine höhere Rate an Nebenwirkungen von Totimpfstoffen. Ein transients Anstieg der Viruslast wurde in manchen Studien beobachtet (z.B. nach Tetanus und Influenza Impfung), hatte aber keine klinische Relevanz.

Lebendimpfstoffe sind bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Immundefizienz (CD4 Zellzahl unter 200/ μ l bzw. 15%) oder aktueller AIDS Erkrankung immer kontraindiziert, da es keine Daten zur Sicherheit gibt und das Risiko von Vakzine-assoziierten Infektionen besteht. Bei höherer CD4 Zahl ist die Sicherheit von MMR und VZV ausreichend belegt, diese Impfungen sind daher in diesem Fall ausdrücklich empfohlen. Sie sollten (aufgrund von mangelnder Evaluierung) allerdings nicht als Vierfachkombination (MMR-V) sondern zeitlich getrennt (1 Monat) verabreicht werden. Hingegen ist die BCG Impfung auch in Hochendemielländern immer kontraindiziert, da disseminierte Erkrankungen mit schweren Komplikationen bis mehrere Jahre nach Impfung beschrieben wurden. Vorsicht ist auch bei der Gelbfieberimpfung geboten, wo Todesfälle durch Impfungen bei nicht-diagnostizierter HIV Immundefizienz aufgetreten sind. Bei asymptomatischer HIV Infektion und CD4 Zellzahl über 200/ μ l kann bei strenger Indikation auch die Gelbfieberimpfung verabreicht werden, wobei das Impfrisiko bei höherem Alter (>60a) beträchtlich sein kann. Auf Lebendimpfstoffe sollte weiters verzichtet werden, wenn nicht-replizierende Alternativen zur Verfügung stehen (Influenza, Cholera), mit Ausnahme der Typhus Lebendimpfung, die bei CD4 Zellzahl >200/ μ l dem Polysaccharidimpfstoff vorzuziehen ist. Die Rotavirusimpfung kann HIV-positiven Säuglingen verabreicht werden, da Rotaviruse hochgradig attenuiert sind und der Nutzen das potentielle Risiko überwiegen dürfte.

Wirksamkeit vom Impfstoffen bei HIV Infektion

Die meisten vorliegenden Daten zum Impferfolg bei HIV-positiven Personen beziehen sich auf die Immunogenität, zur Effektivität der Impfungen existieren weniger Daten. Impfantworten sind in der Regel niedriger und dauern weniger lange an, wobei die Antikörperantworten in frühen Stadien der Infektion beziehungsweise nach Immunrestitution und

viraler Suppression besser sind. In manchen Empfehlungen weichen Formulierung, Applikationsschema und Dosierung von jenen für die Allgemeinbevölkerung ab, um die Impfantwort zu optimieren. So wird eine zweite, zusätzliche Impfung für die Meningokokken ACWY Erstimmunisierung empfohlen; bei niedrigen CD4 Zahlen kann eine zusätzliche Impfung auch bei Grundimmunisierung für HAV, HBV, FSME oder JE verabreicht werden. Wird zu einem Zeitpunkt geimpft, wo eine suboptimale Wirkung zu erwarten ist und keine Auffrischungen vorgesehen sind, kann eine neuerliche Impfung nach Immunrekonstitution erwogen werden (z.B. Pneumokokken PCV). Wo Titerkontrollen sinnvoll sind, sollte der Impferfolg überprüft werden (z.B. Hepatitis B und A).

Kommentare zu einzelnen Impfungen

Influenza

Auch unter antiretroviraler Therapie ist das Risiko von schweren Krankheitsverläufen und Komplikationen wie Pneumonien erhöht und vergleichbar mit anderen Grundkrankheiten, bei denen die Influenza Impfung empfohlen wird. Es gibt vergleichsweise viele Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung, auch für HIV-positive Schwangere. In allen Empfehlungen für HIV-positive Personen wird die jährliche Impfung weiterhin angeführt, bevorzugt mit einem quadrivalenten Impfstoff.

