

Impfung gegen das Humane Papillom-Virus – ein Zwischenbericht

Zusammenfassung: 2007 wurden die beiden Impfstoffe gegen Humane Papillom-Viren (HPV), Gardasil® (quadrivalent) und Cervarix® (bivalent), für junge Mädchen vor den ersten Sexualkontakten empfohlen. Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) haben 2011 in den USA auch eine entsprechende Empfehlung für junge Männer gegeben. Die seither publizierten Studien- und Registerdaten zeigen einen hohen Schutz durch die Impfung gegen chronische HPV-Infektionen sowie einen Rückgang der Inzidenz von Genitalwarzen und zervikalen Dysplasien. Es gibt zudem Hinweise für Kreuzimmunität gegen andere onkogene HPV-Typen und für eine Herdenimmunität. Ob Zervixkarzinome vermindert werden, ist erst in 10-20 Jahren zu erkennen; die jetzigen Daten sprechen aber dafür. Bei inzwischen mehr als 56 Millionen verabreichten Impfdosen in den USA gab es keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Impfstoffe werden als sehr sicher eingestuft. Die Preise der Impfstoffe in Deutschland sind viel zu hoch, doppelt so hoch wie beispielsweise in den USA, obwohl ein Großteil der Grundlagen zur Entwicklung der Impfstoffe durch deutsche Steuergelder (DFG- und BMBF-Mittel) gefördert wurde. Wir hatten bereits vor sechs Jahren gefordert, dass die Impfstoffpreise deutlich reduziert werden. In Deutschland ist – auch durch eine fehlende Aufklärungsstrategie – die Impfbereitschaft junger Mädchen zurückgegangen.

Einleitung: Die Infektion mit Humanen Papillom-Viren (HPV) erfolgt meist durch Sexualkontakte. Die Assoziation zwischen chronischer HPV-Infektion und Erkrankung am Zervixkarzinom ist gut belegt (1-3). Speziell die HPV-Typen 16 und 18 sind für ca. 70% der Zervixkarzinome verantwortlich (4). Daher erscheint es sinnvoll, Mädchen und Jungen vor Eintritt in die Phase sexueller Aktivität gegen diese Viren zu impfen. Darüber hinaus gibt es auch eine klare Assoziation zwischen chronischer HPV-Infektion und Analkarzinomen, die bei HIV-infizierten Patienten zu den häufigsten Tumoren zählen (5). In den letzten Jahren verdichten sich auch Hinweise für eine Zunahme von Oropharynxkarzinomen, die mit chronischen HPV-Infektionen assoziiert sind (6).

Es ist eine überzeugende Strategie, Tumoren, die mit chronischen Virusinfektionen assoziiert sind, zu bekämpfen, indem man solche Infektionen bekämpft. Ein entscheidender Schritt in diese Richtung war die Herstellung verschiedener HPV-Impfstoffe. Wir haben darüber berichtet (7). Für die Aufklärung entscheidender Zusammenhänge zwischen chronischer HPV-Infektion und der Entstehung von Tumoren, die schließlich zu Impfstoffen geführt haben, wurde dem deutschen Forscher Harald zur Hausen der Nobelpreis für Medizin verliehen (8).

Die Effektivität einer solchen Impfung ist erst dann zu beurteilen, wenn hierdurch die Inzidenz entsprechender Tumore abnimmt. Dies ist naturgemäß erst nach mehreren Jahrzehnten möglich.

Hierzu bedarf es gut geführter Register, wie beispielsweise in den skandinavischen Ländern. Bei der Entwicklung zu einem Zervixkarzinom gibt es verschiedene histologische Zwischenschritte, die – solange es keine verlässlichen Registerdaten gibt – als Surrogatmarker dienen müssen und möglicherweise auch können. Zum Teil wurden sie auch schon in der ersten Studie verwendet, auf deren Grundlage die Impfstoffe zugelassen wurden (7). Diese Surrogatmarker sind: Verminderung chronischer HPV-Infektionen und genitaler Warzen sowie Verminderung zervikaler Dysplasien, die als potenzielle Vorstufe zum Zervixkarzinom gelten. Wichtig bei der Prüfung und Beurteilung solcher Effekte im großen Maßstab ist nicht nur die Wirksamkeit in Studien – in der angelsächsischen Literatur als „Efficacy“ bezeichnet – sondern auch die Wirksamkeit bei routinemäßiger Anwendung in der Bevölkerung („im wahren Leben“) – in der angelsächsischen Literatur als „Effectiveness“ bezeichnet.

