



## Die HPV-Impfung

Geschrieben von Dr. Martin Hirte

Die Ständige Impfkommission empfiehlt seit Juli 2007 die Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren.

Im Folgenden versuchen wir, Sie über die Problematik dieser sehr umstrittenen Impfempfehlung zu informieren.

## Die HPV-Erkrankung

Das humane Papilloma-Virus (HPV) ist das weltweit häufigste durch Geschlechtsverkehr übertragbare Virus. Es gibt mehr als 100 verschiedene HPV-Typen, von denen mehr als 30 den weiblichen Genitaltrakt befallen und derzeit 19 als krebserregend ("Hochrisiko-HPV") angesehen werden (WINER 2006).

Bei Gebärmutterhalskrebs lässt sich in 95 – 100% der Gewebeproben Erbmateriale von HPV-Viren nachweisen, so dass eine ursächliche Beziehung nahe liegt. Es konnte auch gezeigt werden, dass Gene von HPV in Tumorzellen aktiv sind (ZUR HAUSEN 1996). Fälle von Gebärmutterhalskrebs, bei denen sich kein HPV nachweisen lässt, sind eher die Ausnahme.

Das HPV kann auch andere Erkrankungen wie gutartige Warzen an den äußeren Genitalien und wahrscheinlich auch die seltenen Krebserkrankungen an Vagina oder Penis hervorrufen. Über den Verlauf der HPV-Infektion beim Mann ist allerdings noch wenig bekannt.

Innerhalb von 24 Monaten nach dem ersten Sexualkontakt ist jede dritte Frau mit HPV infiziert. Mit der Zahl der Geschlechtspartner nimmt das Infektionsrisiko zu. Kondome verringern das Übertragungsrisiko um mindestens 70% und können bei konsequenter Anwendung relevante HPV-Infektionen mit hoher Sicherheit verhüten (WINER 2006). Die Zunahme des Kondomgebrauchs im Zeitalter von Aids wird in den nächsten Jahren und Jahrzehnten zu einer weiteren Abnahme des Gebärmutterhalskrebses führen.

Im Laufe ihres Lebens machen über 70% aller Frauen eine Infektion mit einem der verschiedenen HPV-Typen durch. Im Rahmen einer Reihenuntersuchung in den USA fanden sich HPV bei 25% der 14 - 19jährigen, bei 45% der 20 - 24jährigen und etwa 25 % der 25 - 49jährigen Frauen, mit abnehmender Tendenz in höherem Alter (DUNNE 2007).

Die HPV-Infektion verläuft meist symptomlos und klingt in über 90% der Fälle spontan innerhalb von ein bis zwei Jahren ab. Je jünger die Frau bei der Infektion ist, umso wahrscheinlicher ist diese natürliche Ausheilung. Wurde einmal eine HPV-Infektion durchgemacht, ist eine erneute Infektion unwahrscheinlich.

Begünstigt durch verschiedene teilweise noch unbekannte Faktoren, unter anderem aber unter dem Einfluss von Tabakrauch und oralen Kontrazeptiva, kann die HPV-Infektion chronisch werden (effektive Antiraucherkampagnen sind daher eine wirkungsvolle Maßnahme gegen chronische HPV-Infektionen). Im Verlauf einer

chronischen HPV-Infektion können sich Zellveränderungen unterschiedlichen Schweregrades auf der Genitalschleimhaut entwickeln. Man spricht von "Dysplasien" bzw. "Cervical intraepithelial neoplasia" (CIN) mit den Stadien CIN I bis CIN III.

Bei bis zu 10% der chronisch Infizierten schreiten milde Dysplasien (CIN I) innerhalb von 10 Jahren zu hochgradigen Dysplasien (CIN III) fort, die als Vorstufe von Krebs ("Präkanzerose") angesehen werden. Es gibt jedoch auch hier noch eine gewisse Spontanheilungsrate, beispielsweise bilden sich hochgradige Veränderungen (CIN III) in bis zu 33% der Fälle auch ohne Behandlung wieder zurück (KIND 2004).

Durchschnittlich liegen 8 – 12 Jahre zwischen einer CIN III und der Entwicklung einer invasiven Krebserkrankung. Jedes Jahr kommt es bei Frauen in Deutschland zu etwa 1,2 Millionen Infektionen mit Hochrisiko-HPV, zu etwa 100 000 hochgradigen Zellveränderungen (CIN III) und zu 6700 Fällen von Gebärmutterhalskrebs (SCHNEIDER 2007) - das heißt, nur eine von 200 Frauen mit einer chronischen HPV-Infektion erkrankt an Krebs. Am häufigsten sind Frauen zwischen 35 und 55 Jahren und dann wieder ab 60 Jahren aufwärts betroffen.

Die volksmedizinische Bedeutung des Zervixkarzinoms ist insgesamt relativ gering, denn es macht nur 3,2% aller Krebserkrankungen und 1,8% der Krebstodesfälle bei Frauen aus und steht damit erst an elfter Stelle der Krebserkrankungen bei Frauen aller Altersgruppen. 2002 wurden 1700 Todesfälle durch Gebärmutterhalskrebs in Deutschland registriert, das heißt jede vierte erkrankte Frau starb an den Folgen dieser Krebserkrankung (GEKID 2006).

Bei jungen Frauen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr ist das Zervixkarzinom der zweithäufigste bösartige Tumor. 2006 verursachte es 184 Todesfälle in dieser Altersgruppe und steht damit an neunter Stelle der Todesursachen bei jüngeren Frauen (AT 2007, 38(11)).

