

Informationen für eine ausgewogene und individuelle Impfberatung

HPV-Impfung: Update 2019 für die Impfberatung

Léna Dietrich^a, BMed; Dr. med. Julia Notter^a; Dr. med. Benedikt Huber^b; Dr. med. Astrid Wallnöfer^c; Dr. med. Dorothy Huang^d; Dr. med. Bernhard Wingeier^e; Prof. Dr. med. Andreas Zeller^f; Michael J. Deml^g, MA; Constanze Pfeiffer^g, PhD; Prof. Suzanne Suggs^h, PhD; Kristen Jafflinⁱ, PhD; Dr. med. Cristina Fiorini-Bernasconi^j; Dr. med. Adeline Quach^k; Mirjam Mäusezahl^l, MSc, MPH; Dr. med. Anne Spaar^m; Dr. med. Flavia Lopetroneⁿ; Phung Lang^o, PhD; Philipp Sinniger^o; Dr. med. Isabelle Navarria^p; Dr. med. Michal Yaron^p; Prof. Dr. med. Peter Itin^q; Dr. med. Karoline Aebi-Popp^r; Dr. med. Barbara Bertisch^s; Dr. med. Thomas Plattner^t; Prof. Dr. med. Christoph Berger^u; Dr. med. Brigitte Frey Tirri^v; Prof. Dr. med. Philip Tarr^a

^a Medizinische Universitätsklinik, Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital Baselland, Bruderholz, Universität Basel; ^b Klinik für Pädiatrie, HFR Fribourg – Kantonsspital; ^c FMH Allg. Innere Medizin, Muttens; ^d Frauenklinik, Universitätsspital Basel, Universität Basel; ^e Abteilung Pädiatrie, Klinik Arlesheim; ^f Universitäres Zentrum für Hausarztmedizin beider Basel, Universität Basel; ^g Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut, Basel, Universität Basel; ^h Istituto di Comunicazione Pubblica, Università della Svizzera italiana, Lugano; ⁱ Seminar für Soziologie, Universität Basel; ^j Unité de promotion de la santé et de prévention en milieu scolaire AVASAD, Lausanne; ^k PROFA, Consultation de santé sexuelle – planning familial, Renens VD; ^l Sektion Epidemiologische Überwachung und Beurteilung, Abteilung übertragbare Krankheiten, Bundesamt für Gesundheit; ^m Sektion Impfpfehlungen und Bekämpfungsmassnahmen, Abteilung übertragbare Krankheiten, Bundesamt für Gesundheit; ⁿ Kantonsärztlicher Dienst Zürich; ^o Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention, Universität Zürich; ^p Département de gynécologie et d'obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Genève; ^q Dermatologische Universitätsklinik Basel, Universität Basel; ^r Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern, Universität Bern; ^s Institut de santé globale, Université de Genève; ^t Stellvertreter Kantonsarzt Fribourg; ^u Pädiatrische Infektiologie, Universitäts-Kinderspital Zürich, Universität Zürich und Eidgenössische Kommission für Impffragen; ^v Frauenklinik, Kantonsspital Baselland, Liestal



Die HPV-Impfung wurde weltweit ab 2006 (Schweiz: 2008) eingeführt; sie hat eine deutliche Reduktion von Zervixdysplasien bewirkt. Nun gilt es, auch die Knaben und jungen Männer zu impfen (Impfpflicht seit 2015), denn 20–30% der HPV-assoziierten Karzinomdiagnosen betreffen Männer (v.a. Oropharynx-, Anal- und Peniskarzinome). Die Impfung schützt auch gegen die häufigen und psychisch belastenden Genitalwarzen und ihre Sicherheit ist gut etabliert. Ein neuer Neunfachimpfstoff steht seit 1.1.2019 zur Verfügung.

Einleitung

Viele Leute wissen nicht, dass das humane Papillomavirus (HPV) sexuell übertragen wird und die häufigste Geschlechtskrankheit ist. HPV kann Krebs und Krebsvorstufen (Dysplasien) an der Zervix, Vulva, Vagina, am Anus, Penis und im Oropharynx sowie Genitalwarzen verursachen [1]. In der Schweiz erhalten jährlich ca. 250 Frauen die Diagnose Zervixkarzinom.

In der Schweiz sind 48% der 16-jährigen Mädchen korrekt gegen HPV geimpft, mit grossen kantonalen Unterschieden (siehe auch Abb. S1 im Online-Appendix zu diesem Artikel). In Kantonen, wo die HPV-Impfung über Schulimpfprogramme durchgeführt wird, liegt die Impfquote deutlich höher (51%) als in den anderen (37%) [2]. Die Bedingungen für die Kostenübernahme der Impfung und die Entschädigung der Ärzte für die Impfleistung sind in der ganzen Schweiz gleich; der Zugang zur Impfung ist aber kantonal nicht einheitlich – hier besteht Verbesserungspotential.



Léna Dietrich

Voraussetzungen, damit die HPV-Impfung von der Krankenkasse bezahlt wird

- Die Kosten für eine Impfserie werden für Mädchen und Knaben von 11–26 Jahren vollumfänglich durch die Krankenkasse übernommen, sofern die HPV-Impfung im Rahmen eines kantonalen Impfprogramms durchgeführt wird.
- Impfserie = zwei Dosen, falls erste Impfdosis vor 15. Geburtstag (Zeitpunkt 0 und 6 Monate). Danach – und bei Immunschwäche – drei Dosen.
- Wir empfehlen den Ärztinnen und Ärzten, sich bei den kantonalen Gesundheitsbehörden zu informieren, wie sie vorgehen müssen, damit die Impfung bezahlt wird.
- Werden diese Vorschriften nicht eingehalten, so riskieren Patientinnen und Patienten, dass sie die hohen Kosten für die Impfung selber tragen müssen.

Medienberichte, Social Media, das persönliche Umfeld und insbesondere die Empfehlung der Ärztin haben einen bedeutenden Einfluss beim HPV-Impfentscheid. Wer Impfberatungen durchführt, sollte gemäss dem aktuellen Wissensstand ausgewogene Informationen

zur HPV-Impfung vermitteln und den Adoleszenten und Eltern urteilsfrei ein offenes Ohr anbieten können. Die Kenntnis der Faktenlage wird ihnen die bestmögliche, individuelle Entscheidung für ihre Gesundheit ermöglichen.

Ein Impfblogatorium ist in der Schweiz nicht vorgesehen. Krebsängste zu wecken ist unnötig, denn HPV-bedingte Karzinome sind auch bei ungeimpften Personen dank Screening selten. Ebenso unnötig ist Angstmachen vor Impfschäden, denn schwerwiegende Nebenwirkungen der HPV-Impfung sind keine bekannt. Ziel dieses Artikels ist es, konkret aufzuzeigen, wie man die Wirksamkeit, Sicherheit und mögliche Impfbedenken sachlich diskutieren kann.

Wie entsteht aus einer HPV-Infektion Gebärmutterhalskrebs?

