



Zur Anwendung des 9-valenten Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV) bei bereits vollständig mit 2- oder 4-valenten Impfstoffen immunisierten Kindern und Jugendlichen

Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ

Dezember 2016

Hintergrund

Die Ständige Impfkommision (STIKO) empfiehlt seit März 2007 die Impfung gegen HPV für Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren mit dem Ziel, die Krankheitslast durch Zervixkarzinom und dessen Vorstufen zu reduzieren (1). Als Nachholimpfung ist sie bis zum Alter von 17 Jahren empfohlen. Dafür standen bislang ein 2-valenter HPV-Impfstoff (Cervarix®, HPV-Genotypen 16 und 18) und ein 4-valenter Impfstoff (Gardasil®, HPV-Genotypen 6 und 11, v.a. Genitalwarzen verursachend, und 16 und 18) zur Verfügung.

Seit Juli 2015 ist der erweiterte Impfstoff Gardasil® 9 zugelassen, welcher nicht nur vor Infektionen durch HPV-Genotypen 6, 11, 16 und 18, sondern zusätzlich auch vor Infektionen durch HPV-Genotypen 31, 33, 45, 52 und 58 schützt. Er ist für Personen ab dem Alter von 9 Jahren zugelassen, die bislang noch nicht mit einem anderen HPV-Impfstoff geimpft wurden. Im Alter von 9-14 Jahren gilt ein 2-Dosen-Impfschema, (0-6 Monate), danach sind 3 Dosen empfohlen (0-2-6 Monate).

Die Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ hat in 2016 die Empfehlung der STIKO (2) unterstützt, eine noch nicht abgeschlossene Impfserie gegen HPV mit dem gleichen HPV-Impfstoff zu komplettieren, mit dem sie begonnen wurde (3). Hier diskutieren wir nun die Frage, inwieweit Personen, die bereits vollständig mit 2- oder 4-valentem HPV-Impfstoff geimpft wurden, von zusätzlichen Impfungen mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff profitieren können.

Epidemiologie

Basierend auf Erhebungen der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC), zusammengefasst in einer Übersichtsarbeit, erkrankten jährlich ca. 34'708 Frauen in Europa neu an einem Zervixkarzinom (4). Davon werden 25'267 (73%) von HPV 16 und 18 Infektionen ausgelöst. Unter Berücksichtigung der 5 zusätzlich im 9-valenten Impfstoff enthaltenen Genotypen 31, 33, 45, 52, und 58 sind 30'890 (89%) potentiell impfpräventabel. Ergänzt man noch andere HPV-assoziierte Malignome bei Frauen wie z.B. Vulva- und Vaginalkarzinome, so sind es 42'090 neue Fälle pro Jahr, davon 31'203 (74%) durch HPV 16 und 18 und 37'347 (89%) durch die im 9-valenten Impfstoff enthaltenen Genotypen. Somit beträgt der mögliche zusätzliche Nutzen betreffend HPV assoziierter Karzinomprävention bei Impfung mit dem 9- im Vergleich zu 2- oder 4-valentem Impfstoff etwa 15%.

Betrachtet man die HPV-Genotypenverteilung bei präkanzerösen Genitalläsionen (intraepitheliale Neoplasien ab Schweregrad, d.h. CIN 2, VIN2 etc.), so sind es von den geschätzt 280'000 bis 540'000 neuen Fällen pro Jahr ca. 47% bzw. 82%, welche durch Genotypen der 2-/4-valenten bzw. 9-valenten Vakzine abgedeckt sind. Partielle Kreuzprotektionen durch 2- oder 4-valente Impfstoffe, wie sie für HPV 31 und 45 gezeigt wurden (5), sind dabei nicht berücksichtigt.

Effektivität und Immunogenität des 9-valenten Impfstoffs

Aufgrund der allgemeinen Verfügbarkeit von HPV-Impfstoffen verbieten sich aus ethischen Gründen plazebokontrollierte Wirksamkeitsstudien, weshalb stattdessen Vergleichsstudien 4-valent versus 9-valente Vakzine durchgeführt wurden. In der größten dieser Studien (6) ergab sich für den kombinierten Endpunkt „HPV Genotyp 31-, 33-, 45-, 52-, oder 58- assoziierte CIN 2/3, Adenokarzinom in situ, Zervixkarzinom, intraepitheliale Neoplasien Grad 2/3 von Vulva und Vagina, und Vulva- und Vaginalkarzinom“ eine Wirksamkeit der 9-valenten Vakzine von 97.4% (95% Vertrauensbereich: 85.0% - 99.9%). Bei den Analysen der einzelnen Endpunkte lagen alle Werte zwischen 93% und 100%.

Die Analyse der gepoolten Immunogenitätsdaten (Mädchen 9-15 Jahre alt, Frauen und Männer 16-26 Jahre alt) ergab für die in beiden Impfstoffen enthaltenen Genotypen 6, 11, 16 und 18 keine Unterlegenheit des 9-valenten im Vergleich zum 4-valenten Impfstoff (7).

