

© Mathias Ernert, Heidelberg

**Seite 30**

Aktuell: Gentest zur besseren  
Vorsorge bei Zervixkarzinom

**Seite 32**

Webtipps: Informationen zum  
Zervixkarzinom

**Seite 34**

Aktuell: Kombinationstherapie zur  
Behandlung von Gebärmutterkrebs

P. Hillemanns · P. Soergel

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover

# Lässt sich das Zervixkarzinom verhindern?

## Aktueller Stand der HPV-Impfung

Eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorstufen. In Deutschland stehen zwei Impfstoffe zum Schutz vor einer HPV-Infektion zur Verfügung, die die Ansteckung mit den beiden Virustypen 16 und 18 verhindern sollen. Im März 2007 veröffentlichte die in Deutschland zuständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut (STIKO) eine erste Impfempfehlung: Sie riet allen Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren zur Impfung. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über Wirksamkeit, Sicherheit und Langzeiteffekte der Impfung.

Die hohe Assoziation zwischen einer HPV-Infektion und der Kanzerogenese des Zervixkarzinoms (■ **Abb. 1**, ■ **Abb. 2**) ist mittlerweile auf Basis von epidemiologischen und molekularbiologischen Studien etabliert. Der Arbeitsgruppe um Harald zur Hausen gelang es Anfang der 1980er Jahre, HPV 6 und 11 als ursächlich für Condylomata acuminata zu isolieren. Wenig später gelang der Nachweis von HPV 16 und 18 aus Isolaten vom Gebärmutterhalskrebs [12]. Nicht nur beim Zervixkarzinom und seinen intraepithelialen Vorläufern (CIN), sondern auch bei anderen neoplastischen Veränderungen des Anogenitaltrakts, der Mundhöhle sowie auch der Haut konnte die kausale Rolle von HPV in der Krebsentstehung belegt werden. Der Nachweis von HPV-DNA gilt derzeit als das sensitivste Testverfahren für die Detektion einer zervikalen Neoplasie [7]. Lediglich die mangelnde Spezifität des HPV-DNA-Tests bei jungen Frauen unter 30 Lebensjahren stellt weiterhin eine Herausforderung für die Umsetzung in Screeningprogramme dar.

### Wirksamkeit der HPV-Impfung

Eine Reihe von Phase-II- und Phase-III-Studien der letzten Jahre bestätigte die fast an 100% reichende prophylaktische Effektivität einer Impfung gegen die zwei wesentlichen onkogenen HPV-Typen 16 und 18 [3][6][9][11]. Es ließ sich nicht nur eine Infektion mit den Impftypen, sondern auch die Entwicklung einer geringgradigen wie schwergradigen Dysplasie (CIN 1–3) fast vollständig verhindern. Die beiden derzeit verfügbaren Impfstoffe, der tetravalente Impfstoff Gardasil gegen HPV 6, 11, 16 und 18 sowie der bivalente Impfstoff Cervarix gegen HPV 16 und 18, wurden mittlerweile in über 95 Ländern zugelassen und in Impfprogrammen integriert (■ **Tab. 1**).

Diese beiden derzeit verfügbaren HPV-Vakzine enthalten virusähnliche Partikel („virus-like particle“, VLP), die lediglich das Strukturprotein L1 des Viruskapsids enthalten. Die Erbsubstanz des humanen

Papillomavirus ist nicht Bestandteil der HPV-Impfstoffe. Es handelt sich also um Totimpfstoffe, die selber nicht in der Lage sind, eine Infektion oder einen onkogenen Prozess zu induzieren. Zusätzlich verfügen beide HPV-Impfstoffe zur Wirkungsverstärkung über Adjuvantien. Beim tetravalenten Impfstoff handelt es sich um AAHS (amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat), beim bivalenten um ASo4.

AAHS ist eine Aluminiumhydroxidverbindung, die aufgrund ihrer amorphen räumlichen Struktur mehr VLPs binden kann, als das herkömmliche, kristalline Aluminiumhydroxid. Im Gegensatz dazu enthält ASo4 neben dem üblichen Aluminiumhydroxid noch eine Lipid-A-Verbindung, die über bestimmte Rezeptoren („toll-like receptor 4“) direkt auf das Immunsystem wirkt. Es ist bekannt, dass die Stimulation des Toll-like-Rezeptors 4 proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor und Interleukin 6 freisetzt.

