



Epidemiologisches Bulletin

23. März 2007 / Nr. 12

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 56. Sitzung am 27. und 28. Februar 2007 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen weiterer betroffener Kreise eine Empfehlung zur generellen Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren verabschiedet. Dieser Beschluss und die wissenschaftliche Begründung aus epidemiologischer Sicht werden auf Grund des großen öffentlichen Interesses und des Wunsches nach Standards für die Anwendung dieses Impfstoffes im Folgenden ausnahmsweise vorab veröffentlicht. Der reguläre Termin der Veröffentlichung des Impfkalenders und der weiteren Empfehlungen der STIKO im Juli des Jahres 2007 bleibt unverändert bestehen.

Die STIKO **empfiehlt** zur Reduktion der Krankheitslast durch den Gebärmutterhalskrebs die Einführung einer generellen Impfung gegen humane Papillomaviren (Typen HPV 16, 18) für **alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren**. Die Impfung mit **3 Dosen** sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Die genaue Dauer der Immunität nach Verabreichung aller Impfstoffdosen ist derzeit noch nicht bekannt. Es konnten stabile Antikörpertiter nach 3 Dosen der Impfung für etwa 5 Jahre nachgewiesen werden. Die Frage der Notwendigkeit einer Wiederimpfung kann derzeit noch nicht beantwortet werden. Über die epidemiologische Wirksamkeit der Immunisierung von Jungen und Männern zur Verhinderung der Infektion bei Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor.

Die wirksame Umsetzung einer generellen Impfe mpfehlung für Mädchen und junge Frauen erfordert ein strukturiertes, mit allen Akteuren abgestimmtes Impfprogramm für Jugendliche, das die Gabe von 3 Dosen eines HPV-Impfstoffes vor Beginn der sexuellen Aktivität sichert. Die Impfung gegen HPV sollte auch als Gelegenheit genutzt werden, andere für Jugendliche von der STIKO empfohlene Impfungen zu vervollständigen. Die zeitgleiche Gabe anderer Impfstoffe wurde bisher nur für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe untersucht. Diese beeinflussten die Immunantwort auf die HPV-Typen nicht. Bei der zeitgleichen Gabe beider Impfstoffe wurden niedrigere Antikörperkonzentrationen gegen Hepatitis B beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

Frauen, die innerhalb des von der STIKO empfohlenen Zeitraumes (Alter 12–17 Jahre) keine Impfung gegen HPV erhalten haben, können ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren. Es liegt in der Verantwortung des betreuenden Arztes, nach individueller Prüfung von Nutzen und Risiko der Impfung seine Patientinnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen.

Geimpfte Personen sind darauf hinzuweisen, dass die Impfung mit einem Impfstoff gegen humane Papillomaviren gegen die Typen 16 und 18 nicht gegen Infektionen mit anderen Typen schützt und dass deshalb die Früherkennungsmaßnahmen zum Gebärmutterhalskrebs unverändert in Anspruch genommen werden müssen.

Diese Woche

12/2007

**Empfehlung der STIKO
zur HPV-Impfung
(Stand: März 2007)**

**Meldepflichtige
Infektionskrankheiten:
Aktuelle Statistik
9. Woche 2007
(Stand: 21. März 2007)**

**ARE/Influenza, aviäre Influenza:
Zur aktuellen Situation**



Begründung der Empfehlung der STIKO

Ziel der Impfung

Primäres Impfziel ist eine Reduktion der Krankheitslast durch den Gebärmutterhalskrebs.

Hintergrund

In Deutschland erkranken derzeit jährlich ca. 6.500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Im Jahr 2004 sind nach der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes 1.660 Frauen an dieser Erkrankung in Deutschland gestorben. Die Erkrankungshäufigkeit variiert stark mit dem Alter: Ein erster Gipfel ist zwischen 35 und 55 Jahren zu beobachten, ein zweiter Anstieg wird ab etwa 60 Jahren beobachtet.¹ Gebärmutterhalskrebs wird durch bestimmte Genotypen der humanen Papillomaviren verursacht. In unterschiedlichen Studien konnte HPV-DNA in mehr als 90% der bösartigen Tumore des Gebärmutterhalses nachgewiesen werden.^{2,3}

Erreger: Papillomaviren sind kleine, unbehüllte DNA-Viren, die weltweit verbreitet sind. Sie können bei Menschen, zahlreichen Säugetieren und bestimmten Vögeln Warzen, Papillome und maligne Tumore der Zervix, der Haut und des Enddarms hervorrufen.

