

ÜBERSICHTSARBEIT

Humanpathogene Papillomviren und Zervixkarzinom

Entwicklung und derzeitiger Stand der ersten Impfstoffe gegen humanpathogene Papillomviren

Martin Löning, Lutz Gissmann, Klaus Diedrich, Klaus Friese, Rolf Kreienberg, Peter Hillemanns

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Nachdem in den 1970er-Jahren Harald zur Hausen die humanpathogenen Papillomviren (HPV) als verantwortlich für die Entstehung von zervikalen Neoplasien und Zervixkarzinom postulierte, bestätigten dies experimentelle Untersuchungen durch die Identifikation der HPV-high-risk-Typen 16 und 18 in 70 % der Zervixkarzinome. Nach Beginn der ersten epidemiologischen Studien in den 1980er-Jahren stellte man 1992 die klare Assoziation zwischen HPV und invasiven Zervixkarzinomen sicher. Die gentechnische Herstellung sogenannter „virus-like particles“ (VLP), die aus den nukleinsäurefreien, nicht infektiösen Virushüllen besteht, gelang Anfang der 1990er-Jahre. Diese VLPs wurden dann als Impfstoff entwickelt. Nach Zulassung des tetravalenten Impfstoffs in den USA im Juni 2006 folgte die Zulassung für Europa im September 2006. Die STIKO gab ihre Empfehlung Anfang März 2007. Die Zulassung des bivalenten Impfstoffs durch die EMEA erfolgte im September 2007. **Methoden:** Übersichtsarbeit auf der Basis einer selektiven Literaturübersicht. **Ergebnisse und Diskussion:** Alle kürzlich publizierten Studien weisen auf die hohe Effektivität der bivalenten (HPV 16 und 18) und tetravalenten (HPV 16, 18 und 6,11) Impfstoffe in der Prävention von zervikalen intraepithelialen Neoplasien hin. Die Wirksamkeit der Impfstoffe zeigt ebenfalls hohe Effektivität bei HPV-assoziierten Präneoplasien der Vulva, Vagina und des Anus. Der bisher in den publizierten Studien dokumentierte Impfschutz liegt bei mindestens 5 Jahren. Die höchste Effektivität der Impfung ist bei nicht infizierten jungen Menschen zu sehen.

Dtsch Arztebl 2007; 104(41): A 2806–10

Schlüsselwörter: Zervixkarzinom, HPV, Impfung, Impfstoff, VLP

Viele Autoren datieren den ersten Bericht über eine infektiöse Ätiologie des Zervixkarzinoms in das Jahr 1842, als Domenico Antonio Rigoni-Stern die Häufigkeit der krebbsbedingten Mortalität in Verona präsentierte. Eine sorgfältige Analyse der jetzt auch in englischer Übersetzung verfügbaren Originalpublikation ergab jedoch, dass sich diese Schlussfol-

SUMMARY

Human Papillomavirus and Cervical Cancer

Introduction: In the 70 years since Harald zur Hausen postulated the human papillomavirus as an etiological factor in the formation of cervical dysplasia and invasive cervical cancer, further studies have confirmed that the high risk strains HPV 16 and 18 are implicated in about 70 % of cervical dysplasias and cancer. Cell culture experiments have shown the potential of these viruses for malignant transformation. Epidemiological studies conducted during the 80s have since confirmed the association between HPV and cervical cancer. In the early 90s, genetic engineering technologies allowed for the successful development of so-called virus like particles (VLP), consisting only of nucleic acid free non-infectious virus capsule. This was followed by the first industrial scale vaccine development. The tetravalent vaccine was licensed first in the USA in June 2006, and then in Europe in September 2006. The German national vaccination committee (Ständige Impfkommission, STIKO) approved the vaccine in March 2007 for Germany. The approval of the bivalent vaccine by EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Products) occurred in September 2007. **Methods:** Selective literature review of recent vaccination studies of HPV associated diseases. **Results and discussion:** All recently published studies show the high effectiveness of the bivalent (HPV 16 and 18) and the quadrivalent vaccine (HPV 16, 18 and 6,11) in the prevention of CIN. The vaccine has also been shown to be highly effective in HPV associated preneoplasias of the vulva, vagina and anus. Studies published to date show protection for at least 5 years. The highest vaccination effectivity is observed in non-infected young humans. Dtsch Arztebl 2007; 104(41): A 2806–10 **Key words:** Cervical carcinoma, HPV, vaccination, vaccine, virus like particle

