



Gen-ethischer Informationsdienst

## Die HPV-Impfung

AutorIn

Martin Hirte

Im Oktober letzten Jahres wurde auch in Deutschland eine Impfung gegen Humane Papilloma-Viren (HPV) zugelassen. Sie verspricht einen fast hundertprozentigen Schutz gegen zwei krebserregende Viren. Ob sie tatsächlich auch gegen den damit in Zusammenhang stehenden Krebs schützt, ist aber noch ungewiss.

Die Infektion mit dem humanen Papilloma-Virus (HPV) betrifft bis zu 70 Prozent aller Frauen und ist damit die häufigste sexuell übertragbare Krankheit weltweit. Es gibt über 100 verschiedene HPV-Typen, von denen mehr als 35 den Genitaltrakt befallen und mindestens 13 als krebserregend angesehen werden.

Hauptüberträger des Virus sind die Männer, über den Verlauf der Erkrankung ist bei ihnen jedoch wenig bekannt. Kondome verringern das Übertragungsrisiko von HPV deutlich (Wiener). Die HPV-Infektion verläuft meist symptomlos und klingt in der Regel spontan ab. Begünstigt durch verschiedene Faktoren, unter anderem Rauchen, orale Kontrazeptiva oder eine hohe Geburtenzahl, kann die Infektion jedoch chronifizieren. Im weiteren Verlauf können sich Zellveränderungen (Dysplasien) unterschiedlichen Schweregrades (cervical intraepithelial neoplasia, CIN I-III) auf der Genitalschleimhaut entwickeln. Dabei gibt es eine gewisse Spontanheilungsrate, denn beispielsweise bilden sich in 40 Prozent der Fälle mittelgradige Dysplasien (CIN II) spontan zurück.

### Zusammenhang mit Gebärmutterhalskrebs

Bei 10 Prozent der chronisch Infizierten schreiten jedoch milde Dysplasien (CIN I) innerhalb von 10 Jahren zu hochgradigen Dysplasien (CIN III) fort, die als Vorstufe von Krebs (Präkanzerose) angesehen werden. Bei Gebärmutterhalskrebs lässt sich in 95 bis 100 Prozent der Gewebeproben Erbmaterial von HP-Viren nachweisen, so dass eine ursächliche Beziehung nahe liegt. Es konnte auch gezeigt werden, dass Gene der HP-Viren in Tumorzellen aktiv sind (zur Hause). Durchschnittlich liegen 8 bis 12 Jahre zwischen einer CIN-III und einer invasiven Krebserkrankung. HP-Viren können auch andere Erkrankungen wie gutartige Warzen an den äußeren Genitalien und wahrscheinlich auch die seltenen Krebserkrankungen an Vagina oder Penis hervorrufen. Der Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) ist in Deutschland der zweithäufigste bösartige Tumor bei Frauen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr und die zehnthalufigste Krebserkrankung bei Frauen überhaupt. Die beiden Häufigkeitsgipfel liegen zwischen 35 und 55 Jahren und dann wieder ab 60 Jahren aufwärts. Im Jahr 2002 erkrankten in Deutschland 6.700 Frauen an Zervixkarzinom, bei 1.700 war es die Todesursache (DGGG). Nach Einführung der Vorsorgeuntersuchung in den 70er Jahren ("Pap-Test") gingen die Erkrankungszahlen und Todesfälle in Deutschland um etwa 70 Prozent zurück. Eine weitere Reduzierung ließe sich durch einen routinemäßigen Test auf riskante HP-Viren im Genitalabstrich erzielen. Wie bei anderen Vorsorgeprogrammen bestünde hier allerdings die Gefahr, dass viele Menschen unnötig zu

PatientInnen gemacht werden.