Nach Einführung der Vorsorgeuntersuchung in den 70er Jahren („Pap-Test“) gingen die Erkrankungszahlen und Todesfälle in Deutschland um über 60% zurück, mit immer noch anhaltendem Trend nach unten - und dies, obwohl bei uns weniger als zwei Drittel aller Frauen an der Vorsorge teilnehmen.

In Ländern wie England, Schweden oder den Niederlanden konnte gezeigt werden, dass gut organisierte Vorsorgeuntersuchungen im Dreijahresabstand hoch effektiv sind: Durch die regelmäßige Teilnahme sinkt das Risiko für Gebärmutterhalskrebs um 90 - 95% (ROSENBROCK2007).

Eine weitere Reduzierung ließe sich durch einen routinemäßigen Test auf Hochrisiko-HPV im Genitalabstrich erzielen (MAYRAND 2007, NAUCLER 2007). Dies ist aber nur bei höhergradigen Dysplasien zu empfehlen, denn der HPV-Test ist zwar empfindlicher als die Untersuchung auf Zelldysplasien, aber auch weniger spezifisch: Er stuft noch mehr Frauen als krebgefährdet ein und schränkt sie damit in ihrer Lebensqualität ein (MARIS 2007). Bedeutungslose oder falsch positive Befunde sind bekanntermaßen ein großes Problem bei der Krebsvorsorge. Die Krankenkassen erstatten derzeit nicht die Kosten der HPV-Analyse bei gesunden Frauen.

In Ländern ohne Krebsvorsorgeprogramme ist der Gebärmutterhalskrebs ein großes volksmedizinisches Problem und trägt erheblich zur Krebssterblichkeit bei. Weltweit erkranken jährlich eine halbe Million Frauen an diesem Krebs.

Die europäischen Leitlinien für die Krebsvorsorge hinsichtlich Gebärmutterhalskrebs lauten derzeit folgendermaßen (EU 1999):

*"Die begrenzten Ressourcen für Vorsorgeuntersuchungen sollten vor allem für die 30- bis 60jährigen eingesetzt werden. Ein großer Teil der Zervixanomalien bildet sich auch ohne Behandlung zurück. Daher sollten die Vorsorgeuntersuchungen auf keinen Fall vor dem 20. Lebensjahr einsetzen und in vielen Ländern wahrscheinlich auch nicht vor dem 30. Der Schutzeffekt von Vorsorgeuntersuchungen bei Frauen über 60 Jahren ist gering, vor allem, wenn bei ihnen in der Vergangenheit nur negative Ergebnisse verzeichnet wurden.*

*Vorsorgeuntersuchungen sollten alle drei bis fünf Jahre stattfinden. Für Frauen, bei denen die Untersuchungen stets negativ ausfallen, kommen auch größere Zeitabstände in Betracht. Der Nutzen häufigerer Untersuchungen ist sehr begrenzt; diese erhöhen aber das Risiko einer Überbehandlung von Läsionen, die sich sonst von selbst zurückbilden würden."*

## Die HPV-Impfung

### HPV-Impfstoffe

Seit Oktober 2006 ist der HPV-Impfstoff **Gardasil** (Entwicklung: Merck & Co.; europäischer Vertrieb: Sanofi Pasteur MSD) auf dem europäischen Markt: Er hat eine Zulassung für Mädchen und Frauen zwischen 9 und 26 Jahren und für Jungen zwischen 9 und 15 Jahren.

Seit September 2007 ist in Europa ein zweiter HPV-Impfstoff für Mädchen und Frauen zwischen 10 und 25 Jahren zugelassen, **Cervarix** (GlaxoSmithKline), der sich gegen die HPV-Typen 16 und 18 richtet.

Beide Impfstoffe sollen dreimal verabreicht werden: Die zweite Injektion nach einem (Cervarix) bzw. zwei (Gardasil) Monaten, die dritte nach sechs Monaten.

Pikant und äußerst ungewöhnlich ist, dass die Zulassung erteilt wurde, ohne dass die Hersteller Studien zum klinischen Nutzen vorlegen mussten. Der Verdacht, dass auf die Zulassungsbehörden Druck ausgeübt wurde (oder dass dies auf Grund guter Beziehungen nicht einmal notwendig war?), ist daher nicht von der Hand zu weisen.

**Gardasil** enthält gentechnologisch hergestelltes Hülleneiweiß von vier HPV-Typen: Typ 6, 11, 16 und 18. Die beiden letzteren wurden bis dato für 70% der Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich gemacht, die Typen 6 und 11 für 90% aller Genitalwarzen. Als Hilfsstoffe sind dem Impfstoff Aluminiumphosphat, Natriumborat, Polysorbat 80 und L-Histidin zugesetzt.

**Cervarix** enthält Eiweißstrukturen der beiden HPV-Typen 16 und 18, zudem Monophosphoryl-Lipid A, einen neuartigen Hilfsstoff, der die Immunantwort verstärken soll. Cervarix soll auch einen gewissen Schutz vor Infektionen mit den ebenfalls als Krebsverursacher in Frage kommenden HPV-Typen 31 und 45 bieten.

Gardasil und Cervarix kosten in Deutschland derzeit 159 €, die Grundimmunisierung mit drei Spritzen kostet demnach 477 €. In anderen Ländern sind die Impfstoffe zum Teil erheblich billiger (Gardasil z.B. in Australien 96€), was der ehemalige STIKO-Vorsitzende Schmitt mit der Bemerkung kommentierte, in Deutschland sei eben genug Geld vorhanden (AT 2007, 38(1)).

