

Neue Erkenntnisse zu Schutz, Wirkungsdauer und Anwendung

Aktuelles zur HPV-Impfung

In der Schweiz sind seit 2007 mit Gardasil® bzw. seit 2010 mit Cervarix® zwei prophylaktische Impfstoffe gegen 4 bzw. 2 Typen humaner Papillomaviren (HPV) auf dem Markt erhältlich. Gemeinsam ist beiden Impfstoffen, dass sie sehr wirksam sind (>90%), sowohl bezüglich des Auftretens von Dysplasien durch die high-risk Virustypen HPV 16 und 18 als auch bezüglich persistierender Infektionen mit HPV 16 und 18. Persistierende Infektionen mit HPV 16/18 sind für mindestens 70% aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich. Beide Impfstoffe sind sehr nebenwirkungsarm. Gardasil® schützt zusätzlich vor Infektionen mit HPV 6 und 11 (beide HPV-low risk), die für >90% aller Genitalwarzen ursächlich sind.



En Suisse, on dispose de deux vaccins contre 4 resp. 2 sous-types de papillomavirus humains (HPV), le Gardasil® (depuis 2007) et le Cervarix® (depuis 2010). Ces deux préparations ont en commun une efficacité excellente (>90%), aussi bien contre l'apparition de dysplasies dues aux types HPV de haut risque 16 ou 18, qu'en cas d'infection persistante avec ces même virus HPV 16 et 18. Ces infections sont responsables d'au moins 70% des cancers du col utérin. Les deux vaccins n'ont que très peu d'effets secondaires. Gardasil® protège en plus contre des infections dues aux types (low risk) HPV 6 et 11, responsables de > 90% de toutes les verrues génitales.

Seit der Einführung der HPV-Impfung gab es neue Erkenntnisse im Hinblick auf den Schutz, die Wirkdauer, die Anwendung und die Sicherheit. Ziel dieses Artikels soll es sein, neben wichtigen Grundinformationen, die Darstellung und Zusammenfassung der neueren Daten zu geben.

Zusammensetzung der Impfstoffe

Beide Impfstoffe enthalten ein gentechnologisch hergestelltes Protein der Virushülle (L1) gegen HPV 16 und HPV 18 (Tab. 1). Gardasil® enthält zusätzlich noch Virushüllenproteine gegen HPV 6 und 11.

Die Impfstoffe unterscheiden sich sowohl im Adjuvans als auch im Expressionssystem. Das Adjuvans steigert die immunogene Aktivität der Impfung. Das Adjuvans wird für die unterschiedliche Höhe der Antikörpertiter verantwortlich gemacht, wobei aber die Relevanz dieses Ergebnisses wegen eines fehlenden Cut-off-Wertes für den Schutz unklar bleibt. Es konnte für Gardasil®, und das gilt wahrscheinlich auch für Cervarix®, nach Boosterung ein erneuter rascher Anstieg der Antikörpertiter hervorgerufen werden. Dies spricht für die Bildung eines immunologischen Gedächtnisses, wie wir es von anderen Vakzinen her kennen.

Keiner der Impfstoffe enthält genetisches Material und kann daher auch keine Infektion oder maligne Zellveränderungen auslösen. Die Impfstoffe enthalten kein Quecksilber.



Dr. med. Brigitte Frey Tirri
Liestal

Wirksamkeit der Impfstoffe

Die Immunogenität und Wirksamkeit bleiben auch nach mehr als 8 Jahren für beide Impfstoffe gegenüber HPV 16/18-Infektionen und zervikalen Krebsvorstufen gleichbleibend gut. Für Gardasil® konnte auch eine gleichbleibend gute Wirksamkeit gegenüber vulvären und vaginalen Dysplasien und genitalen Warzen aufgezeigt werden. Es kam bisher zu keinem Type-Replacement.

Wirksamkeit der HPV-Impfung für nicht HPV-Impfviren (Crossprotection), Tab. 2

Die weltweit am häufigsten vorkommenden onkogenen HPV-Typen sind 16,18,31,33,45,52 und 58. Sie sind für ungefähr 90% aller Zervixkarzinome verantwortlich, davon machen HPV 16 und 18, wie erwähnt, 70% aus.

