

HPV-Impfung: vom 3-Dosen- zum 2-Dosen-Schema bei Jugendlichen unter 15 Jahren

Die HPV-Impfung wird in der Schweiz seit 2007 für junge Frauen und Mädchen gemäss einem Impfschema mit 3 Impfdosen empfohlen. Die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) haben aufgrund neuer wissenschaftlicher Ergebnisse die Impfeempfehlungen für die 11- bis 14-jährigen Mädchen angepasst: Neu empfehlen sie für diese Altersgruppe ein Impfschema mit 2 Impfdosen im Abstand von (4–)6 Monaten.

1. EINLEITUNG

Seit dem Jahr 2007 wird in der Schweiz die Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) für Mädchen und junge Frauen durch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) empfohlen [1] und seit Herbst 2008 im Rahmen kantonaler Programme durchgeführt [2]. Das aktuelle Impfschema besteht aus der Gabe von 3 Impfdosen zu den Zeitpunkten 0, 1–2 und 6 Monaten [1].

Die höchste Inzidenz von HPV-Infektionen zeigt sich bei jungen Frauen kurz nach Beginn der Sexualität [3]. Eine Impfung ist vor Infektion mit relevanten Viren am wirksamsten [4]. Deshalb sollte die Impfung vor dem ersten Sexualkontakt stattfinden. Die primäre Zielgruppe der HPV-Impfung sind somit Mädchen im Alter von 11–14 Jahren.

Es wurden in den Jahren seit Beginn der Impfung verschiedene Umfragen bezüglich der Umsetzung der Impfprogramme in den einzelnen Kantonen durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Durchimpfung stark variiert: Gemäss dem Routine-monitoring des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin Zürich lag die Durchimpfung bei 16-Jährigen in der Erhebungsperiode 2009–2010 für eine Impfdosis zwischen 19% und 67% sowie für 3 Impfdosen zwischen 6% und 62% (Teilnahme von 15 Kantonen). Das Erreichen einer hohen Durchimpfung (möglichst 80% der Zielpopulation erhält die nötige Anzahl Impfdosen) ist wichtig, um neue Infektionen und deren Folgeerkrankungen effizient verhindern zu können [5]. Wenn nun der

volle Schutz mit einer geringeren Anzahl Impfdosen erreicht werden kann, hätte dies in verschiedenen Bereichen positive Auswirkungen. Einerseits wäre die angestrebte Durchimpfung der Zielgruppen leichter erreichbar, was zu einer effektiveren Reduktion der Krankheitslast führen würde. Andererseits würde die Impfung pro geimpftes Mädchen günstiger werden und die Gesundheitskosten entlasten.

Aufgrund bisheriger Studienergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass für den Nachweis eines immunologischen Schutzes gegenüber einer HPV-Infektion die spezifischen Antikörper ein guter Parameter sind [6–8]. Des Weiteren spricht bereits der Nachweis spezifischer Antikörper (unabhängig von der absoluten Höhe des Titers) für das Vorhandensein einer Immunität [8]. Neben der Immunantwort sollte untersucht werden, wie wirksam das Impfschema ist, das heisst wie gut es die Infektion mit HPV und die Entstehung von Krebsvorstufen verhindern kann.

Da 9- bis 14-jährige Mädchen in den meisten Fällen noch nicht gegenüber HPV exponiert sind und Zervixabstriche zur Evaluation nicht entnommen werden können, kann die klinische Wirksamkeit der Impfung in dieser Gruppe nicht getestet werden. Deshalb wurde die Wirksamkeit in allen bisherigen Studien in der Altersgruppe der 15- bis 25-Jährigen untersucht und aus dem Vergleich der Antikörpertiter die Wirksamkeit in der Gruppe der 9- bis 14-Jährigen abgeleitet (sogenannte bridging studies). Die bisherigen Studien mit 3 Impfdosen zeigten, dass die Antikörperantwort in

der Gruppe der 9- bis 14-Jährigen ungefähr doppelt so hoch ausfällt, wie in der Gruppe der 15- bis 25-Jährigen [9–12]. Dies deutet darauf hin, dass der Impfschutz in dieser Gruppe mindestens gleich gut wie in der älteren Gruppe ist und bereits 2 Impfdosen für einen ausreichend hohen Antikörpertiter in dieser Altersgruppe genügen.