Merck & Co und GlaxoSmithKline haben sich gegenseitig Kreuzlizenzen erteilt, die beiden die Nutzung der Patentrechte zur Impfstoffherstellung erlauben. Das Deutsche Krebsforschungszentrum ist Miteigentümer an den Patenten und wird ebenfalls an den Rückflüssen aus der Vermarktung beider Impfstoffe teilhaben (DGK 2006). Eine der Mitarbeiter dieses Zentrums, Prof. Gissmann, erhielt vom Deutschen Ärzteblatt Gelegenheit, einen im Ton äußerst optimistischen Übersichtsartikel über die HPV-Impfung mitzuveröffentlichen (DÄ 2007).

## Die öffentliche Impfempfehlung

Seit Sommer 2007 ist die HPV-Impfung für alle 12-17jährigen Mädchen in Deutschland empfohlen. Vom "HPV-Management Forum" des Paul-Ehrlich-Instituts, von dessen 11 Mitgliedern 9 enge Beziehungen zu Pharmakonzernen deklarieren, waren im Vorfeld als Hauptzielgruppen der Impfung in Deutschland angegeben worden: Schulkinder (Mädchen und Jungen) im Alter von 12 - 14 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr und Mädchen und junge Frauen zwischen 12 und 25 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr (GROSS 2007).

Auf diese Altersgruppen zielt auch die STIKO-Empfehlung ab: **Alle Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren** sollen die HPV-Impfung erhalten, alle drei Impfdosen sollen **möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr** verabreicht sein. Die Impfempfehlung wurde schon Monate vorab bekanntgegeben (EB 2007) - vermutlich, um die Hersteller zu beschwichtigen und sie von massiven Werbekampagnen abzuhalten (AT 2007,38(5)).

Noch unklar ist auch, wer die Impfung vornehmen soll: Nur 15 bis 40% der Jugendlichen nehmen an der letzten Vorsorgeuntersuchung J1 bzw. U10 beim Kinder- und Jugendarzt teil, und bis zum ersten Besuch beim Frauenarzt haben die meisten Mädchen schon den ersten Sexualkontakt hinter sich. Für bindende Schulimpfungen fehlen die rechtlichen und finanziellen Grundlagen. Im Gespräch ist die Einführung einer kombinierten „Adoleszentenimpfung“ gegen HPV, Meningokokken und Hepatitis B (ÄZ 2005).

## Die Impfpromotion

In den USA und Großbritannien wird die Möglichkeit einer Pflichtimpfung für Mädchen diskutiert. In einem Editorial der Zeitschrift Lancet wurde sogar die Pflichtimpfung aller Jugendlichen gefordert: „Für eine effektive und dauerhafte Ausrottung des HPV müssen alle Heranwachsenden immunisiert werden. Daten aus Impfversuchen an Jungen werden dringend benötigt. Bis dahin sollten die EU-Staaten die Impfpflicht bei allen elf- bis zwölfjährigen Mädchen einführen.“ (LANCET 2006)

Im US-Staat Texas wird die HPV-Impfung ab 2008 Pflichtimpfung für alle 11-12jährigen Mädchen. Der Entscheidung ging ein intensives finanzielles und logistisches Engagement des Gardasil-Herstellers Merck voraus, mit Lobbyarbeit bei Krankenversicherungen und Laiengruppierungen (BLAKE 2007, KAISERNETWORK 2007). Merck kündigte jedoch inzwischen an, sein Engagement für eine Pflichtimpfung aller Mädchen herunterzufahren: Wegen der zunehmenden Opposition in den USA fürchtete der Hersteller um den Leumund seines Produkts Gardasil (AP

2007).

Auch in Europa werden HPV-Impfstoffe intensiv vermarktet. Die HPV-Impfung ist inzwischen empfohlen in Italien, Frankreich, Belgien, Luxemburg und Norwegen. In Österreich empfehlen die Behörden die Impfung sogar für Mädchen und Jungen. In den Niederlanden übt der europäische GARDASIL-Vermarkter Sanofi Pasteur MSD in einer riesigen Werbekampagne über die Massenmedien massiven Druck auf Ärzte und Betroffene aus (AT 2007,38(1)).

Das spanische Gesundheitsministerium hält dagegen die Wirkung der HPV-Impfung für nicht belegt und hat weitere Untersuchungen angefordert. Eine Kostenerstattung ist vorläufig nicht vorgesehen.

In der Schweiz läuft derzeit eine Kosten-Nutzen-Untersuchung, nach der dann eine Impfempfehlung erwartet wird.

In Deutschland laufen Werbespots für HPV-Impfstoffe im Rundfunk und im Privatfernsehen; des Weiteren wird massive Werbung über Plakate und Handzettel beispielsweise in Apotheken gemacht ("Liebe Mutter, dies zu wissen kann das Leben Ihrer Tochter retten!"). Der Impfstoff Gardasil war 2007 in Deutschland das umsatzstärkste Arzneimittel überhaupt; bis Herbst 2007 war ein Drittel der 12-17jährigen Mädchen geimpft worden.

Im Januar informierte die Europäische Gesellschaft für Gebärmutterhalbskrebs ECCA in einer europaweiten Aufklärungswoche über Möglichkeiten der Vorbeugung des Zervixkrebses. ECCA wird zu über 50% von den großen Impfstoffherstellern Sanofi, Roche und GlaxoSmithKline gesponsert.

Im März wurde der "Erste globale Gipfel gegen Zervixkarzinom" in Paris abgehalten, mit Experten aus verschiedensten Ländern. Sie wurden einfliegen von PR-Firmen im Auftrag des europäischen Gardasil-Vertreibers Sanofi Pasteur MSD.