Wirksamkeit: Über die Zulassungsstudien der Impfstoffe haben wir berichtet (7). Neben einem ca. 90%igen Schutz gegen die wichtigsten onkogenen HPV-Typen war ein wichtiges Ergebnis der FUTURE-Studie, dass bei Geimpften auch die Inzidenz zervikaler Dysplasien signifikant niedriger war. Diese innerhalb von Studien erzielten Effekte lassen eine Beurteilung der „Efficacy“ der Intervention zu. Wichtiger ist aber die Wirksamkeit bei Anwendung in der Bevölkerung, die „Effectiveness“. In den USA fand sich nach Einführung der Impfung bei allen Mädchen zwischen 14 und 19 Jahren eine Abnahme relevanter HPV-Infektionen von anfänglich > 1:10 auf 1: 20 (9). In einem Editorial der Fachzeitschrift Nature wurde dies als Erfolg der Impfung gewertet (10). In einer großen Registerstudie aus Australien, wo entsprechende Impfprogramme zu einer Durchimpfung von 73% führten, ging die Inzidenz genitaler Warzen bei Frauen unter 21 Jahren von 11,5% im Jahre 2007 auf 0,85% im Jahre 2011 zurück und bei Frauen zwischen 21-30 Jahren von 11,3% auf 3,1% (11). Diese Daten konnten in einer weiteren Auswertung in Australien präzisiert werden. Von 112.083 neuen Patienten, die wegen einer Sexualerkrankung eine Sprechstunde aufsuchten, hatten 9867 genitale Warzen (12). Bevor das Impfprogramm aufgelegt wurde, gab es in der Inzidenz von Genitalwarzen keinen Unterschied zwischen Frauen und heterosexuellen Männern. Nach dem Impfprogramm ging die Inzidenz von Genitalwarzen bei jungen Frauen deutlich zurück (59%; p 0,0001). Bei australischen Frauen, die nicht am Impfprogramm teilgenommen hatten, und bei Frauen über 26 Jahre (diese wurden nicht geimpft) sowie bei homosexuellen Männern nahm die Inzidenz nicht ab (12). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei der Auswertung eines dänischen Registers: das Risiko für genitale Warzen war bei geimpften Mädchen deutlich niedriger als bei ungeimpften (13).

Der Effekt der Impfung auf die Häufigkeit von Vorstadien des Zervixkarzinoms (zervikale intraepitheliale Neoplasien = CIN2 oder höhergradig) wurde in der PATRICIA-Studie nach im Median ca. 35 Monaten analysiert (14). Es zeigte sich ein Schutz von über 90% vor diesen Neoplasien bei geimpften Frauen. Außerdem wurde eine Immunität gegen die onkogenen HPV-Typen 31, 33 und 45 gefunden, obwohl deren Antigene nicht in der Impfung enthalten waren (Kreuzimmunität; 14). In einer weiteren Nachbeobachtung dieses Studienkollektivs waren die Ergebnisse noch deutlicher (15). Der Schutz gegen CIN3 oder höhergradig, die durch die HPV-Typen 16/18 (Antigene dieser beiden Typen sind im Impfstoff enthalten) bedingt waren, betrug bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht mit dem HPV infiziert waren, 100% (95%-Konfidenzintervall = CI: 85,5-100) und bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung mit dem HPV infiziert waren, 45,7% (CI: 22,9-62). Der Schutz gegen alle

