

Primäre Prävention des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen

Primäre Prävention des Zervixkarzinoms ist die prophylaktische Impfung mit HPV-Impfstoffen. Mitte der 90er Jahre begann die HPV-Impfstoffentwicklung, nachdem die kausale Rolle bestimmter „Hochrisiko“-Typen (insbesondere HPV 16 und 18) der humanpathogenen Papillomviren bei der Entstehung des Zervixkarzinoms nach molekularen und epidemiologischen Studien allgemein akzeptiert worden war.

In Ländern der Dritten Welt ist das Zervixkarzinom der zweithäufigste Krebs bei Frauen und wird dort nur durch eine Primärprävention und nicht etwa durch zytologiebasierte Pap-Screeningprogramme signifikant reduziert werden können. Aufgrund der medizinischen, finanziellen und ethischen Vorteile der Prävention gegenüber der Therapie ist auch in Ländern, in denen Screeningprogramme existieren die primäre Prävention sinnvoll. Denn gerade die im Screening entdeckten therapiepflichtigen Krebsvorstufen (zervikale intraepitheliale Neoplasien: CIN) lassen sich damit drastisch reduzieren (s. unten). Die zytologische Diagnose CIN führt neben erheblichen Kosten für die weitere Abklärung insbesondere bei den oft jungen Frauen und deren Familien zu starken psychischen Belastungen sowie zu häufig überflüssigen Eingriffen an der Zervix uteri, die mit einer Morbidität und Risiken für zukünftige Schwangerschaften verbunden sein können [2]. Der Zusatz von HPV 6 und -11 in einem der zur Verfügung stehenden Impfstoffe

erwies sich als durchaus sinnvoll für die Akzeptanz und Kosteneffektivität, obwohl das primäre Impfziel die Reduktion der Zervixkarzinominzidenz bleibt.

Grundlagen der HPV-Impfstoffentwicklung

Das Konzept der prophylaktischen HPV-Impfstoffe beruht im Wesentlichen auf tierexperimentellen Daten. Diese zeigten, dass virusneutralisierende Antikörper, wie sie durch komplette Viruspartikel induziert werden, den Schutz vor Infektionen vermittelten. Papillomviren lassen sich nicht in großen Mengen in Kultursystemen vermehren. Erst die „synthetische“ Herstellung von künstlichen Viro-somen durch rekombinante DNA-Technologien erlaubte die erfolgreiche Entwicklung einer HPV-Vakzine [19]. Diese Verfahren nutzen die Eigenschaft des viralen Strukturproteins L1, sich bei hoher Konzentration spontan zu leeren Partikeln, den „virus-like particles“ (VLPs) zusammenzulagern. VLPs von Papillomviren entstehen aus 360 Molekülen des Hauptstrukturproteins L1.

Die VLPs verschiedener Papillomviren erwiesen sich in Tierversuchen und in ersten klinischen Studien als sehr immunogen. Sie induzierten sehr hohe Antikörpertiter, die in unterschiedlichen serologischen Testverfahren spezifisch mit den entsprechenden HPV-Typen reagierten, wobei auch über eine gewisse Kreuzreaktivität mit nahe verwandten HPV-Typen berichtet wurde [18]. VLPs sind vollständig apathogen, da im Herstellungs-

prozess einzig das L1-Gen vorhanden ist. Alle für die Infektion und die Transformation notwendigen früh im Lebenszyklus exprimierten viralen Gene fehlen.

Die sehr hohe Immunogenität der VLPs steht im Gegensatz zu der Immunantwort nach einer natürlichen Infektion. Nur bei 50–70% der infizierten Frauen führt sie zu messbaren Antikörpern bei niedrigen Titern, wie für HPV 6, -16 und -18 gezeigt wurde. Tatsächlich bewirken diese niedrigen und kurzlebigen Antikörpertiter nur einen unvollständigen Schutz vor Reinfektion mit demselben HPV-Typ [29], wogegen die hochtitrigen Antikörper nach Impfung die Infektion zu nahezu 100% verhindern (s. unten). Dieser Unterschied dürfte an der suppressiven Beeinflussung des Immunsystems durch bestimmte HPV-Gene liegen, was wahrscheinlich ein Teil der „Überlebens-, Vermehrungs- und Infektionsstrategie“ gerade der Hochrisiko-HPV-Typen ist. Interessanterweise erfolgt die Interferenz mit dem Immunsystem, hauptsächlich eine Abschaltung von interferonvermittelter Inflammation, nur bei den natürlicherweise mit genitalen Papillomviren in Kontakt tretenden professionellen antigenpräsentierenden Immunzellen, den Langerhans-Zellen im Epithel, nicht jedoch bei den parenteralen zirkulierenden Dendritischen Zellen, die dem Virus normalerweise nicht ausgesetzt sind. Genau diese Dendritischen Zellen werden jedoch bei der i.m.-Immunisierung mit den Viruspartikeln konfrontiert, werden vollständig aktiviert und initiieren starke T-Helferzell- und B-Zell-Antworten.

