

Quadrivalente HPV-Impfung für Frauen zwischen 24 - 45 Jahren?

Frage:

Ist ein quadrivalenter Human Papilloma Virus (HPV) Impfstoff (Typen 6, 11, 16, 18) geeignet, sexuell aktive Frauen im Alter von 24 - 45 Jahren vor einer Infektion mit einem relevanten HPV Typ und den Folgeerkrankungen zu schützen?

Hintergrund:

Nachdem Studien die Wirksamkeit eines quadrivalenten HPV Impfstoffes bei sexuell aktiven jungen Frauen zwischen 16 - 26 zeigen konnten, soll die aktuelle Studie untersuchen, ob auch eine Impfung bei Frauen zwischen 25 - 45 Jahren eine Reduktion von HPV Infektionen durch relevante Subtypen und von Folgeerkrankungen bewirkt.

Einschlusskriterien:

- Frauen zwischen 24 - 45 Jahren

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft, Status nach Hysterektomie, aktuelle oder frühere zervikale Erkrankung (einschliesslich zervikale Operation oder Biopsie in den letzten 5 Jahren), Genitalwarzen, HIV Infektion oder geschwächtes Immunsystem.

Studiendesign und Methode:

- Randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie, Follow-up durchschnittlich 2.2 Jahre nach Studienbeginn (gesamte Studiendauer: 4 Jahre)

Studienort:

38 Zentren in Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Philippinen, Spanien, Thailand und USA.

Intervention:

- Die Teilnehmer wurden nach Alter stratifiziert (≤ 34 Jahre und ≥ 35 Jahre) und zur Interventionsgruppe (quadrivalenter HPV [Typen 6, 11, 16, 18] L1 VLP Impfstoff sGardasil/Silgard) oder zu der Placebogruppe randomisiert. Die Impfung fand am ersten Tag sowie nach 2 und 6 Monaten statt.
- In der Per Protocol Analyse (PPE) mussten die Frauen zu Beginn der Studie für den relevanten HPV Typ seronegativ, sowie für die nächsten 6 Monate PCR negativ sein, ausserdem mussten sie alle 3 Dosen innerhalb eines Jahres erhalten haben. Fälle wurden ab Monat 7 gezählt. In die Intention-To-Treat Analyse (ITT) wurden alle Frauen (auch Seropositive) eingeschlossen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten. Fälle wurden ab Tag 1 gezählt.

Outcome:

- Primäre Outcomes:
 - Kombiniertes Endpunkt: Inzidenz einer Infektion über mindestens 6 Monate und äusserliche genitale Erkrankung (zervikale, vulväre oder vaginale intraepitheliale Neoplasie; Adenokarzinom in situ; zervikales, vulvares oder vaginales Karzinom; Genitalwarzen) die durch HPV 6, 11, 16 oder 18 verursacht waren.
 - Eine mindestens sechsmonatige Infektion wurde wie folgt definiert: Diagnose desselben HPV Typs in einem zervikovaginalen oder anogenitalen Abstrich an zwei oder mehr aufeinander folgenden Kontrollen mit einem Abstand von mindestens 6 Monaten; beziehungsweise zervikale oder genitale Erkrankung die mit spezifischer HPV-DNA eines relevanten Typs in einem Abstrich zeitlich assoziiert war. Eine Erkrankung musste mit einer Biopsie bestätigt sein.
 - Eine vollständige gynäkologische Untersuchung fand am ersten Tag und in den Monaten 7, 12, 24, 36, und 48 statt. Untersuchung der externen Genitalien, labiale, vulväre,

perineale, perianale und zervikale Abstriche (Paptest und PCR) fanden sowohl an diesen Daten als auch nach 18, 30, 42 Monaten statt.

Resultat:

- 3819 Patientinnen konnten eingeschlossen werden, 1911 in die Interventionsgruppe und 1908 in die Placebogruppe. Die Frauen waren im Schnitt 34 Jahre alt. 85% der Teilnehmerinnen in der Interventionsgruppe konnten in die PPE-Analyse eingeschlossen werden.
- Ca. 33% der Frauen waren bei Studienbeginn seropositiv für HPV 6, 11, 16 oder 18.
- Über 99% der Frauen waren sexuell aktiv (erster sexueller Kontakt mit 19 Jahren); 67% der Frauen waren verheiratet oder in einer festen Beziehung. Im Schnitt hatten die Teilnehmerinnen bisher 2 Sexualpartner.
- Impfinduzierte HPV Antikörpertiter für die Typen 6, 11, 16, 18 waren ähnlich für die beiden Altersgruppen, wobei die Frauen in der älteren Gruppe eher etwas tiefere Titer hatten. Fast alle Frauen waren nach 7 Monaten serokonvertiert (für alle HPV Typen zusammen >95%) (Ergebnisse basierend auf der PPE Population).
- Per-Protocol-Analyse: In der Interventionsgruppe war die Inzidenz für eine Infektion über mindestens 6 Monate und extragenitaler Erkrankung geringer als in der Placebogruppe (4 Fälle gegenüber 41 Fälle mit einer Wirksamkeit von 91.8%, 95%CI 67.1-99.1 [Altersgruppe 24-34 Jahre] und 88.6%, 95%CI 51.9-98.7 [Altersgruppe 35-45 Jahre]). In der ITT Analyse war diese Wirksamkeit der Impfung nur ein Drittel so gross (30.9%, 95%CI 11.1-46.5).

Kommentar:

- Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass auf Basis der PPE Analyse die Wirksamkeit der quadrivalenten HPV Impfung bezüglich Infektionen über eine Dauer von mindestens 6 Monaten und zervikale und externe Genitallerkrankungen bei Frauen zwischen 24-45 Jahren hoch ist.
- Da bei einer PPE Analyse optimale Rahmenbedingungen angenommen werden, wird der Effekt einer Intervention häufig überschätzt. Dies wird im Vergleich zur ITT Analyse deutlich, deren Ergebnis zwei Drittel tiefer liegt. Dieses Ergebnis entspricht eher der wirklichen Alltagssituation.
- Es ist fraglich, ob die Definition des primären kombinierten Endpunktes sinnvoll ist, besonders auch, weil die Häufigkeit der beiden Ereignisse und der Zeitpunkt des Eintritts sehr unterschiedlich sind. Für Aussagen bezüglich einer manifesten Erkrankung war das Follow-up eher zu kurz.
- Der Sponsor der Studie war in alle Studienphasen primär und aktiv involviert.

Literatur:

Muñoz N. et al: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. Lancet. 2009 Jun 6;373(9679):1949-57. Epub 2009 Jun 1.

Verfasser:

Anne Spaar