Eine neuere Metaanalyse in Bezug auf die Kreuzreaktion, die nun auch Studien mit einer Beobachtungsdauer von > 8 Jahren einschloss, stellte fest, dass die Kreuzprotektion möglicherweise ein vorübergehendes Phänomen zu sein scheint. Je länger die Beobachtungsdauer ist, desto geringer ist der Antikörpertiter für die Nicht-HPV-Impfviren.

Dass die HPV-Impfung erfolgreich ist, zeigen klinische Beobachtungen nach Implementierung der HPV-Impfung in verschiedenen Ländern. Länder wie Dänemark, Kanada, Grossbritannien und Australien weisen einen Rückgang an HPV-bedingten Erkrankungen auf. Australien verzeichnet bei einer Durchimpfungsrate von 70%, fünf Jahre nach Beginn der Impfkampagne, einen Rückgang der Genitalwarzen bei den Frauen zwischen 12 und 26 Jahren um 59%. Die Inzidenz von CIN 2+ sank um 47% von 0.8% auf 0.42% bei den unter 18-Jährigen.

Nicht nur die geimpften Frauen profitierten von der Impfung, sondern auch die heterosexuellen Männern in dieser Altersgruppe. Bei ihnen sank die Inzidenz von Genitalwarzen um 39%. Die Prävalenz der HPV-Typen 6,11,16 und 18 um 77% von 28.7% auf 6.7%.

Sicherheit der Impfstoffe

Beide Impfstoffe sind sehr sicher. Weltweit wurden über 175 Millionen Impfdosen verabreicht. Nebenwirkungen in ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung sind nicht schwerwiegend und selbstlimitierend. Es treten v.a. Synkopen am Tag der Impfung und

TAB. 1 Zusammensetzung der Impfstoffe

Impfstoff	Cervarix®	Gardasil®
Wertigkeit der L1-VLP-Vakzine	bivalent, HPV 16/18	quadrivalent HPV 6,11,16,18
Adjuvans	ASO4 (Aluminiumhydroxid + desacyliertes Monophosphoryl-Lipid-A)	Aluminiumhydroxyphosphatsulfat
Expressionssystem	Baculovirus	Sacharomyces cerevisiae (Hefezellen)
Volumen	0.5 ml i.m.	0.5 ml, i.m.

TAB. 2 Wirksamkeit der HPV-Impfung, bezogen auf eine noch nicht infizierte Population 15- bis 26-jähriger Frauen aus Future II (Gardasil®) und PATRICIA (Cervarix®) mit Follow-up von 36 bzw. 48 Monaten

Outcome	Verursachender HPV-Typ	Cervarix® % (95% CI)	Gardasil® % (95% CI)
CIN 2+	HPV 16/18: unabhängig vom Typ:	93 (80–98) 70 (55–81)*	98 (86–100) 46 (24–62)#

*Total Vaccinated Cohort (TVC)-naive Population (DNA negativ für 14 Typen, seronegativ für HPV 16/18). Follow-up über 48 Monate
entspricht der TVC-naiven Population bei Paavonen, Follow-up über 36 Monate

TAB. 3 Zulassung und Indikation der beiden Impfstoffe gemäss Swissmedic (Stand: November 2014)

Impfstoff	Cervarix®	Gardasil®
Altersgruppe	Mädchen und Frauen ab 10 Jahre	Mädchen und Frauen ab 9 Jahre
Indikation	Prävention von prämaligen Läsionen der Zervix und von Zervixkarzinomen, die durch bestimmte onkogene humane Papillomaviren (HPV) verursacht werden.	Prävention von Zervixkarzinom, prämaligen Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva und Vagina) und Genitalwarzen (Condylomata acuminata), verursacht durch HPV 6,11,16 und 18.
Zusatzindikation		Prävention von Genitalwarzen (Condylomata acuminata), bedingt durch HPV 6 und 11 bei Männern und Jungen zwischen 9 und 26 Jahre.