## Die HPV-Impfung

Seit Oktober 2006 ist der HPV-Impfstoff Gardasil (Entwicklung: Merck & Co.; europäischer Vertrieb: Sanofi Pasteur MSD) auf dem europäischen Markt. Zugelassen wurde der Impfstoff für Frauen zwischen neun und 26 Jahren und für Jungen zwischen neun und 15 Jahren. Der Impfstoff enthält gentechnologisch hergestelltes Hülleneiweiß von vier HPV-Typen: Typ 6, 11, 16 und 18. Die beiden letzten werden für 70 Prozent der Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich gemacht, die Typen 6 und 11 für 90 Prozent aller Genitalwarzen. Als Hilfsstoffe sind dem Impfstoff Aluminiumphosphat, Natriumborat, Polysorbat 80 und L-Histidin zugesetzt. Gardasil kostet in Deutschland derzeit 155 Euro, die Grundimmunisierung mit drei Spritzen innerhalb von sechs Monaten kostet demnach 465 Euro. Im Jahr 2007 wird voraussichtlich ein zweiter HPV-Impfstoff für Mädchen ab zehn Jahren zugelassen: Cervarix von GlaxoSmithKline, der sich gegen die HPV-Typen 16 und 18 richtet. Dieser Impfstoff soll auch einen gewissen Schutz vor Infektionen mit den ebenfalls als Krebsverursacher in Frage kommenden HPV-Typen 31 und 45 bieten. Die Firmen 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 (4). In Deutschland signalisieren die ersten Krankenkassen bereits die Kostenerstattung der Impfung. Die öffentliche Impfempfehlung durch die STIKO ist nur eine Frage der Zeit. Noch zu klären ist, wer die Impfung vornehmen soll: Nur 15 bis 40 Prozent der Jugendlichen nehmen an der letzten Vorsorgeuntersuchung U10 beziehungsweise J1 beim Kinder- und Jugendarzt teil, und bis zum ersten Frauenarztbesuch 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. (2) 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." (6)

## Wirksamkeit

Die vier Studien, die zur Zulassung von Gardasil führten, sind bisher nur unvollständig veröffentlicht. (1) Teilnehmerinnen waren 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 bisher bei maximal vier Jahren. Krebserkrankungen sind bisher bei keiner der Studienteilnehmerinnen aufgetreten. Gardasil ist nach der bisherigen Auswertung bei Frauen, die bis zum Zeitpunkt der Impfung nicht mit HPV 6, 11, 16 oder 18 infiziert waren, zu 100 Prozent gegen diese vier Virustypen wirksam. Bei keiner geimpften Frau wurden Genitalwarzen und Dysplasien, bei denen diese vier HPV-Typen beteiligt sind, nachgewiesen. Diese "100-prozentige Wirksamkeit" steht im Zentrum der Impfpromotion. Gehen jedoch auch Infektionen und Dysplasien mit den übrigen HPV-Typen in die Auswertung mit ein, ist die Erfolgsrate deutlich geringer: Während der Studiendauer traten mittel- oder hochgradige Dysplasien (CIN II-III) bei geimpften Frauen insgesamt um 38 Prozent seltener auf als bei ungeimpften, die Notwendigkeit diagnostischer und therapeutischer Eingriffe ist um 15 bis 28 Prozent geringer. Genitalwarzen und Dysplasien im Bereich der äußeren Genitale und der Vagina sind um 66 Prozent seltener als in der Placebogruppe. Wird vor der Impfung nicht untersucht, ob bereits eine HPV-Infektion besteht, fällt der Nutzen der Impfung noch wesentlich geringer aus. Dies deutet auf eine fehlende Wirksamkeit bei bereits infizierten Frauen hin. Die Impfung würde demnach nur Sinn machen, wenn sie vor dem ersten Sexualkontakt vorgenommen wird. Wirksamkeitsstudien mit Mädchen vor der Geschlechtsreife und mit Jungen beschränken sich jedoch bisher auf den Nachweis von Antikörpern im Blut in den Monaten nach der Impfung.

## Ungeklärte Fragen

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", gibt es also noch keinen wissenschaftlichen Beweis. Ein Schutz vor nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen wird durch Gardasil offensichtlich nicht vermittelt. Es bleibt abzuwarten, ob nicht im Laufe der Zeit an die Stelle der abgewehrten HPV andere Viren treten ("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. 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). So könnte der Impfstoff einerseits zwar Krebs verhindern, andererseits aber auch begünstigen (1). Über die Schutzhauer der Impfung ist angesichts der bisher kurzen Laufzeit der Studien so gut wie nichts bekannt. Eine lange Wirkzeit ist jedoch insofern wichtig, als junge Frauen die HP-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 Zellentartung größer. Letztlich könnte bei geimpften Frauen die Motivation für Krebsvorsorge-Untersuchungen sinken, da sie sich sicher wähnen. Dies könnte den eventuell positiven Effekt der Impfung zunichte machen. Der Schwerpunkt der Krebsvorsorge müsste weiterhin auf der Motivation zur Teilnahme am Vorsorgeprogramm liegen. Offensichtlich gibt es weltweit eine unterschiedliche Verteilung der verschiedenen HPV-Typen. Vor Einführung der sehr teuren Impfung müssten daher die jeweiligen Gesundheitsbehörden klären, ob überhaupt ein relevanter Effekt zu erwarten ist (7).

