

Weiter viele Fragen offen Blick auf die HPV-Impfung

Die Impfung gegen Humane Papilloma-Viren ist inzwischen seit rund zehn Jahren auf dem Markt. Wie haben sich seit unserem Beitrag in Heft 5/2007 die Erkenntnisse entwickelt?

CIN

Cervikale
intraepitheliale
Neoplasie

Humane Papilloma-Viren (HPV) können verschiedene Erkrankungen auslösen. Dazu gehören die lästigen, aber harmlosen Feigwarzen an Geschlechtsorganen, jedoch auch Krebserkrankungen wie Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom). Seltener sind bei Frauen die äußeren Bereiche der Geschlechtsorgane (Vulvakarzinom) oder die Scheide (Vaginalkarzinom) betroffen – oder bei Männern der Penis. HPV-Viren können auch Krebs am Darmausgang (Analkarzinom) verursachen. Allerdings wird nur das Zervixkarzinom fast ausschließlich durch HPV ausgelöst. Bei

den anderen Krebsarten ist bloß bei einem Teil der Erkrankungen tatsächlich HPV beteiligt, so dass die Impfung auch nur weniger vor Krebs schützen kann.

Krebs am Gebärmutterhals

Aktuell steht in Deutschland Gebärmutterhalskrebs bei den Krebsneuerkrankungen von Frauen auf Platz 12, bei den Krebssterbefällen auf Platz 16.² Im Jahr 2012 erkrankten rund 9 von 100.000 Frauen an Gebärmutterhalskrebs, knapp 3 von 100.000 Frauen starben daran. Es handelt sich also um einen relativ seltenen Krebs. Zum Vergleich: An Brustkrebs, dem häufigsten Krebs bei Frauen in Deutschland, erkrankten im gleichen Jahr 117 von 100.000 Frauen, und 24 starben daran.²

Längst nicht jede Infektion mit HPV führt zu Zellveränderungen. Unser Immunsystem kann die Viren effektiv bekämpfen, so dass schätzungsweise bei 70-90% aller HPV-Infektionen gar keine Beschwerden auftreten und sich ein bis zwei Jahre danach keine Viren mehr nachweisen lassen. Auch bilden sich die meisten

HPV-bedingten Zellveränderungen von selbst wieder zurück. Bestehen sie allerdings längere Zeit, kann sich eine richtige Krebserkrankung entwickeln. Bis sich durch eine Infektion gefährliche Krebszellen entwickeln, können bis zu 20 Jahre vergehen.¹

Kompromisse in der Forschung

Das erschwert die Forschung zum Nutzen von HPV-Impfstoffen, weshalb in den Zulassungsstudien nicht Krebs, sondern die Entwicklung von mittelgradigen (CIN 2) und hochgradigen Zellveränderungen (CIN 3) als Maßstab genommen wurde. Doch wenn die Frauenärztin bei der üblichen regelmäßigen Früherkennungsuntersuchung hochgradige Veränderungen entdeckt, wird sie diese üblicherweise mit einer kleinen Operation entfernen, um die Weiterentwicklung zu einer Krebserkrankung zu verhindern. Das ist gut so, führt aber dazu, dass sich bis heute nicht mit Sicherheit sagen lässt, wie zuverlässig die Impfung tatsächlich Gebärmutterhalskrebs verhindert.³

Zahlenspiele

Wer die Zahlen zur Wirksamkeit in diesem Artikel mit den sonst häufig verbreiteten vergleicht, wundert sich vielleicht: Warum ist die Effektivität so niedrig? Berichten andere Stellen nicht eine Wirksamkeit von über 90%? Darauf gibt es eine einfache Antwort: Wir nennen die Zahlen bezogen auf alle Zellveränderungen. Scheinbar höhere Erfolge ergeben sich nur dann, wenn man nur Zellveränderungen berücksichtigt, die durch HPV-Typen ausgelöst werden, gegen die sich der Impfstoff richtet. Für Patientinnen und Patienten spielt es jedoch keine Rolle, durch welchen Virustyp die Zellveränderung entstanden ist – für sie zählt nur, ob solche Gewebläsionen seltener auftreten oder nicht.

