

## Wie sicher sind HPV-Impfstoffe?

In den letzten Wochen gab es Medienberichte über die Sicherheit von Impfstoffen gegen Humane Papillomaviren (HPV). Swissmedic, zuständig für die Zulassung und die anschliessende Überwachung der Impfstoffe, hat hierzu auf ihrer Webseite eine aktuelle Bewertung publiziert. Diese deckt sich mit der Einschätzung des Bundesamts für Gesundheit (BAG) und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF). Sie ist nachfolgend im Wortlaut wiedergegeben.

### MITTEILUNG VON SWISSMEDIC 30.10.2014

#### Impfstoffe gegen Humane Papillomaviren

*Aktualisierte Informationen und Hinweise zur Sicherheit*

Nutzen und Risiken der HPV-Impfstoffe werden in der Öffentlichkeit erneut diskutiert. Die beiden HPV-Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® sind namentlich zugelassen zur Vorbeugung von Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses (Cervixkarzinom), die in einem hohen Prozentsatz durch einige HPV verursacht werden.

Beide Präparate sind weltweit seit Jahren auf dem Markt. Swissmedic – zuständig für die Zulassung und die anschliessende Überwachung der Impfstoffe – sowie das Bundesamt für Gesundheit (BAG), zusammen mit der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) verantwortlich für die Impfeempfehlungen, bewerten das Nutzen-Risiko-Verhältnis beider Impfstoffe weiterhin als positiv.

#### Infektion mit HPV und ihre Folgen

Ein grosser Teil der Bevölkerung (70–80 % der sexuell aktiven Männer und Frauen) infiziert sich im Laufe des Lebens mit HPV-Viren, besonders betroffen sind die 16-bis 25-Jährigen. Die Infektion wird grösstenteils sexuell übertragen. Während sie in 90 % der Fälle folgenlos heilt, kann sie bei einem Teil der Infizierten bestehen bleiben und nach Jahren zu Gebärmutterhalskrebs und seltener zu anderen Tumoren der Genitalschleimhäute führen.

Die HPV Typ 16 und 18 werden für etwa 70 % der Erkrankungen an Gebärmutterhalskrebs verantwortlich gemacht. Gemäss Angaben der Schweizer Krebsliga wird geschätzt, dass in der Schweiz jährlich etwa 250 Frauen an Gebärmutterhalskrebs erkranken und etwa 90 an der Krankheit sterben (Zahlen aus dem Zeitraum 2004 bis 2008). Mehr Informationen:

[www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/03853/index.html?lang=de](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/03853/index.html?lang=de)

#### Nutzen der HPV-Impfung

##### Präparate

Als erster HPV-Impfstoff wurde Ende 2006 Gardasil® in der Schweiz und im gleichen Zeitraum auch international zugelassen. Er wirkt gegen die tumorerzeugenden HPV Typ 16 und 18 sowie gegen Typ 6 und 11, die zu Genitalwarzen führen. Das im Frühjahr 2010 zugelassene Cervarix® wirkt gegen HPV 16 und 18 und somit nur vorbeugend gegen Tumoren. Die Impfung sollte vor Beginn der sexuellen Aktivität abgeschlossen sein. Deshalb empfiehlt das BAG, die Impfung frühzeitig, im Alter zwischen 11 und 14 Jahren, durchzuführen. Gegen eine HPV-Infektion, die bereits vor der Impfung erfolgte, wirkt die Impfung nicht. Sie schützt aber immer noch vor den anderen HPV-Typen, welche durch den Impfstoff abgedeckt werden.

##### Klinische Studien

Die Resultate grosser klinischer Studien, durchgeführt im Rahmen der Zulassung, belegten, dass die HPV-Impfstoffe wirksam vor der Infektion mit den entsprechenden HPV Typen schützen und Vorstufen von

Gebärmutterhalskrebs vorbeugen<sup>1,2,3</sup>. Für Gardasil® ist ausserdem gezeigt, dass es vor Genitalwarzen schützt<sup>1</sup>.