Zusätzliche Impfung mit 9-valentem Impfstoff bei bereits mit 2- oder 4- valentem Impfstoff vollständig immunisierten Personen

Zur sequentiellen Anwendung von 9-valentem Impfstoff bei bereits mit 2- oder 4- valentem Impfstoff vollständig immunisierten Personen liegt bislang nur eine publizierte Studie vor (8). In dieser plazebo-kontrollierten Studie erhielten Mädchen und Frauen im Alter von 12-26 Jahren, welche bereits vor mindestens 1 Jahr mit 3 Dosen des 4- valenten Impfstoffs vorgeimpft waren, weitere 3 Dosen des 9-valenten Impfstoffs im 0-2-6 Monate Schema (N=618) oder NaCl-Lösung als Plazebo (N=306). Immunogenität und Verträglichkeit der Impfserie wurden systematisch erfasst. In der Impfstoff-Gruppe war die Rate mit mindestens 1 Lokalreaktion (Juckreiz, Rötung, Schwellung oder Schmerzen an der Injektionsstelle) höher als in der Plazebogruppe (91.1% versus 43.9%), wobei die große Mehrheit sowohl nach Plazebo als auch nach Impfung leicht oder mässig stark ausgeprägt war. Bei den systemischen unerwünschten Reaktionen an den ersten 5 postvakzinalen Tagen war der Unterschied zwischen den Gruppen gering (30.6% versus 25.9%). Die relativ hohe Rate in der Plazebogruppe zeigt, dass es sich hier überwiegend um koinzidierende Ereignisse, v.a Kopfschmerzen, handelte.

Mehr als 98% aller mit 9-valentem Impfstoff zusätzlich 3x geimpften Mädchen und Frauen zeigten gegen alle 9 HPV Typen eine Serokonversion. Für die Analyse der Immunogenität wurden zum Vergleich auch Daten aus einer Studie herangezogen, in welcher Frauen im Alter von 16-26 Jahren erstmals (d.h. ohne 2- oder 4-valente HPV-Impfungen in der Vorgeschichte) mit dem 9-valenten Impfstoff gegen HPV geimpft wurden. Es zeigte sich, dass 1 Monat nach der 3. Dosis des 9-valenten Impfstoffs bei den früher bereits 4-valent geimpften Mädchen und Frauen die mittleren Antikörperwerte gegen HPV 6, 11, 16 und 18 um den Faktor 2-3 höher lagen als bei denjenigen ohne Vorimpfungen. Dies kann als Boosterreaktion nach insgesamt 6 Dosen dieser 4 HPV Typen interpretiert werden. Im

Gegensatz dazu waren die mittleren Antikörperwerte gegen die 5 für alle geimpften Frauen „neuen“ Typen 31, 33, 45, 52 und 58 in der Gruppe der bereits früher HPV Geimpften um den Faktor 1,5-3 *niedriger* als bei den erstmals HPV Geimpften. Der zeitliche Abstand zur letzten früheren 4-valenten Impfung hatten dabei keinen Einfluss auf die Höhe der Antikörperwerte gegen die neuen HPV-Typen. Da bezüglich des in den Impfstoffen enthaltenen Antigens L1 zwischen den HPV Genotypen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 ca. 80% genetische Homologie besteht, interpretieren die Autoren dieses Ergebnis als Folge der so genannten „Antigensünde“. Darunter versteht man die Beobachtung, dass die Immunantwort auf ein neues Antigen, welches dem Immunsystem in ähnlicher Form schon mal präsentiert wurde, beeinträchtigt sein kann. Dennoch ist für die zusätzlich 9-valent geimpften Frauen ein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf Infektionsschutz gegen die 5 neuen HPV-Typen zu erwarten.

Aussagen zur Schutzdauer nach Impfung mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff werden wie bei den bisherigen 2- und 4-valenten Impfstoffen auf Langzeitbeobachtungen bei Geimpften und kontinuierlichen Analysen der Genotypenverteilung von HPV assoziierten Neoplasien und deren Vorstufen in der Bevölkerung beruhen.

Zulassungsaspekte und Stellungnahme der Kommission

Die Verwendung von Gardasil® 9 bei bereits mit anderen HPV-Impfstoffen vollständig geimpften Personen ist bisher nicht zugelassen, aber auch nicht kontraindiziert. Die derzeit fehlende Zulassung wie auch fehlende Empfehlung einer sequentiellen 9-valenten HPV Impfsreihe nach abgeschlossener 2- oder 4-valenten HPV durch die STIKO oder ausländische Impfkommisionen macht die Anwendung in der Praxis schwierig. Die Ärzteschaft muss deshalb bei bereits gegen HPV geimpften Mädchen und Frauen über diese zusätzliche Impfmöglichkeit nicht informieren und aufklären. Bei entsprechenden Anfragen von Frauen oder Mädchen kann man aber auf der Basis der o.g. Studie (7) die Fakten erläutern und bei bestehendem Impfwunsch einer off-label Anwendung zustimmen. Inwieweit die Kosten dafür von der jeweiligen Krankenkasse übernommen werden, muss individuell abgeklärt werden.

Literatur

1. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. Epidem Bull 12/2007
2. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Anwendung des neunvalenten Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV). Epidem Bull 16/2016
3. Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ: Neuer 9-valenter Impfstoff gegen Humane Papillomviren. www.dakj.de
4. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. BMC Cancer. 2012;12:30. doi: 10.1186/1471-2407-12-30.
5. Godi A, Bissett SL, Miller E, Beddows S. Relationship between Humoral Immune Responses against HPV16, HPV18, HPV31 and HPV45 in 12-15 Year Old Girls Receiving Cervarix® or Gardasil® Vaccine. PLoS One. 2015 Oct 23;10(10):e0140926

6. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372:711-72.
7. Gardasil® 9. Fachinformation
8. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, Bautista O, Shields C, Vuocolo S, Luxembourg A. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015; 33:6855-6864

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ:

Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Kommissionssprecher, federführend), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. M. Kinet (Rendsburg), Prof. Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg), Dr. med. Axel Iseke (Münster), Prof. Dr. A. Müller (Bonn)

Korrespondenzadresse:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Manfred Gahr, Generalsekretär

Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-88 |

e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de