Epidemiologische und molekularbiologische Untersuchungen belegen die kausale Rolle dieser Viren für die Entstehung des Zervixkarzinoms bei Frauen.²⁻⁴ Die zahlreichen Genotypen des humanen Papillomavirus sind für den Menschen unterschiedlich pathogen. Verantwortlich für die Entstehung des Gebärmutterhalskrebses sind sog. Hochrisiko-Typen (*high-risk*-Typen; HR-HPV). Dazu gehören HPV 16, 18, 31 und 45. HPV 16 ist in 50–60%, HPV 18 in 10–20% der bösartigen Tumore des Gebärmutterhalses nachweisbar.^{2,5}

Die eigentlichen Wirtszellen von HPV sind Keratinozyten. Während der Virusreplikation halten virale E6- und E7-Proteine den programmierten Zelltod (Apoptose) des Keratinozyten auf. Erst nach Abschluss der Virusreplikation geht die Wirtszelle in den programmierten Zelltod. Viruspartikel werden dann frei und können regional neue Zellen infizieren. Für das menschliche Immunsystem sind diese Vorgänge schwer detektierbar, da es weder zu einer lokalen Entzündungsreaktion noch zu einer Virämie kommt. Gelangen Viren in die Zellen der Transformationszone des Gebärmutterhalses, können auch diese infiziert werden. Zellen der Transformationszone mit hohem Proliferationspotenzial scheinen für eine Infektion mit HPV besonders empfänglich zu sein, da eine reduzierte lokale Immunaktivität angenommen wird.⁶⁻⁸

Pathogenese und Klinik: Im Laufe ihres Lebens infizieren sich ca. 70% der sexuell aktiven Frauen mit HPV.⁹⁻¹² Bei der Mehrheit der infizierten jungen Frauen (70–90%) ist nach 1 bis 2 Jahren keine HPV-DNA mehr nachweisbar, ohne dass es zu einer Erkrankung gekommen wäre.^{9,13} Wenn durch zelluläre Immunmechanismen keine Viruselimination gelingt,¹⁴ kann HPV Monate oder Jahre in den

Wirtszellen persistieren und Dysplasien und Neoplasien der Zellen verursachen. Die Schwere der Dysplasien und Neoplasien der Zellen des Gebärmutterhalses werden in CIN I–III (CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie) eingeteilt. Bei CIN handelt es sich um Vorstufen in der Entstehung des Gebärmutterhalskrebses, der im Verlauf von Monaten oder Jahren nach einer HPV-Infektion entstehen kann. Bei Frauen, bei denen die Viren persistieren, beträgt die Dauer vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten einer präkanzerösen Läsion CIN III 1 bis 10 Jahre.¹⁵

Weitere seltenere HPV-bedingte Erkrankungen sind neben den CIN und dem Gebärmutterhalskrebs u. a. Analkarzinome und dysplastische Veränderungen der Vulva.

Epidemiologie: Die Prävalenz von HPV-Infektionen mit DNA-Nachweis in Abstrichuntersuchungen wird für Europa auf 8 bis 15% geschätzt.¹⁶ Die Prävalenz ist unter jungen Frauen am höchsten und fällt mit dem Alter. 74% der Infektionen werden bei Frauen im Alter von 15 bis 24 Jahren gesehen.¹⁷ Schätzungen in den USA gehen von einer Lebenszeitprävalenz von 80% für 50-jährige Frauen aus.¹⁸ Bevölkerungsbezogene Studien in den USA zeigen bei 18 bis 25 Jahre alten Frauen eine Prävalenz für die sog. Hochrisiko-Typen 16 und 18 von 7,8%,¹⁹ für 14 bis 59 Jahre alte Frauen wird eine Prävalenz für die Typen 16 und 18 von 2% angegeben.²⁰ Diese Angaben zur Prävalenz von HPV-Infektionen mit DNA-Nachweis können die Tatsache nicht berücksichtigen, dass bei einem großen Teil (70–90%) der infizierten Frauen und Mädchen 1 bis 2 Jahre nach Infektion keine HPV-DNA mehr nachweisbar ist.

25% von 20 bis 29 Jahre alten Frauen in den USA sind seropositiv für HPV 16.²¹ Die Seroprävalenz eines ausgewählten Kollektivs junger sexuell aktiver Frauen (16–24 Jahre) mit höchstens 4 Sexualpartnern (Median 2) in den Zulassungsstudien zu Gardasil® wird mit 24% angegeben.²² Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass nur etwa 60% aller infizierten Frauen nachweisbare Serumantikörper aufweisen,²³ so dass die wirkliche Prävalenz unterschätzt werden kann.

Daten zur Seroprävalenz von HPV-Infektionen oder zur Prävalenz von HPV-DNA-Nachweisen liegen in Deutschland für keine Altersgruppe vor. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit HPV ist abhängig von der Anzahl und dem Verhalten der Sexualpartner und vom Immunstatus.¹¹

Zur Häufigkeit von CIN aus Krebsfrüherkennungsuntersuchungen liegen wenige Daten aus Deutschland vor. In einem Kollektiv von 4.761 Frauen wurden in einer Studie bei 42 (0,9%) Frauen auffällige Befunde erhoben.²⁴ Innerhalb von 5 Jahren wurden von 2.980 initial negativen Frauen dieser Studie 6 (0,2%) zytologisch auffällig.²⁵ In einer Untersuchung in Mecklenburg-Vorpommern wurden bei 2,5 Millionen zytologischen Untersuchungen innerhalb von 6 Jahren 1,3% auffällige Befunde erhoben.²⁶

Zu den Impfstoffen

Impfstoffe gegen HPV enthalten sog. *virus-like particles* (VLPs), die aus dem Hauptkapsidprotein L1 der Papilloma-

viren bestehen. Die Impfstoffe enthalten keine virale DNA und besitzen damit kein onkogenes Potenzial. Durch eine intramuskulär verabreichte Impfung wird die Bildung neutralisierender Antikörper induziert. Antikörper im Serum nach Impfung mit einem VLP-HPV-Impfstoff werden zunächst in 100- bis 1.000-fach höherer Konzentration als nach einer natürlichen Infektion gebildet. Der protektive Mechanismus der Impfung entsteht nicht ausschließlich durch im Serum messbare zirkulierende Antikörper. Durch Sekretion von Antikörpern direkt in das Vaginalsekret und durch Transsudation von Antikörpern aus dem mesenchymalen Gewebe in die unteren Schichten des Epithels am Gebärmutterhals kann die Neutralisierung von HPV-Partikeln vor der Infektion der Zelle erfolgen.