## **Die Wirksamkeit der HPV-Impfung**

Die vier Studien, die zur Zulassung von **Gardasil** führten, sind noch nicht abgeschlossen. Teilnehmerinnen sind knapp 21.000 bereits sexuell aktive Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren, von denen die eine Hälfte mit Gardasil geimpft wurde, die andere Hälfte mit Placebo. Die Beobachtungszeit liegt bei etwas mehr als vier Jahren, bei keiner der Studienteilnehmerinnen ist bisher eine Krebserkrankung aufgetreten.

Gardasil ist nach der bisherigen Auswertung bei Frauen, die bis zum Zeitpunkt der Impfung nicht mit HPV 6, 11, 16 und 18 infiziert waren, zu 100 % gegen diese vier Virustypen wirksam. Bei keiner geimpften Frau wurden Genitalwarzen und Dysplasien, bei denen diese vier HPV-Typen beteiligt sind, nachgewiesen. Diese „100%ige Wirksamkeit“ steht im Zentrum der Impfpromotion.

Nimmt man jedoch auch Infektionen und Dysplasien mit den übrigen HPV-Typen in die Auswertung mit hinein, lässt der Impferfolg zu wünschen übrig. Zwar hieß es in den ersten Veröffentlichungen noch, mittel- oder hochgradigen Dysplasien (CIN II-III) wären bei geimpften Frauen um 38% seltener als bei Ungeimpften. Aktuellere Resultate der Studien sind jedoch weit enttäuschender und zeigen einen Rückgang der Dysplasien CIN II und III um nur 17% in den ersten drei Jahren nach der Impfung



(FUTURE II 2007). Bei CIN III alleine, also den wirklich relevanten Krebsvorstufen, lässt sich eine Wirkung statistisch gar nicht mehr sichern (AT 2007,38(5)).

In einem Leitartikel des New England Journal of Medicine wird die Wirkung als "bescheiden" bezeichnet; ein Nutzen der Impfung für das Gesundheitswesen sei nur noch im allergünstigsten Fall ("most optimistic scenario") zu erwarten (SAWAYA 2007). Das Deutsche Ärzteblatt kommentiert, dass dies "viele Ärzte enttäuschen dürfte, die sich anhand der 98-prozentigen Effektivität gegen HPV-16/18-Infektionen sicher mehr versprochen haben. Hinzu kommt, dass der größte Anteil der Reduktion auf die CIN I-Läsionen entfiel, die wegen einer hohen Spontanremission nicht als therapiebedürftige Präkanzerose eingestuft werden." (DÄ 2007).

Wird vor der Impfung nicht untersucht, ob bereits eine HPV-Infektion besteht, fällt der Nutzen der Impfung noch geringer aus. Dies deutet auf eine fehlende Wirksamkeit auf die Selbstheilung bei bereits infizierten Frauen hin.

Der allenfalls "bescheidene Nutzen" von Gardasil wäre demnach nur zu erwarten, wenn vor dem ersten Sexualkontakt geimpft wird. Echte Wirksamkeitsstudien mit Mädchen vor und während der Geschlechtsreife und mit Jungen werden jedoch derzeit nicht durchgeführt. Die Hersteller begnügen sich mit dem wenig aussagekräftigen Nachweis von Antikörpern im Blut der Jugendlichen in den Monaten nach der HPV-Impfung.

Die STIKO-Empfehlung zur Impfung aller Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt steht insofern auf wackeligen Füßen. Einmal mehr sollen die Argumente für eine voreilig öffentlich empfohlene Impfung nachgereicht werden. Originalton STIKO: "Da es sich um einen neuen Impfstoff handelt, sind in Zukunft weitere Daten u. a. zur Dauer der Immunität, zur Wirksamkeit bei jungen Frauen, zur Wirksamkeit bei bereits mit einem HPV-Typ infizierten Frauen, zur Wirksamkeit der Impfung von Jungen und Männern, zur Wirksamkeit auf andere im Zusammenhang mit HPV 16 und 18 beobachtete Krebsarten sowie zur möglichen Definition von Risikopopulationen zu erwarten. Die STIKO wird diese neuen Erkenntnisse verfolgen und – soweit diese neue Bewertungen ermöglichen - die Impfempfehlungen entsprechend anpassen" (EB 2007).

Solche Daten sollten eigentlich zur Verfügung stehen, b e v o r ein Impfstoff für die Hälfte der jugendlichen Bevölkerung öffentlich empfohlen wird.

Auch die Studienergebnisse, auf denen die Zulassung von **Cervarix** beruht, sind mehr als dürftig. Es wurden durchschnittlich nur 15 Monate nach der Impfung ausgewertet, und der Hersteller machte keine Angaben dazu, wie häufig die geimpften Frauen bereits vor der Impfung von HPV befallen waren. Ebenso wurde bisher nicht ausgewertet oder veröffentlicht, wie die Ergebnisse bei der Gesamtgruppe aller geimpften Frauen sind, ungeachtet der Tatsache, ob sie vor der Impfung mit HPV infiziert waren oder nicht; dies wäre für die Beurteilung des Impferfolgs einzig relevant, da dies den realen Gegebenheiten am ehesten entspricht. Das Arznei-Telegramm schreibt: "Die Datenlage ist daher noch unbefriedigender als für Gardasil" (AT 2007, 38(11)).

### **Ungeklärte Fragen zur Wirksamkeit und Nachhaltigkeit**

Invasive Krebserkrankungen sind in der bisherigen Beobachtungszeit weder bei den mit Gardasil noch bei den mit Placebo geimpften Frauen aufgetreten. Für die

Behauptung „Gardasil verhütet Krebs“ steht also der wissenschaftliche Beweis noch aus.

