

Impfung gegen HPV

«Ein Impfstoff für das 21. Jahrhundert!»

Selten wurde ein neuer Impfstoff so enthusiastisch begrüsst wie der neue quadrivalente Impfstoff gegen humane Papillomaviren der Typen 6, 11, 16 und 18. Die Titelaussage von Prof. Margaret Stanley, Grossbritannien, auf dem von Sanofi Pasteur MSD unterstützten Fachpresse-Workshop wird vom Schweizer Bundesamt für Gesundheit (BAG) mit einer Impfeempfehlung unterstützt (1).

«Es handelt sich um den wohl ersten Impfstoff weltweit, der in idealer Art und Weise gezielt eine Krebserkrankung zu verhindern vermag», sagte Margaret Stanley, Professor of Epithelial Biology, Department of Pathology, University of Cambridge, Grossbritannien, auf dem Fachpresse-Workshop in Monte Carlo.

Zervixkarzinom – weltweit zweithäufigster Krebs bei Frauen

Die Epidemiologie der humanen Papillomaviren (HPV) ist beeindruckend: Es handelt sich um die häufigsten Erreger sexuell übertragbarer Infektionen. Rund 80% der sexuell aktiven Bevölkerung infizieren sich im Laufe des Lebens mit HPV. Infektionen können zu dysplastischen Veränderungen der Zervix, der Vagina, der Vulva, des Anus und in der Folge zu einem invasiven Karzinom führen. Auch der ORL-Bereich kann betroffen sein. Mit jährlich fast einer halben Million Neuerkrankungen gehört das Zervixkarzinom global zur zweithäufigsten Krebsart bei Frauen und steht in seiner Häufigkeit gleich nach dem Mammakarzinom. Es wird praktisch zu 100% durch HPV verursacht, wobei HPV 16 und 18 für mehr als 70 Prozent der Fälle verantwortlich sind. Das BAG spricht in diesen Fällen von «risikoreichen HPV».

Langer Leidensweg auch bei Warzen

Infektionen mit HPV durch die Typen 6 und 11 können zu Haut- und anogenitalen Warzen führen. Das BAG nennt diese HPV-Typen «risikoarm». Dies trifft in Bezug auf das Karzinomrisiko zu, könnte jedoch zur Annahme verleiten, dass

diese HPV harmlos sind. Prof. Monika Hampl, Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, dokumentierte auf eindruckliche Weise die klinischen Folgen von anogenitalen Warzen: Für betroffene Frauen kann damit ein jahrelanger Leidensweg verbunden sein. Chirurgische und medikamentös-topische Interventionen vermögen oft nur vorübergehend zu helfen. Rezidive sind häufig und führen zu einer starken Beeinträchtigung des Sexuallebens und der Lebensqualität.

Hauptschuldige sind HPV 6, 11, 16, 18

Ein risikoreicher HPV-Infekt verläuft in zwei Dritteln der Fälle klinisch inapparent. Bei einem knappen Drittel bilden sich hingegen intraepitheliale Neoplasien vom Grad 1 (CIN 1). Davon verwandeln sich etwa 2% in eine höhergradige intraepitheliale Neoplasie (präkanzeröse Läsion). Rund 3 bis 4% der Infizierten entwickeln direkt eine höhergradige intraepitheliale Neoplasie (CIN 2/3). Glücklicherweise bilden sich viele Läsionen spontan wieder zurück. Trotzdem: Fast jede vierte Frau, die infiziert und unbehandelt ist, muss mit einem invasiven Karzinom rechnen (1). Die Bedeutung von HPV 16 und 18 wird dadurch belegt, dass dieser Erreger umso häufiger nachgewiesen werden kann, je höher der Schweregrad der Läsion ist.

Gemäss der vom BAG zusammengetragenen Daten beträgt in Europa die Prävalenz von HPV 16/18 bei ASCUS (= atypical squamous cells of undetermined significance) 19%. Bei Frauen mit LSIL (= low-grade squamous intraepithelial lesions) ist in jedem vierten Fall (also

25%) HPV 16/18 im Spiel. Bei HSIL (= high-grade squamous intraepithelial lesions) beträgt der Anteil von HPV 16/18 schon 57%. Diese Rate steigt beim Karzinom auf 73% an. Das Risiko, bei einer Infektion mit HPV 16 innerhalb von sieben bis zehn Jahren eine CIN 3 oder ein invasives Karzinom zu entwickeln, beträgt 17% und bei einer HPV-18-Infektion 14%

