

HPV-VAKZINE

Wer sollte wann, wo und wie geimpft werden?

Antworten des HPV-Management-Forums* auf viel diskutierte Fragen, die mit Einführung von zwei unterschiedlichen HPV-Impfstoffen zur Prävention des Zervixkarzinoms und der Condylomata acuminata in Zusammenhang stehen.

Durch eine Vielzahl von experimentellen und epidemiologischen Studien, die in den frühen 80er-Jahren in Deutschland begonnen wurden, konnte gezeigt werden, dass bestimmte Papillomvirus-Typen des Menschen (HPV) für die Entstehung von Genitalwarzen (Condylomata acuminata) und für Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind. Die sogenannten High-risk- beziehungsweise Low-risk-Papillomvirus-Typen verursachen mehr als 99 Prozent der Zervixkarzinome und mehr als 90 Prozent der Fälle von Condylomata acuminata.

Außerdem sind High-risk-HPV-Typen auch für die Entstehung von mehr als 50 Prozent der seltener auftretenden malignen Penis-, Vulva- und Analkarzinome sowie für etwa 30 Prozent der Karzinome im Hals- und Rachenbereich verantwortlich. Während die Zahl der Fälle von Gebärmutterhalskrebs gut dokumentiert ist (in Deutschland 7 000 pro Jahr), wird die Inzidenz der häufig therapieresistenten Condylomata acuminata auf jährlich 400 000 bis 500 000 Fälle geschätzt.

Seit etwa zehn Jahren entwickeln die Unternehmen Merck Sharp und Dome (MSD) und GlaxoSmithKline (GSK) einen präventiven Impfstoff gegen Gebärmutterhalskrebs. Beide Impfstoffe bestehen aus DNA-freien und damit nicht infektiösen Viruspartikeln (Virus-like-particles, VLPs), die durch gentechnische Verfahren hergestellt werden. Das Produkt von MSD (Gardasil™, in Europa zusammen mit Sanofi Pasteur vermarktet) wurde im Juni 2006 in Mexiko, in den USA und in Australien zugelas-

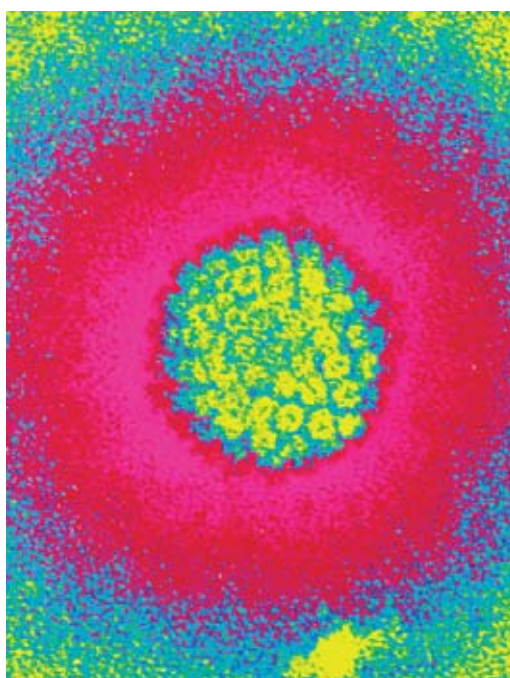


Foto: SHU/Agentur Focus

sen. Gardasil besteht einerseits aus VLPs von HPV 16 und 18, die zusammen etwa 70 Prozent aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs verursachen. Zusätzlich enthält Gardasil VLPs von HPV 6 und 11, die für die Entstehung von mehr als 90 Prozent aller Condylomata verantwortlich sind. Die Zulassung in Europa erfolgte am 22. September 2006.

Das Produkt von GSK (Cervarix™) soll etwas später zugelassen werden. Dieser Impfstoff enthält nur HPV-16- und HPV-18-VLPs. Die bisherigen klinischen Studien zeigen einen vollständigen Schutz gegen persistierende Infektionen mit den durch den Impfstoff erfassten HPV-Typen sowie gegen damit assoziierte Erkrankungen (Condy-

Humanes Papillomvirus: Das DNA-Virus besitzt eine Hülle aus 72 Kapsomeren.

lomata acuminata und hochgradige Dysplasien).