Ein Schutz vor nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen wird durch Gardasil offensichtlich nicht vermittelt. Es bleibt abzuwarten, ob nicht im Laufe der Zeit andere Viren die biologische Nische auffüllen, die durch die Impfung entsteht („**Serotype-Replacement**“) - unter Umständen Viren mit noch unangenehmeren Eigenschaften. In den Impfstudien war bei den Geimpften bereits innerhalb von zwei Jahren ein relevantes Replacement zu beobachten (AT 2006, SAWAYA 2007). Diesem Anfangsverdacht gehen die Hersteller jedoch aus naheliegenden Gründen nicht weiter nach - die Placebo-Gruppen der Impfstudie FUTURE werden seit Februar 2007 ebenfalls geimpft und entfallen damit als Vergleichsgruppe (AT 2007,38(5)). Im Originalton der STIKO heißt es dessen ungeachtet: "Für ein Replacement durch andere pathogene HPV-Genotypen nach Impfung gegen die Typen 16 und 18 konnten bisher keine Hinweise gefunden werden" (EB 2007).

Offensichtlich gibt es auch weltweit ein sehr **unterschiedliches Vorkommen der verschiedenen HPV-Typen**. In einer neueren Untersuchung aus den USA fanden sich die Hochrisiko-Typen 16 und 18, auf die die Impfstoffe abzielen, nur bei einem sehr geringen Prozentsatz von Frauen: Typ 16 bei 1,5% und Typ 18 bei lediglich 0,8% (DUNNE 2007). In einer der Impfstudien waren die Typen 16 und 18 bei ungeimpften Frauen nicht in 70%, wovon bisher ausgegangen wurde, sondern nur in 44% der Zellveränderungen nachzuweisen (FUTURE II). Vor Einführung der sehr teuren Impfung müssten daher die jeweiligen Gesundheitsbehörden klären, ob überhaupt ein relevanter Effekt zu erwarten ist (TTN). Die diesbezügliche Ahnungslosigkeit der deutschen Behörden formuliert die STIKO selbst in der Aussage: "Daten zur Seroprävalenz von HPV-Infektionen oder zur Prävalenz von HPV-DNA-Nachweisen liegen in Deutschland für keine Altersgruppe vor" (EB 2007).

Über die **Schutzdauer der Impfung** ist angesichts der bisher kurzen Laufzeit der Studien so gut wie nichts bekannt, und sie wird auch in den derzeit laufenden Studien nicht zu klären sein, da seit Februar 2007 die Placebo-Gruppen geimpft werden. Ein lange Wirkzeit ist jedoch in sofern wichtig, als junge Frauen die HPV-Viren wesentlich besser eliminieren als ältere Frauen. Verschiebt man die Infektion durch eine nicht anhaltend wirkende Impfung in ein höheres Alter, würde die Wahrscheinlichkeit einer Chronifizierung und Entartung größer. Mathematische Berechnungen des Impfstoffvertreibers Sanofi schätzen die Wirkdauer ungünstigstenfalls auf 12 Jahre bei bis zu 50% der Geimpften (FRASER 2007).

Ein weiteres Problem ist, dass die Infektion mit den als weniger gefährlich angesehenen Typen 6 und 11, die durch die Impfung mit Gardasil verhindert wird, möglicherweise vor Krebs mit Hochrisiko-Typen schützt (GARNETT 2006). So könnte der Impfstoff Gardasil einerseits zwar **Krebs** verhindern, andererseits aber auch **begünstigen** (AT 2006).

In einer der Studien trat auch der Verdacht auf, dass die **Impfung bei vorbestehender Infektion** mit den HPV-Typen 16 und 18 die Entwicklung von Zeldysplasien fördern könnte (FDA 2006). Eine Testung auf diese Hochrisikotypen vor jeder Impfung ist bisher nicht vorgesehen.

Einen negativen Einfluss könnte die HPV-Impfung - ähnlich wie die Hepatitis-B-Impfung - auf das **Safer-Sex-Verhalten** haben: Impfungen gegen sexuell übertragene Krankheiten vermitteln das trügerische Gefühl von Sicherheit und begünstigen riskantes Sexualverhalten.

Letztlich könnte bei geimpften Frauen die **Motivation für Krebsvorsorge-Untersuchungen** sinken, da sie sich sicher fühlen. Dies würde trotz Impfung die Krebsrate ansteigen lassen. Der Schwerpunkt der Krebsvorsorge muss daher weiterhin auf der Motivation zur Teilnahme am Vorsorgeprogramm liegen, da dieses weit effektiver als die HPV-Impfung ist: "Durch die Impfung zusätzlich zum gegenwärtigen Vorsorgeprogramm werden wenig Leben gerettet" (RAFFLE 2007).

In der ARD-Sendung Plusminus vom 2.10.07 sagte Prof. Rolf Rosenbrock:

*"Diese Impfung ersetzt nicht die Früherkennung, und anders- herum gesprochen, wer regelmäßig zur Früherkennung geht, braucht auch keine Impfung."* (PLUSMINUS 2007 )

### **Das Problem der Kosten der HPV-Impfung**

Das Problem der **begrenzten Ressourcen im Gesundheitssektor** tritt bei der HPV-Impfung offen zu Tage. Die HPV-Impfung kostet bei Teilnahme aller Mädchen im ersten Jahr (Impfung von sechs Jahrgängen) über 1 Milliarde Euro, danach jährlich 200 Millionen Euro. Dafür müssen im ersten Jahr die Kassenbeiträge um 0,1 Prozentpunkte angehoben werden, langfristig steigen die Gesamtausgaben der Krankenkassen für Arzneimittel um 0,8 Prozent - für ein einziges Medikament. Diese Kosten müssen in anderen Bereichen wieder eingespart werden.

