

# Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs – kritische Würdigung einer ungewöhnlichen Impfstoff-Zulassung

## Vaccination Against Cervical Carcinoma – A Critical Appraisal of an Unusual Approval Policy

Autor

H. -H. Abholz

Institut

Abteilung Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

### Schlüsselwörter

- Cervixcarcinom
- Impfung
- HPV

### Key words

- vaccination
- cervical carcinoma
- HPV

### Zusammenfassung

▼ Ende 2006 wurde ein Impfstoff gegen vier Subtypen von HPV (Human Papilloma Virus) zugelassen. Zwei davon sind wesentlich an der Entstehung des Gebärmutterhalskarzinoms beteiligt, so dass der Impfstoff (Gardasil®) als „Impfung gegen den Krebs“ propagiert wird. Es wird die Studienlage zur Nutzenbestimmung auf Basis einer MEDLINE-Suche untersucht und auf dem Hintergrund von anderen, schon vorhandenen präventiven Maßnahmen gegen dieses Karzinom wird die Notwendigkeit einer Impfeinführung beurteilt.

Bemerkenswert ist vielerlei an der Zulassung des „Impfstoffes gegen Gebärmutterhalskarzinom“: So liegt kein einzige *publizierte* Studie (Phase III) zum Klinischen Nutzen vor; allein liegen eine Firmendarstellungen sowie Kongress-Abstracts zu insgesamt zwei, aber eben nicht publizierten Phase-III-Studien vor. Vortrags-Abstracts sind eine Form der Publikation, die in der Wissenschaft nicht sehr ernst genommen wird, da nur ein Bruchteil dessen, was in Abstracts steht, später überhaupt auch publiziert oder in Publikationen bestätigt wird. Darüber hinaus liegen nur zwei Phase-II-Studien, also zur Wirksamkeit (Immunität), nicht zum klinischen Nutzen, vor.

Mit einer solchen Studienlage wird heutzutage üblicherweise kein Behandlungs-Präparat gegen Krankheiten hierzulande zugelassen. Da aus bekannten Gründen bei Zulassungen zu prophylaktischen Behandlungen, wie es die Impfungen darstellen, noch strengere Kriterien gelten, ist der Zulassungs-Vorgang schon eine große Ungewöhnlichkeit. Dies macht nachdenklich über die Gründe der Zulassung - insbesondere weil es sich hier nicht um ein Gesundheitsproblem nennenswerter Größenordnung oder gar

### Abstract

▼ At the end of 2006 a vaccination against 4 subtypes of HPV has been approved. Two of the four subtypes of the vaccination (Gardasil®) are involved in cervical cancer development. On base of a MEDLINE research the evidence base is analysed and, in comparing with other preventive activities yet practised, the necessity for vaccination is judged.

mit großem zeitlichen Druck zur Lösung handelt - wie zu zeigen sein wird.

### Das Gesundheitsproblem

▼ Erkrankungs- und Sterblichkeitsraten an Gebärmutterhalskrebs machen etwa 10% der Raten für das Mamma-Karzinom hiezulande aus; es handelt sich also um eine nennenswerte, aber im Vergleich zu anderen Karzinomen eher im Hintergrund stehende Krebserkrankung [13]. Zudem fallen die Inzidenz- und Sterberaten von Jahr zu Jahr in Deutschland ab. Anders sieht es in den armen Ländern der Welt aus, wo das Cervixcarcinom deutlich häufiger ist [18]. Es ist zu über 90 Prozent präventierbar, wenn Frauen regelmäßig mittels einer Krebsfrüherkennung hierauf untersucht werden [8]. Dabei heißt im gesamten Ausland „regelmäßig“: „alle drei Jahre“, im Falle eines unauffälligen Ausgangsbefundes [7,15]. Die einjährige Früherkennung ist ein „Luxus“ (und eine Gefährdung auch von Frauen) [8], den man sich der Gynäkologen wegen hiezulande erlaubt.

