

HPV pathogenetische Mechanismen und Stellenwert der Impfung.

Andreas M. Kaufmann, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Gynäkologie, Cervixcentrum.

Epidemiologie von Papillomviren

Papillomviren sind bei Wirbeltieren ubiquitär verbreitet und auch der Mensch ist jederzeit Träger dieser gut angepassten und evolutionär alten molekularen Parasiten. Normalerweise kontrolliert das Immunsystem diese Viren effizient. Nur bei Immunsuppression und bei relativ seltenen „Unfällen“ der Virusvermehrung kommt es zu Erkrankungen, die durch humane Papillomviren (HPV) ausgelöst werden. Unterschieden werden dermal infizierende HPV von den mucosalen Typen. Während dermale HPV Typen in der Regel benigne Condylome verschiedener Ausprägung hervorrufen induzieren die mucosalen Typen häufiger Karzinome. Bei den mucosal infizierenden Typen sind HPV6 und 11 die Prototypen der sogenannten „low-risk“ HPV, die nur sehr selten zu Zelltransformation führen, aber für 90% der Genitalwarzen verantwortlich sind. Die wichtigsten Vertreter der „high-risk“ Typen sind HPV16 und 18, die das höchste karzinogene Potential haben und zusammen mit ca. 14 weiteren Typen Karzinome auslösen. [1] Das Karzinom mit der deutlichsten Assoziation ist das Zervixkarzinom, das zu 99,7% HPV DNA Sequenzen aufweist. [2] In Deutschland werden ca. 7000 Neuerkrankungen und 1700 Todesfälle durch Zervixkarzinome pro Jahr gezählt. Behandlungspflichtige Krebsvorstufen, die intraepithelialen cervicalen Neoplasien (CIN) 2/3 werden auf jährlich 150.000 bis 300.000 geschätzt. Andere Karzinome der Schleimhäute zeigen eine weniger generelle Assoziation. 35-50% der Penis, Vagina und Vulvakarzinome aber 90% der Analkarzinome sowie 20-70% der Oropharynxkarzinome sind HPV assoziiert. Das besondere karzinogene Potential der HPV Typen 16 und 18 wurde von Michele Khan et al. untersucht. [3] Sie zeigte, dass nach 10 jähriger Beobachtungszeit Frauen mit einer initialen HPV16 Infektion zu 21% und bei HPV18 zu 18% eine hochgradige Krebsvorstufe (CIN 3) entwickelt hatten. Alle anderen high-risk HPV führten bei 1,5% und die low-risk in 0,5% zu Dysplasien.

Der natürliche Verlauf der HPV Infektion zeigt eine relativ lange mittlere Persistenz von 8-18 Monaten. Diese lange Zeitspanne hat das Virus entwickelt, um sich effizient verbreiten zu lassen. Es hat effiziente Mechanismen der Immunsuppression entwickelt. In 80% der Infektionen wird dann dennoch eine effiziente Immunreaktion ausgelöst. In ca. 20% der Infektionen entstehen Dysplasien und wenn diese Infektionen über Jahre persistieren, kommt es zur Karzinomentwicklung in ca. 1-2% der Infizierten. Dieses weite Zeitfenster lässt die Möglichkeit zum Screening und zur chirurgischen Therapie zu.

Pathogenese HPV-assoziiierter Erkrankungen

Die Pathogenese beginnt mit der Neuinfektion. Eine vulnerable Stelle ist die Transformationszone des Zervixepithels, an der das externe Plattenepithel an das intrazervikale einschichtige Zylinderepithel grenzt. Hier werden die basalen Stammzellen der Infektion zugänglich. Nach Verletzung und Exposition der extrazellulären Matrix der Basallamina des Epithels binden HPV an Heparansulfate und lagern so wie in einem Reservoir. Wenn sich teilende basale Gewebe(Stamm-)Zellen die Wunde schliessen, werden sie von den HPV infiziert. [4] In diesen Zellen etabliert sich eine latente Infektion, bis die Zellen sich erneut zu teilen beginnen, um das Epithel aufzubauen. Erst in differenzierenden Zellen wird die Genexpression aktiviert. Durch das virale Onkogen E7 wird die differenzierende Zelle in weitere Zellzyklen gezwungen, indem pRb inaktiviert wird, um die DNA Synthese für die Produktion viraler Genomkopien bereitzustellen. E6 verhindert die

daraus resultierende Apoptose durch Inaktivierung des p53 Genprodukts. Erst in terminal differenzierenden Zellen werden die Kapsidproteine L1 und L2 produziert, und letztlich die Viren passiv mit abschließenden Zellen freigesetzt. [5]