Sollten sich Auffrischungsimpfungen etwa alle zehn Jahre als notwendig erweisen, würden sich die Kosten des Impfprogramms vervielfachen.

Rolf Rosenbrock, Professor für Gesundheitspolitik an der TU Berlin und Mitglied des Sachverständigenrates im Gesundheitswesen, schreibt zu diesem Problem:

*"Stellt man sich die - aus Systemsicht bereits stark eingeeengte - Frage, wo und wie mit 200 Mio. Euro für die Krebsprävention die größte gesundheitliche Wirkung zu erzielen wäre, dann hätte die HPV-Impfung wahrscheinlich keinen guten Stand. Es böte sich vielmehr an, zunächst die Früherkennung auf Cervix-Karzinom in ihrer Reichweite und Qualität zu verbessern (die Krankheit kann - theoretisch - zu mehr als 90% durch Früherkennung verhindert werden) und - da dies gewiss keine 200 Millionen Euro kosten würde - das restliche Geld in partizipativ gestaltete Setting-Projekte in sozial benachteiligten Orten bzw. Stadtteilen bzw. Schulen zu stecken.*

*Dies freilich würde einen Grad an Rationalität bedeuten, den Gesundheitspolitik in der Regel nicht aufweist. Gegen die Koalition aus Pharma-Industrie und impfbereiten Ärzten, getragen von der großen und breiten Sympathie für die Impfung als individuelle, passive Prävention durch ärztliches Handeln, haben Konzepte wie das hier vorgetragene regelmäßig eine nur geringe Chance."*

Heinz-Harald Abholz, Leiter der Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Düsseldorf, schreibt:

*"Der hier aufzuwendende Geldbetrag liegt außerhalb der üblicherweise diskutierten Grenzen von rund 50 bis 100 Tausend Euro pro gerettetem Leben. Zudem sind andere Maßnahmen mit gleichem Ziel in ihrem Nutzen mit zu bedenken... Also scheint es hier um etwas ganz anderes zu gehen, was zu der ungewöhnlich schnellen Zulassung bei*



*extrem schlechter publizierter Studienlage geführt hat. Offensichtlich ist, dass es auch um den Verkauf eines neuen und sehr teuren Impfstoffes geht..." (ABHOLZ 2007)*

In der Sendung Plusminus vom 2.10.07 wurde das kritische Fazit gezogen:

*"Die Krebsimpfung hat ihren Siegeszug angetreten. Immer mehr besonders teure Medikamente drängen auf den Markt. Höchste Zeit, dass die Politik nun endlich auch hierzulande die Arzneimittelpreise begrenzt." (PLUSMINUS 2007)*

Auch andere Presseorgane kritisieren inzwischen offen die Impfeempfehlung der STIKO (DLF 2007 , SZ 2007 , TAZ 2007).

Vor Einführung eines derart teuren Impfprogramms ist ein **Health Technology Assessment** (HTA) zu fordern, das Kosten und Nutzen der HPV-Impfung mit anderen Maßnahmen zur Krebsprävention vergleicht, vor allem mit Anti-Raucherkampagnen und Aufklärungsprogrammen zu gesunder Lebensführung und Krebsvorsorge.

Die viele offenen Fragen machen es weiterhin erforderlich, dass die Einführung der HPV-Impfung in Deutschland von einer umfangreichen **industriunabhängigen Studie** begleitet wird, in der Wirksamkeit und Nebenwirkungen laufend aktiv dokumentiert und ausgewertet werden - im Vergleich mit einer Gruppe ungeimpfter Frauen. Ein solches Programm ist derzeit weder in den USA noch in Europa in Sicht.

## **Die Nebenwirkungen der HPV-Impfung**

Gardasil führte in den **Impfstudien** sehr häufig zu **lokalen Nebenwirkungen** an der Impfstelle: Schmerzen (84%), Schwellung und Rötung (25%) und Juckreiz (3%). Von 8% werden diese Reaktionen als schwerwiegend beurteilt. 10% der Geimpften entwickeln Fieber. Im Zusammenhang mit der Impfung wurden außerdem **allergische Ereignisse** (Urtikaria, Asthma) und **autoimmune Nebenwirkungen** beobachtet: In der Impfgruppe kam es dreimal häufiger zu Gelenksentzündungen und rheumatischen Erkrankungen als in der Placebogruppe.

Fünf der versehentlich während der ersten Wochen einer Schwangerschaft geimpften Frauen brachten Kinder mit Anomalien zur Welt (CBER 2006). Diese Fälle werden in der STIKO-Empfehlung zur HPV-Impfung ignoriert, in der es heißt: "Die Daten, die zur Anwendung von Gardasil® in der Schwangerschaft vorliegen, geben keinen Hinweis auf eine mangelnde Sicherheit bei der Anwendung des Impfstoffes bei schwangeren Frauen" (EB 2007).

In der Studie zu **Cervarix** wurden beobachtet: Bei über 50% der Fälle Schmerzen an der Impfstelle, Müdigkeit, Kopf- oder Muskelschmerzen, bei 10 - 30% Gelenkschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, Fieber oder Hautausschläge. Zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kam es bei 3,5%, zu neu auftretenden chronischen Erkrankungen bei 1,5% und zu Autoimmunerkrankungen bei 0,5% der Geimpften (PAAVONEN 2007).

Dem **US-amerikanischen Meldesystem VAERS** wurden zwischen Juli 2006 und Oktober 2007 3461 Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Gardasil mitgeteilt, davon wurden allein im Jahr 2007 347 als ernst eingestuft. Damit trägt der Impfstoff zu 20 Prozent der laufend gemeldeten Impfkomplicationen bei.