Die bisher vorliegenden Daten lassen vermuten, dass bei jüngeren Schulkindern die höchsten Antikörpertiter induziert werden. Andererseits ist bisher unklar, wie lange der Impfschutz anhalten wird. Gesichert ist eine Schutzdauer von fünf Jahren. Zehn Jahre und mehr dürfen als wahrscheinlich angesehen werden. Die publizierten Studien zeigten, dass HPV-naive Frauen unter 25 Jahren durch die nach Protokoll durchgeführte Impfung zu nahezu 100 Prozent vor persistierenden Infektionen und Folgeerkrankungen wie CIN und Condylomata acuminata geschützt waren.

Eine Begrenzung der HPV-Impfung auf Risikogruppen ist aufgrund der hohen Virusprävalenz in allen Bevölkerungsgruppen nicht sinnvoll. Für die HPV-Impfung ergeben sich folgende **Haupt-Zielgruppen:**

1. Schulkinder (Mädchen und Jungen) sind die Zielgruppe von organisierten Impfprogrammen. Die Impfung sollte vor dem möglichen ersten Geschlechtsverkehr erfolgen, der heute mit circa zwölf bis 14 Jahren erfolgt.

2. Auch Mädchen und junge Frauen zwischen zwölf und 25 Jahren sollten vor dem ersten Geschlechtsverkehr geimpft werden.

Darüber hinaus könnten weitere Gruppen von einer HPV-Impfung profitieren, zum Beispiel

- Partner von Kondylompatienten
- Patienten mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten (STDs)
- Frauen mit überstandener HPV-Infektion zum Schutz vor Reinfektion.

Nur eine hohe Durchimpfungsrate in den Haupt-Zielgruppen kann die Inzidenz von HPV-induzierten Neoplasien in der Gesamtbevölkerung signifikant senken. In den genannten Risikogruppen ist aber eine für die betroffenen Individuen relevante Reduktion der Morbidität zu erwarten.

Darf man auch HPV-Infizierte impfen?

Alle bisher publizierten Studien zum Einsatz der bivalenten oder quadrivalenten HPV-Impfung zeigen das Ausbleiben von Nebenwirkungen in der geimpften Gruppe – unabhän-

gig davon, ob der HPV-Status zum Zeitpunkt der Impfung negativ oder positiv war. Somit stellt ein positiver HPV-Status für den relevanten Typ keine Kontraindikation für die Impfung dar.

Soll vor der Impfung auf HPV getestet werden?

Für Deutschland liegen keine ausreichenden Daten zur Kohabitarche vor. Lediglich eine Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung aus dem Jahr 2001 zeigt, dass elf Prozent der 14-jährigen Mädchen bereits Geschlechtsverkehr hatten. Ob die frühe Kohabitarche den Einsatz eines vorausgehenden HPV-Testes rechtfertigt, ist zweifelhaft. Diese Zweifel gründen sich vor allem auf die ungenügende Standardisierung vorhandener Tests zur HPV-Genotypisierung

Hilft der Zusatz der HPV-Typen 6 und 11?

Mehr als 90 Prozent der Condylomata acuminata werden durch HPV 6 und HPV 11 hervorgerufen. Häufig ist die Therapie dieser weitverbreiteten, gutartigen Tumoren schmerzhaft und langwierig. Legt man Daten einer neuen skandinavischen Studie (8) zugrunde, nehmen genitale Warzen – im Gegensatz zu den Zervixkarzinomen – unter jungen Erwachsenen in den Industrieländern weiter zu.

Die Berücksichtigung von HPV 6 und HPV 11 in der quadrivalenten VLP-Vakzine erfolgte mit dem Ziel, das Auftreten von 90 Prozent aller Neuerkrankungen mit genitalen Warzen und von 25 Prozent der CIN-1-Fälle zu verhindern. Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie zeigten den Einfluss dieser quadrivalenten Vakzine auf die Inzidenz

und HPV-Infektionen des Penis sind allerdings mit einem erhöhten Risiko für die Partnerin verknüpft, an einem Zervixkarzinom zu erkranken. Die Übertragbarkeit von HPV kann durch Zirkumzision und consequenten Kondomgebrauch verringert werden (1).

Aus der Literatur ist bekannt, dass bei einigen sexuell übertragbaren Infektionen eine Steigerung der „Herdenimmunität“ durch Impfung beider Geschlechter erzielt werden kann (4). Bisherige Daten belegen lediglich die Immunogenität der Impfstoffe, nicht jedoch die Wirksamkeit beim Mann. Zum jetzigen Zeitpunkt sollte das primäre Ziel der HPV-Vakzinierungsprogramme eine möglichst große Zahl junger Mädchen sein.