Tab. 1 Beschreibung der HPV-Impfstoffpräparate		
Gegenüberstellung	Gardasil®	Cervarix®
Hersteller	Sanofi Pasteur & MSD	GlaxoSmithKline
Herstellung mittels rekombinanter DNA-Technologie	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Stamm 1895) Hefe	<i>Spodoptera frugiperda Sf-9</i> , <i>Trichoplusia ni Hi-5</i> Insektenzellen-Zellsubstrat
Zusammensetzung	20 µg HPV 6 L1-VLP 40 µg HPV 11 L1-VLP 40 µg HPV 16 L1-VLP 20 µg HPV 18 L1-VLP	20 µg HPV 16 L1-VLP 20 µg HPV 18 L1-VLP
Adjuvans	Amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (225 µg Al)	AS04: 500 µg Aluminiumhydroxid 50 µg 3-deacylated monophosphoryl lipid A
Dosierung	0,5 ml pro Dosis i.m.	0,5 ml pro Dosis i.m.
Impfschema	Monat 0, 2, 6 innerhalb eines Jahres	Monat 0, 1, 6 innerhalb eines Jahres
Darreichung	Fertigspritze mit Kanülenschutzvorrichtung/Ampullen	Ampullen
Zulassung	Oktober 2006	Oktober 2007

Die dadurch hochtitrigen zirkulierenden Antikörper gelangen entweder durch einen mechanistisch unverständlichen Vorgang der „Transudierung“ ins Vaginalepithel und -sekret, wo sie die Infektion verhindern.

» Es kann auch einen direkten Kontakt der Viruspartikel mit den Serumantikörpern in Wundlymphe geben

Die erfolgreiche Impfung gegen Genitalwarzen am äußeren Genitale [11] sowie die Wirksamkeit auch bei Männern (s. unten) sprechen dafür, dass es alternativ auch einen direkten Kontakt der Viruspartikel mit den Serumantikörpern geben kann, da die initiale Phase der Infektion grundsätzlich einer kleinen Wunde bedarf. Die Viruspartikel müssen zunächst an die Basalmembran binden, bevor sie an proliferierende Basalzellen des Epithels gelangen können und sie infizieren. Lympheintritt in die Wunde transportiert Serumantikörper in gleicher Konzentration wie im Blutserum, die die Viruspartikel neutralisieren können.

Eigenschaften und klinische Prüfung der Impfstoffe

In mehr als 40 Ländern weltweit, einschließlich Deutschland, sind 2 prophylaktische HPV-Impfstoffe zugelassen, Cervarix® von GlaxoSmithKline (GSK) und Gardasil® von Merck Sharp Dome (MSD), vertrieben in Europa durch Sanofi Pasteur MSD (Tab. 1). Beide Produkte enthalten 20–40 µg L1 als Antigen in Form von gentechnisch hergestellten VLPs der wichtigsten Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18. Gardasil® enthält zusätzlich VLPs der Typen 6 und 11, welche ca. 90% der Condylomata acuminata bedingen („quadrivalente Vakzine“). Ein weiterer Unterschied besteht in der Formulierung mit verschiedenen Adjuvanzien. Gardasil enthält Aluminiumphosphatsulfat. Bei Cervarix® ist neben klassischem Aluminiumhydroxid als weiterer Zusatz 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl Lipid A (MPL), ein modifiziertes Lipopolysaccharid aus *Salmonella minnesota* enthalten. MPL hat nicht mehr die negativen Effekte von Endotoxinen, stimuliert aber weiterhin die Immunantwort über Bindung an den Toll-like-Rezeptor-4 (TLR-4). In den großen klinischen Studien führten beide Vakzine bei >99% der Geimpften zur Entwicklung von Antikörpern, die initial zwischen 10- bis 100-fach über den durch natürliche Infektion induzierten Titern liegen [15, 32], dann über ca. 24 Monate abfallen und sich bei der bivalenten Vakzine über einen Beobachtungszeitraum von bisher insgesamt 7,3 Jahren bei bis zu 14-fach höheren Titern einpendeln [6].

