

# Persönliche PDF-Datei für P. Hillemanns

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

## Ist eine HPV-Impfung auch nach einer Konisation sinnvoll?

**DOI** 10.1055/s-0034-1368588  
Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 710–711

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.  
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung  
in Repositorien.

**Verlag und Copyright:**  
© 2014 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 0016-5751

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags

 **Thieme**

# Ist eine HPV-Impfung auch nach einer Konisation sinnvoll?

Peter Hillemanns

Die Konisation gehört zu den häufigsten Eingriffen bei der Frau im Alter zwischen 25 und 45 Jahren. Bis zu 90 000 Konisationen werden schätzungsweise in Deutschland jedes Jahr im Rahmen des opportunistischen Vorsorgeprogramms wegen einer hochgradigen Dysplasie des Muttermunds (zervikale intraepitheliale Neoplasie, CIN 3) durchgeführt, um eine Progression zum Zervixkarzinom zu verhindern [1]. Die Konisation birgt das Risiko einer signifikanten Verkürzung der Cervix uteri und einem hierdurch bei Schwangerschaft erhöhten Risiko für Zervixinsuffizienz, Frühgeburtslichkeit, neonatale Morbidität und Mortalität [2]. Ein nicht unerheblicher Anteil dieser Frauen erleidet nach Konisation ein Rezidiv/Persistenz – ca. 5 bis 15% der Fälle – und hat langfristig ein erhöhtes Zervixkarzinomrisiko [3]. Daher stellt sich die Frage: Senkt eine HPV-Impfung nach Schlingenkonisation das Rezidivrisiko? Es gibt hierzu keine prospektiv-randomisierten Studien.

Zwei Publikationen adressieren die Fragestellung, ob eine HPV-Impfung nach Schlingenkonisation das Risiko eines Rezidivs senken kann: zum einen die von Joura et al. (2012), die eine retrospektive Auswertung der sogenannten Future-I- und -II-Zulassungsstudien für den tetravalenten Impfstoff Gardasil® durchführten [4], und zum anderen die Publikation von Kang et al. (2013), die in einem südkoreanischen Krankenhaus, ebenfalls in einer retrospektiven Analyse, bei rund 740 Patientinnen den Effekt einer HPV-Impfung nach Konisation untersuchte [5].

Die Publikation von Joura et al. [4] beantwortet die Fragestellung lediglich eingeschränkt, da die in die Auswertung eingeschlossenen Frauen im Durchschnittsalter von 20 Jahren eine Konisation bei CIN 2+ erhalten hatten. In dieser Altersgruppe liegen häufig Infektionen mit multiplen HPV-Typen vor, und die Anzahl der verschiedenen Geschlechtspartner ist ebenfalls deutlich erhöht. Weiterhin ergibt sich eine hohe Rate von erneuten HPV-Infektionen in dieser Altersgruppe. Es wurden 587 Frauen untersucht, die im Rahmen der primären Initiierung der HPV-Vakzinierungsstudie in die Verumgruppe eingeschlossen wurden, und 763 Frauen waren in der Placebogruppe. Wichtig ist zu betonen, dass zuerst die HPV-Impfung erfolgte, und erst später die Konisation bei Auftreten einer HPV-assoziierten CIN 2+ durchgeführt wurde.

