

Die HPV-Impfung

Neue Daten über Wirksamkeit und Sicherheit

Die Impfung gegen HPV zeigt eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit. Dennoch ist die Impfrate bis jetzt niedrig. Diese könnte verbessert werden, wenn Jugendliche direkt angesprochen werden. Im Folgenden werden hierzu Hinweise aus jugendgynäkologischer Sicht gegeben.

RUTH DRATHS



Ruth
Draths

Dank der Vorsorgeuntersuchung ist die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms stark zurückgegangen. Trotzdem ist dieses Malignom immer noch die viert- bis sechshäufigste Krebserkrankung der 20- bis 49-jährigen Frauen. Seit der Jahrhundertwende wurden daher grosse Hoffnungen auf die Entwicklung eines HPV-Impfstoffs gelegt (3–6).

Die Entwicklung des Impfstoffs

Die zwei HPV-Impfstoffe, die heute in der Schweiz zur Verfügung stehen (Gardasil®, Cervarix®), setzen sich aus den VLP (= virus-like particles) sowie dem Adjuvans zusammen. Die VLP bestehen aus dem gentechnologisch hergestellten Capsidprotein des HPV und sind damit DNA-frei, sie enthalten weder onkogenes noch infektiöses Material. Die beiden Impfstoffe unterscheiden sich in ihrer Valenz: Der bivalente Impfstoff Cervarix® ist gegen die High-Risk-Virustypen 16 und 18 gerichtet, der quadrivalente Impfstoff Gardasil® zusätzlich gegen die beiden Low-Risk-Typen 6 und 11, welche genitale Warzen hervorrufen. Ein weiterer Unterschied liegt in dem Adjuvans, das den Impfstoffen zur Verstärkung der Immunantwort beigegeben ist. Gardasil enthält ein Aluminiumsalz, das bereits von anderen Impfstoffen bekannt ist, Cervarix das Adjuvans ASO4, das eine stärkere Immunantwort erzeugt und damit länger anhaltende Antikörpertiter bewirkt. Welche Rolle dieser Unterschied in der Dauer der Schutzwirkung spielt, ist noch nicht geklärt (1, 2). Beide Impfstoffe induzieren eine hohe, lange anhaltende Antikörperreaktion (16).

Nachweis der Wirksamkeit der Impfung

Für beide Impfstoffe liegen umfangreiche plazebo-kontrollierte Studien (7–10) für die Endpunkte Zervixdysplasie sowie prä-maligne Veränderungen von Vulva und Vagina (CIN 1-3, AIS, VIN und VAIN) vor. Die Wirksamkeit der Impfung ist vom vorausgegangenem Kontakt mit HPV, vom Alter der geimpften Person und der Anzahl der Impfdosen abhängig, aber insgesamt ausgesprochen hoch: In der Erstana-

lyse lag die Wirksamkeit gegen HPV-16/18-assoziierte CIN 2+ bei 93 bis 98%, gegen CIN 2+ unabhängig vom HPV-Typ bei 70%. Auch gegen CIN2+-Läsionen, die mit anderen, nicht im Impfstoff enthaltenen onkogenen Virustypen assoziiert waren, zeigte die Impfung eine 54%-ige Reduktion. In verschiedenen Publikationen wurde die Wirksamkeit in unterschiedlichen Populationen untersucht, wobei sich auch in der Population, die bereits Kontakt mit dem Virus und mehrere Sexualpartner hatte sowie nur eine Impfdosis aufwies, eine Reduktion der Läsionen zeigte (33% für CIN3+) (17). Auch für die HPV-6- und HPV-11-assoziierten Kondylome konnte eine hohe Wirksamkeit gezeigt werden (11).

Die Impfkampagne in der Schweiz

Aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impfung wurde 2008 vom BAG die Empfehlung zur Impfung der 11- bis 15-jährigen Mädchen gegeben, und eine Catch-up-Impfung für bis 19-Jährige empfohlen. Erklärtes Ziel ist, pro Jahr rund 2000 chirurgische Eingriffe wegen Krebsvorstufen, 160 neue Fälle von Gebärmutterhalskrebs und 50 durch diese Krebsart verursachte Todesfälle in der Schweizer Bevölkerung zu verhindern. Für diese Zielsetzung ist eine Durchimpfungsrate von 80% erforderlich. Die von den einzelnen Kantonen getroffenen Regelungen der Impfstrategie führte zu grossen kantonalen Unterschieden in der Durchimpfungsrate (zwischen 3 und 80%!). So wurden im Kanton Jura 76%, im Wallis 70 bis 80% der Mädchen zwischen 11 und 14 Jahren geimpft, in Schwyz allerdings nur 17% und im Kanton Zug sogar nur 3% (12).