Die Antikörpertiter aus den Merck- und GSK-Studien ließen sich zunächst nicht vergleichen, da unterschiedliche Messmethoden verwendet wurden. Ein direkter Vergleich wurde in einer von GSK initiierten Studie mit 1100 Frauen zwischen 18 und 45 Jahren möglich, die entweder die 3 empfohlenen Dosen von Gardasil® oder Cervarix® erhielten. Mit Hilfe eines neuen Verfahrens zum funktionellen Nachweis neutralisierender Antikörper mit Hilfe sog. HPV-Pseudovirionen zeigte sich, dass je nach Altersgruppe bei mit Cervarix® geimpften Frauen für HPV 16 2- bis 4-fach und für HPV 18 7- bis 9-fach höhere Antikörpertiter entwickelt wurden [9]. Die Studie war nicht zur Bestimmung der klinischen Effizienz nach Impfung ausgelegt. Daher ist nicht klar, ob dieser Unterschied sich in der Verhinderung von Infektionen bzw. der dadurch bedingten Läsionen reflektiert. Die Diskussion zur notwendigen protektiven Antikörpermenge ist damit nicht abgeschlossen.

» Die Notwendigkeit einer Auffrischung nach Erstimpfung ist nicht geklärt

Es bleibt also offen, ob und wann nach Erstimpfung eine Auffrischung notwendig sein könnte. Eine Boosterimmunisierung würde erwartungsgemäß erfolgreich sein, wie durch eine einmalige erneute Impfung mehrere Jahre nach Abschluss des ersten Zyklus demonstriert wurde. Die Titer stiegen in kurzer Zeit wieder auf den ursprünglich erreichten Maximalwert an [22]. Dem gegenüber ist allerdings nicht klar, inwieweit eine erneute HPV-Exposition abgesunkene Impftiter auffrischen kann, wie es im Falle von Hepatitis B beschrieben wurde [26]. Tatsächlich gibt es aus den klinischen Studien mit 4 Jahren Follow-up keine publizierten Daten, die zeigen, dass es bei einzelnen Frauen bei abfallenden Impftitern wieder zu einem Anstieg durch Kontakt mit Impfviren kommt. In den Publikationen werden jeweils nur die Titermittelwerte aller Frauen aus der Kohorte angegeben.

Klinische Studiendaten zur prophylaktischen HPV-Impfung

Die ersten Daten zur Wirksamkeit einer prophylaktischen HPV-Vakzine wurden bereits 2002 publiziert. Ein von Merck produzierter experimenteller monovalenter HPV-16-VLP-Impfstoff zeigte in einer placebokontrollierten Studie mit 2400 Frauen zwischen 16 und 23 Jahren nach 48 Monaten 94% Wirksamkeit gegen persistierende HPV-16-Infektion und 100% Wirksamkeit gegen HPV-16-positive CIN2- oder höhergradige Läsionen (CIN2⁺). Eine Kohorte von 270 Frauen wurde für insgesamt 8,5 Jahre weiter beobachtet. Dabei blieb die Effizienz gegen persistierende HPV-16-Infektionen bei 100%, bei den CIN2⁺-Läsionen war der Unterschied zwischen Placebo- und Impfgruppe aufgrund zu kleiner Fallzahlen (3 gegenüber 0) statistisch noch nicht signifikant [28].

Zwischen 2004 und 2009 wurden Ergebnisse der von den Firmen finanzierten doppelverblindeten, placebokontrollierten klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien mit Gardasil[®] und Cervarix[®] publiziert, die insgesamt mehr als 40.000 Frauen zwischen 15 und 26 Jahren mit höchstens 4 bzw. 6 Sexualpartnern einschlossen (zur Übersicht über die Phase-II-Studien s. [14]). Unabhängig von den Firmen werden bevölkerungsbasierte Studien gegenwärtig in Costa Rica sowie in den Skandinavischen Ländern durchgeführt [17, 20].

