

Primäre Prävention durch HPV-Impfstoffe: derzeitiger Stand und Entwicklungen.

Achim Schneider, M.P.H.

Klinik für Gynäkologie, Campus CCM und CBF Charité-Universitätsmedizin Berlin

Epidemiologie von HPV und Zervixkarzinom

Humane Papillomviren (HPV) sind die weltweit am häufigsten sexuell übertragenen Viren. Sie infizieren Epithelzellen von Haut oder Schleimhäuten. Mehr als hundert HPV-Typen, die sich je nach onkogenem Potential in Niedrigrisiko- und Hochrisiko-Typen unterscheiden lassen, sind bekannt. Zumeist sind anogenitale Infektionen mit HPV transient, wobei sie in der Regel acht bis achtzehn Monate anhalten. Persistierende Infektionen mit Niedrigrisiko-HPV-Typen können die Entstehung genitaler Warzen (vor allem Niedrigrisiko Typen HPV6 und 11) oder anderer Haut- und Schleimhautwarzen hervorrufen. Persistieren Infektionen mit Hochrisiko-HPV Typen steigt das Risiko einer Krebserkrankung durch maligne Transformation der Zellen. Bei den meisten HPV-bedingten Tumoren handelt es sich um Plattenepithelkarzinome und zu einem geringeren Anteil um Adenokarzinome. In nahezu 100% aller Zervixkarzinome ist mindestens einer der Hochrisiko-HPV-Typen z. B. 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 oder 82 nachweisbar. Aber auch in 90% der Analkarzinome, 50% der Tonsillenkarzinome und einem variablen Anteil bei weiteren Kopf-Hals-Tumoren sind diese HPV ursächlich beteiligt. Das Zervixkarzinom ist mit jährlich >530.000 Neuerkrankungen weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und mit jährlich 275.000 Todesfällen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache in der weiblichen Bevölkerung. 80% aller Zervixkarzinome betreffen Frauen in Entwicklungsländern (siehe Abb. 1). Trotz routinemäßig durchgeführter Früherkennungsuntersuchungen zählt Deutschland zu den europäischen Ländern mit den höchsten Inzidenz- (10.6/100.000) und Mortalitätsraten (4.8/100.000). [1]

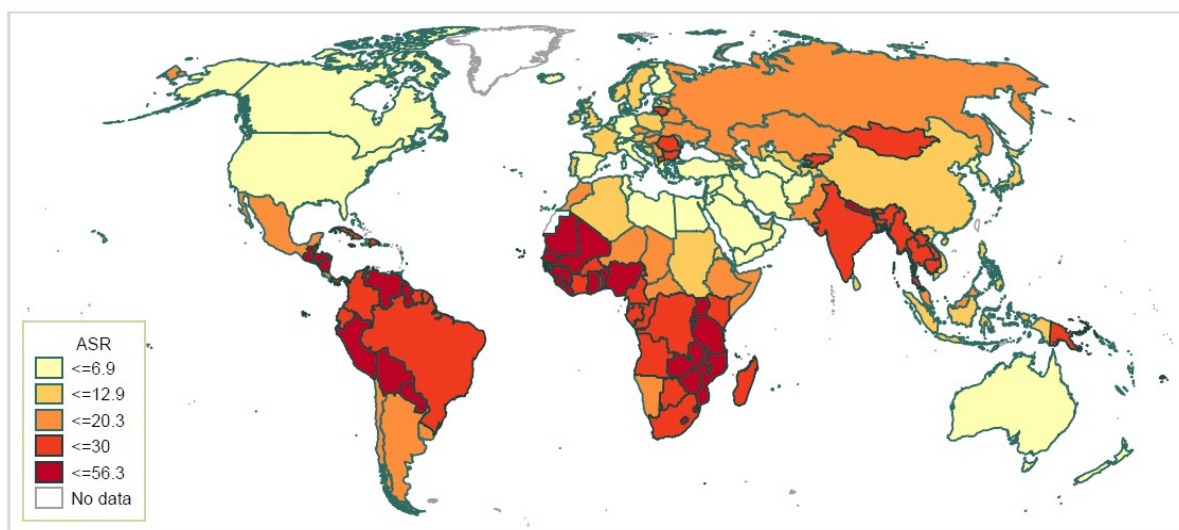


Abb. 1: Weltweite Inzidenz für Zervixkarzinome. ASR, altersstandardisierte Inzidenzraten, Raten pro 100.000 Frauen pro Jahr; Quelle: IARC Globocan 2008.