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-968158  
Z Allg Med 2007; 83: 57–60  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York ·  
ISSN 1433-6251

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. H. -H. Abholz**  
Facharzt für Allgemeinmedizin  
und Facharzt für Innere Medizin  
Abt. Allgemeinmedizin  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
abholz@med.uni-duesseldorf.  
de

Diesen langen Zeitabstand zwischen den einzelnen Früherkennungsuntersuchungen kann man sich bei qualitätsgesicherter Durchführung und Befundung erlauben, weil die Naturgeschichte (natural history) über 20 bis 25 Jahre verläuft und weil bei der Krebs-Früherkennung ja nicht Frühformen von Karzinomen, sondern nur primär deren potenzielle Präkanzerosen entdecken werden sollen. Nur der kleinere – etwa ein Drittel – Teil dieser Präkanzerosen (früher Papanicolaou IV) führt dann wirklich zu einem Karzinom [15, 17].

Die Mehrzahl der Gebärmutterhalskarzinome entsteht unter Mitbeteiligung von Viren, Humanen Papillomaviren (HPV), die per Geschlechtskontakt übergeben werden. Dabei sind mehrere Subtypen dieser mit der Karzinomentstehung assoziiert. Entsprechend dieser Rahmenbedingungen bekommen Frauen ohne Geschlechtsverkehr – wie z.B. Nonnen – faktisch nie ein Gebärmutterhalskarzinom.

In einer Zeit, in der wegen in ihren Auswirkungen dramatischeren Erkrankungen, wie Hepatitis B und HIV, beim Geschlechtsverkehr in der Regel Kondome benutzt werden (sollen), ist ein Rückgang – mit einer Zeitverzögerung von rund 20 Jahren – daher auch vom Gebärmutterhalskarzinom sehr wahrscheinlich.

### Größenordnung des Problems

▼  
In der Bundesrepublik versterben pro Jahr noch rund 1700 Frauen am Gebärmutterhalskarzinom, und es erkranken etwa 6500 daran [13]. Dies bezieht sich auf eine Bevölkerung, die a.) vor 15 bis 20 Jahren in der Regel keine Kondome benutzen musste und auch selten nur benutzte, also häufiger als heute HPV exponiert war, und die b) zur damaligen Zeit nur zu etwa einem Drittel regelmäßig an der Früherkennungsuntersuchungen auf Gebärmutterhalskrebskarzinom teilgenommen hat [4].

Heute sind es fast zwei Drittel, die an der Früherkennung teilnehmen, und der Kondom-Gebrauch liegt etwa doppelt so hoch und erreicht bei jungen Altersgruppen und „keinem festen Partner“ 80% [4]. Aus beiden genannten Gründen allein schon ist ein Rückgang von Gebärmutterhalskrebs-Inzidenz und -Mortalität in den nächsten Jahren zu rechnen – ganz ohne Impfung.

### Die Impfung

▼  
Nun ist gerade gegen dieses mit Kondom und Früherkennung gut präventable Karzinom eine weitere präventive Maßnahme auf den Markt gekommen: Die Impfung gegen zwei Subtypen (16 und 18) der Papillomaviren, die bei 70% der Cervix-Carcinome beteiligt sind. Im zugelassenen Impfstoff Gardasil® sind noch die Subtypen 6,11 zusätzlich enthalten, die bei der genitalen Warzen-Entstehung eine wesentliche Rolle spielen. Wahrscheinlich vor Zulassung steht ein zweiter Impfstoff der Firma Glaxo, der nur gegen die beiden auch im schon zugelassenen Impfstoff enthaltenen Virus-Subtypen 16 und 18 wirksam ist. Die Logik einer solchen Impfung – denn mehr kaum gibt es – ist die folgende: Wenn diese Viren über eine vorangegangene Impfung mit konsekutiver Antikörperbildung nicht zu einer Infektion bei den geimpften Frauen führen, dann kann auch kein Gebärmutterhalskarzinom entstehen und – in den folgenden 15 bis 25 Jahren (natural history) – ein Gesundheitsproblem werden.