TAB. 4 Impfeempfehlungen des BAG

Impfung	Cervarix®	Gardasil®	Kantonale Impfprogramme
Alter 11–14-jährig, zwei Impfungen	0,4 Monate	0,4 Monate	ja
Alter 15–26-jährig, drei Impfungen	0,1,6 Monate	0,2,6 Monate	ja
Alter >26-jährig	0,1,6 Monate	0,2,6 Monate	nein

eine Rötung, Schwellung oder Schmerzen an der Einstichstelle auf. Schwere Erkrankungen wie Autoimmun- und neurologische Erkrankungen sind in wenigen Fällen in zeitlichem Zusammenhang der Impfung gemeldet worden.

Umfangreiche Studien (mit mehreren 100 000 Teilnehmerinnen) untersuchten und verglichen das Vorkommen solcher Ereignisse bei geimpften und ungeimpften Personen. Sie kamen zum Schluss, dass kein erhöhtes Risiko für eine schwere Erkrankung durch die HPV-Impfung besteht.

Impfeempfehlungen des BAG

Seit dem 1. Januar 2011 werden die Kosten für die Impfung für die Mädchen und Frauen ab 11 bis 14 Jahre von der obligatorischen Krankenkasse übernommen, sofern die Impfung im Rahmen der kantonalen Impfprogramme erfolgt. Ebenfalls werden in diesem Rahmen die Impfungen für Frauen bis 26 Jahre (Nachholimpfung) bis ins Jahr 2017 übernommen (Tab. 4).

Die Wirksamkeit der Impfung ist vor Aufnahme des Geschlechtsverkehrs am grössten. Sie ist aber auch nach Aufnah-

me des Geschlechtsverkehrs noch effektiv, da Untersuchungen zeigten, dass auch nach mehr als vier Sexualpartnern 71% der Frauen HPV-naiv für die 4 Impftypen sind und nur 0.2 % bereits mit allen vier Impfviren infiziert sind. Eine Untersuchung des Virusstatus vor Impfung wird nicht empfohlen.

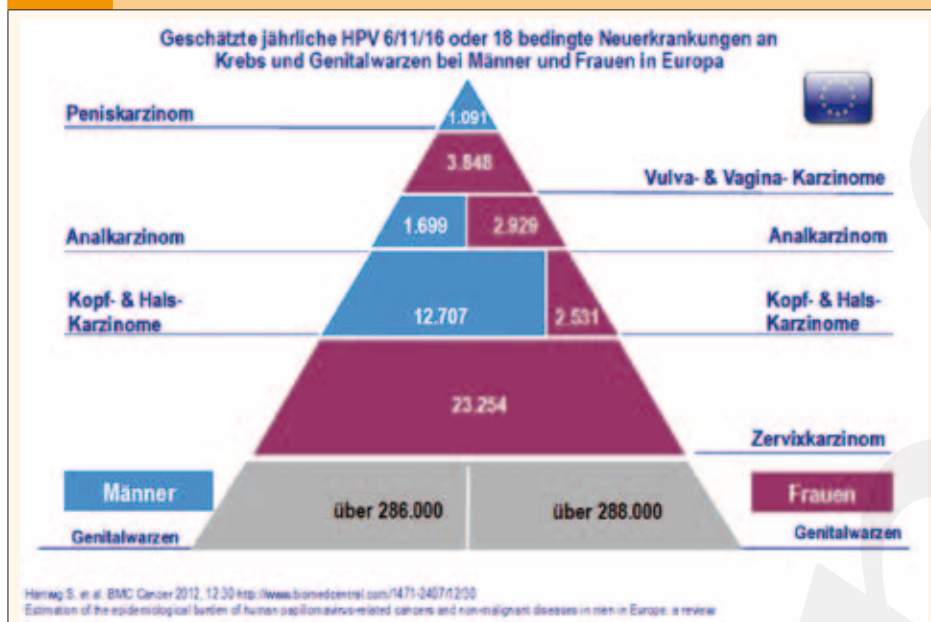
Aufgrund der hohen Immunogenität bei den Mädchen unter 15 Jahren reichen zwei Impfungen aus, der Abstand zwischen den zwei Impfungen muss mindestens 4 Monate betragen. Ab dem Alter von 15 Jahren sollen drei Impfungen erfolgen.

Nach dem Alter von 26 Jahren müssen die Kosten für die Impfung in jedem Falle von der Patientin getragen werden (ca. CHF 760). Gewisse Zusatzversicherungen übernehmen bis zu 90% der Kosten. Es lohnt sich, vorab eine Kostengutsprache einzuholen. Ein Wechsel des Impfstoffes während einer Impfreihe ist nicht empfohlen.

