

HPV-Impfung: Notwendigkeit der Begleitforschung und Evaluation

Stellungnahme der

Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGepi),

**Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und
Epidemiologie e.V. (gmds),**

**Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und des
Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)**

Erstellt von S.J. Klug, H.-W. Hense, K. Giersiepen, K.-H. Jöckel, A. Schmidt-Prokrzywniak, A. Stang und H. Zeeb für die Arbeitsgruppe Krebs Epidemiologie

Die HPV-Impfung zielt primär auf eine Verminderung des Risikos an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken. Ob dieses Ziel erreicht werden kann und wie dies im Einzelnen erfolgen kann, ist derzeit allerdings noch unklar. Intensive wissenschaftliche Begleitforschung und strukturierte Evaluation der neu eingeführten Impfung sind deshalb aus wissenschaftlicher, ethischer und gesundheitspolitischer Perspektive unverzichtbar.

Die unterzeichnenden Fachgesellschaften fordern, dass zu den nachfolgend präzisierten offenen Fragen umgehend neue, effektive Forschungsstrategien entwickelt, gefördert und implementiert werden, die eine langfristige wissenschaftliche Begleitung der derzeit unorganisiert und unkontrolliert verbreiteten HPV-Impfung sowie eine Evaluation ihrer primär-präventiven Wirksamkeit ermöglichen. Dies muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt unter Einbeziehung der bestehenden sekundär-präventiven Maßnahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms erfolgen.

Hintergrund

Seit Ende 2006 ist in Deutschland ein Impfstoff gegen die Typen 6, 11, 16 und 18 des Humanen Papillomvirus (HPV) erhältlich. Im Jahr 2007 wurde ein weiterer

Impfstoff, der ausschließlich gegen die HPV-Typen 16 und 18 immunisiert, zugelassen. Im März 2007 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) die Impfung für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren empfohlen (1), nachdem bereits ab Dezember 2006 mehrere gesetzliche Krankenkassen angekündigt hatten, dass sie die Kosten für diese Impfung für junge Mädchen übernehmen wollten.

Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland

In Deutschland lag die geschätzte rohe Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in den Jahren 2003-2004 bei 14,7 pro 100.000 (2). Jährlich erkranken derzeit etwa 6.200 Frauen neu an einem invasiven Zervixkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren und damit 18 Jahre unter dem für Krebs insgesamt.

Infektionen mit HPV

Die HPV-Typen 16 und 18 sind weltweit die wichtigsten Verursacher des invasiven Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. Insgesamt wurden bisher mindestens 13 Hochrisiko HPV-Typen als kanzerogen für den Menschen eingestuft (3;4). Zudem verursachen die HPV-Typen 6 und 11 genitale Warzen (5).

HPV-Impfung

Erste klinische Studien hatten eine sehr hohe Effektivität der Impfung bei der Verhinderung einer HPV-Infektion gezeigt (6;7). Mittlerweile sind allerdings eine Reihe von Studien erschienen, die einen deutlichen Unterschied in der Entstehung von hochgradigen HPV 16 und 18 assoziierten Zervixläsionen zwischen den Geimpften und der Kontrollgruppe nur dann zeigen, wenn die Geimpften vor der Impfung keine HPV-Infektion mit den geimpften HPV-Typen aufwiesen (8-10). Die bisherigen Daten beziehen sich auf die erfolgreiche Reduktion der Inzidenz präkanzeröser Zervixläsionen. Aktuell liegen keine veröffentlichten Nachbeobachtungsdaten vor, die über einen Zeitraum von fünf bis sieben Jahren hinausgehen. Empirische Daten zum Ausmaß der Verminderung von Inzidenz und Mortalität von invasiven Zervixkarzinomen stehen entsprechend aus. Zusammenfassungen der Datenlage finden sich zum Beispiel in einer aktuellen S3-Leitlinie (11), in einem Bericht des European Center for Disease Control (12) und in einem Artikel im Deutschen Ärzteblatt (13).

Langfristig ist davon auszugehen, dass neue Impfstoffe auf den Markt kommen werden, die gegen zusätzliche HPV-Typen immunisieren, als die bisher zugelassenen Impfstoffe.