Wirksamkeit gegen Zellveränderungen

100 Frauen ohne vorherige HPV-Infektion hatten über einen Zeitraum von dreieinhalb Jahren durch die Impfung gegen zwei beziehungsweise vier HPV-Typen etwas mehr als eine mittel- oder höhergradige Zellveränderung weniger als Frauen die ein Scheinmedikament erhielten. Relativ betrachtet sinkt das Risiko durch die Impfung um etwa 40 bis 70% (siehe Tabelle). Ob einer dieser Impfstoffe aus den Jahren 2006 und 2007 besser wirkt als der andere, lässt sich derzeit nicht sagen.⁴

Der neuere Impfstoff gegen neun HPV-Typen wurde bisher nur mit dem gegen vier HPV-Typen, aber nicht gegen ein Scheinmedikament verglichen. Untersucht wurden nicht nur Veränderungen am Gebärmutterhals, sondern auch an Vulva und Vagina. Durch den neueren Impfstoff trat pro 100 geimpfte Frauen knapp eine Zellveränderung weniger als unter dem älteren Impfstoff auf. Diese Zahlen sind jedoch mit einiger Unsicherheit behaftet, da Frauen ohne vorherigen HPV-Kontakt nur einen Teil der Studienteilnehmerinnen ausmachten und die Zahlen entsprechend klein waren.⁵

Nutzen für die Zielgruppe?

Die HPV-Impfstoffe sind nur noch wenig wirksam, wenn eine Frau schon eine HPV-Infektion mit Erregertypen hatte, gegen die sich die Impfung richtet. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt deshalb die Impfung vor allem für 9- bis 14-jährige Mädchen, also möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr. Gerade diese Altersgruppe wurde in den Zulassungsstudien

HPV-Typen und Impfstoffe

Derzeit kennt man etwa 200 verschiedene HPV-Typen mit unterschiedlichen (Risiko-) Eigenschaften. Einige werden vor allem beim Sex übertragen.¹ Impfstoffe gegen HPV sollen die körpereigene Abwehr unterstützen, indem sie die Bildung von Antikörpern anregen. In Deutschland sind drei Impfstoffe gegen HPV zugelassen, die sich in der Anzahl (zwei, vier, neun) und der Art der HPV-Typen unterscheiden, gegen die sie das Immunsystem schär-

allerdings nicht untersucht, Daten zum Schutz vor Zellveränderungen oder Krebs fehlen deshalb. Es wurde lediglich nachgewiesen, dass sich bei jungen Geimpften ähnlich viele Antikörper im Blut befinden wie bei Impfung im späteren Alter. Wie lange der Impfschutz bestehen bleibt und ob eine Auffrischungsimpfung notwendig sein wird, ist derzeit noch unklar.⁶

Zwei oder drei Pikser?

In den Zulassungsstudien erhielten die Teilnehmerinnen über ein halbes Jahr verteilt jeweils drei Impfstoffdosen. Seit einiger Zeit ist bis zum Alter von 14 Jahren für den Impfstoff gegen zwei beziehungsweise neun HPV-Typen eine zweimalige Impfung im Abstand von fünf Monaten möglich. Diese Änderung beruht aber nicht auf Studien zu möglicherweise riskanten

fen. Alle drei Impfstoffe richten sich gegen die HPV-Typen 16 und 18, die an etwa 70% aller Zervixkarzinome beteiligt sind und daher als Hochrisiko-Typen gelten. Alle Impfungen sind für Mädchen und Jungen ab 9 Jahre zur Prävention von HPV-bedingten Krebsvorstufen im Genital- und Analbereich, sowie von Zervix- und Analkarzinomen zugelassen. Zwei der drei Impfstoffe zielen außerdem auf Erreger von Feigwarzen.

Zellveränderungen, sondern nur auf Antikörper-Spiegeln. Daher bleiben auch hier Wissenslücken im Hinblick auf Effektivität und Dauer des Impfschutzes.³

Auch für Jungen?