Nach Aufnahme der sexuellen Aktivität kommt es bei den meisten Personen rasch zur Infektion mit einem oder mehreren HPV-Typen (Abb. 1). Fast immer ist die HPV-Infektion passager: Über 90% der HPV-Infektionen werden innert 1–2 Jahren wieder eliminiert. Bei <10% der angesteckten Personen persistiert das Virus und kann zu Krebsvorstufen (zervikale, vaginale, vulvale, anale intraepitheliale Neoplasie, abgekürzt CIN, VAIN, VIN, AIN) [2] und, unbehandelt, zum Karzinom führen. Von der Ansteckung bis zur Entwicklung eines Zervixkarzinoms dauert es üblicherweise 20–30 Jahre und im Minimum 5–10 Jahre [1]. Eine spezifische antivirale Therapie existiert nicht.

Reicht das Zervixkarzinom-Screening nicht?

In der Schweiz wurde das Screening (Zervix-Zytologie, Pap-Abstrich) in den späten 1960er Jahren eingeführt. Seither kam es zu einer Reduktion der Zervixkarzinom-Inzidenz um mehr als 60%.

Mit dem Screening – nur bei Frauen – können bestehende Krebsvorstufen an der Zervix (Dysplasien) *früh erkannt* und behandelt werden. Nachteile des Screenings sind psychische Belastung, teils unnötige Behandlung von Krebsvorstufen (denn über ein Drittel der CIN2 und CIN3 sind spontan regredient), mögliche Komplikationen nach Dysplasietherapie in nachfolgenden Schwangerschaften und die Kosten [3].

Mit der HPV-Impfung rückt die *Primärprävention* in den Vordergrund, und zwar geschlechtsneutral: Verglichen mit dem Screening kann die Impfung die Ansteckung mit den häufigsten onkogenen HPV-Typen bei Männern und Frauen verhindern und so die Häufigkeit von HPV-assoziierten Dysplasien an allen Körperstellen reduzieren. Zudem benötigt die Impfung weniger Arztbesuche als das Dysplasie-Screening und es kommt bei hohen Durchimpfungsraten zu einem Herdenschutz (Teilschutz für ungeimpfte Personen, weil weniger HPV in der Bevölkerung vorhanden ist) [4]. Das Screening bleibt aber weiterhin wichtig, da mit der Impfung nicht alle onkogenen HPV-Virustypen abgedeckt werden.

Ein orales Screening ist nicht möglich und ein anales Screening wird bei gesunden Personen noch nicht empfohlen, ausser bei hohem Analkarzinomrisiko (Immunsuppression, Frauen mit bestehender hochgradiger

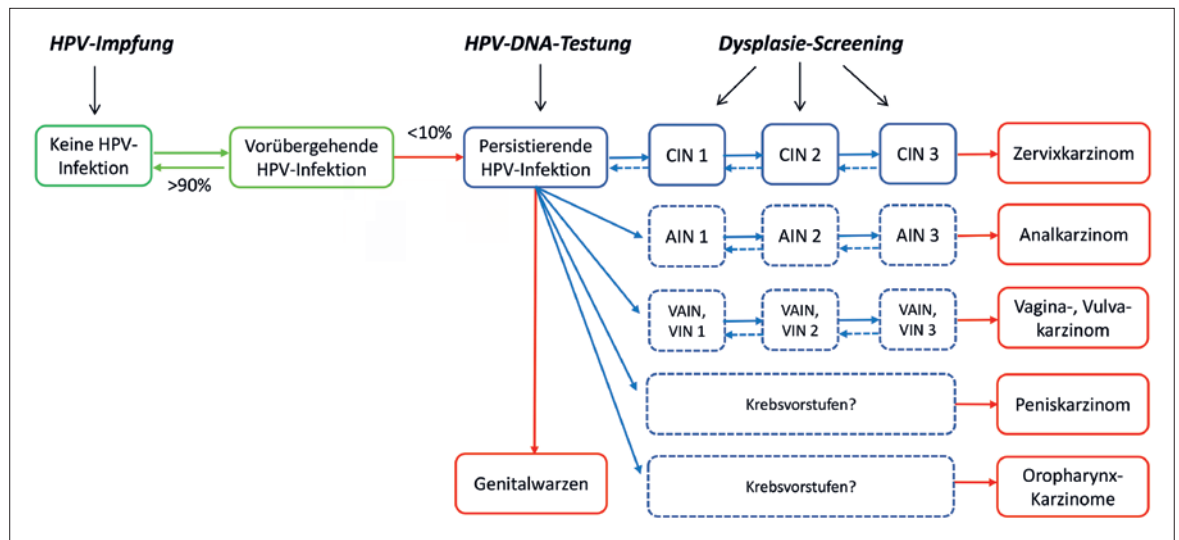


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion, Einsatz von Primärprävention (Impfung) und Dysplasie-Screening (mittels HPV-DNA-Testung und Zytologie). Die Pfeile zeigen den möglichen natürlichen Verlauf einer HPV-Infektion an. HPV-Komplikationen sind rot markiert. Die gestrichelten Kästen bedeuten, dass primäres anales, vaginales und vulvales Dysplasie-Screening nicht generell empfohlen ist. Beim Peniskarzinom und bei den Oropharynxkarzinomen sind keine Krebsvorstufen-Läsionen bekannt und ein Screening existiert noch nicht. Zervikale, vaginale, vulvale, anale intraepitheliale Neoplasie sind abgekürzt CIN, VIN, VAIN, AIN. Die schwarzen Pfeile zeigen den Ansatzpunkt der HPV-Impfung, der HPV-DNA-Testung bzw. des Dysplasie-Screenings.

Dysplasie an Vagina, Vulva oder Zervix) [5]. In gewissen Zentren wird anales Screening auch bei (insbesondere HIV-positiven) Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben, durchgeführt.

Ist ein natürlicher HPV-Schutz nicht besser als die Impfung?

Nein. Verglichen mit der Impfung kommt es nach einer natürlichen HPV-Infektion seltener zur Antikörperbildung und nur selten zu einem immunologischen Schutz gegen eine erneute HPV-Infektion [6]. Die HPV-Impfung stimuliert hingegen zuverlässig (bei >99% der Geimpften) das Immunsystem, (natürliche!) Antikörper zu bilden, deren Titer 10–100-fach höher liegen und viel länger andauern als nach einer natürlichen HPV-Infektion.

HPV-Impfung: Wirksamkeit

Wie wirksam ist die Impfung gegen das Zervixkarzinom?

In Ländern, wo die HPV-Impfung früh eingeführt wurde und wo hohe Impfraten erzielt wurden (z.B. Australien), sind innert 3 Jahren Infektionen mit in der Impfung enthaltenen HPV-Typen bei geimpften Personen in den Zervix-Abstrichen fast komplett verschwunden [7] und Vorstufen des Zervixkarzinoms selten geworden (s. Abb. S2A im Online-Appendix zu diesem Artikel) [8]. Bei Frauen, die vor dem ersten Sex geimpft wurden, beträgt die Reduktion von höhergradigen HPV16/18-bedingten Dysplasien an der Zervix (CIN2 oder höher), Vulva und Vagina 85–90% [9], in gewissen grossen Studien fast 100%. Diese Reduktion ist klar auf die HPV-Impfung zurückzuführen [10] und nicht auf ein verändertes Screening oder sexuelles Risikoverhalten.