*Studien nach der Markteinführung*  
Mittlerweile gibt es grosse bevölkerungsbasierte Studien, die nach der Einführung der HPV-Impfungen durchgeführt wurden. Diese Studien bestätigen die Wirksamkeit der HPV-Impfung unter Alltagsbedingungen. Sie stammen aus verschiedenen Ländern und Kontinenten (Australien, USA, Europa).

Eine australische Studie zeigte eine progressive Abnahme hochgradiger Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs nach Einführung der HPV-Impfung bei Frauen unter 18 Jahren<sup>4</sup>. Langzeitbeobachtungen werden zeigen, wie sich die HPV-Impfung auf die Häufigkeit von Gebärmutterhalskrebs selber auswirkt.

Eine grosse Studie aus Dänemark<sup>5</sup> bestätigt die Schutzwirkung von Gardasil gegen Genitalwarzen: bei 0,01 % Geimpften traten innerhalb von 3,5 Jahren Genitalwarzen auf, im Vergleich zu 1,5 % bei Ungeimpften. Eine Reihe weiterer Studien zeigte eine rückläufige Häufigkeit von HPV-Infektionen und HPV-bedingten Erkrankungen nach HPV-Impfung<sup>6–12</sup>.

In der Schweiz hat zudem das BAG eine Studie lanciert, um die Auswirkungen der HPV-Impfstoffe auf Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals in unserem Land zu untersuchen.

##### Sicherheit der HPV-Impfstoffe

Die Risiken der HPV-Impfstoffe werden in der Schweiz und international, besonders auch von der Weltgesundheitsorganisation WHO, weiterhin engmaschig überwacht und nachverfolgt. Inzwischen besteht weltweit sehr grosse Erfahrung mit beiden Präparaten. In der Schweiz betrifft sie vor allem Gardasil®. Mit diesem Impfstoff wurden in unserem Land seit sieben Jahren schätzungsweise 200 000 Personen geimpft und weltweit wurden bereits über 175 Millionen Impfdosen verabreicht<sup>13</sup>.

Häufigere und gut bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Schmerz oder Entzündungszeichen an der Injektionsstelle, Kopfweh, Fieber, Unwohlsein

und grippeartige Symptome (z.B. Gliederschmerzen). Mit solchen Symptomen, die sich in aller Regel spontan erholen, ist grundsätzlich bei Impfungen zu rechnen.

*UAW-Meldungen aus der Schweiz*  
Zwischen 2007 bis heute (Stand der Datenbank 11. September 2014) hat Swissmedic insgesamt 167 Berichte vermuteter UAW der HPV-Impfstoffe aus unserem Land registriert. 164 davon betreffen Gardasil®, was durch dessen höheren Marktanteil erklärt sein dürfte. Die Zahl der Meldungen liegt seit 2010 zwischen 10 und 30 pro Jahr. Im Jahr 2009 erreichte sie mit 61 ein Maximum, da regional systematisch auch leichtere, nicht-meldepflichtige Ereignisse erfasst und weitergeleitet wurden.

Von den 167 Meldungen wurden 62 % als «nicht-schwerwiegend» und 27 % als «medizinisch wichtig» eingestuft. Bei 11 % kam es zu schwereren Folgen, z.B. Spitaleinweisung. Keine der Meldungen betraf einen Todesfall.

Die Meldungen sprechen für ein günstiges Nebenwirkungsprofil und entsprechen den ausführlich in der Arzneimittelinformation aufgeführten Risiken der Impfstoffe. Wegen Berichten über plötzliche Ohnmacht unmittelbar nach der Impfung («vasovagale Synkopen») haben Swissmedic und BAG frühzeitig und erfolgreich neue Vorsichtsmassnahmen veranlasst: Die Mädchen sollen während und nach der Impfung sitzen oder liegen. Dabei handelt es sich um eine unerwünschte Wirkung, die allgemein bei Injektionen auftreten kann. Sie ist harmlos, wenn Stürze und dadurch ausgelöste Verletzungen vermieden werden.