Varizella-Zoster-Virus

Varizelleninfektionen zeigen in HIV-positiven Personen schwerere bis fulminante Verläufe, und das Risiko für Zoster-episoden ist bei unbehandelter HIV Infektion 10–20x höher als in der Vergleichsbevölkerung. Auch unter ART bleibt das Risiko 3–5x höher. Bei CD4 Zellzahl über 200/µl besteht keine Kontraindikation gegen Immunisierung mit dem Lebendimpfstoff (attenuierter OKA VZV Stamm). Daher wird in diesem Fall bei Seronegativität die Impfung gegen Varizellen empfohlen (2 Impfungen im Abstand von 3 Monaten), Patienten über 50 Jahre können bei entsprechender CD4 Zellzahl auch die Lebendimpfung gegen Zoster erhalten. Da jedoch ein inaktivierter Zosterimpfstoff basierend auf dem VZV Glykoprotein E vor der europäischen Zulassung steht, sollte dieser neue Impfstoff bevorzugt werden, dessen Immunogenität auch in höherem Alter sehr gut zu sein scheint. Die Wirksamkeit des herkömmlichen Lebendimpfstoffes gegen Zoster ist auf wenige Jahre beschränkt und nimmt in höherem Alter steil ab. Es ist anzunehmen, dass er aus zukünftigen Empfehlungen verschwinden wird.

Die Varizellenimpfung kann auch als postexpositionelle Impfung innerhalb von 3–5 Tagen gegeben werden, wenn die betroffene (VZV IgG negative) Person eine CD4 Zellzahl über 400/µl hat (Empfehlung BHIVA). Bei weniger CD4 Zellen wird die Gabe von IVIG empfohlen.

Es ist zu beachten, dass zum Zeitpunkt einer Lebendimpfung und 4 Wochen danach die Gabe von antiviralen Substanzen mit Anti-Herpes-Wirkung (z.B. Valaciclovir) vermieden werden soll, da die Immunogenität dadurch vermindert werden kann.

HPV

Es gibt sehr viel Evidenz für die erhöhte Prävalenz von humanen Papillomviren mit erhöhtem Risiko für Neoplasien bei HIV Infektion, auch unter effektiver antiretroviraler Therapie. Alle jungen Personen und solche mit erhöhtem Risiko sollten

gegen HPV geimpft werden, die Impfung ist hocheffizient und sehr gut verträglich. Ein besonders hohes Risiko haben HIV-positive MSM, wo die Inzidenz von Analkarzinom bis über 50x höher ist als bei HIV-negativen Männern. Daher wird besonders für diese Gruppe die HPV Impfung auch in höherem Alter empfohlen. Die Impfung kann auch für Patienten mit bereits bestehenden hochgradigen Dysplasien erwogen werden, da dadurch möglicherweise das Risiko von Rezidiven gesenkt wird. Studien dazu sind im Laufen. Derzeit wird empfohlen, dass HIV-positive Personen insgesamt 3 Impfdosen erhalten: jene Personen, die im 2-Dosen-Kinderimpfprogramm geimpft wurden, sollten daher eine einmalige zusätzliche Impfung erhalten. Die HPV Impfung kann auch als post-expositionelle Intervention (z.B. nach Vergewaltigung) erwogen werden. Der 9-valente Impfstoff sollte bevorzugt werden.

Pneumokokken

HIV-positive Erwachsene haben noch immer ein 40-fach erhöhtes Risiko für invasive Pneumokokkenerkrankungen und eine erhöhte Mortalität bei Erkrankung. Der 13-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff (PNC-13) ist immunogen und effektiv und sollte daher bevorzugt Anwendung finden. Um weitere Serotypen abzudecken, wird in vielen Ländern anschließend eine Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPV-23) empfohlen, im Abstand von 2–12 Monaten zu PNC-13. Die Wirksamkeit von PPV-23 ist in Studien nicht konsistent und stark von der CD4 Zellzahl abhängig. Auch unterschiedliche lokale epidemiologische Verhältnisse (Pneumokokken Serotypen in der Bevölkerung) machen die Kosten-Nutzen Analysen schwierig und Empfehlungen heterogen. In den USA und auch in Österreich werden beide Impfungen wie oben beschrieben empfohlen, die EACS Empfehlungen legen sich bezüglich einer Nachimpfung mit PPV-23 nicht fest. Zukünftige Studienergebnisse, besonders im Hinblick auf die PNC-13 + PPV-23 Strategie, werden hoffentlich auch mehr Klarheit über Nutzen (oder Nachteil) von weiteren Impfungen bringen. Derzeit scheint eine weitere Impfung mit PPV-23 sinnvoll, wenn der Patient das Alter von 65 Jahren erreicht (und die vorausgehende PPV-23 Impfung mindestens 5 Jahre zurückliegt).