### Sicherheitsprofil der HPV-Impfstoffe

Beide HPV-Impfstoffe haben sich in den klinischen randomisierten Studien als sehr sicher erwiesen. Es wurden lediglich übliche Beschwerden an der lokalen Injektionsstelle festgestellt: Schwellung, Rötung, Schmerzhaftigkeit.

» Das hohe Sicherheitsprofil der beiden HPV-Impfstoffe wurde von diversen Zulassungskommissionen bestätigt «

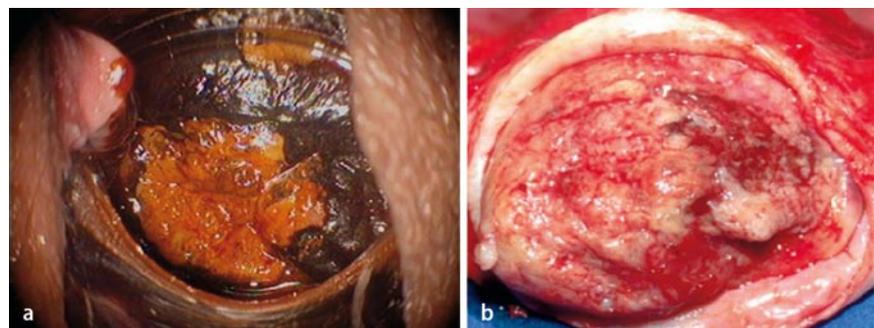
Die von Impfkritikern immer wieder angeführten immunologischen und neurologischen Komplikationen wie z. B. das Guillain-Barré-Syndrom traten im Verumarm nicht häufiger als im Placeboarm auf. Auch in der Surveillancephase nach Einführung von Gardasil zeigte sich keine erhöhte Inzidenz dieser Erkrankungen wie auch anderer relevanter Befunde (Thrombosen, Todesfälle). Unisono haben da-

Tab. 1 Charakteristika der beiden HPV-Impfstoffe

|                           | Tetravalenter Impfstoff               | Bivalenter Impfstoff                                     |
|---------------------------|---------------------------------------|--|
| Handelsname               | Gardasil®                             | Cervarix®  |
| Hersteller/Vertrieb in EU | Sanofi Pasteur MSD GmbH               | GlaxoSmithKline  |
| HPV-Genotypen             | 6/11/16/18                            | 16/18  |
| Produzierende Zelllinie   | Saccharomyces cervisiaea <sup>a</sup> | Trichoplusia ni (Hi-5) <sup>b</sup>                      |
| Adjuvans                  | Aluminiumhydroxyphosphat-sulfat       | Aluminiumhydroxid, deacetylier-tes Monophosphoryllipid A |
| Impfschema (i. m.)        | 0, 2, 6 Monate                        | 0, 1, 6 Monate   |

<sup>a</sup>Bierhefe, <sup>b</sup>baculovirusinfizierte Insektenzelllinie.

Abb. 1 a Mikrokarzinom der Zervix (nach Schiller-Jodprobe) b Invasives Zervixkarzinom pT1b2. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hillemanns)



## Gentest zur besseren Vorsorge bei Zervixkarzinom

**Wissenschaftler des Universitätsklinikums Jena arbeiten an der Entwicklung eines molekularbiologischen Tests, der Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs erkennen kann. In Verbindung mit dem DNA-Test auf die krebsauslösenden Papilloma-Viren erreicht das Verfahren eine 90%ige Trefferquote.**

An einem Zervixkarzinom erkranken jährlich etwa 500.000 Frauen, 250.000 sterben an der Erkrankung, deren Heilungschancen bei frühzeitiger Diagnose fast 100% betragen. Die bestehenden Vorsorgetests aber werden nur lückenhaft in Anspruch genommen und haben oft unklare Ergebnisse, die weitere, oft teure und verunsichernde Untersuchungen nach sich ziehen. Nur die Hälfte aller Frauen lässt jährlich einen sogenannten Pap-Test vornehmen, bei dem Zellen aus einem Abstrich mikroskopisch auf Krebsvorstufen untersucht werden. Der DNA-Test von Abstrichzellen auf die Erbsubstanz von Papilloma-Viren liefert zwar ein eindeutiges Resultat, aber nur bei jeder sechsten Patientin mit einer Vireninfektion liegt eine Krebsvorstufe oder ein Karzinom vor.