Der Impfschutz gegen HPV-assoziierte Karzinome ist aktuell erst für Krebsvorstufen erwiesen. Erste Daten zur Prävention des Zervixkarzinoms durch die Impfung werden zirka 2020 erwartet. Die Bedeutung des Impfschutzes hinsichtlich Dysplasien darf aber nicht unterschätzt werden. Denn die Diagnose einer Krebsvorstufe kann Stress und Ängste auslösen: Es folgen unangenehme Untersuchungen, Kolposkopien, Biopsien, das Warten auf Resultate, die oft nicht eindeutig sind, sowie belastende Nachkontrollen. Dysplasie-bedingte Eingriffe an der Zervix erhöhen zudem das Risiko einer Fehl- oder Frühgeburt [11].

Experten erwarten mit steigenden Impfraten und längerer Beobachtungsdauer noch deutlichere Reduktionen von Dysplasien als bisher und eine sehr hohe Schutzwirkung gegen das Zervixkarzinom und andere HPV-assoziierte Karzinome [9, 12].

Welche Impfungen gibt es?

Die onkogenen HPV-Typen 16 und 18 verursachen etwa 70% aller Zervixkarzinome. Nicht-infektiöse virusähnliche Partikel dieser HPV-Typen sind in allen HPV-Impfungen enthalten [6, 7]. Cervarix® enthält HPV-Typen 16 und 18. Gardasil® enthält HPV-Typen 16 und 18 sowie die nicht-onkogenen HPV-Typen 6 und 11, die >90% der Genitalwarzen verursachen. In der Schweiz wird meist mit Gardasil® geimpft (Marktanteil >95%); für Knaben ist nur Gardasil® zugelassen.

Gardasil 9® enthält zusätzlich zu den HPV-Typen in Gardasil® die onkogenen HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58. Diese verursachen zusammen ca. 20% aller Zervixkarzinome (siehe Abb. S2B im Online-Appendix zu diesem Artikel). Total enthält Gardasil 9® also 7 onkogene HPV-Typen, die für ca. 90% aller Zervixkarzinome verantwortlich sind. Gardasil 9® ist seit 1.1.2019 in der Schweiz erhältlich und ersetzt Gardasil®, das seither nicht mehr vergütet wird.

Sind Genitalwarzen ein wichtiges Argument für die HPV-Impfung?

Die wichtigsten Informationen zu Genitalwarzen sind in der nachfolgenden Textbox zusammengefasst [13, 14]. Genitalwarzen (Abb. 2) sind benigne, aber häufig, und können für die Betroffenen psychisch belastend sein.

Zudem ist die Behandlung oft mühsam und langwierig. Aus diesen Gründen sind die Genitalwarzen ein gutes Argument für die HPV-Impfung – zusätzlich zum Schutz vor Krebs.

Der Impfschutz beträgt >90%, wenn vor dem ersten Sex geimpft wird. In Ländern, wo früh Schul-HPV-Impfprogramme für junge Frauen finanziert wurden, sind Genitalwarzen dramatisch zurückgegangen [15, 16].



Abbildung 2: Genitalwarzen. Illustration von Bettina Rigoli (bcrigoli[at]yahoo.com).

Genitalwarzen: das Wichtigste in Kürze

Was sind Genitalwarzen?

- Synonyme: Feigwarzen, Kondylome, Condylomata acuminata
- >90% der Genitalwarzen werden durch nicht-onkogene HPV-Typen 6 und 11 verursacht.
- Genitalwarzen sind häufig: Lebenszeitrisiko >10%; ca. 25 000 neue Fälle pro Jahr in der Schweiz; deutliche Zunahme seit den 1990er Jahren, v.a. bei jungen Leuten; Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen; Männer, die Sex mit Männern haben, sind ca. 4-mal häufiger betroffen als heterosexuelle Personen.
- Genitalwarzen stellen keine Krebsvorstufen dar, sie schützen aber auch nicht vor ihnen, wie manchmal behauptet wird. Genitalwarzen sind epidemiologisch deutlich mit Karzinomen assoziiert (sowohl HPV-bedingten Krebsarten wie auch anderen) [38, 39].
- Genitalwarzen können Monate bis Jahre nach der HPV-Ansteckung auftreten, d.h. Ansteckungszeitpunkt und Ansteckungsquelle können nicht definitiv bestimmt werden.

Welche Symptome verursachen sie?

- Genitalwarzen sind oft asymptomatisch, können aber je nach Grösse und Lokalisation schmerzen oder jucken.
- Ein Arzt wird häufig erst im fortgeschrittenen Stadium konsultiert.
- Genitalwarzen können mit Scham und Ekel verbunden sein. Mangelnde Hygiene wird oft als Ursache angeführt, spielt bei der Entstehung von Genitalwarzen aber keine Rolle. Von Laien kann dies jedoch so assoziiert werden und Betroffene zusätzlich belasten.

Wie ist der Verlauf mit und ohne Behandlung?

- Bei etwa einem Drittel der Betroffenen heilen die Genitalwarzen nach 1–2 Jahren spontan wieder ab – Abwarten ohne Behandlung kann eine akzeptable Option sein.
- Vermutlich sind sie leicht übertragbar: Mehr als die Hälfte der Sexualpartner haben ebenfalls Genitalwarzen. Sex mit neuen Partnern soll vermieden werden, bis die Warzen abgeheilt oder entfernt sind.
- Die Therapie ist oft mühsam, aufwendig und schmerzhaft; keine Behandlungsmethode ist den anderen klar überlegen. In der Regel sind 2–6 Arztbesuche notwendig. Wochenlange lokale Therapien haben z.T. belastende Nebenwirkungen (Beispiel: Imiquimod Crème (Aldara®) führt bei >50% der Behandelten zu lokaler Rötung, Entzündung oder Juckreiz). Das Virus wird mit der Behandlung oft nicht eliminiert – Rezidive sind häufig (>25%), unabhängig von der Behandlungsmethode.

Warum sollen auch Knaben und junge Männer geimpft werden?

Seit 2015 empfiehlt das BAG, auch Knaben und junge Männer im Alter von 11–26 Jahren gegen HPV zu impfen [13]. Diese Empfehlung ist zahlreichen Ärzten und der breiten Bevölkerung noch ungenügend bekannt. Zum einen sollen Männer vor einer HPV-Infektion geschützt werden, um eine Übertragung auf ihre Sexualpartner zu verhindern. Zudem verursacht HPV auch Anal- und Peniskarzinome sowie gewisse Karzinome im Hals- und Rachenbereich, insbesondere Plattenepi-

thelkarzinome des Oropharynx, der Tonsillen und des Zungengrunds. Hier sind v.a. Männer betroffen (siehe Abb. S3 im Online-Appendix zu diesem Artikel). Die Gesamtzahl der Karzinome, die durch die HPV-Impfung in der Schweiz schätzungsweise verhindert werden kann, ist bei Männern geringer (ca. 150/Jahr) als bei Frauen (ca. 300/Jahr) [13]. Analkrebs ist übrigens bei Frauen häufiger als bei heterosexuellen Männern, betrifft aber besonders MSM [17]. Das Peniskarzinom ist selten und betrifft heterosexuelle Männer und MSM.