Für Männer ist die Wirksamkeit gegen Zellveränderungen durch HPV nur in einer einzigen Studie über einen Zeitraum von rund drei Jahren untersucht worden (rund 4.000 Männer zwischen 16 und 26 Jahren). Dabei bekamen die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip entweder den Impfstoff gegen vier HPV-Typen oder ein Scheinmedikament. Betrachtet man alle Teilnehmer, so hatte unter den Geimpften rund einer von 100 Teilnehmern pro Jahr Veränderungen im Genitalbereich, unter den Nicht-Geimpften waren es dagegen zwei. Das entspricht einem Schutz von etwa 60%. Allerdings waren die

GPSP Wie gut sind Frauen ohne vorherige HPV-Infektion durch die Impfung vor Krebsvorstufen geschützt? ^{4,5}					
Impfstoff gegen HPV-Typen	Erhältlich seit	Höhergradige Zellveränderungen am Gebärmutterhals ^{a)} pro 100 Frauen			Relativer Schutz
		Impfstoff	Placebo	Unterschied	
Gardasil ^{b),c)} HPV 6, 11, 16,18	2006	1,7	2,9	1,2	42,7%
Cervarix HPV 16,18	2007	0,6	2,0	1,4	70,2%
		Impfstoff Gardasil 9	Impfstoff Gardasil ^{c)}	Unterschied	
Gardasil 9 ^{b)} HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	2014	0,9	1,5	0,6	42,5%

a) CIN 2 oder CIN 3 b) Zusätzlich gegen Genitalwarzen c) Impfstoff wird vermutlich demnächst vom Markt genommen.

Glosse

Alles Latte

War das ein Aufreger, als 2016 eine taffe Frau in einem Café in Prenzlauer Berg – dieser Berliner Baby- und Mütter-Hochburg – ihr dreimonatiges Kind nicht stillen durfte, des Lokals verwiesen wurde und dann nicht einfach abzog, sich nicht zu Hause verkroch und nicht darüber nachdachte, wie lange sie noch stillen mag ... Nein, hier vertrat eine akademisch gebildete Mutter ihre Position öffentlich und medienwirksam. Und dann startete sie sogar eine freche Petition, damit unser Familienministerium endlich ein Gesetz zum Schutz des Stillens in der Öffentlichkeit aus der Tasche zieht.¹

Holla die Waldfee! Brauchen wir das?

Die Sache ist die: In Cafés, Restaurants, Kaufhäusern und Fitnesscentern entscheidet hierzulande der Hausherr oder die Hausherrin, ob gestillt werden darf. Logisch! Kann ja nicht das hungrige Baby entscheiden, ob es bekommt, was in aller Regel das Beste ist: Muttermilch. Und zum Glück haben wir das zivilisatorische Niveau indigener Bewohner des Amazonasbeckens hinter uns gelassen, wo die Kleinen meist selbst bestimmen, wann und wie oft sie an der Brust nuckeln. Ein Café ist eben ein Café und keine Hängematte im brasilianischen Dschungel.

Hygienisch zubereitete Latte aus der Flasche, das hätte der Prenzlauer Hausherr sicher ertragen – und womöglich auch die Gäste, die sich ihm gegenüber als Still-Verstörte geoutet hatten. Denn es will nicht jeder, dass im Café die Mutterbrust zu ihrem biologisch bestimmten Einsatz kommt. Und auch Busfahrer haben als fahrende Hausherrn schon Müttern das Stillen verweigert.

Drum hat die Nationale Stillkommission nun untersuchen lassen, wie gut Stillen in der Öffentlichkeit von eben dieser akzeptiert ist.² Und das ergab: 6 von 100 Befragten „fühlten sich vom Anblick stillender Mütter gestört“. Und sogar 20 von 100 stimmten weitgehend der Aussage zu: „Frauen sollten ihre Brüste Fremden gegenüber nicht entblößen, auch nicht zum Stillen.“ Völlig richtig! Wir sind ja nicht bei bild.de oder im Zeitschriftenladen, wo Frauen auf Hochglanzcovern „ihre Brüste Fremden gegenüber entblößen.“ Aber das ist sowieso was ganz anderes: keine lebendige Haut, kein schmatzendes Baby, das wohlgesättigt vielleicht noch Überflüssiges ausspeit.

