

AMB 2007, 41, 3

## **Impfstoff gegen das Humane Papillom-Virus - wichtiger praktischer Ansatz einer Anti-Tumor-Vakzinierung**

Nach Einführung der zytologischen Screening-Verfahren (Papanicolaou-Test) ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms nach anfänglichem Rückgang in den letzten Jahren auch in Deutschland konstant geblieben. Meist sind jüngere Frauen betroffen. Hat sich ein Zervixkarzinom (invasives Karzinom) bereits entwickelt, sind die Heilungsaussichten schlecht. Daher ist die Suche nach weiteren vorbeugenden Maßnahmen neben den regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen mit zytologischem Screening wichtig. Die Assoziation zwischen Infektion mit Humanen Papillom-Viren (HPV), die vorwiegend durch Sexualkontakte erfolgt, und dem Zervixkarzinom ist durch intensive Forschung gut belegt. Daher erscheint es sinnvoll, Mädchen vor Eintritt in die Phase sexueller Aktivität gegen diese Viren zu impfen.

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 6500 Frauen am Zervixkarzinom (1). Obwohl in sämtlichen Mitgliedsstaaten der EU zytologische Screeningprogramme existieren, ist die Zahl der Neuerkrankungen immer noch relevant. In Deutschland liegt die Inzidenz bei 13,3 und die Zervixkarzinom-Letalität bei 3,0 je 100000 Frauen pro Jahr (1). Dies entspricht ca. 1800 Todesfällen. Damit ist das Zervixkarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache bei Frauen. Gerade bei jungen Frauen (Alter zwischen 25 und 35 Jahren), bei denen ein Karzinom diagnostiziert wird, ist der Anteil an Zervixkarzinomen besonders hoch (1, 2). In Deutschland überleben nur 67% der Frauen, bei denen ein invasives Zervixkarzinom diagnostiziert und therapiert wird, die nächsten fünf Jahre (1).

Die Assoziation zwischen chronischer HPV-Infektion und Zervixkarzinom ist - auch durch Fall-Kontroll-Studien - gut belegt (3, 4, 5, 6). Speziell die HPV-Typen 16 und 18 sind für ca. 70% der Zervixkarzinome verantwortlich (6). Humane Papillom-Viren spielen nicht nur beim Zervixkarzinom eine Rolle, sondern auch bei der Entstehung des Vulva- und Vaginalkarzinoms sowie bei Genitalwarzen (Condylomata acuminata).

Es konnte gezeigt werden, dass monovalente (Typ 16), bivalente (Typen 16 und 18) und quadrivalente (Typen 6, 11, 16 und 18) HPV-Impfstoffe in mehr als 90% die Infektion verhindern können (7, 8, 9). Für den Erfolg einer solchen „Anti-Tumor-

Vakzinierung“ ist jedoch entscheidend, ob der Impfschutz lange genug anhält (10). Dazu wurde 2006 eine „Follow-up-Studie“ (11) zu der von Harper et al. 2004 publizierten Studie (8) vorgelegt, in der die Probandinnen bis zu 4,5 Jahren nachverfolgt wurden. Insgesamt konnten 393 von initial 560 Probandinnen in der Impfgruppe und 383 von ursprünglich 553 Probandinnen in der Plazebo-Gruppe nachuntersucht werden. Die hohe Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs bestätigte sich. Es fanden sich anhaltend hohe Antikörpertiter gegen beide HPV-Typen (16 und 18) im Blut der geimpften Probandinnen (in > 98%) bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Die Impfantwort war in den ersten 12 Monaten gegen die beiden Virustypen sogar 100%. Eine Probandin aus der Impfgruppe hatte am Ende des Beobachtungszeitraums eine HPV-16-, keine eine HPV-18-Infektion, dagegen hatten insgesamt 28 Frauen aus der Plazebo-Gruppe eine HPV-16- oder 18-Infektion ( $p < 0,0001$ ). In der geimpften Gruppe traten im Beobachtungszeitraum signifikant weniger zytologische Veränderungen im Bereich der Zervix auf. Die Plazebo-Gruppe berichtete über mehr UAW als die geimpfte Gruppe. Insgesamt waren die Ergebnisse dieser Studie so überzeugend, dass eine Zulassung des Impfstoffs (Gardasil<sup>®</sup>, Merck-USA) zunächst durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA und danach im Jahre 2006 auch in Europa erfolgte. GlaxoSmithKline geht davon aus, dass auch ihr HPV-Impfstoff (Cervarix<sup>®</sup>) demnächst von der FDA zugelassen wird.

Der Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16, 18 wird gentechnisch hergestellt. Die produzierten Virus-ähnlichen Partikel tragen immunogene Epitope, die für die Induktion neutralisierender Antikörper von Bedeutung sind. Eine Dosis dieses HPV-Impfstoffes (Gardasil<sup>®</sup>) kostet allerdings 155,05 EUR, und es werden für die Grundimmunisierung drei Impfungen innerhalb von sechs Monaten empfohlen. Der Impfstoff ist zugelassen für Frauen zwischen 16 und 26 Jahren sowie für Mädchen und Jungen (als potenzielle Virusüberträger) zwischen 9 und 15 Jahren. Als erste Krankenkasse hat die Techniker Krankenkasse (TK) die Kosten für die HPV-Impfung bei Mädchen zwischen 11 und 18 Jahren übernommen. Die anderen Kassen wollen zunächst die Entscheidung der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert-Koch-Institut abwarten, die spätestens im Juli 2007 erwartet wird.