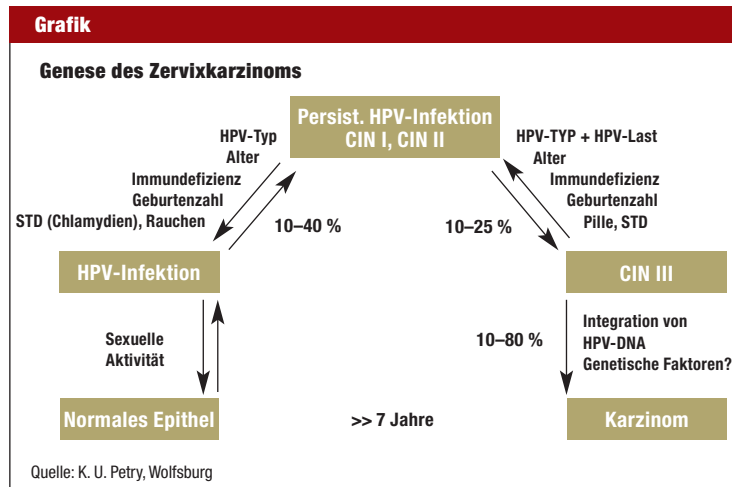
Wer soll impfen?

Zu empfehlen ist ein Impfprogramm im Alter von circa zwölf (neun bis 13) Jahren, um eine flächendeckende Durchimpfung zu erzielen. Wünschenswert wäre die Umsetzung im Rahmen einer Schulimpfung, die es in Deutschland nicht mehr gibt. Ziel muss eine hohe Impfrate sein, dies lässt sich nur fachübergreifend erreichen. Die Monopolisierung der Impfung durch eine Disziplin ist daher abzulehnen.

Wie lange hält der Impfschutz?

Follow-up-Untersuchungen von Frauen nach Impfung (maximal 51 bis 53 Monate sind publiziert) zeigen, dass die Antikörpertiter durchgehend höher sind als nach natürlicher Virusexposition (6, 9). Sie haben – wie für andere Impfstoffe – nachgewiesen, dass die Serumtiter zunächst deutlich abfallen, dann aber unverändert bleiben. Dennoch lassen sich erst nach Abschluss von Populations-basierten Studien zuverlässige Informationen zur Persistenz der Antikörper und damit der Dauer des Impfschutzes erhalten.

Bisher ist unbekannt, welche Antikörper-Titer für einen ausreichenden Impfschutz notwendig sind (5). Die natürlich erworbenen Antikörpertiter schützen nicht immer vor Reinfektionen (12). Deshalb ist es schwierig, eine Empfehlung für eine obere Altersgrenze für die Anwendung der Vakzine anzugeben. ▷



sowie auf die nicht untersuchte Verwendbarkeit bestehender Screening-Tests für diesen Zweck.

Da zudem die Antikörper-Titer nach erfolgreicher Impfung wesentlich höher sind als nach einer natürlichen Infektion, stellt die Impfung bereits Infizierter möglicherweise einen erhöhten Schutz vor einer Reinfektion dar. Eine vorausgehende HPV-Testung würde lediglich zu einer erhöhten Verunsicherung beitragen, wäre jedoch bei positivem Testergebnis kein Grund zur Ablehnung einer Impfung. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist deshalb der HPV-Test vor der Impfung abzulehnen.

nicht nur von CIN, VIN und VAIN, sondern auch auf die Inzidenz der genitalen Warzen bei Frauen (11).

Die Reduktion der Infektion mit HPV 6 und HPV 11 kann zur Verringerung der Inzidenz genitaler Warzen und möglicherweise auch seltenerer HPV-6- und HPV-11-assoziiierter Krankheitsbilder wie rezidivierender Larynxpapillome beitragen.

Sollten auch Männer geimpft werden?

Männer sind durch die HPV-high-risk-Typen 16 und 18 deutlich seltener als Frauen von Präkanzerosen und Karzinomen des Genitale betroffen. Männliches Sexualverhalten

Brauchen wir eine Impfkontrolle – und wann?

Tierexperimente zeigten, dass der Schutz vor Papillomavirus-Infektionen durch neutralisierende Antikörper bewirkt wird. Außerdem lässt sich durch Transfer von Immunglobulinen der Schutz von einem immunen Tier auf einen nicht geimpften Rezipienten übertragen.