gerung, basierend auf der unterschiedlichen Häufigkeit bei Nonnen gegenüber verheirateten Frauen, wegen der nicht getroffenen Unterscheidung zwischen Korpus- und Zervixkarzinom nicht aufrecht erhalten lässt, und dass Rigoni-Stern einen solchen Zusammenhang in seiner Arbeit tatsächlich auch nie postuliert hat (1).

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKS-H Campus Lübeck: PD Dr. med. Löning, Prof. Dr. med. Diedrich

Fakultät für Biowissenschaften, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg: Prof. Dr. rer. nat. Gissmann

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, München: Prof. Dr. med. Friese

Universitätsfrauenklinik Ulm: Prof. Dr. med. Kreienberg

Allgemeine Gynäkologie und Geburtshilfe Medizinische Hochschule Hannover: Prof. Dr. med. Peter Hillemanns

Die humanpathogenen Papillomviren (HPV) kamen viele Jahrzehnte später ins Spiel, als Harald zur Hausen in den 1970er-Jahren auf die Gruppe der Papillomviren stieß, deren Rolle bei der Entstehung gutartiger Tumore (Warzen, Condylomata acuminata) sowie von Karzinomen bei Tieren, zum Beispiel beim Kaninchen, gut dokumentiert war. Die Rolle dieser Viren bei der Tumorentstehung wurde durch die Entdeckung von charakteristischen Papillomvirus-Partikeln in den für präneoplastische zervikale Läsionen pathognomonischen Koilozyten bestätigt. Nachdem gezeigt worden war, dass es beim Menschen nicht nur ein Papillomvirus gibt (früher bezeichnet als „Warzenvirus“), sondern dass hier eine heterogene Gruppe – wir kennen heute über 100 humanpathogene Vertreter (sogenannte HPV-Typen) – vorliegt, entwickelte man experimentelle Strategien zur Suche nach verwandten Viren (2). Diese Untersuchungen führten zur Identifizierung der ersten mukosotropen Papillomviren (HPV 6 und 11) sowie der später als Prototypen der humanpathogenen high-risk Papillomviren bezeichneten HPV 16 und 18, die zusammen weltweit für die Entstehung von etwa 70 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs (Plattenepithel- und Adenokarzinome) verantwortlich sind.

Schon kurze Zeit nach der Isolierung der DNA von HPV 16 und 18 aus Biopsien von Zervixkarzinomen bestätigten verschiedene Arbeitsgruppen, dass diese Genome in Tumoren häufig vorkommen. 1992 wurde festgestellt, dass „überzeugende Daten für eine kausale Assoziation zwischen HPV und Zervixkarzinomen vorliegen“ (3).

Die Entwicklung von prophylaktischen Impfstoffen

Schon bevor sich die Erkenntnis für eine Kausalität allgemein durchgesetzt hatte, dachte man über die Entwicklung eines Impfstoffs nach.

Für eine spätere Immunität war davon auszugehen, dass nur komplette Viruspartikel – und nicht ein monomeres Protein – als Impfstoff infrage kommen. Eine „klassische Virusvakzine“, bestehend aus inaktivierten oder in Zellkultur adaptierten Viren, stand nicht zur Diskussion, weil sich Papillomviren – anders als viele andere Viren – in Zellkultur nur sehr ineffizient vermehren lassen. Ein eleganter Ausweg bot sich durch die gentechnische Produktion sogenannter „virus-like particles“ (VLP), die bereits für andere Viren produziert worden waren (Hepatitis-B-Impfstoff).

Diese Art der Vakzine bietet zudem eine nicht zu übertreffende Sicherheit, weil keine infektiösen Partikel gebildet werden können. Vor etwa 10 Jahren begannen sich verschiedene Firmen für die HPV-Impfstoffe zu interessieren. Der erste tetravalente Impfstoff erhielt Anfang Juni 2006 die Zulassung in Mexiko und den USA für die Altersgruppe von 9 bis 26 Jahren, die Genehmigung der EMEA (European Agency for Evaluation of Medical Products) für Europa erfolgte im September 2006 für Kinder und Jugendliche von 9 bis 15 Jahren und für Frauen ab 16 Jahre.