Im Folgenden werden die bisher veröffentlichten Daten zu dieser Fragestellung dargestellt.

2. IMMUNOGENITÄT UND KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON 2 DOSEN CERVARIX®

1) Bisher wurden Ergebnisse einer randomisierten Studie (RCT) veröffentlicht [13]. Es handelt sich um eine teilverblindete multizentrische Immunogenitätsstudie (non-inferiority-Design), die unterschiedliche Impfstoffdosierungen und Anzahl Impfdosen von Cervarix® vergleicht. Die Studie wurde mit 960 gesunden Mädchen und Frauen zwischen 9 und 25 Jahren durchgeführt, die zu Studienbeginn für die HPV-Typen 16 und 18 seronegativ waren. Der Fokus lag auf dem Vergleich der 9- bis 14-Jährigen (Zielgruppe) und der 15- bis 25-Jährigen (Gruppe, in der die Wirksamkeit nachgewiesen wurde). Die Zielgruppe wurde in Untergruppen aufgeteilt und erhielt 2 Impfdosen Cervarix® mit unterschiedlichen Dosierungen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten, die Vergleichsgruppe erhielt die Impfung gemäss der zugelassenen Dosierung und dem aktuellen Impfschema.

Die Ergebnisse zeigten, dass alle Studienteilnehmerinnen einen Monat nach der letzten Impfung (Monat 7) und nach 24 Monaten seropositiv für HPV-16 und -18 waren. Die Gabe von 2 Impfdosen des zugelassenen Impfstoffes im Abstand von 6 Monaten bei 9- bis 14-jährigen Mädchen war bezogen auf die Antikörperbildung für HPV-16 und -18 nach einem Beobachtungszeitraum von 7 und 24 Monaten nicht inferior zu 3 Dosen des zugelassenen Impfstoffes zu den Zeitpunkten 0, 1 und 6 Monaten bei 15- bis 25-jährigen Frauen (Tabelle 1). Der Antikörperverlauf über 24 Monate war in diesen beiden Gruppen vergleichbar:

Tabelle 1

Beurteilung der Non-Inferiority des 2-Dosen-Schemas mit Cervarix® bei 9- bis 14-Jährigen verglichen mit dem zugelassenen 3-Dosen-Schema bei 15- bis 25-Jährigen (ATP-Kohorte, zu Beginn seronegativ) (adaptiert aus: B. Romanowski et al. [13]).

Antigen	Alter (Jahre)	Impfschema (Impfstoff mit je 20 µg pro Antigen)	n	GMT (95% CI), EU/ml	Vergleich (3-Dosen-/ 2-Dosen-Schema)		
					GMT-Ratio	LL	UL*
Monat 7							
HPV-16	15–25	3 Dosen: Monat 0,1,6	111	10,322 (8,329–12,792)	NA	NA	NA
	9–14	2 Dosen: Monat 0,6	65	11,067 (9,190–13,328)	0.93	0.68	1.28*
HPV-18	15–25	3 Dosen: Monat 0,1,6	114	4,262 (3,572–5,084)	NA	NA	NA
	9–14	2 Dosen: Monat 0,6	64	5,510 (4,646–6,535)	0.77	0.59	1.01*
Monat 24							
HPV-16	15–25	3 Dosen: Monat 0,1,6	101	1,865 (1,505–2,311)	NA	NA	NA
	9–14	2 Dosen: Monat 0,6	64	1,702 (1,416–2,045)	1.10	0.81	1.49*
HPV-18	15–25	3 Dosen: Monat 0,1,6	103	728 (588–900)	NA	NA	NA
	9–14	2 Dosen: Monat 0,6	63	702 (563–876)	1.04	0.75	1.43*

n: Zahl der auswertbaren Teilnehmerinnen in der ATP-Kohorte nach 7 bzw. 24 Monaten; ATP: According to protocol; GMT: Geometric mean titers; EU: ELISA unit; LL/UL: untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (CI); NA: not applicable.

* Non-Inferiority Limit definiert als: obere Grenze (UL) des 95% Konfidenzintervalls der GMT-Ratios <2.0.

