



Besser als befürchtet? Die HPV-Impfung auf dem Prüfstand



pro familia Fachtagung in Kooperation
mit dem Nationalen Netzwerk Frauen
und Gesundheit

18. November 2012 in Berlin



Impressum



pro familia Bundesverband
Stresemannallee 3
60596 Frankfurt am Main

E-Mail: info@profamilia.de
www.profamilia.de/Publikationen
© 2013

Titelfoto: © spline_x - Fotolia.com





Wie wirksam ist die HPV-Impfung und für wen? Aktuelle Daten- und Studienlage zu Nutzen und Wirksamkeit der HPV-Impfung und der Gebärmutterhalskrebsfrüherkennung

Ingrid Mühlhauser

Ich möchte im Folgenden die aktuelle Studienlage zu Gebärmutterhalsfrüherkennung und HPV-Impfung kurz umreißen, ohne das inzwischen sehr umfangreiche Gebiet in diesem Rahmen vollständig abstecken zu können.

Das in Deutschland implementierte Screeningprogramm für Gebärmutterhalskrebs wendet sich einmal jährlich an Frauen ab 20 Jahren. Problematisch ist, dass das Programm nicht qualitätsgesichert ist. Zudem haben wir in Deutschland eine hohe Rate an operativen Eingriffen, die schlecht dokumentiert sind. Die vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) im Januar 2008 herausgegebene Leitlinie für die HPV-Impfung fordert als minimalen Standard für die Einführung der Impfung eine Dokumentation des Anteils der Personen, die geimpft werden, ein Monitoring der Nebenwirkungen der Impfung und eine Überwachung der Auswirkungen auf die Krebsvorstufen und außerdem eine Qualitätssicherung der Krebsfrüherkennung, die in Deutschland, wie gesagt, nicht durchgeführt wird.

Es existiert keine für den europäischen Raum relevante randomisiert kontrollierte Studie zum Screening mit dem PAP-Test auf Zervixkarzinom (es gibt nur eine Studie aus Indien). Folglich ist die Datenlage in diesem Bereich sehr schlecht. Im arzneitelegramm wurden 2008 die spärlichen Daten zusammengestellt (Mühlhauser/Filz 2008): bei 100.000 Frauen ist pro Jahr ohne Screening mit 40 Karzinomen zu rechnen,

von denen durch das Screening 25 vermieden werden können. Damit ergeben sich ohne Screening pro 100.000 Frauen sechs Todesfälle, mit Screening nur drei, schätzungsweise 39.000 durchgeführte PAP-Tests, 1.200 verdächtige Befunde und 130 bis 600 operative Eingriffe (hier ist die Datenlage extrem unsicher).

Zu den möglichen Komplikationen in der Schwangerschaft nach Konisation wurden 2006 und 2008 Daten publiziert (Kyrgiou et al. 2006; Arbyn et al. 2008), die allerdings alle aus Beobachtungsstudien stammen, die üblicherweise für Verzerrungen recht anfällig sind. Eine in diesem Jahr in England publizierte Studie hat deutlich weniger Komplikationen nach Konisation festgestellt als die früheren Studien, was vielleicht auch mit der guten Qualitätssicherung des Screenings in England zusammenhängt (Castanon et al. 2012).

Es folgt ein kurzer Überblick über neue Studien zur HPV-Impfung in Hinsicht auf die Frage, welchen nachweisbaren Nutzen diese Impfung hat.

Die Häufigkeit von Krebserkrankungen lässt sich aus dem Krebsregister und Daten der Krebsgesellschaft Deutschland ablesen. Sie beträgt bei 100.000 Frauen pro Jahr in Deutschland insgesamt 350 Fälle, davon betreffen ca. 20 Fälle Krebsarten, die mit dem HPV-Virus assoziiert werden.¹ Von diesen Daten ausgehend kann die HPV-Impfung aus der Individualperspektive folgende Verminderung von Krankheitsfällen im Bereich Gebärmutterhalskrebs bewirken: ohne Impfung werden von 1.000 Frauen etwa zehn an Gebärmutterhalskrebs

1 10 Fälle Gebärmutterhals, 3 Vulva, 2 Anus, 6 Mund und Rachen. Dagegen alleine 124 Fälle von Brustkrebs, 18 Gebärmutterkörper und 12 Eierstöcke (altersstandardisiert nach Europastandard).

erkranken und drei versterben, mit Impfung werden nur drei Frauen erkranken und eine wird sterben – sofern die Früherkennung in Anspruch genommen wird und die Impfung die Zahl der Krebserkrankungen tatsächlich um 70 Prozent reduziert.