Der parallel entwickelte bivalente Impfstoff wird voraussichtlich ab dem dritten Quartal 2007, vorerst aber nur in Europa erhältlich sein.

Dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg wurde gemeinsam mit dem Amerikanischen National Institute of Health (NIH) die Urheberschaft an einem an beide Firmen lizenzierten Patent zur Herstellung der VLPs von HPV 16 zuerkannt.

Klinische Studien

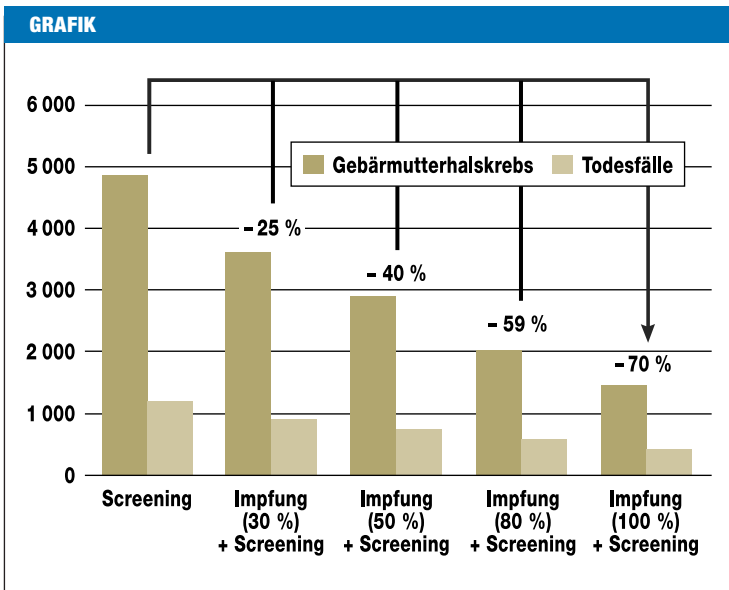
Sowohl die bivalenten als auch die tetravalenten Impfstoffe bestehen aus VLPs von HPV 16 und HPV 18, den beiden am häufigsten mit Zervixkarzinom assoziierten Virustypen. Der tetravalente Impfstoff enthält zusätzlich VLPs der Typen 6 und 11 zum Schutz vor Condylomata acuminata. Der bivalente Impfstoff enthält als Adjuvans neben Aluminiumsalzen noch AS04 (Monophosphoryl Lipid A) zur Verstärkung der Immunantwort. AS04 induziert durchweg höhere und länger anhaltende Antikörperspiegel als derselbe Impfstoff mit einer konventionellen Aluminiumsalz-Formulierung. Die Herstellung der VLPs erfolgt in Hefe (tetravalenter Impfstoff), beziehungsweise in Insektenzellen (bivalenter Impfstoff). Die empfohlenen Impfschemata sind sehr ähnlich: dreimalige intramuskuläre Gabe von jeweils Monat 0, 1 (bivalenter Impfstoff) beziehungsweise 2 (tetravalenter Impfstoff) und Monat 6. Die einzelne Impfdosis von 0,5 ml enthält 20 beziehungsweise 40 µg Antigen der einzelnen VLPs.

Nach einer Reihe von Phase-I-Studien zur Überprüfung auf mögliche Nebenwirkungen wurde die Wirksamkeit erstmals in einer doppelblinden, multizentrischen Phase-II-Studie untersucht. Dabei erhielten insgesamt 2 392 Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren entweder die HPV-16-VLP-Vakzine oder Placebo. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 17,4 Monaten wurden bei 41 Frauen persistierende HPV-16-Infektionen sowie 9 Fälle mit HPV-16-assoziiierter zervikaler intraepithelialer Neoplasie (CIN) diagnostiziert. Diese Probandinnen gehörten ausschließlich der Placebogruppe an. Der Impfstoff hat sich damit in einer Phase-II-Studie als hochwirksam erwiesen (4).

