

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Joura EA

**Studien zur HPV-Vakzine an der Universitätsklinik
für Frauenheilkunde Wien**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2011; 29 (3)
(Ausgabe für Österreich), 19-21*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2011; 29 (3)
(Ausgabe für Schweiz), 17-19*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Studien zur HPV-Vakzine an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

E. A. Joura

Schon lange vor der Entdeckung der humanen Papillomaviren (HPV) war das Zervixkarzinom ein wichtiger Forschungsschwerpunkt der Wiener Frauenkliniken. Vor allem die radikale Hysterektomie nach Wertheim ist mehr als 100 Jahre nach ihrer ersten Veröffentlichung weltweit *die* Standardoperation des Zervixkarzinoms, für ausgewählte Fälle hat auch die Operation nach Schauta einen gewissen, wenn auch kleinen Stellenwert behalten [1]. Gynäkologische Strahlentherapie, Kolposkopie und Früherkennung waren ebenso international anerkannte Schwerpunkte, wie auch die Behandlung des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen.

Auf Basis dieses Rufs ist man von Seiten der Entwickler des quadrivalenten HPV-6/11/16/18-Impfstoffes an Professor Leodolter im Jahr 2001 mit der Frage herangetreten, ob die Abteilung für Gynäkologie Interesse an einer Beteiligung am klinischen Erprobungsprogramm der Phase III hat. Die Impfung basiert übrigens auf einer Entdeckung von Reinhard Kirnbauer, der als erster beschrieben hat, wie sich die L1-Hüllproteine zu leeren Virushüllen, den so genannten „virus-like particles“ (VLP), formieren [2]. Zu diesem Zeitpunkt war zwar der Beweis erbracht, dass der Gebärmutterhalskrebs und andere Karzinome durch onkogene Papillomaviren verursacht werden – Harald zur Hausen wurde dafür 2008 der Nobelpreis für Medizin zuerkannt –, der „proof of principle“ wurde aber erst Ende 2002 von Laura Koutsky im NEJM publiziert [3]. In dieser Arbeit wurde erstmals nachgewiesen, dass ein VLP-basierter Impfstoff die unmittelbaren Krebsvorstufen (CIN 2+3), ausgelöst durch den wichtigsten onkogenen Stamm HPV 16, verhindert.

Zu diesem Zeitpunkt war die Wiener Frauenklinik bereits das größte Studienzentrum in Europa (mit Ausnahme der skandinavischen Länder), nach umfangreichen Vorbereitungen wurde im Juni 2002 die erste Probandin außerhalb der USA in die FUTURE- („Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease“-) I-Studie an unserem Zentrum eingeschlossen. Dieses Protokoll war Teil eines umfangreichen Programms mit mehr als 20.000 jungen Frauen im Alter zwischen 16 und 26 Jahren. Primärer Endpunkt waren zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) sowie Condylome. Die jungen Frauen wurden an unserer Klinik geimpft und vier Jahre nachbeobachtet. Die primären Ergebnisse dieser Studie wurden im Jahr 2007 veröffentlicht, gleichzeitig wurde von unserer Klinik im Rahmen dieses internationalen Projekts die Wirksamkeit gegenüber vulvären und vaginalen Neoplasien im Lancet publiziert [4–6].

Wichtige Publikationen waren dabei der Nachweis, dass nach der Impfung die klini-

I:
FUTURE-I-Publikation
im New England
Journal of Medicine
2007 (mod. nach [4])

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases

Suzanne M. Garland, M.D., Mauricio Hernandez-Avila, M.D., Cosette M. Wheeler, Ph.D., Gonzalo Perez, M.D., Diane M. Harper, M.D., M.P.H., Sepp Leodolter, M.D., Grace W.K. Tang, M.D., Daron G. Ferris, M.D., Marc Steben, M.D., Janine Bryan, Ph.D., Frank J. Taddeo, Ph.D., Radha Railkar, Ph.D., Mark T. Esser, Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D., Micki Nelson, B.S., John Boslego, M.D., Carlos Sattler, M.D., Eliav Barr, M.D., and Laura A. Koutsky, Ph.D., for the Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators



2: (V.r.n.l.): Prof. Leodolter mit Nobelpreisträger Prof. Harald zur Hausen im Wiener Billrothhaus (Symposium zur HPV-Prävention am 1. März 2010)

sche Wirksamkeit nicht vom Antikörperspiegel abhängt [7], und auch die Placebogruppe ermöglichte wichtige Einblicke in die Biologie von genitalen Warzen und Dysplasien [8–14]. Dies war der Auftakt von umfangreichen publizatorischen Aktivitäten, die sich mit vielen Detailspekten des Impfstoffes auseinandersetzten und weiterhin andauern [15–25].

