

Erkrankungen durch humane Papillomviren

Quo vadis HPV-Impfung?

Diseases Caused by Human Papilloma Viruses
Quovadis Vaccination?

Autoren

U. Zollner¹, T. F. Schwarz²

Institute

¹ Universitäts-Frauenklinik Würzburg
² Zentrallabor und Impfzentrum, Stiftung Juliusspital Würzburg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256645>
Akt Dermatol 2011; 37:
243–248 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Erstveröffentlichung in:

DMW – Deutsche Medizinische
Wochenschrift 2011; 136:
1067–1072

Korrespondenzadresse

PD Dr. Ursula Zollner
Universitäts-Frauenklinik
Würzburg
Josef-Schneider-Str. 4
97080 Würzburg
zollner_u@
klinik.uni-wuerzburg.de

Zusammenfassung

▼
Humane Papillomviren können die Haut infizieren und sowohl gut- als auch bösartige Tumoren induzieren. HPV 6 und 11 sind die Ursache von bis zu 90% der Genitalwarzen. Fast jedes Zervixkarzinom ist mit HPV assoziiert. HPV 16 und 18 induzieren bis zu 70% der zervikalen Neoplasien. Die HPV-Impfung ist eine international anerkannte Routineimpfung, die laut STIKO für alle Mädchen von 12–17 empfohlen wird. Sie birgt die Chance, ca. 70% der Zervixkarzinome und ca. 50% der Vorstufen zu verhindern. Umfangreiche Studien zeigen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden verfügbaren Impfstoffe. Gardasil® richtet sich gegen HPV 6, 11, 16 und

18, Cervarix® gegen HPV 16 und 18. Durch die tetravalente HPV-Impfung können mehr als 90% der Genitalwarzen verhindert werden. Die bivalente HPV-Vakzine weist durch die Kreuzprotektion (gegen 16, 18, 31, 33, 45) einen breiten Schutz vor höhergradigen CIN-Läsionen auf. Die Herstellung von VLPs stellt eine innovative Technologie in der Impfstoffproduktion dar. Eine Vergleichsstudie der beiden Impfstoffe ergab eine signifikant höhere Immunität bei Cervarix®. Die jährliche Krebsfrüherkennungsuntersuchung bleibt essentiell als sekundäre Präventionsmaßnahme. Im internationalen Vergleich ist die HPV-Impfrate in Deutschland niedrig. Persönliche Beratung und Empfehlung sind maßgebliche Kriterien für die Impfscheidung.

Humane Papillomviren

▼
Humane Papillomviren sind kleine doppelsträngige DNA-Viren. Bisher sind mehr als 100 Typen des humanen Papillomvirus (HPV) bekannt, die die Epithelzellen der Haut und Schleimhäute des Menschen infizieren können. Papillomviren können bei den infizierten Hautzellen ein tumorartiges Wachstum hervorrufen, was meist gutartig ist und zur Warzenbildung führen kann. Diese HPV-Typen werden als Niedrigrisiko-Typen bezeichnet. Im Gegensatz dazu gibt es HPV-Typen mit hohem onkogenem Potenzial, die sogenannten Hochrisiko-Typen. Insgesamt können etwa 30–40 Typen die Anogenitalregion infizieren, ca. 15–20 Typen davon können die Entstehung von Zervixkarzinomen auslösen. Die Art der Infektion hängt überwiegend vom Genotyp ab.

HPV ist das weltweit am häufigsten sexuell übertragene Virus. Die Übertragung erfolgt meist im Jugendalter durch Kontaktinfektion beziehungsweise Schmierinfektion bei den ersten Sexualkontakten, hauptsächlich über Hautkontakt oder

ungeschützten Sexualverkehr. Durch die Verwendung von Kondomen lässt sich das Risiko einer HPV-Infektion deutlich senken, aber nicht gänzlich verhindern [26]. Dies liegt daran, dass es sich bei der HPV-Infektion nicht um eine klassische Geschlechtskrankheit handelt, sondern um eine Kontaktinfektion, wodurch auch Körperstellen außerhalb des durch das Kondom geschützten Bereichs als Infektionsquelle dienen können. 90% der Virenübertragungen bleiben jedoch folgenlos. Kommt es zur Infektion, heilt diese in den meisten Fällen innerhalb von Monaten bis hin zu anderthalb Jahren ab.

