

AMB 2007, 41, 92

Gardasil® und Cervarix®: Wie kann man den langfristigen Nutzen dieser Impfstoffe gegen humane Papillom-Viren beurteilen?

Die Entwicklung von Präventionsmaßnahmen gegen Tumoren ist eine große medizinische Herausforderung. Als wissenschaftlicher Meilenstein können daher die bis zur Marktreife gebrachten Impfstoffe gegen Karzinom-induzierende Papillom-Viren gelten. Wir haben darüber berichtet (1). Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat die Impfung für Mädchen im Alter von 12-17 Jahren empfohlen, und die meisten Krankenkassen übernehmen mittlerweile die Kosten. Es gibt aber auch kritische Beurteilungen, weil zunächst noch viele Fragen unbeantwortet sind (z.B. 2).

Das Zervixkarzinom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Trotz der bereits lange eingeführten und wirksamen Vorsorgeuntersuchungen, die leider nicht von allen Frauen regelmäßig wahrgenommen werden, sterben in Deutschland jährlich ca. 1800 Frauen an diesem Tumor. Weltweit gesehen ist die Situation noch ungünstiger, denn das Zervixkarzinom ist, auf Grund des häufigen Vorkommens in armen Ländern, global gesehen die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Frauen (3).

Es ist dringend erforderlich, dass jetzt - nach der Einführung der Impfung - die anderen präventiven Maßnahmen, wie regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen und Benutzung von Kondomen, nicht vernachlässigt werden. Die Impfung darf nicht das Gefühl eines absoluten Schutzes vor dem Zervixkarzinom entstehen lassen. Es bleibt daher abzuwarten, ob es in Anbetracht der nunmehr verfügbaren Impfung gelingt, die Frequenz der Vorsorgeuntersuchungen zu steigern.

Die Effektivität der Impfung hinsichtlich des Schutzes vor der Infektion mit den entsprechenden Papillom-Viren und der Verhinderung von Zervixdysplasien ist überzeugend nachgewiesen. In der vom Hersteller unterstützten, plazebokontrollierten, randomisierten FUTURE-II-Studie (4) wurden bei jungen Frauen (n = 10 565), die 1. bei der Impfung noch nicht infiziert waren, die 2. sich auch während der dreimonatigen Impfperiode nicht infizierten und die 3. alle drei Injektionen erhielten, 98% der HPV-assoziierten Epitheltypen (primärer Endpunkt) während der dreijährigen Nachbeobachtungszeit verhindert (Verum: eine Frau mit Dysplasie; Plazebo: 45 Frauen; Auswertung per Protokoll). In der Praxis können

diese idealen Bedingungen aber meist nicht erreicht werden. Bezieht man in der FUTURE-II-Studie alle Patientinnen, die randomisiert wurden, in die Auswertung ein (Intention to treat: n = 13 167) und zählt auch die nicht HPV-assoziierten Epitheltypen, aus denen sich ebenfalls Krebs entwickeln kann, hinzu, so waren es in der Verum-Gruppe nur 17% weniger Frauen mit Epitheltypen (Verum: 219 Frauen; Plazebo 266 Frauen). Die Impfung ist also weit effektiver, wenn nur die nicht-infizierten Mädchen bzw. jungen Frauen geimpft werden. Da sich das Zervixkarzinom erst Jahrzehnte nach der Infektion mit Papillom-Viren entwickelt, ist trotz der intensiven Nachbeobachtung und Behandlung in dieser Studie noch nicht zu sagen, bei wie vielen Frauen sich aus den in beiden Gruppen gefundenen Epitheltypen schließlich Krebs entwickeln wird.

Darüber hinaus wird der Wert jeder Impfung durch Art und Schwere von Impfkomplicationen eingeschränkt. Die Fachinformation von Gardasil[®] berichtet von einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil. Dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und der FDA liegen allerdings - wie bei anderen Impfungen auch (s. PEI-Datenbank unter 5) - eine ganze Reihe von UAW-Meldungen vor, die hinsichtlich der Kausalität noch geprüft werden (5, 6).