Der Impfstoff Gardasil® ist zur Prävention von hochgradigen Dysplasien der Gebärmutter, des Gebärmutterhalskarzinoms, hochgradiger dysplastischer Läsionen der Vulva sowie von äußeren Genitalwarzen (condylomata acuminata), die durch die Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papillomavirus (HPV) verursacht werden, seit September 2006 zugelassen und in Deutschland verfügbar. Für einen weiteren Impfstoff, Cervarix®, dieser enthält VLPs der HPV-Typen 16 und 18, ist die Zulassung beantragt. Beide Impfstoffe richten sich gegen die onkogenen HPV-Typen 16 und 18, Gardasil® zusätzlich gegen die genitale Warzen verursachenden HPV-Typen 6 und 11. Von beiden Impfstoffen werden jeweils 3 Dosen verabreicht. Die Wirksamkeit von Gardasil® wurde in placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phasen II und III mit über 20.000 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren bewertet. Bei HPV-negativen Probanden lag die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen HPV-16- bzw. 18-assoziierte CIN I–III und Karzinoma in situ in der kombinierten Auswertung der Studien bei 95,2% (95%; KI: 87,2–98,7). Die Ergebnisse einer modifizierten Probandengruppe von Frauen, die ohne Berücksichtigung des HPV-Status vor Impfung mindestens 1 Dosis von Gardasil® erhalten haben, zeigten eine Wirksamkeit gegen CIN I–III und Karzinoma in situ von 46,4% (95%; KI: 35,2–55,7).^{27–30}

Für Cervarix® zeigten Studienergebnisse der Phase II, dass eine Impfung zu annähernd 100% vor einer persistierenden Infektion schützt. Bei keiner der geimpften, vor Impfung HPV-negativen Frauen (n=560) konnte im Beobachtungszeitraum (18–27 Monate) eine persistierende HPV-Infektion mit HPV-Typ 16 oder 18 oder eine schwerwiegende pathologische Veränderung des Gebärmutterhalses mit Nachweis eines HPV-Genotypen 16 oder 18 nachgewiesen werden.³¹

Über die Dauer der Immunität nach Impfungen liegen Ergebnisse über 3 bzw. 5 Jahre vor. Die Effektivität gegen HPV-Infektion wird mit 95,8% (95%; KI: 83,8–99,5) angegeben.³² Bei der Bewertung der Studienergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass Unklarheit darüber besteht, ob die Höhe des postvazinalen Serumantikörpertiters oder der aktuelle Serumantikörpertiter als Korrelat eines Immunschutzes nach Impfung zu werten ist und inwieweit eine

nachlassende Immunität zu beobachten bzw. zu erwarten ist. Weitere Ergebnisse zur Dauer der Immunität werden aus den aktuell durchgeführten Studien in Nordeuropa erwartet.³³

Nur wenige Probandinnen (0,2%) brachen die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Schwerwiegende Reaktionen, die auf die getesteten Impfstoffe zurückzuführen waren, sind bislang nicht beobachtet worden.^{31,34,35} Als unerwünschte Wirkungen der Impfung mit Gardasil® wurden sehr häufig ($\geq 1/10$) Fieber, Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Infektionsstelle genannt. Häufig ($< 1/10$, $\geq 1/100$) traten Juckreiz und Blutungen an der Infektionsstelle auf. Sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich Einzelfälle) wurde ein Bronchospasmus beobachtet. Urtikaria wurde selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) sowohl in der Behandlungs- als auch in der Placebogruppe registriert. In beiden Gruppen wurden über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren sehr selten Fälle einer unspezifischen Arthritis beschrieben (6 Fälle in der Gardasil®-Gruppe [n=11.813], 2 Fälle in der Placebogruppe [n=9.701]).

Die Daten, die zur Anwendung von Gardasil® in der Schwangerschaft vorliegen, geben keinen Hinweis auf eine mangelnde Sicherheit bei der Anwendung des Impfstoffes bei schwangeren Frauen. Die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, die Anwendung von Gardasil® während der Schwangerschaft als bedenkenlos einzustufen. Gardasil® kann stillenden Frauen verabreicht werden.³⁶

Zur gleichzeitigen Gabe mit anderen Impfstoffen (an unterschiedlichen Injektionsstellen) liegen lediglich Daten mit rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoffen vor. Die geometrischen Mittelwerte der anti-HBs-Antikörperkonzentrationen waren bei der zeitgleichen Verabreichung niedriger. Ob dies klinisch von Bedeutung ist, ist nicht bekannt.³⁶

Zur Effektivität der Impfung zur Verhinderung anderer HPV-assoziiierter seltenerer Krebserkrankungen oder HPV-assoziiierter Erkrankungen (z. B. Analkarzinom, Papillomatosen) liegen bisher keine Erfahrungen vor.