Verschiedene Faktoren verhindern die Aktivierung des Immunsystems: i) es kommt zu keiner Virämie, ii) das Virus produziert nur geringste Mengen an viralen Proteinen, iii) es löst keinen unphysiologischen Zelltod aus, und iv) es hat Mechanismen entwickelt die Langerhans Zellen, also die professionellen antigenpräsentierenden Zellen im Epithel, die Immunreaktionen steuern, zu inaktivieren und somit die Inflammation zu unterdrücken.

Ein seltenes, zufälliges, aber bedeutsames Ereignis ist die Integration der viralen DNA in das zelluläre Genom. Hierbei wird die Infektion „fixiert“ und die Expression der Onkogene E6 und E7 - meist durch Inaktivierung ihres Repressors E2 – erhöht. Die Folge ist eine erhöhte Proliferation, bei reduzierter Kontrolle der genetischen Integrität. Zudem führt die Interaktion des E7 Onkogens mit dem Centromer zu erhöhter Fehlerrate bei der Zellteilung und damit Ansammlung von genetischen Aberrationen.

HPV-assoziierte Tumore können daher sehr heterogen sein. Es entstehen Varianten mit unterschiedlichen Eigenschaften, auf die ein Selektionsdruck wirkt, wie z.B. eine starke Immunantwort gegen die körperfremden viralen Antigene. Hierdurch werden Tumorzellvarianten heraus selektioniert, die invasiv, metastatisch und/oder resistent gegen immunologische Abwehrmechanismen sind. Insofern ist Zeit ein wichtiger Faktor, da eine Infektion entweder primär verhindert oder schnell ausgeheilt werden muss.

Der Stellenwert der HPV Impfung

Die prophylaktische Impfung zur Verhinderung der primären Infektion erfüllt die Bedingung sehr früh den pathogenetischen Mechanismus zu verhindern. Die HPV Impfung wurde von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für alle Mädchen zwischen 12 und 18 Jahren empfohlen und wird in diesem Alter von den Krankenkassen finanziert. [6, 7] Mittels virus-neutralisierender Antikörper verhindert sie die primäre Infektion durch die onkogenen Typen 16 und 18. Diese Impfung kann nicht beliebig nachgeholt werden, da sich junge Frauen sehr schnell nach Beginn der sexuellen Aktivität mit HPV infizieren. Im Alter zwischen 15-25 Jahren können bis zu 50% der Frauen HPV positiv sein und innerhalb von 5 Jahren haben 60% eine Infektion erworben. [8] Die allermeisten heilen aus und die Prävalenz von HPV sinkt in höherem Lebensalter auf 5-10%, was auf den Erwerb einer immunologischen Kompetenz hinweist. In höherem Lebensalter persistieren die Viren eher. [9] Die HPV Prävalenzen beim Mann sehen interessanterweise anders aus. Hier sind in jedem Lebensalter 50-60% der Untersuchten HPV positiv. Damit bilden die männlichen Sexualpartner ein dauerhaftes Reservoir für die Infektion. [10] Die harmlose und sehr verbreitete Infektion mit HPV kann als eine seltene Komplikation zu prämaligener und maligner Erkrankung führen. In Europa sind von den jährlich neu diagnostizierten geschätzten 554.000 leichtgradigen Dysplasien 20-25% impfpräventabel. Von den ca. 163.000 hochgradigen Dysplasien sind 40-50% und von den ca. 33.400 Zervixkarzinomen 70-80% durch Impfung vermeidbar, auf Grund des epidemiologischen Anteils an HPV 16/18. Zudem könnten ca. 60% der selteneren Vulva- und Vaginalkarzinome, sowie Analkarzinome verhindert werden. Bei Verhinderung von HPV6 und 11 Infektionen könnten ausserdem 90% der ca. eine Million Condylome (bei gegenwärtiger Impfempfehlung nur in der weiblichen Bevölkerung) vermieden werden. Die beiden HPV Impfstoffe sind unvergleichlich. Erstens mit anderen Impfstoffen wegen der 100%igen Serokonversionsrate und der ausserordentlichen Effektivität von bis zu 100%, und zweitens untereinander wegen der unterschiedlichen Zusammensetzung.