Frauen, die im Rahmen bisheriger Studien immunisiert wurden, entwickelten Antikörper für konformationelle Epitope, die als Marker für Impfschutz angesehen werden können und die sich mit einem Standard ELISA messen lassen (7). Es sollte möglich sein, Titerkontrollen durchzuführen. Im Rahmen von Populations-basierten Studien wird sich erst klären lassen, welche Titer für einen Schutz hinreichend sind und ob und wann eine Titerkontrolle sinnvollerweise durchgeführt werden sollte.

Hat die HPV-Impfung Konsequenzen für das Zervixkarzinom-Screening?

Bisher liegen ausschließlich Daten aus mathematischen Simulationsmodellen vor zu der Frage, welchen Effekt die Impfung gegen die Typen HPV16 und 18 auf bestehende Früherkennungssysteme für das Gebärmutterhalskarzinom haben könnte. Diese Modelle zeigen in Abhängigkeit vom Prozentsatz der geimpften weiblichen (beziehungsweise weiblichen und männlichen) Bevölkerung eine zeitversetzte Reduktion der Zervixkarzinom-Inzidenz um bis zu 70 Prozent auf.

Für die Inzidenz der CIN-2-Positivität konnte eine entsprechende Verminderung durch die HPV-16/18-Vakzinierung bereits belegt werden (6). Die Zeit von der Impfung bis zum messbaren Erfolg (ausgedrückt als Reduktion der Zervixkarzinom-Inzidenz) hängt entscheidend vom Alter bei Erstimpfung und der Dauer des Schutzes ab und kann Jahrzehnte betragen.

Gleichzeitig ist zu erwarten, dass innerhalb von zehn bis 15 Jahren nach Erstimpfung eine Reduktion der hochgradigen Präkanzerosen um circa 70 Prozent auftreten wird. Dies führt zu Einsparungen aufgrund entfallender Kosten für Nachfolgeunter-

suchungen, Behandlungen von Krebsvorstufen und den aus diesen Therapien resultierenden Komplikationen.

Da beide bisher entwickelten HPV-Impfstoffe keinen vollständigen Schutz vor dem Zervixkarzinom und seinen Vorstufen bieten, besteht auch für Geimpfte unverändert die Notwendigkeit, an der Krebsfrüherkennung teilzunehmen. Die Einführung der Impfung darf deshalb keinesfalls zu einer Abschaffung des Screenings führen.

Die multinationalen Studien zur Optimierung der Krebsvorsorge werden aus dem gleichen Grund nur bei der langfristigen Kalkulation des optimalen Vorsorgetests und Vorsorgeintervalls durch die HPV-Impfung beeinflusst (3, 11).

Langfristig hingegen wird eine impfbedingte sinkende Inzidenz von Zervixläsionen die Auswahl der Screening-Methode und den Ablauf der Vorsorge beeinflussen. Die Zytologie, die eine relativ niedrige Sensitivität aufweist, wird aufgrund des dann zunehmenden relativen Anteils „falschpositiver“ (HPV-unabhängiger) Pap-Tests eine Reduktion der jetzt hohen Spezifität erfahren. Bei einer hohen Impfrate nimmt die Zahl persistenter HPV-Infektionen ab, wodurch sich die Spezifität des HPV-Tests im Primär-Screening erhöhen würde.

Soll man den Impferfolg in Populations-basierten Studien kontrollieren?

Alle bisher vorliegenden – sehr viel versprechenden – Daten zur Effizienz der HPV-spezifischen Impfstoffe wurden im Rahmen von klinischen Studien gewonnen. Zwar wurden die Ergebnisse bei Frauen mit vollständig beziehungsweise unvollständig durchgeführten Immunisierungen (according to protocol – ATP, beziehungsweise intention to treat – ITT) getrennt analysiert. Sie zeigten auch in der ITT-Gruppe einen ausgezeichneten Impfschutz (6), jedoch wird sich die Wirksamkeit der Impfung erst viele Jahre nach deren Einführung nach Abschluss von Populations-basierten „Phase-4“-Studien wirklich messen lassen.