HPV-assoziierten Neoplasien war bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht mit dem HPV infiziert waren, 93,2% (15). Adenokarzinome in situ waren bei der kurzen Nachbeobachtung insgesamt selten. Aber es wurden sechs diagnostiziert, alle bei Nicht-Geimpften (15). Die finnischen Register sind sehr gut geführt. Möglicherweise können sie schon in acht Jahren Auskunft geben, ob die Impfung auch einen Überlebensvorteil für die Frauen bringen wird (16). Britische Epidemiologen vom Wolfson-Institut für Präventive Medizin sind auf der Basis dieser Ergebnisse bei ihren prognostischen Berechnungen zu dem Ergebnis gekommen, dass die Impfung HPV-bedingte Erkrankungen substantiell verringern wird, die meisten Effekte aber frühestens in 10-12 Jahren zu erkennen sein werden (17). Sie kommen zu dem Schluss, dass bei einer Durchimpfung von 80% der Mädchen zwischen 12-13 Jahren 63% der invasiven Zervixkarzinome bis zu ihrem 30. Lebensjahr verhindert werden könnten (17). Eine retrospektive Analyse der großen FUTURE-I- und -II-Studien hinsichtlich operativer Eingriffe wegen zervikaler intraepithelialer Neoplasien oder genitaler Warzen bzw. vulvärer oder vaginaler intraepithelialer Neoplasien hat gezeigt, dass bei geimpften Frauen signifikant weniger HPV-assoziierte Erkrankungen aufgetreten sind als bei ungeimpften (18).

Schutz vor anderen onkogenen HPV-Viren durch Induktion von Kreuz- oder Herdenimmunität:

Die in den Impfstoffen enthaltenen Antigene (bivalent und quadrivalent) induzieren in erster Linie eine Immunantwort gegen die onkogenen HPV-Typen 16 und 18, die für ca. 70% der Zervixkarzinome verantwortlich gemacht werden. Der quadrivalente Impfstoff enthält außerdem noch Antigene der HPV-Typen 6 und 11. Die HPV-Typen 45 und 31 tragen zu weiteren 10% der Zervixkarzinome bei, und bei 90% der endozervikalen Adenokarzinome werden HPV 18 und 16 zusammen mit HPV 45 gefunden (19). In den Studien wird eine mit der Zeit zunehmende Divergenz zwischen geimpften und ungeimpften Frauen hinsichtlich der Protektion gegen andere onkogene HPV-Typen, wie z.B. HPV 45 und 31, gefunden, was für eine Kreuzimmunität spricht (19, 20). In neueren Studien wurden diese Hinweise bestätigt. Interessanterweise war ein Trend zu einer stärkeren Kreuzimmunität gegen die HPV-Typen 31, 33 und 45 bei den bivalent Geimpften im Vergleich zu den quadrivalent Geimpften zu sehen (21). Über einen längeren Zeitraum scheint die Kreuzimmunität gegen andere onkogene HPV-Typen wieder abzunehmen, so dass sich hier die Frage einer Auffrischimpfung stellt (21). Auch die epidemiologischen Daten bestätigen eine Kreuzimmunität gegen andere HPV-Typen (22). In der australischen Studie ergaben sich Hinweise für eine Herdenimmunität, von der auch die Ungeimpften profitieren (23). Wie hoch der Anteil der Geimpften sein muss, damit dieser Effekt zum Tragen kommt, ist allerdings nicht klar.

Sicherheit und UAW: In den USA wurden bisher > 56 Millionen Impfdosen verabreicht, wobei lebensbedrohliche Nebenwirkungen nicht aufgetreten sind (10). Nach einer Analyse des US-amerikanischen Vaccine Adverse Event Reporting Systems (VAERS) sind unerwünschte Reaktionen im Rahmen der HPV-Impfung sehr selten. Auf 100.000 HPV-Impfdosen entfallen 54 Berichte (0,54‰) über unerwünschte Effekte nach der Impfung. Darunter Synkopen, lokale Reizungen an der Impfstelle, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Hypersensitivitätsreaktionen, Urtikaria. Schwerwiegende Reaktionen, wie Thromboembolien, Autoimmunerkrankungen, Guillain-Barré-Syndrom, Anaphylaxie oder Tod wurden zwar berichtet, konnten bei einer Überprüfung durch die CDC aber nicht auf den HPV-Impfstoff zurückgeführt werden. Von diesen schwerwiegenden Reaktionen traten 14 nach einer

HPV-Impfung auf, bei den anderen waren zusätzlich weitere Impfstoffe simultan injiziert worden. Vier der berichteten Todesfälle hatten keine plausible Erklärung, wobei ein kausaler Zusammenhang mit der HPV-Impfung nicht hergestellt werden konnte. Die berichtete Todesrate unterscheidet sich nicht signifikant von der unabhängig von der Impfung erwarteten Todesrate (24). Die Impfstoffe haben nach Auswertung der großen randomisierten Studien und den Surveillance-Daten mehrerer Millionen Impfungen – im Gegensatz zu Veröffentlichungen in der Laienpresse – eine hohe Sicherheit (10, 25).

