

Nobelpreis für die Impfung gegen Zervixkrebs

Aktuelle Daten- und Leitlinienlage

Nobelpreis für Harald zur Hausen

Infektionen des Genitaltrakts mit humanen Papillomaviren (HPV) repräsentieren wahrscheinlich weltweit eine der häufigsten sexuell übertragenen Infektionskrankheiten. Einer der Ersten, der den Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und der Entwicklung von Zervixkarzinomen vermutete und im Folgenden belegte, war Professor Harald zur Hausen (Abb. 1). Eine kurze Publikation im „Journal of Cancer Research“ im Jahre 1976 [31] legte die Argumente gegen Herpes simplex Virus und für HPV als assoziierte Verursacher dar und formulierte die umstrittene Hypothese, dass auch DNA-Viren und im speziellen HPV Tumoren beim Menschen hervorrufen können. Dies war die Grundlage und der Beginn für ein ambitioniertes, aber initial nicht anerkanntes und oftmals umstrittenes Forschungsthema, für dessen Initiation zur Hausen 2008 den Nobelpreis für Medizin erhielt.

Zusammen mit seinen Mitarbeitern erarbeitete Professor zur Hausen Erkenntnisse, die voraussichtlich die Erkrankungs-häufigkeit an Zervixkarzinomen und seinen Krebsvorstufen sowie weiteren anogenitalen und oropharyngealen Tumoren grundlegend verändern werden. Diese Erkenntnisse erlaubten u. a. die Entwicklung neuer Screeningmethoden für die Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen durch HPV-DNA-Nachweis so-

wie hocheffektiver prophylaktischer Impfstoffe, die in Studien die primäre Infektion mit den HPV-Typen der Impfstoffe und die Entwicklung von hochgradigen Krebsvorstufen zu bis zu 100% verhindert haben.

Infektiöse Ätiologie des Zervixkarzinoms

Bereits im Alten Testament finden Feigwarzen als ein Gottesfluch Erwähnung, wenn die Bestrafung des Ungehorsams gegen die Gebote beschrieben wird: „Der Herr wird dich schlagen mit Drüsen Ägyptens, mit Feigwarzen, mit Grind und Krätze, daß du nicht kannst heil werden.“ [16]

Der italienische Arzt Rigoni-Stern berichtete 1842 über das sehr viel häufigere Auftreten von Zervixkarzinomen unter verheirateten Frauen, Witwen und Prostituierten, im Vergleich zu Jungfrauen und Nonnen [33]. Hieraus wurde abgeleitet, dass es sich beim Zervixkarzinom um eine sexuell übertragene Infektionskrankheit handelt. Obwohl die seroepidemiologischen Studien der 1960er Jahren eher auf eine virale Infektion mit Herpes simplex Typ 2 hindeuteten, konnte eine groß angelegte, prospektive Studie in der ehemaligen Tschechoslowakei keinen Zusammenhang zwischen dieser viralen Infektion und der Entwicklung von Zervixkarzinomen feststellen [28, 29]. Anhand von Einzelberichten aus der medizinischen Literatur über die seltene maligne

Transformation von anogenitalen Condylomata acuminata in Plattenepithelkarzinome postulierte Harald zur Hausen zwischen 1974 und 1976 eine mögliche Rolle von HPV, die in anogenitalen Condylomata acuminata gefunden wurden, in der Ätiologie des Zervixkarzinoms. Seine Hypothese fand zunächst keine Beachtung, und es zeichnet ihn als Wissenschaftler aus, dass er dennoch unabhängig, zielstrebig und ausdauernd sein Ziel verfolgte. 1976 wurde die erste Studie publiziert, die das Vorhandensein einer Infektion mit HPV durch das Auftreten von typischen Koilozyten im Zervixabstrich nachwies [33].

Die Isolation von HPV-Virionen aus anogenitalen Condylomata acuminata und Zervixkarzinomen war zunächst nicht möglich, da die Anzahl der Viren in dem untersuchten Gewebe einfach zu gering war. Zu Beginn der 1980er Jahren gelang es Gissmann HPV 6 aus Condylomata acuminata und HPV 11 aus Larynxpapillomen zu isolieren [33]. Anschließend benutzten Dürst u. Boshard, damalige Doktoranden bei zur Hausen, HPV-11-DNA-Sonden in der Southern-Blot-Hybridisierung, um nach neuen HPV-Typen zu suchen. So gelang es der Arbeitsgruppe im Jahr 1983 bzw. 1984 die HPV-Typen 16 und 18 direkt aus Zervixkarzinombiopsien zu isolieren und zu klonieren [3, 5]. HPV-16-DNA wurde kurz danach in der Bowenoiden Papulose, einer typischen Vorläuferläsion von anogenita-



Abb. 1 ▲ Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Harald zur Hausen wurde 1936 in Gelsenkirchen geboren. Er studierte in Bonn, Hamburg und Düsseldorf Medizin und forschte anschließend am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Düsseldorf. Er wechselte dann an die Virus Laboratories des Children's Hospital in Philadelphia. 1969 habilitierte er sich an der Universität Würzburg. 1972 wurde er als Professor für Klinische Virologie an die Universität Erlangen-Nürnberg berufen und folgte 1977 einem Ruf auf den Lehrstuhl für Virologie und Hygiene der Universität Freiburg. Von 1983 bis 2003 war Harald zur Hausen Vorsitzender und wissenschaftliches Mitglied des Stiftungsvorstands des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg

len Karzinomen, und in zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) nachgewiesen [33]. Von diesem Punkt an kam es zu einer rasanten Expansion auf diesem Gebiet. Bis zum Ende der 1980er Jahre wurde ein erhebliches Ausmaß an Wissen über die Ätiologie und Pathogenese der HPV-induzierten Erkrankungen erarbeitet.

Molekulare Mechanismen der Karzinogenese

Humane Papillomaviren infizieren ausschließlich undifferenzierte, proliferationsfähige Keratinozyten des Stratum basale, wahrscheinlich die Stammzellen des Epithels. Deren Vermehrungszyklus ist eng an den Differenzierungsgrad des Plattenepithels gekoppelt. Die virale Genexpression ist in den Zellen der Stratum basale zunächst minimal. Diese eingeschränkte Expression von spezifischen „early“ viralen Genen (E5, E6, E7) führt

jedoch zur verstärkten Proliferation von infizierten Zellen und zu deren lateraler Expansion [32].

