

SPECULUM

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

Joura EA

Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfungen - ein Update

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (2)
(Ausgabe für Österreich), 8-10*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (2)
(Ausgabe für Schweiz), 8-8*

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





Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfungen – ein Update

E. A. Joura

Zurzeit befinden sich zwei prophylaktische Impfungen gegen Infektionen mit Humanen Papillomaviren auf dem Markt: Seit Oktober 2006 der quadrivalente Impfstoff Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD, HPV6, 11, 16, 18) und seit Oktober 2007 der bivalente Impfstoff Cervarix® (Glaxo Smith Kline, HPV16 und 18). Beide Impfstoffe basieren auf dem Prinzip der Virus-Like Particles (VLP): Diese Hüllproteine bilden leere Virushüllen. Aufgrund der fehlenden DNA ist der Impfstoff nicht infektiös. Das Adjuvans beider Impfungen ist unterschiedlich.

Basis zur Zulassung beider Impfstoffe waren große Phase III-Studien mit annähernd 20.000 Probanden pro Studie. Diese wurden 2007 veröffentlicht [1–5]. Hier zeigte sich bei beiden Impfstoffen eine nahezu 100 %ige prophylaktische Wirksamkeit gegen hochgradige Läsionen am Gebärmutterhals (CIN II/III, Adenocarcinoma in situ), die durch HPV16 und 18, den häufigsten onkogenen Viren, verursacht werden. Zusätzlich wurde beim quadrivalenten Impfstoff eine 100 %ige prophylaktische Wirkung gegen präkanzeröse Veränderungen an Vulva und Vagina (VIN II/III, VaIN II/III), ausgelöst durch HPV16 und 18, nachgewiesen [3], ebenso wurde eine nahezu 100 %ige prophylaktische Wirkung gegen Genitalwarzen und Zervikalläsionen (CIN I), ausgelöst durch HPV6 und 11, nachgewiesen [2].

Seit diesen Zulassungsstudien wurden weitere Bereiche durch Daten abgesichert, die zum Teil veröffentlicht wurden, zum Teil im Rahmen von Kongressen als präliminäre Daten vorgestellt worden sind und nach Studienabschluss publiziert werden.

Frauen bis 45

Eine klinische Studie an Frauen bis 45 mit dem quadrivalenten Impfstoff wurde bei der International Papillomavirus Conference

2007 (Luna R et al., IPV Beijing 2007) vorgestellt. Hierbei fand sich in dieser Altersgruppe eine ca. 90 %ige prophylaktische Wirksamkeit gegenüber HPV6, 11, 16, 18. Vom bivalenten Impfstoff liegen Daten über eine hohe Antikörperbildung bis zum Alter von 55 Jahren vor (GSK). Die Altersobergrenze der Zulassung liegt derzeit bei 26 (quadrivalent) bzw. 25 (bivalent) Jahren, mit einer Erweiterung ist in absehbarer Zeit zu rechnen.

Männer

Am EUROGIN (Nizza, November 2008) wurden erste Daten einer Studie an 4.000 Männern vorgestellt (Giuliano A et al., Palevsky J et al.). Hierbei fand sich eine 90 %ige Schutzwirkung gegenüber Genitalwarzen, ausgelöst durch HPV6 und 11. Aufgrund der noch kurzen Beobachtungsdauer war die prophylaktische Wirkung gegenüber präkanzerösen Läsionen des Penis statistisch nicht signifikant, hier zeichnet sich jedoch ein positiver Trend ab. Zur Zeit ist der quadrivalente Impfstoff in Europa für Knaben von 9–15 Jahren zugelassen.

Wirksamkeitsdauer

Vom bivalenten Impfstoff liegen aus der Phase II der klinischen Erprobungen Daten über 6,5 Jahre vor, vom quadrivalenten Impfstoff wurden 5-Jahres-Daten aus der Phase II publiziert [6]. In beiden Fällen wurde eine 100 %ige prophylaktische Schutzwirkung gegen Erkrankungen mit den impfstoffrelevanten HPV-Stämmen nachgewiesen. 4-Jahres-Daten (End of Study) der Phase III des quadrivalenten Impfstoffes wurden 2008 in Paris vorgestellt (Joura E et al., ICACT). Vom bivalenten Impfstoff wurden Antikörperspiegel über einen Beobachtungszeitraum von 6,5 Jahren berichtet (GSK), beim quadrivalenten Impfstoff gelang der Nachweis des Immungedächtnisses [7]. Unabhängig von den Antikörper-

spiegeln kommt es zu einer anhaltend hohen klinischen Wirksamkeit des Impfstoffes und zu keinen Durchbruchserkrankungen [8]. Diese Fakten lassen eine lange Wirksamkeitsdauer erwarten. Die Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung ist im Moment nicht absehbar. Sollte ein Absinken der klinischen Wirksamkeit auftreten, wird dies in populationsbasierten skandinavischen Studien, die bereits angelaufen sind, rechtzeitig entdeckt werden.