Aus medizinischer, ethischer und finanzieller Sicht sollte eine Krebsprävention einer Therapie immer vorgezogen werden. Die verfügbaren HPV Impfstoffe bieten zur ersten Mal diese Möglichkeit zielgerichtet für HPV-assoziierte Karzinome. Vor allem in Entwicklungsländern ließen sich die hohen Krebsraten eher durch Primärprävention als durch zytologische Abstrichuntersuchungen und/oder molekularbiologische HPV-Nachweismethoden signifikant reduzieren. Sinnvoll ist eine Primärprävention jedoch gleichermaßen in Ländern, die über Screeningprogramme verfügen.

Die HPV Impfstoffe

Anhand tierexperimenteller Daten wurde das Konzept des prophylaktischen HPV-Impfstoffes entwickelt. Gezeigt wurde der Schutz vor Infektion durch virusneutralisierende Antikörper, die durch vollständige Viruspartikel induziert werden. Da sich humane Papillomviren nicht in großen Mengen in Kultursystemen vermehren lassen, war erst durch die rekombinante Herstellung künstlicher Virosomen die erfolgreiche HPV-Vakzineentwicklung möglich. Genutzt wurde die Eigenschaft des viralen Hauptstrukturproteins L1 sich spontan zu leeren Virushüllen – so genannten „virus-like particles“ (VLP) zusammen zu lagern. VLP sind hoch immunogen und induzieren hohe Antikörpertiter. Mittels verschiedener serologischer Testverfahren wurde die spezifische Reaktion der Antikörper mit den entsprechenden HPV-Typen sowie eine gewisse Kreuzreaktion mit nahe verwandten HPV-Typen nachgewiesen. Aufgrund des Fehlens viraler DNA in den VLP sind diese vollständig apathogen, da keine Virusvermehrung, Integration ins Wirtsgenom oder Zelltransformation möglich ist.

Verglichen mit einer natürlichen HPV-Infektion, nach der bei nur 50 – 70% der Frauen überhaupt niedrigtitrige, kurzlebige Antikörper nachgewiesen werden können, die nur unvollständig vor einer Reinfektion schützen [2], werden nach Impfung weitaus höhere Antikörpertiter gemessen die einen nahezu hundertprozentigen Schutz vor Infektion mit HPV-Typen, die als VLP im Impfstoff enthalten sind, gewähren. Impfinduzierte Antikörper wandern via Transudation ins Zervikovaginalsekret, wo sie eintretende HP-Viren neutralisieren können.

Eigenschaften der HPV-Impfstoffe

Im Oktober 2006 wurde mit Gardasil® der erste hochwirksame HPV-Impfstoff auf dem europäischen Arzneimittelmarkt eingeführt. Im Folgejahr erschien mit Cervarix® ein weiterer. Während der bivalente Impfstoff Cervarix®, vertrieben durch GlaxoSmithKline (GSK), die VLP der beiden häufigsten Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 enthält, beinhaltet die quadrivalente Vakzine Gardasil®, von Merck Sharp Dome (MSD) entwickelt und in Deutschland durch Sanofi Pasteur-MSD vertrieben, zusätzlich Virushüllen der beiden Niedrigrisiko-HPV-Typen 6 und 11, die zusammen für mehr als 90% aller Genitalwarzen (Condylomata acuminata) verantwortlich sind. Weitere Unterschiede bestehen in der Adjuvantierung, die für die Stärke und Breite der Immunantwort verantwortlich ist. Beide Impfstoffe bewirken bei mehr als 99% aller Geimpften Antikörpertiter, die initial 10- bis 100fach über den Titern, die durch natürliche Infektionen induziert werden, liegen. Etwa zwei Jahre nach Impfung fallen die Titer zwar ab, pendeln sich jedoch bei Werten ein, die über den bisherigen Beobachtungszeitraum von bis zu 9,4 Jahren, über den natürlich induzierten Titern liegen. [3] Da bisher nicht klar ist wie hoch Antikörpertiter sein müssen um einen klinischen Schutz gegen HPV-Neuinfektionen zu gewährleisten, ist unklar ob oder wann eine

Auffrischung nach erster Impfung notwendig sein könnte. Wichtig ist, dass bislang keine Impfdurchbrüche festgestellt wurden.