Impfstrategien

Die vorliegenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von HPV-Impfstoffen begründen ein öffentliches Interesse an der HPV-Impfung, um die Gesundheit von Mädchen und Frauen zu verbessern. Zur Prävention von HPV-Infektionen und HPV-Folgeerkrankungen ist eine abgeschlossene Grundimmunisierung (3 Dosen) der Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr wegen der guten und nachgewiesenen Wirksamkeit der Impfung in dieser Zielgruppe sinnvoll. Auch nach Aufnahme des Geschlechtsverkehrs könnte im Einzelfall eine Impfung möglicherweise noch sinnvoll sein, auch wenn die Wirksamkeit der Impfung für Personen mit nicht abgeschlossener Grundimmunisierung sowie nach Beginn der Aufnahme der sexuellen Aktivität bzw. bei bereits erfolgter Infektion mit einem HR-HPV reduziert ist. Valide, umfassende Modellrechnungen zur Wirkung auf Bevölkerungsniveau (Herdenimmunität, Verminderung der

Übertragungswahrscheinlichkeit durch die verminderte Inzidenz von HR-HPV-Infektionen) können wegen der derzeit noch unvollständigen Datenlage zur Wirksamkeit der Impfung in dieser Zielgruppe und zur Epidemiologie der HPV-Infektion bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland nicht durchgeführt werden. Es ist deshalb nicht möglich, eine allgemeine Impfeempfehlung für alle Altersgruppen im Rahmen der Zulassung zu begründen und eine vollständige epidemiologische Risiko-Nutzen-Abwägung für weitere möglichen Zielgruppen vorzunehmen.

Eine Impfeempfehlung wird deshalb zunächst mit dem individuellen Schutz vor einer Infektion mit HR-HPV und mit der möglichen Verringerung der Wahrscheinlichkeit, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, begründet. Mit einer Impfeempfehlung der STIKO sollen zum einen möglichst umfassend alle potenziell sinnvollen Zielgruppen einer Impfung benannt sein (auch aus Gründen der Regelung der Versorgungsleistungen nach §§ 60–66 IfSG). Auf der anderen Seite ist das optimale Impfalter (untere und obere Grenze) an Hand von epidemiologischen Überlegungen und Ergebnissen der im Rahmen der Zulassung durchgeführten Studien und weiteren Studien zum Sexualverhalten von Mädchen und jungen Frauen in Deutschland zu definieren und zu begründen. Dieses begründete optimale Impfalter bildet die Grundlage der Ausgestaltung von Impfstrategien und deren Umsetzung durch die unterschiedlichen Akteure. Das von der STIKO empfohlene Impfalter berücksichtigt deshalb zusätzlich zu den altersspezifischen Expositions- und Erkrankungsrisiken, Wirksamkeits- und Sicherheitsüberlegungen auch bestehende Strukturen zur Umsetzung entsprechender Empfehlungen.

Die STIKO hat ausführlich und differenziert über die untere und obere **Altersgrenze der Zielgruppe** einer Impfeempfehlung diskutiert:

Zum Alter des ersten Geschlechtsverkehrs und zur sexuellen Aktivität Jugendlicher in Deutschland liegen die Ergebnisse der seit 25 Jahren von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) durchgeführten Studie zur Jugendsexualität vor. Diese wurde zuletzt 2005 aktualisiert.³⁷

Das Alter der ersten Menstruation wird für 34 % der Mädchen mit 12 Jahren, für weitere 30 % mit 13 Jahren angegeben. 81 % aller Mädchen geben an, bis zum Alter von 13 Jahren die erste Regelblutung gehabt zu haben. 12 % der Mädchen und 10 % der Jungen geben an, mit 14 Jahren **ersten Geschlechtsverkehr** zu haben; 23 % der Mädchen und 20 % der Jungen geben dies mit 15 Jahren an. Mit 16 Jahren sind es 47 % der Mädchen und 35 % der Jungen, mit 17 Jahren sind es 73 % der Mädchen und 66 % der Jungen. Die Daten zeigen weiterhin, dass nach dem ersten Geschlechtsverkehr bei mehr als 70 % der Mädchen und Jungen regelmäßige Sexualkontakte folgen. Das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr ist abhängig von der Schulbildung und dem Vorliegen eines Migrationshintergrundes. Mädchen, die eine Hauptschule besuchen, erleben den ersten Geschlechtsverkehr in der Regel früher als der Durchschnitt,

Mädchen aus Familien mit Migrationshintergrund später. Nur 2 % der Mädchen sind bei erstem Geschlechtsverkehr jünger als 12 Jahre, 7 % jünger als 13 Jahre.

71 % der Jugendlichen geben an, beim ersten Geschlechtsverkehr ein Kondom benutzt zu haben. 37 % der Jungen und 24 % der Mädchen berichten darüber, vom Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs völlig überrascht gewesen zu sein. Je jünger die Mädchen beim ersten Geschlechtsverkehr waren, desto größer war der prozentuale Anteil von Mädchen, für die dieser völlig überraschend und ungeplant erfolgte (33 % der Mädchen mit Geschlechtsverkehr jünger als 14 Jahre).