Dass die Impfung dazu führt, dass die Geimpften nicht mit den Subtypen 16 und 18 HPV infiziert werden, ist in zwei Studien (Immunigentäts-Studien; Phase-II-Studien) mit rund 1200 bzw. 550 Probanden und einer Nachverfolgung von bis zu 4,5 Jahren in der einen Studie nachgewiesen.

Sind also diese „Reaktionen“ auf das Virus, diese Präcancerosen notwendige Voraussetzungen für das Entstehen eines Gebärmutterhalskarzinoms – so ja die Theorie –, dann wäre das Karzinom über die Impfung zu verhindern. Zumindest gilt dies für die zwei Dritteln der Fälle, die über die genannten beiden Subtypen der Viren (mit) verursacht sind.

### Studienlage

▼  
Die MEDLINE-Suche, unlimitiert, nach „Gardasil“ und – im getrennten Durchlauf – „cervical cancer AND vaccination“ ergibt insgesamt 34 „findings“. Darunter sind nur 6 „findings“ mit Originaldaten von Klinischen Studien, die sich dann noch auf nur fünf durchgeführte Studien beziehen: zwei zum quadrivalenten Impfstoff Gardasil® [3, 16] und eine zum bivalenten der Firma Glaxo [6], sowie zwei zu einem monovalenten Impfstoff (HPV 16 Subtyp) [9, 11].

Über eine Darstellung der Herstellerfirma Merck [12] im Internet erfährt man – ebenso wie in zwei Überblicksartikel zu Gardasil® [2, 14] – über zwei weitere, aber eben nicht in Zeitschriften publizierte Phase III-Studien (Bestimmung des klinischen Nutzens) von Gardasil® (FUTURE I und II).

Insgesamt gibt es damit – als Zeitschriften-Publikation, als Abstract oder über Firmen-Info – zwei Studien zur Wirksamkeit (Phase II) und zwei weitere zum Nutzen (Phase III) der Impfung mit Gardasil® [3, 11, 12].

Die zwei Wirksamkeitsstudien (Phase II) zu Gardasil® sind Immunogenitätsstudien mit der Frage, ob eine HPV-Infektion verhindert bzw. wieder zum Verschwinden gebracht wird. Dies ist zu fast 100% der Fall, bei einer Nachverfolgung bis zu 2,5 Jahren und bei randomisierter Studiendurchführung.

Was bisher zusätzlich in zwei Phase-III-Studien, also Studien zum klinischen Nutzen, mit einmal 500 [16] ein andermal 17 000 Frauen [12] zwischen 16 und 23 Jahren gezeigt wurde, ist: Das Auftreten von Präkanzerosen – Adenomacarcinom in situ (AIS) und Intraepitheliale Neoplasie CIN 2 und 3 – ist im Vergleich zu den randomisierten Vergleichsgruppen gen Null gesenkt – hier bei einer Nachverfolgungszeit von etwa 2 Jahren in der großen Studie [12], in der kleineren 3,5 Jahre [16].

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Studien zu Gardasil® gibt es eine Phase II-Studie (Wirksamkeit), die sich auf den Impfstoff von Glaxo bezieht [6]. Schließlich liegt eine weitere Phase II- und eine Phase III-Studie zu einem monovalenten Impfstoff (Subtyp 16) der Firma Merck vor [9, 11], der wahrscheinlich aufgrund der anderen nie auf den Markt kommen wird. Alle drei Studien haben ähnliche Ergebnisse wie die zu Gardasil® – jeweils bezogen auf den zu prävenierenden Subtyp von HPV.

Für jede in der Fachwelt akzeptierte Nutzenbeurteilung ist eigentlich mindestens eine publizierte randomisierte Studie zur Verminderung der Zielerkrankung – hier Cervixcarcinom – notwendig. Aufgrund der langen Naturgeschichte (natural history) des Cervixcarcinoms muss man sich jedoch in diesem Fall mit Studien zu Surrogatparameter begnügen. Dies sind hier die Präkanzerosen, die allerdings mehrheitlich sich auch allein, d.h. durch Abwehrvorgänge des Organismus, zurückbilden [15, 17].