Die proliferationsstimulatorische Aktivität von E5 basiert auf Komplexbildung mit mehreren Wachstumsfaktorrezeptoren. Weiter verhindert E5 die Apoptose infolge DNA-Schädigung. Im Laufe der Progression von der „High-risk-HPV-Infektion“ zum Zervixkarzinom wird die virale DNA in die DNA der Wirtszelle integriert, wobei es zu einer spezifischen Deletion von beträchtlichen Teilen des Virusgenoms kommen kann. Die Integration des viralen Genoms trägt zur chromosomalen Instabilität bei und kann in einem Wachstumsvorteil der betroffenen Epithelzellen resultieren. Dieser Wachstumsvorteil korreliert mit gesteigerter Expression der viralen Gene E6 und E7. Diese werden beständig im malignen Gewebe exprimiert, und werden sie ausgeschaltet, verliert die Zelle ihren immortalen Phänotyp und geht in Apoptose [32]. Daher sind E6 und E7 die zentralen Onkogene und die wichtigsten Zielmoleküle für molekulare therapeutische Ansätze.

E7 interagiert mit dem Tumorsuppressorprotein Retinoblastoma, was zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors E2F führt. E2F schiebt eine gerade differenzierende Zelle in den Zellzyklus und diese widerstreitenden Signale führen normalerweise zur Einleitung von Apoptose. E6 inaktiviert durch Degradation den zellulären Tumorsuppressor p53 und unterbindet dadurch die Apoptose. Die resultierende Immortalisierung und zunehmende chromosomale Instabilität, vermittelt durch p53-Inaktivierung und E7-induzierte Zentriolenamplifikation, führen zur progressiven Akkumulation von Mutationen, die in maligner Transformation von betroffenen Epithelzellen resultieren [32].

Epidemiologie

Infektionen mit HPV sind äußerst häufig:

- Bei 75% der Gesamtbevölkerung sind serologische oder virale Hinweise einer durchgemachten oder akuten HPV-Infektion zu finden [15].

Dabei ist die HPV-Prävalenz deutlich altersabhängig. Bei 15–20% der jungen Frauen (bis zum 30. Lebensjahr) finden sich akute anogenitale Infektionen. In höherem Lebensalter (>35) nimmt der Wert auf 3–7% ab, wird aber niemals Null. Dabei sind Infektionen bei jungen Frauen eher transient und im Schnitt nach 8–18 Monaten nicht mehr nachweisbar. Mit dem Alter steigt die Persistenz, wobei die persistente Infektion eine Voraussetzung für die Entwicklung von Krebsvorstufen und Karzinom ist, die in der Regel 10–20 Jahre benötigt (■ Abb. 2).

Zwischen den mindestens 15 verschiedenen karzinogenen HPV-Typen gibt es deutliche Differenzen in ihrem transformierenden Potenzial [13]. Die Typen HPV 16 und 18 haben ein sehr hohes Progressionsrisiko zu hochgradigen Krebsvorstufen (CIN 3) von ca. 20% innerhalb von 10 Jahren, alle weiteren Hochrisiko-HPV-Typen nur von 1,5% und Niedrigrisiko-HPV-Typen von 0,5%. Insofern war es wichtig, den Impfschutz hauptsächlich gegen HPV 16 und 18 zu gewährleisten.

Wie in Deutschland die Durchseuchung mit HPV bei den 20- bis 30-jährigen Frauen tatsächlich ist, wurde bisher noch nicht belegt. Deshalb hat das Robert Koch-Institut aktuell eine Prävalenzstudie initiiert, um auf deren Basis die Beeinflussung durch die HPV-Impfung verfolgen zu können.

In Deutschland erkranken jährlich ca. 6500 Frauen, und es sterben ca. 1700 Frauen am Zervixkarzinom. Damit ist es in Deutschland der 10. häufigste Tumor bei Frauen. Allerdings steht er bei Frauen unter 59 Jahren an 4. Stelle, d. h. er betrifft überdurchschnittlich viele jüngere Frauen und führt damit zu einem hohen Verlust an Lebensjahren. Im europäischen Vergleich hat Deutschland damit eine relativ hohe Rate von 14/100.000 (vergl. Finnland von 4/100.000), was auf verschiedene Probleme im Screening zurückzuführen ist. Dadurch ist jedoch eine weitere Präventionsmaßnahme, wie die HPV-Impfung, aber auch insbesondere sinnvoll.

In mehr als 95% aller Zervixkarzinome sind „High-risk-HPV“ nachweisbar, wobei 50–60% positiv für HPV 16 und 10–20% für HPV 18 sind. Die Häufigkeit von Krebsvorstufen kann wegen fehlender Register in Deutschland nur auf ca. 150.000

pro Jahr geschätzt werden. Die zu 90% durch HPV 6 und 11 verursachten Genitalwarzen treten meist kurz nach der Initiation sexueller Aktivität auf (■ **Abb. 3**). Bei den hochgradigen Dysplasien sind HPV 16/18 zusammen mit etwa 50% vertreten. Diese Dysplasien sind therapiepflichtig, da sich untherapiert ca. 30% zum invasiven Karzinom entwickeln, wie eine Studie in Neuseeland zeigte, bei der eine chirurgische Therapie unterlassen wurde [17]. Die Primärprävention durch Impfung wird relativ kurzfristig und spürbar die Häufigkeit hochgradiger Dysplasien senken.

Entwicklung prophylaktischer Impfstoffe

Das Prinzip der HPV-Impfstoffe, virusähnliche Partikel (VLP, „virus-like particles“) zu verwenden, entstand aus dem biologischen Problem, dass HPV nicht nennenswert „in vitro“ gezüchtet werden konnten.

Wenn es von einem heterologen Promotor in eukaryontischen Zellen überexprimiert wird, bilden sich aus dem HPV-Hauptkapsidprotein L₁ durch spontane Selbstaggregation VLP [14]. Diese rekombinant hergestellten VLP ähneln der HPV-Kapsidoberfläche, enthalten jedoch keine Virusgenome und sind dementsprechend nicht infektiös. Durch die Exposition von Antigenepitopen der VLP erfolgt eine Induktion von L₁-spezifischen Antikörpern, die in das Epithel und in den Zervixschleim transsudieren, später an infektiöse Virionen binden und die Infektion durch Inhibition der Interaktion mit der Wirtszelle bzw. der Virusinternalisierung verhindern [2].