Der quadrivalente HPV-Impfstoff wurde unter dem Handelsnamen Gardasil® (Sanofi Pasteur-MSD, Lyon, Frankreich) im Jahr 2006 auf den Markt gebracht. Da dieser Impfstoff die Infektionen und Erkrankungen mit den beiden wichtigsten onkogenen HPV-Stämmen und damit immerhin 70 % der HPV-assoziierten Karzinomfälle verhindert, so war es logisch, einen Impfstoff mit einer breiteren Abdeckung zu entwickeln. Basierend auf dem gleichen Prinzip wurden den vier Stämmen des quadrivalenten HPV-Impfstoffes die fünf nächsthäufigen HPV-Subtypen 31/33/45/52/58 hinzugefügt. Damit ist eine Verhinderung von 90 % der Zervixkarzinome erreichbar. Seit dem Jahr 2008 ist Österreich wieder das wichtigste europäische Land (ohne Skandinavien) für die klinische Erprobung. Neben Wien (Leitung: Prof. Leodolter, Prof. Joura) konnte auch die Grazer Frauenklinik unter der Leitung von Prof. Reich in dieses klinische Forschungsvorhaben eingebunden werden. Aus diesen Projekten sind auch in den nächsten Jahren zahlreiche Publikationen zu erwarten.

Epidemiologische Studien über die Verteilung der HPV-Stämme in zervikalen Oberflächenkarzinomen in Europa (HERACLES) wurden ebenso durchgeführt wie eine enge Zusammenarbeit mit dem Institut Català d'Oncologia (Prof. Bosch) initiiert. Dieses

Projekt hat das Ziel, den HPV-assoziierten Anteil des Vulvakarzinoms im Rahmen eines internationalen Projektes zu evaluieren. Die Publikationen aus diesen Projekten sind unmittelbar vor dem Abschluss.

Nicht zuletzt waren die Forschungsaktivitäten an der Abteilung von Prof. Leodolter dafür verantwortlich, dass Österreich das erste Land in Europa war, in dem die HPV-Impfung eingeführt wurde (30. September 2006), und das erste Land weltweit, das eine international viel beachtete Empfehlung für die Impfung von Knaben abgegeben hat (Inzwischen sind die USA dieser Empfehlung gefolgt, in Australien wird die Einführung eines Impfprogrammes für Knaben diskutiert). Diesen Forschungserfolgen ist die österreichische Gesundheitspolitik leider nicht gefolgt – dass Österreich als inzwischen einziges Land im westlichen Europa diese Impfung nicht in einem Programm anbietet, ist als lokales Kuriosum zu werten.

LITERATUR:

1. Leodolter S, Ernst Wertheim, oder die Bedeutung der EBM des Zervixkarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2006; 128: 97–103.
2. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 12180–4.
3. 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.
4. 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.
5. 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 randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–702.
6. Ault KA; 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 randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861–8.
7. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 6844–51.
8. Six L, Leodolter S, Sings HL, et al. Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in young Austrian women - baseline data of a phase III vaccine trial. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 666–71.

9. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009; 199: 805–14.
10. Garland SM, Insinga RP, Sings HL, et al. Human papillomavirus infections and vulvar disease development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1777–84.
11. Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, et al; FUTURE I and II Study Group. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer* 2011; 128: 1344–53.
12. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, et al.; FUTURE I, II and III Investigators. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer* 2011; 128: 1354–62.
13. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al.; FUTURE Investigators. Incidence, duration, and re-appearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1585–94.
14. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al.; FUTURE I Investigators. Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 287–96.
15. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–35.
16. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 936–44.
17. Joura EA, Garland SM. Cervical cancers after human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 174–5.
18. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 868–78.
19. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009; 5: 696–704.
20. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 325–39.
21. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c3493.
22. Monsonego J, Cortes J, Greppe C, et al. Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine. *Vaccine* 2010; 28: 8065–72.
23. McCormack PL, Joura EA. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil): a review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women. *Drugs* 2010; 70: 2449–74.
24. Brown DR, Garland SM, Ferris DG, et al. The humoral response to Gardasil® over four years as defined by Total IgG and competitive Luminex immunoassay. *Hum Vaccin* 2011; 7. [Epub ahead of print]
25. Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, et al.; for the FUTURE I and II Investigators. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer* 2011. [Epub ahead of print]

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Elmar A. Joura
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: elmar.joura@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)