Kreuzprotektion

Bei beiden Impfstoffen konnte mittlerweile eine Wirkung nachgewiesen werden, die über die impfstoffrelevanten Stämme hinausgeht. Beim bivalenten Impfstoff fand man eine gute Schutzwirkung gegenüber Infektionen mit HPV45 und 31, beim quadrivalenten Impfstoff wurde die Rate an CIN II/III, ausgelöst durch onkogene Stämme, die nicht im Impfstoff enthalten sind, um ca. ein Drittel reduziert – vor allem eine klinische Wirkung der Kreuzprotektion gegen HPV31 [9–11]. Diese Stämme sind für die Entstehung des Adenokarzinoms von Bedeutung, das dem Screening oft entgeht. Die kreuzprotektiven Effekte sollten nicht überbewertet werden, sie verbessern jedoch insgesamt die Wirksamkeit der Impfstoffe um einige Prozentpunkte.

Sicherheit

Zahlreiche Medienberichte stellten im letzten Jahr die Sicherheit der HPV-Impfung immer wieder in Frage. Mittlerweile kann man nicht nur auf Studiendaten von fast 50.000 Probandinnen bei beiden Impfungen zurückblicken, sondern es wurden mittlerweile über 44 Millionen Dosen weltweit verimpft – die zuständigen Gesundheitsbehörden achten sehr genau auf sicherheitsrelevante Aspekte.

Das letzte Statement des Center for Disease Control (CDC, USA) wurde im Dezember 2008 (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>) veröffentlicht. Zu diesem Zeitpunkt waren in den USA ca. 23 Millionen Dosen verimpft. Es konnte kein Hinweis auf ein Sicherheitsrisiko festgestellt werden. Alle berichteten, fraglichen, schweren Nebenwirkungen waren im Rahmen der normalen Hintergrundinzidenz, d.h. diese Erkrankungen traten in der geimpften Population nicht häufiger auf als in der ungeimpften Bevölkerung. In Deutschland wurden ca. 2 Millionen Dosen verimpft, in

diesem Zeitraum ist die Anzahl der ungeklärten Todesfälle bei Frauen in der Altersgruppe von 15–19 Jahren sogar zurückgegangen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

In Australien wurden bis dato ca. 80 % der Mädchen und jungen Frauen bis 26 geimpft, aus diesem Land wird man wichtige Daten über die Populationseffekte dieser Impfungen erwarten können.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beide Impfungen eine hohe Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen ihrer Indikation haben, dass die Prophylaxe auch von vulvären Erkrankungen sehr effizient möglich ist und dass eine Erweiterung der Indikationsstellungen für Frauen bis 45 und für Männer bis 26 in weiterer Folge zu erwarten ist. Die Vorsorgeuntersuchungen müssen auch nach Einführung eines Impfprogramms entsprechend der nationalen Standards beibehalten werden, die Kombination von Screening und Impfung ist kosteneffektiv [12].

LITERATUR

1. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–27.
2. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Raikar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; 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.
3. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Garland SM, Harper DM, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego JW, Sattler C, Barr E, Paavonen J. 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.
4. 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.
5. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B,

Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G; HPV PATRICIA study group. 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, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70.

6. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459–66.

7. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931–9.

8. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch X, Dillner J, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Haupt RM, Barr E. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 6844–51.

9. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. 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 randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–55.

10. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings HL, James M, Hesley TM, Barr E. 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.

11. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KE, James M, Vuocolo S, Hesley TM, Barr E. 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.

12. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 308–20.



Univ.-Prof. Dr. Elmar A. Joura

Medizinstudium Graz, Promotion 1987; danach Turnusausbildung am LKH Leoben, seit 1991 an der Wiener Frauenklinik tätig. 1994 Facharzt Diplom und Arbeitsaufenthalt in Tansania; 1996–1997 Stipendium an der Abteilung für Gynäko-Onkologie im National Women's Hospital Auckland, Neuseeland. 1998 Habilitation mit „Epithelialen Veränderung an der Vulva“.

Seit 1999 Vorstandsmitglied in verschiedenen nationalen und internationalen Medizinischen Gesellschaften, derzeit Vorstandsmitglied der International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD).

Klinische Tätigkeit derzeit: gynäkologische Onkologie und Ambulanz für Zervix und Vulvaerkrankungen. Wissenschaftliche Tätigkeit: Vulväre Erkrankungen, Karzinomvorstufen, Operationstechniken (Sectio); seit 2001 Durchführung von klinischen Studien zur HPV Impfung. Über 90 wissenschaftliche Arbeiten in Peer-review-Journalen sowie über 400 Vorträge.

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