Bivalenter Impfstoff gegen HPV 16 und 18

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie wurden 1 113 Mädchen und erwachsene Frauen zwischen 15 bis 25 Jahren rekrutiert (5).

Wichtigstes Einschlusskriterium waren sowohl die Abwesenheit von HPV16/18-DNA in der PCR (Polymerase-Kettenreaktion) als auch das Nichtvorhandensein von HPV 16/18 L1-spezifischer Antikörper sowie eine normale Zervixzytologie. Die Nachbeobachtung erfolgte für 18 Monate bis maximal 27 Monate. Es konnte eine 100-prozentige Gesamt-IgG-Serokonversion für HPV 16 und eine 99,7-prozentige Gesamt-IgG-Konversion für HPV 18 nach 7 Monaten registriert werden. Die Serumtitere waren 80- bis 100-fach höher als nach einer natürlichen Infektion. Ein 91,6-



Potenzielle Effekte der HPV-16/18-Impfung in Abhängigkeit von der Durchimpfungsrate (30 bis 100 %) auf die Reduktion der Anzahl der Gebärmutterhalskrebsfälle

prozentiger Schutz gegen eine Erstinfektion mit HPV 16/18 wurde erreicht. Die Wirksamkeit gegen eine persistierende Infektion war 100 %, ebenso der Schutz vor histologisch bestätigten CIN.

Tetravalenter Impfstoff gegen HPV 6, 11, 16 und 18

In der placebokontrollierten Studie erhielten 552 Frauen, die anamnestisch zervix-zytologisch unauffällig waren, im Alter von 16 bis 23 Jahren aus den USA, Europa und Brasilien Impfstoff oder Placebo am Tag 1 sowie nach 2 und 6 Monaten (6). Zweieinhalb Jahre nach der Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff waren persistierende Infektionen mit HPV 6, 11, 16 oder 18 und die damit verbundenen Erkrankungen im Vergleich zu den mit Placebo geimpften Frauen um 90 % reduziert ($p < 0,001$). Bei einer Nachbeobachtung von 35 Monaten wurden in der Placebogruppe in 36 Fällen persistierende HPV-Infektionen, in der Verumgruppe hingegen nur ein Fall nachgewiesen.

Der tetravalente Impfstoff verhinderte zervikale Präkanzerosen zu 100 %, die durch die HPV 16, 18, 6 und 11 hervorgerufen werden. Geringfügige Reaktionen an der Einstichstelle traten in der Placebogruppe etwas seltener auf, die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerz an der Einstichstelle und Kopfschmerzen, was jedoch keine der Probandinnen zum Abbruch der Teilnahme veranlasste.

Die neutralisierenden Antikörpertiter waren nach Immunisierung (Monat 7) deutlich höher bei den mit Verum geimpften Frauen als in der Placebogruppe nach natürlicher Infektion. Die Antikörper waren jedoch auch nach 36 Monaten immer noch höher als bei den Frauen, die früher eine natürliche HPV-Infektion durchgemacht hatten.

Phase-III-Ergebnisse des tetravalenten Impfstoffs

Die vor Kurzem publizierten Ergebnisse der klinischen Phase-III-Studien des tetravalenten Impfstoffs belegen hochsignifikant die prophylaktische Wirksamkeit von bis zu 100 % für alle primären Endpunkte über einen Zeitraum von 3 Jahren (Schutz vor Zervixkarzinomen, Adenocarcinoma in situ der Zervix, potentiell präkanzerösen und präkanzerösen Läsionen der Zervix, Vulva und Vagina, den entsprechenden Karzinomen sowie Genitalwarzen) (7,8).

Die Studien FUTURE I und II sind prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studien, in die mehr als 17 000 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren eingeschlossen wurden (9).

In der Per-Protokoll-Population zur prophylaktischen Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs im Vergleich zu Placebo wurden Frauen geprüft, die bis zum Abschluss der Impfserie HPV-Typ 6, 11, 16, 18 negativ waren, alle 3 Impfdosen zeitgerecht erhielten und nicht gegen das Prüfprotokoll verstoßen hatten.