Genügt es nicht, Frauen zu impfen?

Vor Einführung der HPV-Impfempfehlung für beide Geschlechter im Jahr 2015 konnten nur heterosexuelle Männer vom HPV-Impfschutz der Frauen profitieren; MSM waren an dieser Herdenimmunität nicht beteiligt. Etwa 3% der Männer in der Schweiz sind MSM [18]. Mit der geschlechtsneutralen HPV-Impfung profitieren also auch MSM vom Impfschutz [19]. Zudem werden Frauen meist durch Sex mit Männern mit HPV angesteckt. Durch die HPV-Impfung der Männer kommt es zu einer Abnahme von HPV in der Gesamtbevölkerung und das Ansteckungsrisiko nimmt für alle ab.

Was hat HPV mit Hals-Rachen-Karzinomen zu tun?

Studien in den letzten 15 Jahren haben gezeigt, dass es zwei Arten von Karzinomen im Hals-Rachen-Bereich gibt. Solche, die *nicht* durch HPV bedingt sind, betreffen vor allem Personen, die rauchen oder zuviel Alkohol konsumieren. Eine wichtige und in der Ärzteschaft noch nicht allgemein bekannte Information ist aber: HPV-assoziierte Hals-Rachen-Karzinome sind zwar selten, ihre Häufigkeit hat in den letzten 20 Jahren aber deutlich zugenommen, während Tabak-assoziierte (HPV-negative) Hals-Rachen-Karzinome abgenommen haben [20]. Aktuell gelten bei uns ungefähr 12–50% aller Oropharynxkarzinome als HPV-assoziiert (v.a. HPV 16) [13, 40]; in den USA sind es 70% [21]. Vermutlich hat dies mit der Zunahme von Oralsex in den letzten 30 Jahren zu tun. HPV-assoziierte Hals-Rachen-Karzinome betreffen oft Männer im Alter von 45–55 Jahren, die nicht rauchen oder trinken.

Generell haben HPV-assoziierte Karzinome eine bessere Prognose, denn sie sprechen besser auf Strahlen- und Chemotherapie an als nicht-HPV-assoziierte Karzinome.

Mit der HPV-Impfempfehlung für Männer und Frauen besteht also die Möglichkeit, auch Oropharynxkarzinome zu verhindern. Experten erwarten, dass die Impfung ähnlich gut gegen Zervix- und gegen Oropharynxkarzinome schützt [20, 22].

Wie lange hält der Impfschutz an?

Aufgrund der lang andauernden, hohen Antikörpertiter nach HPV-Impfung geht das BAG von einem über 20 Jahre dauernden Impfschutz aus [13]. Auffrischimpfungen werden daher nicht empfohlen. Auch die WHO erkennt kein Abnehmen des Impfschutzes über die Jahre [1] – vermutlich ist der Impfschutz lebenslanglich.

Muss bei Migrantinnen etwas Spezielles beachtet werden?

Migrantinnen sind eine besonders gefährdete Gruppe. Sie sind häufiger mit HPV infiziert und erkranken häufiger an einem Zervix-Karzinom. Unter anderem sind sie häufiger sexueller Gewalt ausgesetzt, was das Risiko für eine HPV-Infektion erhöht. Internationale Studien haben gezeigt, dass Migrantinnen für Dysplasie Screening-Programme schlechter erreichbar sind. Daher ist eine HPV-Impfung für Migrantinnen besonders wichtig, damit sie ebenfalls vom Schutz vor HPV-assoziierten Erkrankungen profitieren [23].

Sicherheit der HPV-Impfung

Die Verträglichkeit der HPV-Impfung ist gut und alle Daten weisen darauf hin, dass sie keine langfristigen Schäden verursacht [1]. Die Frage der Sicherheit ist jedoch bei jeder Präventionsmassnahme entscheidend, insbesondere, wenn sie sich an alle richtet und wegen der Seltenheit der HPV-assoziierten Karzinome nur wenige tatsächlich profitieren; die Bedeutung des Impfschutzes hinsichtlich verhinderter Dysplasien darf aber nicht unterschätzt werden. Jugendliche sorgen sich eher um unmittelbare Nebenwirkungen, Eltern machen sich eher Sorgen um mögliche Langzeitnebenwirkungen durch Impfungen.

Welches sind mögliche Reaktionen auf eine HPV-Impfung?

Lokale Impfreaktionen sind nach HPV-Impfung meist mild und ähnlich häufig wie nach anderen Impfungen: Rötung oder Schwellung (1 von 3 Personen), Schmerzen an der Einstichstelle (bis 9 von 10), leichtes Fieber (1 von 10) und Kopfschmerz (1 von 3). Anaphylaxie oder Synkope treten nach der HPV-Impfung ebenfalls nicht häufiger auf als nach anderen Impfungen – empfohlen wird, die Patientin nach jeder Impfung eine Viertelstunde sitzen oder liegen zu lassen.

Kann die HPV-Impfung schwere Schäden verursachen?

Nein. Es gibt zwar immer wieder Einzelberichte über mögliche Assoziationen der HPV-Impfung mit schweren Krankheiten, darunter venöse Thromboembolien,

Unfruchtbarkeit, Eierstockinsuffizienz, Spontanaborte und Todesfälle, aber auch Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom usw. Diese Zusammenhänge konnten jedoch in gross angelegten Studien nicht bestätigt werden. Im Gegenteil dokumentieren die in vielen Ländern über viele Jahre und an sehr grossen Kollektiven (4 Millionen Frauen) gesammelten Prä- und Postmarketing-Daten ein sehr gutes Sicherheitsprofil der HPV-Impfung und keinen Zusammenhang mit solchen Erkrankungen [24].

Wie bei jeder anderen medizinischen Intervention können auch bei einer HPV-Impfung seltene Komplikationen im Einzelfall nicht ausgeschlossen werden. Dennoch erlaubt die aktuelle Datenlage, die Impfung als sehr sicher zu bezeichnen. Zudem sind HPV-Impfungen nicht mehr neu – gemäss WHO wurden weltweit >270 Millionen HPV-Impfdosen verabreicht ohne Hinweise, dass die Impfung mit relevanten gesundheitlichen Schäden in Zusammenhang steht [25]. Darüber soll die Ärztin geduldig und ausführlich informieren.

