

Kommentar der Projektgruppe ZERVITA

Im Frühjahr 2007 hat die STIKO eine Empfehlung für die Impfung von Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren gegen die karzinogenen HPV-Typen 16 und 18 ausgesprochen, die für 70% der Erkrankungen an Zervixkarzinom verantwortlich sind, und der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat im Juni die Impfung als Regelleistung der gesetzlichen Krankenkasse eingeführt (<http://www.g-ba.de/downloads/39-261-440/2007-06-21-Schutzimpfung.pdf>). Eine Leitlinie zur Anwendung der Impfung (S3, wissenschaftlich evidenzbasiert) wurde vom HPV-Management Forum, einer Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V., entwickelt (Pathirana et al., 2008, Chemotherapie Journal).

Die Presse wie auch mehrere Fachgruppierungen (z. B. Arbeitskreis Frauengesundheit (AKF e.V.) haben sich seit der Zulassung und besonders seit Aufnahme der Impfung als Regelleistung der gesetzlichen Krankenkasse kritisch mit der breiten Anwendung der HPV-Impfung bei Jugendlichen auseinandergesetzt (http://www.akf-info.de/conpresso/_data/Stellungnahme-HPV-Impfung.pdf) und fordern, die Impfung zur Klärung der noch offenen Fragen – v.a. Langzeitsicherheit, Qualität und Dauer des Impfschutzes – weiterhin nur im Rahmen von Studien durchzuführen (AKF e.V.). Es wird in Frage gestellt, ob (in Deutschland) angesichts der Inzidenz des Zervixkarzinoms und des noch unsicheren epidemiologischen Effekts hinsichtlich des primären Endpunkts – der Prävention HPV 16/18-bedingter invasiver Zervixkarzinome - eine solche Massenimpfung unter Sicherheits- und Kosten-Nutzen-Gesichtspunkten gerechtfertigt ist. Der AKF weist zudem darauf hin, dass das Zervixkarzinom „eine sehr seltene Folge einer sehr häufigen Erkrankung“ ist.

Verschiedene andere kritische Veröffentlichungen in nationalen und internationalen Fach- und Publikumsmedien gehen in dieselbe Richtung, teils unter Hinweis auf die hohe und potenziell noch deutlich zu steigernde Effektivität der Früherkennung durch die Abstrichuntersuchung (Pap-Test).

Aufgrund der anhaltenden intensiven Diskussion um Legitimation, Nutzen und Kosteneffektivität der HPV-Impfung fühlt sich die interdisziplinäre, unabhängige Projektgruppe ZERVITA zu einem Kommentar aus wissenschaftlicher, epidemiologischer und ethischer Sicht verpflichtet, der zur Klärung beitragen soll. ZERVITA wurde 2006 auch im Hinblick auf den in Zusammenhang mit der Impfstoffzulassung zu erwartenden Informations- und Diskussionsbedarf gegründet und hat sich zum Ziel gesetzt, der Öffentlichkeit wie auch medizinischen Fachkreisen transparente, evidenzbasierte, unabhängige, verständliche und einheitliche, unter allen Projektgruppenmitgliedern abgestimmte Informationen zu Risikofaktoren und Entstehung sowie zu Früherkennungs- und Präventionsmöglichkeiten des Zervixkarzinoms zur Verfügung zu stellen. Die Projektgruppe mit derzeit 27 Mitgliedern aus 24 Mitgliedsorganisationen (siehe Anhang) will auf der Basis der aktuellen Evidenz eine realistische Vorstellung vom Gebärmutterhalskrebsrisiko und vom Nutzen wie auch von den Einschränkungen der aktuell verfügbaren primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen vermitteln.

Zu den in kritischen Veröffentlichungen und Stellungnahmen angesprochenen Punkten im Einzelnen:

Häufigkeit, Altersverteilung und Verlauf von Gebärmutterhalskrebs

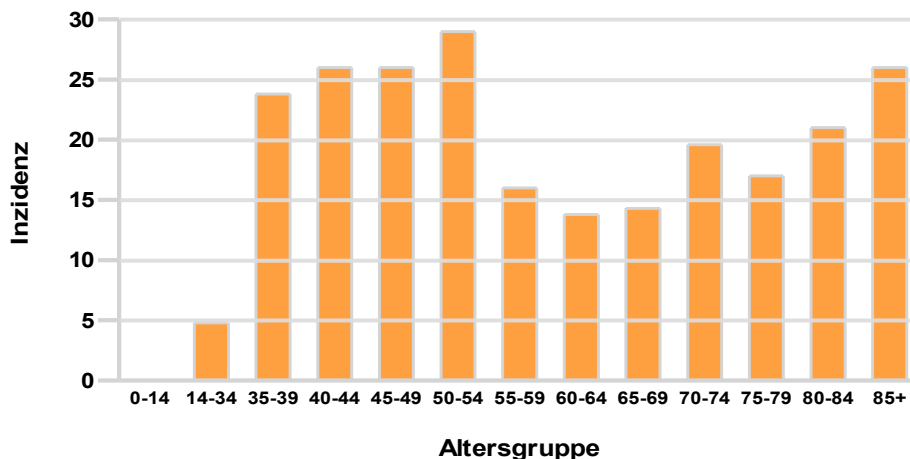
Tatsächlich zählt das Zervixkarzinom in Deutschland mit jährlich rund 6200 Neudiagnosen (insgesamt 3,0% aller Krebserkrankungen bei Frauen; Schätzungen für 2004, RKI 2008) und rund 1700 Todesfällen (1,7% aller Krebstodesfälle; amtliche Todesursachenstatistik 2002) nicht zu den häufigsten Krebserkrankungen und auch nicht zu den häufigsten Krebstodesursachen der Frau. In der Inzidenzstatistik steht es aktuell auf Rang 11. Dieser Ist-Zustand ist das Ergebnis eines wirksamen Früherkennungsprogramms. Vor dessen Einführung Anfang der 1970er Jahre war Gebärmutterhalskrebs nach Brustkrebs die zweithäufigste Krebskrankheit bei Frauen.