## Nebenwirkungen

Gardasil führt sehr häufig zu lokalen Nebenwirkungen an der Impfstelle: Schmerzen (84 Prozent), Schwellung und Rötung (25 Prozent) und Juckreiz (3 Prozent). Von 8 Prozent werden diese Reaktionen als schwerwiegend beurteilt. 10 Prozent der Geimpften entwickeln Fieber. Im Zusammenhang mit der Impfung wurden außerdem Bronchospasmus (Verkrampfen der Muskeln, welche die Atemwege umspannen; die Redaktion) und Gelenkentzündungen beobachtet.

## Beurteilung

- Gardasil verhindert kurzfristig zuverlässig Infektionen und Dysplasien durch die vier HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Auf die übrigen als Krebsverursacher geltenden HPV-Typen hat Gardasil keinen nennenswerten Einfluss. Rein rechnerisch reduziert sich bei den Geimpften das Risiko für Gebärmutterhalskrebs um circa 40 Prozent. Belege dafür stehen jedoch noch aus. - Die Impfung macht nur vor dem ersten Sexualkontakt Sinn. Präservative schützen sehr zuverlässig vor Infektionen mit Risiko-HPV. - Vorsorgeuntersuchungen werden durch die Impfung nicht überflüssig. Sie sind sehr effektiv in der Verhinderung invasiver Krebserkrankungen der weiblichen Genitalien. - Der Impfstoff Gardasil ist extrem teuer. Eine Kosten-Nutzen-Analyse im Vergleich mit anderen Präventionsprogrammen (zum Beispiel HPV-Tests) steht noch aus. - Die Nachhaltigkeit der Impfung ist nicht geklärt. Offene Fragen sind unter anderem die Wirkdauer und das Serotype-Replacement. - Die Impfung führt häufig zu Nebenwirkungen, in seltenen Fällen auch mit bedrohlichem Charakter. Langzeitnebenwirkungen sind nicht untersucht. - Nach Zulassung von Cervarix dürfte dieser Impfstoff vorzuziehen sein, da er selektiver auf Hochrisiko-HPV abzielt.

*Die Stellungnahme wurde auch auf der Internetseite der Ärzte für individuelle Impfentscheidung e.V. veröffentlicht.*

## Fußnoten

1. HPV-Impfstoff Gardasil, Arznei-Telegramm 37(12), Dezember 2006: 117-9
2. Philipp Grätzel von Grätz, Werden sich Jungen gegen HP-Viren impfen lassen, nur damit Mädchen besser vor Zervix-Ca geschützt sind?, Ärztezeitung, 24.5.2005
3. PM DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe), 16. 10. 2006

4. Deutsches Grünes Kreuz, Impfen gegen Krebs: Impfstoff gegen Gebärmutterhalskrebs soll 2007 auch in Europa erhältlich sein, Juli 2006, [www.dgk.de/web/dgk\\_content/de/impfen\\_gegen\\_gebaer...](http://www.dgk.de/web/dgk_content/de/impfen_gegen_gebaer...)
5. Garnett GP, Waddell HC: Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine, Journal of Clinical Virology 2000, 19(1-2): 101-11
6. Should HPV vaccines be mandatory for all adolescents? Editorial, The Lancet 2006, 368:121
7. Dr Laquis, HPV tests before cervical cancer vaccine, Trinidad & Tobago Newsday, 2. Juli 2006, [www.newsday.co.tt/news/0,40058.html](http://www.newsday.co.tt/news/0,40058.html)
8. Wiener RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly, S. et al: Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. New England Journal of Medicine, 2006, 354(25): 2645-54
9. Zur Hausen, Harald, Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. Review, Biochimica et Biophysica Acta, 1996, 1288(2):F55-78

## **Informationen zur Veröffentlichung**

Erschienen in:

GID Ausgabe 180 vom Januar 2007

Seite 4 - 6