Offene Fragen

Es sind aus Sicht der beteiligten Fachgesellschaften noch eine Reihe zentraler Fragen rund um die HPV-Impfung offen, die in den nächsten Jahren mithilfe von Begleitforschung, Monitoring und Evaluation beantwortet werden müssen:

A) Zielpopulation

- Die bisherigen Wirksamkeitsstudien beziehen die zu impfende Kernpopulation, junge HPV-naive Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr, kaum ein. Eine geplante, systematische Begleitforschung bei geimpften und auch ungeimpften Vergleichsgruppen junger Mädchen ist daher dringend notwendig.

Derzeit empfiehlt die STIKO eine Impfung im Alter zwischen 12 und 17 Jahren. Dies erscheint mit Hinblick auf die Aufnahme erster Sexualkontakte als ein relativ später Zeitpunkt. Es wird diskutiert, zu einem früheren Zeitpunkt zu impfen, um tatsächlich HPV-naive Mädchen zu erreichen. Eine solche Maßnahme müsste hinsichtlich Akzeptanz, Sicherheit und Langzeitwirkung durch eine flächendeckende, qualitätssichernde Begleitforschung flankiert werden.

B) Dauer und Intensität der Immunisierung

- Momentan ist unbekannt, wie lange die Wirkung des Impfstoffes generell anhält. Es stellt sich auch die Frage, ob die erreichte Immunitätsdauer oder –antwort vom Alter bei der Impfung abhängen wird.
- Bei Rückgang der Immunität könnten über die Zeit Auffrischungsimpfungen nötig werden; es ist unklar, in welchen Abständen und wie oft dies nötig sein wird.
- Zudem sollten die Verläufe bei Frauen, die bei Impfung bereits für einen oder mehrere der geimpften HPV-Typen positiv waren, weiter erforscht werden.

C) Beleg der Wirksamkeit

- Aus der bisher nachgewiesenen Verhinderung von hochgradigen Läsionen (CIN2/3) wird die - pathophysiologisch plausible - Erwartung einer Verringerung

der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms abgeleitet. Das Ausmaß der wirklich erreichbaren, effektiven Risikosenkung ist aber vor dem Hintergrund der bisherigen Studiendaten unklar. Dies wird sich nicht allein aus den randomisierten klinischen Studien ermitteln lassen. Langfristige bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudien müssen dazu konzipiert und durchgeführt werden.

D) Mögliche HPV-Drift

- Es ist zu klären, ob und wie sich aufgrund der Impfung gegen HPV 16 und 18 in Zukunft möglicherweise die Prävalenz anderer onkogener HPV-Typen verändert.

E) Teilnahme an der Impfung

- Neben dem Schutz der einzelnen Geimpften stellt sich die Frage nach der Wirkung auf der Bevölkerungsebene. Um über den Schutz des Individuums hinaus zusätzlich einen Schutz der Bevölkerung zu erreichen, muss eine sehr hohe Durchimpfungsrate erreicht werden. Es ist unklar, ob dazu hohe Durchimpfungsraten nur der weiblichen Bevölkerung ausreichen werden.
- Die Impfraten und der Einfluss der Impfung auf die HPV-Prävalenz müssen untersucht werden. Dies betrifft u. a. die allgemeine Teilnahme an der Impfung, die Vollständigkeit der dreifachen Grundimmunisierung, gegebenenfalls auch einer später notwendig werdenden Auffrischung, die selektive Teilnahme zum Beispiel bedingt durch soziale Faktoren oder den Zugang zum Gesundheitssystem.
- Es ist auch unklar, in welchem Umfang Eltern von sehr jungen Mädchen aus den verschiedenen Bevölkerungsgruppen einer HPV-Impfung zustimmen werden, wenn ihnen das Risiko für ihre Töchter, sich sexuell zu infizieren, noch nicht greifbar erscheint.
- Impfung von Jungen: Gegenwärtig ist offen, ob zukünftig auch Jungen gegen HPV geimpft werden sollen. Es liegen hierzu noch keine Daten vor und der Impfstoff ist in Deutschland für diese Gruppe momentan nicht zugelassen. Falls in Zukunft eine Zulassung erfolgen sollte, wäre hier die gleiche Begleitforschung, Dokumentation und Evaluation nötig, wie sie in dieser Stellungnahme für die Impfung der Mädchen gefordert wird.