Zwei prophylaktische Impfstoffe wurden in den letzten Jahren auf der Basis von VLP entwickelt (■ **Tab. 1**):

- Der quadrivalente Impfstoff Gardasil® (Sanofi Pasteur-Merck Sharp Dohme) enthält VLP der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, und 225 µg Aluminiumhydroxyphosphosphat als Adjuvans.
- Der bivalente Impfstoff Cervarix™ (GlaxoSmithKline) enthält VLP der HPV-Typen 16 und 18. Dessen Adjuvanssystem (ASo₄) besteht aus Aluminiumsalzen und 3-deacyliertem Monophosphoryllipid A, einem Zell-

Internist 2009 · 50:617–626 DOI 10.1007/s00108-009-2388-9
© Springer Medizin Verlag 2009

H.M. Hepburn · A.M. Kaufmann

Nobelpreis für die Impfung gegen Zervixkrebs. Aktuelle Daten- und Leitlinienlage

Zusammenfassung

Harald zur Hausen erhielt 2008 den Nobelpreis für Medizin für seine grundlegenden Arbeiten zu humanen Papillomaviren (HPV) und ihrer Assoziation mit anogenitalen Erkrankungen. Auf Basis seiner Arbeiten wurden hochwirksame prophylaktische HPV-Impfstoffe entwickelt. Klinische Studien zeigten fast 100% Serokonversion und hervorragende Sicherheitsdaten sowie eine über 96%ige Wirksamkeit gegen persistierende Infektionen und prämaligene Dysplasien, die durch HPV-Typen hervorgerufen werden, die vom Impfstoff abgedeckt werden. Auf-

grund der überzeugenden Studiendatenlage der Phase-II- und -III-Studien wurde die Einführung der Impfung durch Zulassungsbehörden und sachkundige Gremien empfohlen. Die Formulierung und Verfügbarkeit hochgradiger Leitlinien und evidenzbasierter Empfehlungen sollte die Einführung der Vakzine und flächendeckende Impfung unterstützen.

Schlüsselwörter

Zervixkarzinom · Gebärmutterhalskrebs · HPV-Impfstoffe · Impfempfehlung

Nobel price for vaccination against cervical cancer: Current data and guidelines

Abstract

Harald zur Hausen received the Nobel price for Medicine in 2008 for his seminal research on human papilloma viruses and their association with anogenital diseases. On the basis of his work highly effective prophylactic vaccines have been developed. Clinical studies have shown nearly 100% seroconversion and an excellent safety profile as well as greater than 96% efficacy against HPV infection and premalignant dysplasia, induced by HPV types covered by the vaccine. Due to the convincing data of phase II and III clinical tri-

als the introduction of HPV vaccination was recommended by health authorities and scientific committees in Germany. The development and availability of guidelines and evidence-based recommendations should support the introduction of the vaccine and widespread vaccination.

Keywords

Cervical cancer · Human papilloma viruses · HPV-vaccines · Recommendation for vaccination

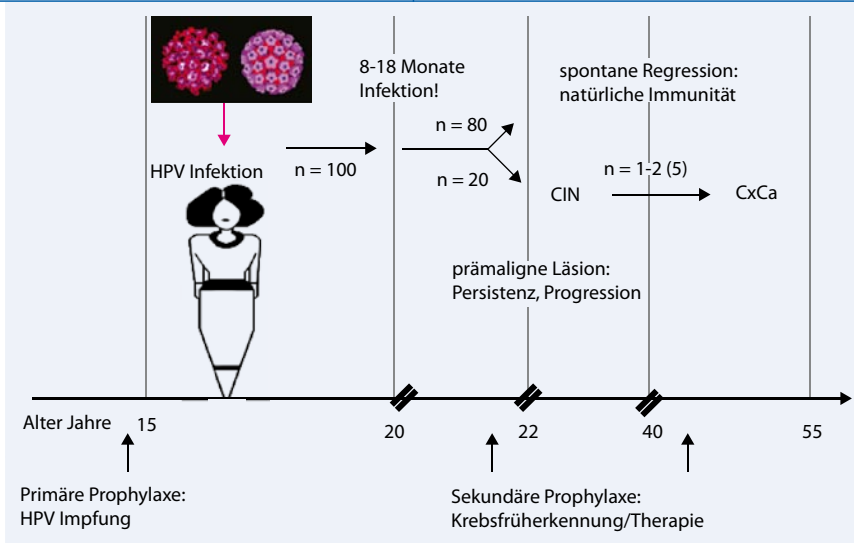


Abb. 2 ▲ Zeitlicher Verlauf von Infektion und Dysplasieentwicklung. Von 100 Frauen, die sich mit humanen Papillomaviren (HPV) infizieren, wird bei 80% nach einer relativ langen Infektionsdauer eine spontane Regression zu verzeichnen sein. Etwa 20% werden eine persistierende Infektion und eine Krebsvorstufe entwickeln, die meist ebenfalls spontan regrediert oder durch Früherkennungsuntersuchungen gefunden und therapiert wird. Bei 1–2% der persistent Infizierten, ohne Screening bei etwa 5%, entwickelt sich ein invasives Karzinom

wandbestandteil von *Salmonella minessota*, das die Induktion von Antikörpertitern erhöht [9].

Auf der Basis der überzeugenden Studienergebnisse erfolgte die Zulassung von Gardasil® (Oktober 2006) bzw. Cervarix™ (Oktober 2007) in Deutschland für Jungen und Mädchen ab dem Alter von 9 Jahren bzw. für Mädchen ab dem 10. Lebensjahr. Offiziell empfohlen von der STIKO (Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut) wird die HPV-Impfung seit März 2007 für Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren, möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr [21].

Effektivität der Impfstoffe

Die Hauptergebnisse der klinischen Studien über die prophylaktische Effektivität der beiden HPV-Impfstoffe werden in **Tab. 2** zusammengefasst. Es handelt sich um randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-II- und -III-Studien mit gesunden Frauen im Alter von 15–26 Jahren, die nicht schwanger waren oder stillten und bisher nicht mehr als 4 (für Gardasil®) bzw. 6 (für Cervarix™) Geschlechtspartner hatten [1, 6, 7, 11, 12, 18, 27]. Als Placebo in den Gardasil®-Studien wurde Aluminiumhydroxyphosphosulfat benutzt, während die Probandinnen

der Cervarix™-Studien entweder Aluminiumhydroxid oder Hepatitis-A-Impfstoff erhielten.

Die Effektivität von beiden Impfstoffen in Bezug auf alle in der jeweiligen Studie angegebenen Endpunkte war über 96% in den „According-to-protocol“- (ATP) Analysen, was auf einen sehr hohen Schutz von HPV-naiven Frauen vor persistierenden Infektionen und anogenitalen Erkrankungen im Bezug auf die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen hindeutet.

Die Effektivität von beiden Impfstoffen in Bezug auf alle angegebenen Endpunkte war über 96%

Die erwartete reduzierte Effektivität in den verschiedenen Analysen unter Einbeziehung aller Probandinnen, z. B. 44% bei Gardasil [6], ist auf den verminderten Schutz auf Grund von unvollständiger Impfung oder den Erwerb von HPV-Infektionen im Laufe des Impfzyklus, vor Erreichen der protektiven Immunität zurückzuführen. Die Einbeziehung von Probandinnen mit prävalenten Infektionen mit den HPV-Typen des Impfstoffs und anderen High-risk-HPV-Typen zu Studienbeginn führte erwartungsgemäß zu einer weiteren Abnahme der Effektivität.

