

Long-Term Efficacy of a Hepatitis E Vaccine

Jun Zhang, Xue-Feng Zhang, et al., NEJM, 5. March 2015, 372:914-922

Hintergrund

Hepatitis E Virus (HEV) als Ursache einer akuten Hepatitis ist weltweit häufig. Epidemiologisch können zwei verschiedene Patterns unterschieden werden: (i) Genotyp (GT) 1/2 in Ressourcenlimitierten Ländern, waterborne, Setting outbreak oder sporadische Fälle, hohe Mortalität vor allem bei Schwangeren. (ii) GT 3/4, Transmission von Tier auf Mensch, weltweit.

Inzidenz für GT1 (in Endemiegebiet) ca. 3 Mio Fälle/y, 70'000 Todesfälle. Burden of disease in westlichen Ländern unklar.

Klinischer Verlauf: akute Hepatitis, nur bei Immunsuppression chronische Fälle, schwere Verläufe bei Schwangeren, im hohen Alter und bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Case fatality rate 1-3%, bei Schwangeren 5-25%. Extrahepatische Manifestationen in Europa beschrieben (GT3).

Eine Impfung würde im outbreak setting u.U. von Nutzen sein. Deren Entwicklung ist durch die Tatsache erleichtert, dass alle Genotypen zum gleichen Serotypen gehören.

Short-term efficacy wurde bisher für 2 Impfungen nachgewiesen (GSK und Xiamen Inovax Biotech) →

Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. Zhu FC, et al., Lancet 2010. Je 50'000 Teilnehmer, in den 12 Monaten nach letzter Impfdosis erkrankten 15 Teilnehmer in der Placebo-Gruppe vs. 0 in der Impfgruppe an HEV. Efficacy nach 3 Dosen war 100.0%. AE nur wenige und mild. Keine vaccination-related serious adverse events. Die Daten führten zur Zulassung in China im 2011.

Mittels dieser Studie werden nun Daten zur long-term efficacy publiziert (Prävention einer HEV-Infektion, Sicherheit, Immunogenität und Immunpersistenz)

Methoden

Population

- Extended follow-up Studie zu short term efficacy-Studie (Lancet, 2010). Eingeschlossen wurden 2007 112'064 gesunde Erwachsene (16-67 Jahre alt). Ausschlusskriterium war Schwangerschaft.
- Follow-up für total 54 Monate (nach 19 Monaten follow up in erster Studie).
- Teilnehmende aus 11 Städten mit ca. 410'000 Einwohner, GT4 prädominant vorkommend (Provinz Jiangsu, im Osten der Volksrepublik China, am Gelben Meer gelegen, im Mündungsbereich des Jangtsekiang)

Design

- Siehe Figur 1
- Impfung (30 mcg recombinant truncated genotype 1 HEV capsid protein expressed in E.coli oder Hepatitis B-Impfung) zum Zeitpunkt 0, 1 und 6 Monate.
- Blutentnahme in 2 Städten durchgeführt zum Zeitpunkt 0, 7, 13, 19, 31, 43 und 55 Monate für Testung gegen HEV-IgG.
- Vd auf Hepatitis: Schulung der Studienteilnehmenden. Arztbesuch im Falle von Gelbsucht, Anorexie, Müdigkeit, epigastrische Schmerzen. Bestimmung der ALAT, falls Erhöhung um 2.5-Fache über obere Norm → akute Hepatitis. Dann auch Testung von HEV-IgM, HEV-RNA, HEV-IgG (Titeranstieg um 4-faches).
- Labormethoden: ELISA Wantai, IgG-AK quantitativ in WHO-Units gemessen.
- Review der Spitalakten und Todesregister um Studienteilnehmende zu identifizieren.

Statistik

- Per-protocol: 3 Dosen erhalten, Zeitpunkt Monat 7-54, intention-to-treat: minimal 1 Dosis erhalten, Zeitpunkt Monat 7-54. modified intention-to-treat: minimal 1 Dosis erhalten, baseline bis Monat 54

Resultate

- follow-up nach der initialen Studie bis zum Zeitpunkt 54 +/- 4.2 Monate
- Loss of follow up (Appendix table S1)
Zeitpunkt Monat 55: 55'240 / 55'185 (von 56'302 / 56'302)

Efficacy (Fig.2/Tab.1)

- 60 HEV-Fälle (23 in 1. Studie und 37 in follow-up). 7 in Impfgruppe (3x3Dosen, 1x2Dosen, 3x1Dosis) und 53 in Kontroll-Gruppe.
- Klinisch milde bis moderate Erkrankung, keine Todesfälle.
- Laborchemisch Nachweis einer höheren Avidität bei akuter HEV-Infektion bei St.n. Impfung
- 29 x Sequenzierung → 26xGT4, 3xGT1.
- Tab.2: Vaccine-Efficacy: Zeitraum 19- 54 Monate 80%

Immunantwort (Fig.3) → bestimmt bei 5567 Teilnehmenden

- Seropositivität: in Impfgruppe waren 52% bei base-line negativ, bei diesen Serokonversion nach Impfung in 99%, nach 54 Monaten waren bei 87% noch Antikörper messbar.
- IgG-Konzentration vor und nach Impfung: je mehr Dosen, desto höher Konzentration.

Safety

- Kein serious adverse event

Diskussion/Limitationen

- Schutz gegen Hepatitis E mittels Impfung bis 4.5 Jahre nach erster Dosis
- Immunantwort in Teilnehmer mit und ohne vorheriger Immunität
- Keine wesentlichen adverse events
- Immunantwort in Gruppe mit 2 Impfdosen nur unwesentlich kleiner, evt. auch Schema mit 2 Impfdosen denkbar.

- Im Prinzip nur Schutz gegen GT4 bewiesen
- Keine geplanten Verlaufsuntersuchungen (somit evt. nicht alle HEV erfasst)
- Kein Einschluss von Risikopopulation (Schwangere, Immunsupprimierte) und auch nicht von Kindern
- Präzise Daten zum Disease-burden sind unabdingbar, um den Stellenwert einer Impfung festzulegen
- Aktuell am ehesten Einsatz im Rahmen eines Outbreaks