Kosten-Nutzen: Eine Kosten-Nutzen-Analyse ist bei den vielfältigen Effekten auf verschiedene Erkrankungen bis hin zur eventuellen Verhinderung potenziell tödlich verlaufender Tumore verfrüht. Dennoch wurden verschiedene, sicher unzulängliche Rechenmodelle publiziert. Sie kommen nicht unerwartet zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen, je nachdem, was in die Berechnung einfließt und wie zukünftige Behandlungskosten veranschlagt werden. Die Ergebnisse solcher Berechnungen wären auch eindeutiger, wenn die Impfstoffe in Deutschland preisgünstiger wären. Die pharmazeutischen Unternehmer wurden wegen der hohen Preise des bivalenten und quadrivalenten Impfstoffs häufig kritisiert. Eine Impfdosis Gardasil[®] kostet in Deutschland 156,19 €, bei Cervarix[®] sind es 129,46 €. In Österreich waren es bisher 190,65 € bzw. 146,15 €. Massive Preisermäßigungen wären möglich. Das sieht man in Lateinamerika, wo durch Verhandlungen ein Preis von 13 US-\$ pro Impfdosis erzielt wurde. Die von der Bill Gates Foundation 1999 gegründete GAVI-Alliance für die Verfügbarkeit kostengünstiger Impfstoffe in armen Ländern hat mit den Herstellern der HPV-Impfstoffe sogar den sensationell wirkenden niedrigen Preis von 4,50 US\$ für Gardasil[®] bzw. 4,60 US\$ für Cervarix[®] pro Impfdosis ausgehandelt (26). Der Preis gilt zunächst für einige Modellprojekte, soll aber später auf alle Länder mit niedrigem Einkommen, vor allem in Afrika und Asien, ausgedehnt werden. Für Lateinamerika hatte die Pan American Health Organization schon vor Jahren einen Preis von 13 US\$ pro Impfdosis ausgehandelt. Während die GAVI das Verhandlungsergebnis als großen Erfolg verkündet, sprechen Kritiker davon, dass die Firmen nach wie vor fast 500% bei dem mutmaßlichen Herstellungspreis von ca. 1 US\$ pro Impfdosis verdienen. Die Firmen bestreiten dies und sprechen von einem Verkaufspreis, der bis auf wenige Cent dem Herstellungspreis entspricht. Zum Vergleich: eine Impfdosis Masernimpfstoff kostet in der Herstellung ca. 25 Cent.

Gründe für niedrige Akzeptanz der Impfung und Möglichkeiten der Verbesserung: Es ist nicht zu verstehen, warum bei uns über eine wichtige gesundheitsfördernde Maßnahme so wenig aufgeklärt wird. Nach Schätzungen ist die Impfung junger Mädchen von etwa 40% des Geburtsjahrgangs 1991 auf 12% des Jahrgangs 1996 zurückgegangen. Eine Verbesserung der Impfsituation wäre z.B. durch Aufklärung in den Schulen zu erreichen. Möglicherweise könnten dadurch auch andere sexuell übertragbare Erkrankungen reduziert werden, wie es durch die Aufklärung zur HIV-Infektion erreicht wurde. Als Gründe für die „Impfmüdigkeit“ wurde gefunden, dass Existenz und Zielrichtung einer solchen Impfung weithin nicht bekannt sind und dass auch Ängste vor Nebenwirkungen der Impfung eine Rolle spielen (27). Hinzu kommen soziale und ethnische Aspekte (28). Wichtig ist zu erwähnen, dass trotz der Impfung regelmäßige gynäkologische Kontrollen weiterhin notwendig sind.

Empfehlungen: Die Ständige Impfkommission in Deutschland (STIKO) empfiehlt die Impfung gegen die onkogenen HPV-Typen für junge Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren und der Oberste Sanitätsrat in Österreich für junge Mädchen zwischen 9 und 15 Jahren. In Österreich wurde seit dem Jahre 2009

auch die Impfung von Knaben als sinnvoll eingestuft, um die Infektionskette zu unterbinden. Seit 2011 wird dies auch so von den CDC in den USA empfohlen.

