

HPV-Impfung:

# Kontroversen und Ausblick auf zukünftige Strategien

Die HPV-Impfung ist ein Meilenstein für die Krebsprophylaxe, allerdings begünstigt die derzeitige Situation in Österreich eine lückenhafte und zu späte Anwendung mit erhöhter Gefahr eines problematischen Imageschadens durch Krebsfälle trotz Impfung. Nur eine kostenfreie Durchimpfung aller Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr stellt den optimalen Nutzen durch diese Vakzine sicher!

## Genitoanale Karzinome überwiegend eine sexuell übertragbare Erkrankung

Fälschlich wird die HPV-Impfung in den Medien als Impfung gegen das Zervixkarzinom dargestellt. Dadurch wird dem Laien eine therapeutische Wirkung suggeriert und zudem das Problem auf Frauen alleine projiziert. Tatsächlich treten weltweit jährlich circa 470.000 Zervixkarzinome mit geschätzt 233.000 Todesfällen bei Frauen auf, aber auch Männer sind von HPV-assoziierten Karzinomen betroffen. Besonders prekär ist die Situation für HIV-Positive, Transplantierte und homosexuelle Männer, für die es keine Pap-Screening-Routine gibt und die deshalb hochgradig gefährdet sind, insbesondere Analkarzinome zu erleiden. Die Inzidenz für das Analkarzinom übersteigt in Risikogruppen mittlerweile die Inzidenz für das Zervixkarzinom vor der Ära des Screenings. Selbst oropharyngeale Karzinome sind zum Teil mit HPV assoziiert. Der erste (2006 zugelassene) Impfstoff schützt vor Infektion mit den onkogenen HPV-Typen 16 und 18 (circa 70 % der High-Risk-Viren), sowie den Low-Risk-Typen 6 und 11. Letztere bedingen 90 % der lästigen und häufigen Feigwarzen sowie gelegentlich auch veruköse Karzinome (Abb. 1), die zwar nicht metastasieren, aber verstümmeln können. Die Impfung schützt vorbeu-



**Univ.-Prof. Dr. Reinhard Höpfl**  
Abteilung für Dermatologie und Venerologie,  
Medizinische Universität Innsbruck,  
reinhard.hoepfl@i-med.ac.at

gend vor den oben gelisteten Virustypen zuverlässig, die Infektion findet allerdings im Falle einer Krebsentwicklung manchmal bereits Jahrzehnte zuvor statt.

## Richtige prophylaktische Anwendung!

Das an sich triviale Wissen, dass eine prophylaktische Impfung nicht therapeutisch wirkt, musste zur Klarstellung kürzlich in einem medizinischen Topjournal betont werden.<sup>1</sup> Nach Experimenten war uns das schon 1994 bekannt, offensichtlich hat aber eine missverständliche Vermarktung zu Verwirrung geführt. Problematisch ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Prävalenz der Infektion stark unterschätzt wird, die meisten Infektionen bleiben im Rahmen der übli-

che Routine unbemerkt, aber bereits nach wenigen Partnern sind viele junge Frauen infiziert. Die Punkt-Prävalenz wird auf 27–46 % geschätzt.<sup>2</sup> Die spontane Abheilung ist die Regel, Viren können jedoch „still“ persistieren und sogar DNA-Bruchstücke können in das Zellgenom eingebaut werden. Weder serologisch noch durch die übliche HPV-Typisierung kann eine solche Immortalisierung einzelner Zellen, die eine spätere Krebsentwicklung bahnt, mit Sicherheit nachgewiesen werden.



**Abb. 1:** Riesencondylom (Buschke-Löwenstein-Tumor) ins Becken infiltrierend

Der richtige Impfzeitpunkt ist daher nach internationalen Empfehlungen vor dem ersten Sexualkontakt, z. B. mit 12 Jahren<sup>2</sup> – mit „Catch-up“-Strategien etwa bis 18 Jahre. Frauen über 18 könnten von der Impfung noch voll profitieren, falls sie jungfräulich sind, ansonsten droht Enttäuschung: Laut FUTURE-I-Studie (N Engl J Med 2007; 356:1915-1943) war bei der Intention-to-Treat-Gruppe (n = 6.087) die Wirksamkeit gegen jegliche HPV-bedingte zervikale Läsion nur mehr 20 %, obwohl die maximale Anzahl der Partner mit 4 beschränkt war. Umgekehrt war in der Per-Protokoll-Population (n = 5305) die Wirksamkeit exzellent mit 100 % gegen die Impfstoff-Typen. Die kritische Interpretation dieser Daten legt nahe, dass früherer HPV-Kontakt schon bei jungen Frauen die Effektivität einer rein prophylaktischen Strategie wesentlich einschränkt.