© Universitätsklinikum Jena

Auf der Suche nach verlässlichen molekularbiologischen Hinweisen auf Krebszellen oder deren Vorstufen fanden die Wissenschaftler aus Jena in solchen Zellen Gene, die sich von den entsprechenden Genen in gesunden Zellen durch ein charakteristisches Methylierungsmuster unterschieden. Nach dem Abgleich mehrerer Hundert Zellproben von gesunden Frauen, Patientinnen mit Krebsvorstufen und solchen mit Zervixkarzinom kennen die Molekularbiologen um Professor Dürst inzwischen sechs Markergene.

In der nun startenden ersten Projektphase wollen die Forscher die Anwendung dieser spezifischen Markergene in der Diagnostik noch verbessern und validieren. Zurzeit können sie mit ihrem Test 90% aller Vorstufen und 91% aller Zervixkarzinome identifizieren, wobei die Falsch-Positiv-Rate gering ist. Das Verfahren soll weiterentwickelt und das Prinzip auch an anderen Tumorarten getestet werden.

Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Jena

her nationale und internationale mit der Impfung betraute Institutionen (das amerikanische Center for Disease Control (CDC), die ständige Impfkommission Stiko etc.) das hohe Sicherheitsprofil der beiden HPV-Impfstoffe bestätigt [10].

### Effektivität

Die Phase-II-Studien mit Gardasil und Cervarix involvierten rund 1000 Frauen im Alter zwischen 15 und 25 Jahren und erzielten eine 100%ige Protektion vor HPV-16- und HPV-18-induzierten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) über 5 bzw. 6,4 Jahre hinweg. Allerdings galt dies nur bei den Frauen, die bei Erstimpfung lokal HPV-DNA-negativ und serologisch negativ waren. Erste Hinweise für Kreuzprotektion gegenüber HPV-Typen, die nicht im Impfstoff enthalten waren, zeigten sich in der Cervarix-Studie. Die daraufhin eingeleiteten sehr umfangreichen Phase-III-Studien mit ca. 30.000 Frauen wurden ebenfalls doppelblind randomisiert. Auch in diesen sehr aufwendigen Studien ließ sich eine 98–100%ige Effektivität gegenüber CIN 2+, Adenocarcinoma in situ und (in den Gardasilstudien) sogar auch gegenüber vulvären und vaginalen Dysplasien (VIN, VAIN) mit einer Beobachtungszeit von 36–44 Monaten belegen (impfstoff-assoziierte Dysplasien) [6].

*» In umfangreichen Studien ergab sich eine fast 100%ige Effektivität gegenüber den durch HPV 16 und 18 verursachten Dysplasien «*

Da in diesen Studien auch ca. 20–25% Frauen mit positivem HPV-DNA-Test sowie Seropositivität eingeschlossen wurden, konnte klar gezeigt werden, dass nur ein prophylaktischer Effekt, jedoch kein therapeutischer Effekt besteht [2][4]. Aufgrund des fehlenden therapeutischen Effekts bei Vorliegen einer prävalenten HPV-Infektion sollte die HPV-Impfung vor der Kohabitarche appliziert werden. Insbesondere aus Gründen der Kos-

teneffektivität empfiehlt sich eine Vakzinierung in dem Alter zwischen 12 und 13 Jahren. Sinnvoller wäre die flächendeckende Implementation noch früher (Zulassung ab dem 9. Lebensjahr).

Aufgrund fehlender Daten zur Langzeitwirkung sowie auch zur Immunantwort bzw. Effektivität ist derzeit die HPV-Impfung (noch) nicht mit den anderen Impfungen im Kindesalter zu kombinieren. Gerade in Ländern ohne ein etabliertes Schulimpfprogramm wäre die Einführung einer HPV-Impfung als Kinderimpfung eine exzellente Möglichkeit, um eine hohe Durchimpfungsrate von über 80% flächendeckend zu erzielen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Immunantwort bei den 9- bis 11-Jährigen einen höheren Antikörpertiter aufweist als bei älteren Jugendlichen.