Beratung von Adoleszenten und Eltern

HPV-bedingte Karzinome betreffen selten junge Leute: Schulärztinnen und Pädiater (sie sollen impfen) sind kaum mit diesen Karzinomen konfrontiert und Adoleszente (sie sollen geimpft werden) interessieren sich kaum für eine Krankheit, die Jahre braucht, bis sie ausbricht. Sie haben aber das Recht, über die gut dokumentierte Sicherheit und die hohe Wirksamkeit der HPV-Impfung informiert zu werden. Die Ärztin ist oft die wichtigste Vertrauensperson beim Impfscheid. Die Beratung der Eltern (meist sind dies die Mütter) ist wichtig, weil sie eine bevorzugte Quelle für Impfscheidungen bei Adoleszenten sind [26]. In Abbildung S4 im Online-Appendix präsentieren wir praktische Kommunikationshilfen für die HPV-Impfberatung. Wichtig zu betonen: Impfungen sind in der Schweiz freiwillig; gute Gesundheit und ein Verhältnis des Vertrauens für Eltern und Adoleszente zu ihrem Arzt sind mit oder ohne HPV-Impfung möglich.

Patienten-Handout online

In der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.4414/smf.2019.08064>) finden Sie ein Merkblatt im PDF-Format mit Antworten auf häufig gestellte Fragen zur HPV-Impfung.

Wer lässt sich in der Schweiz impfen?

Dies ist noch nicht im Detail erforscht. Der Wunsch nach Schutz vor Gebärmutterhalskrebs war in einer kürzlichen Studie der von 18–49-jährigen Frauen am häufigsten genannte Grund für eine durchgeführte

HPV-Impfung [27]. Nicht geimpfte 24–27-jährige Frauen waren in einer repräsentativen Studie tendenziell gegenüber Impfungen im allgemeinen skeptisch eingestellt, sie beklagten den nur partiellen Schutz der Impfung, hatten Sorgen um Impfnebenwirkungen oder kannten die HPV-Impfung gar nicht [28].

Wir hören im Rahmen unseres Nationalen Forschungsprogramms zu Impfskepsis¹ Argumente gegen die Impfung (Tab. S1 im Online-Appendix des Artikels) und teilweise ist die Informationsquelle Internet abschreckend. Um so wichtiger ist es dann, sachlich die Datenlage zu vermitteln und falsche Assoziationen richtig zu stellen. Personen mit Impfsorgen sollen nicht vor-schnell als «Impfgegner» verurteilt werden, sondern die Sorgen sollen ernstgenommen werden.

Was müssen Ärzte wissen, um beim HPV-Impfentscheid optimal beraten zu können?

Die HPV-Impfung betrifft Männer ebenso wie Frauen, Adoleszenten wie Adolescentinnen.

Präservative schützen nur teilweise vor einer HPV-Infektion und die Impfung schützt nicht gegen andere Geschlechtskrankheiten – also: Impfung trotz Safer Sex, Safer Sex trotz Impfung!

Ärztinnen sollen aber das wichtige Konzept verständlich erklären: Ohne HPV-Infektion kommt es nicht zur Dysplasie. Die Impfung verhindert nicht nur Zervixkarzinome und Genitalwarzen, sondern auch einen grossen Teil der Oropharynx-, Penis- und Analkarzinome. Die Impfung befreit aber nicht vom Zervixkarzinomscreening. Die Datenlage zu Impfwirksamkeit und -sicherheit ist solide. Ein zu resolutes Auftreten kann aber Eltern misstrauisch gegenüber den Absichten der Ärztin machen – zu vage oder unsichere Äusserungen können Impfsorgen fördern.

Wann wird idealerweise geimpft?

Die HPV-Impfung schützt vor der sexuell erworbenen HPV-Infektion, daher ist die HPV-Impfung vor dem ersten Sex am wirksamsten. Der erste Sex könnte früher geschehen, als Eltern vermuten: Einer nationalen Befragung im Jahr 2014 zufolge hatten 15–18% der 15-jährigen Frauen und 50% der 16- bis 17-jährigen Frauen bereits Sex [27].

Das BAG empfiehlt, im Alter von 11–14 Jahren zu impfen; in anderen Ländern ist der Impfbeginn mit 9 Jahren [29]. Erfolgt die erste Impfdosis vor dem 15. Geburtstag, braucht es nur 2 Impfdosen (Zeitpunkt 0 und 6 Monate). Danach (und bei Immunschwäche) werden drei Dosen empfohlen. Bei jungen Menschen können dank frühem Impfen also eine Impfdosis und die damit verbundenen Umstände, lokalen Reaktionen und Kosten gespart werden.

Mit zunehmendem Alter liegen oft bereits HPV-Infektionen vor; diese kann die Impfung nicht beseitigen. Die wenigsten Personen sind aber mit allen in der Impfung enthaltenen HPV-Typen infiziert (daher wird eine serologische [HPV-Antikörper] oder lokale [HPV-DNA] Testung zur Bestimmung des Impfbedarfs nicht empfohlen). Zudem scheint die Impfung das lokale Rezidivrisiko bei bereits bestehender Dysplasie zu verringern [30, 31]. Daher kann die HPV-Impfung auch nach dem ersten Sex Sinn machen und wenn bereits Dysplasien vorliegen. Wer sich nach dem 27. Geburtstag impfen möchte, riskiert, dass er/sie selber bezahlt – daher: Kostengutsprache bei der Krankenkasse beantragen!

Führt die HPV-Impfung zu früherem oder mehr Sex?

Nein. Solche Befürchtungen sind durch Studien widerlegt [27, 32]. Im Gegenteil, offene Diskussionen über Sex sind bei Adoleszenten mit geringerem sexuellem Risikoverhalten verbunden und der erste Sex findet später statt. Adoleszente und Eltern wünschen und schätzen es grundsätzlich, wenn die Ärztin sie auf sexuelle Gesundheit anspricht, denn dies ist häufig immer noch ein Tabuthema.

Die Tatsache, dass HPV sexuell übertragen wird, kann aber zu einer ambivalenten Meinung v.a. der Eltern gegenüber der Impfung führen.

Führt die Impfung nicht zu mehr Infektionen mit nicht abgedeckten, onkogenen HPV-Typen?

In gross angelegten HPV-DNA-Studien aus Zervixabstrichen von Zehntausenden von Frauen war die impfbedingte Elimination der Impftypen nicht gefolgt von einem Neuauftreten von anderen HPV-Typen. Es scheint unwahrscheinlich, dass es künftig zu einem solchen HPV-«Type Replacement» kommen wird [33, 34]. Das BAG will dieses Thema langfristig überwachen.

Kann eine Frau dank HPV-Impfung weniger oft zum Zervixkarzinom-Screening gehen?

Momentan noch nicht. Bei HPV-geimpften und ungeimpften Frauen wird aktuell das gleiche Vorgehen empfohlen: Screening alle 3 Jahre [3]. Die Mehrheit der Schweizer Frauen gab in einer kürzlichen BAG-Studie allerdings an, *jährlich* eine Zervixzytologie durchführen zu lassen [35], was jedoch bezüglich Krebsprävention keinen Zusatznutzen bringt und die erwähnten Nachteile hat.

Die Impfung hingegen *verhindert* Dysplasien, d.h. Zervixzytologien sind bei geimpften Frauen viel seltener abnorm.

Die beruhigende Wirkung eines normalen Screeningresultats darf nicht unterschätzt werden.

¹ siehe: www.nfp74.ch/de/projekte/ambulante-versorgung/projekt-tarr

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Philip Tarr
 Medizinische Universitäts-
 klinik
 Kantonsspital Baselland
 CH-4101 Bruderholz
 philip.tarr[at]unibas.ch

Welche Neuerungen sind künftig beim Dysplasiescreening zu erwarten?