Die innerhalb von nur 3 Jahren beobachtete Verminderung von Dysplasien um 27% bei Einbeziehung aller HPV-Typen oder um 17% bei Einbeziehung sogar der initial HPV 16/18 positiven Probandinnen, ist unter den gegebenen Bedingungen jedoch als hervorragend und genau wie zu erwarten zu beurteilen [6]. Hier muss man die Biologie und Prävalenz der HPV-Typen und die langen Zeiträume der Dysplasieentwicklung einkalkulieren, um diese Zahlen richtig einordnen zu können.

Wichtigerweise beeinflusst eine frühere oder prävalente Infektion mit einem Impfstoff-HPV-Typ nicht die Effektivität der HPV-Impfstoffe in Bezug auf die anderen HPV-Typen im Impfstoff.

Ein einziger Fall von HPV-16-assoziiierter CIN₃ wurde in der Gardasil®-Verumgruppe der FUTURE-II-Studie [6] mit über 6000 Probandinnen beobachtet. HPV 16 wurde in nur einer histologischen Probe nachgewiesen, während eine Infektion mit High-risk-HPV 52 schon zu Studienbeginn bestand und HPV 52 in insgesamt 5 histologischen Proben auftrat. Demzufolge kann man nicht sicher sagen, ob diese Läsion wirklich durch HPV 16, einen in Gardasil® enthaltenen HPV-Typ, hervorgerufen wurde, oder eine Folge der HPV-52-Persistenz darstellt, was plausibel ist.

Von insgesamt 23 Fällen von HPV-16/18-assoziierten CIN_{2/3} in der PATRICIA-Studie [18] trat in der Cervarix®-Verumgruppe jeweils eine CIN-2- bzw. CIN-3-Läsion auf. Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass diese beiden Läsionen mit hoher Wahrscheinlichkeit durch High-risk-HPV 58 hervorgerufen wurden, da HPV 16 nur in einer histologischen Probe, in allen anderen jedoch HPV 58 nachgewiesen wurde.

In einer kombinierten Analyse von 3 Gardasil®-Studien und einer Studie mit monovalentem HPV-16-Impfstoff [1] zeigte sich eine Effektivität in Bezug auf Prävention von Impfstofftypen-assoziierten CIN 2/3 und AIS von 99% in der ATP-Population. Bei der Betrachtung von Adenocarcinomata in situ (AIS) allein war die Effektivität 100%.

Vulväre und vaginale Karzinome stellen nur 6% aller gynäkologischen Karzinome dar. Bis heute existieren keine Früh-

Abb. 3 ▶ HPV-induzierte anogenitale Läsionen. **a** Condylomata acuminata, sog. Feigwarzen, auf dem äußeren Genitale. **b** Zervikale intraepitheliale Neoplasien oder flache Kondylome als prä maligne Dysplasien



erkenntnisprogramme für diese beiden Erkrankungen und die Behandlung ihrer häufig rezidivierenden Vorstufen (VIN, VaIN). Die Analyse von 3 Gardasil®-Studien [12] ergab eine Effektivität in Bezug auf die Prävention von impfassozierten VIN 2/3 und VaIN 2/3 von 71% in der „Modified-intention-to-treat“- (MITT-) Population.

ATP-Analysen der Phase-III-Studie mit Gardasil® [7] ergab eine Effektivität von 100% im Bezug auf das Neuauftreten von HPV-6- oder -11-assoziierten Condylomata acuminata. Die gemessene Effektivität in der MITT-Kohorte war 76%. Die kumulative Inzidenz von Condylomata acuminata stieg in der Placebogruppe kontinuierlich, während sich in der Verumgruppe ein Plateau abzeichnete.

Kreuzprotektion

Basierend auf der phylogenetischen Verwandtschaft zwischen den unterschiedlichen HPV-Typen, u. a. zwischen HPV 18 und 45 bzw. HPV 16 und 31, scheinen beide prophylaktischen Impfstoffe eine protektive Wirkung gegen in den Impfstoffen nicht enthaltene HPV-Typen zu haben.

Die Ergebnisse der Phase-II-Studie mit Cervarix™ [11] konnten eine signifikante Kreuzprotektion gegen Infektionen mit HPV 31 und 45 belegen. Bei der Berücksichtigung von allen Probandinnen, die am Studienbeginn seronegativ und HPV-DNA-negativ für alle High-risk-HPV-Typen waren und mindestens eine Dosis von Cervarix™ oder Placebo erhielten, ergab die „Unrestricted-susceptible-population“- (USP-) Analyse eine Effek-

tivität von 55% bzw. 94% gegen HPV 31 bzw. 45. Gegen HPV 33, 52 und 58 konnte keine signifikante Effektivität nachgewiesen werden. Die Phase-III-Studie mit dem gleichen Impfstoff [18] zeigte eine Effektivität in Bezug auf die 6-monatige Persistenz der HPV-Typen 31, 45, 33 und 52 von jeweils 60%, 36%, 37% und 32% in der USP-Kohorte.

Beide Impfstoffe scheinen protektive Wirkung gegen in den Impfstoffen nicht enthaltene HPV-Typen zu haben

Während die natürlich induzierten Antikörper streng typspezifisch neutralisieren, wirken die nach der Impfung erheblich höheren Antikörpertiter teilweise kreuzneutralisierend und kreuzprotektiv. Bei 10 näher analysierten Probandinnen aus der Phase-II-Studie führte die Immunisierung mit Gardasil® zur Bildung von kreuzneutralisierenden Antikörpern gegen die Typen HPV 18, 45, 52 und 58 [25]. Deren Titer sind jedoch mindestens 10-mal niedriger als die typspezifischen Antikörpertiter. In einem In-vitro-Neutralisationstest wurde mithilfe eines Pseudovirionensystems die Neutralisierung der Aufnahme (Infektion) dieser HPV-Typen demonstriert.

Immunogenität

Eine nahezu 100%ige Serokonversion ergab sich in den klinischen Studien bei Frauen, die zum Zeitpunkt der vollständigen Immunisierung, mit entweder Gar-

dasil® oder Cervarix™, naiv für die im Impfstoff enthaltene HPV-Typen waren [10, 26]. Die serologischen Daten wurden jeweils mit dem In-house-Testsystem des jeweiligen Impfstoffentwicklers erhoben. Demzufolge ist ein quantitativer Vergleich von bisher publizierten Ergebnissen im Bezug auf die durch die beiden Impfstoffe induzierten Antikörpertiter nicht möglich.

