

Expertenbrief No. 18 (aktualisierte Version Januar 2011)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

HPV-IMPfung

S. Heinzl, D. Brügger, M. Fehr; St. Gerber, P. Petignat

Die HPV-Infektion ist wahrscheinlich die häufigste sexuell übertragene Infektion. Ca. 39 Mio. Frauen werden jährlich neu infiziert. Man geht davon aus, dass in der gesunden 20 – 30 jährigen Bevölkerung 25% infiziert sind, das heisst, die Viren ausscheiden und infektiös sind. Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz ab.

Wenn wir die kumulative Dreijahresinzidenz annehmen, so sind das je nach Population ca. 60% die infiziert wurden, nach 10 Jahren 70 – 80%. Es sind über 100 verschiedene Typen von HPV bekannt. Es bestehen grosse Unterschiede zwischen den verschiedenen HPV-Typen bezüglich dem Risiko der Progression der infizierten Zellen zu einer intraepithelialen Neoplasie. Viele Frauen machen eine HPV Infektion durch, welche aber innert Monaten durch ein intaktes Immunsystem abgewehrt wird. Sogesehen ist die Infektion häufig, das daraus resultierende Karzinom aber sehr selten.

Die virale Genese des Zervixkarzinoms legt den Gedanken einer Impfung nahe. Dabei ist und war zum einen die Verhinderung (prophylaktische Impfung) und zum anderen die Eliminierung eines epithelialen Tumors (therapeutische Impfung) das Ziel der Forschung. Während noch keine therapeutischen Impfstoffe vorliegen, stehen zwei prophylaktische Impfstoffe zur Verfügung: Gardasil® der Firma Sanofi Pasteur MSD, ein quadrivalenter Impfstoff, welcher gegen die HPV-Typen 6, 11, 16, 18 gerichtet ist, sowie Cervarix® der Firma Glaxo Smith Kline, ein bivalenter Impfstoff, welcher gegen die HPV-Typen 16 und 18 gerichtet ist. Mittlerweile liegen mehrere klinische Studien – sowohl für Gardasil® wie auch für Cervarix® – vor. Alle Studien zeigen eine hohe Wirksamkeit gegenüber den betroffenen HPV-Typen. Die Nebenwirkungen sind äusserst gering. Bei beiden Impfstoffen werden innert sechs Monaten drei Dosen appliziert. Am 29. Juni 2006 empfahl der Beratungsausschuss für Impfungen der US-Behörde die Routine-Impfung mit Gardasil® der 11 –12jährigen Mädchen sowie eine Impfung der 13 – 26 jährigen Mädchen und Frauen, die noch nicht geimpft wurden. Am 15. November 2006 wurde Gardasil® und im April 2010 Cervarix® von SWISSMEDIC für die Schweiz zugelassen. Die Impfung wurde für Kinder und Adoleszente von 9 - 15 Jahren, sowie als so genannte catch-up Impfung für junge Frauen im Alter von 16 – 26 Jahren empfohlen. Die Empfehlungen aller anderen Länder sind unterschiedlich, halten sich jedoch in den Leitplanken von 9 – 26 Jahren. Auf Grund dieser Zulassungen stehen Gardasil® seit Januar 2007 und Cervarix® seit Juli 2010 zur Verfügung und werden angewandt. Vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) wurde im Sommer 2006 die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) beauftragt, für die Schweiz Empfehlungen zu erarbeiten. Es wurde eine Subkommission für die HPV-Impfung ins Leben gerufen, welcher Herr PD Dr. M. Fehr, Frauenfeld, und Prof. S. Heinzl, Bruderholz-Basel, als Gynäkologen angehörten. Die Kommission hat Impfempfehlungen erarbeitet, welche im Rahmen der Richtlinien und Empfehlungen Nr. 21 im Juni 2007 publiziert wurden: Die folgenden Empfehlungen der EKIF und des BAG basieren auf einer eingehenden Analyse der Daten zu allen Punkten der Evaluationskriterien:

1. Empfohlene Basisimpfung für Adoleszente:

- Impfung der Mädchen im Alter von 11- 14 Jahren (vor dem 15. Geburtstag)
- Nachholimpfungen im Alter von 15-26 Jahren (bis zum 31.12.2012)
- Alterslimite gemäss Zulassung des Impfstoffs (aktuell Gardasil® bis 26 Jahre, Cervarix® bis 25 Jahre)

2. Die Impfung der Knaben wird nicht empfohlen.

Mittlerweile wurde auch die Finanzierung, zumindest für die hauptbetroffenen jungen Frauen, geregelt. Verträge wurden zwischen der GDK (Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren) und santésuisse (Die Schweizer Krankenversicherer), wie auch zwischen der GDK und den Herstellerfirmen abgeschlossen. Die abgeschlossenen Verträge bezwecken die Festlegung des Preises und der Konditionen für die Impfstoff-Beschaffung durch die Kantone im Rahmen von kantonalen Impf-Programmen. Deshalb wurde auch die Krankenpflege-verordnung wie folgt geändert (Neuer Art. 12a.I lit / KLV):

Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV)

1. Gemäss den Empfehlungen des BAG und der EKIF vom Juni 2007 (BAG-Bulletin Nr. 25, 2007):

- a. Generelle Impfung der Mädchen im Schulalter.
- b. Impfung der Mädchen und Frauen im Alter von 15-26 Jahren. Diese Bestimmung gilt bis zum 31. Dezember 2012.

2. Impfung im Rahmen von kantonalen Impfprogrammen, die folgende Minimalanforderungen erfüllen:

- a Die Information der Zielgruppen und deren Eltern/ gesetzlichen Vertretung, über die Verfügbarkeit der Impfung und die Empfehlungen des BAG und der EKIF ist sichergestellt.
- b Der Einkauf des Impfstoffs erfolgt zentral.
- c Die Vollständigkeit der Impfungen (Impfschema gemäss Empfehlungen des BAG und der EKIF) wird angestrebt.

d Die Leistungen und Pflichten der Programmträger, der impfenden Ärztinnen und Ärzte und der Krankenversicherer sind definiert.

e Datenerhebung, Abrechnung, Informations- und Finanzflüsse sind geregelt.

3. Auf dieser Leistung wird keine Franchise erhoben.

Durchführung der Impfung:

Die Durchführung und Organisation der Impfungen sowie die Ausarbeitung des Programms im Rahmen der Vorgaben der KLV obliegen dem jeweiligen Kanton. Entsprechend der Verpflichtung zur wirtschaftlichen Leistungserbringung gemäss KVG gehen die GDK und santésuisse davon aus, dass die Impfungen nach Möglichkeit prioritär im Rahmen von Schulimpfungen durchgeführt werden sollen. Der Tarif berücksichtigt indessen insbesondere die Tatsache, dass aufgrund des Alters der zu impfenden Mädchen bzw. jungen Frauen in vielen Fällen eine Impfung in der Schule kaum möglich und dementsprechend die Durchführung der Impfung in freier Arztpraxis notwendig sein dürfte. Die

Indikation zur Nachholimpfung erfordert eine individuelle Beurteilung des zu erwartenden Nutzens und hängt primär von der Sexualanamnese und nicht vom Alter der jungen Frauen ab. Dies setzt ein Vertrauensverhältnis zwischen der Frau und dem impfendem Arzt voraus. Ein adäquater Entscheid soll daher im Rahmen einer individualisierten Impfung vom Typ «ergänzende Impfung» getroffen werden.

Abgeltung:

Das kantonale Impfprogramm umfasst Mädchen von 11 bis 26 Jahren, deren Impfung durch die Grundversicherung übernommen wird. Mit santésuisse und den Herstellern wurde von den Kantonen eine Pauschalvergütung von 91.30 CHF pro Impfung, davon 66.60 CHF für den Impfstoff und 23.70 CHF für den Impfstoff ausgehandelt (Stand 2010).