Für die Nutzen-Schaden-Beurteilung aus der Public Health Perspektive beziehe ich mich auf die randomisiert kontrollierten Studien zu den HPV-Impfstoffen (vgl. die Zusammenstellung in: STIKO 2009). Es gibt sehr gute Studien zur HPV-Impfung. Schon 2008 lagen die FUTURE I und II Studien zum Impfstoff Gardasil® vor, die zeigten, dass die Impfung eindeutig wirksam ist, indem sie bei den angezielten Viren vor Infektionen schützt. Die FUTURE II Studie kam zu dem Schluss, dass die Impfung die Krebsvorstufen (CIN 2 und 3) bei Frauen, die vor der Impfung nicht mit HPV 16 und 18 infiziert waren, insgesamt (also einschließlich der von anderen Virentypen ausgelösten CIN) um 27 Prozent reduziert.

2010 wurde eine gemeinsame Auswertung der FUTURE I und II Studie publiziert (Muñoz et al. 2010), die eine Gruppe von 17.622 Frauen und eine mittlere Beobachtungszeit von 2,6 Jahren umfasste. Innerhalb einer Population, die zu Studienbeginn für 14 HPV-Typen negativ war, errechnete diese Zusammenstellung, dass es mit HPV-Impfung zu 1,7 Läsionen auf 100 Frauenjahre kommt, ohne HPV-Impfung auf 2,4 (für die Ergebnisse s. Tab. 1). Auch bei Genitalwarzen konnte eine Wirksamkeit festgestellt werden. Die relativen Unterschiede verringern sich allerdings in der Intention-to-treat-Gruppe, die auch Frauen einschließt, die bereits eine Infektion hatten (mit HPV-Impfung: 3,4 Läsionen pro 100 Frauenjahre, ohne 4,2).

Tabelle 1: FUTURE I + II (Gardasil®) – Alle HPV-Typen, nach Daten aus: Muñoz et al. 2010

Population negativ für 14 HPV-Typen	HPV-Impfung Zahl/100 Frauenjahre	Placebo-Impfung Zahl/100 Frauenjahre
Alle CIN	1,7	2,4
CIN 3 oder AIS	0,2	0,4
PAP Test pathologisch	6,7	8,0
Kolposkopie	5,5	6,8
Biopsie der Zervix	4,6	5,9
Operative Behandlung	0,8	1,4
Genitalwarzen	0,4	1,4
Maßnahmen bei Genitalwarzen	1,5	2,7

Insgesamt fällt in den FUTURE-Studien eine hohe Rate an operativen Eingriffen auf. Die Zahl der Eingriffe in Deutschland über alle Altersgruppen wird pro Jahr auf 130 bis 600 bei 100.000 Frauen geschätzt, in den FUTURE-Studien waren es innerhalb der HPV-Impfgruppe 1.970 Eingriffe, in der Placebo-Gruppe 2.560 bezogen auf 100.000 Frauen pro Jahr. Hier muss auch bedacht werden, dass die Studien sehr junge Frauen fokussierten, die üblicherweise gar nicht ins Screening fallen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf reale Versorgungsbedingungen muss daher kritisch reflektiert werden.

Eine weitere Studie, die PATRICIA-Studie, untersuchte die Wirksamkeit des Impfstoffs Cervarix®. An der Studie nahmen 18.729 Frauen zwischen 15 und 25 Jahren teil. Frauen, bei denen bereits eine Kolposkopie oder Eingriffe an der Zervix vorgenommen worden waren, wurden nicht in die Studie aufgenommen. 2009 und 2011 erschienen Studienauswertungen (Paavonen et al. 2009; Lehtinen et al. 2012). Innerhalb der Gruppe der vorher nicht Infizierten liegt die Wirksamkeit der Impfung nach dieser Studie bei annähernd 100 Prozent in Bezug auf von HPV 16 und 18 ausgelöste Läsionen, in der Gesamtgruppe bei 50 bis 60 Prozent. Diese hohe Wirksamkeit sinkt entsprechend, wenn man die Läsionen einbezieht, die von anderen HPV-Typen ausgelöst werden.

Wiederum wurde in der Gesamtgruppe eine sehr hohe Zahl an Kolposkopien vorgenommen. Innerhalb der TVC-naiven Impfgruppe wurden in einem Zeitraum von vier Jahren 12,3 Prozent zu einer Kolposkopie überwiesen, innerhalb der Kontrollgruppe 17,1 Prozent. Bei der Gesamtpopulation lag die Rate sogar bei 18,8 Prozent in der Impfgruppe und 21,9 Prozent in der Kontrollgruppe.

