

Zervixkarzinom: Die PATRICIA - Studie ist nicht geeignet, den Nutzen der HPV-Impfung zu zeigen

Frage:

Beugt bivalenter Impfstoff Cervarix HPV-Infektionen und CIN2-Läsionen vor?

Hintergrund:

Cervarix ist ein potentieller Impfstoff gegen die onkogenen humanen Papillomviren (HPV) 16 und 18. Beide Virustypen sind mit etwa 70 Prozent der Zervixkarzinome assoziiert. Der Impfstoff ist adjuvantiert mit Lipid A-Derivat (MLP) und Aluminiumhydroxid. Die STIKO empfiehlt die HPV-Impfung für alle Mädchen von 12 bis 17 vor dem ersten Geschlechtsverkehr. Jährlich erkranken in Deutschland ca. 6.500 Frauen am Zervixkarzinom, 1.566 starben im Jahr 2007 daran. Das mittlere Erkrankungsalter ist 50,4 Jahre.

Einschlusskriterien:

- Frauen zwischen 15–25
- Bereitschaft zu adäquater Kontrazeption während Vakzinationszeit
- Intakter Zervix
- Einschluss unabhängig von HPV-DNA-Status, HPV-Sero-Status und Zytologie

Ausschlusskriterien:

- mehr als sechs Sexualpartner
- schwanger oder stillend
- vorherige Kolposkopie
- chronische oder Autoimmun-Erkrankung oder Immundefizienz

Studiendesign und Methode:

Randomisierte kontrollierte doppelt-verblindete Studie

Studienort:

135 Zentren in 14 Ländern (Europa, Nord- und Südamerika, Ostasien und Australien)

Intervention

- Interventionsgruppe: Impfung mit Cervarix nach 0, 1 und 6 Monaten. 18.644 Frauen erhielten mindestens eine Dosis.
- Kontrollgruppe: Hepatitis A-Impfstoff (investigational formula)

Outcome:

- Primärer Endpunkt: Wirksamkeit des adjuvanten Vakzins gegen CIN2+ assoziiert mit HPV16 oder 18 bei Frauen, die zu Studienbeginn und nach 6 Monaten Sero- und DNA-negativ für die HPV-Typen waren
- Sekundäre Endpunkte: 1.) persistierende HPV16 und 18 Infektionen oder weitere onkogene HPV-Typen; 2.) CIN assoziiert mit HPV16 +18 oder anderen onkogenen HPV-Typen; 3.) CIN ungeachtet der HPV-DNA in den Läsionen; 4.) Immunogenität und Sicherheit
- Follow up der Teilnehmerinnen endete nach Ereignis oder 48 Monaten. Alle 6 Monate zervikale Proben für HPV-DNA Typen-Bestimmung. Gynäkologische und zytopathologische Untersuchungen alle 12 Monate. Nach 0, 7 und 24 Monaten Blutuntersuchung auf Antikörper gegen HPV16 + 18 mit ELISA

Resultat:

- Durchschnittlicher Beobachtungszeitraum 34,9 Monate nach 3. Dosis
- Durchschnittsalter bei Einschluss 20
- 96,3% hatten zumindest einen Sexualpartner in den letzten 12 Monaten, TVC-naive 95,5%

- Von 18644 Studien-Teilnehmerinnen hatten anfangs 7003 (37,6%) abnormale Zytologie, waren DNA-positiv für mindestens einen von 14 onkogenen HPV-Typen oder waren Sero-positiv für HPV16 oder 18. 26% hatten oder haben Infektionen mit HPV16 oder 18, Subgruppe TVC-naive 0%.

Resultate einiger Endpunkte im Überblick

Endpunkt		ATP-E: per Protokoll-Analyse*1				TVC: gesamte geimpfte Kohorte				TVC-naive*2			
		Vakzin	Kontr.	RRR*3 ; p-Wert	NNT*4	Vakzin	Kontr.	RRR; p-Wert	NNT	Vakzin	Kontr.	RRR; p-Wert	NNT
CIN2+ mit HPV16/18	n N	4 7344	56 7312	92,9%; <0,0001	141	82 8667	174 8682	52,8%; <0,0001	95	1 5449	63 5436	98,4%; <0,0001	88
CIN2+ unabhängig von HPV-Typ	n N	54 7863	142 7853	61,9%; <0,0001	89	224 8667	322 8682	30,4%; <0,0001	89	33 5449	110 5436	70,2%; <0,0001	71
CIN2+ mit anderen onkog. HPV*5	n N	30 7862	64 7853	53,0%; 0,0004	231	95 8667	139 8682	31,5%; 0,0046	198	15 5449	47 5436	68,2%; <0,0001	170
CIN3+ mit HPV16/18	n N	2 7344	10 7312	80,0%; 0,0221	913	43 8667	65 8682	33,6%; 0,0422	396	0 5449	13 5436	100%; <0,0001	418
CIN3+ unabhängig von HPV-Typ	n N					77 8667	116 8682	33,4%; 0,0058	223	3 5449	23 5436	87,0%; <0,0001	272
Persistierende HPV-Infektion.*6	n N	585 7509	803 7488	28,4%; <0,0001	34	857 8382	1145 8379	26,7%; <0,0001	29				
Kolposkopie-Überweisungen	n N					1107 8667	1235 8682	10,4%; 0,0055	69	354 5449	476 5436	26,3%; <0,0001	44
Zervikale Exzisionen	n N					180 8667	240 8682	24,7%; 0,0035	145	26 5449	83 5436	68,8%; <0,0001	95