Die zulassungsrelevanten Phase-III-Studien (FUTURE I und II für Gardasil[®] [11, 30] und PATRICIA für Cervarix[®] [23]) mit insgesamt mehr als 32.000 Frauen bestätigten die Ergebnisse der Phase-II-Studien. Insbesondere die hohe Sicherheit der Impfung wurde belegt. Bei Teilnehmerinnen, die alle Kriterien der Studienprotokolle erfüllten, d. h. zu Studienbeginn HPV-negativ waren, alle 3 Injektionen erhielten und an allen Untersuchungen im Follow-up teilnahmen, wurde eine annähernd 100%ige Wirksamkeit gegen die Infektionen mit HPV-Impftypen 16 und 18 sowie die dadurch bedingten Dysplasien der Zervix (CIN2⁺ bzw. Adenokarzinoma in situ) nachgewiesen. Bei den Studien mit Gardasil[®] wurde die Wirksamkeit zudem bei hochgradigen Läsio-

Onkologe 2012 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00761-011-2191-9
© Springer-Verlag 2011

A.M. Kaufmann

Primäre Prävention des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen

Zusammenfassung

Die verfügbaren prophylaktischen HPV-Impfstoffe bestehen aus gentechnisch hergestellten DNA-freien Partikeln („virus-like particles“: VLP) der Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18, die mit 70% der Zervixkarzinome und mit einem substanzialen Anteil vulvärer, peniler, perianaler und oropharyngealer Tumore assoziiert sind. Einer der Impfstoffe enthält zusätzlich VLPs der Niedrigrisiko-HPV-Typen HPV 6 und -11 zum Schutz gegen Condylomata acuminata. In klinischen Studien mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 8,3 Jahren zeigte sich gegen Infektionen und Krebsvorstufen (CIN, VIN, VaIN) eine fast 100%ige Wirksamkeit gegen die Impfstoff-HPV-Typen. Wahrscheinlich aufgrund von kreuzneutralisierenden Antikörpern zeigt sich auch ein Schutz gegen verwandte HPV-Ty-

pen (z. B. HPV 31, HPV 45). Populationsbasierte Studien in Australien zeigten bereits 3 Jahre nach Impfeinführung einen Rückgang von zervikalen Krebsvorstufen und der Inzidenz von Condylomata acuminata um über 70%. Die Wirksamkeit gegen Zervixkarzinome wird sich frühestens in etwa 10 Jahren erkennen lassen. Zur Reduktion des Risikos der Infektion bei Frauen ist auch die Impfung von Männern sinnvoll. Ein direkter Nutzen für die Männer besteht in der Wirksamkeit des quadrivalenten Impfstoffs gegen Condylomata acuminata.

Schlüsselwörter

Zervixkarzinom · Genitalwarzen · HPV-Impfung · Konisation · Zervikale intraepitheliale Neoplasie

Primary prevention of cervical cancer and premalignant stages

Abstract

The available prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines consist of recombinant virus-like particles (VLP) of high-risk HPV types 16 and 18 which are associated with 70% of cervical cancers as well as a substantial proportion of vulvar, penile, perianal and oropharyngeal tumors. One of the vaccines contains in addition VLPs of low-risk HPV types 6 and 11 for prevention of genital warts (condylomata acuminata). In clinical trials with up to 8.3 years of follow-up the vaccines demonstrated an efficacy of almost 100% against infection and the high-grade intraepithelial lesions (CIN, VIN, VaIN) induced by vaccine HPV types. Protection against related non-vaccine HPV types (e.g. HPV31, HPV45) has also been shown most probably due to cross-neutralizing antibodies. Popula-

tion-based trials in Australia demonstrated a reduction in cervical dysplasia and in the incidence of genital warts by more than 70% only 3 years after initiation of the vaccination campaign. Prevention of cases of cervical cancer will only be realized approximately 10 years after introduction of the vaccine. Vaccinating males is a reasonable means to reduce the risk of infection in women and also provides them with a direct benefit through the recently documented efficacy of the quadrivalent vaccine against genital warts.