Die Studie FUTURE I zeigte eine 100%-Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs für jeden der primären Endpunkte verursacht durch die HPV-Typen 6, 11, 16, 18. Die Studie FUTURE II zeigte eine 98%-Wirksamkeit in der Prävention von potentiell präkanzerösen Läsionen der Zervix (CIN 2/3), Adenocarcinoma in situ und Zervixkarzinomen verursacht durch die HPV-Typen 16, 18. In der Verumgruppe trat ein Fall von CIN 2/3 auf. Diese Probandin war seit Studieneinschluss persistierend HPV-high-risk-Typ 52 positiv und transient HPV-Typ 16 positiv.

In einer erweiterten Analyse zur Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs im Vergleich zu Placebo wurde die gesamte Studienpopulation geprüft, unabhängig davon, ob die Frauen bei Studieneinschluss HPV positiv waren (einschließlich HPV-Typ 6, 11, 16, 18) oder bereits eine HPV-assoziierte anogenitale Erkrankung hatten. Protokollverletzungen wurden akzeptiert (intention-to-treat-population).

Ziel dieser erweiterten Analyse war es, den Effekt der Impfung auch auf jede prävalente oder inzidente HPV-bedingte Infektion oder Läsion zu zeigen, unabhängig vom HPV-Typ. Die Studie FUTURE I zeigte immerhin eine 34-prozentige Wirksamkeit gegen jede HPV-bedingte vulväre, vaginale oder anogenitale Läsion und eine 20-prozentige Wirksamkeit gegen jede HPV-bedingte zervikale Läsion.

Die Studie FUTURE II zeigte selbst in dieser Population eine Wirksamkeit von 44 % gegen HPV-Typ 16, 18 bedingte hochgradige zervikale Läsionen und eine 17%-Wirksamkeit gegen jede HPV-bedingte zervikale Läsion (7).

Eine weitere, jüngst publizierte Studie bestätigt die Ergebnisse. Bei allen HPV-16 und -18 negativen Frauen zeigte die Untersuchung eine 100-prozentige Effektivität gegenüber der Entstehung von VIN 2-3 (vulväre intraepitheliale Neoplasie) und VaIN 2-3 (vaginale intraepitheliale Neoplasie) innerhalb von 3 Jahren. Die Effektivität unter dem Einschluss der

zum Zeitpunkt der Erstimpfung bereits HPV-positiven Frauen liegt bei HPV-16/18-assoziierten VIN und VaIN bei 71 % (10).

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass bereits in den ersten 3 Jahren nach der Impfung eine Reduzierung der anogenitalen Erkrankungen einschließlich der Zervixkarzinome bei allen geimpften Frauen zu beobachten ist. Aber eine vor Impfung schon bestehende HPV-Infektion kommt innerhalb von bis zu 3 Jahren offensichtlich in vielen Fällen zur Läsionsausprägung und kann nicht durch eine Impfung verhindert werden. Der Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit hat sich in der Studienpopulation zwischen der Verum- und Placebogruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum kontinuierlich vergrößert.

Dauer des Impfschutzes

Der bisher in publizierten Studien dokumentierte Impfschutz liegt bei 4,5 beziehungsweise 5 Jahren (11, 12).

In der Follow-up-Untersuchung der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie des bivalenten HPV-16/18-L1-VLP-AS04 Impfstoffes wurden 393 Frauen aus der Verumgruppe gegenüber 383 Frauen aus der Placebogruppe hinsichtlich HPV-DNA, PAP-Befunden und Langzeitimmunität untersucht. Neben der hohen Vakzineeffizienz von 100 % gegenüber HPV-16/18-CIN-Läsionen fand sich eine anhaltende Seropositivität der HPV-16/18-Impftiter bei über 98 % (11).

In einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit dem tetravalenten HPV-6/11/16/18-Impfstoff wurden 1 158 Frauen zwischen 16 und 23 Jahren eingeschlossen, ohne vorhergehenden auffälligen PAP-Abstrich.

5 Jahre nach Studienbeginn konnte die kombinierte Inzidenz HPV 6/11/16/18-assoziiierter persistierender Infektionen oder Erkrankungen in der Verum-Impfgruppe (n=276) um 96 % reduziert werden (2 Fälle Vakzinegruppe, versus 46 aus der Placebogruppe, n=275).