In den Phase-II-Studien beider Impfstoffe wurden die höchsten Antikörpertiter einen Monat nach der 3. Impfung beobachtet. Sie waren 10- bis 100-mal höher als die Titer, die durch eine natürliche Infektion hervorgerufen werden [10, 26]. Sie fallen über 18 Monate deutlich ab, aber nähern sich dann einem Plateauwert. Durch Cervarix™ induzierte HPV-16- bzw. -18-Titer waren sogar nach ca. 50 Monaten 17- bzw. 14-mal höher im Vergleich zu Titern nach einer natürlichen Infektion mit den entsprechenden HPV-Typen [11]. Der HPV-18-Antikörpertiter fiel jedoch nach ca. 4,5 Jahren bei einem Drittel der mit Gardasil® geimpften Probandinnen unterhalb des Detektionsniveaus [22]. Dennoch wurden bisher keine Durchbruchserkrankungen beobachtet.

Da die Antikörperantwort auf HPV-16-VLP nach der Immunisierung mit entweder Gardasil® oder ähnlichem monovalentem HPV16-VLP-Impfstoff nahezu gleich stark ausgeprägt war, gibt es keine publizierten Hinweise auf eine Interferenz zwischen den humoralen Immunantworten, die durch unterschiedliche HPV-VLP-Typen in multivalenten Impfstoffen induziert werden [8]. Auch wurde gezeigt, dass eine gleichzeitige Gabe von HPV-

Impfstoff und einem rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoff zu keiner signifikanten Beeinflussung der Antikörperantwort auf die HPV-VLP führt [30].

Die umfangreiche und überzeugende Datenlage führte zur schnellen Zulassung der Impfstoffe. Um die Einführung der Impfung zu unterstützen, wurden in den verschiedenen Ländern Leitlinien entwickelt, die auf die jeweilige Situation zugeschnitten sind.

Diskussion über Impfung

Argumente der Impfkritiker

Die Einführungen neuer Gesundheitsleistungen provoziert in der Regel Diskussionen. Insbesondere bei Impfungen, weil der Benefit erst Jahre später sichtbar wird, die Behandlung junge und gesunde Individuen betrifft, weswegen keine Toleranz für Nebenwirkungen aufgebracht wird, und weil die Kosten als Zukunftsinvestition schlecht in die politische Planung von 4 Jahreszyklen passt.

Im Falle der HPV-Impfung ist dies insbesondere problematisch, weil Zervixkarzinome eine sehr lange Entstehungszeit von über 30 Jahren haben können und komplexe biologische Vorgänge zu Grunde liegen, Einzelfälle von schweren Nebenwirkungen berichtet und schlecht recherchiert von den Medien dargestellt wurden, und man eine langfristige Kosten-Nutzen-Rechnung anstellen muss. Es ist zudem wichtig, zwischen dem individuellen und gesundheitsökonomischen Nutzen zu differenzieren.

Im November 2008 hatten 13 Autoren um Dr. Gerhardus eine Stellungnahme („Manifest“) (http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Stellungnahme_Wirksamkeit_HPV-Impfung.pdf) veröffentlicht, die die Impfempfehlung der STIKO infrage stellt und deren dringende Überprüfung oder eine Neubewertung fordert. Im „Manifest“ wird angeführt, dass:

- bisher keine Daten zum Schutz vor Zervixkarzinom vorliegen,
- für Mädchen zwischen 12 und 14 Jahre keine Daten zum Schutz vor Vorstufen des Zervixkarzinoms vorliegen,

- die HPV-Impfung bei bereits infizierten Frauen nicht mehr wirkt,
- die Daten zum Schutz vor Vorstufen des Zervixkarzinoms deutlich niedriger als erwartet sind,
- bisher keine Daten zur lebenslangen Immunität vorliegen,
- die STIKO über die HPV-Impfempfehlung entschieden habe, bevor die entscheidenden Studiendaten publiziert wurden.

Im Einzelnen sind diese Argumente zu entkräften.

Zervixkarzinom und Surrogatmarker Infektion/CIN

Was ist der korrekte klinische Endpunkt einer Studie zur Verhinderung einer Krebserkrankung und welche Surrogatmarker sind zulässig? Optimal wäre natürlich, das Zervixkarzinom als klinischen Endpunkt von HPV-Impfstudien zu definieren. Es ist jedoch ethisch unmöglich, eine solche Studie durchzuführen, da die Vorstufen des Zervixkarzinoms therapeutisch behandelt werden müssen. Eine (unethische!) Studie in Neuseeland hatte in den 1960er Jahren auf die Behandlung von CIN verzichtet. Die Post-hoc-Auswertung bis 1980 zeigte, dass 30% zu invasiven Karzinomen progredierte, wogegen bei chirurgischer Entfernung nur bei 0,7% der Patientinnen Karzinome auftraten [17].

Demzufolge wurden die persistierenden Infektionen mit High-risk-HPV-Typen, die in der Entwicklung von Zervixkarzinomen resultieren können, und CIN-Läsionen, die von der IFOG („International Federation of Obstetrics and Gynecology“) als Vorstufen des Zervixkarzinoms anerkannt sind, als vernünftige Surrogatmarker für die Effektivitätsstudien von HPV-Impfstoffen ausgewählt und von der WHO bestätigt. Eine Schutzwirkung der Impfung gegen Zervixkarzinom ist plausibler als das Gegenteil.

Zielgruppen der HPV-Impfung

Die Prävalenz von HPV-Infektionen ist bei sexuell aktiven Jugendlichen und jungen Erwachsenen am höchsten. Da die Impfstoffe keine Regression von etablierten Infektionen induzieren, sondern ausschließlich Neuinfektionen verhindern können, entfaltet die Impfung den größ-

ten Effekt, wenn sie vor Infektion, d. h. dem ersten Geschlechtsverkehr verabreicht wird. Es ist korrekt, dass keine Daten zur Effektivität von Impfstoffen in Bezug auf die Prävention von Vorstufen des Zervixkarzinoms bei Mädchen unter 15 Jahre vorliegen. Jedoch haben die Studien zum „safety and immunogenicity bridging“ mit Gardasil® bzw. Cervarix™ gezeigt, dass die Antikörpertiter bei durchimmunisierten präadoleszenten Mädchen und Jungen bzw. nur Mädchen höher sind im Vergleich zu den Antikörpertitern bei jungen Frauen [20]. Da Antikörper nach heutigem Wissen für den Schutz vor HPV-Infektion verantwortlich sind, ist ein ausreichender Schutz auch bei jungen Mädchen höchst wahrscheinlich.