Die Titer waren in beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt höher als nach einer natürlichen Infektion (Abbildung). Das Auftreten von Nebenwirkungen und deren Schweregrad war in allen Dosierungsgruppen über einen Zeitraum von 24 Monaten vergleichbar.

Die Autoren schlussfolgern, dass zum aktuellen Wissensstand Cervarix® als 2-Impfdosen-Schema (Impfung mit 0 und 6 Monaten) bei 9- bis 14-jährigen Mädchen über einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten dem etablierten 3-Dosen-Schema bei 15- bis 25-jährigen hinsichtlich der Immunogenität nicht unterlegen ist und gut vertragen wird. Um die Ergebnisse und den Antikörperverlauf über einen längeren Zeitraum zu beobachten, wird diese Studie über einen 5-Jahres-Zeitraum fortgesetzt.

2) Des Weiteren konnte in einer Subgruppenanalyse eines RCT in Costa Rica eine sehr gute Wirksamkeit von Cervarix® zur Verhinderung einer neu aufgetretenen persistierenden Infektion mit HPV-16/18 über 1 Jahr (definiert als 2 positive Tests mit demselben HPV-Typ im Abstand von mehr als 10 Monaten) bei weniger als 3 Impfdosen gezeigt werden. Die Studie dauerte im Schnitt 4,2 Jahre [14].

3. IMMUNOGENITÄT UND KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON 2 DOSEN GARDASIL®

Bis zum aktuellen Zeitpunkt wurden Ergebnisse von einer randomisierten Studie publiziert [9; 17; 18].

Es handelt sich um eine kontrollierte multizentrische Immunogenitätsstudie (RCT, non-inferiority Design). Die Studienpopulation bestand aus 825 gesunden kanadischen Mädchen und Frauen zwischen 9 und 26 Jahren. Die Studie verglich die Gabe von 2 Dosen Gardasil® im Abstand von 6 Monaten bei 9- bis 13-jährigen Mädchen mit der Gabe von 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 2 und 6 Monaten bei 9- bis 13-jährigen Mädchen und 16- bis 26-jährigen jungen Frauen.

Die Ergebnisse zeigten nach einem Follow-up-Zeitraum von 7 Monaten, dass die Antikörper-Titer für HPV-16, -18, -11, -6 nach 2 Dosen bei 9- bis 13-jährigen Mädchen nicht inferior waren verglichen mit 3 Dosen bei 9- bis 13-jährigen Mädchen und 16- bis 26-jährigen Frauen.

