

Von Kaninchenhörnern zur Krebsimpfung (1/2)

- ▶ Die HPV-Impfung könnte auf lange Sicht in Österreich **mehr als 500 Krebsfälle pro Jahr verhindern**.
- ▶ Durch das **Schulprogramm für Mädchen und Knaben** wird die so wichtige hohe Durchimpfungsrate erreicht werden.
- ▶ Die **Akzeptanz in der verunsicherten Bevölkerung** muss jedoch durch sachliche Aufklärung noch erhöht werden.



HPV-Impfung 2014 nun endlich auch in Österreich gratis

Von Kaninchenhörnern zur Krebsimpfung

Richard Shope löste in den 1930er-Jahren das Rätsel um die legendären „Jackalopes“, mythische Kreuzungen zwischen Kaninchen und Antilopen, erlegt durch Trapper in den Großen Ebenen der USA (**Abb.**). Die gehörnten Tiere litten an Plattenepithelkarzinomen der Haut, verursacht durch das onkogene Cottontail Rabbit Papillomavirus (CRPV)¹. Ein halbes Jahrhundert später vermutete Harald zur Hausen, der Medizin-Nobelpreisträger 2008, dass ein sexuell übertragbarer Erreger das Zervixkarzinom verursachen könnte.² Humane Papillomaviren (HPV) waren gerade in genitalen Warzen entdeckt worden, allerdings wa-



Abb.: Skizzen aus der Originalpublikation Shopes 1933

ren diese Typen – HPV 6 oder 11 – im Karzinomgewebe nicht nachweisbar. Schwache Signale durch Kreuzhybridisierung führten schließlich 1985 zur Entdeckung der High-Risk-HPV-Typen 16 und 18, die – wie wir heute wissen – für mehr als 70 % aller Zervixkarzinome verantwortlich sind. Durch Harald zur Hausens Team um Lutz Gissmann am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und durch koordinierte akademische Forschung weltweit wurden in der Folge die Mechanismen der viralen Onkogenese entschlüsselt: HPV behindert u. a. die Apoptose durch Abbau von Tumor-Suppressorproteinen (p53 bzw. des Retinoblastom-Proteins); infizierte Zellen werden somit unsterblich, sie sind zwar noch nicht malign, aber empfindlich für weitere Schritte der Transformation.

Weg zur Impfstoffentwicklung

Die fehlende Möglichkeit, HPV in Kultur zu züchten, konnte durch Transplantation von humanen Keratinozyten in immunschwache Mäuse überwunden werden („athymic mouse xenograft model“). Diese Keratinozyten konnten mit HPV infiziert werden und die Produktion ausreichender Mengen an Virionen war möglich.³ Nur so konnte geklärt werden, dass neutralisierende Antikörper dreidimensionale Epitope erkennen. Schließlich gelang 1991 gentechnologisch die Produktion von räumlich intakten Hüllproteinen, sog. Virus-like Particles (VLP), in Eukaryonten⁴, der Weg zur Impfstoffentwicklung war



ao. Univ.-Prof.
Dr. Reinhard Höpfl
Universitätsklinik für
Dermatologie und
Venerologie, Innsbruck

frei. Der wissenschaftliche Fortschritt wurde in der Folge leider durch überlappende Patentansprüche kritisch verzögert.⁵ Erfreulich ist andererseits, dass österreichische Wissenschaftler (allen voran Reinhard Kirnbauer, Univ.-Klinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien) an der Impfstoffentwicklung beteiligt waren. Merck, Sharp und Dohme (MSD) und GlaxoSmithKline (GSK) einigten sich schließlich (Kreuzlizenzierung) und brachten zwei Impfstoffe auf den Markt, mit nahezu identischem Preis: Gardasil[®] schützt vor HPV 6/11 (90 % der Kondylome) und den High-Risk-Typen HPV 16/18; Cervarix[®] enthält lediglich HPV-16/18-VLPs mit einem innovativen Adjuvans. Die Impfung gegen die High-Risk-Typen 16/18 schützt aufgrund von Kreuzprotektion vor circa 80 % der Zervixkarzinome und einer Reihe anderer Malignome. Mindestens 80 % der Bevölkerung sind im Laufe ihres Lebens, vor allem im jugendlichen Alter, irgendwann mit HPV infiziert, allerdings heilt die weit überwiegende Zahl der Infektionen spontan ab. HPV-Testung bei jungen Frauen birgt daher die Gefahr einer Übertherapie, eine HPV-Testung wäre daher



Von Kaninchenhörnchen zur Krebsimpfung (2/2)

nur bei modifiziertem Screening-Programm sinnvoll und wird auch vor einer HPV-Impfung nicht empfohlen. Da es sich um eine prophylaktische Impfung handelt, ist der beste Impfzeitpunkt vor dem ersten Geschlechtsverkehr, wenn also noch keine Infektion vorliegt. Allerdings ist auch eine spätere Impfung sinnvoll, jedoch muss eine individuelle Aufklärung darüber erfolgen, dass es sich um eine rein prophylaktische Impfung handelt, die keinen Effekt auf den Verlauf einer bereits bestehenden Infektion bzw. Erkrankung hat. Nicht Antikörper gegen die Virus-hülle, sondern T-Zellen gegen virale Onkoproteine bewirken die spontane Abheilung von Krebsvorstufen.⁶ Therapeutisch wirksame Impfstoffe gegen virale Tumorphosphate werden zwar bereits in Studien eingesetzt, sind aber noch nicht erhältlich.

