

Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV)

Das Wichtigste in Kürze

Stand Mai 2007

Eidgenössische Kommission für Impffragen¹Arbeitsgruppe HPV-Impfung²

Bundesamt für Gesundheit

ERREGER, PATHOGENESE, KLINIK

Humane Papillomaviren (HPV) sind die häufigsten Erreger sexuell übertragbarer Infektionen. Siebzig bis 80% der sexuell aktiven Bevölkerung infizieren sich im Laufe des Lebens mit HPV. Infektionen mit risikoreichen HPV-Typen können zu dysplastischen Veränderungen der Zervix, der Vagina, Vulva, Anus und im ORL-Bereich und in der Folge zu einem invasiven Karzinom führen. Infektionen mit risikoarmen HPV-Typen führen zu Haut- und anogenitalen Warzen (>90% HPV 6/11). Mit fast einer halben Million Neuerkrankungen pro Jahr, ist das Zervixkarzinom weltweit die zweithäufigste maligne Krebsart bei Frauen nach dem Mammakarzinom. Das Zervixkarzinom ist praktisch zu 100% durch HPV bedingt, wobei HPV 16 und 18 für mehr als 70% der Fälle verantwortlich sind.

EPIDEMIOLOGIE

Genitale **HPV-Infektionen** werden vor allem durch Geschlechtsverkehr übertragen. Andere Übertragungswege, wie direkter Hautkontakt oder Schmierinfektionen sind seltener. Bei der Geburt kann es zu Übertragungen von der Mutter auf das Neugeborene kommen. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch und ohne klinische Veränderungen. Die mediane Dauer einer frischen HPV-Infektion beträgt 8 Monate. Persistierende Infektionen mit risikoreichen Typen sind der wichtigste Risikofaktor für präkanzeröse Läsionen und Zervixkarzinom, wobei HPV 16 stärker onkogen wirkt als andere Typen. Eine zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 2/3 (CIN 2 / CIN 3) tritt meist innerhalb von 6 Monaten bis 3 Jahren nach HPV-Infektion auf. Die Entwicklung von einer CIN 2 oder CIN 3 bis zu einem Zervixkarzinom erfolgt in den meisten Fällen über einen Zeitraum von 10 bis 15 Jahren. Die Häufigkeit der HPV-Infektionen steigt

mit der Zahl der Sexualpartner. HPV-Infektionen werden am häufigsten bei jungen Frauen diagnostiziert, wobei der Altersgipfel mit rund 38% aller Neuinfektionen zwischen dem 18. und 28. Lebensjahr liegt. Modellberechnungen ergaben, dass in der Schweiz die Inzidenz der HPV-Infektion bei 12–14-Jährigen bei 2% (HPV 16/18: 1%) liegt. Nach diesem Alter steigt die Inzidenz rasch an und liegt bei den 16–25-Jährigen bei 14–16% (HPV 16/18: 7–9%). Danach nimmt die Inzidenz bis zum Alter von 50 Jahren linear auf 8% (HPV 16/18: 2%) ab.

Man schätzt, dass 5–8% der Screeninguntersuchungen zu einem pathologischen Befund und Krebsverdacht führen und damit weitere Abklärungen notwendig machen. Jedes Jahr wird bei etwa 5000 Frauen eine **schwere Dysplasie** (CIN 2/3, präkanzeröse Läsion) diagnostiziert, die eine chirurgische Behandlung notwendig macht. Die Inzidenz des **Zervixkarzinoms** hat in der Schweiz seit den 80er Jahren insbesondere aufgrund der Vorsorgeuntersuchungen um 28% von durchschnittlich 440 Fällen / Jahr (1980–1983) auf 317 Fälle / Jahr (2000–2003) abgenommen. Dieser Rückgang konnte vor allem in der Altersgruppe der 50–79-Jährigen beobachtet werden, während sich bei den <50-Jährigen keine wesentliche Änderung der Inzidenz zeigte. Von 2000–2003 betraf ein Viertel der Fälle Frauen unter 40 Jahren, 65% Frauen unter 60 Jahren. Auch die Todesfälle infolge Zervixkarzinoms haben von jährlich 190 (1981–1984) auf 88 Todesfälle (2001–2003) abgenommen.