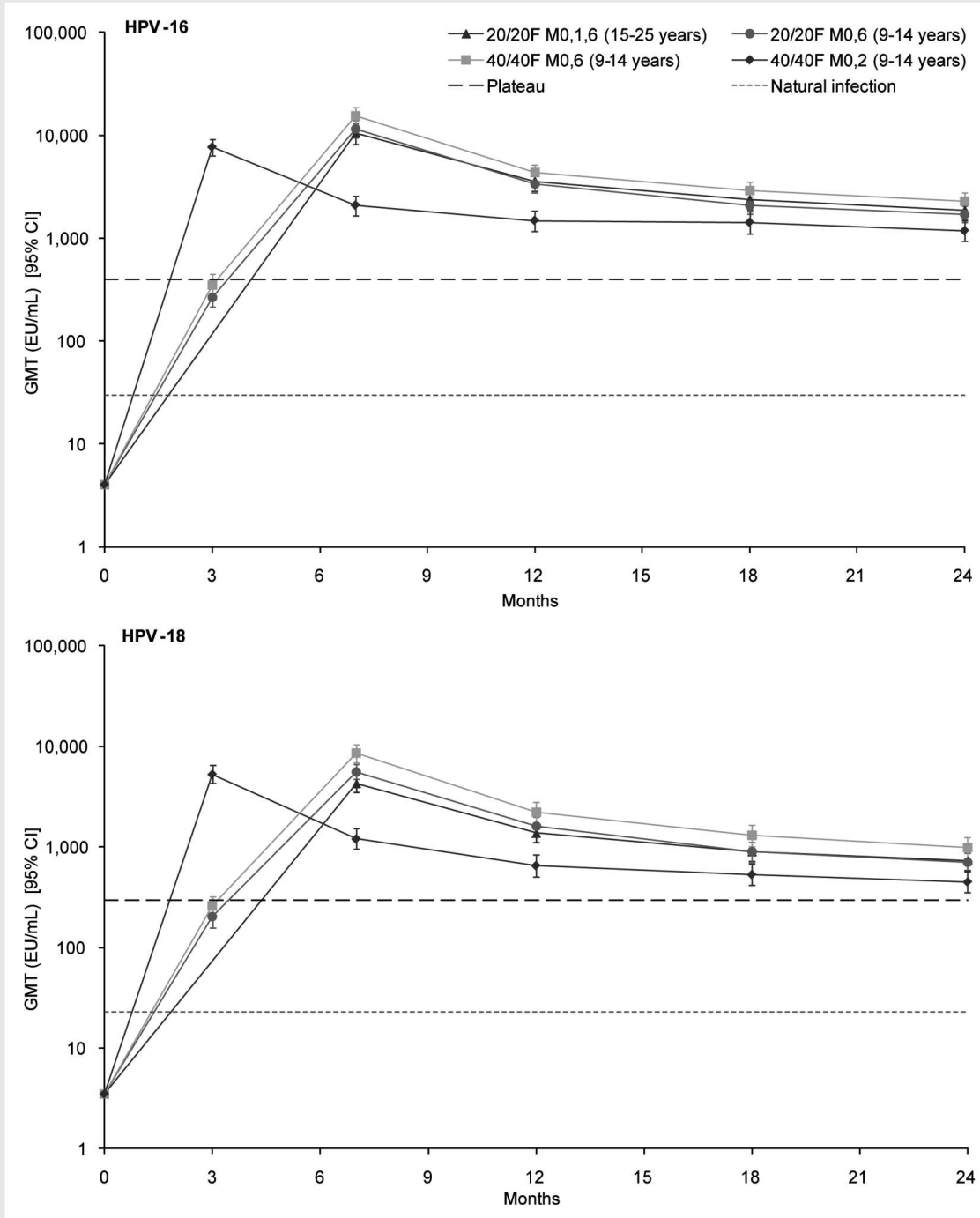
Nach 24 Monaten waren die Antikörper-Titer für HPV-16, -18, -11, -6 nach 2 Impfdosen bei 9- bis 13-jährigen nicht inferior zu den Antikörper-Titern nach 3 Impfdosen bei 16- bis 26-jährigen (Tabelle 2).

4. DISKUSSION

Aktuelle Daten zeigen, dass die HPV-Antikörpertiter nach 2 Impfdosen bei Adoleszenten 1,4- bis 2,1-mal so hoch sind wie nach 3 Impfdosen bei jungen Erwachsenen. Ein 2-Dosen-Schema zu den Zeitpunkten 0 und 6 Monate bei 9- bis 14-Jährigen ist somit dem bisher etablierten 3-Dosen-Schema nicht unterlegen und wird gut vertragen. Die Antikörpertiter sind signifikant höher und persistieren länger, wenn das Intervall vor der 2. Impfdosis ≥ 4 Monate beträgt. Deshalb wäre bei einem einfachen Weglassen der 3. Impfdosis gemäss dem alten Impfschema (Gabe der 2. Dosis nach 1–2 Monaten) der Impfschutz nicht gewährleistet. Die Antikörperkinetik nach 2 Dosen bei Jugendlichen und 3 Dosen bei Erwachsenen ist über einen Zeitraum von 2 Jahren vergleichbar und weist auf die gleiche Persistenz der Antikörper und die erwartete Dauer des Impfschutzes hin. Bei der Hepatitis-B-Impfung wurde aufgrund analoger wissenschaftlicher Erkenntnisse das Impfschema ebenfalls auf 2 Dosen bei Jugendlichen zwischen 11 und 15 Jahren angepasst [19]. Die Wirksamkeit dieser Impfscheemanpassung hat sich in den darauffolgenden Jahren bewährt.

Abbildung

Verlauf der Antikörpertiter für HPV-16 und HPV-18 nach Impfung mit Cervarix® bei zu Beginn seronegativen Studienteilnehmerinnen.