Die **Sexualaufklärung** von Mädchen erfolgt zum größten Teil über die Mütter (70 % Mütter, 31 % Schule, 44 % beste Freundin, 12 % Vater). 90 % aller befragten Mädchen berichten, dass sie in der Schule Sexualkundeunterricht erhalten haben. Besonders bei älteren Schülerinnen (>9. Klasse) wird angegeben, dass dieser länger zurückliegt und dass weiterer Informationsbedarf besteht, insbesondere auch zu Infektionskrankheiten, die durch Geschlechtsverkehr übertragen werden.

Die erste Regelblutung wird als ein Grund für eine **Vorstellung beim Frauenarzt** genannt (45 %). 47 % geben das Thema Verhütung als Grund für den ersten Frauenarztbesuch an. Das Alter des ersten Frauenarztbesuchs liegt bei 16 % der Mädchen bei 14 Jahren, bei 15 % bei 15 Jahren und bei 10 % bei 16 Jahren. Mit 17 Jahren haben 87 % der Mädchen und auch 76 % der Mädchen aus Familien mit Migrationshintergrund einen Frauenarzt konsultiert.

In Bezug auf die **Altersgrenzen** einer Impfeempfehlung sollte deshalb Folgendes berücksichtigt werden: Es könnte sinnvoll sein, die für eine Impfung empfohlene Altersgruppe analog zu bereits bestehenden Impfeempfehlungen der STIKO zu wählen, um Synergieeffekte bei der Inanspruchnahme nutzen zu können (derzeit: Alter in Jahren 9–17 für die 2. Auffrischungsimpfung für Diphtherie, Tetanus, Pertussis, die 1. Auffrischungsimpfung gegen Poliomyelitis, Pertussis und für die Nachholimpfungen gegen Varizellen, Hepatitis B, MMR).

Einerseits könnte eine Empfehlung der Impfung ab dem 9. Lebensjahr den **frühzeitigen Beginn der Impfung** ermöglichen und für eine hohe Durchimpfung förderlich sein. Andererseits finden erste sexuelle Kontakte hauptsächlich nach dem 12. Lebensjahr statt, nur vereinzelt erfolgt der erste Geschlechtsverkehr vor 12 Jahren (2 %), so dass für die Mehrzahl der Mädchen zwischen 9 und 12 Jahren noch kein Expositionsrisiko besteht. Zusätzlich berichten Eltern von Kindern in diesem Alter über eine geringe Bereitschaft zur Aufklärung über sexuell übertragbare Erkrankungen und eine fehlende Akzeptanz der HPV-Impfung für diese jungen Mädchen.^{38–40} Da außerdem die Frage der Notwendigkeit einer Wiederimpfung und die Dauer des Impfschutzes nicht geklärt sind, sollte die Impfung möglichst zeitnah zu einer ersten möglichen Exposition erfolgen. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass in Einzelfällen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung folgend auch die Gabe bei Mädchen jünger als 12 Jahre sinnvoll sein kann.^{22,33}

In Bezug auf die **obere Altersgrenze** gelten folgende Überlegungen: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs liegen derzeit aus den Zulassungsstudien für Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren vor.^{27–30,32} Studien zur Immunogenität liegen auch für jüngere Mädchen und Jungen (9–15 Jahre)³⁵ bzw. ältere Frauen (Cervarix®) vor. Die Tatsache, dass Schutzeffekte gegenüber einer HPV-Infektion für Frauen mit vorangegangener oder persistierender Infektion mit mindestens einem der HPV-Impfgenotypen zwar möglich erscheinen,²⁸ derzeit aber bezüglich der Wirksamkeit auf die Zielkrankheit bzw. für entsprechende Surrogatendpunkte (CIN II/III) nicht gesichert sind, lässt eine allgemeine Impfpflicht für alle Geburtskohorten von Mädchen und Frauen im Rahmen der Zulassung nur schwer begründen. Da die Altersspanne der Aufnahme der sexuellen Aktivität jedoch mehrere Jahre umfasst und es auch Mädchen gibt, die mit 17 Jahren sexuell noch nicht aktiv sind (27%), nicht jedes sexuell aktive Mädchen infiziert wird, in 65% der sexuell aktiven Jugendlichen in Deutschland die sexuelle Aktivität auf 1 bis 2 Personen beschränkt bleibt und einige sexuell aktive Mädchen einen zumindest teilweise geschützten Kontakt hatten,³⁷ wird es eine nicht unerhebliche Anzahl junger Mädchen und Frauen geben, die auch nach Aufnahme der sexuellen Aktivität noch von einer Impfung profitieren können. Wie hoch dieser Anteil sein könnte, ließe sich näherungsweise durch die Zahl der Neuinfektionen pro Jahr abschätzen. Daten zu HPV-Neuinfektionen bei Mädchen und Frauen in Deutschland fehlen jedoch. In einer in den USA durchgeführten Studie wird bei 18 bis 20 Jahre alten Studentinnen die kumulative HPV-16- und -18-Neuinfektionsrate pro Jahr mit ca. 7% angegeben.¹¹ In einer Population von überwiegend schwarzen, 14 bis 17 Jahre alten Mädchen in den USA, von denen 49% über mindestens 3 Sexualpartner berichteten, betrug die kumulative Inzidenz von HPV-16/18-Nachweisen über einen Zeitraum von 2,2 Jahren 32% bzw. 20,0%.¹² Diese Zahlen lassen sich nur bedingt auf die Situation in Deutschland übertragen.