In der Verumgruppe fanden sich keine HPV-6/11/16/18-assoziierten präkanzerösen zervikalen Dysplasien oder genitalen Warzen gegenüber 6 Fällen in der Placebogruppe (Effektivität=100 %; 95%-KI: 12–100 %). Über 5 Jahre blieben die vakzineinduzierten anti-HPV-Impftiter auf beziehungsweise über dem Niveau nach natürlichen Infektionen (12).

Im Rahmen des Nordic Cancer Registry soll eine Kohorte von geimpften Probandinnen zentral auf Impfersager über die nächsten 10 Jahre überwacht werden, um die Frage nach dem Impfschutz über diesen Zeitraum zu klären. Parallel hierzu laufen Studienprogramme mit einer Auffrischimpfung.

Impfeffektivität bei Jugendlichen

Interessanterweise zeigt sich bei Jugendlichen eine Immunantwort, die höher ist als bei jungen Frauen. Insgesamt wurden 506 Mädchen und 510 Jungen (Alter 10 bis 15 Jahre), sowie 513 junge Frauen (Alter 16

bis 23 Jahre) mit dem tetravalenten Impfstoff geimpft. Neben der sehr geringen Komplikationsrate (hauptsächlich injektionsbedingte Hautirritationen) fand sich nach Abschluss der Impfung (Monat 7) eine Seroconversion gegenüber allen 4 HPV-Typen von mehr als 99 % in jeder Gruppe. Die Antikörpertiter lagen bei den 10- bis 15-Jährigen für alle 4 HPV-Typen signifikant 1,7- bis 2,7-fach höher als bei den 16- bis 23-jährigen Frauen.

Männliche Jugendliche wiesen eine mindestens genauso hohe Immunantwort auf wie Mädchen (13).

Kreuzimmunität gegen andere HPV-Typen

Neben der strikt typenspezifischen Immunisierung gegenüber HPV 16/18 mit dem bivalenten HPV-16/18-L1-VLP-AS04-Impfstoff zeigte die Auswertung der klinischen Studie eine Kreuzprotektion gegen die mit HPV 16 verwandten Typen 31 von 54,5 % und gegen den HPV 18 verwandten Typ 45 von 94,2 % (11).

In einer weiteren jüngst publizierten Phase-III-Studie ergab sich mit dem bivalenten Impfstoff gegen HPV 16 und 18 eine Kreuzprotektion gegenüber HPV 45 von 60 %, 36 % gegenüber HPV 31 und 32 % gegenüber HPV 52. Insgesamt zeigte sich eine Effizienz des bivalenten Impfstoffes gegenüber allen nicht im Impfstoff erhaltenen onkogenen HPV-Typen von 27 % nach einem Jahr (14).

Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Daten in weiteren Studien bestätigen und ob die Kreuzprotektion im langfristigen Verlauf erhalten bleibt.

Einführung der Impfung in Deutschland

Zweifelsohne sind die bisherigen Studienergebnisse zur HPV-Vakzinierung beeindruckend. Das Beratungsgremium für das US-amerikanische Center of Disease Control (CDC) hat 2006 den tetravalenten HPV-Impfstoff in die Liste der von der Regierung empfohlenen Impfstoffe für präadoleszente Mädchen aufgenommen. In Deutschland hat die Ständige Impfkommission (STIKO) im März 2007 die Impfung von 12- bis 17-jährigen Mädchen empfohlen.

Langfristig ist mit einer Senkung der Gebärmutterhalskrebsrate zu rechnen, mittelfristig schon mit einer Reduktion der sehr viel häufiger vorkommenden Krebsvorstufen (CIN).

Der Nutzen für Deutschland wird in erster Linie in einer deutlichen Reduktion der beim Screening entdeckten auffälligen Abstriche mit den darauf folgenden notwendigen Maßnahmen für Abklärung, Behandlung und Follow-up liegen. Zusammen mit der längerfristig zu erwartenden Senkung der Krebsrate ist also nicht nur mit einem Nutzen für die Frauen zu rechnen, sondern die Einführung der Impfung könnte auch bereits in wenigen Jahren kosteneffizient sein. Von vielen Krankenkassen erfolgte die Übernahme der Kosten, etwa 500 Euro für eine komplette Impfung, bereits vor der STIKO-Empfehlung.