Bei beiden Impfpräparaten ließ sich eine Serokonversion von über 99% nach der

3. Impfgabe nachweisen. Die hierdurch induzierten Antikörperspiegel lagen 10- bis 100-fach über den Antikörpertitern, die bei einer natürlichen HPV-Infektion induziert werden. Die serologische Kinetik zeigt im direkten Vergleich zwischen Cervarix und Gardasil einen unterschiedlich ausgeprägten Abfall im Antikörpertiter mit einer höheren Immunogenität bei Cervarix. Allerdings ergeben sich derzeit im Bezug zur klinischen Wirksamkeit keine Unterschiede. Impfvorsager sind bei beiden Impfstoffen so gut wie nicht nachweisbar.

### Langzeitwirkung der Impfung

Die Wirksamkeitsdauer beider HPV-Impfstoffe ist noch nicht abschließend geklärt. Aus den Phase-III-Studien mit

mehreren tausend Probandinnen liegen aktuell Daten mit einer mittleren Beobachtungszeit von 44 Monaten vor, für die Phase-II-Studien von bis zu 7,2 Jahren. Die längste Beobachtungszeit wurde bisher für einen monovalenten HPV-16-Impfstoff berichtet, der eine Teilkomponente des heutigen tetravalenten Impfstoffs darstellt. Hier betrug die Wirksamkeit gegen CIN 2+ nach 9 Jahren Beobachtungszeit immer noch 100%, obwohl auch hier für einen Teil der Probandinnen im Laufe der Beobachtungszeit keine Anti-HPV-16-Antikörper mehr serologisch nachweisbar waren. Eine Erklärung der langen Wirkdauer bei fehlender Persistenz neutralisierender Antikörper kann die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses sein [8]. Dessen Nachweis konnte für den tetravalenten HPV-Impfstoff mittlerweile geführt werden.

# Hier steht eine Anzeige.

## Mehr Informationen zum Zervixkarzinom

### www.leitlinien.net

#### AWMF

Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gibt Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms

### www.krebsgesellschaft.de

#### Deutsche Krebsgesellschaft

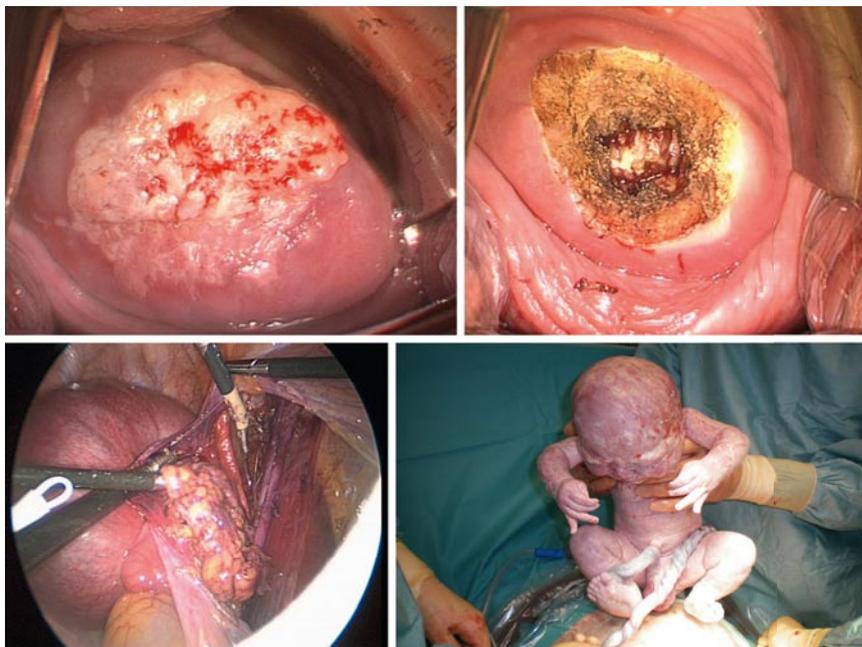
Die Homepage der DKG bietet Ärzten aktuelle Informationen zum Thema HPV-Impfung und Zervixkarzinom.