Bei Frauen unter 30 Jahren liegt die Infektionsrate bei bis zu 25%. Man geht davon aus, dass 50–80% aller Frauen mindestens einmal in ihrem Leben eine HPV-Infektion durchmachen. Da die generelle Immunitätslage der Frau hierbei eine wichtige Rolle spielt, haben Raucherinnen ein höheres Risiko. Weltweit sind 5–10% aller Krebserkrankungen HPV-bedingt. 1–3% der Infektionen entwickeln sich zu einem bösartigen Tumor. Voraussetzung ist eine anhaltende Infektion. Fast alle

bösartigen Gebärmutterhalstumore sind mit einer HPV-Infektion assoziiert [13]. Von diesen werden 70% durch HPV 16 oder 18 ausgelöst.

Einige Erkrankungen, die durch bestimmte HP-Viren ausgelöst werden, lassen sich durch eine Impfung verhindern. Die Impfung sollte möglichst in der frühen Adoleszenz noch vor dem ersten Sexualkontakt erfolgen. In diesem Alter sind die Jugendlichen am besten durch ihre Hausärzte erreichbar, da sie meist nicht mehr zum Kinderarzt gehen und noch nicht bei einem Gynäkologen waren. Die ständige Impfkommision (STIKO) empfiehlt schon seit 2008 eine generelle Impfung gegen HPV für adoleszente Mädchen – diese Empfehlung wird jedoch bis heute nur sehr zögerlich umgesetzt.

Humane Papillomviren können die Epithelzellen der Haut und der Schleimhäute infizieren und ein tumorartiges Wachstum hervorrufen. Von den bisher mehr als 100 bekannten Subtypen sind 15–20 Typen in der Lage, ein Zervixkarzinom zu induzieren. Bei einzelnen dieser HPV-Typen kann eine Impfung die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs verhindern.

Kondylome

Große Bedeutung im gynäkologischen Bereich haben die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Verantwortlich für die sogenannten Feigwarzen (*Condylomata accuminata*) sind HPV-low-risk-Typen, v. a. HPV 6 und 11 (90%). Etwa 1–2% der sexuell aktiven Bevölkerung haben sichtbare Kondylome. Darüber hinaus weisen ca. 5–10% subklinische HPV-assoziierte Läsionen im Anogenitalbereich auf, die mit bloßem Auge nicht zu erkennen sind und in der Regel nicht diagnostiziert werden. Die Inkubationszeit beträgt Wochen bis Jahre. Es handelt sich um eine Kontaktinfektion durch Hautkontakt, evtl. auch durch Gegenstände. Kondylome können am äußeren Genitale, am Anus, aber auch in der Scheide oder an der Portio lokalisiert sein. Sie sind per se nicht gefährlich, können aber durch das wuchernde Wachstum äußerst unangenehm sein und Symptome wie Brennen, Jucken und Schmerzen verursachen. Man schätzt ca. 57 000 Neuerkrankungen pro Jahr (700/100 000 Einwohner) bei steigender Inzidenz. Therapeutisch kommt eine medikamentöse oder eine operative Therapie (Laser) in Betracht. Spontanremissionen kommen bei ca. 30% aller Fälle vor.

Zervixkarzinom

Zahlen und Fakten

Das Zervixkarzinom ist weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Die Inzidenz unterscheidet sich weltweit erheblich. Sie liegt in Finnland bei 3,6 und in Kolumbien bei 45 pro 100 000 Frauen pro Jahr. 80% der Fälle treten in Entwicklungsländern auf. Ursache hierfür sind vor allem mangelhafte Vorsorgeuntersuchungen sowie ungenügende Aufklärung. In Deutschland kommt es zu etwa 6500 Neuerkrankungen und 2000 Todesfällen pro Jahr. Das Zervixkarzinom wird am häufigsten im Alter von 45–55 Jahren diagnostiziert. Vorstufen können schon bei 20–30-jährigen Patientinnen auftreten. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms sank in den letzten 25 Jahren um 14 Jahre. Histologisch handelt es sich meist um Plattenepithelkarzinome. 70% aller Zervixkarzinome werden durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit über alle Stadien beträgt 60%, für das Stadium FIGO I liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 85–90%. Risikofaktoren

wie Rauchen, genitale Infektionen und Multiparität sind schon lange bekannt.

Entstehung des Zervixkarzinoms

Die Zervix besteht aus Zylinder- und Plattenepithel, das die Ektozervix bedeckt. Die Stelle, an der beide Epithelarten aufeinandertreffen, wird als Transformationszone bezeichnet. Diese Zone verschiebt sich im Laufe des Lebens mehrmals. Bei Kindern befindet sie sich im endozervikalen Kanal; bei Frauen im gebärfähigen Alter verlagert sich die Zone auf die Ektozervix und setzt so das Zylinderepithel dem sauren Milieu der Vagina aus. Durch Metaplasie kommt es zum Ersetzen des Zylinderepithels durch Plattenepithel.