In den USA hat die Einführung der Impfpflicht bei Schülerinnen zwischen 11 und 12 Jahren in Michigan (erster Staat in den USA, der dieser Empfehlung der Centers for Disease Control and Prevention folgt) zu Protesten religiöser Gruppen geführt. Diese befürchten, dass die HPV-Impfung von den jungen Mädchen als Freibrief für sexuelle Aktivität missinterpretiert werden könnte, und dass das Prinzip der sexuellen Enthaltbarkeit als bester Schutz vor diesen Erkrankungen ins Wanken gerät (12).

Trotz dieser zum Teil verständlichen gesellschaftlichen Bedenken halten wir die Impfung zur Karzinomprophylaxe für einen wichtigen medizinischen Fortschritt. Bei entsprechender Aufklärung über die Vorteile der Impfung und trotz der weiter bestehenden anderen Infektionsgefahren des Sexualverkehrs, vor denen dieser Impfstoff nicht schützt, ist die breite Einführung des Impfstoffs wünschenswert. Die Kosten für den Impfstoff sollten auch von den Kassen übernommen werden. Auch nach der Einführung dieser HPV-Impfung müssen die regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen mit zytologischem Screening unbedingt beibehalten werden. Der jetzt zur Verfügung stehende HPV-Impfstoff schützt zwar gegen die relevanten HPV-Typen 16 und 18 sowie gegen 6 und 11, aber gegen 120 weitere HPV-Typen induziert die Impfung keine vollständige Kreuzimmunität. Darüber hinaus beseitigt diese Impfung eine schon etablierte HPV-Infektion nicht. Das bedeutet, dass Frauen vor der sexuellen Übertragung solcher Viren geimpft werden müssen.

Die Entwicklung eines Impfstoffs gegen ein onkogenes Virus, der nun erstmalig großflächig eingesetzt werden kann, ist ein Erfolg konsequenter wissenschaftlicher Arbeit über mehrere Jahrzehnte. Bei der Aufklärung der Rolle von HPV in der Entstehung menschlicher Tumoren hat Prof. Harald zur Hausen eine wesentliche Rolle gespielt. Er hat mit seiner Arbeitsgruppe das HPV 16 und 18 in Zervixkarzinomen entdeckt (3, 4). Somit haben deutsche Wissenschaftler einen wesentlichen Anteil an der Entwicklung des Impfstoffs. Es ist daher völlig unverständlich, warum der Impfstoff in Deutschland doppelt so teuer ist wie in den USA. Vielleicht sollte die Bundesregierung hier genauso eingreifen, wie vor wenigen Jahren die US-Regierung bei der Preisregulierung des deutschen Produkts Ciprofloxacin während der Zeit der Anthrax-Hysterie.

**Fazit:** Der gegen das HPV gerichtete Impfstoff Gardasil® kann das Risiko einer späteren Erkrankung am Zervixkarzinom verringern. Eine solche Prävention sollte staatlich - zumindest für junge Mädchen - gefördert und von den Krankenkassen für die betreffende Zielgruppe bezahlt werden. Trotz dieses Fortschritts muss bedacht werden, dass der jetzt zugelassene Impfstoff nicht gegen alle HPV-Typen gerichtet ist, eine schon bestehende HPV-Infektion nicht beseitigt und auch nicht vor anderen sexuell übertragbaren Infektionen oder anderen Tumorarten schützt. Deshalb muss die etablierte und bewährte gynäkologische Vorsorge auch bei HPV-geimpften Frauen beibehalten werden.

### **Literatur**

1. [http://www.krebsgesellschaft.de/download/kid\\_2006\\_teil\\_2.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/kid_2006_teil_2.pdf)
2. Parkin, D.M., et al.: CA Cancer J. Clin. 2005, **55**, 74.
3. Durst, M., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1983, **80**, 3812.
4. Boshart, M. et al.: EMBO J. 1984, **3**, 1151.
5. Bosch, F.X., et al.: J. Clin. Pathol. 2002, **55**, 244.
6. Munoz, N., et al. (IARC = International Agency for Research on Cancer): N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 518.
7. Koutsky, L.A., et al.: N. Engl. J. Med. 2002, **347**, 1645.
8. Harper, D.M., et al.: Lancet 2004, **364**, 1757.
9. Villa, L.L., et al.: Lancet Oncol. 2005, **6**, 271.
10. Goldie, S.J., et al.: Int. J. Cancer 2003, **106**, 896.
11. Harper, D.M., et al.: Lancet 2006, **367**, 1247.
12. Colgrove, J.: N. Engl. J. Med. 2006, **355**, 2389.