Die Kosten für den Impfstoff in Deutschland sind, wie wir schon früher gesagt haben, unangemessen hoch. In Deutschland kostet die Grundimmunisierung 477 EUR, in Österreich 624 EUR, in den USA 360 US-\$. Hätten die Kosten nicht durch härtere Preisverhandlungen mindestens auf das US-amerikanische Niveau reduziert werden können? Solche Verhandlungen gibt es in Deutschland nicht. Der Gesetzgeber ist dringend aufgefordert, der rücksichtslos gewinnorientierten Preisgestaltung einen Riegel vorzuschieben, bei der Zulassung die Preise zu berücksichtigen und den Zusatznutzen neuer Arzneimittel zu hinterfragen.

Mittlerweile ist unter dem Namen Cervarix[®] (GlaxoSmithKline) ein zweiter HPV-Impfstoff zugelassen worden. Die bivalente Vakzine enthält Antigene der HPV-Virusgruppen 16 und 18. Grundlage für die Zulassung war die Zwischenauswertung einer randomisierten, plazebokontrollierten Untersuchung an 18 644 Frauen zwischen 15 und 25 Jahren (7). Ähnlich wie bei der FUTURE-II-Studie war die Effektivität bei primär HPV-negativen, vollständig immunisierten Frauen bezogen auf

HPV-assoziierte Atypien nach 14,8 Monaten über 90% (Verum/Plazebo: 2/22). Die Gesamtzahl aller Atypien in beiden Gruppen (Intention-to-treat-Auswertung) wird nicht genannt. Die Effektivität der Impfung hinsichtlich der Verhinderung von Zervixkarzinomen ist also auch nach dieser Studie (noch) nicht abzuschätzen. Cervarix[®] kostet - genau dasselbe wie Gardasil[®]: 477 EUR!

In Anlehnung an eine kritische kanadische Übersichtsarbeit (2) regen wir im Zusammenhang mit der flächendeckenden Einführung der Impfstoffe folgende begleitende Maßnahmen an:

- Einrichtung eines Registers für geimpfte und ungeimpfte Mädchen im Zielalter, um in ca. 15-40 Jahren die Inzidenz des Zervixkarzinoms in beiden Gruppen vergleichen zu können.
- Die Gesundheitsbehörden sollten ein Programm starten zur Information der Öffentlichkeit über Faktoren, die die Entstehung des Zervixkarzinoms reduzieren können (Sexualhygiene, Vorsorgeverhalten, Kondome, Zirkumzision bei Männern).
- Es sollten nur Mädchen und junge Frauen geimpft werden, die für die Vakzine-entsprechenden Typen der Papillom-Viren zum Zeitpunkt der Impfung seronegativ sind.

Fazit: Nur mit begleitenden epidemiologischen Untersuchungen, z.B. Registern, die Antworten auf noch offene Fragen geben, kann die Impfung gegen die humanen Papillom-Viren eine Erfolgsgeschichte für die Frauen werden. Eins ist klar, der Preis für die Impfung ist viel zu hoch.

Literatur

1. AMB 2007, **41**, 03.
2. Lippman, A., et al.: CMAJ 2007, **177**, 484.
3. <http://www.cancer.gov/aboutnci/cancer-advances-in-focus/cervical>
4. FUTURE II (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease II): N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 1915.
5. <http://52625146fm.pei.de/fmi/iwp/cgi?-db=ADRDB&-loadframes>
6. <http://judicialwatch.org/judicial-watch-uncovers-new-fda-records-detailing-deaths-1-824-adverse-reaction-reports-related-hpv->
7. Paavonen, J., et al. (HPV PATRICIA study group): Lancet 2007, **369**, 2161. Erratum Lancet 2007, **370**, 1414.