Impfung: weniger Zervix-, Vulva-, Anal- und HNO-Karzinome

Die Kosten für die Entwicklung der HPV-Impfstoffe waren beträchtlich, entsprechend hoch sind auch die Abgabepreise von Seiten der Pharmaindustrie, dazu kommen noch hohe Apothekenpreisspannen; bis zu 600 Euro sind pro Person für die 3 Impfungen eines Impfzyklus auszuliegen, sicherlich mit ein Grund für die teilweise Ablehnung der Impfung. Auch von politischer Seite entstand Gegenwind: Nach Zulassung der HPV-Impfstoffe im Jahre 2006 wurde in Österreich – im Gegensatz zu fast allen Ländern weltweit – die Kostenübernahme nach Durchführung einer Kosten-Nutzen-Analyse durch das Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (HTA) von Seiten der Gesundheitspolitik abgelehnt, eine Entscheidung gegen die Empfehlung des Obersten Sanitätsrates. Tatsächlich wurde allerdings damals, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), eine nur unvollständige Berechnung vorgenommen. So wurde nur der ökonomische Nutzen durch Reduktion von Fällen mit Gebärmutterhalskrebs berücksichtigt, nicht jedoch der Benefit der Impfung durch Vermeidung von Feigwarzen und von Krebsvorstufen. Eine relevante Ersparnis besteht außerdem durch eine deutliche Reduktion der Zahl an auffälligen Krebsabstrichen (Sekundärprävention), deren Kontrollen sowie Folgeoperationen (Konisatio-

Tab.: Häufigkeit der mit HPV-assoziierten Karzinome in Österreich

	Inzidenz	HPV 16/18*	Mortalität	HPV 16/18*
Zervix	394	295	161	120
Vulva	128	38	59	18
Vagina	26	10	22	9
Anus	80	66	30	24
Kopf/Hals	273	68	128	32
Frauen gesamt	901	477	400	203
Penis	58	17	16	5
Anus	49	40	11	9
Kopf/Hals	851	212	355	89
Männer gesamt	958	269	382	103
Gesamt	1859	746	782	306

* Estimation

Aussendung des BMG zur gratis HPV-Impfung ab Feb. 2014, Quelle: Statistik Austria 2009

nen) und der daraus resultierenden Frühgeburtlichkeit. All das wurde in der Kosten-Nutzen-Analyse negiert. Zu berücksichtigen sind weiters auch circa 130 Frauen, die jährlich an Vulva-Karzinomen erkranken. Kosten und Leid verursachen im Übrigen auch die besonders problematischen HPV-positiven Analkarzinome, deren Zahl aktuell durch Immunsuppression z. B. bei Transplantierten oder bei HIV-Infizierten zunimmt. Im Ausmaß unterschätzt werden auch zahlreiche HPV-assoziierte Mundhöhlen-/Kehlkopfkarzinome (Tab.).

Die Impfung von politischer Seite in Österreich nicht zu unterstützen war zweifellos nicht nur gesundheitsökonomisch ein Fehler, sondern auch ethisch beschämend. Vorgeschoben als Begründung wurden auch noch zufällige tödliche Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung. Die Sicherheit der Impfung wurde wider besseres Wissen in Frage gestellt und die Bevölkerung nicht zuletzt auch dadurch nachhaltig verunsichert.

Ziel: breite Herdenimmunität

Die HPV-Impfung ist nun endlich in Österreich für Kinder zwischen 9 und 12 Jahren gratis und inkludiert klugerweise auch die Impfung von Knaben, mit dem Vorteil einer breiteren Herdenimmunität. Hervorzuheben ist, dass es sich um ein Schulimpfprogramm (in der 4. Schulstufe) handelt, womit wahrscheinlich eine hohe Durchimpfungsrate erreicht werden wird, im Gegensatz zu Deutschland mit opportunistischer Gratisimpfung

(allerdings seit 2006). Ein kostenreduziertes Catch-up-Programm über Gesundheitsbehörden endet bei uns leider mit dem 15. Lebensjahr, womit für viele die Chance auf eine Krebsvorsorge verpasst werden könnte. Fundamentalistische Impfgegner, unglückliches Marketing bei hohem Preis, politisch motivierte, bewusste Fehleinschätzungen (die „pseudowissenschaftlich“ untermauert waren) und sogar moralische Bedenken (z. B. in den USA bzgl. Einfluss auf das Sexualverhalten) gefährdeten die Akzeptanz der Impfung, obwohl alle Sicherheitsdaten, Effektivitätsdaten und Kostenanalysen zur HPV-Impfung exzellent sind. Eine Impfung zur Vorbeugung gegen Krebs muss als Meilenstein der Medizin angesehen werden. Der gesamten Bevölkerung muss nun sachlich und ohne Werbung verständlich gemacht werden, was es bedeutet, dass durch die HPV-Impfung in Zukunft in Österreich mehr als 500 Krebsfälle pro Jahr verhindert werden könnten. ■

Mit freundlicher Genehmigung adaptiert aus: Spectrum Dermatologie 3/2014

¹ Shope R.E.: Infectious papillomatosis of rabbits. J Exp Med 1933; 58: 607–24

² zur Hausen H.: Q & A: On the case. Nature 2012; 488 (S16)

³ Kreider J.W. et al.: Morphologic transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condylomata acuminata. Nature 1985; 317: 639–41

⁴ Zhou J. et al.: Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF protein in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. Virology 1991; 185: 251–7

⁵ McNeil C.: Who invented the VLP Cervical Cancer Vaccine? J Nat Cancer Inst 2006; 98:433

⁶ Hopfl R. et al.: Spontaneous regression of CIN and delayed-type hypersensitivity to HPV16 oncoprotein E7. Lancet 2000; 356: 1985–6