Meningokokken

In retrospektiven Analysen von Ausbrüchen von invasiven Meningokokkeninfektionen in den USA zeigte sich ein 5–13-fach erhöhtes Risiko in HIV-positiven Personen, sodass die ACIP im November 2016 die universelle Impfung gegen Meningokokken ACWY für alle HIV-positiven Personen empfohlen hat (2 Impfungen im Abstand von 2–3 Monaten, gefolgt von einer Boosterimpfung alle 5 Jahre bis zum Alter von 70 Jahren). Diese allgemeine Empfehlung hat bisher in den europäischen Richtlinien keinen Eingang gefunden. Hier wird die Impfung weiterhin nur für Risikopersonen empfohlen, vor allem MSM mit Aufhalten in Großstädten oder in anderen Settings mit hohem Risiko für (auch sexuell übertragbare) Infektionen. Möglicherweise könnte die Meningokokken B Impfung (mit 4 Antigenen) auch einen gewissen Schutz gegen Gonokokken bewirken (1 Studie). Die 2012–13 beobachteten Meningokokkenausbrüche unter MSM in Großstädten in Deutschland, Frankreich und Belgien sind in den letzten Jahren nicht mehr aufgetreten, in den USA wurden weitere Cluster von Meningokokken C Infektionen beschrieben (Kalifornien 2016). In Österreich wurde in den letzten Jahren keine vermehrte Inzidenz bei Männern beobachtet. Laut österreichischem Impfplan sollten

alle Jugendlichen (zumindest einmalig) gegen Meningokokken ACWY geimpft sein – ist dies nicht der Fall, sollte die Impfung bei HIV-positiven Adoleszenten jedenfalls nachgeholt bzw. aufgefrischt werden. Aufgrund der derzeitigen epidemiologischen Situation in Österreich scheint es gerechtfertigt, die Impfung von Erwachsenen im höheren Alter auf Risikopersonen zu beschränken. Für die Meningitis B Impfung gibt es für HIV Infizierte bisher keine speziellen Empfehlungen, aber auch diese Impfung kann für Risikopersonen erwogen werden.

Hepatitis A

Angesichts der derzeitigen europaweiten Ausbrüche von Hepatitis A Infektionen unter MSM sei nochmals auf die spezielle Empfehlung dieser Impfung für diese Risikogruppe hingewiesen. Auch IVDU sollen einen Impfschutz haben. Bei niedrigen CD4 Zahlen können 3 Teilimpfungen zur Grundimmunisierung (0,1,6 Monate) sinnvoll sein, auch Boosterimpfungen nach 10 Jahren werden bei HIV Infektion empfohlen. Die im Sommer 2017 aufgetretenen Lieferschwierigkeiten aller verfügbaren Hepatitis A Impfstoffe dürften mit Jahresende 2017 behoben sein. Leider ist Österreich immer wieder mit Lieferschwierigkeiten von Impfstoffen konfrontiert. Informationen bezüglich alternative Vorgangsweisen finden sich aktuell auf der Web

seite des österreichischen Ministeriums für Gesundheit und Frauen.

Hepatitis B

Die Hepatitis B Impfung mit anschließender HbsAk Titerkontrolle wird für alle HIV-positiven Personen empfohlen. Manche Gesellschaften (z.B. BHIVA) empfehlen primär die Verwendung einer doppelten Dosis von HbsAg (40µg) und eine zusätzliche Impfung bei Grundimmunisierung (4 statt 3 Dosen im Schema 0,1,2,6 Monate). Wird kein Impftiter über 10 IU/L erreicht, soll eine neuerliche Impfserie jedenfalls mit doppelter Dosis durchgeführt werden, bei Titer von 10 bis 100 IU/L kann auch nur eine einmalige Boosterimpfung ausreichen. Ein Titer über 100 IU/L nach Grundimmunisierung entspricht einem guten Impferfolg. Je nach Titer und Immundefizienz können jährliche Kontrollen von HbsAk sinnvoll sein, mit neuerlicher Auffrischungsimpfung wenn Titer unter 10 IU/L abfallen. Auch in Personen mit isolierter HbcAk Positivität wird eine Auffrischungsimpfung empfohlen, da bei bestehender Immunität eine anamnestiche Impfantwort auftreten kann; ansonsten sollte (bei negativer HBV-DNA) eine vollständige Impfserie erfolgen (isolierte HbcAk könnten falsch positiv sein und somit keine Immunität vorliegen).