## Die Zulassung

▼  
Im Falle der Zulassung von Gardasil® - erst durch die amerikanische FDA, dann durch das Bundesgesundheitsamt – ist jedoch von solchen Geflogenheiten abgewichen worden: Es gibt nicht eine einzige publizierte Phase III-Studie zum Impfstoff! Dies ist problematisch, weil ohne Publikationen in Zeitschriften die Beurteilung der Studienqualität und der Ergebnisse sich einer öffentlichen Diskussion entziehen. Ein Verlassen auf Firmenangaben – ohne detaillierte Schilderung zu Methode und Ergebnissen – ist problematisch, weil hier ja ein Interessent Daten vorlegt. Ein Verlassen auf Abstracts ist ebenfalls höchst problematisch, weiß man doch, dass nur der kleinste Teil von Abstracts jemals als Artikel erscheint bzw. die Ergebnisse, die im Abstract dargestellt wurden, identisch mit später publizierten sind. Zum anderen sind alle methodischen Probleme bei Durchführung, Auswertung und statistischer Berechnung einer Studie immer erst dann - einigermassen - transparent, wenn sie in einer Zeitschrift publiziert ist.

Halten wir fest: Die Zulassung erfolgte zu einem Zeitpunkt, zu dem die Fachöffentlichkeit die Studienlage nicht beurteilen konnte, es bisher immer noch nicht kann.

## Kosten

▼  
Eine Impfung muss – nach heutigem Kenntnisstand – dreimal hintereinander durchgeführt werden (Beginn und Auffrischimpfung nach 2 und weiteren 4 Monaten). Damit kostet die Impfung rund 450 € pro Person. Nicht ausgeschlossen ist, dass man nach einigen Jahren feststellt, dass nach 7, 10 oder 15 Jahren weitere Auffrischungen notwendig sind.

Bezogen auf die Bevölkerung kann man folgende orientierende Rechnung aufstellen.

- ▶ Es wird jeweils ein weiblicher Jahrgang pro Jahr durchgeimpft. Dies wären rund 400.000 Impfungen á 450 € und damit rund 1,8 Milliarden Euro pro Jahr.
- ▶ Bei Impfkationen ist es selbstverständlich, dass nicht Jahrgangswise, sondern gemischt geimpft wird, was für die abschätzende Berechnung ohne Bedeutung ist. Dem stünde ein Nutzen - bei hier angenommener 100% Beteiligung - gegenüber von:
- ▶ Potentiell 1700 Sterbefällen und 6500 Krankheitsfällen. Dabei ist zu bedenken, dass mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit in 15 bis 20 Jahren – also dann, wenn die Impfung heute diese Auswirkungen hat - auch ohne Impfung deutlich weniger „Fälle“ existieren würden, weil mehr Kondom-Nutzung und mehr – im Vergleich zu vor 15 Jahren - Früherkennung stattgefunden hat.
- ▶ Von diesen Fällen sind nur zwei Drittel potenziell verhinderbar, weil die Impfung nur gegen zwei Subtypen erfolgt, die zusammen gezählt mit 70% der Karzinome assoziiert sind. Dies entspräche 4 300 potenziell verhinderten Krankheitsfällen und 1 100 potenziell verhinderten Todesfällen – bei 100% Impfbeteiligung.
- ▶ Bezogen auf den einzelnen verhinderten Sterbe-Fall sind dies 165.000 Euro und bezogen auf den verhinderten Krankheitsfall 45.000 Euro.
- ▶ Dies ist deutlich preisgünstiger als bei der gerade propagierte Varizellen-Impfung [1]. Aber es ist sehr viel und überschreitet das, was eine Gesellschaft – macht sie es explizit – üblicherweise auszugeben bereit ist [7].