HP-Viren scheinen für eine Reihe von Krebserkrankungen verantwortlich zu sein, unter anderem auch im Hals-Rachen-Bereich (Abb.1). Aufgrund fehlender definierter Krebsvorstufen konnte die Wirksamkeit der Impfung im Hals-Rachen-Bereich noch nicht belegt werden. Insgesamt machen HPV bedingte Karzinome gemäss Schätzungen 5% aller Karzinome beim Menschen aus. Die Impfung für Knaben und junge Männer bis 26 Jahre ist in der Schweiz zugelassen und wird im neuen Schweizer Impfplan 2015 vom BAG empfohlen. Eine Kostenübernahme durch die Grundversicherung dürfte in den nächsten Monaten folgen.

Bisher haben schon verschiedene Länder eine Impfeempfehlung für Jungen und Männer herausgegeben; neben den USA und Kanada hat Australien 2013 mit der routinemässigen Impfung der 12- bis 13-jährigen Jungen begonnen. Im Herbst 2014 hat auch Österreich mit der gleichzeitigen Impfung von Knaben zusammen mit den Mädchen begonnen. Mit einer zusätzlichen Impfung der Knaben

ABB. 1

Anwendung der Impfung bei Männern und Frauen zur Prophylaxe von analen und oropharyngealen Karzinomen und beim Mann zur Prophylaxe des Peniskarzinoms


einer zukünftigen Dysplasie oder von Genitalwarzen sinnvoll ist. Dies ist unter den Experten eine kritisch und kontrovers diskutierte Frage.

Bis heute kann die Effektivität der HPV-Impfung für Frauen, die vorgängig eine Behandlung einer HPV-bedingten Erkrankung hatten, nicht gemessen werden. Dies wäre aber nötig, um die mögliche Reduktion des Risikos auf eine nachfolgende höher gradige Veränderung zu untersuchen. Es braucht Studien, die diese Frage direkt untersuchen und die ein langes Follow-up haben, da die Entwicklung einer Dysplasie Jahre benötigt. Einzelne Studien konnten einen Hinweis geben, dass eine Impfung in dieser Situation zu einer Reduktion nachfolgender HPV-bedingten Erkrankungen führt. Diese Tatsache muss mit der Patientin individuell und offen besprochen und die Vor- und Nachteile abgewogen werden.

wird die Viruszirkulation in der Bevölkerung verringert und somit eine zusätzliche Schutzwirkung auch für die Frauen erzielt. Knaben und Männer profitieren direkt von einem Schutz gegen Genitalwarzen. Von einem Schutz gegen Analkarzinome profitieren vor allem Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben.

Wirksamkeit der HPV-Impfung bei Immunsupprimierten

Immunsupprimierte Personen haben ein höheres Risiko einer HPV-Persistenz und einer HPV-bedingten Erkrankung. Es wäre für diese Gruppe von Personen sehr wichtig, gegen HPV geimpft zu werden. Daten zur Sicherheit und Effektivität einer HPV-Impfung existieren für HIV-infizierte Personen. Es konnte gezeigt werden, dass es sieben Monate nach der vollständigen Impfung zu einer Serokonversion bei knapp 2/3 der Geimpften kam. Unklar ist, wie lange die Wirksamkeit bei Immunsupprimierten anhält und ob es eine anderes Impfschema braucht.

Wirksamkeit der Impfung bei Personen mit vorgängiger HPV-Erkrankung

Oft wird die Frage gestellt, ob die Impfung vor bzw. nach Therapie einer durch HP-Viren-bedingten Erkrankung zur Verhinderung