Für Frauen, die chronisch mit HPV 16 oder 18 infiziert sind, wäre eine HPV-Impfung tatsächlich nicht nützlich zur Therapie. Meistens werden jedoch die Frauen nicht gleichzeitig mit beiden in den Impfstoffen enthaltenen High-risk-HPV-Typen infiziert. In solchen Fällen bietet die HPV-Impfung Schutz gegen den anderen Typ. Zusätzlich kann eine bereits infizierte Frau diese Infektion wieder verlieren, sei es durch die natürliche Immunabwehr oder durch einen therapeutischen Eingriff. Danach wird sie durch die HPV-Impfung vor Neuinfektionen geschützt sein. Noch nicht publizierte Daten der klinischen Studien mit Gardasil® oder Cervarix™ geben Hinweise auf ein sicheres Impfprofil und hohe Serokonversionsraten bei „älteren“ Frauen. Da die Wahrscheinlichkeit einer früheren Exposition und folgender Persistenz mit den High-risk-HPV-Typen mit zunehmendem Alter steigt, wird jedoch eine niedrigere prophylaktische Effektivität in dieser Zielgruppe erwartet.

Um eine Herdenimmunität zu erreichen, müssten auch Männer geimpft werden. Es wurde schon gezeigt, dass die HPV-Impfung auch bei Männer immunogen und sicher ist. Zur prophylaktischen Effektivität der Verhinderung von Condylomata acuminata liegen jetzt erste positive Daten vor.

Werden wirklich ca. 70% aller Zervixkarzinome verhindert?

In über 99% der Zervixkarzinome werden High-risk-HPV-Typen gefunden,

nachweislich zu ca. 70% HPV 16 oder 18. Die prophylaktische Effektivität von beiden Impfstoffen in der ATP-Kohorte beträgt über 96% [1, 6, 7, 11, 12, 18, 27]. Der Kausalzusammenhang zwischen High-risk-HPV-Infektion, Krebsvorstufe und Entwicklung von Zervixkarzinom ist belegt. Daher sollten knapp 70% aller HPV-induzierten Zervixkarzinome primär zu verhindern sein.

Durch Kreuzprotektion von verwandten, nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen (z. B. HPV 31 und 45), könnte im langfristigen Verlauf sogar eine höhere Zahl beobachtet werden. Aus Unkenntnis der Biologie der HPV wird oft eine Veränderung der Epidemiologie der High-risk-HPV-Typen, im Sinne eines häufigeren Auftretens („replacement“) von HPV-Typen, gegen die keine Immunität durch die Impfung induziert wird, angeführt. Dies wird jedoch von Experten als unwahrscheinlich angesehen, weil sich DNA-Viren nur sehr langsam verändern und es aus Prävalenzstudien mit multiplen Infektionen keine Hinweise auf eine Interferenz zwischen verschiedenen HPV-Typen gibt.

► **Im langfristigen Verlauf könnte sogar eine größere Schutzwirkung beobachtet werden**

Von Impfkritikern werden häufig Daten aus den „Modified-intention to treat“- (MITT-) oder „Intention-to-treat“- (ITT-) Analysen zitiert, die zwangsläufig eine niedrigere Effektivität zeigen, aber bisher auch nur nach zu kurzen Zeiträumen erhoben werden konnten (s. oben). Eine solche Auswertung würde die Realität in einer gynäkologischen Praxis widerspiegeln, in der einige Frauen die Impfung nicht korrekt absolviert haben oder bereits infiziert waren. Sie unterschätzt jedoch die Wirkung der Impfung, die ja hauptsächlich bei HPV-naiven jungen Mädchen angewendet wird. Hier ist es extrem wichtig, nicht durch „unzutreffende Informationen“ zu verunsichern. Die Kritiker sind aufzufordern, sich genau mit der Biologie der HPV und der Erkrankung auseinanderzusetzen, bevor Zahlen missinterpretiert werden, was zu Verunsicherung, Ver-

Tab. 1 Vergleich der HPV-Impfstoffe

Merkmale	Gardasil®	Cervarix®
Hersteller	Sanofi Pasteur & MSD	GlaxoSmithKline
Herstellung mittels rekombinanter DNA-Technologie in	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Stamm 1895) Hefe	<i>Spodoptera frugiperda Sf-9</i> , <i>Trichoplusia ni Hi-5</i> , Insektenzellen
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-deacyliertes Monophosphoryllipid 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

zicht auf Impfung und in der Folge potenziell zur Erkrankung führen kann.

Vergessen wird in der Diskussion oft die nachgewiesene Reduktion von Krebsvorstufen, die therapiepflichtig sind, was bereits kurzfristig zu einem gesundheitlichen und ökonomischen Effekt führen wird.

„Lebenslange“ Impfeffektivität?

Bisher wurde bei keinem neu eingeführten Impfstoff diese Frage letztlich beantwortet. Bei Hepatitis B z. B. zeigt sich jetzt nach 20 Jahren, dass Geimpfte auch ohne messbaren Antikörpertiter vor einer Erkrankung geschützt sind. Um diese Frage für die HPV-Impfung beantworten zu können, müssen wir noch warten. Allerdings kann man nicht einer Generation den Impfschutz vorenthalten, bis diese Frage beantwortet ist. Die Studienprobandinnen haben einen Vorsprung von ca. 5 Jahren, sodass ein nachlassender Schutz und die minimal effektiven Titer bestimmbar sein werden. Bisher liegen Daten zum Schutz über 5 Jahre bei Gardasil® bzw. 6,4 Jahre für Cervarix™ vor. Die STIKO beschreibt aufgrund einer Hochrechnung eine „lebenslange“ Impfeffektivität von 92,5% bezogen auf die in den Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen. Modellrechnungen zeigen signifikante Titer für mindestens 20 Jahre [4].

Überprüfung der STIKO-Impfempfehlung?

Die STIKO ist ein unabhängiges Expertengremium. Ihr liegen auch unveröffentlichte Daten der Impfstoffhersteller und der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vor. Daher ist das Gremium bestens informiert. Die veröffentlichten Empfehlungen werden ohnehin regelmäßig überprüft und angepasst. Bisher sah die STIKO, wie auch alle anderen offiziellen und sachkundigen Gruppen, auch nach einer Überprüfung keinen Bedarf zu einer Korrektur der Empfehlung.