CI: Konfidenzintervall; EU: ELISA unit; GMT: geometric mean titer. Natural infection: GMT bei Personen mit einer abgeheilten Infektion (i.e., 29.8 [28.5–31.1] EU/mL für HPV-16 und 22.7 [21.7–23.7] EU/mL für HPV-18) [15]; Plateau: GMT während der Plateauphase (Monat 45–50) in einer Studie, in der anhaltender Schutz durch eine HPV-16/-18 AS 04-adjuvantierte Impfung bis 6,4 Jahre nach erster Impfdosis gezeigt werden konnte (i.e., 397.8 [344.7–459.1] EU/mL für HPV-16 und 297.3 [258.2–342.2] EU/mL für HPV-18) [16] (aus: B. Romanowski et al., mit freundlicher Genehmigung der Autorin [13]).

Tabelle 2

Non-Inferiority der HPV-Antikörper (Messung mit cLIA) nach Impfung mit Gardasil®: GMT-Ratios (95% CI) nach 7 und 24 Monaten; Vergleich Gruppe 1 (9–13 Jahre) und Gruppe 3 (16–26 Jahre) (adaptiert aus: S. Dobson et al [17; 18]).

	Gruppe 1/Gruppe 3			
	Anti-HPV-16 GMT Ratio (95% CI)	Anti-HPV-18 GMT Ratio (95% CI)	Anti-HPV-6 GMT Ratio (95% CI)	Anti-HPV-11 GMT Ratio (95% CI)
Follow-up 7 Monate Gruppe 1: n = 259 Gruppe 3: n = 310	2.10 (1.62–2.73)	1.84 (1.47–2.31)	2.37 (1.78–3.14)	1.86 (1.53–2.25)
Follow-up 24 Monate Gruppe 1: n = 194 Gruppe 3: n = 203	1.76 (1.4–2.22)	1.46 (1.06–2.01)	1.42 (1.14–1.76)	1.4 (1.13–1.74)

cLIA: Chemiluminescence Immunoassay; GMT: Geometric mean titer; 95% CI: Konfidenzintervall.

Gruppe 1: 9- bis 13-Jährige, 2 Dosen Gardasil® (0, 6 Monate).

Gruppe 3: 16- bis 26-Jährige, 3 Dosen Gardasil® (0, 2, 6 Monate).

Non-Inferiority Limit definiert als: untere Grenze des 95% CI der GMT-Ratios >0.5.

Die Anzahl publizierter Studien zum 2-Dosen-Schema ist noch limitiert. Insbesondere fehlen bisher Daten zum Langzeitverlauf. Es kann deshalb aktuell die Notwendigkeit einer nachträglichen Auffrischimpfung nicht ausgeschlossen werden. Dies betrifft sowohl das Impfschema mit 2 wie auch mit 3 Impfdosen.

Daten zum Kreuzschutz (Schutz gegen im Impfstoff nicht enthaltene HPV-Typen) eines 2-Dosen-Schemas wurden noch nicht erhoben beziehungsweise publiziert. Da der Kreuzschutz jedoch durch die Antikörper gewährleistet wird, ist zu erwarten, dass dieser bei der Impfung von Jugendlichen (2 Impfdosen) nicht wesentlich von dem bei Erwachsenen (3 Impfdosen) abweicht, wenn die Antikörpertiter identisch sind.

In Kanada hat die Provinz British Columbia auf Basis einheimischer Studien [9; 17; 18] bereits seit September 2010 ein 2-Dosen-Schema für 11-jährige Mädchen in das Impfprogramm aufgenommen, mit der Möglichkeit einer nachträglichen Auffrischimpfung, falls nötig. In allen anderen Altersstufen wird weiterhin das 3-Dosen-Schema verwendet. In anderen kanadischen Provinzen werden seit 2008 bevölkerungsbasierte Studien zum 2-Dosen-Schema durchgeführt. Aufgrund der intensiven Forschung und Surveillance werden die dortigen Programme in Zukunft wichtige Erkenntnisse bezüglich des Langzeitschutzes und weiterer Public-Health-relevanter Endpunkte zur HPV-Impfung bereitstellen.