F) Einfluss auf die Sekundärprävention

- Es ist gegenwärtig unklar, ob und wie sich die erfolgte Impfung auf die Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung des Zervixkarzinoms auswirken wird. Dies ist von größter Public Health Relevanz, denn eine Teilnahme an der Früherkennung ist unter den momentanen Bedingungen weiterhin unbedingt erforderlich, da die Impfung zurzeit nur einen Schutz gegen zwei der mindestens dreizehn Hochrisiko HPV-Typen bietet.

G) Risiken der Impfung

- Mögliche Risiken der HPV-Impfung müssen erfasst und dokumentiert werden. Grundsätzlich ist abzuwägen, dass insgesamt nur wenige Frauen aufgrund verhinderter Vorstufen und eventuell invasiver Zervixkarzinome von der Impfung profitieren werden, während andererseits die Risiken der Impfung alle geimpften Mädchen und Frauen betreffen.

Insofern bestehen hohe Anforderungen an das Sicherheitsprofil des Impfstoffes, aber auch in Bezug auf die Verhinderung sonstiger unerwünschter Wirkungen der Impfung. Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Fieber und Synkopen nehmen zu. Aus einigen Ländern wurden plötzliche Todesfälle von jungen Mädchen in einem zeitlichen Zusammenhang mit der HPV-Impfung gemeldet. Auch in Deutschland gab es einen solchen Todesfall, von dem aber nicht angenommen wird, dass er kausal mit der HPV-Impfung in Zusammenhang steht (14). Das Paul-Ehrlich-Institut registriert fortlaufend Meldungen zu möglichen Nebenwirkungen.

H) Gesundheitsökonomische Evaluation

- Eine gesundheitsökonomische Evaluation der HPV-Impfung ist im Hinblick auf die derzeit hohen Kosten und die Auswirkungen auf die bestehende Früherkennung erforderlich.

Strukturen für ein Begleitforschungs- und Evaluationsprogramm

Viele langfristig zu erwartende Auswirkungen der HPV-Impfung sind noch unbekannt. Der einzige Weg, die offenen Fragen zu klären und dieses Wissen für die in Deutschland geimpften Mädchen und Frauen zu erlangen, ist gut geplante, koordinierte Begleitforschung und die damit verbundene wissenschaftliche Evaluation. Auch die STIKO hat eine solche Evaluation gefordert.

Die lange Zeitspanne zwischen Impfung und Verhinderung des Zervixkarzinoms legt ein mehrstufiges Vorgehen nahe, bei dem zeitnahe Forschungs- und Evaluationsansätze mit langfristigen Endpunktevaluationen kombiniert werden. Die Grundlage von Evaluationsansätzen bilden dabei die standardisierte Dokumentation erfolgter Impfungen sowie die Erfassung von intermediären und endgültigen Endpunkten, wie zum Beispiel HPV-Status, Inzidenz von Vorstufen und Inzidenz invasiver Zervixkarzinome.

Für viele der benannten Fragestellungen sollten kurz- bis mittelfristig geimpfte und ungeimpfte Mädchen und Frauen in epidemiologische Studien eingeschlossen werden. Deren jeweilige Konzepte sollten gut abgestimmt sein und die HPV-Impfung sollte stets in einheitlich standardisierter Form dokumentiert werden. Ebenso sollten die grundlegenden Outcome-Parameter und Endpunkte möglichst konsentiert sein, so dass sie von den verschiedenen Studiengruppen einheitlich bestimmt werden können.

Die Planung solcher epidemiologischer Studien orientiert sich an konkreten Fragestellungen. Monitoring- und Surveillanceuntersuchungen geimpfter und ungeimpfter Personen könnten zunächst in Modellregionen starten und bereits vorhandene oder neu zu etablierende Strukturen nutzen (siehe unten). Für einige der skizzierten offenen Fragen sind vor allem prospektive Kohortenstudien geeignet, um sinnvolle Antworten zu erhalten. Aber auch Fall-Kontrollstudien können spezifisch zum Einsatz kommen, z.B. wenn seltenere Nebenwirkungen zu untersuchen wären.

Die derzeitige Aufbereitung der Abrechnungsdaten von Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen wird nicht ausreichen, um hinreichend aussagekräftige Ergebnisse zu liefern. Grundsätzlich können Analysen von Krankenkassendaten die systematische Datensammlung, Dokumentation und Auswertung nicht ersetzen, die für viele der offenen Fragen erforderlich ist.