Wichtig ist auch Fehleinschätzungen zur Impfung zu korrigieren. Diese wurden in den Medien und durch 13 Gesundheitsexperten 2008 verbreitet, die nun zu einer Korrektur aufgerufen werden sollten. [4] Die Sicherheit und Kosteneffizienz sowie Sinnhaftigkeit der HPV Impfung gilt heute als belegt (Tab. 1). [5]

Neue Daten zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe

Die zulassungsrelevanten Phase-III-Studien beider Impfstoffhersteller (FUTURE I und II für Gardasil® und PATRICIA für Cervarix®) mit insgesamt mehr als 32.000 Frauen bestätigen die hohe Sicherheit beider Impfstoffe und die annähernd hundertprozentige Wirksamkeit gegen Neuinfektionen mit HPV16 und 18 sowie die dadurch bedingten Zervixdysplasien. Gerade die, durch das HPV-Screening entdeckten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN, therapiepflichtige Krebsvorstufen), lassen sich mittels Primärprävention durch HPV-Impfung drastisch (um 70-90%) reduzieren. [6] Auch hochgradige Präkanzerosen der Vulva, Vagina und Anus (VIN, VAIN, AIN) werden durch Impfung effektiv verhindert. Dies führte bereits zu einer Indikationserweiterung. Für Gardasil wurde zudem ein nahezu vollständiger Schutz gegen HPV6 und 11 und eine daraus resultierende Verhinderung von Condylomata acuminata – übrigens in beiden Geschlechtern - gezeigt. [7] Daher besteht in den USA inzwischen auch eine Impfempfehlung für Jungen. [8] Nachgewiesen wurde auch eine Kreuzprotektion gegen HPV-Typen, die nicht als VLP in der Vakzine enthalten sind, was zusätzliche Präkanzerosen verhindert. [9]

Eine bestehende HPV-Infektion kann durch prophylaktische HPV-Impfung nicht eliminiert werden. Zum einen sind Antikörper nicht in der Lage virusinfizierte Zellen zu beseitigen, zum anderen induziert die Impfung Antikörper gegen das virale L1-Protein, welches jedoch nach Infektion in basalen Epithelzellen nicht ausreichend exprimiert wird. Dennoch kann eine Impfung auch bei bereits bestehender HPV-Infektion von Nutzen sein. Zum Beispiel kann eine peri- oder postoperative Impfung eine sinnvolle prophylaktische Maßnahme sein, um Patientinnen vor Neuinfektion und Wiedererkrankung zu schützen. Es wurde berichtet, dass nach chirurgischer Entfernung einer Dysplasie HPV Geimpfte ein 67% bzw. 88% niedrigeres Risiko haben, je nach Impfstoff, wieder zu erkranken als nicht geimpfte Frauen. [10, 11] Da diese Patientinnen offensichtlich keinen immunologischen Schutz haben, können sie sich bei ihrem Partner wieder infizieren.

Effektivitätsergebnisse aus Anwendungsbeobachtungen

Populationsbasierte Studien aus Australien zeigen die sehr hohe Effektivität der Impfung mit Gardasil. Seit 2007 wird die Impfung für Mädchen im Alter von 12 bis 26 Jahren bezahlt und in organisierten Programmen in Schulen und bei Allgemeinmedizinerinnen angeboten. Ende 2008 waren ca. 70% der Zielpopulation geimpft. Bei Untersuchung der Inzidenz von neudiagnostizierten Condylomata acuminata zeigte sich eine fortgesetzt ansteigende Reduktion um 48% im Jahr 2008 [12], um 59% im Jahr 2009 [13] und 2010 um 78% [14]. Interessanterweise reduzierte sich die Inzidenz der Genitalwarzen auch bei jungen heterosexuellen Männern drastisch um 5% 2008, um 28% 2009 und 2010 um 44%. Dieser passive Schutz durch die sogenannte Herdenimmunität kommt bei ungeimpften älteren Frauen oder homosexuellen Männern nicht zum Tragen und es konnte hier keine Reduktion der Inzidenz für Condylomata acuminata beobachtet werden. Bei hohen Durchimpfungsraten lassen sich über längere Zeiträume vermutlich noch stärkere positive Effekte zeigen. Neben indirekten Vorteilen (Aufbau/Verstärkung der Herdenimmunität), würden geimpfte Männer

einen direkten Nutzen durch eine Reduktion von Genitalwarzen und anale Präkanzerosen [15] sowie vermutlich einer verminderten Inzidenz für Peniskarzinome, Tumoren des Perianums oder des Oropharynx aus der Immunisierung ziehen. Ab 2010 zeigt sich nun in Australien auch ein signifikanter Rückgang hochgradiger Abstrichbefunde an der Zervix in der geimpften Population. [14]