*1 Alle drei Vakzin-Dosen bekommen, bei Einschluss normale oder gering gradige Zytologie, Daten für Endpunkte zu Wirkung vorhanden. *2 Normale Zytologie, DNA-negativ für 14 onkogene HPV. *3 RRR: Relative Risikoreduktion. *4 NNT: Number needed to treat. So viele Personen müssen geimpft werden, um den jeweiligen Endpunkt ein einziges Mal zu verhindern. *5 Häufigste non-Vakzin onkogene HPV31, 33, 45, 52, 58. *6 12 Monate persistierende Infektionen mit onkogenen HPV. *7 Antikörper gegen HPV16 + 18

Sicherheit

	N	Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)	Vakzin bezogene SUE	Tod	Medizinisch bedeutsamer Zustand	Beginn Autoimmunerkrankung
Vakzin	9319	701 (8%)	11 (<1%)	9 (<1%)	2960 (32%)	78 (<1%)
Kontrolle	9325	699 (8%)	6 (<1%)	8 (<1%)	3025 (32%)	77 (<1%)

Kommentar:

• Primärer Endpunkt

Die Wirksamkeit von Cervarix gegen CIN2+ assoziiert mit HPV16 oder 18 erscheint mit einer RRR von 92,9% sehr hoch. Trotzdem müssen 141 Frauen geimpft werden, um eine dieser CIN2+-Läsionen zu verhindern. Für die Patientin ist dieser Endpunkt nicht relevant. In der sekundären Auswertung des Endpunktes „Alle CIN3+ unabhängig vom HPV-Status“ liegt die Wirksamkeit bei 33% in der TVC und 87% in der TVC-naive. Auch hier müssen 200 bis 300 Frauen geimpft werden, um ein Ereignis zu vermeiden. CIN3+ ist aussagekräftiger, da sie sich deutlich seltener als CIN2 spontan zurückbilden. Aus CIN1 entwickelt sich zu 1% ein invasives Karzinom, CIN2 zu 5%, CIN3 zu über 12%. HPV-Infektionen geben nicht die Zervixkarzinominzidenz wieder, da nur ein Bruchteil der Infektionen persistiert und später zu Krebs führt. Die meisten Frauen infizieren sich mit HPV im Laufe ihres Lebens. Bei mehr als 90% ist das Virus nach drei Jahren ohnehin nicht mehr nachweisbar.

Weitere Unsicherheit entsteht durch die hohe Drop-out Rate: Von den anfangs 18644 Teilnehmern in der TVC sind nach 30 Monaten noch 14640, nach 36 Monaten 6791 im Risiko. Damit beläuft sich der Drop-out auf ein Vielfaches der gezählten Ereignisse. Für den CIN2+ mit HPV16/18 ist die Differenz der Ereignisse 92, für CIN3+ unabhängig vom HPV-Status 39 und in der (kleineren Kohorte) TVC-naive 20.

- *Studien-Design*

Das ursprüngliche Studiendesign wurde nachträglich 20 Mal abgeändert (s. clinicaltrials.gov). Dies schmälert das Vertrauen in die Validität der Studie. U.a. abweichend vom Protokoll wurde die Auswertung des primären Endpunkts auf Teilnehmerinnen beschränkt, die bei Einschluss in die Studie HPV16- und HPV18-negativ waren. Ferner sind drei Jahre Nachbeobachtungszeit angesichts der langsamen Entwicklung der Erkrankung viel zu kurz. GSK Biologicals hat die Studie finanziert, am Design, der Daten-Interpretation und am Schreiben der Publikation mitgewirkt.

- *Sicherheit*

Es gibt auffällig viele unerwünschte Ereignisse. Da eine Impfung eine Maßnahme an Gesunden ist, müssen Nutzen und Schaden besonders sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Die Alternative zu einer HPV-Impfung ist, so banal es auch klingen mag, *keine* HPV-Impfung zu verabreichen. Deshalb müssen Nutzen und Schaden der Impfung mit einer nicht geimpften Gruppe verglichen werden. In der Kontrollgruppe der PATRICIA-Studie wird jedoch eine Hepatitis-A Impfung mit einem ebenfalls Aluminium-haltigen Wirkverstärker verabreicht. Für eine Nutzen-Schaden-Abwägung ist die PATRICIA-Studie daher ungeeignet.

- *Fazit*

Über die wirksame Verhinderung von Zervixkarzinomen sagt die PATRICIA-Studie nichts aus. Die Nachbeobachtungsdauer von 35 Monaten ist viel zu kurz angesichts der langen Latenzzeit zwischen Infektion und Krankheitsausbruch. Für die unerlässliche Nutzen-Schaden-Abwägung ist die PATRICIA-Studie nicht geeignet. Da nach 48 Monaten auch der Kontrollgruppe das HPV-Vakzin angeboten wurde, sind von dieser Studie keine entscheidenden Erkenntnisse mehr zu erwarten.

Literatur:

Paavonen, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young woman. Lancet 2009;374:301-14

Verfasser:

Eine Einschätzung durch den Journal Club Hamburg-Eimsbüttel.
Moderation: Hans-Hermann Dubben, Institut für Allgemeinmedizin, UKE
Zusammengefasst von Golo Willand, Hans-Hermann Dubben