Die epidemiologische Forschung in Deutschland ist wegen der günstigen Rahmenbedingungen, wie hohe Bevölkerungszahl und flächendeckend arbeitende epidemiologische Krebsregister, zur Beantwortung dieser Fragen in der Lage.

Dokumentation der Impfung und Aufbau von Registern

Zunächst sollten alle durchgeführten Impfungen dokumentiert werden. Dabei ist zu beachten, dass momentan in Deutschland vor allem Gynäkologen, Kinder- und Jugendärzte, aber auch Allgemeinärzte gegen HPV impfen. Die geimpften Personen sollten über Jahrzehnte nachbeobachtbar sein, so dass die gewonnenen Daten regelmäßig wissenschaftlich evaluiert werden können (15).

Der Aufbau von adäquaten Registern, wie Impfregistern und zytologischen Registern, sollte unter Nutzung der bestehenden Strukturen und in Abstimmung mit der Begleitforschung intensiv betrieben werden. Zur langfristigen qualitativen Programmevaluation ist der Aufbau von Impfregistern und zytologischen Registern unumgänglich. Dies bleibt auch gültig, wenn zukünftig modifizierte Impfstoffe mit weiteren HPV-Typen zur Verfügung stehen werden.

Dieser Aufbau sollte zunächst auf regionaler Ebene unter Nutzung bestehender Strukturen, wie z.B. des Kinder-Impfregisters in Sachsen-Anhalt (16), erfolgen. Ein geeigneter Abgleich von Impfregistern mit zytologischen Registern ermöglicht es, das Auftreten zervikaler Veränderungen bei geimpften Frauen auch noch viele Jahre später mit der erfolgten Impfung korrelieren zu können. Bei der Einrichtung von zytologischen Registern sollten vorhandene Strukturen der Landeskrebsregister genutzt werden, die heute bereits hochgradige Läsionen registrieren. Ein Datenabgleich zwischen Impfregistern, zytologischen Registern und den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern in Deutschland wird eine systematische Endpunktevaluation ermöglichen. Die Register sollen zudem auch für Abgleiche im Rahmen der epidemiologischen Begleitforschung und von Evaluationsstudien als eine entscheidende Datenquelle nutzbar sein.

International sind entsprechende Register und die damit verbundenen Evaluationsmöglichkeiten z.B. in den skandinavischen Ländern bereits vorhanden oder werden gerade aufgebaut. Aufgrund der großen Bevölkerung in Deutschland sind für den Aufbau von registerbasierten Evaluationsstrukturen zwar erhebliche Anstrengungen nötig, sie erfolgen aber auf der Basis umfangreicher und langjähriger

Erfahrungen bezüglich der informationstechnischen Aspekte, des Datenschutzes sowie der Wahrung von Bürger- und Patientenrechten. Dies in einem Gesamtkonzept angemessen zu berücksichtigen, stellt eine Herausforderung dar, für die die deutsche epidemiologische Forschung gut gerüstet ist.

Fazit

Die HPV-Impfung richtet sich hauptsächlich an HPV-naive junge Mädchen vor Aufnahme des Geschlechtsverkehrs. Die Impfung unterscheidet sich grundsätzlich von Impfprogrammen für klassische Infektionserkrankungen, bei denen oft ein direkter und zeitlich enger Kausalzusammenhang zwischen Infektion und gesundheitlichen Folgen besteht. Die HPV-Impfung zielt auf die Verhinderung einer viele Jahre nach Infektion auftretenden Erkrankung ab und erfordert daher besonders langfristig angelegte Strukturen. Die Durchführung der HPV-Impfung muss mit einer angemessenen Begleit- und Evaluationsforschung einhergehen, die umgehend zu implementieren ist.

Die Evaluation der HPV-Impfung sollte aus wissenschaftlicher Sicht grundsätzlich ergebnisoffen verlaufen, so dass begründete Änderungen des Impfprogramms möglich sind. Die Evaluationsforschung sollte durch unabhängige Wissenschaftler erfolgen und regelmäßig einer Überprüfung potenzieller Interessenskonflikte unterzogen werden.