Das zytologische Screening wird vermutlich mehr und mehr durch die sensitivere (aber momentan noch deutlich teurere) Methode des HPV-DNA-Nachweises ersetzt (Abb. 1), gemäss dem Schlüsselkonzept «ohne HPV keine Dysplasie». Allerdings wird der HPV-Test im primären Screening von der Grundversicherung noch nicht übernommen. In Ländern mit hohen HPV-Impfraten wie England wird 2019 bei geimpften Frauen auf HPV-DNA-Screening umgestellt und die Frequenz der Screening-Untersuchungen reduziert. An diesem Punkt sind wir in der Schweiz noch nicht; die Impfraten sind zu niedrig [3]. Die Elimination der onkogenen HPV-Typen in der Bevölkerung könnte aber bereits bei einer Durchimpfungsrate von 70% möglich sein [36].

Das Wichtigste für die Praxis

- In der Schweiz wird die HPV-Impfung für Mädchen und Knaben im Alter von 11–14 Jahren empfohlen.
- Wenn vor dem ersten Sex geimpft wird, ist die Wirksamkeit der Impfung klar am höchsten.
- Der neue 9-valente Impfstoff hat per 1.1.2019 in der Schweiz den bisherigen 4-valenten Impfstoff ersetzt.
- Experten erwarten, dass die HPV-Impfung wirksam vor Zervix-, Vulva-, Vaginal-, Oropharynx-, Anal-, und Peniskarzinomen schützen wird.
- Die HPV-Impfung ist sehr sicher.
- Die Kosten einer Impfsérie werden vollumfänglich von den Krankenkassen übernommen, wenn die Impfung im Rahmen eines kantonalen Impfprogramms und vor dem 27. Geburtstag durchgeführt wird.
- Die HPV-Impfung befreit nicht vor dem Zervixkarzinom-Screening.
- HPV-Impfung trotz Safer Sex, Safer Sex trotz HPV-Impfung!

Wie steht es mit den Sexualpartnern von HPV-positiven Personen?

Eine systematische Partneruntersuchung oder Impfung wird aktuell nicht empfohlen. Die Sexualpartner von Frauen mit HPV-Nachweis sind oft ebenfalls mit HPV infiziert; wegen der spontanen HPV-Elimination in vielen Fällen und der langfristigen HPV-Persistenz bei der Minderheit kann der Ansteckungszeitpunkt aber nicht definiert werden (die Ansteckung könnte auch von einem früheren Partner stammen).

Verdankung

Die AutorInnen danken den Dres. Simon Fuchs und Markus Ledergerber (Gesundheitsdienste Basel-Stadt) für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Disclosure statement

Die Autorinnen und Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Empfohlene Literatur

- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(19):241–68.
- Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nature Reviews Oncology.* 2016;13:119–32.
- Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2143–59.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG): Informationsmaterial, Empfehlungen, Antworten auf häufig gestellte Fragen zur HPV-Impfung: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/hpv.html>

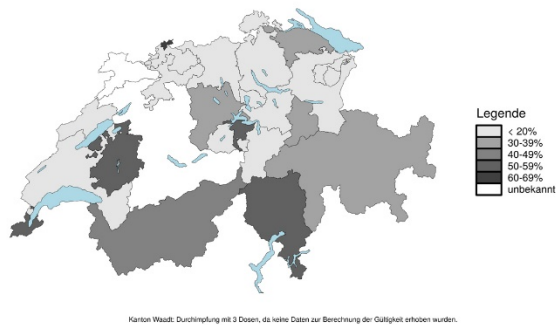
Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2019.08064>.

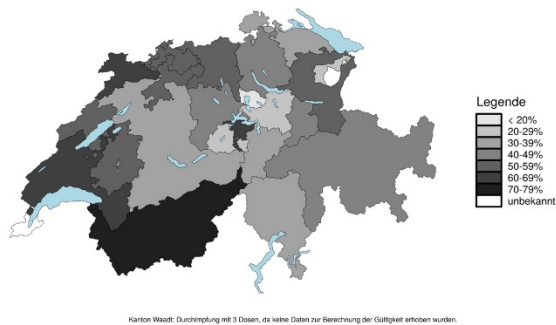
Der Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter: <https://doi.org/10.4414/smf.2019.08064>.

Appendix

2008-2010



2011-2013



2014-2016

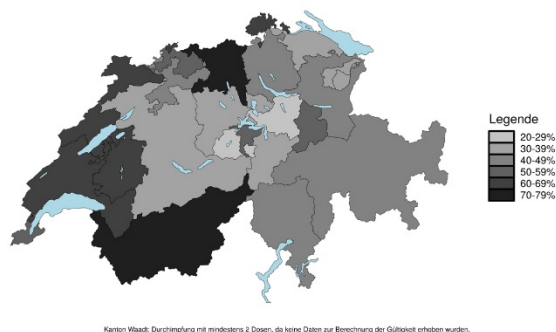


Abbildung S1: Entwicklung der HPV-Impfrate von 16-jährigen Mädchen in der Schweiz mit einem validen 2- oder 3-Dosenschema [2]. Die Daten basieren auf der nationalen, repräsentativen Durchimpfungserhebung. Diese wird alle 3 Jahre im Auftrag des BAG vom Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention der Universität Zürich in Zusammenarbeit mit den Kantonen durchgeführt. Valide HPV-Impfschemata wurden wie folgt definiert: 2-Dosenschema: Erste Dosis vor dem 15. Geburtstag, Intervall ≥ 120 Tage zwischen 1. und 2. Dosis. 3-Dosenschema: Intervall ≥ 30 Tage zwischen 1. und 2. Dosis, Intervall ≥ 90 Tage zwischen 2. und 3. Dosis.

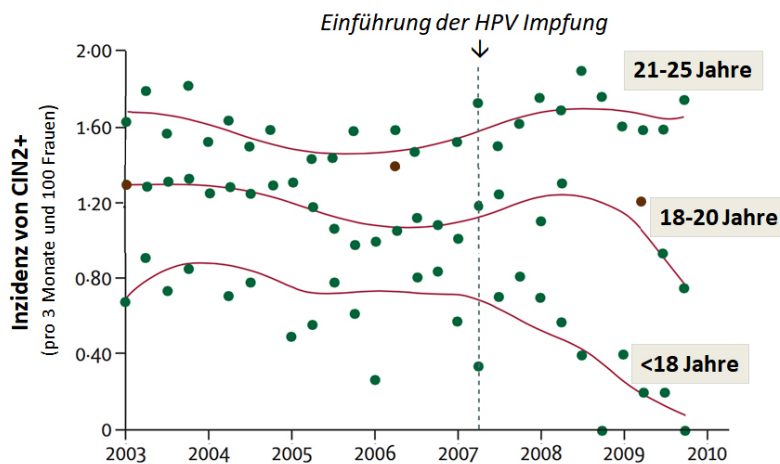


Abbildung S2A: Abnahme von hochgradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasien in Victoria/Australien v.a. bei jungen Frauen, die vermutlich vor dem ersten Sex geimpft wurden. Eine signifikante Abnahme der CIN2+ (d.h. CIN2, CIN3 und Zervixkarzinom) -Inzidenz wurde nach Einführung der Impfung bei Frauen unter 18 Jahren beobachtet; bei 18- bis 20-jährigen Frauen erfolgte die Abnahme der Inzidenz später und bei 21- bis 25-jährigen Frauen fand eine Zunahme der CIN2+-Inzidenz statt (diese wurden vermutlich erst nach dem ersten Sex geimpft). Es handelt sich um eine Beobachtungs-Studie – ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung kann nicht bewiesen werden, ist aber sehr wahrscheinlich. Modifiziert nach: Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*. 2011;377(9783):2085–92, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