Entsprechend der insgesamt tiefen Durchimpfungsrate besteht eine grosse Unzufriedenheit der Ärzte mit dem Impfprogramm, welches von über 60% der impfenden Ärzte als ungenügend beurteilt wird. Um die Impfziele zu erreichen, müssen vor allem die Informationen für die Bevölkerung, zum Beispiel durch Veranstaltungen an Schulen und Aufklärungskampagnen verbessert sowie der Zugang der Ärzte zum HPV-Impfstoff erleichtert werden. Ebenso ist es zwingend, den

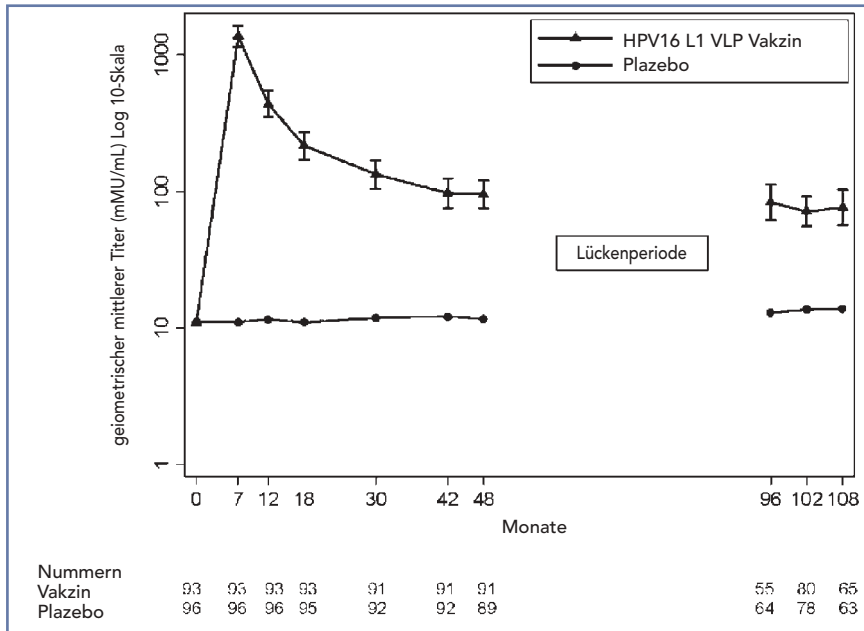


Abbildung: Serum-HPV-16-Antikörpertiter in der protokollierten Population in der Studienprojektperiode (adaptiert nach 15).

administrativen Aufwand zu reduzieren und die Beratungsgespräche der Ärzte angemessen zu entschädigen (13).

Nebenwirkungen

Ein wichtiger Aspekt bei der Diskussion mit der Bevölkerung bilden die Befürchtungen vor den Nebenwirkungen. Die Medien haben diese Diskussion aufgegriffen und mit teilweise fehlerhaften Behauptungen die bereits vorhandene Impfskepsis der deutschschweizerischen Bevölkerung verstärkt. Daher ist es von Bedeutung, dass die Ärzte die vorhandenen wissenschaftlichen Daten über die Risiken der Impfung kennen und entsprechend beraten können.

Die beste Datenlage für Gardasil kommt aus den USA und wurde 2009 im «JAMA» im Postlicensure Safety Surveillance (14) publiziert: Bei über 23 Millionen applizierten Impfdosen wurden im VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) 12 424 Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang gemeldet (bis 288 Tage). Damit liegt die Rate der Meldungen bei 54/100 000, (entsprechend 0,54%). Von diesen wurden 6,2% als schwerwiegend eingestuft (insgesamt 772 Fälle). Bis auf die lokalen, febrilen und auch anaphylaktischen Reaktionen ist gemäss Centers of Disease Control kein kausaler Zusammenhang mit dem Impfstoff nachgewiesen. Auch in der Schweiz zeigt sich eine gute

Verträglichkeit der Impfung: Seit 2007 wurden der Swissmedic 117 unerwünschte Wirkungen bei 420 000 Impfdosen gemeldet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung standen, davon wurden 15 Fälle als schwerwiegend eingestuft (Stand Oktober 2010). Die Nebenwirkungsrate ist damit geringer als bei vergleichbaren Impfungen. Im Kanton Luzern sind 2009 gemäss Information der Kantonsärztin rund 16 000 Impfungen verabreicht worden, ohne dass über eine schwerwiegende Nebenwirkung berichtet wurde. Diese günstige Bilanz sollte der Bevölkerung mitgeteilt werden.

Information der Jugendlichen: Erfahrungen in der Schweiz

Eine Besonderheit dieser Impfung ist das Alter, in dem sie appliziert wird sowie der Zusammenhang mit der sexuellen Aktivität von Jugendlichen. Hier liegt ein weiteres Hindernis für die Verbreitung der Impfung. Einerseits befürchten gewisse Eltern, mit der Impfung im frühen Jugendalter einer frühen sexuellen Aktivität Vorschub zu leisten, andererseits scheuen sich Jugendliche oft, mit den Eltern oder dem Lehrer über diesen intimen Bereich zu sprechen. Besonders ungünstig wirkte es sich beispielsweise aus, als sich in einer Schulklasse nur diejenigen Jugendlichen für die Impfung melden sollten, die noch keinen Ge-

schlechtsverkehr gehabt hätten. Da sich Jugendliche nicht als «unerfahren» outen wollten, wurde die Impfung von keiner einzigen Schülerin in Anspruch genommen. Ähnlich heikel kann die Besprechung beim Arzt in der Sprechstunde sein. Die Erkenntnis, dass die Impfung auch bei bereits erfolgtem Verkehr sehr wohl wirksam ist, sollte Lehrern und Ärzten bekannt gemacht werden.

Empfehlung für die Beratung: Jugendliche direkt ansprechen

Das Gespräch über die HPV-Impfung ist eine grosse Chance, mit Jugendlichen rechtzeitig über Sexualität, Schutz vor Geschlechtskrankheiten und den Sinn der gynäkologischen Vorsorge zu sprechen. Es bietet die Möglichkeit, Jugendliche auf ihre Verantwortung für ihren eigenen Körper sowie ihre Sexualität hinzuweisen und ihre Selbstständigkeit in der Entscheidung bezüglich Impfungen, Verhütung und Schutz vor sexuell übertragbare Infektionen zu stärken. In diesem Sinn sind auch die Verantwortlichen von «firstlove» aktiv, einem Präventionsprojekt der Neuen Frauenklinik Luzern (Kasten). ▲

Dr. med. Ruth Draths
Leiterin Kinder- und Jugendgynäkologie
Neue Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital (LUKS)
6000 Luzern 16
E-Mail: ruth.draths@ksl.ch

«firstlove» - Präventionsprojekt für Jugendliche in Luzern

www.firstlove.ch

«firstlove» bietet

- ▲ eine Website mit E-Mail-Beratung und häufig gestellten Fragen (FAQ)
- ▲ für Jugendliche verständliche, medizinisch korrekte Informationen über Sexualität, Pubertät und Verhütung sowie über STI und HPV
- ▲ Vorträge und Weiterbildungen für Lehrer, Eltern und Ärzte respektive Aufklärungsunterricht an Schulen

In verschiedenen Publikationen hat «firstlove» auf die wichtige Rolle der Ärzte bei der Information der Bevölkerung, gerade der Jugendlichen, hingewiesen.

Quellen:

1. Giannini S. et al.: Verstärkte humorale und zelluläre Immunität bei Anwendung der HPV-16/18-L1-VLP-Vakzine formuliert mit der MPL-Aluminiumsalzkombination (ASO4) im Vergleich zu Aluminiumsalz allein. *Vaccine* 2006; 24: 5937–49.
2. BAG: Stellungnahme zum Wirksamkeitsvergleich und damit der Einsatzlegitimation von Gardasil und Cervarix in der Schweiz. *BAG Bulletin* 26, 28. Juni 2010; 644–47.
3. Schiller JT, Hidesheim A: Developing HPV virus-like particle vaccines to prevent cervical cancer: a progress report. *J Clin Virol.* 2000; 19(1–2): 67–74.
4. Crum CP: The beginning of the end for cervical cancer? *N Engl J Med.* 2002, 21; 347(21): 1703–35.
5. Unger ER, Duarte-Franco E: Human papillomaviruses: into the new millennium. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 28(4): 653–66.
6. Zur Hausen H: Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999; 111(6): 581–87.
7. FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1915–27.
8. Hampf M et al.: Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(6): 1361–68.
9. FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1915–27.
10. Mao C et al.: Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(1): 18–27.
11. Fairley CK et al.: Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009; 85(7): 499–502.
12. Die HPV-Impfprogramme in der Schweiz: eine Synthese von 2007 bis 2010. *BAG Bulletin* 43, 25. Okt. 2010, 949–53.
13. Online-Publikation Info-Vac 2010 der Info-Vac-Umfrage unter impfenden Ärzten (interne Daten).
14. Slade BA et al.: Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 2009; 302(7): 750–57.
15. Rowhani-Rahbar A. et al.: Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine.* 2009; 27(41): 5612–19.
16. Villa LL, Costa RL et al.: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006; 95(11): 1459–66.
17. FUTURE I/II Study Group: Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010 Jul 20; 341: c3493.
18. Pavoonen J. et al.: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009; 374(9686): 301–14.