

**Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery**  
Fowler GV et al. *JAMA* 2013; 309 (13):1368-1378

### Hintergrund

- Infektionen mit *Staphylococcus aureus* nach Sternotomie haben eine hohe Morbidität und Mortalität. Ein sicherer Impfstoff, welcher Schutz gegen einen Großteil der *S. aureus*-Stämmen in der postoperativen Phase bieten würde, wäre ein wichtiger medizinischer Fortschritt.
- Ein neuartiger Impfstoff (V710; Merck Sharp & Dohme Corp) gegen die *S. aureus* (0657nl Eisenoberfläche Determinante B (IsdB) hat im Tier-Modell eine protektive und bei gesunden Probanden eine immunogene Wirkung gezeigt. Erhöhte Antikörper-Reaktionen blieben für mindestens 1 Jahr nach der Impfung bei den meisten Patienten bestehen.

### Studienziel

- Das Ziel der aktuellen Phase 2b / 3-Studie war die Wirksamkeit und Sicherheit einer präoperativ verabreichten Impfung mit lyophilisierten V710 ohne Adjuvans bei Herz-thoraxchirurgischen Patienten nach Sternotomie in der Verhinderung von schwerwiegenden *S. aureus* Infektionen zu prüfen
- Der primäre Endpunkt war zu zeigen, ob eine einzelne Dosis von V710 Impfstoff zwischen 14 und 60 Tage vor der Operation die Rate an postoperativen *S. aureus* Bakteriämie und / oder tiefen Wundinfektionen am 90. postoperativen Tag um mindestens 20% im Vergleich zu Placebo reduzieren kann.
- Sekundärer Endpunkt war die Reduktion von allen invasiven oder postoperativen Wundinfekten (SSI) mit *S. aureus* am 90. postoperativen Tag.
- Im weiteren wurde das Nebenwirkungsprofil einer Einzeldosis des V710 Impfstoff und die Immunogenität des Impfstoffes beurteilt

### Patienten und Methoden

- Eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo kontrollierte, internationale Studie.
- Einschlusskriterien: Patienten im Alter ab 18 Jahre mit Herz-Thorax-chirurgischem Eingriff mit einer vollen medianen Sternotomie innerhalb 14 bis 60 Tage nach der Impfung. Patienten wurden für 360 Tage nach der Operation nachverfolgt.
- Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, Stillen, fieberhafte Erkrankung in den vorangegangenen 48 Stunden, Immungeschwächte, instabil, kürzlich verabreichter anderer Impfstoff, Zirrhose, Blutungsneigung, Nierenversagen, Dialyse, oder Anamnese von iv-Drogenkonsum in den letzten 5 Jahren.
- Die Teilnehmer wurden 1:1 (**Figure 1, Seite 1370**) randomisiert. Patienten erhielten eine präoperative Antibiotikaphylaxe neben anderen üblichen präoperativen Maßnahmen.
- Falldefinitionen: nosokomiale Infektionen wurden gemäss den CDC-Definitionen klassifiziert (BSI, postoperative sternal Wundinfekt, postoperative Mediastinitis)

### Statistik. Efficacy, Safety und Immunogenitäts Analysen

- Studien zur Wirksamkeit basierten auf einer modifizierten Intention-to-treat (ITT) Analyse. Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde definiert als relative Risikoreduktion im Auftreten eines „Endpunktes“ in der Impfgruppe im Vergleich zur Placebogruppe.
- Die Nebenwirkungen wurden als *probably, possible, oder definitiv* „vaccine-related“ klassifiziert. Umfassende post hoc Safety-Analysen wurden durchgeführt (ausdrückt als pro 100 Personen-Jahre des Follow-up). Patienten mit mehreren Nebenwirkungen wurden nur einmal in einer bestimmten Kategorie gezählt. Die Risiko Differenz zwischen dem V710 und Placebo-Gruppen wurden nach der Methode von Miettinen und Nurminen berechnet.
- Blutproben wurden von allen Patienten gerade vor der Impfung gesammelt, zum Zeitpunkt der Hospitalisation und am postoperativen Tag 45 und 90 (in einer vorgewählten Untergruppe von Patienten wurden weitere Proben an den postoperativen Tagen 180, 270 und 360 gesammelt).