Allerdings sind auch heute noch im Vergleich zu den meisten anderen Krebskrankheiten überproportional viele jüngere Frauen betroffen – jährlich 23 bis 29 pro 100.000 in den Altersgruppen 35-39, 40-44, 45-49 und 50-54 Jahre (Abb.1) oder insgesamt 105 pro 100.000 (rund 1 von 1000) Frauen zwischen 35 und 54 (RKI 2008, Schätzungen für 2004). Unter 45 Jahren ist die Krankheit auch heute noch mit einer Inzidenz von absolut rund 1300-1400 pro Jahr (20% der Gesamtinzidenz) der zweithäufigste maligne Tumor bei Frauen (RKI 2008).

Schließlich geht die vergleichsweise niedrige Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs aufgrund einer wirksamen Früherkennung mit einer vielfach höheren Inzidenz an in der Früherkennung gefundenen Dysplasien einher, welche Folgeuntersuchungen und ggf. therapeutische Eingriffe bedingen. Verlässliche Zahlenangaben zur tatsächlichen Häufigkeit von Dysplasien in Deutschland sind nicht verfügbar. Die Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms ist eingreifend, die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nach den Daten des RKI 61%. Die im September 2007 publizierte EUROCARE 4-Studie errechnete für Deutschland bezogen auf das erwartete Überleben nicht an Zervixkarzinom erkrankter Frauen in der Gesamtbevölkerung eine alterskorrigierte relative 5-Jahres-Überlebensrate für 2000 bis 2002 diagnostizierte Patientinnen von nur 55% (Verdecchia et al. 2007). Es fällt daher schwer, diese Inzidenz und ihre Folgen mit dem Wort „nur“ zu belegen.

Abbildung 1

Schätzung Inzidenz in Deutschland 2004
Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen



Quelle:RKI 2008

ZERVITA

Verbreitung von HPV-Infektionen, natürlicher Verlauf und Zervixkarzinomrisiko

HPV-Infektionen sind weltweit verbreitet, allerdings mit geographischen Unterschieden hinsichtlich der Infektionsraten und der beteiligten Virustypen. Auch in verschiedenen Altersgruppen unterscheidet sich die Infektionshäufigkeit. Am häufigsten ist die Infektion generell in der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen. Hauptübertragungswege sind in den westlichen Ländern sexuelle Kontakte, so dass die HPV-Infektionsrate bei sexuell aktiven Menschen und in jüngeren Jahren am höchsten ist.

Einer aktuellen Metaanalyse von Studien zur Prävalenz von HPV-Infektionen bei Frauen mit normaler Zervixzytologie zufolge liegt die Infektionsrate zu einem gegebenen Zeitpunkt bei insgesamt etwa 10% (291 Mio. Frauen), in Westeuropa bei etwa 8% (de Sanjosé et al. 2007). Bei insgesamt zwei Drittel der Infektionen sind (auch) High-risk-HPV beteiligt (Clifford et al. 2005). Infektionen mit den karzinogenen High-risk-Typen HPV 16 und HPV 18 sind weltweit am häufigsten mit einem Anteil von 23 % bzw. 8% an allen Infektionen und einer Prävalenz von 2,5 bzw. 0,9% (de Sanjosé et al. 2007)¹. Die kumulative Prävalenz von Infektionen mit onkogenen HPV-Typen beträgt bis zum Alter von 50 Jahren bereits 80% (Smith et al. 2004, Castle et al 2005, Grainge et al 2005, Weaver 2006).

HPV 16 und 18 sind für etwa 70% aller Fälle von Zervixkarzinom verantwortlich².

In Westeuropa sind nach de Sanjosé et al. (2007) zu einem gegebenen Zeitpunkt rund 8 von 100 Frauen mit HPV infiziert, davon etwa 20-30% mit HPV 16 und 18 (1,6 bzw. 0,7%)³. Die Infektionsrate ist in der Altersgruppe unter 25 am höchsten – 23% in Europa⁴ – und nimmt dann stetig ab, um im höheren Alter nochmals anzusteigen. Eine Populations-basierte Prävalenzstudie in Dänemark (Kjær et al. 2008) ergab, dass sich HPV 16 in 4,8% der Abstriche mit normaler Zytologie nachweisen lässt, HPV 18 dagegen in nur 2,2% dieser Abstriche - weniger häufig als z.B. HPV 31, 51, 52, 68 (2,4-3,8%). In einer deutschen Studie im Routineclientel niedergelassener Gynäkologen waren die HPV Typen 16, 31, 52 und 51 die häufigsten bei Frauen mit zytologisch normalen Befunden – im Gegensatz zur Verteilung der HPV-Typen bei Frauen mit auffälligen Befunden (CIN 2+), wo die HPV-Typen 16, 45 und 58 vorherrschten (Klug et al. 2007). Scheint die allgemeine Prävalenz des HPV-Typs 18 geringer als andere Typen zu sein, so findet sich dieser Typ jedoch gemeinsam mit HPV-Typ 16 in 70% der Fälle in Zervixkarzinomen (HPV 16 zu 50% und HPV 18 zu 20%) (Munoz et al 2003).

Zudem verursachen andere, ebenfalls durch sexuellen Kontakt übertragene HPV-Typen, so genannte Low-risk-Typen, Genitalwarzen, ein häufiges und unangenehmes Problem, das dem Gesundheitssystem hohe Kosten verursacht – in den USA mehr als Zervixkarzinom-Screening und Behandlung von Zervixkarzinomen zusammen (Chesson 2004, Rambout et al. 2007). Rund 90% aller Genitalwarzen sind Folge der Infektion mit den HPV-Typen 6 und 11. Zumindest der tetravalente Impfstoff, der auch gegen HPV 6 und 11 immunisiert, kann zur Vorbeugung auch dieser Infektionsfolgen führen.

¹ Ein Drittel der Gesamtprävalenz und damit 97 Mio. Frauen weltweit zu einem gegebenen Zeitpunkt

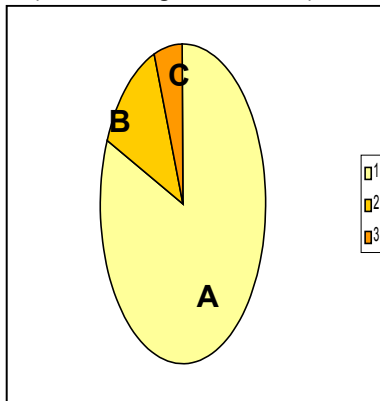
² Weltweit für etwa 350 000 der insgesamt knapp 500 000 Erkrankungen jährlich

³ Bezogen auf Deutschland wären das bei rund 42 Mio. Frauen (einschließlich Neugeborene) insgesamt 588 000 bzw. 294 000

⁴ Für Deutschland würde das etwa bei den insgesamt 2 406 000 Frauen zwischen 20 und 25 Jahren bedeuten, dass 553.380 mit HPV-infiziert sind, rund 30% (166.014) davon mit den karzinogenen HPV 16 und 18. (Abb.2).