Die Transformationszone stellt sich als besonders anfällig für eine HPV-Infektion dar. Durch kleinste Verletzungen kann HPV in das Gewebe eindringen und Zellen infizieren [7]. Nach dem Einbau von Virus-DNA in die DNA der Wirtszelle kann es zu Veränderung des genetischen Programms der Zelle kommen, was zu einer ungebremsten Zellvermehrung und somit zur Entwicklung bösartiger Tumore führen kann. Nach einer Infektion können Papillomaviren oft jahrelang inaktiv bleiben. Von leichten Veränderungen am Gebärmutterhals (zervikale intraepitheliale Neoplasie, CIN Grad I, in 60% reversibel) bis hin zu hochgradigen Veränderungen (CIN III, Ca in situ, in 30% reversibel) und zum Zervixkarzinom dauert es Jahre bis Jahrzehnte. Das Zervixkarzinom ist somit eine seltene Komplikation einer häufigen Infektion [1]. Eine persistierende HPV-Infektion (> 18 Monate) ist Voraussetzung für die Krebsentstehung und steigert die Wahrscheinlichkeit, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, um den Faktor 300. Frauen mit einer HPV-Persistenz von über 2 Jahren haben ein 800-fach höheres Risiko, CIN-II/III-Läsionen zu entwickeln [12]. Das 10-Jahres-Risiko für eine CIN II und darüber (CIN II+) beträgt bei Typ 16 17,2% und bei Typ 18 13,6%, im Gegensatz zu 3% bei Frauen, die mit anderen HPV-Typen infiziert sind [11]. Man geht davon aus, dass es etwa 15 Jahre von der HPV-Infektion zur HPV-Persistenz zu höhergradigen CIN-Läsionen bis hin zum Karzinom dauert.

Vulva- und Vaginalkarzinom

Karzinome im Vulva- und Vaginalbereich sind mit einer Inzidenz von ca. 2,5/100 000 Frauen pro Jahr deutlich seltener als das Zervixkarzinom. Die Prävalenz und Inzidenz von vulvären Krebsvorstufen (VIN) bei jungen Frauen ist in den letzten Jahren jedoch stark angestiegen mit einer leichten Zunahme der Vulvakarzinome. Auch eine multifokale Manifestation mit einem oder mehreren HPV-Typen kommt vor (HPV 16, 18, 33).

Die HPV-low-risk-Typen 6 und 11 sind verantwortlich für 90% der genitalen Feigwarzen (*Condylomata accuminata*). Die HPV-high-risk-Typen 16 und 18 verursachen 70% aller Zervixkarzinome. Voraussetzung für die Krebsentstehung ist eine persistierende HPV-Infektion (> 18 Monate).

Sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms durch Krebsfrüherkennung

Eine Möglichkeit der Sekundärprävention ist die Krebsfrüherkennungsuntersuchung, die in Deutschland seit 1971 jährlich für alle Frauen ab 20 Jahre vorgesehen ist. Dabei werden durch den „Pap-Abstrich“ bereits vorhandene HPV-assoziierte Veränderungen erkannt und gegebenenfalls behandelt. Durch die Krebsfrüh-

erkennung ist in Deutschland die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms deutlich zurückgegangen. Der Anteil der entdeckten präinvasiven Läsionen ist durch das Screening-Programm gleichermaßen gestiegen. Als Folge werden in Deutschland jährlich etwa 140 000 Konisationen durchgeführt. Man muss dabei bedenken, dass es sich hierbei um junge Frauen handelt, die meist noch Kinderwunsch haben. Operative Eingriffe am Muttermund können mit einem erhöhten Risiko für Zervixinsuffizienz und Frühgeburtlichkeit einhergehen.

Auf die jährliche Krebsfrüherkennung kann auch nach erfolgter Immunisierung nicht verzichtet werden, da die Impfung nicht vor allen onkogenen HPV-Typen schützt. Auch ist gerade die Kombination von Impfung (als Primärprävention) und Krebsfrüherkennungsuntersuchung (als Sekundärprävention) optimal, um Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms zu reduzieren.

Die jährliche Krebsfrüherkennungsuntersuchung bietet die Möglichkeit zur sekundären Prävention des Zervixkarzinoms.