## Nun zu den Ergebnissen...

### ▼ ... von Joura et al.

Die Rezidivrate in der vakzinierter Gruppe der Future-I/II-Studien betrug nach einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 4 Jahren für das Vorliegen einer CIN 3 niedrige 0,6% im Vergleich zu 2,2% in der Placebogruppe (-73%). Das Risiko für das Vorliegen einer CIN 2 und höher verminderte sich in der Impfgruppe um 65%. Allerdings hatte die Impfung nicht nur einen Einfluss auf die Rate an CIN-Rezidiven, sondern bewirkte auch eine signifikante Verminderung an Genitalwarzen um 63% (95%-KI 3–86,6%). Die Rate an CIN-Rezidiven, unabhängig vom HPV-Typ, verminderte sich um 46,2% (95%-KI 22,5–63,2%). Diese Rezidive traten im Mittel nach ca. 1,3 Jahren auf. Auch die Genitalwarzen waren in diesem Zeitraum (nach 1,2 Jahren) diagnostiziert worden. Die überwiegende Zahl der HPV-assoziierten genitalen Erkrankungen nach einer Konisation waren geringgradige Dysplasien. Diese Läsionen haben ein hohes spontanes Remissionspotenzial.

Bemerkenswerterweise stammte die überwiegende Anzahl der nachfolgenden Erkrankungen von einem HPV-Typ, der nicht in dem Konisationsgewebe nachgewiesen wurde. Dies deutet auf eine neue HPV-Infektion hin. Die überwiegende Zahl der jungen Frauen berichtete ebenfalls über einen neuen Geschlechtspartner.

In einem abschließenden Kommentar wiesen Joura et al. darauf hin, dass durch eine HPV-Impfung vor einer Konisation das Risiko für nachfolgende HPV-assoziierte Erkrankungen gemindert wird. Allerdings weisen sie auf die Notwendigkeit einer langfristigen Nachbeobachtung hin, um populationsbezogene Effekte nachzuweisen.

### ... von Kang et al.

Die südkoreanische Arbeitsgruppe um Kang et al. verfolgte einen anderen Ansatz in ihrer Studie [5]. Retrospektiv analysierten sie 737 Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren (mittleres Alter: 37 Jahre), von denen rund die Hälfte eine HPV-Vakzinierung nach der Schlingenkonisation (360 Frauen mit LEEP) erhalten hatte. Die Impfung wurde eine Woche, 2 und 6 Monate nach der LEEP appliziert. Diese Frauen wurden engmaschig in 3-monatlichen Abständen über 2 Jahre, anschließend jährlich nachbeobachtet. Die Rezidivquote, unabhängig vom HPV-Typ, lag bei 4,9% (36 Frauen). In der Impfkohorte erkrankten lediglich 2,5% (9 Frauen) an einem Rezidiv, während 7,2% (27 Frauen) in der nicht geimpften Gruppe ein Rezidiv erlitten. Interessant war die Frage, ob der HPV-Genotyp in der Vermeidung eines Rezidivs nach LEEP eine Rolle spielt. Tatsächlich fand sich in der Gruppe der Patientinnen mit einer HPV-16- und/oder -18-Infektion vor LEEP eine signifikant verminderte Rate an Rezidiven mit CIN-Läsionen mit 2,5 (5 Frauen) vs. 8,5%

(18 Frauen) in der Nicht-Vakzin-Gruppe ( $p > 0,01$ ). Frauen, bei denen eine Schlingenkonisation wegen einer CIN 2/3 und Nachweis von Non-16/18-Hochrisiko-HPV-DNA durchgeführt wurde, profitierten statistisch nicht signifikant von der Impfung (2,5% Rezidive in der Impfgruppe vs. 5,4% in der Nicht-Vakzin-Gruppe;  $p = 0,26$ ).

Frauen mit einer HPV-16-Infektion haben eine erhöhte Rezidivrate im Vergleich zu denen mit einer anderen Hochrisiko-HPV-Infektion [6].

Korrelierend zu Daten aus der internationalen Literatur konnte in dieser Studie festgestellt werden, dass alle 36 Patientinnen mit einem Rezidiv genau den gleichen HPV-Genotyp aufwiesen wie vor der Schlingenkonisation. Insgesamt war auch die Verteilung der Hochrisiko-HPV-Genotypen repräsentativ. So fanden sich bei den Frauen mit CIN 2–3 in 55,4% der Fälle die HPV-Genotypen 16 oder 18. Die meisten dieser Patientinnen waren auch nur für einen Hochrisiko-HPV-Typ positiv.