Allerdings setzt die zu erzielende Protektion einer Population eine hohe Durchimpfungsrate voraus, die bei fehlenden Impfprogrammen im jugendlichen Alter

eine gesellschaftliche Herausforderung im deutschen Kontext darstellt (*Grafik*). Daher ist es wichtig, dass in Zusammenarbeit verschiedener Gesellschaften (Deutsche Krebsgesellschaft DKG, Gynäkologische und Pädiatrische Fachgesellschaften, Projektgruppe Zervita, Krebsinformationsdienst KID, Deutsches Grünes Kreuz und andere) Informations- und Aufklärungskampagnen in den Zielgruppen gestartet werden.

Auch nach Einführung der HPV-Impfung bleiben viele Fragen offen (HPV-Typen-Replacement, Durchbruchinfektionen, protektiver Antikörpertiter, Dauer des Impfschutzes), die sich nur in populationsbasierten Studien klären lassen. Das Früherkennungsprogramm des Zervixkarzinoms bleibt trotz Impfung weiterhin essenziell und muss optimiert werden. Circa 160 000 unklare und auffällige zytologische Befunde (Pap III bis IV) werden pro Jahr in Deutschland diagnostiziert. Bei verminderter Prävalenz der zervikalen Neoplasien und damit schlechterem positiven prädiktiven Wert des herkömmlichen Krebsabstrichs in den Impfpopulationen ist die Einführung des hochsensitiven HPV-DNA-Tests in der Krebsfrüherkennung zu erwarten.

Interessenkonflikt

Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann erhält Vergütungen aus den Verkäufen der Impfstoffe von MSD/SP und GSK.
 PD DR. med. Martin Löning, Prof. Dr. med. Klaus Diedrich, Prof. Dr. med. Klaus Friese, Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg und Prof. Dr. med. Peter Hillemanns haben in den letzten 5 Jahren Vortrags- und Beratungshonorare sowie Reisekostenunterstützung von mehreren Firmen erhalten, die im Bereich Zytologie/Molekulardiagnostik/Vakzine tätig sind. Sie besitzen keine Aktien dieser Firmen und stehen in keinem Beschäftigungsverhältnis zu ihnen.

Manuskriptdaten

eingereicht: 11. 12. 2006, revidierte Fassung angenommen: 1. 8. 2007

LITERATUR

1. Griffiths M: Nuns, virgins, and spinsters. Rigoni-Stern and cervical cancer revisited. Br J Obst Gynaecol 1991; 98: 797–802.
2. Gissmann L: Linking Human Papillomaviruses to Cervical Cancer: A Long and Winding Road. In: Campo MS (Hrsg.): Papillomavirus Research: From Natural History To Vaccines and Beyond. Norwick UK: Caister Academic Press 2006; 3–11.
3. Munoz N, Bosch FX: HPV and cervical neoplasia: review of case-control and cohort studies. IARC Sci Publ 1992; 119: 251–61.
4. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al.: Proof of principle study investigators. a controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002; 347: 1645–51.

5. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757–65.
6. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al.: Prophylactic tetravalent 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. The FUTURE II Study Group: Tetravalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356: 1915–27.
8. Ault KA, The Future II Study Group: 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 randomized clinical trials. Lancet 2007; 369: 1861–8.
9. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.: Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007; 356: 1928–43.
10. 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 randomized clinical trials. Lancet 2007; 369: 1693–702.
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al.: 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 randomized control trial. Lancet 2006; 367: 1247–55.
12. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al.: High sustained efficacy of a prophylactic tetravalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. British Journal of Cancer 2006; 95: 1459–66.
13. Block SL, Nolan T, Sattler C et al.: Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic tetravalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics 2006; 118: 2135–45.
14. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al.: 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, randomized controlled trial. Lancet 2007; 369: 2161–70.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. Martin Löning
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 UKS-H Campus Lübeck
 Ratzeburger Allee 160
 23562 Lübeck
 E-Mail: loening@gmx.de



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt.de/english