Primäre Prävention des Zervixkarzinoms durch Impfung

Normalerweise wird eine HPV-Infektion nach 6–18 Monaten durch zelluläre Immunmechanismen überwunden. Die Infektion mit einem HPV-Typ hinterlässt aber in den meisten Fällen keine lebenslange Immunität – eine Reinfektion mit demselben Typ ist möglich. Denn HPV besitzen mehrere Mechanismen, mit denen sie die Immunantwort umgehen. Sie befinden sich während des gesamten Lebenszyklus im Epithel, sodass es nicht zur Virämie kommt. Es entsteht kein Zelltod und keine systemische Entzündungsreaktion. Bei etwa 50% der infizierten Frauen entwickelt sich keine messbare Immunantwort. Wenn Antikörper gebildet werden, sind die Titer niedrig. Diese niedrigen Antikörperspiegel schützen nicht sicher vor einer Reinfektion. Lediglich beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom lässt sich HPV-DNA im Blut nachweisen, nicht jedoch bei prä-invasiven Läsionen [6].

Seit 2006 bzw. 2007 sind in Deutschland zwei Impfstoffe auf dem Markt, die zur Prävention des Zervixkarzinoms zugelassen sind. Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) richtet sich gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, Cervarix® (GlaxoSmithKline) gegen die HPV-Typen 16 und 18. Die Impfstoffe bestehen aus VLPs (virus like particles), d. h. das Kapsid ist entsprechend dem des Wildvirus aufgebaut, enthält aber kein genetisches Material. Es ist somit nicht pathogen, aber trotzdem hoch immunogen. Der protektive Mechanismus der Impfung beruht vermutlich auf den Vakzine-induzierten neutralisierenden Antikörpern, die im Serum zirkulieren. Nach einer Exposition werden die Antikörper direkt in das Vaginalsekret sezerniert. Außerdem erfolgt eine Transsudation von Antikörpern aus dem Serum in die unteren Schichten des Epithels am Gebärmutterhals sowie in das Zervikovaginalsekret. Die Antikörper neutralisieren die Viruspartikel und verhindern so eine Infektion [19].

Laut Impfempfehlung der STIKO [22] handelt es sich um eine Standardimpfung für alle Mädchen zwischen dem 12. und 17. Lebensjahr. Entscheidend für die Kostenübernahme der Kassen ist die 1. Impfung vor dem 18. Geburtstag. Viele Krankenkassen übernehmen die Kosten jedoch bis zum 26. oder 27. Lebensjahr. Folgender Impfzeitraum ist vorgesehen:

- Gardasil: Tag 1, Monat 2 und 6
- Cervarix: Tag 1, Monat 1 und 6

Die Impfungen werden intramuskulär in den Musculus deltoideus injiziert.

Nachdem die Effektivität der Impfung angezweifelt wurde [23], hat die STIKO im August 2009 die Impfempfehlung noch einmal bestätigt.

In Deutschland sind zwei Impfstoffe zur Prävention des Zervixkarzinoms zugelassen (Gardasil® und Cervarix®). Beide Impfstoffe richten sich gegen die HPV-Subtypen 16 und 18. Gardasil® bietet darüber hinaus Schutz gegen die Subtypen 6 und 11. Die Impfung wird von der STIKO für 12- bis 17-jährige Mädchen empfohlen.

Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe

Die Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe ist durch Studien gut belegt. Die FUTURE-I- und -II-Studien (**F**emales **U**nited **T**o **U**nilaterally **R**educe **E**ndo/**E**ctocervical diseases) schlossen rund 17 000 Frauen zwischen 16 und 26 Jahren ein, unabhängig vom HPV-Status [24]. Die Autoren konnten nachweisen, dass HPV-naive Frauen zu 98% vor HPV 16/18 bedingten Dysplasien geschützt waren (CIN II/III, VIN II/III, VaIN II/III, Kondylome und Adenokarzinome in situ). 44% aller Frauen (unabhängig vom HPV-Status) hatten einen Schutz vor Dysplasien durch HPV 16 und 18. Ein Schutz gegen CIN-II/III-Läsionen, unabhängig vom HPV-Typ, zeigte sich bei 17% aller Studienteilnehmerinnen. Eine weitere Studie belegte einen 100%igen Schutz vor höhergradigen Vulva- und Vaginalläsionen bei HPV-naiven Frauen [9]. Die Effektivität betrug 49% in der Gesamtkohorte gegenüber allen Vulva- und Vaginaldysplasien.

Die Impfstoffe wurden außerdem hinsichtlich der Kreuzprotektion untersucht [2, 25]. Von denjenigen HPV-Typen, die nicht im Impfstoff enthalten sind, können folgende 10 Typen am häufigsten Läsionen auslösen: HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59. Es zeigte sich, dass Gardasil® auch ca. 23% dieser Läsionen verhindern kann. Es konnte aber lediglich für HPV 31 eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, für HPV 45 bestand keine Kreuzprotektion. Cervarix®, dagegen wirkt kreuzprotektiv gegen HPV 31 und 45 [2, 18, 21].