Abbildung 2

Beispielsrechnung einer HPV Prävalenz bei 20 bis 25-jährigen Frauen in Deutschland
(2.4 Mio = ganzer Kreis)



A: Nicht infizierte Frauen (1.852.620)

B: Mit anderen HPV-Typen infizierte Frauen (387.366)

C: Mit HPV 16/18 infizierte Frauen (166.014)

Ausgangswert aus de Sanjose et al. 2007: 23% aller Frauen in Europa unter 25 Jahren

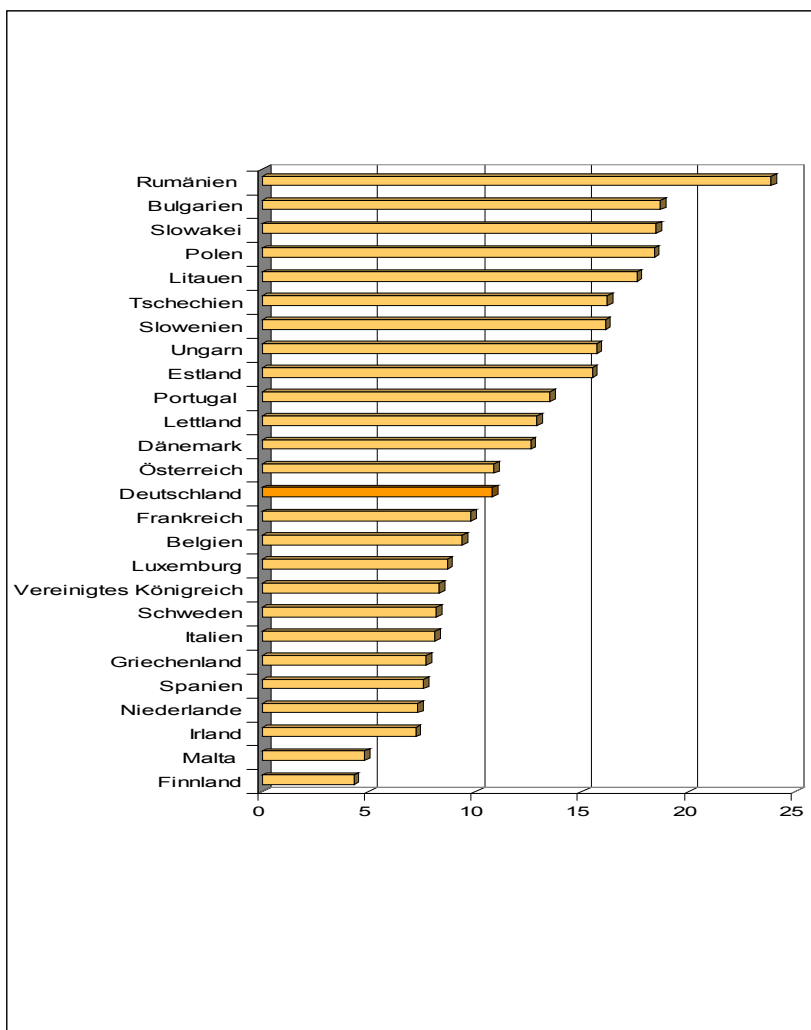
ZERVITA

Früherkennungsmöglichkeiten – Nutzen und Risiken

Seit Einführung der zytologischen Untersuchung von Zervixabstrichen zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorstufen (Pap-Test) ab dem Alter von 20 Jahren zu Beginn der 1970er Jahre ist die Inzidenz invasiver Karzinome in Deutschland um rund zwei Drittel zurückgegangen – von 38 auf 13 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen jährlich. Auch in anderen Ländern, die die Abstrichuntersuchung einführten, sind entsprechende Rückgänge zu verzeichnen. Der Pap-Test war damit eine sehr erfolgreiche und wirksame sekundärpräventive Maßnahme gegen das Zervixkarzinom. Ende der 1980er Jahre hat sich in Deutschland allerdings ein Plateau bezüglich der Inzidenz des Zervixkarzinoms eingestellt. Europaweit liegt die Neuerkrankungsrate in Deutschland im Mittelfeld (Globocan 2002).

Abbildung 3

Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in der Europäischen Union 2002
Neuerkrankungen pro 100.000 (Weltstandard)