Unter den gemeldeten Beschwerden sind Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwindel, vorübergehender Sehverlust, Sprechstörung, Kollaps, Gefühlsstörungen, Gesichtsmuskellähmung und Krampfanfälle (JW 2007). Fünfzehn Frauen erkrankten bis Juni 2007 an einem Guillain-Barré-Syndrom, einer schweren Lähmungserkrankung - vor allem nach zeitgleicher Impfung zusammen mit anderen Impfungen (AAPS 2007). Bei 18 von 42 Frauen, die versehentlich während der Schwangerschaft geimpft wurden, kam es zu Komplikationen (Abort, Anomalien beim Kind).

Elf Mädchen und Frauen im Alter von 11 bis 19 Jahren starben in den USA in unmittelbarem Anschluss an die HPV-Impfung.

**In Deutschland** wurden dem Paul Ehrlich Institut bis August 2007 60 Nebenwirkungen gemeldet, darunter einige anhaltende Beschwerden (Blutgerinnungsstörungen, Schwindel, Lähmungen und andere neurologische Beschwerden) und ein Todesfall. Im September 2007 wurde im Klinikum Bremen-Ost eine 18jährige Frau aufgenommen, die drei Tage nach der zweiten HPV-Impfung an einer schweren Gesichtsnervenlähmung (Miller-Fischer-Syndrom) erkrankte. Anfang 2008 wurde in Österreich und Deutschland je ein Todesfall nach der HPV-Impfung gemeldet, in Österreich wurde daraufhin die HPV-Impfkampagne in den Beratungsstellen der Krebshilfe ausgesetzt (STANDARD 2008).

Die HPV-Impfung von 9 - 16jährigen Mädchen, der Hauptzielgruppe der öffentlichen Impfeempfehlungen, wurde bisher weder in puncto Wirksamkeit noch in puncto Sicherheit systematisch untersucht. Diane Harper, eine der führenden Wissenschaftlerinnen auf dem Gebiet der HPV-Impfung, empfiehlt, aus Sicherheitsgründen nicht vor dem 18. Geburtstag zu impfen und rät, vorher eine Infektion mit HPV 16 oder 18 auszuschließen (WND 2007).

In der Begründung ihrer Impfeempfehlung beschränkt sich die STIKO demgegenüber auf die lapidare Aussage: "Schwerwiegende Reaktionen, die auf die getesteten Impfstoffe zurückzuführen waren, sind bislang nicht beobachtet worden" (EB 2007).

## **Beurteilung**

- **HPV-Impfstoffe sind überflüssig. Der Gebärmutterhalskrebs kann durch Safer-Sex und effektive Vorsorgeprogramme ausreichend kontrolliert werden, seine Häufigkeit ist seit Jahren rückläufig:**
  - **Präservative bieten einen guten Schutz vor Infektionen mit Risiko-HPV.**
  - **Frauen, die ab dem Alter von 30 Jahren alle drei Jahre einen Zervixabstrich machen lassen, verringern ihr Krebsrisiko um über 90 Prozent. Sie brauchen keine HPV-Impfung.**
- **Die Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe auf Krebsvorstufen ist dagegen äußerst gering. Die Impfung mit Gardasil verhindert 17 % aller mittel- und höhergradige Zellveränderungen, eine Wirkung auf höhergradige Zellveränderungen alleine konnte bisher nicht gesichert werden.**
- **Diese "bescheidene Wirkung" ist nur dann zu erwarten, wenn vor dem ersten Sexualkontakt geimpft wird, oder wenn eine bereits bestehende Infektion mit HPV16 oder 18 ausgeschlossen ist.**

- **Jugendliche unter 16 Jahren wurden in die Impfstudien bisher nicht einbezogen, sodass für diese Alterstufe das Nutzen-Risiko-Verhältniss erst recht unklar bleibt. Die Impfempfehlung der STIKO ist daher nicht vereinbar mit einer beweisgestützten ("evidence based") Medizin.**
- **HPV-Impfstoffe sind extrem teuer. Zu befürchten ist eine Umschichtung von Ressourcen im Gesundheitssystem, mit negativen Folgen für andere Bereiche.**
- **Die Nachhaltigkeit der HPV-Impfung ist nicht geklärt. Offene Fragen sind unter anderem die Wirkdauer und das Serotype- Replacement.**
- **Die HPV-Impfung führt häufig zu Nebenwirkungen, in seltenen Fällen auch von bedrohlichem Charakter. In den Impfstudien traten allergische und autoimmune Nebenwirkungen auf, neurologische Störwirkungen werden zunehmend berichtet. Eine Schwangerschaft muss vor der Impfung ausgeschlossen werden. Langzeitnebenwirkungen sind nicht systematisch untersucht.**

## Literatur:

Abholz H-H: Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs - kritische Würdigung einer ungewöhnlichen Impfstoff-Zulassung. Z Allg Med 2007, 83:57-60

AAPS (Association of American Physicians and Surgeons): Guillain Barré syndrome reported after human papillomavirus vaccine . News of the day 27.8.2007

AP (Associated Press): Drugmaker stops lobbying effort for STD shots . MSNBC 20.2.2007

AT (Arznei-Telegramm): HPV-Impfstoff Gardasil. AT 2006, 37(12):117-9

AT(Arznei-Telegramm): Preisnachlass für HPV-Impfstoff GARDASIL in Australien. AT 2007, 38(1):15

AT (Arznei-Telegramm): HPV-Impfstoff Gardasil: Nutzen zu hoch eingeschätzt? AT 2007, 38(5):57-59