Keywords

Cervical cancer · Genital warts · HPV vaccination · Conization · Cervical intraepithelial neoplasia

nen der Vulva und Vagina (VIN, VaIN) dokumentiert und in die Indikation aufgenommen. In den Studienprotokollen mit Cervarix[®] waren diese Erkrankungen nicht aufgeführt, daher liegen hierfür keine Informationen vor. Die längsten Nachbeobachtungszeiten von 5 bzw. 6,4 Jahren wurden von den Phase-II-Studien publiziert [27, 33]. Die Studien mit Gardasil[®] bestätigten zudem den Impfeffekt gegen HPV 6/11 und zeigten eine fast vollständige Verhinderung von Condylomata acuminata [11].

Aufgrund der Biologie der HPV-Infektionen kann eine Immunantwort gegen das in den VLPs enthaltene L1-Strukturprotein bereits bestehende Infektionen oder dadurch bedingte Läsionen nicht beeinflussen. Weder sind Antikörper geeignet infizierte Zellen zu beeinträchtigen noch wird das L1-Antigen in basalen Zellen des Epithels ausreichend exprimiert (zusammengefasst in [1]). In einer ersten Analyse aus einer klinischen Studie in Costa Rica mit einer Nachbeobachtung von 6 Monaten nach der 3. Im-

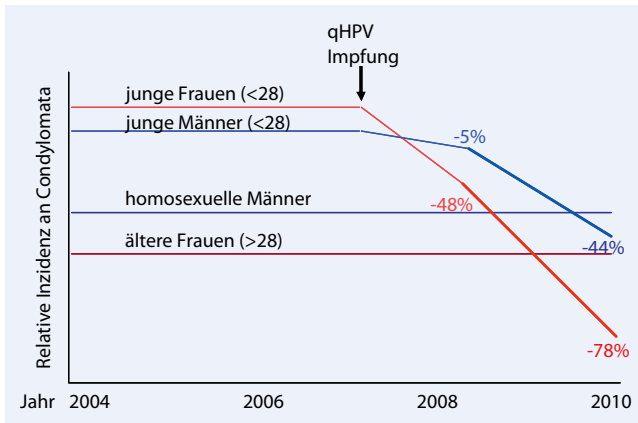


Abb. 1 ▲ Schnelle Effizienz in der Verhinderung von Condylomata acuminata bei hohen Durchimpfungsraten. Populationsbasierte Daten zum Rückgang neudiagnostizierter Genitalwarzen nach quadrivalenter HPV-Impfung in Australien. Nach Beginn der flächendeckenden Impfung kommt es mit einer Rate von 25% pro Quartal zu einer Abnahme der Läsionen in der Impfpopulation der 12–26-jährigen Mädchen und Frauen. Die Abnahme bei jungen Männern bezeichnet den Effekt der Herdenimmunität. Die Inzidenzen bei älteren Frauen und homosexuellen Männern bleiben unverändert. (Schematische Darstellung der Daten aus [7, 10], Brotherton et al., Eurogin, Lissabon 2011)

munisierung wurde diese Annahme bestätigt. Bei Frauen mit bestehender HPV-16- oder -18-Infektion bei Studienbeginn wurde kein Effekt auf die Eliminierung der Infektion beobachtet [17]. Vergleichbare Daten kommen aus den Phase-III-Studien der Impfstoffhersteller, wenn alle rekrutierten Frauen, unabhängig vom HPV-Status bei Studienbeginn analysiert werden („total vaccinated cohort“: TVC bzw. „intention-to-treat“: ITT). Diese Gesamtgruppe wird getrennt von den zu Beginn HPV-negativen Frauen („according to protocol“: ATP) analysiert. Dadurch kann der gesamte Nutzen nach Aufnahme der Impfung in einer Population (mit einer gewissen Anzahl bereits infizierter Frauen) auch unter einem gesundheitsökonomischen Aspekt abgeschätzt werden. In der Auswertung dieser bereits infizierten Subgruppen war in den ersten 2–3 Jahren nach Beginn der Immunisierung kein Effekt auf die Häufigkeit von Läsionen (CIN2⁺ bzw. VaIN, VIN oder Condylomata acuminata) zu beobachten. Erst bei längerer Nachbeobachtung wird dieser Effekt sichtbar, der sich zudem über die gesamte Zeit des Follow-up vergrößert – wahrscheinlich bedingt durch den Schutz vor neu auftretenden Infektionen. Die naheliegende Interpretation dieser publizierten Daten ist, dass der Nut-

zen der Impfung auch in dieser Gruppe über die Zeit noch weiter steigen wird [11, 23, 30]. Die kürzlich geäußerten Anmerkungen von Impfkritikern zur angeblich geringen Wirksamkeit der HPV-Impfung (z. B. 17% gegen CIN2⁺-Läsionen unabhängig vom HPV-Typ in der ITT-Gruppe zum Zeitpunkt 36 Monate nach Impfung) sind also so nicht zutreffend [12].