- ▶ Die einzige vorliegende Kosten-Nutzen-Analyse auf Basis einer Modelrechnung [11] kommt zum Ergebnis, dass *vielleicht* ein positiver Kosten-Nutzen-Effekt bei nur einer bestimmten Konstellation von Früherkennungsuntersuchungs-Intervall und Altersgruppe der Impfung möglich ist. Zugleich wird aber darauf verwiesen, dass man bei schlechter Kenntnis über „natural history“, Bedeutung von HVP zu unterschiedlichen Phasen der Krebsentstehung, zur Wirksamkeit und zum Nutzen in unterschiedlichen Altersgruppen etc. für die Model-Analyse sehr viele Annahmen treffen musste, die das Ergebnis zentral beeinflussen, aber als Annahmen meist nicht gesichert sind [10].

## Einschränkungen des Erfolges

▼  
Dies ist eine Rechnung, die von einer 100-prozentigen Beteiligung und einer 100-prozentigen Verhinderung bei den genannten beiden Subtypen ausgeht, was so – insbesondere auf ersteren Punkt bezogen – nicht zutreffen wird.

So könnte man auch – ebenso unrealistisch – annehmen, dass man eine 100%-Beteiligung an der Früherkennung hat, was ja einen noch höheren Erfolg in Bezug auf das Zurückdrängen des Cervixcarcinoms haben muss, da nun alle Präcancerosen, hervorgerufen oder unterstützt durch welche Subtypen von HPV auch immer, im Fokus bleiben (dies ist auch der Grund dafür, dass neben der Impfung die Früherkennung beibehalten werden muss). Würde man dann zusätzlich auch nur annehmen, dass man einen 50% Nutzung an Kondomen in der Gesamtbevölkerung hat, dann dürfte das Karzinom in 15 bis 20 Jahren – auch ohne Impfung – nicht mehr vorhanden sein.

Aber auch mit realistischen Annahmen kann gesagt werden: Die Notwendigkeit zum Kondom-Gebrauch bleibt für weite Teile der Bevölkerung – zumindest zu weiten Zeiträumen ihres Geschlechtslebens – weiterhin bestehen. Damit wird über die Kombination beider schon genutzter Maßnahmen – Früherkennung und Kondom-Gebrauch - die Inzidenz und Mortalität am Cervixcarcinom weiterhin deutlich zurückgehen.

## Ist die Impfung vernünftig?

▼  
Für präventive Maßnahmen gibt es – in anderen Ländern explizit gemachte – finanzielle Grenzen: Der hier aufzuwendende Geldbetrag liegt außerhalb der üblicherweise diskutierten Grenzen von rund 50 bis 100 Tausend Euro pro gerettetem Leben [7]. Zudem sind andere Maßnahmen mit gleichem Ziel in ihrem Nutzen mit zu bedenken: Ist das gleiche Ziel auch mit den bisher eingesetzten Mitteln zu erreichen, bzw. ist - in ungünstigem Fall – dennoch sehr nahe daran zu kommen, dann ist der sog. Grenznutzen der Impfung sehr gering, d.h. die Zusatzkosten pro Verhindertem Fall sind damit extrem hoch.

Also scheint es hier um etwas ganz anderes zu gehen, was zu der ungewöhnlich schnellen Zulassung bei extrem schlechter publizierter Studienlage geführt hat. Offensichtlich ist, dass es auch um den Verkauf eines neuen und sehr teuren Impfstoffes geht. Und es geht möglicherweise auch um die Mediziner-getragene Realisierung des Public Health Gedanken, alles das, was nur „ausrottbar ist“, auch auszurotten. In den USA sind die Gesetze in Vorbereitung, die eine Impfpflicht gegen HPV in der Bevölkerung durchsetzen sollen – bei Androhung von Strafe [5].

**PS1**

▼  
Übrigens wird bei der Firmenreklame, auch der wissenschaftlich formulierten, ein in letzter Zeit immer wieder vorzufindender „neuer Internationalismus“ für Werbungszwecke genutzt: Es wird aufgezählt wie viele hundertausende Frauen *in der Welt* am Cervixcarzinom versterben, dieses zweithäufigste der Frau sei. Hierüber wird dann die hohe Bedeutung des Impfstoffes auch in den Ländern impliziert, die allein nur diese extensiv teure Impfung zahlen können – obwohl es in diesen Ländern – wie gezeigt wurde – dieses „große Problem“ gar nicht gibt.