Beide Impfstoffe sind von Swissmedic zum aktuellen Zeitpunkt für

ein 3-Dosen-Schema zu den Zeitpunkten 0, 1–2 und 6 Monaten zugelassen. Ein Antrag für die Zulassung des 2-Dosen-Schemas von den Firmen wurde bisher noch nicht bei Swissmedic eingereicht.

5. EMPFEHLUNGEN UND SCHLUSSFOLGERUNGEN VON EKIF UND BAG

Unter Berücksichtigung:

- dass die Antikörperantwort einen Monat nach Impfung von Jugendlichen vor dem 15. Geburtstag mit 2 Dosen und von Erwachsenen mit 3 Dosen vergleichbar ist (unmittelbarer Impfschutz);
 - dass die Aufrechterhaltung vergleichbarer Antikörpertiter 24 Monate nach der Impfung von Jugendlichen vor dem 15. Geburtstag mit 2 Dosen und von Erwachsenen mit 3 Dosen vergleichbar ist (Langzeitimpfschutz);
 - der positiven Erfahrungen mit dem 2-Dosen-Schema bei der Hepatitis-B-Impfung von Jugendlichen;
 - des Anliegens, keine Impfdosis zu empfehlen, deren Unerlässlichkeit nicht nachgewiesen ist (ethischer Aspekt);
 - der zu erwartenden positiven Auswirkungen des verringerten 2-Dosen-Schemas auf die Impfcompliance (Akzeptanz der Impfung) und auf eine frühe Impfung (3-Dosen-Schema ab 15 Jahren);
 - der positiven Auswirkungen auf die Kosten des Impfprogramms (Reduktion der Kosten für Impfstoffe und Impfkosten um 33%);
- empfehlen die EKIF und das BAG für die HPV-Impfung ein Schema

mit nur 2 Impfdosen im Abstand von (4–)6 Monaten, wenn die erste Impfdosis vor dem 15. Geburtstag verabreicht wird. Die 3. Impfdosis kann für eine allfällige Auffrischimpfung verwendet werden, wenn sich diese in der Zukunft als notwendig erweisen sollte. Die Empfehlung für diese «off-label»-Anwendung beruht auf dem neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Für junge Frauen ab dem 15. Geburtstag bleibt das Impfschema mit 3 Impfdosen unverändert. ■

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 031 323 87 06

Literatur

1. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen, Arbeitsgruppe HPV. Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV). Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2008.
2. Bundesamt für Gesundheit. Die HPV-Impfprogramme in der Schweiz: eine Synthese von 2007 bis 2010. Bull BAG 2010; 43: 949–53.
3. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. Br J Cancer 2011; 105: 28–37.
4. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2011; 9 November: 1–11.

5. Schiffman M, Wacholder S. Success of HPV vaccination is now a matter of coverage. *Lancet Oncol* 2011; 9 November: 1–2.
6. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69: 3959–63.
7. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11553–7.
8. Day PM, Kines RC, Thompson CD, et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe* 2010; 8: 260–70.
9. Kraiden M, Cook D, Yu A, et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive luminex assays in a two-versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 418–23.
10. Dessy FJ, Giannini SL, Bougelet CA, et al. Correlation between direct ELISA, single epitope-based inhibition ELISA and pseudovirion-based neutralization assay for measuring anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibody response after vaccination with the AS04-adjuvanted HPV-16/18 cervical cancer vaccine. *Hum Vaccin* 2008; 4: 425–34.
11. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis* 2007; 196: 1153–62.
12. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564–71.
13. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared to the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011; 7: 1–13.
14. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1–8.
15. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70.
16. Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009; 374: 1975–85.
17. Dobson S, Dawar M, Scheifele D, et al. Are 2 doses of HPV vaccine adequate in girls? 25th International Papilloma conference (IPC); 2009 May 4–8; Malmo, Sweden; [abstract].
18. Dobson S, Dawar M, Kollmann T, et al. A two dose HPV vaccine schedule in girls: Immunogenicity at 24 months. 26th International Papilloma conference (IPC); 2010 July 3–8; Montréal, Canada; P-690.
19. Bundesamt für Gesundheit. Alternatives Impfschema für Jugendliche. Hepatitis-B-Impfung. *Bull BAG* 2000; 44: 852.