Die quadrivalente Vakzine Gardasil beinhaltet neben den L1 Viruscapsidantigenen der high-risk Typen 16 und 18 noch diejenigen der low-risk Typen 6 und 11, um eine Wirksamkeit gegen genitale Condylome zu entfalten. Der bivalente Impfstoff Cervarix konzentriert sich auf die high-risk Typen 16 und 18, um hiergegen eine besonders hohe Immunität zu

gewährleisten. Dies wird durch das innovative Adjuvanssystem AS04 unterstützt, das aus klassischem Aluminiumsalz und einem, spezifisch die Antigen-präsentierenden Zellen aktivierenden sogenannten Toll-like-Rezeptor Agonisten, dem Monophosphoryl-Lipid A (MPL), einem Derivat von bakteriellem Lipopolysaccharid, besteht. Daher können beide Impfstoffe, deren Effektivitäten und Anwendungsspektren nicht direkt verglichen werden. [11]

Das Grundprinzip der Impfstoffe ist jedoch gleich, denn aus den Impfstoff-HPV Typen wurde jeweils das Gen des Hauptkapsidproteins L1 isoliert und rekombinant in Zellsystemen exprimiert. Das L1 lagert sich spontan zu leeren Virushüllen zusammen, den sogenannten virus-like-particles (VLP). Diese sind per se hoch immunogen und sicher, da sie keinerlei genetische Information der HPV enthalten, also auch keines der viralen Onkogene E6 oder E7. Der Wirkungsmechanismus wird auf die Induktion Virus-neutralisierender Antikörper zurückgeführt. Die Impfung in den Muskel induziert hauptsächlich Serum-Immunglobulin G. Bei hohen Titerkonzentrationen transudiert es durch die Epithelien in den Zervikalschleim, um dort Viruspartikel zu binden und ihre Infektiosität zu neutralisieren. Die Antiköpertiter in Serum und Zervikalschleim korrelieren sehr gut. [12] Bei Verletzungen des Epithels austretende Lymphe weist zudem gleich hohe Antikörperkonzentrationen auf, wie das Serum selbst.

Fasst man die bisher publizierten Studienergebnisse zusammen, zeigt sich, dass impfinduzierte lokale und systemische Nebenwirkungen impftypisch und tolerabel sind. Keinerlei Erhöhungen der Inzidenzen an neuauftretenden Erkrankungen in der geimpften Population gegenüber der nicht Geimpften werden beobachtet, was die Sicherheit beider Impfstoffe unterstreicht. [13] Je nach Studienpopulation, Endpunkten und Auswertungsstrategie liegen die Wirksamkeitseffektivitäten für initial HPV negative Probandinnen bei 93-100%. [11] Für Gardasil wurde mittlerweile auch eine Indikationserweiterung auf vulväre, vaginale und anale Dysplasien und Karzinome erreicht. [14]

Neueste Daten zur überragenden Effektivität

In einer Feldbeobachtungsstudie in Australien wurde die schnell sichtbare Effektivität gegen genitale Condylome dokumentiert. In Australien wurde flächendeckend ein schulbasiertes Impfprogramm für 12-18 Jährige Mädchen seit April 2007 durchgeführt. Das catch-up Programm ab Juli 2007 zielte auf bis 26 Jährige, die auch bei Allgemeinmedizinern geimpft wurden. Innerhalb eines Jahres wurde 80% der Zielpopulation durchgeimpft. Zur Bewertung des Impferfolges wurden die Zahlen neudiagnostizierter Genitalwarzen in einer STI Klinik in Melbourne im Zeitraum Januar 2004 bis Dezember 2008 herangezogen. Die Inzidenzen bei Frauen über 28 Jahre sowie bei homosexuellen Männern blieben in dem Beobachtungszeitraum unverändert. Ab Beginn der HPV Impfung mit Gardasil zeigte sich ein schneller und kontinuierlicher Abfall an Genitalwarzen um ca. 25% pro Quartal bei jungen Frauen der Impfzielgruppen, was innerhalb eines Jahres zu einem Rückgang um 50% kulminierte. Ein verzögerter aber signifikanter Rückgang um 5% liess sich auch bei jungen Männern ausmachen. [15] Diese hatten sich wahrscheinlich nicht mehr an den nicht-infizierten jungen Frauen infiziert. Dieser schnelle und hohe klinische Erfolg ist bedingt durch die hohe Durchimpfungsrate, die es immer zu erreichen gilt.