Da gegenwärtig nicht gegen alle als kanzerogen geltenden Virustypen geimpft werden kann und der direkte Nachweis aus Studien fehlt, dass die Impfung nicht nur eine HPV-Infektion, sondern auch das Auftreten eines invasiven Zervixkarzinoms langfristig und sicher verhindern kann, ersetzt die Impfung bis auf weiteres auf keinen Fall die Krebsfrüherkennung mit dem zytologischen Abstrich (Pap-Abstrich). Geimpfte und nicht geimpfte Frauen sollten daher auch in Zukunft an einem -risikoadaptierten - zytologischen Screening teilnehmen (17). Um künftig die HPV-Impfung und die Früherkennungsuntersuchung mit dem Ziel der Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms optimal aufeinander abstimmen zu können, sind eine systematische Evaluation der HPV-Impfung wie auch der Krebsfrüherkennungsuntersuchung geboten (15;18;19). Monitoring, Qualitätssicherung und Evaluation beider Maßnahmen sind nur in einem koordinierten und organisierten

Präventionsprogramm für das Zervixkarzinom möglich (12). Gemeinsam mit anderen wissenschaftlichen Fachgesellschaften muss hierzu ein umfassendes und umsetzbares Konzept erarbeitet werden. Wissenschaftliche und unabhängige Expertise hierfür, wie auch zur Durchführung systematischer Studien, eines Monitoring und zum Aufbau von Registern, ist bei den Wissenschaftlern der unterzeichnenden Fachgesellschaften vorhanden.

Veröffentlichung dieser Stellungnahme

Diese Stellungnahme wurde in Heft 4/2009 der Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ) veröffentlicht:

Klug S.J., Hense H.-W., Giersiepen K., Jöckel K.-H., Schmidt-Prokrzywniak A., Stang A., Zeeb H. (2009) Stellungnahme: HPV-Impfung: Notwendigkeiten der Begleitforschung und Evaluation.

Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 103(4): 239-241.

Eine gekürzte Version ist in Heft 63/2009 in der Zeitschrift Public Health Forum erschienen:

Klug S.J., Hense H.-W., Giersiepen K., Jöckel K.-H., Schmidt-Prokrzywniak A., Stang A., Zeeb H. (2009) Stellungnahme der DGepi, GMDS, DGSMP und DNEbM zur HPV-Impfung: Notwendigkeiten der Begleitforschung und Evaluation.

Public Health Forum 17(63): 29.e1-29.e4.

Literatur

- (1) Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2007;12:97-103.
- (2) Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends*. 6. überarbeitete Ausgabe, Berlin 2008.
- (3) Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6):518-527.
- (4) Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; 6(4):204.
- (5) de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1):17-27.
- (6) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE et al. 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* 2006; 95(11):1459-1466.
- (7) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518):1247-1255.
- (8) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298(7):743-753.
- (9) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1928-1943.
- (10) The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1915-1927.
- (11) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutschen STD-Gesellschaft, Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien, 2008.

- (12) European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries, Stockholm 2008.
- (13) Gerhardus A, Dören M, Gerlach FM, Glaeske G, Hornberg C, Kochen MM et al. Wie wirksam ist die HPV-Impfung? Dtsch Arztebl 2009; 106(8):330-334.
- (14) Paul-Ehrlich-Institut. Gardasil: Stellungnahme zum unklaren Todesfall aus Deutschland in zeitlichem Zusammenhang zu einer Gardasil-Impfung. Abgerufen am 19.2.2008, www.pei.de.
- (15) Raffle AE. Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. BMJ 2007; 335(7616):375-377.
- (16) Oppermann H, Borrmann M, Thriene B, Grafe L, Wilhelms E, Herrmann C et al. Erfahrungen und Schwierigkeiten bei der Implementierung von Impfregistern in Sachsen-Anhalt. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2004; 47(12):1189-1195.
- (17) Wentzensen N, Klug SJ. Früherkennung des Zervixkarzinoms: Suche nach einem Gesamtkonzept. Dtsch Arztebl 2008; 105(37):617-622.
- (18) Giersiepen K, Hense HW, Klug SJ, Antes G, Zeeb H. Entwicklung, Durchführung und Evaluation von Programmen zur Krebsfrüherkennung: Ein Positionspapier. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2007; 101(1):43-49.
- (19) Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. Cancer 2007; 111(3):145-153.