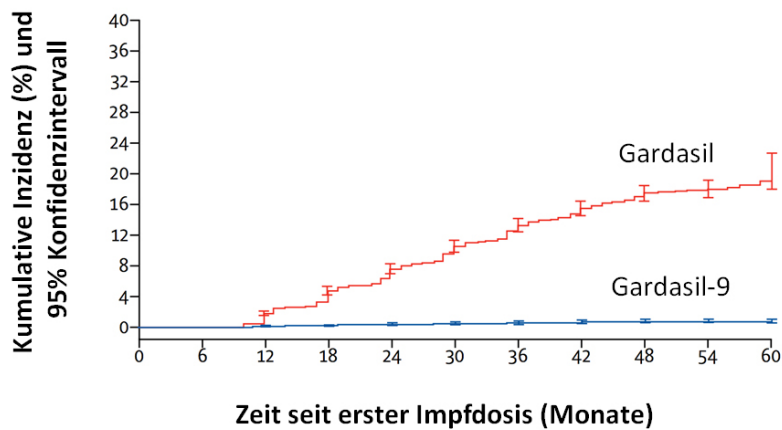


Abbildung S2B: Kumulative Inzidenz einer persistierenden HPV-Infektion in der Zervix (>6 Monate Dauer) mit HPV-Typen 31, 33, 45, 52 oder 58, die in Gardasil 9[®], aber nicht in Gardasil[®] enthalten sind. Randomisierte doppelblinde Studie mit 14215 Frauen, die entweder Gardasil[®] oder Gardasil 9[®] erhielten. Ein Vergleich mit Placebo wäre unethisch gewesen. Eingeschlossen wurden 16 bis 26-jährige Frauen mit maximal 4 bisherigen Sexualpartnern. Die Wirksamkeit von Gardasil 9[®] war hervorragend, weil die Studienteilnehmerinnen noch nicht HPV-infiziert waren. Fast 20% der Frauen, die Gardasil erhielten, entwickelten hingegen in den kommenden 5 Jahren eine persistierende zervikale Infektion mit einem HPV-Typ, der in Gardasil 9[®] enthalten ist. Aus: Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143–59, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Abbildung S3: Jährliche Zahl der durch die HPV-Impfung potenziell verhinderbaren HPV-assoziierten Erkrankungen in Europa. Die Zahlen in der Abbildung basieren auf Referenz [40] und zeigen die geschätzte jährliche Fallzahl der Erkrankungen in Europa, die den in Gardasil 9® enthaltenen 9 HPV-Typen zugeschrieben werden und dadurch theoretisch verhinderbar sind.

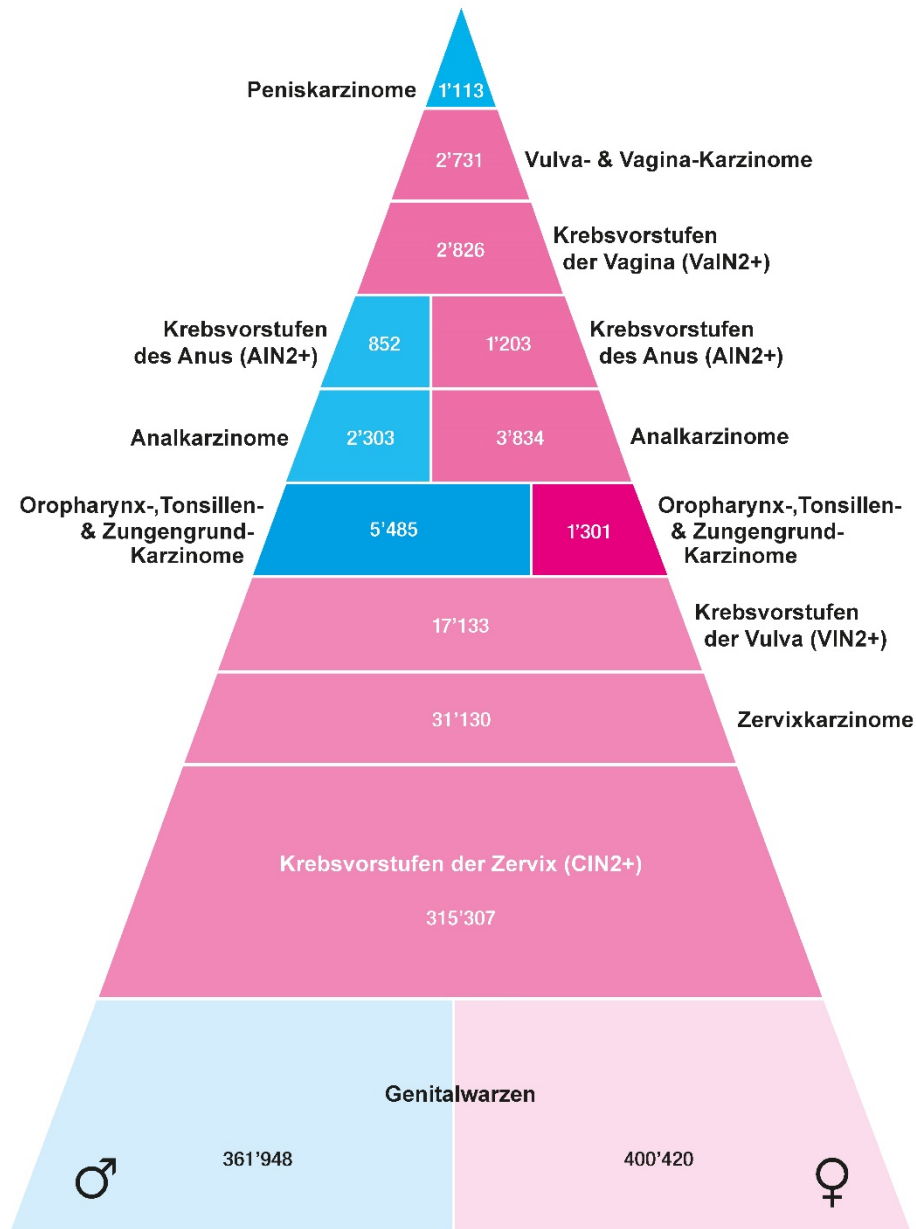


Abbildung S4: Praktische Kommunikationshilfe für Ärzte zum Thema HPV-Impfung.