Ein weiterer Aspekt ist die Impfung nach therapeutischer Sanierung, z. B. nach Konisation. Diese Patientinnen konnten primär die Infektion und Dysplasie nicht ausheilen, haben wahrscheinlich keine protektive Immunität entwickelt und können durch Exposition durch denselben Partner reinfiziert werden. Sind diese Patientinnen jedoch mit Gardasil geimpft reduziert sich das Risiko einer Wiedererkrankung um 65% in nur 1,4 Jahren Nachbeobachtungszeit (Kongressbeitrag, Joura et al., Eurogin, Monte Carlo 2010). Vergleichbare Daten zeigen sich nach Cervarix-Impfung mit einer Effektivität von 88% bei retrospektiver Auswertung der PATRICIA-Studiendaten (Kongressbeitrag, Garland et al., Eurogin, Lissabon 2011). Deshalb kann eine peri- oder postoperative Impfung eine sinnvolle prophylaktische Maßnahme darstellen.

» Eine gesteigerte Effizienz der Impfung kann erwartet werden

Des Weiteren kann sogar eine gesteigerte Effizienz der Impfung erwartet werden. Die unerwartete Beobachtung, dass auch Infektionen mit nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen und die dadurch bedingten Läsionen in einem bestimmten Umfang verhindert werden, wurde in den Studien mit beiden Impfstoffen gemacht [16, 23]. Da in den Studien zwei verschiedene PCR-Methoden zum DNA-Nachweis mit unterschiedlicher Sensitivität gegen die einzelnen HPV-Typen verwendet wurden, kann die Frage, welches der beiden Produkte hier überlegen ist, nicht beantwortet werden [31]. Zudem werden häufig gleichzeitig mehrere HPV-Typen in einer Probe nachgewiesen und das die Läsion verursachende Virus kann nicht ohne Weiteres bestimmt werden. Eindeutiger und aussagekräftiger ist es, die Präventionsrate hochgradiger Krebsvorstufen unabhängig vom HPV-Typ zu betrachten, wie sie für die Kohorten der zu Studienbeginn HPV-negativen (DNA und Antikörper) Frauen für beide Impfstoffe bestimmt wurde (mittleres Follow-up: etwa 3–3,5 Jahre). Weltweit sind etwa 53%, mit einer geographischen Variation zwischen 40% und 58%, der hochgradigen Krebsvorstufen der Zervix durch die Impftypen HPV 16 und -18 bedingt [3]. Bei einem strikt typenspezifischen Schutz kann eine Reduktion um etwa diesen Anteil erwartet werden. Die für Gardasil® publizierten Werte liegen tatsächlich in diesem Bereich, nämlich 43% für CIN2⁺ und für CIN3 [21]. Die entsprechenden Zahlen für Cervarix® sind 70% für CIN2⁺ bzw. 87% für CIN3 [23]. Bisher nur mündlich vorgetragene Daten von einem etwa 9 Monate längeren Follow-up bestätigen diese Werte mit einer gesteigerten statistischen Signifikanz. Wahrscheinlich beruht diese erhöhte Wirksamkeitseffizienz auf der Verhinderung auch von Läsionen, die nicht durch HPV 16 oder -18 bedingt sind. Das Wirkprinzip sind wahrscheinlich kreuzneutralisierende Antikörper wie sie nach Immunisierung mit Cervarix® gemessen wurden, die Infektionen verwandter HPV-Typen verhindern [18].