Problematische Durchimpfungsquoten in Deutschland

Die Situation in Deutschland ist aufgrund der erwähnten Fehlinformationen leider anders. Trotz einer anfänglich sehr guten Annahme der Impfung, sind nun nur etwa 30-40% der Zielpopulation geimpft. Mütter und Mädchen sind verunsichert und auch Ärzte empfehlen die Impfung nicht ausreichend.

Dabei gibt es eine umfassende EMA Zulassung (Alter ab 9 Jahre, nach oben offen!) und Empfehlungen von der Ständigen Impfkommission [16] sowie eine hochrangige S3-Leitlinie zur HPV Impfung. [17] Die Sächsische Impfkommission empfiehlt die Impfung bis 26 auf Grund der neuen Daten. [18] Daraus kann auch ein rechtliches Problem erwachsen, wenn nämlich die Mädchen später an einer HPV-bedingten Läsion erkranken und nicht auf die Impfung hingewiesen worden waren. Es bedarf daher einer konzertierten Aktion von Ärzten, Gesundheitsorganisationen und Politik, um zukünftigen Frauengenerationen das Schicksal eines Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen zu ersparen.

Eine noch unveröffentlichte Studie die vom Robert-Koch Institut beauftragt war, berechnete die Kosteneffektivität der Impfung in einem dynamischen Transmissionsmodell, das alle Kosten und Einsparungspunkte berücksichtigte. Dabei ist für Deutschland eine Kosteneffektivität gegeben, wenn pro Qualitäts-adjustiertem Lebensjahr (QALY) weniger als 50.000 EURO bezahlt werden müssen. Dies traf für beide Impfstoffe zu. Während der bivalente Impfstoff Cervarix 34.249 EURO pro QALY ergab, war bei dem quadrivalenten Gardasil auf Grund der zusätzlichen Einsparungen bei Condylomen ein Wert von 14.711 EURO pro QALY ermittelt worden. Die Impfung von 12 jährigen Mädchen verhindert in den nächsten 100 Jahren 100.000 Neuerkrankungen (minus 37%) und 24.000 Todesfälle (minus 30%). Da die Kosten der Therapien und der Verlust an Lebensjahren gerade bei Zervixkarzinom, das relativ früh auftritt, höher ist als bei anderen Erkrankungen, und weil die Effektivität so hoch ist (siehe Daten Australien) wird inzwischen die Argumentation umgedreht. Können wir es uns in Zukunft leisten nicht zu impfen und das Gesundheitssystem nicht zu entlasten?

Fazit:

Die HPV Impfung ist völlig sicher, hocheffektiv und verhindert Dysplasien bereits in populationsbasierten Beobachtungen. Sie sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr verabreicht sein, hat aber auch eine Wirksamkeit nach therapeutischer Sanierung und bei Männern. Durch Screening Methoden und HPV Impfung stehen uns heute Mittel zur Verfügung die Inzidenz des Zervixkarzinoms, und voraussichtlich weiterer HPV-assoziiertes Karzinome, weiter deutlich zu senken. Beides muss in Kombination eingesetzt werden. Ziel muss sein eine hohe Teilnehmerate an diesen Präventionsmassnahmen zu erreichen, denn nur dadurch können sie ihre volle Effektivität entfalten. Jeder sollte sich angesprochen fühlen dem beizutragen, um diese historische Möglichkeit zu nutzen.

Literatur

- 1) <http://globocan.iarc.fr/> und <http://www.who.int/hpvcentre/en/> (Aufruf 1.2.2012)

- 2) Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Gonzalez P, Quint W, van Doorn LJ, Sherman ME, Xhenseval V, Herrero R, Hildesheim A (2010) Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst* 102:1653-1662

- 3) Fachinformation Cervarix. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20204/SPC/cervarix/> (Aufruf 1.2.2012)

- 4) 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_HPVImpfung.pdf

- 5) Hepburn HM, Kaufmann AM (2009) Nobelpreis für die Impfung gegen Zervixkrebs. Aktuelle Daten- und Leitlinienlage. *Internist* 50:617–626

- 6) Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G, Greenacre M (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

- 7) Fachinformation Gardasil.
<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/19016/SPC/GARDASIL/> (Aufruf 1.2.2012)

- 8) 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). In: *Morbidity & Mortality Weekly Report*. pp 630-632

- 9) Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Teixeira JC, Skinner SR, Jaisamrarn U, Limson G, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Harper DM, Huh W, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Dubin G, Lehtinen M; for the HPV PATRICIA Study Group. (2012) Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 13(1):100-110. Epub 2011 Nov 8.