Sexualverhalten – Expositionsrisiko

In der Schweiz beträgt das mediane Alter beim ersten Geschlechtsverkehr 18,5 Jahre bei beiden Geschlechtern. Der Anteil der Jugendlichen, die vor dem Alter von 15 Jahren bereits Geschlechtsverkehr hatten, beträgt bei Mädchen 7% und bei Knaben 13%. Dieser Anteil

steigt bei beiden Geschlechtern auf 80% mit 20 Jahren. Diese Daten und die altersspezifische HPV-Inzidenz zeigen deutlich, dass der Nutzen der Impfung vor dem 15. Geburtstag am grössten ist.

IMPfung

Zurzeit ist in der Schweiz ein quadrivalenter Impfstoff (Gardasil® von Sanofi Pasteur MSD) zugelassen und auf dem Markt verfügbar. Der Impfstoff enthält die Kapsidproteine L1 der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, die gentechnisch auf Hefezellen hergestellt wurden. Die Zulassung eines bivalenten HPV 16/18-Impfstoffs (Cervarix®, GSK) wird im Laufe dieses Jahres erwartet. Die Impfstoffe sind frei von genetischem Material und können keine Infektion oder maligne Veränderung verursachen.

Immunogenität

Einen Monat nach der 3. Dosis Gardasil® (Zeitpunkt 7 Monate) ist bei $\geq 99\%$ der 16–23-jährigen geimpften Frauen eine Serokonversion feststellbar. 36 Monate nach der ersten Impfung waren 94% weiterhin seropositiv für HPV 6, 96% für HPV 11, 100% für HPV 16 und 76% für HPV 18. Der zeitliche Verlauf der Antikörpertiter zeigt ein Maximum zum Zeitpunkt 7 Monate, eine Abnahme bis zum Zeitpunkt 18 Monate und danach ein Plateau, welches mindestens bis 5 Jahre nach Impfbeginn anhält. Zum Zeitpunkt 7 Monate waren die Antikörpertiter für alle 4 Typen um den Faktor 7 bis 100 höher als bei Frauen mit einer natürlichen Infektion. Zum Zeitpunkt 36 Monate lagen die HPV-6-, -11- und -18-Antikörper im gleichen Bereich, wie die bei einer natürlichen Infektion, während die HPV-16-Antikörper immer noch um den Faktor 17 höher lagen. Bei 10–15-jährigen Mädchen liegen die Antikörpertiter deutlich höher als bei den 16–23-jährigen Frauen.

Wirksamkeit

Bei Frauen im Alter von 15–26 Jahren, die 1) alle drei Impfdosen innerhalb eines Jahres erhalten hatten und die 2) bei Studienbeginn seronegativ und 3) bis 7 Monate nach Studienbeginn auch PCR negativ bezüglich der HPV-Impftypen waren, betrug die Wirksamkeit über eine mittlere Beobachtungszeit von 3 Jahren 98% (86–100%) gegen HPV 16/18 bedingte zervikale intraepitheliale Neoplasien Grad 2/3 (CIN 2/3) oder Adenocarcinoma in situ (AIS) und 100% gegen HPV 6/11/16/18 bedingte Kondylome und vulväre oder vaginale intraepitheliale Neoplasien Grad 2/3 (VIN/VaIN 2/3) (Per-Protokoll-Analyse).

Wurden alle Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, unabhängig vom Infektionsstatus und dem Vorliegen von zervikalen Läsionen bei Studienbeginn berücksichtigt, betrug die Wirksamkeit gegen HPV 16/18 bedingte CIN 2/3 oder AIS 44% (26–58%) und gegen Läsionen durch alle HPV-Typen 17% (1–31%). Die Wirksamkeit in dieser so genannten «Intention-to-treat»-Analyse ist wesentlich geringer als in der Per-Protokoll Analyse, da dabei auch Frauen eingeschlossen sind, die bereits vor Studienbeginn infiziert worden waren oder bei denen zu diesem Zeitpunkt eine aktuelle Infektion vorlag oder die nur eine oder zwei Impfdosen erhalten hatten. Die Wirksamkeit in der «Intention-to-treat»-Analyse entspricht etwa der Wirksamkeit in der weiblichen Durchschnittsbevölkerung im Alter von 16–26 Jahren, wobei weiter zu berücksichtigen ist, dass Frauen mit mehr als vier bisherigen männlichen Geschlechtspartnern und Frauen mit einem früheren abnormen PAP-Abstrich generell von den Studien ausgeschlossen waren.

Bei früherer oder aktueller Infektion mit einem der Impftypen ist die Impfung gegen diesen HPV-Typ nicht wirksam.

Die Impfung induziert auch bei Knaben Antikörper, es gibt aber noch keine Daten, welche die schützende Wirkung dieser Antikörper aufzeigen.