Zukünftige Entwicklungen

Zurzeit laufen verschiedenen populationsbasierte Studien (Phase IV) in Costa Rica und den skandinavischen Ländern [17, 20]. Methodisch wird bei geimpften im Vergleich zu nichtgeimpften Frauen im normalen Pap-Screening – also nicht unter Studienbedingungen – die Inzidenz von CIN registriert. Hierdurch werden Informationen zum tatsächlichen Nutzen der HPV-Impfung für die Verhinderung von Zervixkarzinomen und deren Vorstufen in einer realen Bevölkerung erwartet. Ein anderer interessanter Aspekt, der in diesen Studien untersucht wird, ist der indirekte Beitrag zur Impfeffizienz durch die Impfung von jungen Männern aufgrund einer Herdenimmunität.

Ein solcher zusätzlicher Wirksamkeitseffekt ist nach Berichten aus Australien bereits nachweisbar. Die Impfung mit Gardasil® wurde hier für 12–18-jährige Mädchen seit 2007 bezahlt. Zwischen 2007 und 2009 erhielten außerdem Frauen bis 26 Jahre die Impfung unentgeltlich in einem Catch-up-Programm. Ende 2009 waren über 60% und 70% der jungen Frauen bzw. Mädchen tatsächlich vollständig immunisiert [7]. In einem landesweiten Vergleich der Inzidenz von Condylomata acuminata vor und nach Einführung der Impfung zeigte sich eine Reduktion bei Frauen im Jahr 2008 um 48%, 2009 um 59% und 2010 um 78% (■ **Abb. 1**, [7, 10] und Kongressbeitrag, Brotherton et al., Eurogin, Lissabon 2011).

Bei (nichtgeimpften!) heterosexuellen jungen Männern lagen die entsprechenden Werte bei 5%, 28% und 44%. Bei homosexuellen Männern war kein Effekt nachweisbar [7]. Es wird spannend zu beobachten, wie hoch die letztendliche Wirksamkeit bzw. Herdenimmunität sein kann. Allerdings ist ein Schutz aufgrund von Herdenimmunität nur bei einer hohen Durchimpfungsrate zu erwarten.

Entsprechend der Epidemiologie und des natürlichen Lebenszyklus der Hochrisiko-HPV-Typen wird der Impfschutz gegen CIN zeitlich verzögert zu den Kondylomen sichtbar. Jedoch bereits im 3. Jahr nach Beginn der Impfprogramme zeigt sich in Australien bereits ein Rückgang hochgradiger Pap-Abstriche in der geimpften Population, was mittel- und

langfristig zu einer Abnahme der Konisationen und plausiblerweise der Zervixkarzinominzidenz führen wird [4].

Im Gegensatz zu Australien liegt in vielen Ländern, einschließlich Deutschland, die Impfquote deutlich unter 50% [8]. Daher sollte zunächst die Impfrate bei Mädchen gesteigert werden. Da die Antikörpertiter nach Impfung von jüngeren Mädchen zwischen 10 und 15 Jahren im Vergleich zu 15–25 Jahren etwa doppelt so hoch sind [25] und lange persistieren [6], wäre es günstig die Impfung auch schon für diese Altersgruppe oder gar darunter zu empfehlen [24]. Ein weiterer Vorteil wäre, dass sich die Pädiater noch mehr bei den Impfkampagnen engagieren könnten. Da bisher Informationen zur Wirksamkeit in dieser Altersgruppe fehlen, müssten die verantwortlichen Behörden aufgrund der Daten zur Immunogenität eine Zulassung befürworten.

Darüber hinaus bleibt natürlich die Frage, ob die Impfung von Männern nicht auch diesen selbst einen Schutz vermitteln kann. Dabei ist in erster Linie an die Vermeidung von HPV-6/11-bedingten Condylomata acuminata zu denken, wenn auch langfristig ein Schutz gegen HPV-16-positive Tumoren des Penis, des Perianums oder des Oropharynx zu erwarten ist. Insgesamt treten etwa 8600 neue Fälle pro Jahr in den USA auf (s. Literatur zitiert in [13]). Tatsächlich wurde in einer Studie mit mehr als 4000 Männern im Alter von 16–26 Jahren die Effizienz von Gardasil® gegen die Entstehung von Condylomata acuminata gezeigt mit einer Wirksamkeit von 89% bzw. 67% in der ATP- bzw. ITT-Kohorte [5]. Dies hat zur Zulassung und Empfehlung der Impfung auch von Jungen und Männern in den USA geführt. Eine Wirksamkeit gegen die malignen Tumoren wird natürlich – wie beim Zervixkarzinom – erst frühestens in der nächsten Dekade und bei hoher Impfquote zu erkennen sein.