In der PATRICIA-Studie (**P**apilloma **T**RIal against **C**ancer **I**n young **A**dults) konnte Cervarix® eine ähnliche Effektivität unter Beweis stellen [16]. Es nahmen ca. 18 000 Frauen im Alter von 15 – 25 Jahren teil. Die Impfung verhinderte bei 98% der HPV-naiven Frauen HPV-16/18-induzierte CIN-II+-Läsionen und bei 87% CIN-III-Läsionen (unabhängig vom HPV-Typ). Der Anteil von HPV 16 und 18 beträgt bei CIN-II/III-Läsionen etwa 50%, beim Zervixkarzinom etwa 70%. Ein Impfstoff, der nur gegen die onkogenen HPV-Typen 16 und 18 effektiv ist, müsste demnach eine Wirksamkeit von etwa 50% bzw. 70% aufweisen. Die tatsächliche Wirksamkeit nach der Impfung mit Cervarix® betrug jedoch ca. 70% gegen CIN-II+-Läsionen sowie 87% gegen CIN-III+-Läsionen (bei denjenigen Frauen, die zu Studienbeginn bezüglich der 14 wichtigsten onkogenen HPV-Typen HPV naiv waren). Dies weist auf einen Schutz auch vor weiteren onkogenen HPV-Typen außer HPV 16 und 18 hin. Der Schutz gegen die nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen 31, 33, 45, 52 und 58 lag bei 68%, was eine hohe Kreuzreaktivität vermuten lässt [15]. Die Kreuzprotektion für HPV 31 und 45 beträgt 100% [16]. Daneben ergab die PATRICIA-Studie eine Effektivität von 98% gegenüber durch HPV 16/18 verursachten CIN-II+-Läsionen sowie eine Wirksamkeit von 70% (HPV-naive Gruppe) bzw. 30% (Gesamtgruppe) gegenüber allen CIN-II+-Läsionen [16]. Betrachtet man die Gesamtpopulation aller Frauen (unabhängig vom HPV-Status vor der Imp-

fung), so konnten nur 17% (Gardasil®) bzw. ca. 30% (Cervarix®) aller CIN-III-Läsionen verhindert werden. Somit zeigt sich sowohl für Gardasil® als auch für Cervarix®, dass die Impfung bei HPV-naiven Frauen (meist Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr) am wirksamsten ist.

Der Impfstoff Gardasil® schützt HPV-naive Frauen zu 98% vor HPV-16/18-bedingten Dysplasien und Frauen unabhängig vom HPV-Status zu 44%. Alle Frauen (unabhängig vom HPV-Status) werden zu 17% gegen CIN-II/III-Läsionen unabhängig vom HPV-Typ geschützt. Die Effektivität von Cervarix® ist ähnlich: HPV-naive Frauen werden zu 98% vor HPV16/18-induzierten CIN-II+Läsionen geschützt und zu 70% vor CIN-II+-Läsionen durch alle HPV-Typen. Die Gesamtpopulation aller Frauen, unabhängig vom HPV-Status vor der Impfung, wird zu 30% vor allen CIN-III-Läsionen geschützt.

Vergleich der beiden Impfstoffe

In einer prospektiven, direkten Vergleichsstudie wurde die Immunogenität der beiden Impfstoffe an 1106 Frauen zwischen 18 und 45 untersucht. Es zeigte sich in Monat 7 (ein Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung) ein signifikant höherer Antikörpertiter gegen HPV 16 und 18 bei Cervarix® im Vergleich zu Gardasil® [5]. Die Korrelation von Antikörperspiegeln und klinischer Wirksamkeit lässt sich bislang nur vermuten. Auch ist das Korrelat der Protektion, d. h. der als protektiv anzusehende Antikörperspiegel, bislang nicht bekannt. Trotz höherer Antigen-Menge gegen HPV 16 bei Gardasil® (40 µg vs. 20 µg bei Cervarix®) ist die Immunantwort nach Cervarix®-Impfung höher. Dies ist erklärbar durch das Adjuvanzsystem AS04. In einer Phase-II-Studie waren 100% der Cervarix®-geimpften Frauen nach 7,3 Jahren noch seropositiv für HPV 16 und 18 und waren zu 100% geschützt vor einer CIN-II+-Läsion durch HPV 16 oder 18 [4]. Bei mit Gardasil® geimpften Frauen waren 35% bereits 4 Jahre nach Immunisierung seronegativ für anti-HPV 18. Während dieses Zeitraums kam es bei diesen Frauen noch zu keinen CIN-Läsionen. Wie lange der Schutz bestehen bleibt, ist nicht bekannt, da diese Kohorte nicht weiterverfolgt wurde [10].