Unerwünschte Impferscheinungen

Die Sicherheit von Gardasil® wurde in sieben klinischen Studien mit ins-

gesamt 11 778 geimpften 9–26-jährigen Personen und 9686 Personen in der Placebogruppe geprüft. Lokale Reaktionen wurden in 20 bis 80% der Geimpften beobachtet, waren aber nur selten schwerer Natur. Unter den systemischen Reaktionen waren Fieber (13%), Übelkeit (7%), Nasopharyngitis (6%), Schwindel (4%) und Durchfall (4%) am häufigsten. Eine schwerere Nebenwirkung wurde bei 102 von den 21 464 in die Studien eingeschlossenen Personen (0,5%) beobachtet. Die häufigsten waren Kopfschmerzen (Gardasil®: 0,03%/Placebo: 0,02%), Gastroenteritis (0,03%/0,01%), Appendizitis (0,02%/0,01%) und «pelvic inflammatory disease» (0,02%/0,01%).

Die Sicherheit der Impfung wurde in den USA durch die Postmarketing-Surveillance bei über 600 000 verabreichten Impfdosen bestätigt.

Kosten-Nutzen-Analyse

Gemäss einer von der Firma in Auftrag gegebenen Kosten-Nutzen-Analyse (Kohortenmodell) für die Schweiz ist die HPV-Impfung mit Kosten von Fr. 26 000.-/QALY eine kosteneffiziente Intervention und liegt im Bereich anderer Impfungen. Auch bei Notwendigkeit einer Auffrischimpfung bliebe die Impfung mit Fr. 45 400.-/QALY kosteneffizient. Diese Berechnungen unterschätzen allerdings das Kosten-Nutzen-Verhältnis, da folgende Faktoren nicht berücksichtigt sind: Herdenimmunität, Schutz gegenüber anderen HPV-Typen, Auswirkungen auf andere durch HPV 6, 11, 16 und 18 bedingte Erkrankungen (Vaginal-, Vulva- und Analkarzinome, etc.), sowie die indirekten Kosten. Wird die Herdenimmunität mitberücksichtigt, so verbessert sich das Kosten-Nutzen-Verhältnis um rund den Faktor 3.

IMPFEHRLICHUNGEN

Die folgenden Empfehlungen der Schweizerischen Kommission für Impffragen (EKIF) und des Bundesamtes für Gesundheit basieren auf einer eingehenden Analyse der Daten zu allen Punkten der Evaluationskriterien:

Empfohlene Basisimpfung für Adoleszente:

- Impfung der Mädchen im Alter von 11–14 Jahren (vor dem 15. Geburtstag)
- Nachholimpfungen im Alter von 15–19 Jahren (während 5 Jahren)

Empfohlene ergänzende Impfung nach der Adoleszenz:

- Empfehlung aufgrund der individuellen Situation
- Alterslimite gemäss Zulassung des Impfstoffs (aktuell 26 Jahre)

Die Impfung der Knaben wird nicht empfohlen

Impfschema

3 Dosen i.m. mit 0, 2 und 6 Monaten. Zwischen 1. und 2. Dosis muss ein Mindestabstand von 1 Monat, zwischen der 2. und 3. Dosis von 3 Monaten eingehalten werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen

Die HPV-Impfung kann gleichzeitig mit der Hepatitis-B- und der dT-/dTpa-Impfung verabreicht werden. Aus Vorsicht ist es allerdings angezeigt, die erste HPV-Dosis nicht gleichzeitig mit der dT-/dTpa-Impfung zu verabreichen.

Nachholimpfungen

Nachholimpfungen sind mit zunehmendem Alter mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden und einem erhöhten Risiko von gleichzeitig auftretenden Gesundheitsproblemen ohne kausalen Zusammenhang mit der Impfung. Die Abnahme des potenziellen Nutzens und das zunehmende Risiko von gleichzeitig auftretenden Krankheiten ohne kausalen Zusammenhang mit der Impfung erfordert eine individuelle Beurteilung des zu erwartenden Nutzens und der mit einer Impfung verbundenen potenziellen Risiken. Es ist nicht möglich, ein spezifisches Alter zu definieren, ab dem die HPV-Impfung keinen Nutzen mehr hat, dieser hängt primär von der Sexualanamnese und nicht vom Alter der jungen Frauen ab.

Auffrischimpfungen

Werden gegenwärtig nicht empfohlen, da deren Notwendigkeit zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden kann. Die Beobach-

tung, dass die Antikörper nach 5 Jahren ein Plateau zeigen, weist darauf hin, dass der Schutz mindestens noch einige weitere Jahre zusätzlich anhalten dürfte.