Fazit für die Praxis

- Die prophylaktischen HPV-Impfstoffe sind hoch immunogen, sicher und wirksam. Sie haben die an sie gestellten Erwartungen übertroffen, z. B. durch eine Kreuzprotektion gegen

nicht im Impfstoff formulierte HPV-Typen.

- Die Wirksamkeit zeichnet sich in populationsbasierten Studien bei hohen Durchimpfungsraten bereits innerhalb von 3 Jahren ab.
- Essenziell ist die Impfung vor HPV-Infektion, also von jungen Mädchen vor Beginn sexueller Aktivität, da die Impfstoffe keinerlei therapeutische Aktivität aufweisen.
- Nach therapeutischer Sanierung kann die HPV-Impfung Reinfektion und Wiedererkrankung signifikant reduzieren.
- Auch bei Männern ist die Impfung wirksam und verhindert effektiv Kondylome. Des Weiteren schützt die Herdenimmunität auch Partner vor Infektion und Erkrankung.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A.M. Kaufmann

Klinik für Gynäkologie,
Labor Gynäkologische Tumorimmunologie,
Charité - Universitätsmedizin Berlin, CCM/CBF
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
andreas.kaufmann@charite.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Der Autor hat Vortragshonorare von SPMSD und GSK sowie Unterstützung bei Kongressreisen erhalten. Er war Mitglied von Advisory boards von GSK und Gen-Probe.

Literatur

1. Albers AE, Hoffmann TK, Klusmann JP, Kaufmann AM (2010) Prophylactic and therapeutic vaccines against human papilloma virus. HNO 58:778–790
2. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C et al (2008) Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. BMJ 337:a1284
3. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M et al (2008) Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine 26(Suppl 10):K1–K16
4. Brotherton JM, Fridman M, May CL et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 377:2085–2092
5. CDC (2010) FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 59(20):630–632

6. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM et al (2010) Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 28:6247–6255
7. Donovan B, Franklin N, Guy R et al (2011) Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 11:39–44
8. Dorleans F, Giambi C, Dematte L et al (2010) The current state of introduction of human papillomavirus vaccination in national vaccination schedules in Europe: first results of the Venice 2010 survey. DOI:<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19730>
9. Einstein MH, Baron M, Levin MJ et al (2009) Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil(®) human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin* 5:705–719
10. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC et al (2009) Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect* 85:499–502
11. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 356:1928–1943
12. Gerhardus A (2008) Wissenschaftler/innen fordern Neubewertung der HPV-Impfung und ein Ende der irreführenden Informationen. DOI: http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Stellungnahme_Wirksamkeit_HPV-Impfung.pdf
13. Guris D (2009) Clinical significance of HPV disease in boys and men. In: Merck Research Laboratories
14. Harper DM (2009) Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 8:1663–1679
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al (2004) Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 364:1757–1765
16. Herrero R (2009) Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 199:919–922
17. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S et al (2007) Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 298:743–753
18. Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine*. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.01.001
19. Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H et al (1993) Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles. *J Virol* 67:6929–6936
20. Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P et al (2006) Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine* 24(Suppl 3):233–241
21. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K et al (2010) Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 102:325–339
22. Olsson SE, Villa LL, Costa RL et al (2007) Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 25:4931–4939
23. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al (2009) 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 women. *Lancet* 374:301–314
24. Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU et al (2009) Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. *Vaccine* 27:4551–4559
25. Pedersen C, Petaja T, Strauss G et al (2007) Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 40:564–571
26. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A et al (2011) Evidence of protection against clinical and chronic hepatitis B infection 20 years after infant vaccination in a high endemicity region. *J Viral Hepat* 18(5):369–375
27. Romanowski B, Borba PC de, Naud PS et al (2009) 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* 374:1975–1985
28. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP et al (2009) Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 27:5612–5619
29. Safaeian M, Porras C, Schiffman M et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst* 102:1653–1662
30. The-Future-II-Study-Group (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356:1915–1927
31. Doorn LJ van, Quint W, Kleter B et al (2002) Genotyping of human papillomavirus in liquid cytology cervical specimens by the PGM1 line blot assay and the SPF(10) line probe assay. *J Clin Microbiol* 40:979–983
32. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al (2006) Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 24:5571–5583
33. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al (2006) High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 95:1459–1466