AT (Arznei-Telegramm): Zweiter HPV-Impfstoff Cervarix. AT 2007, 38(11):101-103

ÄZ (Ärztezeitung): Werden sich Jungen gegen HP-Viren impfen lassen, nur damit Mädchen besser vor Zervix-Ca geschützt sind? 24.5.2005.  
<http://www.aerztezeitung.de>

Barclay L, Murata P: Guidelines issued for HPV-vaccine use to prevent cervical cancer. Medscape 25. 1. 2007. <http://www.medscape.com/viewarticle/551247> - Zugriff Februar 2007

Blake M. Governor Perry establishes HPV vaccination program for young women. 3. Feb 2007. <http://www.associatedcontent.com>

CBER (Centers for Biologic Evaluation and Research): Product approval information - licensing action Gardasil. <http://www.fda.gov/cber/label/hpvmer060806LB.htm> - Zugriff Februar 2007

DLF (Deutschlandfunk): Teuer und vorschnell. 15.11.2007  
<http://www.dradio.de/dlf/sendungen/forschak/696997/>

DGK (Deutsches Grünes Kreuz): Impfen gegen Krebs: Impfstoff gegen Gebärmutterhalskrebs soll 2007 auch in Europa erhältlich sein. Juli 2006,  
<http://www.dgk.de>

EB (Epidemiologisches Bulletin): Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren - Empfehlung und Begründung. EB 2007, 12:97-103

EU 1999: Empfehlungen zur Krebsvorsorge in der Europäischen Union: erarbeitet vom beratenden Ausschuss zur Krebsprävention im Anschluss an die Konferenz über Krebsvorsorge und Früherkennung, Wien, 18./19. November 1999

Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G et al: Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007, 297(8):813-819

FDA (Food and Drug Administration): Background document for vaccine and related biological products advisory commiee. Gardasil HPV quadrivalent vaccine. 18. Mai 2006, VRPBAC Meeting S. 13.  
<https://www.909shot.com/PressReleases/pr62706gardasil.htm>

Fraser C, Tommassini JE, Xi L, Golm G et al: Modeling the long-term antibody response of humane papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. Vaccine 2007 (Epub 15.2.2007)

FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007, 356:1915-1927

Garnett GP, Waddell HC: Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine. J Clin Virol 2000, 19(1-2):101-11

Lancet: Should HPV vaccines be mandatory for all adolescents? Editorial. Lancet 2006, 368:121

GEKID (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.): Krebs in Deutschland - Häufigkeit und Trends . 5. Aufl. Saarbrücken 2006

Gross G et al: HPV-Vakzine - Wer sollte wann, wo und wie geimpft werden? DÄ 2007, 103(5):A3384-8

JW (Judicial Watch):8 more death connected to HPV vaccine. 6. Oktober 2007

KaiserNetwork: Daily woman's health policy. 8. Februar 2007,  
[http://www.kaisernetwork.org/daily\\_reports/rep\\_index.cfm?DR\\_ID=42794](http://www.kaisernetwork.org/daily_reports/rep_index.cfm?DR_ID=42794) - Zugriff Februar 2007

Kind E, Kuhlmann M: Zervikale intraepitheliale Neoplasien. In: Beckmann M, Perl F: Frauen-Heilkunde und Geburts-Hilfe, Basel 2004.

Löning M, Gissmann L, Diedrich K, Friese K et al.: Humanpathogene Papillomviren und Zervixkarzinom: Entwicklung und derzeitiger Stand der ersten Impfstoffe gegen humanpathogene Papillomviren. DÄ 2007, 104(41):A2806

Maris B, Soldner G, Stammer G: GAÄD-Leitlinie zur HPV-Impfung. Merkurstab 2007,2:166-167

Mayrand MH, Duarte-Franco E., Rodrigues I, Walter SD: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007, 357: 1579-1588

Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A: Human papillomavirus and papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med 2007, 357: 1589-1597

Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P et al.: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young woman: an interim analyses of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2007, 369(9580):2161-2170

Plusminus: Gebärmutterhalskrebs - Zahlen die Kasse zuviel für die teure Vorsorge? 2.10.07

Raffle AE:Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. BMJ 2007, 335:375-377

Rosenbrock R: HPV-Impfung - Durchbruch der Krebsprävention? Dossier Forum Gesundheitspolitik März 2007.

Sawaya GF, Smith-McCune K: HPV vaccination - more answers, more questions. N Engl J Med 2007, 357:1997-3

Schneider V: Merkblatt für Patientinnen zur genitalen HPV-Infektion. Dr. Volker Schneider, Arzt für Pathologie und Gynäkologie, Burgunderstr. 1, 79104 Freiburg

Der Standard: Impfempfehlung der Krebshilfe nach Todesfall ausgesetzt. 18.1.2008.

SZ (Süddeutsche Zeitung): Impfung gegen Gebärmutterkrebs - Voreilige Vorsorge. 5.10.2007

taz: Impfkommision im Interessenskonflikt. 16.11.2007

TTN (Trinidad & Tobago Newsday): Dr Laquis: HPV tests before cervical cancer vaccine. 2. Juli 2006. <http://www.newsday.co.tt>

Wiener RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S et al: Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 2006, 354(25):2645-54

WND (WorldNetDaily): Top researcher: Untested vaccine could harm. 15.3. 2007. [http://www.worldnetdaily.com/news/article.asp?ARTICLE\\_ID=54713](http://www.worldnetdaily.com/news/article.asp?ARTICLE_ID=54713)

Zur Hausen H: Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. Review. Biochim Biophys Acta. 1996, 1288(2):F55-78.



Letzte Aktualisierung ( Dienstag, 29. Januar 2008 )

Fenster schließen