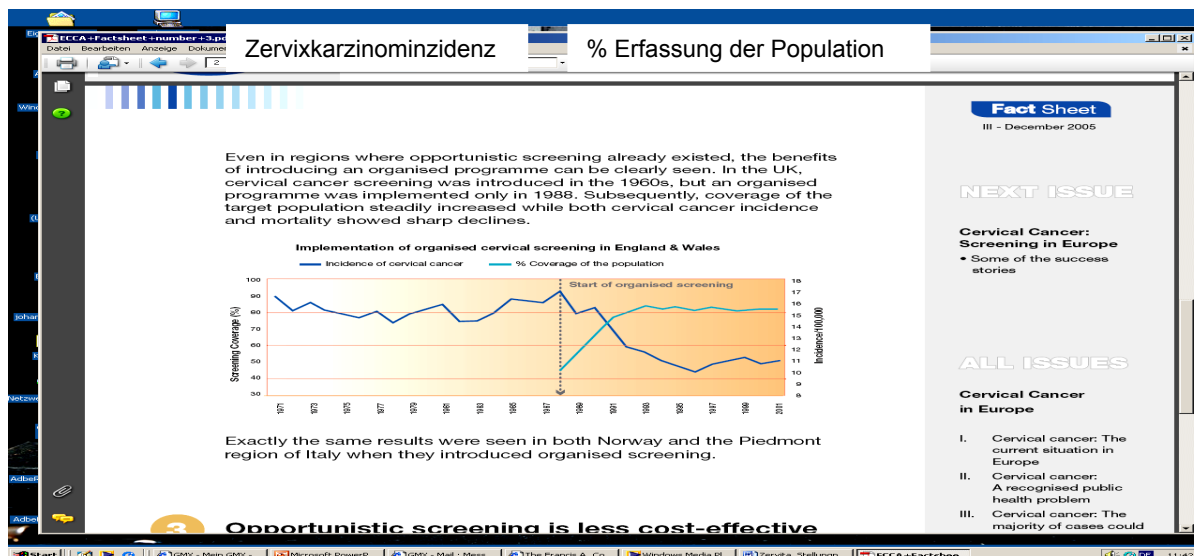


Quelle: GLOBOCAN-Schätzung 2002

ZERVITA

Wie Erfahrungen aus Ländern belegen, die ein opportunistisches, wie aktuell in Deutschland praktiziert, durch ein organisiertes Screening mit Einladungswesen und Qualitätssicherungsmaßnahmen ersetzt haben, lässt sich die verbleibende Inzidenz durch ein solches Programm mit Steigerung der Teilnehmerate im Idealfall nochmals halbieren. Dies hat sich etwa in UK gezeigt, wo ein organisiertes Programm 1988 eingeführt wurde (Abb.4). Für Deutschland würde dies bei entsprechender Umsetzung und einer Teilnehmerate von 80% und mehr die Chance auf Halbierung der Inzidenz auf jährlich 3000-3500 Neuerkrankungen bieten.

Abbildung 4.
Implementierung eines organisierten Zervix-Screenings in England und Wales:
Effekt auf die Zervixkarzinom-Inzidenz



Quelle: ECCA Dezember 2005

Es wird aber immer noch eine substantielle Zahl an Neuerkrankungen durch Unterdiagnose - aufgrund der im Mittel nur ca. 50%igen Testsensitivität, wobei die Spannweite der Angaben sehr groß ist (u.a. Cuzick et al. 2006; Nanda et al. 2000; McCrory et al. 1999) oder wegen Nichtteilnahme am Screening - und ebenfalls eine substantielle Zahl von Überdiagnosen und Übertherapien bleiben, die ihrerseits je nach Methode keineswegs ohne Folgen sind: Nachblutungen, Stenosen und bei der Konisation auch ein erheblich erhöhtes Risiko der Frühgeburt bei folgenden Schwangerschaften (Kyrgiou et al. 2006) (Tab.1). Zu berücksichtigen ist auch die psychische Belastung für die betroffenen Frauen. Zudem schützt die lokale Therapie nicht sicher vor HPV-Reinfektion, und auch eine Persistenz der zugrunde liegenden Infektion ist möglich (Soutter 2006, Gök 2007).

Tabelle 1

Komplikationen nach Konisation

(Manual Tumorzentrum München 2004, Leitlinie AGO 2008, Kyrgiou et al 2006)

Nachblutung	9%
Frühgeburtlichkeit	10-14%
Stenose	1-2%

Es ist richtig, dass ein großer Teil invasiver Karzinome bei Frauen gefunden wird, die nicht an der Abstrichuntersuchung teilgenommen haben, dennoch gibt es immer noch viele Zervixkarzinome bei Frauen, die in den 3-5 Jahren vor der Diagnose bei der Früherkennung waren.

Die Teilnahmerate an der Früherkennungsuntersuchung in Deutschland beträgt nur rund 50% (KBV 1999; Petry et al. 2003, Schneider et al. 2000). Angesichts der doch vorhandenen Schwächen des jetzigen Verfahrens, die auch bei organisiertem Screening nicht vollständig zu vermeiden wären, darf aber keinesfalls durch Sanktionen ein Zwang zur Teilnahme ausgeübt werden. Dies hat auch der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) im Juli 2007 so beschieden.

In Großbritannien hat das General Medical Council bereits 1998 ethische Leitlinien für die ärztliche Information und Aufklärung über Screeningmaßnahmen formuliert (<http://www.gmc-uk.org/guidance/current/library/consent.asp#screening>):

Screening ... von gesunden oder asymptomatischen Personen zur Entdeckung von genetischer Prädisposition oder Frühzeichen ... lebensbedrohlicher Erkrankungen kann ein wichtiges Instrument der effektiven Versorgung sein. Aber die damit verbundenen Unsicherheiten können erheblich sein, beispielsweise das Risiko falsch positiver oder falsch negativer Resultate.

Der Arzt muss sicherstellen, dass jeder, der überlegt, ob er einer Screening-Untersuchung zustimmen soll, eine informierte Entscheidung treffen kann. Der Arzt sollte so weit wie möglich sicherstellen, dass das Screening nicht gegen die Interessen des Individuums ist. Insbesondere muss sichergestellt werden, dass der im Einzelfall bestehende Informationsbedarf ermittelt und befriedigt wird.

Folgende Fragen sollten sorgfältig erklärt werden:

- Ziel des Screenings
- Wahrscheinlichkeit positiver und negativer Befunde und Möglichkeit falsch negativer oder falsch positiver Ergebnisse
- Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Screening
- Jegliche bedeutsamen medizinischen, sozialen oder finanziellen Implikationen des Screenings auf die jeweilige Erkrankung oder Veranlagung
- Follow-up-Strategien, einschließlich Verfügbarkeit von Beratungs- und Unterstützungsangeboten

Diese Grundsätze sind auch auf die Aufklärung zur HPV-Impfung anzuwenden. Auf dieser Basis können die Angesprochenen – bzw. ihre Eltern - frei entscheiden, ob der Nutzen nach ihren persönlichen Maßgaben die Risiken überwiegt. Die Projektgruppe Zervita bietet hierbei mit der Bereitstellung von wissenschaftlich abgesicherter und objektiver Information Unterstützung.

