

# Können wir das Zervixkarzinom eliminieren?

Die Einführung der HPV-Impfung bei beiden Geschlechtern ist eine der großen Erfolgsgeschichten der Medizin, und das unter starker österreichischer Beteiligung. Die WHO fordert bereits die Elimination des Zervixkarzinoms.

„Für die 1983 erstmals publizierte Entdeckung, dass humane Papillomaviren, kurz HPV, Zervixkarzinome verursachen können, hat Harald zur Hausen im Jahr 2008 den Nobelpreis erhalten“<sup>1</sup>, so Univ.-Prof. Dr. Elmar Joura, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, der sich selbst sehr um die Einführung der HPV-Impfung in Österreich verdient gemacht hat und am 30. September 2006 die erste (tetravalente) HPV-Impfung in Europa selbst durchführen konnte.

2015 konnte Joura mit seinem Team eine Studie publizieren, in der ein nonavalenter Impfstoff mit dem tetravalenten verglichen wurde. Der nonavalente Impfstoff schützt neben den im tetravalenten Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 auch noch gegen die ebenfalls karzinogenen Subtypen 31, 33, 45, 52 und 58<sup>2</sup>.

## Vakzinwirkung auf Bevölkerungsebene

„Die Frage war nun, wie diese HPV-Impfungen der ersten Generation sich im klinischen Alltag wirklich bewähren“, so Joura. In einem 2019 erschienenen systematischen Review mit Metanalyse von 65 Studien, die Daten von ca. 60 Millionen gegen HPV geimpften Menschen aus 14 Ländern beinhalten, sieht man, dass die stärkste Wirkung der HPV-Vakzinen gegen die Subtypen 16 und 18 vorliegt. „Es gibt eine Kreuzprotektion gegenüber dem nicht in den Vakzinen (4-valenter Impfstoff) enthaltenen Subtyp 31; gegen andere nicht abgedeckte Subtypen ist diese Wirkung deutlich schwächer“, erläuterte Joura. „Die zweite wichtige Schlussfolgerung: je früher geimpft wird, desto wirksamer ist die Impfung, wobei sich die Wirksamkeit in der Langzeitbeobachtung (5–8 Jahre vs. 1–4 Jahre nach Vakzinierung) sogar noch verstärkt.“

Auch die Durchimpfungsrate spielt eine Rolle: Ist sie hoch, d. h.  $\geq 50\%$ , dann sinkt das Risiko für anogenitale Warzen bei beiden Geschlechtern im Sinne einer Herdenimmunität signifikant ab, am stärksten in der Altersgruppe von 15 bis 19 Jahren. Was den Rückgang von Vorstufen des Zervixkarzinoms (zervikale Neoplasie 2+, CIN2+) angeht, so wirken die Impf-

programme hier sehr gut, sofern die Impfung bis spätestens im 24. Lebensjahr der Frau erfolgt, später jedoch nicht mehr<sup>3</sup>.

## Auch invasive Karzinome reduziert

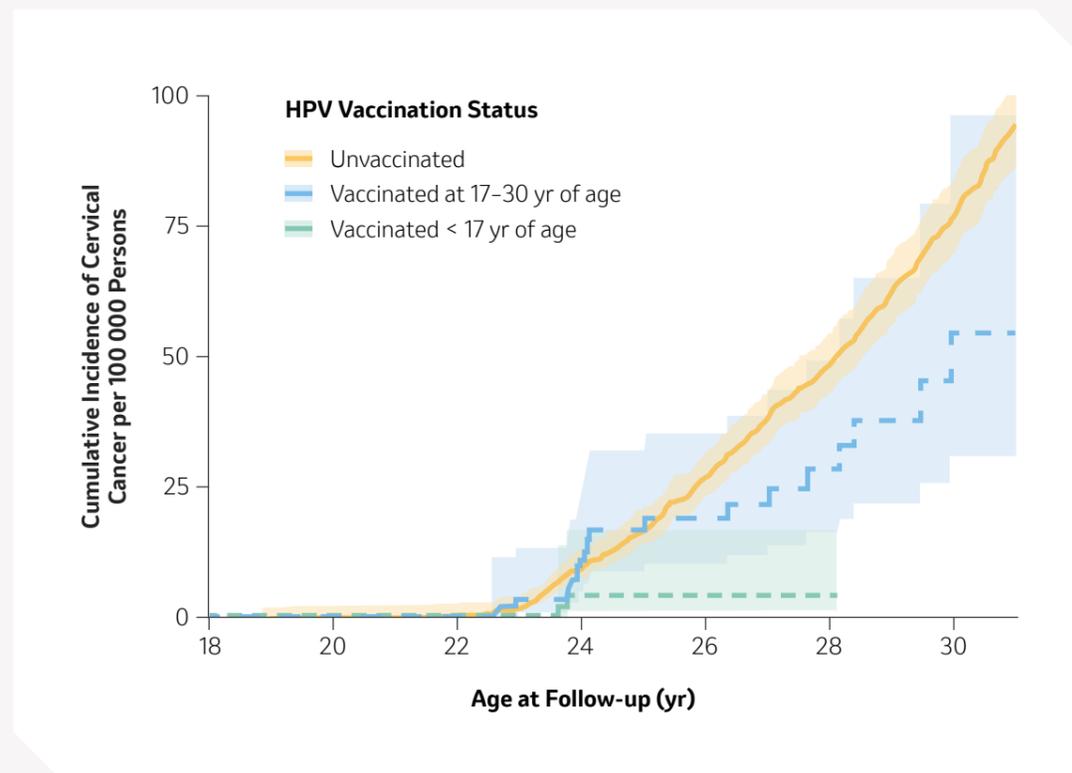
„Offen war zunächst noch die Frage, ob die HPV-Impfung auch das Risiko für invasive Zervixkarzinome reduziert“, fuhr der Gynäkologe fort.