### Schlussfolgerungen

Aus den bisher vorliegenden HPV-Impfstudien wurde deutlich, dass eine HPV-Vakzinierung das Risiko einer Progression von einer nachgewiesenen HPV-Infektion in Richtung einer zervikalen Präkanzerose nicht verhindern kann [7,8]. Zu betonen ist, dass diese Frauen auch nach einer Konisation wegen CIN 3 langfristig ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms haben [3]. Von daher ist eine langfristige Reduktion des Postkonisationsrisikos wünschenswert. Das absolute Risiko eines CIN-Rezidivs nach Konisation liegt bei 5–10%. In Anbetracht der oben genannten Studien lässt sich dieses auf ein Restrisiko von 2,5–5% reduzieren. Die für eine Kosten-Nutzen-Bewertung bzw. Wirkung/Nebenwirkungsrelation relevante Größe der „Number needed to

treath“ oder „Number needed to vaccinate“ liegt hiermit bei rund 1 : 40. Diese Zahl bewegt sich somit in einer vergleichbaren Größenordnung wie für eine adjuvante endokrine Therapie beim Mammakarzinom oder ähnlichen therapeutischen Maßnahmen – und sollte auch in Bezug zu nicht unerheblichen Kosten eines CIN-Rezidivs mit Re-Konisation und assoziierten Schwangerschaftsrisiken gesehen werden [9].

Es stellt sich nun die Frage, ob eine Empfehlung für eine Vakzinierung nach Konisation auf bestimmte Risikogruppen bzw. HPV-Genotypen beschränkt werden soll. Gemäß der für den klinischen Alltag realistischen Situation einer Impfung nach Schlingenkonisation im Alter zwischen 20 und 45 Jahren weist die Publikation von Kang et al. darauf hin, dass der überwiegende Benefit bei den Konisationspatientinnen zu sehen ist, die eine Infektion mit den beiden HPV-Typen 16 und/oder 18 aufweisen. Allerdings deuten der nicht signifikante Benefit bei den Non-16/18-HPV-Infektionen sowie die Joura-Ergebnisse auch auf eine gewisse kreuzprotektive Wirksamkeit hin. Insgesamt ist die wissenschaftliche Datenlage nicht konklusiv. Wünschenswert wäre eine prospektiv-randomisierte Studie zur definitiven Klärung der Effektivität der HPV-Impfung nach Konisation.

Studienergebnisse zur Impfung nach uteruserhaltenden Operationen wie Trachel-ektomie bei frühinvasiven Zervixkarzinomen liegen nicht vor. Da es sich hierbei jedoch um invasive zervikale Neoplasien handelt, ist das Hauptaugenmerk auf eine suffiziente, auch HPV-Test-basierte Nachsorge zu legen.

### Interessenkonflikt

PH nimmt an GSK-Impfstudien teil und erhielt Vortragshonorare von SPMSD.

### Literatur

- 1 Soergel P, Hillemanns P. Die Versorgung von Zervixdysplasien mittels Konisationen in Deutschland. *Frauenarzt* 2011; 52: 210–215
- 2 Ortoft G, Henriksen T, Hansen E et al. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010; 117: 258–267
- 3 McCredie MR, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425–434
- 4 Joura EA, Garland SM, Paavonen J et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401
- 5 Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol* 2013; 130: 264–268
- 6 Kreimer AR, Guido RS, Solomon D et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 908–914
- 7 Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. 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: 301–314
- 8 Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer* 2011; 129: 2632–2642
- 9 Soergel P, Makowski L, Schippert C et al. The cost efficiency of HPV vaccines is significantly underestimated due to omission of conisation-associated prematurity with neonatal mortality and morbidity. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 243–251



### Korrespondenz

Prof. Dr. med. Peter Hillemanns  
Klinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe, Medizinische  
Hochschule Hannover  
Hillemanns.Peter@  
MH-Hannover.de