HPV-Impfung – die aktuellen Daten zu Sicherheit und Effektivität

Die HPV-Impfung bietet nach den bisher vorliegenden Daten (Follow-up von bis zu 6,4 Jahren) für Frauen, die zum Impfzeitpunkt nicht mit den karzinogenen HPV-Typen 16 und 18 infiziert sind, einen fast 100%igen Schutz vor Zervixdysplasien, die durch diese Typen induziert werden – als Vorstufe für die Entwicklung eines Karzinoms. Dies bestätigen u.a. die aktuell publizierte deutsche HPV-Impfleitlinie und ein systematischer Review von 6 randomisierten Studien mit über 40000 Frauen und Mädchen zwischen 15 und 26 Jahren zur Untersuchung der Wirksamkeit der Impfstoffe (Rambout et al. 2007, Pathirana et al. 2008, Harper D et al. 2007).

Die bereits zugelassenen tetravalenten (HPV 6,11,16 und 18) bzw. bivalenten (HPV 16 und 18) Impfstoffe, bestehend aus rekombinantem, nicht infektiösem Hüllprotein ohne virales Erbgut und mit Hilfsstoffen zur Steigerung der Immunogenität, sind nach

den bisher vorliegenden Daten als unbedenklich einzustufen. Auch dies ist Ergebnis des Reviews.

Die unerwünschten Wirkungen waren ganz überwiegend geringgradig ausgeprägt (Tab.2). Hauptsächlich kam es zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle- in erster Linie (80%) leichte bis mäßiggradige Schmerzen, Hautrötungen und Schwellungen in 20 bis 25%. Eine vorübergehende Temperaturerhöhung auf über 38 Grad entwickelte sich bei 3 bis 4 von 100 Geimpften nach den einzelnen Injektionen. Als schwerwiegend klassifizierte unerwünschte Ereignisse traten in Impf- **und** Plazebogruppen in unter 0,1% der Fälle auf (FDA 2008, EMEA 2007). Hinsichtlich des Risikos für Fehlgeburten oder kindliche Missbildungen zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen Impf- und Plazebogruppe. Ebenso wurde während des bisherigen Follow-up kein vermehrtes Auftreten chronischer Krankheiten beobachtet (Rambout et al. 2007). Die Studienkollektive werden aber auch in dieser Hinsicht weiter beobachtet. Gerade bei den unter 15-jährigen Mädchen, für die die Impfung besonders sinnvoll erscheint, fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit, da bei ihnen primär die Immunogenität der Vakzinen untersucht wurde. Kurzfristig war die Vakzine gut verträglich und führte zu einer 100%igen Serokonversion (Pedersen et al. 2007). Die bisherige Datenlage und Analogieschlüsse zu anderen Impfungen lassen Langzeitsicherheit der Impfstoffe erwarten.

Hinsichtlich der Effektivität der Impfung gegen HPV 16 und 18 in Bezug auf die definierten Studienendpunkte – Vermeidung von HPV 16 und 18-bedingten anhaltenden (persistenten) Infektionen und insbesondere höhergradigen Zellveränderungen (CIN II/III/Carcinoma in situ) - festigt sich die Datenlage zunehmend. Die mittlere Beobachtungszeit in den randomisierten Studien beträgt insgesamt 3 Jahre, in einer Studie bereits 5,5 Jahre (Gall et al. 2007) bzw. 6,4 Jahre (Harper et al. 2007). In diesem bisher überschauten Zeitraum hat die Impfung die Erwartungen in vollem Umfang erfüllt. Dies bestätigt der systematische Review der Studien (Rambout et al. 2007). Bei Frauen, die vor der Impfung negativ für HPV 16 und 18 getestet wurden und alle 3 Impfdosen erhielten, kam es in einem von 8301 Fällen, in der Plazebogruppe in 86 von 8268 Fällen zu einer höhergradigen Zellveränderung (CIN II und höher), eine Reduktion von etwa 1% auf 0,01%.

Die Impfstoffe beeinflussen jedoch nicht den Verlauf der Erkrankung bei bereits infizierten Frauen, zeigen also keinen therapeutischen Effekt: Die Viruselimination wird nicht beschleunigt (Hildesheim et al. 2007). Hier wird nach Möglichkeiten der Postinfektionsprophylaxe gesucht. Erste Hinweise, dass dies mit neuen Impfstoffen gelingen könnte, gibt es bereits (Kaufmann et al. 2007).

Nicht abschließend beantworten lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt die Frage, ob sich die bisherigen Ergebnisse tatsächlich in eine Reduktion der Inzidenz invasiver Zervixkarzinome übertragen, ob die Impfung also vor der Krebserkrankung schützt. Hochgradige Zellveränderungen – als obligate Krebsvorstufen - sind geeignete „Ersatzmarker“ für diesen Endpunkt, da ein 50-70%iges Risiko der Entwicklung des Karzinoms aus hochgradigen Zellveränderungen (Carcinoma in situ) in Studien belegt werden konnte (Hillemanns et al. 2004). In einer Studie mit der längsten Beobachtungsdauer von 30 Jahren waren 80% aller Ca in situ- Patientinnen an einem invasiven Zervixkarzinom erkrankt (Kottmeier 1961). Unbestritten ist, dass es ethisch nicht zu vertreten ist, das Zervixkarzinom heute als Studienendpunkt zu wählen.

Offen ist auch noch, wie lange der Impfschutz in vollem Umfang anhält. Hinweise auf einen über 5 Jahre hinaus anhaltenden Schutz lieferten allerdings Ergebnisse nach

einer erneuten Gabe des tetravalenten Impfstoffes nach 5 Jahren: Der „Antigen-Challenge“ führte innerhalb einer Woche zu einem Wiederanstieg der Antikörpertiter, der einen Monat nach der Verabreichung sogar noch über dem nach der dritten Impfdosis lag (Olsson et al. 2007). Auch legen Analogieschlüsse zu anderen Impfungen nahe, dass die Grundimmunisierung zu lang anhaltender Immunität führt.

Das vom AKF angeführte Argument, dass die Impfung gegen eine sehr seltene Folge einer sehr häufigen Infektion gerichtet ist, trifft auch für viele andere Impfungen zu, die vor seltenen Komplikationen häufiger Infektionen schützen. So kommt es nach einer Polio-Infektion in ca. 0,1-1% der Fälle zur paralytischen Polio mit 10% bleibenden Lähmungen, eine Maserninfektion geht in ca. 0,1% der Fälle mit einer postinfektiösen Enzephalitis einher, die in 10-20% tödlich endet (RKI, zu finden auf www.rki.de → Infektionskrankheiten A-Z).