Dabei müssen die unterschiedlichen Bedingungen in den Gesund-

heitssystemen der einzelnen Länder sowie kulturelle Unterschiede berücksichtigt werden (2). Wir sollten in Deutschland alle Anstrengungen zur Organisation und erfolgreichen Durchführung von Populations-basierten Studien unternehmen, um so die verschiedensten wichtigen Informationen zu erhalten, zum Beispiel zur Akzeptanz der Impfung in den verschiedenen Altersgruppen, zur Dauer des Impfschutzes, zum Nutzen der Impfung für männliche Jugendliche und Männer, zur Wirksamkeit der beiden verfügbaren Impfstoffe im direkten Vergleich, zu einer möglichen Modifikation des Screening-Programms, aber auch zum Einfluss der Impfung auf die Bereitschaft der Frauen, weiterhin an solchen Programmen teilzunehmen.

Entscheidend für den Erfolg wird in erster Linie die Verbreitung der HPV-Impfung sein, abhängig von der Bereitschaft der Träger des Gesundheitssystems zur Übernahme der Kosten.

Anschrift für die Verfasser

Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Gross
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Fakultät
Universität Rostock
Augustenstraße 80–84, 18055 Rostock

*Das HPV-Management-Forum – eine Arbeitsgruppe der Sektion Antivirale Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. – setzt sich aus folgenden Mitgliedern zusammen:

- Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann (Heidelberg, erhält Vergütungen aus den Verkäufen der Impfstoffe von MSD/SP und GSK)
- Prof. Dr. med. Gerd Gross (Rostock)**
- Prof. Dr. med. Peter Hillemanns (Hannover)**
- Prof. Dr. rer. nat. Thomas Iftner (Tübingen)**
- PD Dr. med. Hans Ikenberg (Frankfurt/Main)**
- PD Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann (Berlin)**
- Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry (Wolfsburg)**
- Prof. Dr. rer. nat. Herbert Pfister (Köln)
- Prof. Dr. med. Berthold Rzany (Berlin)
- PD Dr. med. Peter Schneede (Memmingen)**
- Prof. Dr. med. Achim Schneider (Berlin)**

**Diese Kollegen haben in den letzten fünf Jahren Vortrags- und Beratungshonorare sowie Reisekostenunterstützung von mehreren Firmen erhalten, die im Bereich Zytologie/Molekulardiagnostik/Vakzine tätig sind. Sie besitzen keine Aktien dieser Firmen und stehen in keinem Beschäftigungsverhältnis zu ihnen.

Anmerkung der Redaktion

Die Techniker Krankenkasse gab am 6. Dezember bekannt, dass sie als erste gesetzliche Krankenkasse ab sofort die Kosten für die Impfung für Mädchen und Frauen ab dem elften bis zum vollendeten 18. Lebensjahr übernimmt.

 Literatur bei den Verfassern und im Internet:
www.arztblatt.de/lit5006

HPV-VAKZINE

Wer sollte wann, wo und wie geimpft werden?

Antworten des HPV-Management-Forums* auf viel diskutierte Fragen, die mit Einführung von zwei unterschiedlichen HPV-Impfstoffen zur Prävention des Zervixkarzinoms und der Condylomata acuminata in Zusammenhang stehen.

LITERATUR

- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S: Male circumcision penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002; 346(15): 1105–12.
- Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD: A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica *J Infect Dis* 2005; 1: 191(11): 1808–16.
- Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner : Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006 1; 119(5): 1095–101.
- Garnett GP: Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis.* 2005; 1: 191 Suppl 1: 97–106.
- Ghim SJ, Rector A, Delius H, Sundberg JP, Jenson AB, Van Ranst M: Equine papillomavirus type 1: complete nucleotide sequence and characterization of recombinant virus-like particles composed of the E6P1 L1 major capsid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 19; 324(3): 1108–15.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuid A, Costa Clemens SA, Dubin G, HPV Vaccine Study group: Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006 15; 367(9518): 1247–55.
- Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, Mast TC, Robinson R, Murphy BR, Karron RA, Dillner J, Schiller JT, Lowy DR: Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001 21; 93(4): 2842–92.
- Kjaer SK, Munk C, Tran TN, Tryggvadottir L, Sparén P, Dasbach E, Liaw K-L, Nygard J, Nygard M: The burden of genital warts. A study of nearly 70,000 women from four Nordic Countries. Abstract SS21-1, Eurogin, 6th International Multidisciplinary Congress, Paris, April 23-26, 2006.
- Muñoz N: A review of the phase III clinical data for the quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Aug 18; [Epub ahead of print].
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J: New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group: Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(7): 547–55.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheller CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial *Lancet Oncology* 2005 6,(5),1: 271–78
- Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, Rodriguez AC, Sherman ME, Wang S, Clayman B, Burk RD: Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(2): 324–7.

Weitere Literatur beim Verfasser