„Dieser Beweis wurde Ende 2020 erbracht.“

In einer schwedischen Studie wurde anhand epidemiologischer Registerdaten ein Kollektiv von nahezu 1,7 Millionen Mädchen und Frauen, die im Zeitraum zwischen 2006 und 2017 zwischen 10 und 30 Jahre alt waren, analysiert, um die Assoziation zwischen HPV-Impfung und dem Auftreten invasiver Zervixkarzinome zu evaluieren<sup>4</sup>.

Bei den Ungeimpften traten im Beobachtungszeitraum von zehn Jahren 538 Fälle von invasiven Zervixkarzinomen auf, bei den Geimpften nur 19. Die Inzidenzrate pro 100.000 Personennjahre (PJ) lag bei den Ungeimpften bei 5,17, bei den Geimpften nur bei 0,73. Dabei zeigte sich nochmals, wie wichtig die frühe Impfung, vor dem ersten Geschlechtsverkehr ist, denn Mädchen, die vor dem 17. Lebensjahr geimpft wurden, hatten nur eine Karzinomrate von 0,10/100.000 PJ, während Frauen, die die Impfung zwischen dem 17. und dem 30. Lebensjahr erhalten hatten, eine Rate von 3,02/100.000 PJ aufwiesen<sup>4</sup>. Abbildung 1 stellt die Ergebnisse graphisch dar.

Abb. 1: Kumulative Inzidenz invasiver Zervixkarzinome nach HPV-Impfstatus



Quelle: Lei J et al., N Engl J Med 2020;383(14):1340-1348<sup>4</sup>

... ergänzte Joura. Auch diese Daten unterstreichen die Wichtigkeit einer HPV-Impfung vor dem 16. Lebensjahr<sup>5</sup>.

#### Das Ziel ist die Elimination

„Die WHO hat schon 2018 zur Elimination des Zervixkarzinoms aufgerufen“, berichtete Joura, „und dieses Ziel ist mit den Tools, die wir haben, vor allem aber mit der Impfung, auch erreichbar.“

Für die Sekundärprävention wünscht sich die WHO, dass zumindest 70 % der Frauen zwischen 35 und 45 Jahren auf HPV getestet werden. Das dritte Ziel der WHO ist, dass zumindest 90 % der Frauen, die Zervixkarzinome oder Vorstufen haben, auch behandelt werden. „Letzteres ist in Österreich kein Problem, aber in ärmeren Ländern sehr wohl; und bei der Impfung sowie auch bei der HPV-Testung haben wir auch hierzulande durchaus Luft nach oben“, mahnte Joura.

„Sehr ähnliche Ergebnisse gibt es seit kurzer Zeit auch aus Dänemark“

## Das HPV-Impfprogramm in Österreich



### 4. Schulstufe Mädchen und Buben

- > Zwischen 9. und 12. Geburtstag kostenlos
- > Es gilt das Datum der ersten Impfung.
- > Schulärzte und Pädiater impfen

### Catch-up-Impfungen

- > vergünstigt zwischen 12. und 15. (derzeit pandemiebedingt: 16.) Geburtstag
- > Öffentliche Gesundheitsämter impfen

### 2 Dosen im Abstand von 6 bis 12 Monaten!

- > Ab dem 15. Geburtstag 3 Dosen

Ab dem vollendeten 30. Lebensjahr ist die HPV-Impfung laut Österreichischem Impfplan optional.