Wird außerdem berücksichtigt, dass 87% aller Mädchen mit 17 Jahren einen Frauenarzt aufgesucht haben, besteht in Deutschland eine realistische Chance, durch eine Impfung von Mädchen mit 12 bis 17 Jahren einen relevanten Teil der Mädchen zu erreichen, die von einer Impfung gegen HPV profitieren können.

Die Koppelung einer Impfpflicht an bestehende oder auszubauende Zugangswege für Jugendliche im Gesundheitswesen ist anzustreben. Die J1-Untersuchung findet zwar zu einem für die Verhinderung von HPV-Infektionen günstigen Zeitpunkt statt, sie wird jedoch bisher nur von ca. 35% der Jugendlichen in Anspruch genommen und erreicht deshalb nur ein Drittel der Zielgruppe. In einigen Bundesländern werden Jugendliche auch durch den ÖGD in der Schule bezüglich ihres Impfstatus untersucht und ggf. auch geimpft, dies könnte Anlass sein, auf die Notwendigkeit von HPV-Impfungen hinzuweisen. Derzeit liegen jedoch keine Bestrebungen zur Etablierung eines harmonisierten, bevölkerungsbezogenen Schulprogramms

durch den ÖGD vor. Maßnahmen, die Zugangswege zu Jugendlichen erleichtern und die verschiedenen Akteure in der Jugendgesundheit (Kinder- und Jugendarzt, ÖGD, Gynäkologie, Allgemeinmedizin usw.) bündeln, könnten auch für die Erhöhung der Inanspruchnahme der anderen im Jugendlichenalter empfohlenen Impfungen bzw. zum Schließen von Impflücken bei Jugendlichen genutzt werden. Der Erfolg einer Impfstrategie zur Verhinderung der HPV-Infektion bei Mädchen wird deshalb auch davon abhängen, inwieweit es gelingt, unterschiedliche Akteure in der Impfprävention bei der Umsetzung der Impfpflicht zusammenzuführen. Eine gemeinsame Strategie ist auch deshalb von herausragendem Interesse, um Effekte der sozialen Ungleichheit bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen durch Jugendliche ausgleichen zu können. Jugendliche mit den größten Risiken (früher Sexualkontakt, mehrere Sexualpartner)³⁷ und aus Gruppen sozial Benachteiligter nehmen die bisher angebotenen Gesundheitsleistungen im Jugendalter seltener in Anspruch.

Mögliche Auswirkungen einer Impfung gegen HPV

Zur Abschätzung der Wirksamkeit der HPV-Impfung gilt es zu beachten, dass die derzeit vorliegenden Daten zur Häufigkeit des Gebärmutterhalskrebses und damit zur Krankheitslast in Deutschland demographische Entwicklungen (sinkende Geburten), verändertes Sexualverhalten und Implementation eines wirksamen Screeningprogramms nicht ausreichend berücksichtigen. Um eine realistische Abschätzung der zu verhindernden Fälle vorzunehmen, hat die STIKO (persönliche Mitteilung Prof. von Kries) versucht, die zu erwartenden Fälle für eine Geburtskohorte (1996) zu berechnen, die aktuell 10 Jahre alt ist. Grundlage der Berechnungen waren die altersspezifischen Erkrankungs-raten¹ und die Abschätzung der Lebenserwartung anhand der Sterbetafeln 2002/2004 des Statistischen Bundesamtes. Abbildung 1 (s. S. 102) zeigt die zu erwartenden Fälle von Gebärmutterhalskrebs für eine Kohorte von 10-jährigen Mädchen.

Hieraus ergibt sich, dass bei einer Lebenszeitinzidenz von 1.100/100.000 (3.943 Fälle bei 360.000 Mädchen) und einer angenommen lebenslangen Impfeffektivität von 92,5% etwa 98 Mädchen geimpft werden müssen, um einen Fall an Gebärmutterhalskrebs zu verhindern. Berücksichtigt man eine mögliche Durchimpfung von 70%, würde etwa jedes 140. Mädchen einer Geburtskohorte von der Impfung profitieren.

Modellierungen zur Wirksamkeit der Impfstrategie (*effectiveness*) für eine Kohorte 12-jähriger Mädchen liegen aus den USA vor.⁴¹ Es wird eine Reduktion des Lebenszeit-erkrankungsrisikos bei Annahme einer 95%igen Impfeffektivität und einer lebenslangen Immunität von 21% (80%; KI 17–29) für HPV-Infektionen, von 24% (80%; KI 17–31) für CIN-I-Läsionen, von 49% (80%; KI 36–60) für CIN-II-III-Läsionen und 61% (80%; KI 47–73) für Gebärmutterhalskrebs errechnet. Die Wirksamkeit in diesen Modellierungen ist besonders abhängig von den Faktoren der Effektivität des Impfstoffes und der Dauer der Immunität.