S3-Leitlinie zur HPV-Impfung in Deutschland

Die „S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ [19] wurde vom HPV Management Forum, einer interdisziplinären Arbeitsgruppe der Paul Ehrlich-Gesellschaft, vorbereitet und unter Einbeziehung der relevanten Fachgesellschaften in einem formalen Konsensusprozess abgestimmt. Hierdurch unterscheidet sie sich von anderen Stellungnahmen und Empfehlungen, da wissenschaftlich und klinisch arbeitende Experten als Autoren zeichnen, die langjährig über HPV und assoziierte Erkrankungen gearbeitet haben. Aufbauend auf einer systematischen Literaturbeurteilung wurden wissenschaftlich fundierte, evidenzbasierte Empfehlungen erarbeitet. Diese Empfehlungen werden komplettiert durch eine umfassende Darstellung von Hinter-

Tab. 2 Prophylaktische Effektivität von HPV-Impfstoffen gegen persistierende Infektionen und anogenitale Erkrankungen

Studie (Impfstoff)	Studiendauer/ Screening-Frequenz [Monate]	Alter	Studienpopulation (Verum/Placebo)	Endpunkt	Effektivität des Impfstoffs (95% CI)*			
					ATP ^a	USP ^b	MITT ^c	ITT ^d
Villa, 2006 (Gardasil®) [27]	60/6	16–23	235/233	HPV-Persistenz (4 Monate)	96 (84–100)	94 (83–98)	NR	NR
			235/233	CA, VIN 1–3, ValN 1–3	100 (<0,0–100)	100 (31–100)	NR	NR
			235/233	CIN 1–3, AIS	100 (<0,0–100)	100 (<0,0–100)	NR	NR
FUTURE I Garland, 2007 (Gardasil®) [7]	36/6	16–24	2241/2258	CIN 1–3, AIS	100 (94–100)	98 (92–100)	55 (40–66)	20 (8–31)
			2261/2279	CA, VIN 1–3, ValN 1–3	100 (94–100)	95 (87–99)	73 (58–83)	34 (15–49)
FUTURE II, 2007 (Gardasil®) [6]	36/12	15–26	5305/5260	CIN2/3, AIS	98 (86–100)	95 (85–99)	44 (26–58)	17 (1–31)
Ault, 2007 ^e (Gardasil®, HPV 16 L1 VLP-Impfstoff) [1]	36/6–12	15–26	8579/8550	CIN 2/3, AIS	99 (93–100)	98 (93–100)	44 (31–55)	18 (7–29)
Joura, 2007 ^f (Gardasil®) [12]	36/6–12	15–26	7811/7785	VIN 2/3, ValN 2/3	100 (72–100)	97 (79–100)	71 (37–88)	49 (18–69)
Harper, 2006 (Cervarix™) [11]	48/6	15–25	414/385	HPV-Persistenz (6 Monate)	96 (75–100)	94 (78–99)	NR	NR
			414/385	HPV-Persistenz (12 Monate)	100 (52–100)	94 (61–100)	NR	NR
			481/470	CIN 1–3	NR	100 (42–100)	NR	NR
			481/470	CIN 2/3	NR	100 (–8–100)	NR	NR
PATRICIA Paa-vonen, 2007 (Cervarix™) [18]	15/12	15–25	6344/6402	HPV-Persistenz (6 Monate)	NR	80 (70–87)	NR	NR
			3386/3437	HPV Persistenz (12 Monaten)	NR	76 (48–90)	NR	NR
			7788/7838	CIN 1–3	NR	89 (59–99)	NR	NR
			7788/7838	CIN 2/3	NR	90 (53–99)	NR	NR

CA: Condylomata acuminata; VIN: vulväre Intraepitheliale Neoplasie; ValN: vaginale intraepitheliale Neoplasie; CIN: zervikale intraepitheliale Neoplasie; AIS: Adenocarcinoma in situ; FUTURE: „Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease“; PATRICIA: PApilloma TRial against Cancer In young Adults^g; ATP: „according to protocol“: Studienteilnehmerinnen erhielten 3 Dosen des Impfstoffs oder Placebo, hatten keine bedeutende Protokollverletzungen, waren seronegativ bzw. HPV-DNA negativ für HPV-Impfstofftypen (Harper, 2006: zusätzlich für andere High-risk-HPV-Typen) zu Studienbeginn bzw. bis zu einem Monat nach der 3. Impfung; USP: „unrestricted susceptible population“: Studienteilnehmerinnen erhielten mindestens eine Dosis des Impfstoffs oder Placebo, waren seronegativ und HPV-DNA negativ für HPV-Impfstofftypen (Harper, 2006: zusätzlich für andere High-risk-HPV-Typen) zu Studienbeginn; MITT: „modified intention to treat“ und ITT: „intention to treat“: Alle Studienteilnehmerinnen, die an der Randomisierung teilgenommen haben und mindestens eine Dosis des Impfstoffs oder Placebo erhielten, unabhängig von deren HPV-Status oder existierenden Anhaltspunkten für eine HPV-assoziierte anogenitale Erkrankung zu Studienbeginn; MITT wertet hinsichtlich prophylaktischer Effektivität gegen Impfstoff-HPV-Typen aus, während ITT alle möglichen HPV-Typen einschließt.^hKombinierte Analyse von 3 Gardasil®-Studien und einer Studie mit dem HPV-16-L1-VLP-Impfstoff;ⁱKombinierte Analyse von 3 Gardasil®-Studien.

grundinformationen zu HPV-Biologie, -Epidemiologie, den relevanten Studienergebnissen bis hin zu häufigen Patientenfragen (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/o82-002.htm>).

Die Kernaussagen sind Folgende:

- Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor Impfung ist gegenwärtig aufgrund des Fehlens geeigneter Testsysteme und mangelnder Konsequenzen nicht indiziert.
- Die Impfung sollte bereits zwischen dem 9. bis 17. Lebensjahr erfolgen und möglichst vor dem ersten Ge-

schlechtsverkehr vollständig (3 Dosen) abgeschlossen sein. Dies ist begründet mit dem geringen Risiko einer bereits erfolgten HPV-Infektion und höherer Immunogenität bei Jüngeren sowie der Erreichbarkeit der Zielgruppe.

- Mit Mädchen und Frauen über 17 Jahren sollte in einem individuellen Gespräch die Nutzen-Risiko-Kostenabwägung besprochen und eine individuelle Entscheidungsfindung ermöglicht werden. Wegen der individuell unterschiedlichen HPV-Exposi-

tion kann keine generelle Empfehlung gegeben werden. Der erwartete Nutzen der Impfung verringert sich mit Anzahl und Sexualverhalten der Partner.