#### Studien zur Sicherheit der Impfstoffe nach der Zulassung

Seltene UAW-Meldungen nach der Markteinführung betreffen schwerwiegende Ereignisse, die sorgfältig abgeklärt und als Sicherheitssignale weiter begutachtet wurden.

Auf internationaler Ebene zählen dazu Autoimmunkrankheiten, besonders auch multiple Sklerose und Entzündungen des zentralen Nervensystems. Zur weiteren Klärung sind in solchen Situationen epidemiologische Studien heranzuziehen. Heute liegen eine ganze Reihe solcher Untersuchungen vor. Erwähnt

sei die grosse Studie in Dänemark und Schweden<sup>14</sup>, die fast 300 000 geimpfte und nahezu 700 000 nicht geimpfte junge Frauen verglich. Chao und Mitautoren<sup>15</sup> untersuchten das Auftreten von Autoimmunkrankheiten und Klein<sup>16</sup> wertete Behandlungen in Notfallstationen und Spitaleinweisungen bei fast 190 000 Frauen aus, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten. Sie haben ein erhöhtes Risiko für diese Krankheitsbilder nach HPV-Impfung, insbesondere für Autoimmunkrankheiten wie multiple Sklerose, nicht bestätigt. Zum gleichen Schluss kam das «Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)» der WHO in Statements 2013<sup>13</sup> und 2014<sup>17</sup>.

Swissmedic – zuständig für die Zulassung und die anschliessende Überwachung der Impfstoffe – sowie das Bundesamt für Gesundheit (BAG), zusammen mit der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) verantwortlich für die Impfpfehlungen, bewerten aktuell das Nutzen-Risiko-Verhältnis beider Impfstoffe weiterhin als positiv.

Swissmedic wie auch die Behörden des Auslands, die WHO und das BAG verfolgen neue Erkenntnisse zu Nutzen und Risiken der HPV-Impfstoffe laufend. Bei deren Begutachtung bezieht Swissmedic ihre externen Impfstoffexperten ein und sorgt dafür, dass die Arzneimittelinformationen (siehe [www.swissmedicinfo.ch/](http://www.swissmedicinfo.ch/)) auf den neusten Stand gebracht werden. ■

#### Kontakt

Bundesamt für Gesundheit  
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit  
Abteilung Übertragbare Krankheiten  
Telefon 058 463 87 06

#### Weitere Informationen

Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Swissmedic: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)

#### Der obige Text ist auch zu finden unter

[www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02468/index.html?lang=de](http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02468/index.html?lang=de)

#### Autoren

Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Swissmedic

#### Referenzen

1 Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007;356:1928–43

- 2 Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27
- 3 Paavonen J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet* 2009;374:30–14
- 4 Brotherton J et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *The Lancet* 2011;377:2085–92
- 5 Blomberg M et al. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: Nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57:929–34
- 6 Tabrizi SN et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program 2012. *The Journal of Infectious Diseases* 2012;206:1645–51
- 7 Donovan B et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:39–44
- 8 Read TRH et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011;87:544
- 9 Markowitz LE et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, national health and nutrition examination surveys, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2013;208:385–93
- 10 Crowe E et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014 Mar 4;348:g1458
- 11 Baldur-Felskov b et al. Early impact of human papilloma virus vaccination on cervical neoplasia – nationwide follow-up of young danish women *J Natl Cancer Inst* 2014;106: djt460
- 12 Bauer HM et al. Evidence of Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in Reducing Genital Warts: An Analysis of California Public Family Planning Administrative Claims Data, 2007–2010. *Am J Public Health* 2012;102:833–835
- 13 Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Safety Update on HPV vaccines Geneva, 17 December 2013.* [www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Dec\\_2013\\_HPV\\_France\\_Dec20\\_Final.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Dec_2013_HPV_France_Dec20_Final.pdf)
- 14 Arnheim-Dahlström L et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after

immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906

- 15 Chao C et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012;271:193–203
- 16 Klein NP et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012 Dec;166(12):1140–8
- 17 Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Safety Update on HPV vaccines Geneva, 12 March 2014.* [www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Statement\\_HP\\_V\\_12\\_Mar\\_2014.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V_12_Mar_2014.pdf)