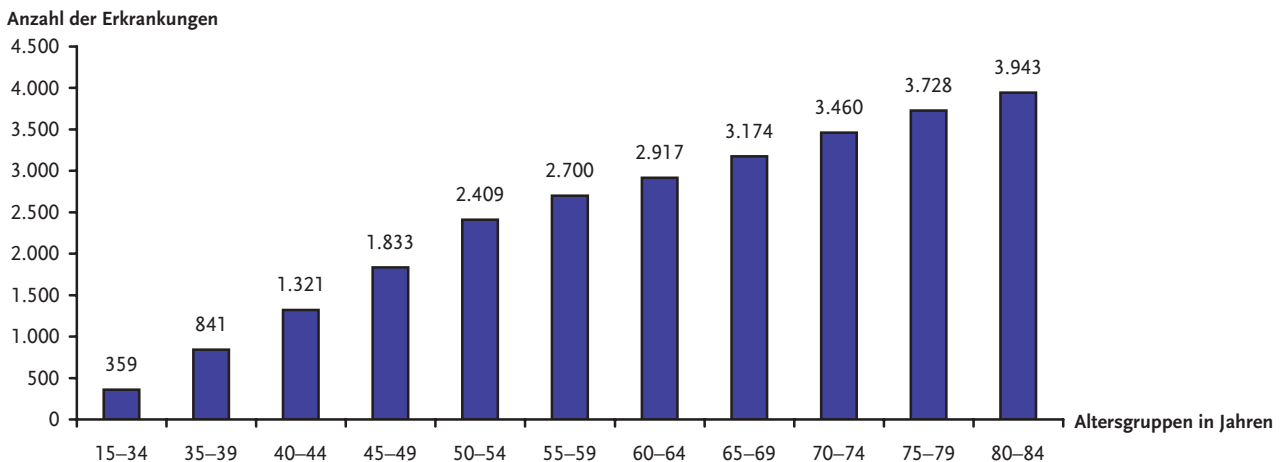


Abb. 1: Erwartete kumulierte Anzahl von Gebärmutterhalskreislagen nach Alter bei einer Kohorte von 360.000 10-jährigen Mädchen ab dem Jahr 2006 (Persönliche Mitteilung Prof. v. Kries)

Für die Reduktion der Infektionsgefährdung und der Übertragungswahrscheinlichkeit (Unterbrechung von Infektketten) könnte es auch sinnvoll sein, die männliche Population zu impfen. Studien zur Immunogenität des Impfstoffs bei Jungen zwischen 9 und 15 Jahren liegen vor.³⁵ Ob die Impfung von Jungen, die asymptomatisch infiziert sein können, eine Übertragung wirksam verhindert und Infektketten unterbrochen werden, ist derzeit Gegenstand weiterer Forschungen. Gesundheitsökonomische und infektionsepidemiologische Modelle zeigten bei Einbeziehung von männlichen Jugendlichen in ein Impfprogramm eine zusätzliche Möglichkeit der Reduktion der Fälle von Gebärmutterhalskreislagen um 2,2% (Reduktion von 61,8% der Fälle bei Impfung der Mädchen). Dies ist mit einer entsprechend geringeren Kosten-Nutzen-Effektivität verbunden.^{42,43}

Für ein **Replacement** durch andere pathogene HPV-Genotypen nach Impfung gegen die Typen 16 und 18 konnten bisher keine Hinweise gefunden werden. Wegen des ubiquitären Auftretens der Papillomaviren scheint keine Konkurrenz zwischen den unterschiedlichen Genotypen zu bestehen. Im Langzeitverlauf von ca. 5.800 Frauen der FUTURE-II-Zulassungsstudie von Gardasil® in Nordeuropa (*Nordic Cancer Registry Programme*) wird diese Frage weiter untersucht werden.

Impfung gegen HPV und Früherkennungsuntersuchungen gegen Gebärmutterhalskreislagen

Die in Deutschland durchgeführten Früherkennungsuntersuchungen gegen den Gebärmutterhalskreislagen haben zu einem deutlichen Rückgang der Erkrankungs- und Todeszahlen geführt. Eine Impfung kann die bestehenden Früherkennungsuntersuchungen nicht ersetzen. Zur Verhinderung des Gebärmutterhalskreislagen muss eine generelle Impfung aller 12- bis 17-jährigen Mädchen ergänzend zu den bestehenden Früherkennungsuntersuchungen eingesetzt werden. Nicht im Impfstoff enthaltene HPV-Typen, unvollständig geimpfte Personen und seltene Impfersager erfordern auch bei Erreichen einer hohen Durchimpfung in der Zielgruppe die Fortführung der Früherkennungsuntersuchungen. Für die Ausgestaltung eines Früherkennungs-

programms gilt es außerdem zu berücksichtigen, dass der positive prädiktive Wert der verwendeten diagnostischen Maßnahmen mit abnehmender Häufigkeit der Erkrankung sinken wird. In geimpften Kohorten wird deshalb der Anteil der im Screening falsch Positiven deutlich zunehmen. Ein qualitativ hochwertiges Screening zur Früherkennung des Gebärmutterhalskreislagen ist entscheidend für eine zielgerichtete Evaluation der Impfstrategie.

Impfung und Früherkennung ergänzen sich. Impfstrategien und Screeningstrategien sollten miteinander verzahnt werden. Die Abschätzung entsprechender Synergien und die Ausgestaltung der entsprechenden verzahnten Strategien sollten Gegenstand von Forschung und Entwicklung von Gesundheitsprogrammen in Deutschland sein.