### **Genauere Aufklärung mit Dokumentation ist unumgänglich**

Nicht alle onkogenen Viren sind abgedeckt, konsequentes Pap-Screening bleibt daher trotz Impfung weiterhin erforderlich. Frauen, die die ideale Impfphase verpasst haben, müssen außerdem entsprechend aufgeklärt werden, dass mit steigender Anzahl früherer Partner die Wahrscheinlichkeit eines vollen Nutzens durch die Impfung abnimmt. Krebsabstriche (in Österreich zu wenig genutzt!) könnten aber bei regelmäßiger Inanspruchnahme auch bei nicht geimpften Frauen das Krebsrisiko wesentlich (um bis zu 80 %) reduzieren. Diese drei Fakten – prophylaktische Wirkung, Restrisiko und Wert des Krebsabstriches – müssen bei jeder Aufklärung umfassend dargelegt werden. Besonders fatal wäre eine zu späte und daher evtl. wirkungslose Impfung in Kombination mit trügerischem Sicherheitsgefühl und

dann Vernachlässigung des Screenings. Es ist daher unbedingt die Vorsorgeuntersuchung gemeinsam mit der Impfung zu propagieren.

### **Impfung beider Geschlechter?**

Aus venerologischer Sicht wäre auch eine Miteinbeziehung der Knaben in das Impfschema wünschenswert, und auch der ethische Aspekt ist nicht außer Acht zu lassen: Frauen sind nicht alleine für ihre sexuelle Gesundheit verantwortlich und umgekehrt haben auch Männer ein Recht auf Schutz durch Impfung. Erste Priorität für den Einsatz der Ressourcen hat dennoch die Kostenfreiheit der Impfung für das weibliche Geschlecht, zumal durch eine breite Durchimpfung aller jungen Mädchen die Übertragungskette unterbrochen werden könnte. Die Knaben wären dadurch sekundär geschützt. Ein epidemiologisches Argument für eine Impfung beider Geschlechter ist eine höhere Herdenimmunität, was am Beispiel von Röteln in Großbritannien 1995 zur Ausweitung des Impfprogramms auf Knaben führte. Gegen die obligate Impfung der Knaben zum jetzigen Zeitpunkt spricht formal noch das Fehlen von Effizienzdaten beim männlichen Geschlecht. Es ist erstaunlich, wie wenig über die High-Risk-HPV-Infektion bei Männern bekannt ist.

### **Kostenproblematik**

Modellrechnungen ergaben, dass sich eine Kosteneffektivität für das Gesundheitssystem durch Kostenübernahme für die Impfung durchschlagend erst mit einer längeren Verzögerung ergeben wird. Relativ bald jedoch werden bereits Ersparnisse durch Reduktion von Kondylomen und von auffälligen Krebsabstrichen zum Tragen kommen. Außerdem sind einzelne Faktoren für den Preis der Impfung zu hinterfragen, bezahlt man doch

mit jeder HPV-Impfung sogar Steuern. Synergien durch Einbeziehung der Schulärzte und Großeinkauf könnten finanzielle Hürden beseitigen, die das Krebsrisiko durch HPV in Zukunft vom sozialen Status abhängig machen könnten. Ärztlich, menschlich und ökonomisch gesehen ist eine im Rahmen des Impfprogramms organisierte kostenfreie HPV-Impfung in den Schulen entsprechend den Richtlinien zu fordern, allerdings ohne Verpflichtung für den Einzelnen. Eine solche und andere Fehlentwicklungen haben in den USA zu einer bedauerlichen Gegenbewegung durch fundamentalistische Impfgegner geführt.<sup>3</sup>

### **Zukunftsperspektiven**

Der prophylaktische Impfstoff gilt aufgrund der bisherigen Studien und theoretischer Überlegungen als sicher, weil die Virushüllen aus L1 (kein Lebendimpfstoff!) leer sind. Der Nutzen der HPV-Impfung steht wissenschaftlich außer Zweifel. Fragen sind aber noch offen: Werden z. B. andere Virustypen in Zukunft die frei werdende Nische besetzen? Gegenstrategien, wie die Anwendung des Minor-Kapsidproteins L2 mit kreuzprotektiven Eigenschaften oder die Produktion von billigeren Kapsomeren ohne Partikelbildung für eine polyvalentere Vakzine, scheiterten bisher allerdings an der geringeren Immunogenität dieser Impfstoff-Kandidaten. Eine weitere Möglichkeit ist die Entwicklung einer therapeutischen Strategie unter Einbeziehung von viralen Onkoproteinen (die gleichzeitig Tumorantigene sind!) in den Impfstoff. Patientinnen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) als Krebsvorstadien am Muttermund, die eine spontane Heilung erfahren, richten T-Zellen gegen krebsauslösende Frühproteine der HPV. Das ist ein völlig anderer Immunmechanismus im Vergleich zu der durch Antikörper vermittelten