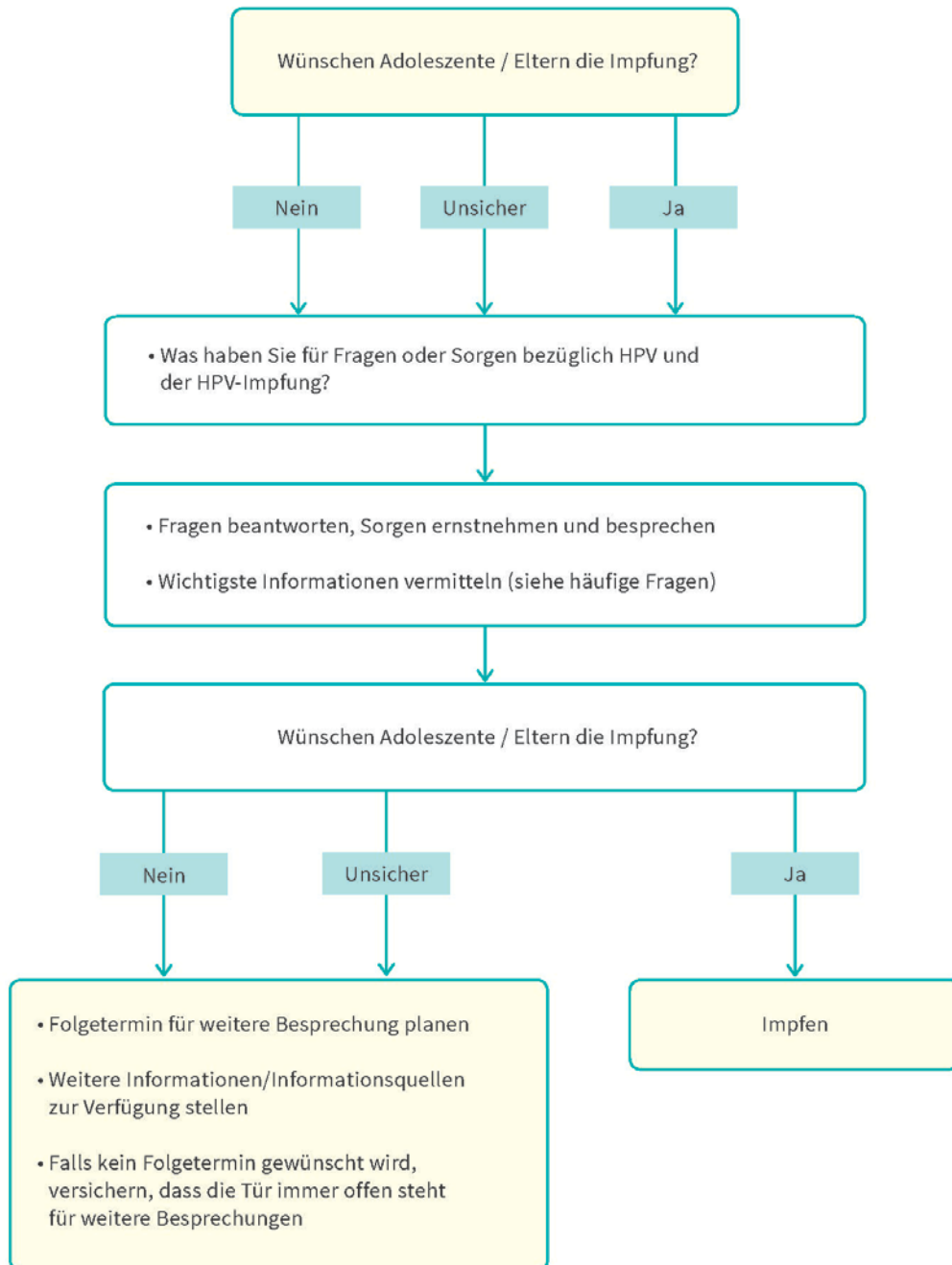


Table S1: Mögliche Quellen der Skepsis gegenüber der HPV Impfung – bei Eltern, Adolescent(inn)en wie auch bei Ärztinnen und Ärzten.

<i>Meinungen</i>	<i>Fakten und Gegenargumente</i>
Misstrauen gegenüber den Behörden	
<ul style="list-style-type: none"> • «Das Ziel der Behörden ist die Einführung eines Impfblogatoriums – so wie in anderen Ländern» • «Die deutliche Preisreduktion für die HPV-Impfung im Rahmen der kantonalen Impfprogramme macht stutzig, ob die Behörden mit der Pharma-Industrie verfilzt sind» • «Die HPV-Impfung wurde in den schweizerischen Impfplan aufgenommen, obwohl sie – dank Kondomen und Zervixkarzinom-Screening – unnötig ist» 	<ul style="list-style-type: none"> • Das BAG betont weiterhin, dass ein nationales Impfblogatorium in der Schweiz nicht vorgesehen ist. • Der Preis der HPV-Impfung wird nicht durch Steuergelder subventioniert. Die Kosten der Impfung werden im Rahmen der kantonalen Impfprogramme von der Krankenkasse bezahlt. Die Gesundheitsdirektorenkonferenz und die Krankenversicherer haben mit den Impfstoff-Herstellern einen tieferen Preis für die HPV-Impfung verhandelt. Diese ist eine empfohlene Impfung des Schweizerischen Impfplans – der Preis einer Impfung soll niemanden in der Schweiz daran hindern, sich impfen zu lassen. • Kondome sind nicht mehr als 60–70% wirksam, um HPV-Ansteckungen zu verhindern (sie schützen aber wirksam vor HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten). • Zervixkarzinom-Screening und Dysplasie-Management sind zwar wirksam, aber aufwendig und nur für Frauen von Nutzen – die Impfung hingegen bedeutet Primärprävention für Männer und Frauen. • Die Impfung schützt auch vor HPV-assoziierten Karzinomen am Anus, Penis und Oropharynx – für diese Krankheiten ist ein Screening nicht empfohlen oder machbar.
Misstrauen gegenüber der Pharma-Industrie	
<ul style="list-style-type: none"> • «Die HPV-Impfung ist viel teurer als andere Impfungen – zudem sollen wir sie in der Schweiz bei allen Adolescenten anwenden» 	<ul style="list-style-type: none"> • Der hohe Preis der Impfung ausserhalb der kantonalen Impfprogramme kann nicht wegdiskutiert werden: aktuell ca. 195 CHF pro Dosis. • Im Rahmen der kantonalen Impfprogramme (ca. 70 CHF pro Dosis) ist der Preis ähnlich wie der Preis anderer Impfungen.
<ul style="list-style-type: none"> • «Das intensive Lobbying der Impfstoffhersteller für die Aufnahme in den Schweizerischen Impfplan macht misstrauisch» 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Behörden haben keinen Einfluss auf das Marketing der Hersteller von Impfstoffen und Medikamenten. • Der schweizerische Impfplan hat zum Ziel, evidenzbasiert die für einen optimalen Schutz der Bevölkerung empfohlenen Impfungen aufzuführen.