Ausblick

Die aktuelle epidemiologische Risiko-Nutzen-Abwägung der STIKO begründet eine generelle Impfpflicht für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Da es sich um einen neuen Impfstoff handelt, sind in Zukunft weitere Daten u. a. zur Dauer der Immunität, zur Wirksamkeit bei jungen Frauen, zur Wirksamkeit bei bereits mit einem HPV-Typ infizierten Frauen, zur Wirksamkeit der Impfung von Jungen und Männern, zur Wirksamkeit auf andere im Zusammenhang mit HPV 16 und 18 beobachtete Krebsarten sowie zur möglichen Definition von Risikopopulationen zu erwarten. Die STIKO wird diese neuen Erkenntnisse verfolgen und – soweit diese neue Bewertungen ermöglichen – die Impfpflichten entsprechend anpassen.

Literatur

- Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H: Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–527
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–19
- zur Hausen H: Papillomaviren causing cancer: Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 690–698

5. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ: Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278–285
6. zur Hausen H: Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36: 794
7. Von Knebel Doeberitz M, Oltersdorf T, Schwarz E, Gissmann L: Correlation of modified human papilloma virus early gene expression with altered growth properties in C4-1 cervical carcinoma cells. *Cancer Res* 1988; 48: 3780–3786
8. Delvenne P, Hubert P, Jacobs N: Epithelial metaplasia: an inadequate environment for antitumour immunity? *Trends Immunol* 2004; 25: 169–173
9. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423–428
10. Bosch FX, de Sanjosé S: Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3–13
11. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA: Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218–226
12. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al.: A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191: 182–192
13. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, wadell G: Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1026–1030
14. Scott M, Stites DP, Moscicki AB: Th1 cytokine patterns in cervical human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 751–755
15. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL: Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S42–51
16. Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X, Moreno V, Muñoz N: Chapter 3: Epidemiology of human papillomavirus infections and associations with cervical cancer: New opportunities for prevention. In: *Papillomavirus Research: From Natural History To Vaccines and Beyond*. Caister Academic Press, 2006
17. Weinstock H, Berman S, Cates W: Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004; 36: 6–10
18. Myers ER, McCroy DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB: Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1158–1171
19. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, et al.: Human papillomavirus infection among sexually active young woman in the United States: implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 502–508
20. Dunne EF, Unger ER, Sternberg MR, et al.: Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297: 813–819
21. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, et al.: Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis* 2002; 186: 1396–1402
22. CDC: Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization practices (ACIP). *MMWR Early Release* 2007; 56: 1–24
23. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al.: Comparison of human papillomavirus types 16,18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 1911–1919
24. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kuhne-Heid R, Nindl I, Muller B, Haerting J, Durst M: Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89: 529–534
25. Hoyer H, Scheungraber C, Kuehne-Heid R, Teller K, Greinke C, Leistritz S, Ludwig B, Durst M, Schneider A: Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting. *Int J Cancer* 2005; 116: 136–143
26. Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U, Barten M: Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt* 2004; 45: 812–815
27. Koutsky L, et al.: Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine (Gardasil TM) Reduces Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2/3 Risk. *Abstract IDSA* 2005, San Francisco
28. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271–278
29. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E: Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18–27
30. Sattler C, et al.: Efficacy of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine for Prevention of Cervical Dysplasia and External Genital Lesions (EGL). *Abstract ICAAC* 2005, Washington
31. Harper D, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira JH, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–1765
32. Villa LL, Costa RL, Petta CA, 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: 1459–1466
33. Saslou D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Garcia F: American Cancer Society Guideline for HPV vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 7–28
34. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645–1651
35. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacchetti KE, Marchant CD, Castellsagué X, Rusche SA, Lukac S, Bryan JT, Cavanaugh PF Jr, Reisinger KS; Protocol 016 Study Group: Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118(5): 2135–2145
36. Fachinformation Gardasil. Merck Co., inc., Whitehouse station, NJ 08889, USA, 2006
37. Heßling A: Jugendsexualität. Wiederholungsbefragung von 14- bis 17-Jährigen und ihren Eltern, Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2005. Hrsg.: BZgA Köln, 2006 (<http://www.sexualaufklaerung.de/index.php?docid=962>)
38. Brabin L, Roberts StA, Farzaneh F, Kitchener HC: Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: A survey of parental attitudes. *Vaccines* 2006; 24: 3087–3094
39. Dempsey MD, Gregory DZ, Davis RL, Koutsky L: Factors that are Associated with Parental Acceptance of Human Papillomavirus Vaccines: A randomized Intervention Study of Written Information About HPV. *Pediatrics* 2006; 117: 1486–1493
40. Marlow LA, Waller J, Wardle J: Parental attitudes to pre-pubertal HPV vaccination. *Vaccine* 2007; 25: 1945–1952
41. Van de Velde N, Brisson M, Boily MC: Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 762–775
42. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD: Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1915–1923
43. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP: Model for Assessing Human papillomavirus vaccination strategies. *EID* 2007; 13: 28–41

Wissenschaftliches Sekretariat der STIKO:

Dr. Christiane Meyer, MPH
c/o Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin

Impfberatung des Sekretariats der STIKO am RKI

(nur für Ärzte!):

Tel.: 030 18.754-3539, Montag und Donnerstag von 9.30–11.30 Uhr

Die Impfpfehlungen der STIKO sind auch im Internet abrufbar:
www.rki.de > Infektionsschutz > Impfen