Vor Anwendungen ausserhalb der Zulassungsbedingungen von SWISSMEDIC und der Empfehlungen der EKIF (off label use) ist zum jetzigen Zeitpunkt abzuraten, da noch zu wenig evidenzbasierte Literatur zur Verfügung steht. Der Beginn einer Impfserie mit dem Impfstoff Cervarix® im Alter von 26 Jahren (Zulassung offiziell bis 25 Jahre) wird im Moment vom BAG abgeklärt.

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass auch Mädchen und junge Frauen, die bereits mit dem Virus in Kontakt gekommen sind, von der Impfung profitieren können. Erstens können Frauen, welche bereits mit einem der Virustypen, gegen welche sich die Vakzine richtet, infiziert sind, vom Impfschutz gegen die anderen Virustypen (inkl. Kreuz-Immunität) profitieren. Zweitens gibt es Hinweise, daß die Impfung von einer späteren Re-Infektion mit dem gleichen Virus schützt. Das Risikoprofil ändert sich nicht. Nicht sinnvoll wird zum heutigen Zeitpunkt die HPV-Testung zur

Impfindikation erachtet, da die HPV-Testung lediglich eine Momentaufnahme ohne Rückschluss auf die Immunitätslage darstellt.

Wenn der Impfplan greift, so könnte eine Reduktion des Zervixkarzinoms um 75%, der high grade SIL um 70%, der low grade SIL um 50%, der Vulvakarzinome um 40%, der Vaginalkarzinome um 45%, der Präkanzerosen der Vulva und Vagina um 80%, der genitalen Kondylome um 90% und der Analkarzinome um 70% erreicht werden.

Trotzdem sind viele Fragen offen, welche noch nicht vollständig beantwortet sind. Zum einen die Frage nach der Langzeitwirksamkeit, die Notwendigkeit einer Booster-Impfung, dann die Kompatibilität, bzw. Interferenzen mit anderen Impfstoffen, die Auswirkung der Impfung auf die Häufigkeit und Verteilung der anderen HPV-Typen und ob Männer geimpft werden sollen. Mittlerweile sind Studienergebnisse publiziert worden, welche eine Wirksamkeit der Impfungen zwischen dem 25. und 55. Lebensjahr nachweisen. Auch konnte gezeigt werden, dass die Impfstoffe ebenfalls vor einer Infektion mit anderen HPV-Typen, vor allem Typ 45 und 31 schützen (Kreuzimmunität).

Auch wenn einige Fragen noch nicht befriedigend beantwortet sind, so ist langfristig doch ein deutlicher Rückgang dieser Erkrankungen im unteren Ano-Genitaltrakt und ORL-Bereich sowohl bei Frauen wie Männern (Herdeneffekt) zu erwarten. Abschließend muss ganz klar darauf hingewiesen werden, dass sich kurz und mittelfristig, nichts am Vorsorgeprogramm, im Speziellen beim Zervix-Abstrich, ändern darf. Ebenso wird ein generelles HPV Screening anstelle der zytologischen Abklärung nicht empfohlen. Bis Auswirkungen auf das Vorsorgeprogramm wirksam werden, werden noch einige Jahre vergehen. Da in der Schweiz bis anfangs 2010 lediglich ein Drittel der 11- bis 19-Jährigen mit Gardasil® geimpft wurden, kann die Präparatewirkung auf die zervikale Gesamt-Krankheitslast (Schutz vor CIN2+ verursacht durch jeglichen HPV-Typ) in dieser Alterskategorie auf rund 15% geschätzt werden.

Die vollständigen Richtlinien und Empfehlungen Nr. 21 und Nr. 25 „Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV)“ sind auf dem Internet abrufbar (www.bag.admin.ch).

Wir weisen im Zusammenhang mit der HPV-Impfung auf die Guideline PAP-Abstrich der SGGG hin, die zur Zeit überarbeitet wird.

Datum: 24.01.2011

Literatur: bei den Autoren