Eine andere Studie untersuchte die Wirksamkeit von Cervarix in einer Phase III Studie (PATRICIA). Hierbei wurde die hohe Effektivität gegen die Impfstofftypen HPV16 und 18 mit ca. 99% in der HPV naiven Population, also der Zielgruppe der STIKO Impfpfempfehlung, bestätigt. Insbesondere interessant ist aber die Effektivität gegen cervicale intraepitheliale Neoplasien (CIN), also die Krebsvorstufen, die im Prinzip auch durch andere als die Impfstofftypen hervorgerufen werden können. Aufgrund der HPV Epidemiologie kann man bei 100% Effektivität gegen die Impfstofftypen 16 und 18 maximal eine Verhinderung von

52% der mittelgradigen CIN2 und 71% der hochgradigen CIN3 Krebsvorstufen erwarten. Tatsächlich beobachtet wurde jedoch eine Effektivität von ca. 65% gegen CIN2 und sogar 93% gegen CIN3. Diese höhere als theoretische erwartete Effektivität lässt sich auf effiziente Kreuzprotektion gegen verwandte HPV Typen zurückführen, die nicht im Impfstoff formuliert sind. Die typenspezifische Analyse zeigt signifikante Protektion gegen HPV31, 33, und 45 zu jeweils 89%, 82% und zu 100%. Dies zusammengenommen führt zu der um 20% höheren Effektivität als theoretisch erwartet. Der klinische Benefit liess sich in der PATRICIA Studie ebenfalls ablesen, denn die Überweisungen zur Kolposkopie gingen um über 25% zurück und fast 70% der Konisationen zur Entfernung der Krebsvorstufen wurden vermieden. [16]

Leider steht zu befürchten, dass in Deutschland die Impfeffekt nicht so deutlich sichtbar werden kann. Trotz anfänglich guter Durchimpfungsraten bis zu 50% im Bundesdurchschnitt, nehmen die Impfraten nun ab. [17] Verantwortlich dafür ist eine durch Impfgegner und sich so nennende „Gesundheitsexperten“ betriebene Fehlinformation. Trotz jetzt klar widerlegter und positiver Datenlage zur Sicherheit und Effektivität werden diese Fehlinformationen nicht von den Medien und den Impfgegnern korrigiert, sodass die jungen Frauen weiterhin von einer Gefährdung oder einem eingeschränkten Nutzen der Impfung ausgehen. [11] Dies wird zukünftig zu einem Schaden führen: für die Patientinnen die wegen vermeidbarer Krebsvorstufen operiert werden müssen oder sogar einem Zervixkarzinom erliegen sowie für das Gesundheitssystem, dass langfristig die Kosten für diese vermeidbaren Therapien finanzieren muss.

Referenzen

1. Human papillomaviruses. (2007) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007;90:1-636.
2. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol;189:12–19.
3. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT et al. (2005) The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 97: 1072–1079
4. Schiller JT, Day PM, Kines RC. (2010) Current understanding of the mechanism of HPV infection. Gynecol Oncol. 118(1 Suppl):S12-17. Review.
5. Zur Hausen H (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2: 342–350
6. Robert Koch-Institut (2007) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. Epidemiol Bull 12: 97–103
7. Robert Koch-Institut (2009) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut. Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. Epidemiol Bull 32:319-328.
8. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, et al. (2008) Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. Int J Cancer. 123(8):1864-1870.
9. Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. (2009) HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. Gynecol Oncol. 115(3 Suppl):S15-23.
10. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. (2008) The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men

- residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 17(8):2036-43.
11. Hepburn HM, Kaufmann AM. (2009) Nobelpreis für die Impfung gegen Zervixkrebs. *Internist* 50:617–626
 12. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al.; HPV Study Group for Adult Women. (2009) Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 27(4):581-7.
 13. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J et al. (2007) Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 26: 979–984
 14. Fachinformation für Gardasil, SPMSD 2010
 15. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, et al. (2009) Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009 85(7):499-502.
 16. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al.; HPV PATRICIA Study Group, (2009) Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009 374(9686):301-14.
 17. Quelle: Pharmascope Vaccine VO, IMS Health-Daten, Stand Dezember 2009