### HPV-Impfung bei Erwachsenen

„Unter idealen Voraussetzungen, d. h. bei HPV-negativen Frauen im Alter zwischen 16 und 26 Jahren finden wir eine Wirksamkeit der HPV-Impfung von 98 %, was die Reduktion von HPV-bedingten Zervixveränderungen betrifft“, berichtete Univ.-Prof. Mag. Dr. Andreas Widschwendter, Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck<sup>6</sup>.

Es gibt aber Daten, die zeigen, dass jenseits des 24. Lebensjahrs sowohl die Immunogenität als auch die Serokonversionsraten von HPV-Impfungen für die meisten Subtypen abnehmen<sup>7</sup>.

„Weiters wissen wir, dass die Prävalenz von HPV-Hochrisiko-infektionen etwa ab dem 30. Lebensjahr abnimmt, um dann um das 50. Lebensjahr nochmals leicht anzusteigen“, erläuterte der Gynäkologe. Solche Daten gibt es auch aus Österreich<sup>8</sup>.

Eine Untersuchung von Frauen im Alter zwischen 24 und 45 Jahren, die an HPV-Impfstudien in den Placebogruppen teilgenommen hatten (also nicht geimpft waren), zeigte, dass die Rate an Neuinfektionen mit einem der neun vom nonavalenten Impfstoff abgedeckten HPV-Subtypen innerhalb von fünf Jahren ca. 20 % erreichte<sup>9</sup>. „Dazu kommt leider auch das Faktum, dass die Bereitschaft, an einem Zervixscreening teilzunehmen, mit zunehmendem Alter der Frauen sinkt“, warnte der Gynäkologe.

Die Arbeit von Muñoz zeigte, dass Frauen, wenn sie vor Impfung HPV-negativ waren, auch in der Altersgruppe zwischen 35 und 45 noch eine Effektivität der HPV-Impfung von über 88 % erreichten. Wenn sie zumindest gegenüber den relevanten HPV-Typen negativ waren, erreichten Frauen dieses Alters noch eine Impfeffektivität von 62 %<sup>7</sup>.

Eine „intention to treat“-Analyse dieser Population – die auch Frauen umfasste, die HPV-positiv waren oder nur eine Impfung erhalten hatten – zeigte für diese Frauen eine Effektivität von 51 %<sup>10</sup>.

Eine Per-Protokoll-Analyse dieser Population über sechs Jahre ergab, dass in der HPV-geimpften Gruppe keine neuen Fälle von präkanzerösen zervikalen oder extragenitalen Läsionen, die mit HPV 6/11/16/18 assoziiert waren, mehr auftraten<sup>11</sup>.

„Wir können also sagen, dass Frauen bis 45, je nach HPV-Status, eine Impfeffektivität von 50 bis 80 % erreichen werden“, betonte Widschwendter.

### Impfung nach HPV-Erkrankung

Daten aus der Prävakzinationsära zeigen, dass die Rezidivrate von genitalen Kondylomen bei Frauen nach Laserbehandlung bis zu 30 % betrug<sup>12</sup>. Bei st. p. Konisation findet sich sechs Monate später eine HPV-Clearancerate von 50–80 %. Die Rezidivraten liegen zwischen 3 und 18 %, je nach Status des Resektionsrands<sup>13–16</sup>.

Bei Frauen, bei denen die Diagnose einer CIN Grad 3 gestellt wurde, bleibt das Risiko für anogenitale Dysplasien und für vulvovaginale, anale und oropharyngeale Krebserkrankungen langfristig erhöht<sup>17</sup>.

Eine Studie zeigte, dass bei rezent entstandenen heterosexuellen Paaren, die zumindest bezüglich eines HPV-Typs diskordant waren, die Wahrscheinlichkeit für eine HPV-Übertragung auf den Partner um die 20 % lag<sup>18</sup>. „Man weiß auch, dass – im Gegensatz zur Impfung – nach natürlicher Infektion mit HPV weniger als 50 % der Betroffenen Antikörper entwickeln“, betonte Widschwendter. „Und auch bei jenen, die Antikörper bilden, liegen die Titer weit – mindestens um eine Zehnerpotenz – unter jenen, die bei HPV-Impfung erreicht werden.“

Dementsprechend bescheiden fällt der natürliche Schutz nach HPV-Infektion aus<sup>19</sup>.

Eine italienische Gruppe konnte zeigen, dass die Effektivität einer HPV-Impfung nach Konisation wegen einer CIN2+ im Bezug auf Rezidive bei 81 % lag<sup>20</sup>. Eine Metaanalyse von zehn Studien mit insgesamt mehr als 21.000 Teilnehmerinnen

ergab, dass die Effektivität einer HPV-Impfung nach Konisation, je nach statistischem Modell, zwischen 40 und 50 % lag<sup>21</sup>. „In diesem Setting zeigte sich übrigens, dass die Frage, ob vor oder nach der Konisation geimpft wird, keinen signifikanten Unterschied macht“, bemerkte der Gynäkologe.