### www.krebshilfe.de

#### Deutsche Krebshilfe

Hier können Patienten und Angehörige den blauen Ratgeber zum Thema Gebärmutter und Eierstöcke kostenfrei herunterladen.

Abb. 2 Adenokarzinom pT1b1 (2 cm; N0). 35-jährige Erstgravida mit Schlingenkonisation und laparoskopischer pelviner Lymphonodektomie in der 16. SSW, Sectio caesarea in 36. SSW, sekundäre radikale vaginale Trachelektomie nach 2 Monaten postpartal. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hillemanns)



## Populationsbezogener Effekt einer HPV-Impfung in Europa

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms zeigt eine sehr prägnante Abhängigkeit von sozioökonomischen Faktoren. In Gesellschaften mit geringerem Einkommen und Sozialstatus besteht eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, an einem Zervixkarzinom zu erkranken. Die Prävalenz des Zervixkarzinoms in Osteuropa ist um bis zu 11-fach erhöht. Insofern wäre eine breitflächige Implementation der HPV-Impfung gerade in diesen Ländern vordringlich. Die Realität sieht jedoch anders aus: Nur in 10 Ländern Europas ist ein kostenloses HPV-Impfprogramm vorhanden (Deutschland, Dänemark, Griechenland, Italien, Luxemburg, Holland, Portugal, Spanien, Großbritannien und jetzt Schweden). In den meisten europäischen Ländern werden Mädchen im Alter zwischen 10 und 14 Jahren geimpft, in einigen Ländern gibt es ein sog. Catch-up-Programm bis zu einem Alter von 17 bzw. 26 Jahren. Sehr diskre-

pant sind auch die Durchimpfungsraten: 35% in Deutschland, 50% in Holland, bis zu 90% in Schottland und Spanien. Nur durch Schul-Impfprogramme lassen sich diese hohen Durchimpfungsraten erzielen. Es besteht Konsens, dass nur bei einer Durchimpfungsrate von über 70% auf die Impfung von Jungen verzichtet werden sollte.

» Die Impfung von Jungen gilt als nicht kosteneffektiv «

Die derzeit publizierten Kosten-Nutzen-Analysen in Europa zeigen, dass in der Mehrzahl die HPV-Impfung kosteneffektiv ist [5]. Es gibt jedoch teils erhebliche Unterschiede zwischen den Studien, aber auch in der Auswertung bezüglich der landesspezifischen Gesundheitssysteme. Einheitlich sind jedoch alle Studien in der Bewertung, dass die Impfung von Jungen derzeit als aufgrund eines schlechten Kosten-Nutzen-Verhältnisses nicht kosteneffektiv eingestuft wird.

## Welche Auswirkung der HPV-Impfung ist in den nächsten Jahren zu erwarten?

Aufgrund der langjährigen bzw. jahrzehntelangen Onkogenese ist eine Reduktion der Zervixkarzinominzidenz frühestens nach 20–30 Jahren zu erwarten. Im Gegensatz dazu entwickeln sich aufgrund der relativ kurzen Inkubationszeit Condylomata acuminata schon nach einigen Monaten. Eine kürzlich publizierte Studie in Australien konnte bei einer Durchimpfungsrate von über 80% schon nach anderthalb Jahren eine Reduktion der Feigwarzen bei Frauen unter 28 Jahren um rund 50% feststellen. Sogar die heterosexuellen Männer zeigten eine um ein Fünftel verminderte Häufigkeit. Aber auch auffällige zytologische Abstriche werden durch die Elimination von HPV 16 und 18 in den nächsten Jahren um ca. 25% vermindert nachweisbar sein. Da CIN 2/3 in 50–70% der Fälle durch die derzeitigen Impftypen verursacht werden, ist mit einer Redukti-

on von operativen Eingriffen (Konisationen) bei hochgradigen Dysplasien um 70% zu rechnen. Ein zusätzlicher Benefit kann durch das verminderte Auftreten von vaginalen, vulvären und analen Neoplasien erwartet werden, die zum großen Teil auch durch HPV 16 und 18 verursacht sind. Diese berechneten und auch in den Studien belegten Zahlen sind sicherlich nicht für den deutschen Kontext zutreffend, da hier die Durchimpfungsrate nicht bei über 70%, sondern bei lediglich unter 40% liegt. Auch bedarf es deutscher Feldstudien, um Phänomene wie Replacement zu überwachen, d. h. die Verschiebung im Spektrum der diversen HPV-Typen und Ersatz von HPV 16/18 durch andere Hochrisikotypen bei den CIN-2/3-Läsionen.