Die primäre Prävention durch die Impfung ergänzt die sekundäre Prävention (Screening). Die Impfung darf aber keineswegs als Ersatz für das Screening-Programm angesehen werden, da rund 25% der Zervixkarzinome durch nicht in der Impfung enthaltene HPV-Typen verursacht werden. Es ist wesentlich, dass die regelmässigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen gemäss den Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe weitergeführt werden.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind eine schwere allergische Reaktion auf eine frühere Impfung oder auf einen Impfstoffbestandteil und eine akute schwerere Erkrankung.

Vorsichtsmassnahmen

Die Impfung kann bei schwangeren Frauen nicht empfohlen werden, da keine diesbezüglichen Studien beim Menschen vorliegen. Die Impfung stillender Frauen ist möglich. Da aber viele Medikamente in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist bei der Impfung stillender Frauen grundsätzlich Vorsicht angezeigt.

Kostenübernahme

Vgl. untenstehender Kommentar.

Meldung von unerwünschten Impferscheinungen

Für unerwünschte Impferscheinungen (UIE) besteht eine Meldepflicht der Ärztinnen und Ärzte. Folgende UIE sind umgehend zu melden: potentiell schwerwiegende oder bisher unbekannte UIE, lebensbedrohliche UIE und Todesfälle, sowie allfällige Produktionsfehler. Das Meldformular kann auf folgender Internetseite heruntergeladen werden: www.swissmedic.ch. Die Meldungen sind an eines der fünf Universitätsinstitute für Klinische Pharmakologie und Toxikologie oder an das Pharmakovigilanzzentrum Lugano zu senden.

Die vollständigen Richtlinien und Empfehlungen Nr. 21 «Empfehlungen zur Impfung gegen humane Pa-

pillomaviren /HPV)» sind im Internet abrufbar (www.bag.admin.ch) und werden im Juli in gedruckter Version vorliegen.

Kommentar des Bundesamtes für Gesundheit

Die Impfung gegen humane Papillomaviren stellt einen echten Fortschritt in der Krebsprävention dar. Die Beurteilung der Impfung durch die Eidg. Kommission für Impffragen (EKIF) aufgrund von vorgegebenen Evaluationskriterien, welche auch wirtschaftliche Aspekte beinhalten, fällt sehr überzeugend aus und erlaubt die Impfung der Mädchen und jungen Frauen in der Schweiz gemäss den Empfehlungen der EKIF.

Die Empfehlungen der EKIF regeln die Finanzierung der Impfungen nicht: Viele Impfungen werden von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen, einzelne Impfungen gehen zu Lasten der Geimpften. Die Frage der Rückerstattung durch die Krankenversicherung und die Aufnahme des Impfstoffs in die Spezialitätenliste wird von Fall zu Fall geprüft.

So haben die zuständigen Kommissionen des Bundes, die Eidg. Leistungskommission und die Eidg. Arzneimittelkommission, die HPV-Impfung geprüft und in einer ersten Lesung deren Wirksamkeit ebenfalls anerkannt. Die Empfehlung bezüglich der Kostenübernahme hängt im Weiteren von der Wirtschaftlichkeit ab. Diese ist insbesondere auch vom letztlich bestimmten Preis abhängig, was angesichts der aktuellen Preisvorstellungen der Herstellerfirma von ca. CHF 700.– durchaus Sinn macht. Die beiden Kommissionen, die eine beratende Funktion haben, sollen ihre Empfehlungen im Herbst 2007 verabschieden. Der abschliessende Entscheid über die Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung liegt beim Eidgenössischen Departement des Innern. ■

Eidgenössische Kommission für Impffragen
Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Sektion Impfungen
Telefon 031 323 87 06

¹ Mitglieder: C. Aebi, Bern; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St. Gallen; H. Binz, Solothurn; D. Desgrandchamps, Baar; M. Gallacchi, Melide; U. Heininger, Basel; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Bern; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne.

Sekretariat: Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impfungen.

² Mitglieder: H. Binz, Solothurn; B. Bolliger, St. Gallen; D. Desgrandchamps, Baar; E. Ebnöther, Basel; M. Fehr, Zürich; F. Gurtner, Bern; U. Heininger, Basel; S. Heinzl, Bruderholz; S. Jambresic, Bern; L. Matter, Basel; P.-A. Michaud, Lausanne; D. Nardelli, Lausanne; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; H. Zimmermann, Bern.