

Gardasil – bisherige Erfahrungen, aktueller Stellenwert und Ausblick

Brigitte Frey Tirri
Kantonsspital Baselland

Gardasil ist ein nicht infektiöser, rekombinanter, tetra-valenter Impfstoff, der aus hochgereinigten, virusähnlichen Partikeln (VLPs) des Hüllproteins L1 von humanen Papilloma-Viren (HPV) der Typen 6, 11, 16 und 18 hergestellt wird. Gardasil ist zugelassen zur Anwendung ab einem Alter von neun Jahren zur Prävention von Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva und Vagina), Zervixkarzinomen und äusseren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 verursacht werden. HPV 16 und 18 verursachen 70% der Zervixkarzinome, HPV 6 und 11 sind für 90% aller Genitalwarzen verantwortlich.

Wirksamkeit

Die Zulassung in der Schweiz durch Swissmedic erfolgte am 22. November 2006. Der Nachweis der Wirksamkeit von Gardasil® bei 16- bis 26-jährigen Frauen basiert auf vier placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phasen II und III mit insgesamt 20 541 Frauen. Die primäre Wirksamkeitsanalyse für den Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 wurde für die *Per-protocol-population* durchgeführt. Dies waren 73% der Frauen.

Die Wirksamkeit von Gardasil in Bezug auf HPV 6, 11, 16 und 18 hatte folgende Werte:

- Gegen cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) 1 95,9% (95% KI: 91,4; 98,4)
- Gegen CIN(1,2,3) oder Adenocarcinoma in situ (AIS) 96,0% (95% KI: 92,3; 98,2)
- Gegen vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) 2 oder 3 100% (95% KI: 67,2; 100)
- Gegen vaginale intraepitheliale Neoplasie (VaIN) 2 oder 3 100% (95% KI: 55,4; 100)
- Gegen Genitalwarzen 99,0% (95% KI: 96,2; 99,9).

Die Wirksamkeit unabhängig vom auslösenden Typ betrug zwischen 46 und 70% [1].

Schätzungen des BAG gehen davon aus, dass bei einer Durchimpfungsrate von 80% der Mädchen in der Schweiz pro Jahr ungefähr 2000 Fälle von CIN 2+ (40%), 142 Erkrankungen an Zervixkarzinomen (62%) sowie 55 Todesfälle wegen Zervixkarzinomen (62%) verhindert werden können [2].

Bisherige Erfahrungen

Wegen der guten Studienresultate und der guten Verträglichkeit folgte in der Schweiz ab Juli 2008 eine

breite Impfkampagne im Rahmen der kantonalen Impfprogramme, mit Kostenübernahme der Impfung durch die Grundversicherung ursprünglich für die Mädchen von 11–14 Jahren und mit einer Catch-up-Impfung für junge Frauen bis 19 Jahre. Untersuchungen konnten im Verlauf zeigen, dass auch die überwiegende Mehrheit der sexuell aktiven Frauen im Alter von 16–26 Jahren nicht mit HPV 6, 11, 16 oder 18 infiziert sind und daher von einer Impfung profitieren. Selbst bei Frauen, die bereits vier Sexualpartner hatten, liess sich mit hoher Wahrscheinlichkeit (74%) keiner dieser HPV-Typen nachweisen [4]. Aufgrund dieser Daten empfehlen die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das BAG die ergänzende Impfung nach einer individuellen Beurteilung bei Frauen von 20–26 Jahren. Ursprünglich für nur ein Jahr gedacht, kann diese Altersgruppe aktuell bis 2017 von der Übernahme der Impfkosten durch die kantonalen Impfprogramme profitieren. Da die Wirksamkeit am höchsten bei denjenigen Frauen ist, die vor der Impfung HPV-naiv sind, wird die Impfung vor allem für Mädchen vor Beginn der sexuellen Aktivität propagiert. Für einen ausreichenden Impfschutz werden generell drei Impfungen im Abstand von 0, 2 und 6 Monaten i.m. in den Oberarm benötigt. Bei Jugendlichen unter 15 Jahren reichen zwei Impfungen mit einem minimalen Abstand von 4 Monaten.

Die Sicherheit von Gardasil ist gross. Im Oktober 2012 wurde eine Studie publiziert, die zeigte, dass bei fast 200 000 geimpften Mädchen ausser vereinzelt Synkopen am Injektionstag und lokalen Reaktionen keinerlei Sicherheitsprobleme festgestellt werden konnten [3]. Besteht ein akuter schwerer Infekt, sollte die Impfung verschoben werden. Nach einer Überempfindlichkeitsreaktion bei der ersten Impfung sollte auf eine weitere Impfung verzichtet werden. Kontraindiziert ist die Impfung bei Unverträglichkeit auf den Wirkstoff und seine Bestandteile.

Die Erweiterung der Impfung auf die Altersgruppe bis 45 Jahre wurde von Swissmedic im Juli 2011 genehmigt. Frauen zwischen 27 und 45 Jahren müssen aber für die Impfkosten selbst aufkommen. Gewisse Krankenkassen übernehmen einen Teil der Kosten.

Aktueller Stellenwert und Ausblick

Die Resultate der Studien sind weiterhin sehr gut. Die Antikörpertiter sind auch acht Jahre nach Einführung der Impfung persistierend hoch, wobei bisher keine schützenden Mindest-Antikörperkonzentrationen festgelegt werden konnten. Ein immunologisches Gedäch-

nis (anamnestische Immunantwort) konnte nachgewiesen werden. Es traten bisher keinerlei Krankheitsfälle auf in Verbindung mit den HPV-Impfstofftypen 6, 11, 16 und 18 nach kompletter Impfung mit drei Dosen, und es gibt keine Anzeichen von Type-Replacement in den geimpften Frauen über diesen Zeitraum.

Beobachtungsdaten aus Australien, die seit Einführung der Impfung im Juli 2007 mit einer hohen Durchimpfungsrate von 70% der Mädchen erhoben werden, konnten eine Reduktion der Genitalwarzen bei den Frauen im Impfprogramm um 59% und bei den Männern in diesem Alter um 39% zeigen. Die Inzidenz von High-grade-Läsionen bei 18-Jährigen hat sich fast halbiert (von 0,8 auf 0,42%). Diese Zahlen werden in anderen Ländern bestätigt. Die Wirkung der Kreuzprotektion, die bei Gardasil für den HPV-Virus Typ 31 nachgewiesen wurde, verschwindet nach einigen Jahren. Zu prüfen bleibt, ob die Impfung von Knaben – wie sie in anderen Ländern empfohlen wird – nicht auch in der Schweiz sinnvoll ist. Momentan ist man der Ansicht, dass das Nutzen-Kosten-Verhältnis eine generalisierte Impfung der Männer in der Schweiz nicht rechtfertigt.

Aktuell forschen verschiedene Gruppen an weiteren Impfstoffen: Impfstoffe gegen neun High-risk-Viren, Impfstoffe, die gegen das L2-Hüllprotein wirken, und Impfstoffe, die den therapeutischen Ansatz gegen das E7-Protein verfolgen.

Korrespondenz:

Dr. med. Brigitte Frey Tirri
Frauenklinik
Kantonsspital Baselland
CH-4101 Bruderholz
[brigitte.frey\[at\]ksbh.ch](mailto:brigitte.frey[at]ksbh.ch)

Literatur

- 1 The Future II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915–27.
- 2 BAG Bulletin. 2012;43:949–52.
- 3 Klein NP, Hansen J, Chun C, et al. Safety of quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered routinely to Females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:1140–8.
- 4 Paavonen J, and the Future II Study Group. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1623–34.