Die Stillkommission sieht das irgendwie anders und will die Akzeptanz des Stillens in der Öffentlichkeit per Kampagne erhöhen – mit positiven Botschaften wie „Stillen ist gesund“, einer Still-App und öffentlichen Stillräumen ... Gäh. Mal eine persönliche Meinung: Hier fehlt „Stillen ist schön.“ und „Ich stille da, wo ich bin.“

1 Das gibt es zum Beispiel in Großbritannien.

2 Positive Botschaften für ein ungestörtes Stillen in der Öffentlichkeit, Stellungnahme der Nationalen Stillkommission, 29.6.2017

meisten dieser Veränderungen Feigwarzen. Ein Schutz vor Zellveränderungen im Bereich des Penis ließ sich nicht nachweisen.

Ob die Impfung Krebs im Analfbereich verhindert, wurde bei Männern untersucht, die Sex mit Männern hatten. Bei höhergradigen Zellveränderungen (AIN 2/3) gab es keinen statistischen Unterschied zwischen Geimpften und Ungeimpften.⁴

Die Zulassung bei Jungen und Männern beruht auf Studien mit älteren Jugendlichen und Erwachsenen. Für jüngere Altersgruppen, etwa ab 9 oder 10 Jahre, fehlen wie bei den Mädchen aussagekräftige Daten. Hier gibt es wieder nur Untersuchungen zu Antikörper-Spiegeln. Gleiches gilt auch für die Impfstoffe gegen zwei beziehungsweise neun HPV-Typen.³

In Deutschland wird – im Gegensatz etwa zu Österreich – eine Impfung gegen HPV für Jungen nicht empfohlen und deshalb von den gesetzlichen Krankenkassen nicht erstattet.

Und Nebenwirkungen?

Wie bei anderen Impfungen müssen Geimpfte mit Rötungen, Schwellungen oder leichten Schmerzen an der Einstichstelle rechnen. Bei Jugendlichen können nach Impfungen – vermutlich psychisch bedingte – Ohnmachtsanfälle auftreten. Deshalb raten Experten dazu, die Geimpften noch eine Viertelstunde lang zu überwachen. Belege für schwerwiegende Nebenwirkungen gibt es bisher nicht. In den letzten Jahren gab es EU-weite Untersuchungen zur Sicherheit, in denen sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und verschiedenen Erkrankungen erkennen ließ (Autoimmunerkrankungen, Multiple Sklerose, komplexes regionales Schmerzsyndrom oder Störungen der Blutdruckregulation).³

Wichtig zu wissen

Auch eine frühzeitige Impfung kann bei Frauen nur 40-70% der Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs verhindern. Deshalb bleiben auch für geimpfte Frauen Früherkennungsuntersuchungen nach wie vor unverzichtbar. Ob die HPV-Impfung Männer vor Anal- oder Peniskrebs schützt, ist unsicher. Zum Schutz vor HPV-Infektionen sind – besonders bei häufiger wechselnden Sexualpartnern – Kondome empfehlenswert, die auch das Risiko für andere sexuell übertragbare Erkrankungen reduzieren.³ Auch rund zehn Jahre nach der Erstzulassung eines HPV-Impfstoffs bleiben viele Fragen zum langfristigen Nutzen der Impfung offen.

1 WHO (2017) Weekly Epidemiological Record; 19, S. 241

2 Robert Koch-Institut (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012

3 arznei-telegramm® Datenbank. Humaner Papillomavirus-Impfstoff (Stand 09.09.2017)

4 arznei-telegramm® (2009) 40; S. 71

5 arznei-telegramm® (2016) 47; S. 45

6 Robert-Koch-Institut: Humane Papillomviren. www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungAZ/HPV/HPV.html (Zugriff 19.09.2017)