Eine Studie unter der Führung von Prof. Joura zeigte durch HPV-Impfung eine Reduktion aller genitalen Warzen sowie vaginalen und vulvären Neoplasien um 44 %, derjenigen Erkrankungen, die durch HPV 6/11/16/18 bedingt waren, sogar um 79 %<sup>22</sup>. Eine etwas niedrigere, aber immer noch deutliche Reduktion zeigte sich auch bei analen Läsionen<sup>23,24</sup>.

### HPV-Impfung bei Immunsuppression

Auch Patienten nach Organtransplantation erreichen in ca. zwei Drittel der Fälle einen Impfschutz gegen HPV (diese Daten wurden mit der tetravalenten Impfung erhoben)<sup>25</sup>.

Auch bei HIV-positiven Frauen fand sich durch die HPV-Impfung im Vergleich mit einem historischen Kollektiv eine niedrige Rate persistierender HPV-Infektionen, Genitalwarzen und intraepithelialer Läsionen<sup>26</sup>.

## Fazit

- > **Unter idealen Voraussetzungen (Impfung vor dem 15. Lebensjahr bei HPV-Negativität) liegt die Effektivität der HPV-Impfung bei nahezu 100 %.**
- > **Die Reduktion HPV-abhängiger präkanzeröser und invasiver maligner Läsionen nach Impfung ist auf Bevölkerungsebene nachgewiesen. Voraussetzung ist eine Durchimpfungsrate über 50 %.**
- > **Laut WHO besteht das Ziel darin, HPV-assoziierte Erkrankungen, insbesondere das Zervixkarzinom, zu eliminieren.**
- > **Auch im Erwachsenenalter ist die HPV-Impfung hocheffektiv und reduziert das Risiko für Rezidive HPV-assoziiierter Erkrankungen sowie auch für andere HPV-assoziierte Krankheiten.**
- > **Auch bei Immunsuppression bzw. Immundefizienz wird eine HPV-Impfung empfohlen.**

**Literatur:** 1. Gissmann L et al., Proc Natl Acad Sci U S A 1983;80(2):560-563; 2. Joura EA et al., N Engl J Med 2015;372(8):711-723; 3. Drolet M et al., Lancet 2019;394(10197):497-509; 4. Lei J et al., N Engl J Med 2020;383(14):1340-1348; 5. Kjaer SK et al., J Natl Cancer Inst 2021; 6. Giuliano AR et al., Gynecol Oncol 2019;154(1):110-117; 7. Muñoz N et al., Lancet 2009;373(9679):1949-1957; 8. Borena W et al., BMC Public Health 2016;16(1):889; 9. Ferris DG et al., Papillomavirus Res 2020;10:100202; 10. Castellsagué X et al., Br J Cancer 2011;105(1):28-37; 11. Luna J et al., PLoS One 2013;8(12):e83431; 12. Widschwendter A et al., Arch Gynecol Obstet 2019;300(3):661-668; 13. Ghaem-Maghani S et al., Lancet Oncol 2007;8(11):985-993; 14. Martin-Hirsch PL et al., Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):Cd001318; 15. Reich O et al., Obstet Gynecol 2001;97(3):428-430; 16. Ghelardi et al., SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. Gynecol Oncol 2018;151:229-34; 17. Ebisch RMF et al., J Clin Oncol 2017;35(22):2542-2550; 18. Burchell AN et al., J Infect Dis 2011;204(11):1723-1729; 19. Beachler DC et al., J Infect Dis 2016;213(9):1444-1454; 20. Ghelardi A et al., Gynecol Oncol 2018;151(2):229-234; 21. Jentschke M et al., Vaccine 2020;38(41):6402-6409; 22. Joura EA et al., BMJ 2012;344:e1401; 23. Swedish KA et al., Clin Infect Dis 2012;54(7):891-898; 24. Swedish KA und Goldstone SE, PLoS One 2014;9(4):e93393; 25. Kumar D et al., Am J Transplant 2013;13(9):2411-2417; 26. McClymont E et al., Clin Infect Dis 2019;68(5):788-794.



Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.,  
THE ICON VIENNA, Turm A, 20. Stock,  
Wiedner Gürtel 9-13, 1100 Wien.

Dr. med. univ. Norbert Hasenöhrl

Quelle: „Das Ende des Zervixkarzinoms?“, Symposium, gesponsert von MSD, im Rahmen der virtuellen Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) sowie der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde e. V. (BGGF); Samstag, 5. Juni 2021