Bei beiden Impfstoffen besteht eine Kreuzprotektion gegenüber HPV 31; gegen HPV 45 scheint jedoch nur Cervarix®, nicht Gardasil® eine effektive Protektion zu bieten. Ob und wann eine Auffrischimpfung bei Gardasil® erforderlich ist, ist noch nicht geklärt. Bei Cervarix® geht man von einer mindestens 20 Jahre anhaltenden Immunantwort aus [3]. Bei der Auswahl des Impfstoffes empfiehlt es sich, Vor- und Nachteile beider Präparate abzuwägen und möglichst die Patientin und deren individuelle Situation in die Entscheidung mit einfließen zu lassen. Im Gegensatz zu Gardasil® bietet Cervarix® keinen Schutz vor Kondylomen, die Immunität gegen HPV 16 und 18 scheint bei Cervarix® jedoch höher zu sein.

In einer prospektiven, direkten Vergleichsstudie zeigte sich bei Cervarix® ein signifikant höherer Antikörpertiter gegen HPV 16 und 18 als bei Gardasil®. Es ist jedoch bislang nicht klar, ob die Antikörperspiegel mit der klinischen Wirksamkeit gleichzusetzen sind.

Nutzen der HPV-Impfung

Gegenstand der Kritik an der HPV-Impfung war in der letzten Zeit immer wieder die Tatsache, dass der Schutz vor Zervixkarzinomen nicht Hauptendpunkt der Zulassungsstudien war. Es wurde lediglich die Effektivität vor zervikalen intraepithelialen Neoplasien untersucht. Allerdings dauert es Jahre bis Jahrzehnte, bis es von der Infektion mit HPV zur Krebsentstehung kommt. Somit

würde sehr viel Zeit verstreichen, bis Studienergebnisse vorliegen. Zum anderen wäre es ethisch nicht vertretbar, das Entstehen eines Zervixkarzinoms abzuwarten, wenn man die Vorstufen z. B. durch eine Konisation effektiv behandeln kann. Erst kürzlich hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) die Verhinderung vor einer 6-monatigen Viruspersistenz als einen Surrogatmarker für die klinische Wirksamkeit von HPV-Vakzinen akzeptiert.

Daraus kann man auch ableiten, dass sich der Nutzen der Impfung in der Gesamtpopulation erst nach Jahren bemerkbar machen wird. Wenn die Impfung, hier am Beispiel von Gardasil® berechnet, bei 12-jährigen Mädchen erfolgt, kann man bei einer 100%igen Durchimpfungsrate folgende Tatsachen von der Impfung erwarten:

- ▶ Im Alter von 25 Jahren kommt es zu einer Senkung der Infektionsraten bei den Geimpften um 15% (= 46 000 Infektion), verglichen mit einem ungeimpften Kollektiv.
- ▶ Im Alter von 33 Jahren ist eine Senkung der Rate an CIN-II/III-Läsionen um 42% (= 17 600 CINs), verglichen mit einem ungeimpften Kollektiv, zu erwarten.
- ▶ Im Alter von 42 Jahren sinkt die Rate an Zervixkarzinomen um 78% (= 5 100 Zervixkarzinome), verglichen mit einem ungeimpften Kollektiv [17].

Aber auch junge Frauen über 18 Jahre profitieren von der HPV-Impfung, wie die Daten einer kürzlich veröffentlichten populationsbasierten Studie aus Island zeigen [20]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass es bei den 18–19-Jährigen, nicht aber bei den 20–23-Jährigen, innerhalb von 4 Jahren nach HPV-Impfung zu einer signifikanten Reduktion auffälliger Abstriche und CIN-Läsionen kam. Dies bedeutet nicht, dass die Impfung bei über 20-Jährigen wirkungslos ist. Möglicherweise konnte eine Effektivität in dieser Studie aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht gezeigt werden. In einer anderen Publikation konnte die Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffes bei 24–45-jährigen Frauen belegt werden [14]. Es lässt sich aber, wie in anderen Studien auch, feststellen, dass die Impfung umso wirksamer ist, je jünger der Impfling ist. Je älter eine Frau ist, umso wahrscheinlicher ist es, dass bereits eine HPV-Infektion erfolgt ist, sodass der Nutzen der Impfung kleiner wird.