### Resultate

- Die Studie wurde vom 12. Dezember 2007 bis 19. August 2011 durchgeführt an 165 Standorten in 26 Ländern auf 5 Kontinenten. Vom Data Monitoring Committee wurden nach der ersten Zwischenauswertung im Januar 2010 keinerlei Bedenken geäußert. Nach der zweiten Zwischenauswertung am 8. April 2011 empfahl das Data

Monitoring Committee keine weiteren Patienten in die Impfgruppe einzuschließen aufgrund der Sorge einer möglicherweise höheren Rate von Mortalität und Multiorganversagen bei den V710 Impfstoffempfängern im Vergleich zu der Placebogruppe. 7983 Teilnehmer waren geimpft worden. Baseline-Charakteristika in beiden Gruppen war vergleichbar (**Tabelle 1, Seite 1373**).

- **Efficacy**

In der primären modifizierten ITT -Analyse war der V710 Impfstoff nicht signifikant wirksamer als Placebo in der Verhinderung des vorgegebenen kombinierten Endpunkt (**Tabelle 2, Seite 1374**). Event-Rate 2,6 [ 95% CI, 1,6-4,0 ] vs 3,2 [ 95% CI, 2,1 bis 4,7 ] pro 100 Personen-Jahre, was einem relative Risiko von 0,81 ( 95% CI, 0,44-1,48 ) entspricht

- **Safety**

In der V710 Impfstoffgruppe zeigten sich häufiger unerwünschte Nebenwirkungen während den 14 Tage nach der Impfung, vor allem an der Injektionsstelle 19,2% vs 9,1% (**Tabelle 3, Seite 1375**). Die Raten der vaccine-related systemischen Nebenwirkungen, schwere Nebenwirkungen und präoperative Todesfälle unterschieden sich zwischen der Impfstoff und Placebo Gruppe nicht signifikant. MOV war signifikant häufiger in der Impfstoff-Gruppe (p=0.04). Deutlich mehr Patienten mit postoperativen S. aureus Infektionen starben in der Impfstoff-Gruppe V710 (15 Todesfälle) als in der Placebo-Gruppe (4 Todesfälle), was jeweils eine Sterblichkeitsrate von 23,0 und 4,2 pro 100 Personenjahre. MRSA Tod: 17/ 0 (Placebo) vs 24/8 ( V710) (**Tabelle 4, Seite 1375**).

- **Immunogenität**

Anti- IgG -Titer IsdB zum Zeitpunkt der Operation in V710 Impfstoffempfängern waren höher als die Ausgangswerte, was die Immunogenität des Impfstoffes anzeigt. Anti- IgG-Spiegel (IsdB) erreichten am 45. postoperativen Tag einen „Peak“ mit danach Abfall.

## **Diskussion**

- Die Entwicklung eines sicheren und wirksamen Impfstoffs gegen schwere S aureus Infektionen in Populationen mit hohem Risiko wäre ein großer Schritt vorwärts aber weiterhin eine ungelöste Herausforderungen.
- Eine frühere Impfstoff: StaphVAX (mit S aureus Typen 5 und 8 Kapselpolysaccharide konjugiert rekombinanten Pseudomonas aeruginosa Exotoxin A) zeigte eine begrenzt kurzfristigen Schutz gegenüber S aureus-Bakteriämien zu haben, jedoch eine größere klinische Studie später konnte keinen Nutzen zu demonstrieren.
- Die Impfung mit V710 ergab konsistente humorale Reaktionen, deshalb ist die mangelnde Wirksamkeit nicht aufgrund einer mangelhaften IgG-Spiegel Erhöhung zu erklären.
- Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht signifikant in den beiden Gruppen. Aber die postoperative Sterblichkeit der Patienten, welche den S. aureus -infizierten V710 Impfstoff erhalten haben, war deutlich höher als in der Placebogruppe. In der zweiten Zwischenauswertung wurden Multiorganversagen in der postoperativen Phase auf den Impfstoff V710 zurückgeführt. MRSA-Infektionen waren häufiger in der Gruppe V710 als die Placebo-Gruppe und könnten möglicherweise zum Teil die höhere Sterblichkeit unter V710 Empfänger erklären.

Die Rolle der humoralen Immunität beim Schutz gegen S. aureus ist unvollständig verstanden. Nach Beendigung der Studie hat sich die potenzielle Rolle von cellmediated Immunität für den Schutz gegen S. aureus -Infektionen zunehmend Aufmerksamkeit gewonnen.

Zusammenfassend hat die Verwendung des V710 Impfstoff gegen S. aureus die die Rate der schweren postoperativen S aureus-Infektionen im Vergleich zu Placebo nicht reduzieren können. Im Gegenteil wurde sogar einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit der S aureus-Infektionen beobachtet. Mit den Resultaten dieser Studie kann dieser Impfstoff für die hier untersuchte Patientepopulation nicht empfohlen werden.