Übersicht empfohlene Impfungen unter Berücksichtigung der CD4 Zellzahl

Impfung	CD4 Zellzahl <200/µl (15%)	CD4 Zellzahl ≥200/µl (15%)
Influenza	jährlich (quadrivalenter Impfstoff bevorzugt)	
Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Polio	Auffrischung alle 10 Jahre	
Varizella*	kontraindiziert	2 Impfungen im Abstand von 3 Monaten
Zoster	Lebendimpfung kontraindiziert	1 Lebendimpfung möglich ab Alter 50a. Totimpfstoff zu bevorzugen wenn erhältlich (EMA Zulassung 2018 zu erwarten)
MMR*	kontraindiziert	2 Impfungen (Mindestabstand 1 Monat)
HPV	Grundimmunisierung 3 Impfungen (0,2,6-12 Monate). Bei hohem Risiko ohne Altersbegrenzung	
Pneumokokken konjugiert (PNC-13)	1 Impfung	
Pneumokokken Polysaccharid (PPV-23)	1 Impfung (2-) 12 Monate nach PVC13 1 weitere Impfung im Alter von 65 Jahren. Jeweils frühestens 5a nach vorheriger PPV23	
Hepatitis A	Grundimmunisierung 2 Impfungen (0,6 Monate), Auffrischung alle 10 Jahre	
Hepatitis B **	Grundimmunisierung 3 Impfungen (0,1,6 Monate), Auffrischungen nach Titer	
Meningokokken B	bei Indikation 2 Impfungen (Mindestabstand 2 Monate)	
Meningokokken ACWY	(bei Indikation) 2 Impfungen, Mindestabstand 2 Monate. Auffrischung alle 5a (bei fortbestehendem Risiko)	
Gelbfieber ***	kontraindiziert	bei Indikation 1 Impfung (Booster nach 10a erwägen)
Orale Typhus Lebendimpfung	kontraindiziert	Bei Indikation (3 Dosen) möglich und dem Totimpfstoff vorzuziehen

* wenn keine Immunität vorliegt

** Grundimmunisierung evt. mit höherer Antigendosis (40µg). Bei Nichtansprechen 2. Impfserie mit 40µg.

*** immer kontraindiziert bei (Z.n.) hämatologischen Neoplasien oder Thymuserkrankungen



Dr. med. Maria Kitchen

FÄ für spezifische Prophylaxe, Tropenmedizin und Infektiologie
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck

Quellen

www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html

www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx

www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book

www.bmgf.gv.at/home/Impfplan

www.uptodate.com/contents/immunizations-in-hiv-infected-patients

Impfungen bei Immundefekten/Immunsuppression – Expertenstatement und Empfehlungen (2016).
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-016-1033-6>

www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html

MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, et al. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons - Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:1189.

Abkürzungen

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices (USA)	IVDU	intravenous drug users
ART	antiretrovirale Therapie	JE	Japanische Enzephalitis
BCG	Bacille Calmette Guerin	MMR	Masern Mumps Röteln
BHIVA	British HIV Association	MMR-V	Masern Mumps Röteln Varizellen
EACS	European AIDS Clinical Society	MSM	men who have sex with men
EMA	European Medicines Agency	PNC	konjugierter Pneumokokken Impfstoff
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis	PPV	Pneumokokken Polysaccharid Impfstoff
HAV	Hepatitis A Virus	VZIG	Varizella Zoster Immunglobulin
HBV	Hepatitis B Virus	VZV	Varizella Zoster Virus
HPV	Humanes Papillomavirus		

Mit freundlicher Unterstützung von



WORKING ON BEHALF OF
VIV HEALTHCARE IN HIV

Besuchen Sie uns auf www.meettheexperts.at

Das Projekt „Meet the Experts“ ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newslettern zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie. Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.

Impressum: Österreichische Aids Gesellschaft, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien; **Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts:** Leonie Meemken, info@meettheexperts.at; Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden. **Foto:** Ursula Karner