HPV-Impfung und Einfluss auf das zukünftige Screening

Zurzeit ist die Vorsorge zur Verhinderung des Zervixkarzinoms für die HPV-Geimpften sowie die Nichtgeimpften dieselbe. Mit der Zunahme der geimpften Mädchen wird das Auftreten von Dysplasien und somit von gynäkologischen Kontrolluntersuchungen inklusive Kolposkopie mit Biopsie und Operationen abnehmen. Auch andere HPV-bedingte Erkrankungen werden rückläufig. Wichtig ist es, die Mädchen und Frauen zu erreichen, die dem Screening fernbleiben und die nicht geimpft worden sind. Weil die aktuell auf dem Markt vorhandenen Impfstoffe nur zu gut 70%–80% vor einer höher gradigen Dysplasie bzw. dem Zervixkarzinom schützen, ist das Screening für die durch nicht-HPV-16/18 bedingten Erkrankungen weiterhin zu verfolgen. Um kosteneffektiv zu sein, braucht es integrierte Impf- und Screeningprogramme. Weiter liegt die Hoffnung im geplanten nonavalenten HPV- und in therapeutischen HPV-Impfstoffen.

Dr. med. Brigitte Frey Tirri, Co-Chefärztin

Frauenklinik, Kantonsspital Baselland, 4410 Liestal

Brigitte.Frey@ksbl.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die HPV-Impfung ist eine prophylaktische Impfung, die bei beiden Impfstoffen gegen eine Infektion mit HPV 16 und 18 wirksam ist und bei Gardasil noch gegen HPV 6 und 11
- ◆ Es besteht eine Kreuzprotektion mit phylogenetisch verwandte HPV-Viren. Die Dauer dieser Kreuzprotektion scheint nur vorübergehend zu sein
- ◆ Die HPV-Impfung wird momentan im Rahmen von kantonalen Impfprogrammen bis 2017 für Frauen bis 26 Jahre von der Grundversicherung übernommen
- ◆ Jugendliche unter 15 Jahre brauchen in der Schweiz nur 2 Impfdosen, aber im Abstand von 4 Monaten
- ◆ Die Wirksamkeit der Impfung zum Schutz vor Infektionen nach Behandlung einer HPV-bedingten Erkrankung ist Gegenstand von Diskussionen

Message à retenir

- ◆ Le vaccin HPV est un vaccin prophylactique. Les deux produits agissent contre les sous-types HPV 16 et 18 ; le vaccin quadrivalent agit en plus contre les sous-types 6 et 11
- ◆ Il existe une protection croisée contre d'autres sous-types HPV phylogénétiquement proches, mais dont la durée ne semble être que passagère
- ◆ La vaccination contre les virus HPV est remboursée par l'assurance de base, jusqu'en 2017, et ceci dans le cadre de programmes de vaccination cantonaux, pour les filles/femmes jusqu'à 26 ans
- ◆ Les filles en dessous de 15 ans ne nécessitent en Suisse que de deux doses vaccinales (avec 4 mois d'intervalle).
- ◆ L'efficacité du vaccin après traitement d'une affection due à un virus HPV fait actuellement l'objet de discussions scientifiques traitement des maladies liées au VPH est un sujet de débat

Literatur:

1. ElNSTein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F et al.: Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin 2009, 5:705-719
2. Roteli-Martins CM. et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine, up to 8.4 years of follow-up. Vaccines&Immunotherapeutics 8:3, 1-8; March 2012
3. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis Talia Malagón, Mélanie Drolet, Marie-Claude Boily, Eduardo L Franco, Mark Jit, Jacques Brisson, Marc Brisson Published online August 22, 2012 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70187-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70187-1)
4. Donovan B et al. Lancet Inf Dis 2011; 11:39-44
5. (Tabrizi SN et al. JID 2012, 206:1645-1651)
6. (Lit: Baandrup L et al: american sex. Transmitted diseases 2012, Vol. 00, Number 00, month 12)
7. (Lit JAMA Neurol 2014;
8. Pediatr Infect. Dis J 2007)
9. Lit.Paavonen J Curr Med Res Opin 2008.
10. Lit: de Martel, C. et al. Lancet Oncol.13, 607-615 (2012).
11. Lit. PalefskyJM et al., NEJM 2011 gezeigt werden.
12. Lit: Stanley M. Nature, vol. 488, August 2012
13. Weinberg et al.
14. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy against
15. Anogenital Pre-Cancer in Women with Evidence of Prior
16. HPV Exposure
17. Ada Miltz*, Huw Price, Maryam Shahmanesh, Andrew Copas, Richard Gilson
18. Centre for Sexual Health and HIV Research, Research Department of Infection and Population Health, Mortimer Market Centre, University College London