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 55% - 61% (EUROCORE 4; Verdecchia et al. 2007, RKI 2006) ist das Zervixkarzinom bei wirksamer Früherkennung zwar eine seltene, aber dafür schwerwiegende und lebensbedrohliche Folge der HPV-Infektion.

Für ein Replacement von HPV 16 und 18 durch andere karzinogene Virustypen, das den präventiven Effekt der Impfung schmälern oder zunichte machen könnte, gibt es bisher keine zuverlässigen Anhaltspunkte, auch nicht aus virologischer Sicht.

Todesfälle nach HPV-Impfung - Keine Hinweise auf ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

Zwei Todesfälle in zeitlichem Zusammenhang zur HPV-Impfung haben in den vergangenen Monaten für Diskussionsstoff gesorgt: Eine 19-jährige Österreicherin war etwa drei Wochen, eine 17-jährige Deutsche einen Tag nach der Impfung verstorben. In beiden Fällen konnte die Todesursache bislang nicht festgestellt werden. Die Obduktionen erbrachten keinerlei Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), die zuständige Bundesbehörde für Sera und Impfstoffe, wertet den Tod der jungen Deutschen als "plötzlichen ungeklärten Todesfall", ähnlich wie der allgemein besser bekannte „plötzliche Kindstod“. Es ist bekannt, dass auch bei jungen Menschen Todesfälle mit ungeklärter Ursache vorkommen (<http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/am-infos-ablage/sik/2008-01-18-gardasil.html>). 2006 gab es in Deutschland in der Altersgruppe der 15-20 jährigen 58 Todesfälle unklarer Ursache - darunter 22 weibliche Personen. Die Gesamtzahl weiblicher Personen in dieser Altersgruppe betrug 2.32 Millionen. Angesichts der großen Anzahl bereits verabreichter Impfstoffdosen (2.1 Millionen Impfdosen; ca. 700.000 Geimpfte) müssten rein statistisch 5-7 Todesfälle im rein zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftreten; anhand dieser Modellrechnung sind demnach weitere zu erwarten.

Bei den Todesfällen handelt es sich nach bisherigen Erkenntnissen um einen zufälligen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Tod der beiden Frauen. Die Ereignisse ändern nichts an der bisherigen Einschätzung zur Sicherheit der HPV-Impfung. Auch die europäische Arzneimittelkommission (EMA) sieht derzeit keinen Anlass, die Nutzen-Risiko-Bewertung zu revidieren (http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/Gardasil_press_release.pdf). Es gelten daher weiterhin die in der Fachinformation aufgeführten Angaben zur Sicherheit der Impfung (EMA EPARs Gardasil und Cervarix). Die Impfeempfehlung bleibt bestehen, zumal sich das Potenzial der Impfstoffe zur

Verhinderung einer großen Zahl der Fälle von Gebärmutterhalskrebs und deren Vorstufen auch während zunehmend längerer Beobachtungszeit der Frauen in den Impfstudien immer weiter bestätigt.

Guillain-Barré-Syndrom und andere schwere Nervenstörungen in zeitlichem Zusammenhang mit der HPV-Impfung

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) bezeichnet eine chronische Polyneuritis. Diese Erkrankung ist die häufigste Ursache akut auftretender symmetrischer Lähmungen in der westlichen Welt. Schätzungen zufolge, tritt GBS bei etwa 1-2 von 100.000 Personen pro Jahr auf. Es handelt sich um eine entzündliche Erkrankung der zentralen Nervenwurzeln des Rückenmarks und der peripheren Nerven mit aufsteigenden Lähmungserscheinungen an Armen und Beinen bis hin zur Lähmung der Atemmuskulatur. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1000 bis 1500 Menschen daran. Als Ursache wird eine Autoimmunreaktion vermutet. Für die Entwicklung eines GBS nach einer Infektion bzw. Impfung wird ein Zeitintervall von fünf Tagen bis sechs Wochen als plausibel angesehen.

Seit der Zulassung von Gardasil® in Europa am 20. September 2006 bis einschließlich 31. Januar 2008 sind dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) weltweit insgesamt 35 Verdachtsfälle eines GBS zur Kenntnis gelangt, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen. In den USA wurden der zuständigen Behörde "Center for Disease Control and Prevention (CDC)" etwa 13 Verdachtsfälle von GBS nach der HPV-Impfung gemeldet. Verkauft wurden bis zu diesem Zeitpunkt in den USA etwa 7 Millionen Impfdosen. Von den 13 gemeldeten GBS-Fällen konnte nach Angaben des CDC aber in nur zwei Fällen tatsächlich ein GBS diagnostiziert werden. In sechs Fällen wurde parallel zur HPV-Impfung auch ein Impfstoff gegen Meningokokken und Meningitis verabreicht, wobei ein Zusammenhang des GBS mit Letzterem nicht ausgeschlossen wird (<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/downloads/hpv-gardasil-gbs.pdf>).

Der derzeitige Sachverhalt ändert nichts an der bisherigen Einschätzung der Nebenwirkungen der HPV-Impfung. Nach Meinung der europäischen Arzneimittelkommission (EMA) überwiegt der Nutzen der Impfung weiterhin die Risiken. Es gelten daher weiterhin die in der Fachinformation (Produktinformation für Ärzte) aufgeführten Informationen. Die Impfung gilt nach wie vor als sehr sicher und nebenwirkungsarm.

Kosteneffektivität

Ein weiterer Kritikpunkt sind die Kosten, die bei systematischer Durchimpfung der angesprochenen Mädchenjahrgänge (12 bis 17 Jahre) entstehen würden: geschätzte rund 200 Mio. Euro jährlich zu Beginn der Impfperiode (allerdings würden die Kosten in Folge sinken, da in der Anfangsphase alle Jahrgänge von 12 bis 17 gleichzeitig geimpft werden/wurden, im Folgenden dann jedoch immer nur diejenigen Mädchen, die das für die Impfung empfohlene Alter gerade erreichen). Vergleichbare Kosten würde allerdings auch der Auf- und Ausbau eines organisierten Screenings nach dem Vorbild des Mammographiescreenings verursachen. In den USA vor der Zulassungserteilung aufgestellte Kalkulationen sprechen, vorbehaltlich aller Unsicherheitsfaktoren, für Kosteneffektivität einer Impfung aller Mädchen und Screening alle 4 Jahre (Newall et al. 2007). Eine aktuelle Modellrechnung, die von

der Impfung 12-jähriger Mädchen ausgeht, kommt zu dem Schluss, dass im Fall lebenslanger Immunität 11 Mädchen geimpft werden müssten, um einen Fall von Genitalwarzen zu vermeiden, und 120, um eine Erkrankung an Zervixkarzinom zu vermeiden – was weit unter der „number needed to vaccinate“ für Influenza (NNV 5000) oder gar Varizellen (NNV 34000) liegt, um einen Todesfall durch diese Infektionen zu vermeiden (Hillemanns et al. 2007).

Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass sich angesichts des weiterhin erforderlichen Pap-Tests zur Früherkennung von durch andere HPV-Typen als 16 und 18 verursachten Krebsvorstufen die Kosten beider Maßnahmen addieren. Jedoch wäre zu erwarten, dass die bei effektiver Impfung resultierende deutliche Verringerung zervikaler Läsionen die Kosten für Abklärung und Behandlung auf dieser Seite senkt. Die Kosten für das Management von Pap III- und IV-Läsionen betragen in Deutschland jährlich rund 125 Mio. Euro (Frank et al. 2005: DIMDI HTA-Bericht, Statistisches Bundesamt 2004, Petry et al. 2003) plus die Kosten für Behandlung und Nachsorge von Karzinomen. Bei Berücksichtigung von volkswirtschaftlichen Verlusten durch Ausfall von Arbeitszeiten summierten sich die Kosten auf mehr als 300 Millionen Euro, ganz zu schweigen von den materiell nicht zu beziffernden Sorgen und Ängsten der betroffenen Frauen bis zur vollständigen Abklärung der Befunde (Petry et al. 2007).

Die Hoffnung auch von ZERVITA richtet sich einerseits auf polyvalente Impfstoffe gegen ein größeres Panel karzinogener HPV-Typen. Hier ist die Entwicklungsarbeit bereits im Gange. Andererseits könnte sich auch durch Anpassung der Screeningstrategien mit verlängerten Intervallen und Integration der Testung auf HPV-Infektion eine Optimierung mit Kostenreduktion erreichen lassen.

Zusammenfassung

ZERVITA stimmt zu, dass die weitere wissenschaftliche Begleitung der HPV-Impfung unabdingbar ist. Die noch unbeantworteten Fragen - besonders die Effektivität der Impfung hinsichtlich der Vermeidung von Karzinomen, die Dauer des Impfschutzes, die Langzeitsicherheit insbesondere bei jungen Mädchen und bei bereits infizierten Frauen wie auch die des möglichen Replacements - müssen in sorgfältigem Follow-up geklärt werden. Die Impfstudien sehen eine Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren vor.

Für Deutschland sind bisher keine Mechanismen implementiert, die eine Evaluation der durchgeführten HPV-Impfungen erlauben. Eine Dokumentation von Impfungen und künftigen Läsionen wäre dazu nötig. Solange das nicht erfolgt, können wir auch in Zukunft keinerlei Aussagen über Effektivität oder Effizienz der Impfung treffen.

Trotz der offenen Fragen unterstützt ZERVITA die Anwendung der HPV-Impfung und fordert gleichzeitig die objektive, fundierte und ausgewogene Information der Bevölkerung über Nutzen und Einschränkungen der Impfung sowie über bestehende Unsicherheiten. Insbesondere muss die Information deutlich vermitteln, dass die Impfung die Früherkennungsuntersuchung nicht ersetzen kann. Wesentlich für die Entscheidung für oder gegen eine Inanspruchnahme präventiver Maßnahmen ist auch, dass die potenziellen Nutzer ihr Grundrisiko bezüglich des zu vermeidenden Ereignisses einschätzen können - nur so lässt sich eine Vorstellung vom möglichen Nutzen einer präventiven Maßnahme vermitteln.

Bei allen breit eingesetzten primärpräventiven Maßnahmen wie Schutzimpfungen und auch bei Screeningmaßnahmen besteht das Problem der Diskrepanz zwischen individuellem und populationsbezogenem Nutzen und der Möglichkeit des Überwiegens von Nachteilen beim Einzelnen. Deshalb sind solche Maßnahmen nur auf der Basis eines informierten Einverständnisses nach verständlicher und nachvollziehbarer Information und Aufklärung zulässig. Keinesfalls darf durch einseitige Informationen Druck auf die Bevölkerung ausgeübt werden, unrealistische Erwartungen, aber auch unbegründete Ängste dürfen nicht geweckt werden. Die adäquate und zielgruppenangepasste Risikokommunikation ist hier außerordentlich wichtig. Im Bereich der Kommunikation von Nutzen und Risiken sind Verbesserungen möglich. Dies ist die originäre Aufgabe von ZERVITA, welche die Projektgruppe jetzt und in Zukunft leisten wird.

Literatur

Castle PE et al (2005) A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Inf Dis* 191:1808-16

Chesson HW et al. (2004) The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 36(1):11-9. Review

Clifford GM et al (2005) Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 366(9490):991-8

Cuzick J et al (2006) Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 119(5):1095-1101

de Sanjosé S et al (2007) human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7(7):453-9

EMA: EPAR Gardasil: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306de1.pdf>

EMA: EPAR Cervarix: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-de1.pdf>

FDA 2008: <http://www.fda.gov/cber/label/gardasilLB.pdf>

Frank W et al (2005) Pap-Test zur Früherkennung auf Zervixkarzinom. DIMDI 2005 http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta110_bericht_de.pdf

Gall SA et al (2007) Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP AS04 candidate vaccine. AACR, Abstract 4900

Garland SM et al (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 356(19):1928-43.

General Medical Council UK: <http://www.gmc-uk.org/guidance/current/library/consent.asp#screening>
Zugriff 29.4.2008

Gök et al. (2007) HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. **Gynecol Oncol.** **104(2):273-5.**

Grainge MJ et al (2005) Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis* 11:1680-5

Harper DM 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(9447):1757-65

Harper DM et al (2007) Sustained Immunogenicity and High Efficacy Against HPV-16/18 Related Cervical Neoplasia: Long-Term Follow Up Through 6.4 Years in Women Vaccinated with Cervarix™. Late-Breaking Abstract I; Society of Gynecologic Oncologists (SGO) 2008 Annual Meeting on Women's Cancer.