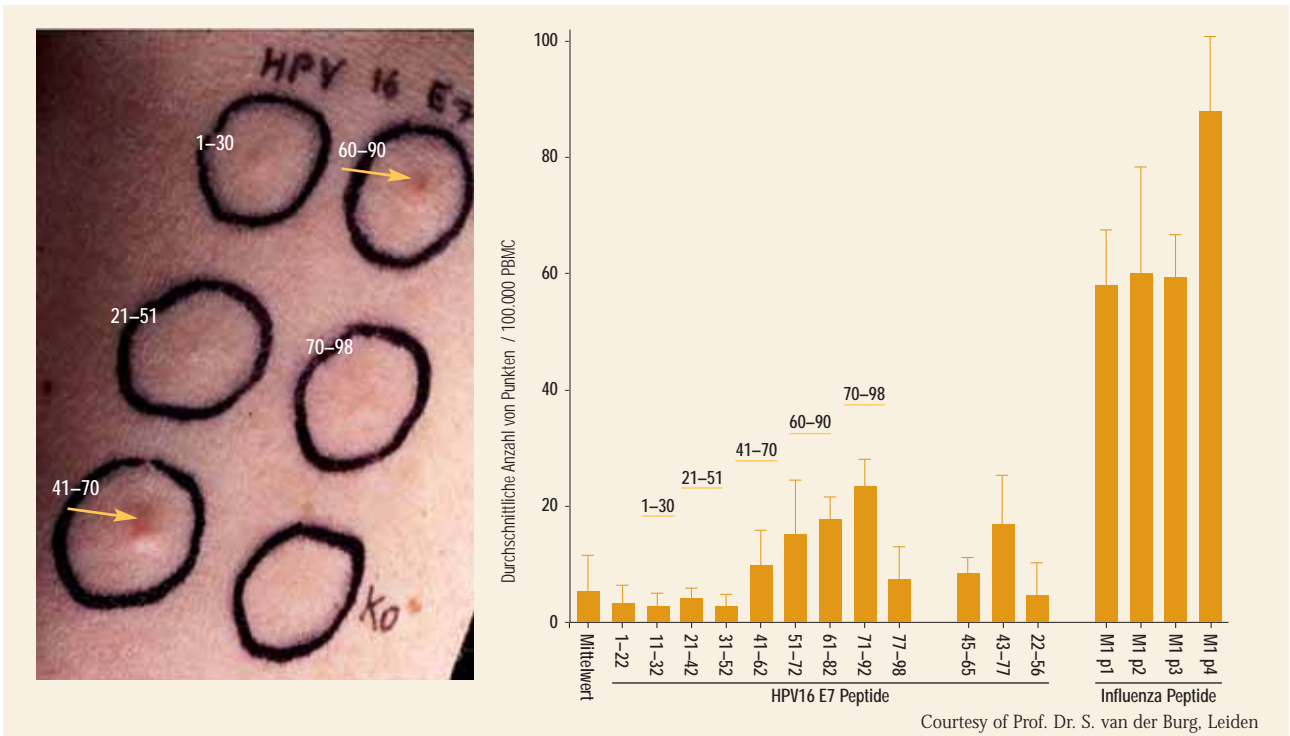


Abb. 2: Korrelation von Hauttestreaktionen vom verzögert Typ (DTH) und In-vitro-Nachweis einer antiviralen Immunreaktion gegen Peptide des Onkoproteins HPV16 E7

Neutralisierung der Viren durch die prophylaktische Vakzine am Markt! Durch einen experimentellen Hauttest kann diese spezifische zelluläre Immunantwort vom verzögerten Typ im Sinne einer „Delayed Type Hypersensitivity“ (DTH) gegen HPV gut nachgewiesen werden: Es besteht eine Korrelation von Hauttestreaktionen vom ver-

zögert Typ (DTH) und einem In-vitro-Nachweis einer antiviralen Immunreaktion gegen Peptide des Onkoproteins HPV 16 E7 (Abb. 2). Und genau dieses Onkoprotein E7 ist in therapeutischen chimärischen L1/E7-Impfstoff-Kandidaten auch enthalten. Phase-I/II-Impfstudien an Patientinnen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien

sind abgeschlossen, ein Durchbruch braucht noch seine Zeit, am ehesten wird auf einen Effekt in frühen Stadien der HPV-Erkrankung gehofft. ■

1 Markowitz L.E., HPV vaccines prophylactic, not therapeutic. JAMA 2007  
 2 Saslow D. et al., Guidelines. Cancer J Clin 2007  
 3 Ohri L.K., HPV Vaccine: Immersed in Controversy. Ann Pharmacother 2007