Die FUTURE III Studie fokussierte die Frage, ob eine Impfung älterer Frauen sinnvoll ist. An der Studie nahmen 3.819 Frauen zwischen 24 und 45 Jahren teil, wobei die teilnehmenden Frauen keine Genitalwarzen sowie Erkrankungen bzw. Biopsien oder chirurgische Eingriffe an der Zervix in den letzten fünf Jahren hatten. Der kombinierte Endpunkt dieser Studie war eine persistierende Infektion (also noch kein Krankheitswert) oder eine äußere Genitalläsion. Zwischen- bzw. Endauswertung erschienen 2009 und 2011 (Muñoz et al. 2009; Castellsagué et al. 2011). Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte auf höhergradige Zervixdysplasien (CIN 2+). Aufgrund dieser Daten lehnte die US-amerikanische FDA eine Ausdehnung der Indikation des Impfstoffes auf Frauen bis 45 Jahre ab. Dort muss der Anbieter zudem in der Produktinformation ausdrücklich auf den fehlenden Nutzen in dieser Altersgruppe hinweisen (arznei-telegramm 2011).





Eine Studie zur Wirksamkeit von Cervarix® gegen den vergleichsweise sehr seltenen Anal-Krebs wurde in Costa Rica durchgeführt (Kreimer et al. 2011). 4.210 Frauen zwischen 18 und 25 Jahren wurden geimpft. Nach vier Jahren wurde ein Abstrich aus dem Analkanal entnommen und untersucht. Der Nachweis von HPV 16 und 18 konnte in der Gesamtgruppe um 60 Prozent reduziert werden, in der bei Untersuchungsbeginn naiven Gruppe um 80 Prozent.

Es gibt auch einige Studien zur Wirksamkeit der Impfung gegen HPV 6, 11, 16 und 18 bei Männern. In einer Studie wurden 4.065 gesunde Männer zwischen 16 und 26 Jahren im Mittel über 2,4 Jahre beobachtet (Giuliano et al. 2011). Der Schutzeffekt gegen Genitalwarzen lag bei 62 bis 89 Prozent je nach Population. Ein Einfluss auf die sehr selten auftretenden PIN (penilen, perinealen und perianalen intraepithelialen Neoplasien) konnte nicht festgestellt werden. Zudem sind die ohnehin sehr seltenen Peniskarzinome nur in 40 bis 50 Prozent der Fälle mit onkogenem HPV assoziiert.

In Australien gibt es seit 2007 ein nationales Impfprogramm mit Gardasil® für 12- bis 13-jährige Mädchen. Die Beobachtungen ergeben Hinweise für die Abnahme von Genitalwarzen und höhergradigen Dysplasien (CIN 2+) bei unter 18-Jährigen, allerdings nicht bei 18 bis 20- oder 20 bis 30-Jährigen und keine Abnahme von CIN 1 (Donovan et al. 2011; Brotherton et al. 2011).

Es gibt bislang keine direkten Vergleiche auf klinisch relevante Endpunkte zwischen Gardasil® und Cervarix®. Ein nonavalenter HPV-Impfstoff ist in der Entwicklung (Van de Velde et al. 2012).

Insgesamt sind HPV-Impfungen wirksam gegen die HPV-Infektion und assoziierte Läsionen (einschließlich Genitalwarzen) durch HPV-Stämme, gegen die geimpft wurde, sofern zuvor keine Infektion mit diesen HPV-Stämmen vorlag. Bei jungen Frauen (überwiegend unter 18 Jahren sowie bis 25 Jahren) bewirkt die Impfung eine Reduzierung von diagnostischen und therapeutischen Eingriffen. Bei älteren Frauen ist jedoch weder eine Reduzierung der klinisch relevanten Läsionen noch der therapeutischen Eingriffe nachweisbar.

Nicht geklärt sind bislang die Langzeitwirksamkeit der Impfung und die Notwendigkeit von Auffrischungsimpfungen. Die Reduzierung von Krebserkrankungen durch die Impfung konnte ebenfalls bislang nicht nachgewiesen werden. Weiterhin ist der Nutzen der Impfung für Männer ungeklärt und wie sich eine Impfung von Männern auf die Krankheitslast der Frauen auswirkt. Auch die Bedeutung der Kreuzprotektion ist noch zu klären. ■

Literatur:

Arbyn, M. et al. (2008): Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis, in: *BMI*, Sep 18, 337: a1284

arznei-telegramm (2011): HPV-Impfung. Aktueller Kenntnisstand, in: *arznei-telegramm*, 42, 11, 95-7

Brotherton JM. et al. (2011): Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study, in: *Lancet*, Jun 18, 377(9783), 2085-92

Castellsagué, X. et al. (2011): End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age, in: *Br J Cancer*, Jun 28, 105(1), 28-37

Castenon, A. et al. (2012): Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study, in: *BMI*, Aug 16, 345, e5174