- 10) Joura E. et al., Kongressbeitrag, Eurogin, Monte Carlo 2010.

- 11) Garland S. et al., Kongressbeitrag, Eurogin, Lissabon 2011.

- 12) Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS (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

- 13)** Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, Wand H, Fairley CK (2010) Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 11:39-44
- 14)** Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM (2011) Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 377:2085-2092
- 15)** Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. (2011) Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 364(5):401-11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Apr 14;364(15):1481.
- 16)** Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. *Epidemiologisches Bulletin* 10. August 2009 / Nr. 32
(http://www.rki.de/cln_160/nn_494662/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/32/Art__01.html) (Aufruf 1.2.2012)
- 17)** Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html> (Aufruf 1.2.2012)
- 18)** HPV-Impfung. *Mitteilungen der Sächsischen Impfkommision. Ärzteblatt Sachsen 1 / 2011*
www.slaek.de/50aeb1/2011/archiv/01/pdf/0111_006.pdf (Aufruf 1.2.2012)

Tabelle 1: Fehleinschätzungen zur HPV Impfung und deren Richtigstellung

Argument	Fehlinterpretation [4]	Richtigstellung [5]
Autoimmunität und Todesfälle	„Impfassozierte schwerwiegende Nebenwirkungen (wie z.B. Gullain-Barré Syndrom, angebliche Todesfälle)“	<ul style="list-style-type: none"> • Alle belegten Nebenwirkungen sind impftypisch, tolerabel und transient • Keine Erhöhung der Inzidenz von langfristigen Nebenwirkungen, nur zeitliche aber keine ursächliche Assoziation mit der Impfung • In Deutschland trotz Impfung seit 2007 kein Anstieg der unerklärlichen Todesfälle, • keine weiteren Fälle seit 2008 gemeldet
Fehlender Wirksamkeitsnachweis Zu geringe allgemeine Wirksamkeit	„Keine Wirksamkeit gegen Zervixkarzinom gezeigt“ „Nach 36 Monaten „nur“ 17% Wirksamkeit gegen Vorstufen generell“	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr als 50% der CIN3 würden unbehandelt zum Karzinom progredieren • Vorsorgeprogramm beruht auf Diagnose und chirurgischer Therapie der Krebsvorstufen (CIN3) und hat die Zervixkarzinominzidenz gesenkt • Liegt nach längerem follow-up bei >30% mit ansteigender Tendenz • maximal erwartete Effektivität übertroffen z. B. durch breite Kreuzprotektion 93,2% der CIN3+ beim AS04 adjuvantierten bivalenten Impfstoff [6]
ungenauere Informationen	„Gremien und Behörden durch Industrie beeinflusst“	<ul style="list-style-type: none"> • Korrektheit der Informationen durch übergeordnete Behörden (EMA, FDA) bestätigt. • Folgestudien (Phase III) und erneute Datenauswertung mit gleichen oder besseren

		Ergebnissen.
Gesundheitsökonomie	„Keine ausreichende Kosteneffizienz bei Einberechnung nur der invasiven Karzinome (70% Verhinderung)“	<ul style="list-style-type: none"> • Einberechnung auch der Kosten von verhinderten Vorstufen (geschätzt ca. 140.000/Jahr in Deutschland) erhöht die Kosteneffizienz • Modellierung (RKI Studie) bestätigt Kosteneffizienz
Fehlender Bedarf für die Impfung	„Nicht notwendig wegen etablierten Früherkennungsprogramms“	<ul style="list-style-type: none"> • Vorsorgeprogramm findet nur therapiebedürftige Erkrankung, verursacht Leid und Kosten • prophylaktische Impfung verhindert die Erkrankung • Keine vollständige Teilnahme der Frauen am Vorsorgeprogramm • Gegenwärtiges Vorsorgeprogramm bietet keine ausreichende Sicherheit gegen Karzinome