Ein Impfstoff mit hoher Wirksamkeit

Der einzige derzeit in der Schweiz zugelassene Impfstoff (Gardasil®) verfügt gemäss der im Mai 2007 publizierten Studien über eine sehr hohe Wirksamkeit (2–4). In der Per-Protokoll-Analyse betrug die Wirksamkeit gegen die HPV-16/18-bedingte CIN 2/3 oder AIS (= Adenocarcinoma in situ) 98% (86 bis 100%). Gegen die HPV-6-, -11-, -16-, -18-bedingten Kondylome und VIN/VaIN 2 und 3 war der Impfstoff zu 100% wirksam. Die Beobachtung erstreckte sich über einen mittleren Zeitraum von drei Jahren. Weitere Studien ergaben ebenfalls hohe Protektionsraten (5–9), (vgl. *Tabelle*).

Kreuzprotektion und vulvovaginaler Krebschutz

Gemäss einer Untersuchung von Dr. Luisa Villa, Direktorin des Ludwig Institute for Cancer Research in Sao Paulo, Brasilien, kommt es mit dem quadrivalenten Impfstoff auch zu einer Kreuzprotektion gegen andere HPV, die an intraepithelialen Neoplasien und Carcinoma in situ beteiligt sind (10) (vgl. *Tabelle*). Die Verabreichung dieses Impfstoffes an eine generell noch «HPV-naive» Population vermag somit auch die Inzidenz von zervikalen Erkrankungen, die durch andere onkogene HPV-Typen verursacht werden, zu reduzieren. Dies ist von Bedeutung, denn andere onkogene HPV sind für über 15% der Zervixkarzinome und einen grossen Teil der CIN-Läsionen verantwortlich.

Im «Lancet» wurde kürzlich eine Analyse von drei randomisierten Studien publi-

Tabelle:

Wirksamkeit von Gardasil® bei Infektion mit HPV 6, 11, 16, 18 sowie weiteren HPV (5–9 bzw. 10)

Endpunkte	Impfung		Plazebo		Wirksamkeit (%)	95%-KI
	n	Fälle	n	Fälle		
Persistierende HPV-6/11/16/18-Infektionen	235	4	233	35	89	70–97
HPV-16- oder -18-bedingte CIN 2/3 oder AIS	8487	0	8460	53	100,0	92,9–100
HPV-6/11/16/18-bedingte CIN 1, CIN 2/3 oder AIS	7858	4	7861	83	95,2	87,2–98,7
HPV-6/11/16/18-bedingte Kondylome	7897	1	7899	91	98,9	93,7–100
CIN oder AIS durch HPV 31/45	4616	23	4675	42	45	6–68
HPV 31/33/45/52/58	4616	66	4675	99	33	8–52
CIN 2/3 oder AIS durch HPV 31/45	4616	8	4675	21	62	10–85
HPV 31/33/45/52/58	4616	27	4675	48	43	7–66

ziert, welche die prophylaktische Wirkung des quadrivalenten Impfstoffes gegen Läsionen belegt (11). Damit wird derzeit bei der Europäischen Zulassungsstelle für Medikamente (EMA) die Zulassung für die Impfung gegen vulvovaginale Krebsformen durch HPV-16/18-Infektion angestrebt. ■

Thomas Ferber

Quelle:

Sanofi Pasteur MSD Media Workshop, EUROGIN Congress Monte Carlo, 4. Oktober 2007

Referenzliteratur:

1. http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/03853/index.html?lang=de&print_style=yes
2. The Future II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent

high-grade cervical lesions. *NEJM* 2007; 356: 1915–27.

3. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *NEJM* 2007; 356: 1928–42.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56 (RR02): 1–26.
5. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al.: Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571–83.
6. Villa LL, Costa RLR, et al.: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005, 6: 271–8.
7. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM.: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *NEJM* 2002; 347: 1645–51.

8. Mao C et al.: Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(6): 1425.

9. Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al.: 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. *Brit J Cancer* 2006; 95: 1459–66.

10. Villa LL.: Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Type 6/11/16/18 L1 Virus-Like Particle Vaccine: First Analysis of Cross-Protection Against Vertical Intraepithelial Neoplasia (CIN) and Adenocarcinoma in situ (AIS) Caused by Oncogenic HPV Types in Addition to 16/18. *Eurogin* 2007, 5. Oct. Session SS2.

11. 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: 1693–702.