**PS2**

▼  
Bei einer solchen Studienlage zu erreichen, dass niemand diese Studienlage problematisierend nachfragt, könnte man erreichen, wenn alle auf den hohen Preis der Impfung blicken – wissend, dass in den USA um ein Drittel billiger. Dann würde ein „Kampf“ darum entstehen, man würde als Pharma-Unternehmen schließlich nachgeben – und die Problematik des Inhalts wäre vergessen. Jeder würde dann gern viel impfen, hat er diese Impfung doch selbst „durchgebracht“.

**Interessenskonflikt:** keine angegeben.

**Literatur**

- 1 *Abholz H-H*: Windpockenimpfung als Routine – kann das ernst gemeint sein? *Z Allg Med* 2005; 278–279 Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V./Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland., 5. Aufl, Saarbrücken 2006
- 2 *Asif M, Siddiqui A, Perry CM*: HPV quadrivalent recombinant vaccine (Gardasil). *Drugs* 2006; 66: 1263–1271

- 3 *Block ST, Nolan T, Sattler C, et al*: Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic HPV-Virus-like particle vaccination in male and female adolescents and young adult woman. *Pediatrics* 2006; 118: 2135–2145
- 4 Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: Aids im öffentlichen Bewusstsein der BRD 2005. Köln 2006; [www.bzga.de/studien](http://www.bzga.de/studien)
- 5 *Colgrove J*: The ethics and politics of compulsory HPN vaccination. *NEJM* 2006; 355: 2389–2391
- 6 *Harper DN, Franco EI, Wheeler CM, et al*: Sustained efficiency up to 4,5 years of bivalent L1 virus-like particle vaccine against HPV types types 16 and 18: follow-up from randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–1255
- 7 *Holland WH, Stewart S*: Screening in disease prevention. Nuffield Trust, Oxford Univ.Pr. Oxford, 2005, (Kap 2)
- 8 *Law M*: How frequently should cervical screening be conducted? *J Med Screen* 2003; 10: 4–5
- 9 *Kousky LA, Ault LA, Wheeler CM, et al*: A controlled trial of HPV typ 16 vaccine. *NEJM* 2002; 347: 1645–1651
- 10 *Kulasingam SL, Myers ER*: Potential health and economic impact of adding a HPV to Screening programs. *JAMA* 2003; 290: 781–789
- 11 *Mao C, Koutsy LA, Ault KA, et al*: Efficacy of HPV16 vaccine to prevent CIN. *Obstet Gyn* 2006; 107: 18–27
- 12 Merck Co: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf)
- 13 RKI und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland, 5.Aufl. Bonn 2006
- 14 *Schmiedeskamp MR, Kockler DR*: Human papillomavirus vaccines. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1344–1352
- 15 U.S. Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, 3rd Ed: Recommendations and Systematic Evidence Reviews – Screening for cervical cancer. HSTAT, <http://www.ahrq.gov/clinic/prevenix.htm>
- 16 *Villa LL, Costa RLR, Petta CA*: Prophylactic quadrivalent HPV virus-like particle vaccine in young woman: a randomised double-blind placebo-controlled trial phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271–278
- 17 *Weymayr C, Koch K*: Mythos Krebsvorsorge – Schaden und Nutzen der Früherkennung. Eichborn, Frankfurt/M 2003
- 18 *Xavuiet-Bosch F, de Sanjosé S*: HPV and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Nat Cancer Inst Mono* 2003; 31: 2–13

**Zur Person****Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz**

Facharzt für Allgemeinmedizin und Facharzt für Innere Medizin.

Langjährig in Klinik und Allgemeinpraxis tätig. Seit 1998 Leiter der Abteilung für Allgemeinmedizin der Universität Düsseldorf.