- Die Impfung nützt nicht zur Behandlung bestehender Krebsvorstufen oder invasiver Karzinome.
- Männliche Jugendliche und Männer müssen zur Verhinderung von zervikalen, vulvären oder vaginalen intraepithelialen Neoplasien und Karzinomen nicht mitgeimpft werden, wenn

- eine hohe Durchimpfungsrate bei Mädchen/Frauen erreicht wird.
- Da 30% der Zervixkarzinome durch Impfung nicht verhindert werden können, sollten geimpfte wie ungeimpfte Frauen weiterhin an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen.
 - Gleiche Empfehlungen gelten für die Verhinderung von Genitalwarzen bei Frauen mit dem quadrivalenten Impfstoff.
 - Zur Empfehlung der Impfung von männlichen Jugendlichen/Männern zur Verhinderung von Genitalwarzen bei Männern fehlt der Wirksamkeitsnachweis. (Anmerkung der Autoren: erste Studienergebnisse belegen jetzt eine Wirksamkeit gegen Genitalwarzen auch bei Männern).
 - Zur Verhinderung anderer HPV-assoziiertes Läsionen liegen bisher keine Wirksamkeitsbelege vor. Potenziell können durch Impfung Genitalwarzen beim Mann, Larynxpapillome, Kopf-Hals-Tumoren, Peniskarzinome, Analkarzinome, perianale Karzinome und ihre jeweiligen Vorstufen sowie periunguale Karzinome verhindert werden. Dieser Effekt wird sich nach Einführung der Impfung zeigen, und hierzu müssen Instrumente (z. B. Impfgeregister) geschaffen werden. Geeignete klinische Studien sollten initiiert werden, z. B. bei HIV-infizierten Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten zur Verhinderung des Analkarzinoms.

Die Leitlinie wird in regelmäßigen Zeitintervallen überarbeitet und aktualisiert, so dass die Empfehlungen der neuen wissenschaftlichen Datenlage angepasst werden. Neben den Empfehlungen zur Anwendung der Impfung wurden verschiedene Aspekte untersucht und diskutiert.

Bezüglich der Impfnutzenwirkungen und Sicherheit zeigte sich, dass zwar beide Impfstoffe impftypische lokale und systemische Nebenwirkungen hervorrufen können, sie aber als sehr sicher und nebenwirkungsarm einzuordnen sind. Langfristig zeichnete sich bisher keine erhöhte Inzidenz von potenziell impfinduzierten Erkrankungen ab [24].

Inwieweit die HPV-Impfung für das Gesundheitssystem kosteneffektiv sein wird, ist aufgrund der wenigen Daten zur Gesundheitsökonomie HPV-assoziiertes Erkrankungen schwierig zu beurteilen und hängt hauptsächlich von der Impfschutzdauer ab. Allerdings kann eine lange Schutzwirkung angenommen werden und nach den bisher bekannten Zahlen kann die Impfung, über einen längeren Wirkungszeitraum betrachtet, kosteneffektiv sein [23].

Fazit für die Praxis

Die HPV-Assoziation von bestimmten Erkrankungen eröffnet Möglichkeiten für Krebsfrüherkennung, Therapiekontrolle, aber v. a. erstmals der gezielten Impfprävention einer Tumorerkrankung. Eine Impfung mit Gardasil® oder Cervarix™ ist erwiesenermaßen sicher und immunogen. Sie zeigt eine bis zu 100%ige Effektivität in Bezug auf Neuinfektion und anogenitale Erkrankungen an Krebsvorstufen, die mit den im jeweiligen Impfstoff enthaltenen HPV-Typen assoziiert sind. Durch den hohen Anteil an HPV 16/18 induzierten Zervixkarzinomen und die beobachtete Kreuzprotektion gegen verwandte HPV-Typen ist mit einer Verhinderung von ca. 70% aller Zervixkarzinome durch die HPV-Impfung zu rechnen. Dieses Ziel wird nur erreicht, wenn eine hohe und vollständige Durchimpfungsrate der Zielpopulation erreicht wird. Dies ist eine Aufgabe aller Beteiligten im Gesundheitssystem. Wegen der weiteren, bisher nicht impfpräventablen karzinogenen HPV-Typen sollten geimpfte wie ungeimpfte Frauen unbedingt weiterhin an den Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A.M. Kaufmann
Gynäkologische Tumorimmunologie,
Klinik für Gynäkologie, Charité,
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
andreas.kaufmann@charite.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Honorare für Beratungs- und Referententätigkeit von GSK, SPMSD, Grenprobe.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. Ault KA (2007) Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3 and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 369: 1861–1868
2. Booy FP, Roden RB, Greenstone HL et al. (1998) Two antibodies that neutralize papillomavirus by different mechanisms show distinct binding patterns at 13 Å resolution. *J Mol Biol* 281: 95–106
3. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H et al. (1984) A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 3: 1151–1157
4. David MP, Van Herck K, Hardt K et al. (2009) 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* [Epub ahead of print]
5. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H (1983) A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80: 3812–3815
6. FUTURE II (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356: 1915–1927
7. 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
8. Garland SM, Steben M, Hernandez-Avila M et al. (2007) Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 14: 792–795
9. Giannini SL, Hanon E, Moris P et al. (2006) Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 24: 5937–5949
10. 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
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. (2006) 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* 367: 1247–1255
12. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. (2007) 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* 369: 1693–1702
13. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT et al. (2005) 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* 97: 1072–1079
14. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N et al. (1992) Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 12180–12184
15. Koutsky L (1997) Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102: 3–8
16. Luther-Übersetzung (1545) Die Bibel, 5. Buch Mose. Kap. 28, Vers 27
17. McCreddie MR, Sharples KJ, Paul C et al. (2008) Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 9: 425–434
18. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. (2007) 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* 369: 2161–2170
19. Pathirana D, für das HPV Management Forum (2008) S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. *J Chemother* 17: 120–171
20. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E et al. (2007) Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 26: 201–209
21. Robert Koch-Institut (2007) Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiol Bull* 12: 97–103
22. Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, Hildesheim A (2008) An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 26 (Suppl): K53–K61
23. Schreckenberger C, Kaufmann AM, Schneider A (2007) Implementation of HPV vaccination in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 132: 2221–2224
24. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J et al. (2007) Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 26: 979–984
25. Smith JF, Brownlow M, Brown M et al. (2007) Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Hum Vaccin* 3: 109–115
26. 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
27. 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
28. Vonka V, Kanka J, Hirsch I et al. (1984) Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. II. Herpes simplex type-2 antibody presence in sera taken at enrolment. *Int J Cancer* 33: 61–66
29. Vonka V, Kanka J, Jelinek J et al. (1984) Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. I. Epidemiological characteristics. *Int J Cancer* 33: 49–60
30. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE et al. (2008) Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 26: 686–696
31. Zur Hausen H (1976) Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 36: 794
32. Zur Hausen H (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2: 342–350
33. Zur Hausen H (2009) Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology* 384: 260–265