Da die HPV-Impfung nicht vor allen onkogenen HP-Viren schützt, kann auf die jährliche Früherkennungsuntersuchung nicht verzichtet werden. Außerdem kann bei sexuell aktiven Frauen oder Mädchen bereits vor der Impfung eine Infektion mit HPV 16 oder 18 stattgefunden haben, sodass dann die Effektivität der Immunisierung eingeschränkt ist, da die Impfung keinen Einfluss auf eine bestehende Infektion hat. Eine HPV-Testung vor der Impfung wird jedoch aus vielerlei Gründen nicht empfohlen. Eine Infektion besteht meist mit nur einem HPV-Subtyp, sodass die Impfung vor anderen Typen schützt. Weiterhin würden viele Infektionen entdeckt werden, die folgenlos ausheilen, aber keine Immunität hinterlassen, sodass man bei positiver HPV-Testung fälschlicherweise evtl. auf die Impfung verzichten würde.

Der Nutzen der Impfung wird sich in der Gesamtpopulation erst nach Jahren bemerkbar machen.

Sicherheit der Impfung

Aufgrund der niedrigen Impfrate ist in Deutschland der Präventionserfolg in Gefahr. Trotz eines Bekanntheitsgrades der HPV-Impfung bei 80% aller Mütter von 12–17-jährigen Töchtern, wird die Impfung in Deutschland regional sehr unterschiedlich

und relativ spät durchgeführt. Im Juli 2008 waren 38% aller 12–17-jährigen Mädchen geimpft. Im Juli 2009 war die Impfquote auf 33% abgesunken. Im Vergleich dazu liegt die Impfquote in Ländern, bei denen ein schulbasiertes Impfprogramm etabliert ist wie in England bei 87%, und in Australien bei 70% [8]. Die Impfung wird in Deutschland relativ spät appliziert, obwohl sie am effektivsten ist, wenn sie vor dem ersten Kontakt mit HP-Viren, d. h. in der Regel vor dem ersten Geschlechtsverkehr, appliziert wird. Nur 35% der Impflinge sind unter 16 Jahre alt. Umfragen zufolge hatten aber 50% aller 16-jährigen bereits Geschlechtsverkehr [27].

Oft liegt es an organisatorischen Gründen, warum die Impfung zu spät und insgesamt zu selten gegeben wird. Oft wird der Gynäkologe erst mit dem Kontrazeptionswunsch, d. h. meist nach dem ersten Geschlechtsverkehr aufgesucht. Die kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchungen sind meist abgeschlossen, sodass Pädiater oftmals nicht mehr Hauptansprechpartner sind. 12-jährige Mädchen sollten deshalb auch von ihren Hausärzten auf die Impfung angesprochen werden.

Mögliche Nebenwirkungen sind der Hauptgrund, sich gegen eine Vakzinierung zu entscheiden. Der HPV-Impfung wurde jedoch durch folgende Institutionen ein gutes Sicherheitsprofil attestiert: Paul Ehrlich Institut (Februar 2009), Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) der WHO (Januar 2009), Centers for Disease Control and Prevention (Oktober 2008) und Bundesregierung (Juni 2008). Die Sicherheitsanalysen der HPV-Impfstoffe umfassen drei Säulen: die Auswertung der vor der Zulassung durchgeführten kleineren Studien, systematische Beobachtungsstudien nach Markteinführung und Berichte aus den behördlichen Meldesystemen

Das „Vaccine Adverse Events Reporting System“ (VAERS) aus den USA meldete nach 23 Millionen vertriebenen Impfdosen 772 Fälle schwerer Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung (Stand Oktober 2008), darunter 24 Fälle eines Guillain-Barré-Syndrom und 23 Todesfälle (laut Centers of Disease Control and Prevention *kein* kausaler Zusammenhang zur Impfung, z. B. Tod durch bakterielle Meningitis oder diabetische Ketoazidosen). In Deutschland sorgten die ungeklärten Todesfälle einer 17-jährigen Deutschen und einer 19-jährigen Österreicherin, die in zeitlichem Zusammenhang mit der HPV-Impfung auftraten, für Diskussionsstoff. Mit ungeklärten plötzlichen Todesfällen bei jungen Frauen muss jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1 : 1 Million gerechnet werden, sodass es rein zufällig zu einer Koinzidenz der beiden Ereignisse kommen kann.

Nach weltweit über 40 Millionen erfolgten Impfungen wurde keine Erhöhung von impfasoziierten Erkrankungen beobachtet, sodass die HPV-Impfung weltweit von den Impfbehörden als sicher eingestuft wird.