Hildesheim A et al (2007) Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 298(7):743-53

Hillemanns P, Dannecker C (2004) Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie. MANUAL Zervixkarzinom. Tumorzentrum München
http://tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/839_Manual_Zervixkarzinom.pdf

Hillemanns, P et al. Potentielle epidemiologische und ökonomische Auswirkungen einer HPV (6,11,16,18)-Impfung in Deutschland: Ergebnisse einer Markov-Modellierung; Abstract zum

15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V., 10. bis 12. Mai 2007, Basel

Kaufmann AM et al (2007) Vaccination trial with HPV1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3). Int J Cancer Published Online: 23 Aug 2007 DOI: 10.1002/ijc.23022

Kassenärztliche Bundesvereinigung. Beteiligung an den Früherkennungsuntersuchungen in der GKV seit 1972. Grunddaten zur vertragsärztlichen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Fachbereich Bedarfsplanung und Bundesarztregister, 1999

Kjær SK et al. (2008) Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. Int J cancer (in press)

Klug S.J., Hukelmann M., Hollwitz B., Düzenli N., Schopp B., Petry K.-U., Iftner T. (2007) Prevalence of Human Papillomavirus in Cytological Screened Women in Germany. Journal of Medical Virology 79: 616-625

Kottmeier HL (1961) Evolution et traitement des epithelomas. Rev.Fr.Gynec.Obstet. 56 :821

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006; 367: 489-498

McCrary D, Matchar D (1999) Evaluation of cervical cytology – systematic review. Technology Assessment Report. Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) www.ahrq.gov

Munoz N et al (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 348: 518-527

Nanda K et al (2000) Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2000;132:810-819

Newall et al. (2007) Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. Lancet Infect Dis 7(4):289-96

Olsson SE 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 25:4931-39

Pathirana D, für das HPV Management Forum. S3 – Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien. Chemotherapie Journal, (August 2008)

Pedersen C et al (2007) Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. J Adolesc Health40(6):564-71

Petry KU et al (2003) Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. Br J Cancer 88(10):1570-7

Petry KU et al (2007) Direkte und indirekte Kostenbewertungen HPV-assoziiertes Erkrankungen (Genitalwarzen und zervikale Läsionen) in Deutschland. 15 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Basel, Poster P68.

Rambout L et al (2007) Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. CMAJ 177(5):469-79 <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/177/5/469>

RKI - Robert Koch-Institut/Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2003-2004 – Häufigkeiten und Trends, 6. Aufl. 2008; zu finden unter <http://www.rki.de>

Sawaya GF et al (2007) HPV vaccination – more answers, more questions. N Engl J Med 356 (19):1991-1993

Schneider A et al (2000) Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. Int J Cancer 89(6):529-34

Smith EM et al (2004) Persistent HPV infection in postmenopausal age women. Int J Gynecol Obstet 87:131-37

Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T (2006) Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. Int J Can **118(8):2048-5**

Syrjänen K et al (1990) Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. Sex Transm Dis 17(1):15-9

Verdecchia A et al (2007) Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. Lancet Oncol 8:784-96

Weaver BA (2006) Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. J Am Osteopath Assoc 106(3 Suppl 1):S2-8

Mitglieder und zugehörige Mitgliederorganisationen

1	Prof. Dr.	Nikolaus	Becker	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)
2	Prof. Dr.	Matthias	Beckmann	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO)
3	Prof. Dr.	Reinhard	Bollmann	Berufsverband Deutscher Pathologen
4	Prof. Dr.	Rüdiger	Braun	Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie (BÄMI)
5	Dr.	Sara	Brucker	Institut für Frauengesundheit Baden-Württemberg (IFG)
6	Dr.	Michael	Büttcher	Deutsche Akademie für Kinder und Jugendmedizin (DAKJ)
7	Dr.	Ingolf	Dürr	Deutsches Grünes Kreuz e.V., Projektleitung AG Zervixkarzinom
8		Andrea	Gaisser	DKFZ Heidelberg, Krebsinformationsdienst
9	Dr.	Hans-Joachim	Gebest	DFKZ Heidelberg, Leiter des Krebsinformationsdienst
10	Dr.	Gisela	Gille	Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung der Frau e.V. (ÄGGF)

11	Prof. Dr.	Lutz	Gissmann	DFKZ Heidelberg, ATV – Angewandte Tumorstudiologie
12	Prof. Dr.	Gerd	Gross	Deutsche STD-Gesellschaft
13	Dr.	Werner	Harlfinger	Berufsverband der Frauenärzte e. V.
14	Prof. Dr.	Ulrich	Heininger	Deutsche Akademie f. Kinder u. Jugendmedizin (DAKJ)
15	Prof. Dr.	Peter	Hillemanns	Deutsche Krebsgesellschaft
16	Prof. Dr.	Thomas	Iftner	Institut für Frauengesundheit Baden-Württemberg (IFG)
17	Dr.	Bodo	Jordan	Arbeitsgemeinschaft zytol. tätiger Ärzte in Deutschland e.V. (AZÄD)
18	PD Dr.	Andreas M.	Kaufmann	HPV Management Forum
19	Dr.	Stefanie	Klug	Deutsche Gesellschaft für Med. Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (IMBEI Mainz)
20	Dr.	Martin	Löning	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
21	Prof. Dr.	Elisabeth	Merkle	Deutsches Grünes Kreuz e.V., Sprecherin Sektion Frauengesundheit, Gynäk. Fortbildungsverein e.V.
22	Prof. Dr.	Hans-Friedrich	Nauth	Deutsche Gesellschaft für Zytologie
23	Prof. Dr.	Karl-Ulrich	Petry	Klinikum Wolfsburg
24	Dr.	Manfred	Steiner	Berufsverband der Frauenärzte e. V.
25	PD Dr.	Hans-Joachim	Wagner	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
26	Prof. Dr.	Diethelm	Wallwiener	Institut für Frauengesundheit Baden-Württemberg (IFG); Deutsche Krebshilfe
27	Prof. Dr.	Adolf	Windorfer	Deutscher Verein zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV)