

IMPFPROBLEMATIK

Bereits kurze Zeit nach Erteilung der Zulassungen der beiden HPV-Impfstoffe hat die Ständige Impfkommission (STIKO) die Impfung im März 2007 als Standardimpfung für jugendliche Mädchen zwischen 12 und 17 Jahre empfohlen. Diese Empfehlung veranlasste den Gemeinsamen Bundesausschuss, die Krankenkassen aufzufordern, die für Impfungen ungewöhnlich hohen Kosten zu erstatten. Zwar hatten bereits vor der offiziellen Impfempfehlung der STIKO einzelne Kassen ihren Versicherten die Kostenerstattung auf freiwilliger Basis angeboten. Allerdings rührte sich nach der STIKO-Empfehlung fundamentalerer Widerstand, zunächst seitens des Arzneitelegramms (Mühlhauser, I. und Filz, M., 2008, Arzneitelegramm 39, 29–38) und dann seitens einer Gruppe von dreizehn Gesundheitswissenschaftler und Mediziner, die in einer Pressemitteilung (http://bis.uni-bielefeld.de/infomanager/SilverStream/Pages/Pressemitteilungen_Detail_Web.html?query=PRESSEMITTEILUNGEN.ID+%3D+51447) eine Neubewertung der Impfempfehlung durch die STIKO forderten.

Wir drucken Teile dieser aktuellen Diskussion hier ab. Denn mit Sorge nehmen wir zur Kenntnis, dass offensichtlich hohe Kosten eine Diskussion triggern, die von hoher gesundheitlicher Relevanz ist. Sollte man ein Verfahren aussetzen, das in hohem Maße plausibel aber noch nicht mit letzter Evidenz belegt ist, nur weil dieses Verfahren sehr hohe Kosten verursacht? Unseres Erachtens sollte es andere Lösungen des zweifelsohne bestehenden Problems geben, als Entscheidungen auf der Basis formaler statt rationaler Kriterien zu treffen.

Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz (DPbG-Präsident),
Prof. Dr. Theo Dingermann (Chefredakteur)

Wissenschaftler/innen fordern Neubewertung der HPV-Impfung und ein Ende der irreführenden Informationen

Pressemitteilung vom 25.11.2008

Seit Herbst 2006 können sich Mädchen und Frauen in Deutschland gegen Humane Papillom-Viren (HPV) impfen lassen. Seit dieser Zeit wird über mögliche Nebenwirkungen, die Kosten der Impfung sowie die teilweise irreführende Kampagne für die Impfung intensiv diskutiert.

Ob aber die Impfung überhaupt das leistet, was sie verspricht, wurde kaum hinterfragt. Gerade die entscheidende Frage der Wirksamkeit, im Sinne einer Senkung der Neuerkrankungen an Gebärmutterhalskrebs, ist bisher nicht ausreichend geklärt und Gegenstand unzutreffender Informationen.

Die Empfehlung der STIKO erfolgte vor Publikation der entscheidenden Studien

Im März 2007 empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-

Koch-Institut eine Impfung gegen HPV für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Begründet wurde dies mit der Verminderung der Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs. Allerdings waren zum Zeitpunkt der Empfehlung die Ergebnisse der entscheidenden Studien noch nicht publiziert. Erst im Mai 2007 erschienen die wichtigsten Studien zum Impfstoff Gardasil®, FUTURE I und FUTURE II, in der Fachzeitschrift *New England Journal of Medicine* (NEJM). Die zentrale Aussage eines im NEJM (2008) veröffentlichten

Kommentars lautete: „Die schlechte Nachricht ist, dass wir die Wirksamkeit der Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs nicht kennen.“

Eine differenzierte Darstellung in deutscher Sprache findet sich u.a. im Arzneitelegramm. Die wichtigste Studie zu dem zweiten Impfstoff, Cervarix®, erschien im Juni 2007. In den USA ist Cervarix® bis heute nicht zugelassen worden.

Was sagen Studien und begleitende Dokumente zur Wirksamkeit der HPV-Impfung?

Gebärmutterhalskrebs ist eng mit vorangegangenen HPV-Infektionen verbunden. Von den etwa 100 bekannten HPV-Typen können mindestens 13 Gebärmutterhalskrebs auslösen. Dabei werden die Typen 16 und 18, gegen die sich die beiden Impfstoffe richten, für 70 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich gemacht. In den Studien wurde die Wirksamkeit der Impfung allerdings nicht gegen Gebärmutterhalskrebs, sondern gegen das Auftreten von höhergradigen Zellveränderungen (als mögliche Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs) an 15- bis 26-jährigen Frauen untersucht. Tatsächlich gelang es mit der Impfung, bei den Frauen, die noch nicht mit den HPV-Typen 16 oder 18 infiziert waren, diejenigen Krebsvorstufen, die nur mit diesen beiden Virentypen assoziiert waren, um 98 % zu vermindern. Dies hat viele zu der optimistischen Annahme verleitet, dass durch die Impfung diejenigen 70 % der Krebsfälle, die mit den Typen 16 und 18 assoziiert werden, fast vollständig zu verhindern sind, also eine Verminderung der Krebsfälle um fast 70 % resultiert. Diese Annahme ist aber bislang nicht durch Studienergebnisse belegt.

In den Auswertungen, die alle eingeschlossenen Frauen berücksichtigten, fand sich eine Verminderung an allen höhergradigen Zellveränderungen um 7,8 % in der FUTURE I-Studie (Zahl von der EMEA 2008) und um 17 % in der Studie FUTURE II. Auswertungen dieser Art wurden

von der STIKO nicht berücksichtigt. Für den zweiten Impfstoff Cervarix® beruhen die Empfehlungen der STIKO sogar nur auf Daten zur Verhinderung von andauernden Infektionen. Zur Wirksamkeit in Bezug auf Krebsvorstufen oder gar Krebs lagen für Cervarix® keine Daten vor.

Die als „bescheiden“ eingestufte Wirksamkeit von Gardasil® wurde u.a. dadurch erklärt, dass einige der untersuchten Frauen bereits mit den Virentypen 16 oder 18 infiziert waren. Es gilt als belegt, dass die Impfung dann nicht mehr wirkt. Es wurde daher empfohlen, dass Frauen vor einer Infektion mit HPV, d.h. möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr, geimpft werden. Die STIKO legte das Alter in ihrer Empfehlung auf 12 bis 17 Jahre fest. Nur für die Gruppe der 15- bis 17-jährigen gibt es Daten zur Wirksamkeit gegen die Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs, nicht jedoch für die 12- bis 14-jährigen. Ersatzweise wurden daher in den FUTURE-Studien Analysen vorgenommen, die nur die Mädchen und Frauen berücksichtigten, die zu Studienbeginn in Laboruntersuchungen keine Infektion mit den Typen 16 oder 18 aufwiesen. Diese Auswahl sollte einer Population von Mädchen im Alter von ca. 12 Jahren nahe kommen. Wie sich Gardasil® aber in dieser Population auf die Gesamtzahl höhergradiger Zellveränderungen auswirkt, lässt sich nicht nachvollziehen. Lediglich bei der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA findet sich 2006 dazu die Angabe einer Wirksamkeit von 16,9 % (nach zweijähriger Beobachtung). In der Publikation der FUTURE II-Studie wurde ohne nähere Angaben eine Wirksamkeit von 27 % ausgewiesen.

Die EMEA gibt für jeweils wechselnde Populationen 2006 eine Wirksamkeit von 37,9 % und 2008 von 46,1 % an. Für die letztgenannte Auswertung wurde aber die Hälfte der Frauen rückwirkend ausgeschlossen.

Die Bitte um aussagekräftige Zahlen beantwortete das für Deutschland zuständige Unternehmen Sanofi-Pasteur MSD so: „Zahlen und Tabel-

len, die nicht in den Publikationen veröffentlicht sind, stehen nur den Kollegen zur Verfügung, die unmittelbar an der Auswertung der Ergebnisse beteiligt waren, d.h. der Zentrale in den USA. Diese Zahlen haben wir nicht und die werden wir auch sicher nicht bekommen.“

Die Empfehlung der STIKO zur HPV-Impfung muss umgehend überprüft werden

Die Empfehlung der STIKO aus dem März 2007 beruft sich nicht auf explizite Zahlen zur Wirksamkeit. Stattdessen erwähnt die STIKO, offenbar aufgrund eigener Hochrechnungen, eine „lebenslange Impfeffektivität“ von 92,5 %. Die Herkunft dieser Zahl wird nicht erklärt, ganz abgesehen davon, dass man zur „lebenslangen“ Immunität keinerlei Daten hatte und hat. Hinweise auf eine Wirksamkeit dieser Größenordnung liefert keine der Studien.

Die Empfehlung der STIKO muss dringend überprüft werden. Dazu sollte die STIKO die neuen Studienergebnisse berücksichtigen und fehlende Daten vom Hersteller anfordern und in die Bewertung einbeziehen. Der Bewertung sollte explizit zu entnehmen sein, welche Wirksamkeit die STIKO von der Impfung erwartet und auf welchen Annahmen und auf welchen Daten diese Erwartungen beruhen.

Mädchen und Frauen müssen angemessen informiert werden

Die in Studien ermittelten Ergebnisse stehen in deutlichem Widerspruch zu vielen sehr optimistischen Verlautbarungen. Mädchen und Frauen haben aber ein Recht auf angemessene gesundheitliche Informationen. Wir wenden uns entschieden dagegen, dass zur Gefährdung durch Gebärmutterhalskrebs mit falschen Informationen Angst und Schuldgefühle erzeugt werden. Wir fordern, dass die Unsicherheiten in der Datenlage thematisiert werden. Behauptungen, die Impfung reduziere Gebärmutterhalskrebs um 70 % oder gar 98 %, müssen unterbleiben und durch stu-

diengestützte Informationen ersetzt werden, die allen Beteiligten eine dem Kenntnisstand entsprechende Bewertung und Entscheidung ermöglichen.

Prof. Martina Dören, Charité, Berlin

*Dr. Ansgar Gerbardus,
Universität Bielefeld*

*Prof. Ferdinand M. Gerlach,
Universität Frankfurt*

*Prof. Claudia Hornberg,
Universität Bielefeld*

*Prof. Michael M. Kochen,
Universität Göttingen*

*Prof. Petra Kolip,
Universität Bremen*

*Prof. Wolf-Dieter Ludwig,
Charité, Berlin*

*Prof. Ingrid Mühlbauer,
Universität Hamburg*

*Prof. Oliver Razum,
Universität Bielefeld*

Prof. Rolf Rosenbrock, WZB, Berlin

*Corinna Schach,
Universität Bremen*

*Prof. Norbert Schmacke,
Universität Bremen*

Prof. Jürgen Windeler, MDS, Essen

Papillomvirus-Impfungen als „Schnellschuss mit fehlender Präzision“?

Auf FAZ.Net erschien am 1.12.2008 ein Beitrag, den der FAZ-Journalist Joachim Müller-Jung eingestellt hatte und den wir hier wiedergeben:

Auf der Basis eines Artikels der Kollegin Berndt in der SZ mit dem Titel „Marketing um jeden Preis“ schrieb der Nobelpreisträger Harald zur Hausen am 1.12.2008 den nachfolgenden Brief an die FAZ.

Mit zunehmendem Erstaunen lese ich in der Süddeutschen Zeitung Nr. 275 vom 26. November die dortige Wiedergabe eines Manifestes (Zitat) „13 namhafter Fachleute wie Martina Dören von der Charité, Ingrid Mühlhauser von der Universität Hamburg, und Wolf-Dieter Ludwig von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Mit Rolf Rosenbrock und Ferdinand Gerlach sind auch zwei Mitglieder des Sachverständigenrats der Entwicklung im Gesundheitswesen dabei“.

Kernsätze dieser Kritik sind die Aussagen „Wir wissen noch nicht, ob die Impfung Nutzen stiftet“ und es bestehe „Anlass zu großer Sorge“. Ich kann nur hoffen, dass dieser Bericht nicht von diesen 13 Fachleuten autorisiert wurde und dass von deren Seite eine Richtigstellung erfolgen wird. Mir selber liegt das „Manifest“ zurzeit nicht vor, so dass ich mich hier nur auf die Aussagen der Verfasserin dieses Zeitungsberichtes beziehen kann.

Kernaussagen dieses Berichtes sind die folgenden Punkte:

- Die Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) Mädchen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren zu impfen stehe auf tönernen Füßen und (Zitat) „fast jede Zahl, egal wer sie nennt, stammt letztlich von den Impfstoffherstellern – Glaxo Smith Kline und Sanofi Pasteur MSD“.
- Die Belege, dass die humanen Papillomvirus (HPV) Typen 16 und 18 für etwa 70 % aller Gebärmutterhalskrebs verantwortlich seien, sind laut Jürgen Windeler [(Zitat) „einer der Dreizehn und Experte für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln beim Medizinischen Dienst der Krankenkassen“] dünn. Da 13 weitere Papillomvirustypen auch krebserregend sein können, „könnte die Impfung die Krebsgefahr erheblich weniger bannen, als es die Pharmafirmen behaupten“.

- Es sei noch nicht erwiesen, wie viel seltener geimpfte Frauen an Gebärmutterhalskrebs erkranken im Vergleich zu nicht geimpften. In einer aussagekräftigen Studie sei durch die Impfung die Zahl der Krebsvorstufen nur um 17 % gesenkt worden, „eben nicht um die erträumten 70 %“.
- Kaum eine der HPV-Infektionen führe zu Krebs, so wird Ingrid Mühlhauser zitiert und es sei fraglich, „wie die Impfung die natürlichen Abwehrkräfte gegen HPV beeinflussen wird“. Andere Typen könnten die Rolle der Typen übernehmen, gegen die jetzt geimpft werde.
- Die Massenimpfung mit dem „teuersten Impfstoff aller Zeiten könnte sich als eine gigantische Fehlinvestition erweisen“.

Zu diesen 5 Punkten will ich kurz Stellung beziehen und zuvor betonen, dass ich keine persönlichen Bezüge von den beiden hier zitierten Pharmaunternehmen erhalte.

Es ist in einem gewissen Sinne richtig, dass alle Untersuchungen über die Wirksamkeit der Papillomvirus-Impfstoffe beim Menschen in Bezug zu den beiden Herstellerfirmen stehen. Wie könnte es auch anders sein, da nur diese Impfstoffe umfangreiche klinische Prüfungen durchlaufen haben und damit auch eine Lizenz für deren Anwendung beim Menschen vorliegt? Den sicherlich in diesem Fall sehr ausgewiesenen Experten, die entsprechende Wirksamkeitsprüfungen unternom-

men haben, pauschal zu unterstellen, dass diese deshalb im Interesse der Firmen agieren, ist für mich nicht nachvollziehbar und sicherlich ungerechtfertigt.

Wesentlicher ist allerdings ein anderer Punkt: Wer sich mit den Grundlagen der Papillomvirus-Impfung befasst, weiß, dass diese Impfung nur gegen infizierende Viruspartikel wirken kann, da diese durch die Impfbedingten Antikörper neutralisiert und damit die Infektion von Zellen verhindert wird. Ist das Erbmaterial solcher Viren einmal in die Zellen gelangt, werden in den dann wachsenden Zellen keine Eiweiße der Virushülle mehr gebildet. Die aufgrund der Impfung gebildeten Abwehrstoffe, die sich ausschließlich gegen ein Protein der Virushülle bilden, sind in diesem Fall wirkungslos. Dies heißt mit anderen Worten, die Impfung schützt nur vorbeugend gegen neue Infektionen und ist bei vorliegender Infektion mehr oder weniger wirkungslos. Da die Viren der genitalen Warzen und im Gebärmutterhalskrebs so gut wie ausschließlich durch sexuelle Kontakte übertragen werden, ist es extrem wichtig, die Impfung in Altersgruppen vor dem Einsetzen sexueller Aktivität durchzuführen. Da die Durchseuchung der erwachsenen Bevölkerung mit diesen Infektionen in fast allen bisher untersuchten erwachsenen Bevölkerungsgruppen hoch (über 50 %) ist, macht die Impfung in späteren Lebensabschnitten in der Regel keinen Sinn. Es ist daher kaum nachvollziehbar, warum der Vorschlag Mädchen in der Altersgruppe zwischen 12 und 17 Jahren zu impfen, „auf tönernen Füßen“ stehe.

Eine Falschmeldung ist die leider in Deutschland oft wiederholte Aussage, dass eine große Studie die Wirksamkeit der Impfung in der Verhinderung von Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses nur für 17 % erwiesen habe. Hier empfehle ich den Experten, die zitierte Arbeit sorgfältig zu lesen. Richtig ist, dass nur 17 % weniger HPV 16 und 18 bedingte Krebsvorstufen bei bereits sexuell ak-

tiven Frauen auftraten, während bisher nicht sexuell aktive Frauen zu 98 % geschützt waren. Zumindest der Zeitungsbericht gibt hier ein völlig verzerrtes Bild wieder.

Wie Herr Windeler zu der Aussage kommt, dass die Belege für eine Rolle der HPV-Typen 16 und 18 für etwa 70 % der Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind, dünn seien, bleibt mir unklar. Ich empfehle ihm, die zahllosen inzwischen weltweit durchgeführten Untersuchungen zur Prävalenz dieser Virustypen im Gebärmutterhalskrebs sorgfältig zu lesen. Auch umfangreiche globale Studien sind zu einer Rate von etwa 70 % gekommen. Richtig ist, dass in annähernd 20 bis 30 % dieser Krebserkrankungen andere HPV-Typen gefunden werden, die zum Teil relativ nahe mit den Prototypen 16 und 18 verwandt sind, so dass bei vorliegenden Antikörpern gegen die Impfviren sogar eine gewisse Kreuzneutralisierung schon theoretisch vorausgesetzt und erwartet werden darf. Entsprechende Beobachtungen sind inzwischen auch publiziert. Dies dürfte eher dafür sprechen, dass der Impfschutz höher als die erwarteten 70 % sein wird.

Führt wirklich kaum eine HPV-Infektion zu Krebs? In Deutschland sind es immerhin – auf einen 50-Jahreszeitraum des Erwachsenenalters bezogen – nach eigenen Berechnungen etwa 1,1 % der infizierten Frauen, die später an Gebärmutterhalskrebs erkranken. Auf den gleichen Zeitraum bezogen sind dies immerhin annähernd 400.000 Frauen. Sicherlich entscheidender aber ist – was von den Experten im wiedergegebenen Bericht nicht diskutiert wird – nämlich die hohe Zahl operativer Eingriffe aufgrund von Krebsvorstufen. Diese Zahlen wurden von einer der 13 Experten kürzlich veröffentlicht (Ingrid Mühlhauser und Melanie Filz, Sonderbeilage arznei-telegramm, 39: 3/2008). Sie beruhen auf Schätzungen solcher Eingriffe auf der Basis von Daten der Techniker-Krankenkasse und gehen von 140.000 Konisationen mit einer

Komplikationsrate von 2 bis 7 % und gut 2500 Gebärmutterentfernungen aus ähnlicher Indikation aus. Auf die psychologische Belastung der betroffenen Frauen, die sich zahlreichen Nachuntersuchungen unterziehen müssen, wird ebenfalls in dem Bericht über das Manifest nicht eingegangen.

Unverständlich ist mir weiterhin die im Bericht wiedergegebene Aussage von Frau Mühlhauser, dass es fraglich sei, „wie die Impfung die natürlichen Abwehrkräfte gegen HPV beeinflussen wird“. Es dürfte gut belegt sein, dass die natürlichen Abwehrkräfte gegen diese Virusinfektionen nur schwach ausgeprägt und bei einer Reihe von infizierten Personen überhaupt nicht nachweisbar sind. Wie könnte man sonst auch erklären, dass bei etwa 10 % der infizierten Frauen über mehr als 2 Jahre die Viruspersistenz und -produktion anhält? Die Frage, ob andere Typen bei erfolgreicher Impfung die Rolle von 16 und 18 übernehmen könnten, wird vielfältig diskutiert, ohne dass hierfür bisher Anhaltspunkte vorliegen.

Könnte sich Massenimpfung mit dem „teuersten Impfstoff aller Zeiten ... als eine gigantische Fehlinvestition erweisen“? In der Tat habe ich auch selber bei jeder sich bietenden Gelegenheit darauf hingewiesen, dass der Impfstoff zurzeit zu teuer ist. Dies gilt in besonderer Weise für Entwicklungsländer, in denen Gebärmutterhalskrebs zum Teil die häufigste Krebserkrankung von Frauen darstellt. Nach meiner Kenntnis haben aber bereits einige Länder, etwa Mexiko und Großbritannien, Verträge mit den Herstellerfirmen zu deutlich verbilligten Preisen abgeschlossen. Darüber hinaus gibt es in einigen Ländern – wie Indien und China – Bemühungen, eigene Impfstoffe zu deutlich verbilligten Preisen herzustellen. Daher ist die Erwartung gerechtfertigt, dass sich diese Impfstoffe in Zukunft nachhaltig verbilligen werden.

Ist die bisherige Impfung wirklich eine „gigantische Fehlinvestiti-

on“? Warum lassen unsere Experten bei ihren Betrachtungen die enorme Zahl von Eingriffen bei Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses außer Acht? Warum werden hier nicht auch andere Krebsarten, die mit den gleichen Virustypen in Verbindung stehen, wie etwa 25 bis 30 % der Mundhöhlen- und Rachenkrebs, sowie fast alle Analkrebs, ein Anteil von Vulva- und Peniskrebsen nicht in die Betrachtung mit einbezogen? Warum wird nicht auf die jetzt mögliche Verhütung genitaler Warzen eingegangen, die ein enormes klinisches Problem darstellen? Auch wenn in der Tat die Verhütung von Gebärmutterhalskrebs selbst durch die Impfung noch nicht belegt werden kann, da die Impfstoffe erst seit etwa zwei Jahren zur Verfügung stehen und die Latenzzeit zwischen Infektion und Krebsentwicklung etwa zwei bis drei Jahrzehnte in Anspruch nimmt, ist inzwischen die Verhütung der notwendigen Vorstufen dieses Krebses durch die Impfung eindeutig belegt.

Darf man von Fachleuten, die sich in der Öffentlichkeit mit Fragen des Impfschutzes gegen bestimmte Virusinfektionen auseinandersetzen, auch erwarten, dass sie sich auch mit den Grundlagen der betreffenden Impfung befassen? Ich meine, ja. Sollen die Mütter, wie ihnen im Zeitungsbericht empfohlen wird, wirklich die 20 bis 30 Jahre warten, in denen nicht nur wie bisher die Vorstufen dieses Krebses verhütet werden, sondern auch der endgültige Nachweis der Wirksamkeit dieser Impfung beim Gebärmutterhalskrebs erbracht wird? In diesem Zeitraum werden über nur 20 Jahre milde kalkuliert dann insgesamt etwa 120.000 ihrer Töchter an Gebärmutterhalskrebs erkranken und nach gegenwärtigem Stand annähernd 34.000 daran versterben, auch unter Beibehaltung der gegenwärtigen Früherkennungspraxis. Sollen sich – wenn man die Zahlen von Frau Mühlhauser in die Zukunft projizieren will – in einem Zeitraum von 20 Jahren weitere 2.800.000 Frauen konisieren und etwa 50.000 wegen rezidivierender

Vorstufen die Gebärmutter entfernen lassen, mit den von Frau Mühlhauser beschriebenen Komplikationsraten solcher Eingriffe? Könnte die STIKO das verantworten, indem sie mit der Impfpfempfehlung entsprechend lange gewartet hätte?

Auf den 13 Experten des Gesundheitswesens lastet eine hohe Verantwortung. Die Öffentlichkeit darf darauf bestehen, dass sich diese Experten zumindest über die Grundlagen ihrer Aussagen korrekt informieren müssen und sich dieser Verantwortung dann auch stellen. Wer möchte sich schon später vorwerfen lassen, für den Ausbruch einer katastrophalen, aber verhütbaren Krebserkrankung und für Hunderttausende von Frauen, denen aufgrund hochgradi-

ger Krebsvorstufen operative Eingriffe empfohlen werden, die erkennbar notwendigen und verfügbaren Maßnahmen negativ beeinflusst zu haben? Zumindest laut dem vorgegebenen Bericht wissen diese Experten „noch nicht, ob die Impfung Nutzen stiftet“ und haben „Anlass zu großer Sorge“. Ich bedaure diese Einschätzung nicht teilen zu können und weiß mich hier im Konsens mit der großen Mehrzahl meiner Fachkollegen. Schon in der Vergangenheit habe ich Herrn Professor Rosenbrock eine öffentliche Diskussion über diese Problematik angeboten, die dieser aber leider abgelehnt hat.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult.
Harald zur Hausen, Heidelberg

Zu den von der SZ veröffentlichten Artikeln von Frau Dr. Berndt bezüglich der HPV-Impfung am 26.11.08

Leserbrief der STIKO

Die SZ spricht in ihrem Artikel „Schnellschuss mit fehlender Präzision“ den scheinbar fehlenden Nachweis einer Wirksamkeit der HPV-Impfungen bei Mädchen und jungen Frauen an. Die Empfehlung zur Impfung von 12 bis 17 Jahre alten Mädchen sei von der Ständigen Impfkommission (STIKO) kurz entschlossen getroffen worden.

Die STIKO am Robert Koch-Institut hat den gesetzlichen Auftrag, Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen zu geben. Ihrer Aufgabe entsprechend prüft die Kommission Daten zu Impfstoffen nach wissenschaftlichen, evidenzbasierten Kriterien im Rahmen ihrer Zulassung und im weiteren Verlauf ihrer Anwendung. Darüber hinaus werden in einem konstanten Prozess Daten zu Infektionen, die durch Impfungen verhindert werden können, analysiert. Die STIKO stellt zu Ihrem Artikel folgendes fest:

Die STIKO hat 2006 in einem üblichen Zeitraum alle zur Verfügung ste-

henden Daten zur HPV-Impfung eingehend unter Hinzuziehung externer Experten geprüft. Bevor die STIKO die Empfehlung zur HPV-Impfung im März 2007 publizierte und ausführlich begründete, hatten, im Gegensatz zu der Behauptung in Ihrem Artikel, bereits einige Krankenkassen die Kosten für die Impfung ihrer Versicherten übernommen (zum Beispiel die Techniker Krankenkasse seit Dezember 2006).

Zur Prüfung der Wirksamkeit der Impfungen lagen selbstverständlich auch zum Teil vertrauliche Daten des Zulassungsverfahrens vor, die der STIKO von den Zulassungsbehörden zur Verfügung gestellt worden waren und die später in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden. Die Behauptung, dass die Empfehlung der STIKO vor Publikation entscheidender Studien erfolgte, greift zu kurz, da der STIKO für ihren Diskussionsprozess zum Teil auch zu diesem Zeitpunkt noch unveröffentlichte Daten zur Verfügung standen.

Die Einschätzung der Wirksamkeit der Impfung wurde auch anhand von Daten der Zulassungsstudien abgeschätzt. Diese sind öffentlich und können auf den Seiten der FDA (amerikanische Zulassungsbehörde; <http://www.fda.gov/cber/products/gardasil.htm>) und der EMEA (europäische Zulassungsbehörde; <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>) eingesehen werden. In den Studien wurde belegt, dass bei Frauen und jungen Mädchen zwischen 16 und 26 Jahren, die bisher noch nicht mit im Impfstoff enthaltenen HPV-Genotypen infiziert waren und noch keine Zellveränderungen am Muttermund aufwiesen, Krebsvorstufen zu 98 % im Beobachtungszeitraum verhindert werden konnten. Ein ausreichender Schutz gegen die HPV-Genotypen 16 und 18 wird nach der Impfung aufgebaut. Die in ihrem Artikel erwähnte Wirksamkeit von 17 % bezieht sich auf Frauen und junge Mädchen, bei denen bereits eine Infektion mit HPV und zum Teil auch Zellveränderungen aufgetreten waren. Zum Teil waren dies Infektionen mit Virustypen, gegen die die Impfung gar nicht entwickelt worden ist und gar nicht wirken kann. Insofern kann man eine Wirksamkeit von 17 % immer noch als positiv einschätzen. Insgesamt führten diese Erkenntnisse jedoch zu der Einschätzung, dass die Impfung die größtmögliche Wirksamkeit erzielt, wenn die Frauen noch nicht mit den entsprechenden Virustypen infiziert sind. Aus diesem Grund sprach sich die STIKO dafür aus, Mädchen noch vor ihrem mutmaßlich ersten Geschlechtsverkehr (möglichst früh im Zeitfenster 12 bis 17 Jahre) zu impfen, denn dieser gilt als entscheidende Voraussetzung für eine Infektion.

Die Wirksamkeit der Impfung kann, bezogen auf den wichtigsten Endpunkt „Entstehung eines Gebärmutterhalskrebses“, zurzeit nur mit Hilfe von Modellrechnungen geschätzt werden. Da sich dieser Krebs sehr langsam entwickelt, wurden Zellveränderungen als Endpunkte in

den Studien gewählt, aus denen weitere Krebsvorstufen oder Gebärmutterhalskrebs entstehen können. Dies ist ethisch nachvollziehbar, da man bei den teilnehmenden Frauen nicht bewusst das Entstehen eines Krebses abwarten konnte.

Es gilt als gesichert, dass HPV der Typen 16 und 18 rund 70 % der beobachteten Fälle an Gebärmutterhalskrebs verursachen. Die optimistischste Einschätzung wäre also, dass die Impfung auch 70 % der Gebärmutterhalskrebsfälle, allerdings erst über einen sehr langen Beobachtungszeitraum von vielen Jahren, verhindern kann. Es kommt aber vorher schon zur Verhinderung von Krebsvorstufen, die besonders durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht werden. Kontrollen und Behandlungen von Krebsvorstufen mit möglichen Folgeerscheinungen, wie operative Eingriffe und deren Nebenwirkungen sowie die damit verbundenen emotionalen Belastungen bei vielen Frauen, können reduziert werden. Ob und wie oft die Frauen dafür nachgeimpft werden müssen, wird durch weitere Studien belegt werden müssen. Ergebnisse dazu werden von der STIKO gesichtet und bewertet.

Ein von Ihnen angesprochenes Phänomen, dass andere Virustypen

den Platz der impfpräventablen Typen 16 und 18 einnehmen könnten, ist theoretisch möglich, wird aber von Experten eher als unwahrscheinlich angesehen. Bisher liegen der STIKO keine Daten vor, die ein solches Phänomen statistisch eindeutig belegen würden.

Eine sorgfältige Überprüfung der Empfehlung der HPV-Impfung wie auch aller anderen Empfehlungen, die die STIKO ausspricht, wird regelmäßig nach Einschätzung neuer zur Verfügung stehender Daten vorgenommen. Im Rahmen dieser Bewertungen werden sowohl die Impfstoffhersteller als auch das Paul-Ehrlich-Institut regelmäßig aufgefordert, aktuelle Daten zur Verfügung zu stellen. Bisher sah die STIKO keinerlei Anlass, ihre Empfehlung zu verändern. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, dass die Empfehlung der STIKO zur HPV-Impfung mit den Empfehlungen zur HPV-Impfung vieler anderer europäischer Staaten harmonisiert.

Die Ständige Impfkommission ist gern bereit, sich einer wissenschaftlichen Auseinandersetzung über ihre Impfeempfehlungen zu stellen. Einige der genannten Argumente teilt die STIKO durchaus, zum Beispiel hinsichtlich der hohen Kosten der Imp-

fung oder des noch nicht bekannten Langzeitschutzes. Tatsache bleibt aber, dass in Deutschland jede 100. Frau an Gebärmutterhalskrebs erkrankt und jede 300. Frau verstirbt daran – trotz Früherkennungsuntersuchungen. Kein ernstzunehmender Wissenschaftler wird bezweifeln, dass akuter Handlungsbedarf besteht. Die HPV-Impfung eröffnet eine neue Option zur Prävention des Gebärmutterhalskrebses, von der die jetzt geimpften Mädchen profitieren werden. Messbare Effekte auf die Rate von Gebärmutterhalskrebs sind in 20 bis 30 Jahren zu erwarten. Auch wenn derzeit nicht sicher beurteilt werden kann, wie ausgeprägt diese Effekte sein werden und ob und wie häufig hierfür nachgeimpft werden muss, ist der Verzicht bzw. die Verschiebung dieser Präventionsmöglichkeit auf spätere Geburtskohorten kaum vertretbar.

Unterzeichner:

*Vorsitzender der Ständigen
Impfkommission (STIKO):*

Prof. Dr. Dr. Friedrich Hofmann

Stellvertretender Vorsitzender der

STIKO: Prof. Dr. Ulrich Heininger

(Quelle: <http://www.rki.de>)