- Die HPV-Subtypen 16 und 18 sind für die Entstehung von 70% aller Zervixkarzinome verantwortlich.
- Die beiden Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® schützen HPV-naïve Frauen zu 98% vor HPV 16/18 bedingten Dysplasien, die Effektivität in der Gesamtpopulation (unabhängig vom HPV-Status) ist deutlich geringer.
- Eine Impfung sollte deshalb möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr erfolgen.

Interessenkonflikt: U. Zollner erklärt, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

T. F. Schwarz gibt an, dass er für GlaxoSmithKline (Cervarix®) klinische Studien durchgeführt und Honorare für Vorträge erhalten hat. Außerdem ist er Mitglied des Advisory Boards.

Abstract

Diseases Caused by Human Papilloma Viruses

Human papilloma viruses are responsible for a large number of benign and malignant lesions of the skin. HPV 6 and 11 cause up to 90% of condylomata. Almost each cervical cancer is associated with HPV. HPV 16 and 18 induce up to 70% of cervical neoplasias. The vaccination against HPV is internationally implemented and should be applied to young girls aged 12 to 17 according to STIKO criteria. The vaccination may reduce the rate of cervical cancer by 70% and the rate of cervical intraepithelial neoplasia by 50%. Many studies demonstrated the efficacy and safety of both vaccines. Gardasil® offers protection against HPV 6, 11, 16 and 18. Cervarix® against HPV 16 and 18. Protection against condylomata is offered by the quadrivalent vaccine in 90%. The bivalent vaccine has demonstrated type-specific protection against the five most frequent cancer inducing types (16, 18, 31, 33, 45). The production of VLPs is an innovative technology. A comparison of both vaccines, Cervarix® and Gardasil®, showed a higher immunogenicity for Cervarix®. In Germany the immunization rates are still low comparing to other countries. As a method for secondary prevention of cervical cancer the PAP smear is still an effective method.

Literatur

- 1 Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, McIntyre L. Humanpapillomavirus. In: Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases; 11th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2009
- 2 Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–935
- 3 David MP, Van Herck K, Hardt K et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115 (3 Suppl): S1–S6
- 4 DeCarvalho N et al. Immunogenicity and safety of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3y. Abstract presented at the 25th International Papillomavirus Conference; 8–14 May 2009, Malmö
- 5 Einstein MH, Baron M, Levin MJ et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Human Vaccines* 2009; 10: 705–719
- 6 Gnanamony M, Peedicayil A, Subhasini J et al. Detection and quantification of HPV 16 and 18 in plasma of Indian women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 447–451
- 7 Hampl M. Gebärmutterhalskrebs und Genitalwarzen – Vorsorge durch Impfung. Stuttgart: Thieme; 2009
- 8 Hausmann R. Prevention des Zervixcarcinoms in Gefahr? *Gyne* 2009; 12: 36–37
- 9 Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–1702
- 10 Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; doi 10.1016/j.vaccine.2008.09.073

- 11 Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072–1079
- 12 Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G *et al.* Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based-prospective follow up study. *Brit Med J* 2002; 325: 572–578
- 13 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–527
- 14 Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P *et al.* Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949–1957
- 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: 2161–2170
- 16 Paavonen J, Naud P, Salmerón J *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301–314
- 17 Schreckenberger C, Kaufmann A, Schneider A. Primäre Prävention des Zervixkarzinoms. HPV-Impfung und deren molekularbiologischen Grundlagen. *Onkologie* 2006; 12: 836–844
- 18 Schwarz TF. Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, Cervarix®. *Adv Ther* 2009; 26: 983–998
- 19 Schwarz TF, Kocken M, Petäjä T *et al.* Correlation between levels of human papillomavirus (HPV)-16 and 18 antibodies in serum and cervico-vaginal secretions in girls and women vaccinated with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vacc* 2010; 6: 1054–1061
- 20 Sigurdsson K, Sigvaldason H, Gudmundsdottir T, Sigurdsson R, Briem H. The efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active 18–23 year old women and the impact of HPV vaccination on organised cervical cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 27–35
- 21 Skinner SR, Apter D, Chow SN *et al.* Cross-protective efficacy of Cervarix® against oncogenic HPV types beyond HPV-16/18. Presented at: International Papillomavirus Conference; May 8–14, 2009, Malmo, Sweden. <http://www.hpv2009.org>
- 22 STIKO. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiol Bull* 2007; 12: 97–103
- 23 STIKO. Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. *Epidemiol Bull* 2009; 32: 319–328
- 24 The FUTURE II Study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927
- 25 Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K *et al.* The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 936–944
- 26 Winer RL, Hughes JP, Feng Q *et al.* Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645–2654
- 27 Zylka-Menhorn V, Meyer R. In Deutschland wird spät geimpft. *Dtsch Ärztebl* 2009; 106: 1442