*» Ein effektives Krebsfrüherkennungsprogramm ist weiterhin absolut vordringlich «*

Zweifelsohne basieren all diese Kalkulationen auf einem lang anhaltenden Impfschutz, wobei lediglich für den als erstes eingesetzten monovalenten HPV-16-Studienimpfstoff eine Effektivität von bis 10 Jahren belegt wurde. Es ist daher evident, dass für heute und die nächsten Jahrzehnte ein effektives Krebsfrüherkennungsprogramm weiterhin absolut vordringlich ist.

### **Konkrete Auswirkung auf das Krebsfrüherkennungsprogramm**

Eine flächendeckende Durchimpfungsrate von 35–40% der entsprechenden Zielpopulation wird nur einen mäßigen Effekt auf die Prävalenz von CIN 3 und invasiven Zervixkarzinomen haben. Dies bedeutet für den deutschen Kontext, dass sich die Erkrankungswahrscheinlichkeiten nicht stark ändern. Bei Populationen mit einer geringeren Beteiligung am Krebsfrüherkennungsprogramm und insuffizientem Screeningsystem empfiehlt sich die Einführung des HPV-Testes als primäre Screeningmodalität. Das primä-

re HPV-DNA-Screening weist jedoch erst ab dem 30. Lebensjahr eine gute Sensitivität bei akzeptabler Spezifität auf. Differenzialdiagnostische Verfahren zur Abklärung von HPV-DNA-positiven Frauen beinhalten die bisher etablierte konventionelle oder Dünnschichtzytologie. Als wahrscheinlich erhebliche Verbesserung zeigt sich in Studien der duale Nachweis von p16 und Ki-67 am zytologischen Abstrich. Bei positivem Nachweis von HPV-DNA sowie auffälliger Zytologie bzw. Immunzytochemie wird eine weitere Abklärung mittels Kolposkopie notwendig sein. Auf Basis der derzeit verfügbaren Studien könnte sich so eine weitere Reduktion der Zervixkarzinominzidenz realisieren lassen.

Interessant ist die Frage, ob sich durch die Einführung einer flächendeckenden HPV-Impfung in Ländern mit einem effizienten Zervixkarzinom-Früherkennungsprogramm (hier wurde schon eine 80%ige Reduktion in der Zervixkarzinommortalität erzielt) eine weitere Verminderung der Erkrankungsraten erzielen lässt. Es ist relativ schwierig, den populationsbezogenen Effekt einer HPV-Impfung unter einem gut funktionierenden Screeningprogramm vorherzusagen. Während auf der einen Seite sicherlich eine Reduktion der durch HPV 16/18 induzierten Läsionen zu erwarten ist und auch eine potenzielle Kreuzprotektion vor anderen onkogenen HPV-Typen erwartet werden kann, könnte die zusätzliche Einführung einer HPV-Impfung auf der anderen Seite die Teilnahme am Krebsfrüherkennungsprogramm einschränken. Belege hierfür gibt es nicht. Vielmehr verbessert sich die Kenntnis über das Thema „Gebärmutterhalskrebs“ durch die Einführung der Impfprogramme erheblich.

### **Künftiges Kosten-Nutzen-Verhältnis**

Kosten-Nutzen-Analysen einer HPV-Vakzinierung in Abhängigkeit von Durchimpfungsraten auf der einen Seite und Teilnahme an den Zervixkarzinom-Screeninguntersuchungen auf der ande-

Hier steht eine Anzeige.