Unsere Empfehlungen aus dem Jahre 2007 (7) haben sich nicht geändert. Die damals schon zu erkennende Wirksamkeit (auf Surrogatparameter) hat sich vor allem durch bevölkerungsbasierte Registerdaten bestätigt. Positiv sind auch die Kreuzimmunität gegen andere onkogene HPV-Typen und die Hinweise für eine Herdenimmunität zu sehen. Es fehlt aber – besonders in Deutschland – eine begleitende Aufklärung und der politische Druck, die Preise für die Impfstoffe zu reduzieren (die dreimalige Impfung kostet ca. 430 €). Beides könnten Gründe für die niedrige Impfrate in Deutschland sein. Langfristig könnten dadurch positive Wirkungen der Impfung abgeschwächt werden. Eine Impfpflicht auch für Knaben, wie in den USA, ist logisch.

Literatur

1. Dürst, M., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1983, **80**, 3812. [Link zur Quelle](#)
2. Boshart, M. et al.: EMBO J. 1984, **3**, 1151. [Link zur Quelle](#)
3. Bosch, F.X., et al.: J. Clin. Pathol. 2002, **55**, 244. [Link zur Quelle](#)
4. Muñoz, N., et al. (IARC = International Agency for Research on Cancer): N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 518. [Link zur Quelle](#)
5. Sahasrabudhe, V.V., et al.: J. Infect. Dis. 2013, **207**, 392. [Link zur Quelle](#)
6. Nichols, A.C., et al.: Curr. Oncol. 2013, **20**, 212. [Link zur Quelle](#)
7. AMB 2007, **41**, 03 [Link zur Quelle](#) . AMB 2007, **41**, 92. [Link zur Quelle](#)
8. zur Hausen, H.: Nature 2012, **488**, S16. [Link zur Quelle](#)
9. Markowitz, L.E., et al.: J. Infect. Dis. 2013, **208**, 385. [Link zur Quelle](#)
10. Editorial: Nature 2013, **499**, 253. [Link zur Quelle](#)
11. Ali, H., et al.: BMJ 2013, **346**, f2032 [Link zur Quelle](#) . Erratum: BMJ 2013, **346**, F2942.
12. Donovan, B., et al.: Lancet Infect. Dis. 2011, **11**, 39. [Link zur Quelle](#)
13. Blomberg, M., et al.: Clin. Infect. Dis. 2013, **57**, 929. [Link zur Quelle](#)
14. Paavonen, J., et al. (PATRICIA= PApilloma TRIal against Cancer In young Adults): Lancet 2009, **374**, 301 [Link zur Quelle](#) . Erratum: Lancet 2010, **376**, 1054.
15. Lehtinen, M., et al. (PATRICIA= PApilloma TRIal against Cancer In young Adults): Lancet Oncol. 2012, **13**, 89. [Link zur Quelle](#)
16. Rana, M.M., et al.: Int. J. Cancer 2013, **132**, 2833. [Link zur Quelle](#)
17. Cuzick, J., et al.: Br. J. Cancer 2010, **102**, 933. [Link zur Quelle](#)
18. Joura, E.A., et al. (FUTURE I und FUTURE II = Females United To Unilaterally Reduce Endocervical disease I und II): BMJ 2012, **344**, e1401. [Link zur Quelle](#)
19. Jenkins, D.: Gynecol. Oncol. 2008, **110**, S18. [Link zur Quelle](#)
20. Harper, D.M., et al.: Lancet 2006, **367**, 1247. [Link zur Quelle](#)
21. Malagón, T., et al.: Lancet Infect. Dis. 2012, **12**, 781. [Link zur Quelle](#)
22. Durham, D.P., et al.: J. Infect. Dis. 2012, **206**, 1291. [Link zur Quelle](#)
23. Korostil, J.A., et al.: Vaccine 2013, **31**, 1931. [Link zur Quelle](#)
24. Slade, B.A., et al.: JAMA 2009, **302**, 750. [Link zur Quelle](#)
25. Macartney, K.K., et al.: Drug Saf. 2013, **36**, 393. [Link zur Quelle](#)

26. McNeil,D.G.: [Link zur Quelle](#)
27. Printz,C.: Cancer 2013, **119**, 2947. [Link zur Quelle](#)
28. Bowyer,H.L., et al.: J. Fam. Plann. Reprod Health Care 2013, Epub ahead of print. [Link zur Quelle](#)