Donovan, B. et al. (2011): Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data, in: *Lancet Infect Dis*, Jan, 11(1), 39-44

Giuliano, AR. et al. (2011): Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males, in: *N Engl J Med*, Feb 3, 364(5), 401-11

Kreimer, AR. (2011): Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial, in: *Lancet Oncol*, Sep, 12(9), 862-70

Kyrgiou, M. et al. (2006): Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis, in: *Lancet*, Feb 11, 367(9509), 489-98

Lehtinen, M. et al. (2012): Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial, in: *Lancet Oncol*, Jan, 13(1), 89-99

Mühlhauser, I./Fitz, M. (2008): Screening auf Zervixkarzinom – Informationen zur Beratung von Frauen, in: *arznei-telegramm*, 39, 3 (Sonderbeilage), 29-38

Muñoz, N. et al. (2009): Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial, in: *Lancet*, Jun 6, 373(9679), 1949-57

Muñoz, N. et al. (2010): Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women, in: *J Natl Cancer Inst*, Mar 3, 102(5), 325-39

Paavonen, J. et al. (2009): 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, in: *Lancet*, Jul 25, 374(9686), 301-14

STIKO (2009): Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO, in: *Epidemiologisches Bulletin*, 32, 319-28

Van de Velde, N. et al. (2012): Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis, in: *J Natl Cancer Inst*, Nov 21, 104(22), 1712-23



Die Manifest-Gruppe – Was sie wollte, was sie erreicht hat

Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser

Im März 2007 empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut eine Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV) für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Am 25. November 2008 erschien als Reaktion auf diese Impfempfehlung eine Stellungnahme einer Gruppe von WissenschaftlerInnen – ich selbst war Mitunterzeichnerin – in der eine Neubewertung der HPV-Impfung und das Ende irreführender Informationen gefordert wurde. Die Impfempfehlung der STIKO wurde zu einem Zeitpunkt ausgesprochen, als die entscheidenden Studien zur HPV-Impfung noch nicht publiziert, die Schlüsse der STIKO also nicht nachprüfbar waren – allein dieser Umstand wirft ein negatives Licht auf das damalige Vorgehen der STIKO. Der Hauptkritikpunkt des von der Presse später als „Manifest“ bezeichneten Papiers war, dass in der Impfempfehlung der STIKO wissenschaftliche Daten falsch dargestellt wurden. So behauptete die STIKO, die HPV-Impfung gewährleiste eine lebenslange Impfeffektivität von 92,5 Prozent gegen alle kanzerogenen HPV-Typen, was durch keine der Studien belegt werden kann. Eine 92,5-prozentige Effektivität der Impfung wurde nur bei noch nicht infizierten Personen in Bezug auf die Verhinderung von Infektionen durch HPV 16 und 18 und nicht mit allen krebsauslösenden HP-Viren gefunden. HPV 16 und 18 sind jedoch nur bei etwa 50 Prozent der CIN 2 und 70 Prozent der Zervixkarzinome überhaupt nachweisbar. Die STIKO hat diese Behauptung, die neben der mangelnden Transparenz wie gesagt der Hauptkritikpunkt unseres Papiers in Hinsicht auf das Vorgehen der STIKO war, in der späteren Version der Impfempfehlung von 2009 dann nicht mehr geäußert.

Der ursprüngliche Auftrag der STIKO bestand darin, eine Nutzen-Risiko-Bewertung der Impfung vorzunehmen, also eine bilanzierende Bewertung von (Zusatz-) Nutzen bzw. Schaden der Impfung unter realen Versorgungsbedingungen bezogen auf die Effekte, die für die Betroffenen Bedeutung haben. So ist zum Beispiel ein Antikörperspiegel kein für die Betroffenen relevanter Endpunkt, sondern primär die Vermeidung von operativen Eingriffen zur Behandlung von Krebsvorstufen und von Gebärmutterhalskrebs. Dies sollte wieder in den Fokus rücken. Dafür scheint es mir vor allem wichtig, die Krebsfrüherkennung nicht aus den Augen zu verlieren. Für die Zukunft würde ich mir wünschen – und hoffe auch, dass die heutige Veranstaltung dazu beiträgt –, dass die längst überfällige Qualitätssicherung der Früherkennungs- und Präventionsmaßnahmen zum Zervixkarzinom in Deutschland (und Österreich) vorangetrieben wird. Wir brauchen in Deutschland eine optimale Strategie im Bereich der Gebärmutterhalskrebs-Prävention, die maximal möglichen Nutzen mit geringstem Schaden verbindet. Dazu müssen Früherkennungsuntersuchungen mit PAP-Test, dem HPV-Test und der Impfung in einem gemeinsamen Konzept ineinandergreifen und qualitätsgestützt implementiert werden.