## Kombinationstherapie zur Behandlung von Gebärmutterhalskrebs

**Die Behandlungsform der Chemoradiotherapie kombiniert eine Medikamentengabe mit einer Bestrahlungstherapie und scheint, Studienergebnissen aus England zu Folge, die Lebenserwartung von Frauen mit Gebärmutterhalskrebs zu verbessern.**

Forscher der Medical Research Council Clinical Trials Unit in London kamen in einer Studie zu folgenden Ergebnissen: Bei Bestrahlung als einziger Therapieform, betrug die fünf-Jahres-Überlebensrate 60%, während von jenen Frauen, die sich zusätzlich einer Chemotherapie unterzogen hatten, 66% fünf Jahre nach der Therapie noch am Leben waren.



**Eine Kombination von Chemo- und Radiotherapie verbessert bei Zervixkarzinom die Prognose.**

zusätzliche Chemotherapie tatsächlich für die generelle Behandlung von Gebärmutterhalskrebs in Frage kommt.

Literatur: Cochrane Database of Systematic Reviews (2010) DOI: 10.1002/14651858.CD008285

Quelle: Medical Research Council Clinical Trials Unit, www.ctu.mrc.ac.uk

ren Seite sind nicht nur für den Kostenträger, sondern auch für die Planung von zukünftigen Strategien der primären und sekundären Prävention hochbedeutsam. Theoretische Kosten-Nutzen-Analysen alleine sind hierzu jedoch nicht ausreichend. Ausgedehnte Phase-IV-Studien sind notwendig, da nur durch solche Feldstudien die eigentlichen Effekte und Auswirkungen im Zusammenspiel von HPV-Impfung und Karzinomscreening erfasst werden können.

Die derzeitige Forschung [13–24] konzentriert sich auf die Entwicklung multivalenten HPV-Vakzine sowie auf Impfstoffe, die – auch ohne Notwendigkeit einer Kühlkette – wesentlich stabiler für die Einführung in Entwicklungsländern

Außerdem scheint die kombinierte Therapie die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs sowie der Ausbildung von Metastasen herabzusetzen. Dabei beschränkte sich die positive Wirkung der Chemotherapie nicht nur auf die vom National Cancer Institute (NCI) empfohlenen Platinum-basierten Medikamente.

Anhand einiger Daten vermuten die Forscher sogar, dass eine Fortsetzung der Chemotherapie nach Abschluss der Bestrahlung die Überlebenswahrscheinlichkeit noch weiter erhöhen könnte. Zukünftige Studien müssten nun untersuchen, ob eine

sind. Zweifelsohne wäre auch die Reduktion der Kosten vordringlich für eine weltweite Verbreitung des HPV-Impfstoffs.

### Fazit für die Praxis

- ▶ Die beiden derzeit verfügbaren HPV-Impfstoffe Gardasil und Cervarix haben sich in den klinischen randomisierten Studien als sehr sicher erwiesen. Ihre klinische Wirksamkeit liegt bei fast 100%.
- ▶ Die HPV-Impfung sollte vor der Kohabitarche appliziert werden und möglichst flächendeckend sein.
- ▶ Durchimpfungsraten von >70% sind wünschenswert. Eine flächendeckende Durchimpfungsrate von 35–40% wie ak-

tuell in Deutschland wird einen nur mäßigen Effekt auf die Prävalenz von CIN 3 und invasiven Zervixkarzinomen haben.

- ▶ Auf ein effektives Krebsfrüherkennungsprogramm kann weiterhin nicht verzichtet werden.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Peter Hillemanns**



Klinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe,  
Medizinische Hochschule  
Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover

E-Mail: frauenklinik@mh-hannover.de

**Interessenkonflikt:** Der Autor hat Vortrags-, Beratungshonorare bzw. Reisekostenunterstützung erhalten und war an Studien von mehreren Firmen beteiligt, die im Bereich HPV, Zervixkarzinom und Vakzine tätig sind.

### Literatur

- [1] Mitteilung der STIKO am RKI(2009) Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. Epidemiol Bull 32: 319–328
- [2] Brown DR, Kjaer SK et al (2009) 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-naive women aged 16–26 years. J Infect Dis 199: 926–935
- [3] Garland SM, Hernandez-Avila M et al (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 356: 1928–1943
- [4] Hildesheim A, Herrero R et al (2007) Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. JAMA 298: 743–753
- [5] Hillemanns P (2009) HPV-Impfung: Kosten-Nutzen-Analysen in Europa. Public Health 17: 16 e1–16 e4
- [6] Joura EA, Leodolter S et al (2007) 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 369(9574): 1693–1702
- [7] Meijer CJ, Berkhof J et al (2009) Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer 124: 516–520
- [8] Olsson SE, Villa LL et al (2007) 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 25: 4931–4939
- [9] Paavonen J, Jenkins D et al (2007) 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 369(9580): 2161–2170
- [10] Pathirana D, Hillemanns P et al (2009) Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. Vaccine 27: 4551–4559
- [11] Villa LL, Costa RL et al (2006) 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 95: 1459–1466

- [12] Hausen H zur (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2: 342–350
- [13] Cuzick J, et al (2008) Overview of Human Papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 26(Supp 10): 29–42
- [14] Schiller JT et al (2008) An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 26(Supp 10): 53–62
- [15] Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al (2004) Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 364: 1757–1765
- [16] Villa LL, Costa RL, Petta CA et al (2005) Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 6: 271–278
- [17] Stanley, M (2009) Prospects for new human papillomavirus vaccines. *Curr Opin Infect Dis*
- [18] Cuzick J, Castañón A, Sasieni P (2010) Predicted impact of vaccination against human papillomavirus 16/18 on cancer incidence and cervical abnormalities in women aged 20–29 in the UK. *Br J Cancer* 2(102): 933–939
- [19] Michels KB, Hausen H zur (2009) HPV vaccine for all. *Lancet* 374(9686): 268–270
- [20] Syrjänen KJ (2010) Prophylactic HPV vaccines: the Finnish perspective. *Expert Rev Vaccines* 9: 45–45
- [21] Human papillomavirus vaccines (2009) WHO position paper. *Biologicals* 37: 338–344
- [22] Heideman DA, Snijders PJ, Berkhof J et al (2008) Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 115: 938–946
- [23] Harper DM (2009) Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Exp Rev Vaccines* 8: 1663–1679
- [24] Franco EL, Cuzick J (2008) Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 26S: A16–A23

## Galenus-von-Pergamon-Preis 2010

### Auszeichnung für pharmakologische Spitzenforschung



12 pharmakologische Innovationen bewerben sich um den von Springer Medizin – Ärzte Zeitung gestifteten Galenus-von-Pergamon-Preis, der nun zum zweiten Mal in den Kategorien „Primary Care“ und „Specialist Care“ verliehen wird. Ziel des Preises ist die Würdigung der pharmakologischen Forschung im Dienste der Entwicklung neuer und innovativer Arzneimittel und Diagnostika.

Um den Galenus-von-Pergamon-Preis können sich Arzneimittel bewerben, die zum Zeitpunkt der Einreichung bereits seit einem Jahr in Deutschland zugelassen und in den Verkehr gebracht worden sind. Ein Kollegium von mindestens zwölf unabhängigen Experten entscheidet über die Zuerkennung des Galenus-Preises. Verliehen wird die Auszeichnung in Form einer Medaille sowie einer Urkunde bei einem Festakt am 21. Oktober in Berlin.

#### Hier stellen wir Ihnen einen der Bewerber vor:

#### Removab® (Catumaxomab)

Das Antikörper-Präparat Removab® (Catumaxomab) vom Unternehmen Fresenius Biotech ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit malignem Aszites. Mit Catumaxomab gelingt eine signifikant längere punktionsfreie Zeit als bei Patienten, die nur eine Parazentese erhalten.

Der monoklonale Antikörper Catumaxomab ist der erste trifunktionale Antikörper – das bedeutet, dass der Antikörper simultan an drei unterschiedliche Zellarten binden kann: an Krebszellen, an T-Zellen sowie an akzessorische Zellen wie Makrophagen.

Indiziert ist die Therapie bei Aszites in-folge einer Tumorbesiedlung des Peritonealraums, also einer Peritonealkarzinomatose bei fortgeschrittenen EpCAM positiven Karzinomen. Dazu zählen verschiedene Primärtumoren, zum Beispiel Ovarial-, Magen-, Darm-, Kolon- oder Pankreaskarzinome. Der Antikörper wird intraperitoneal als Infusion verabreicht.

Quelle und weitere Infos: [www.aerztezeitung.de](http://www.aerztezeitung.de)