

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Hepatitis-B-
Impfstoff:
HBVAX-
PRO
(A, CH)

humaner
Papillom-
virus-
Impfstoff:
GARDASIL
(A)

bedeutsame Störfaktoren nicht berücksichtigt. So finden sich in den Gruppen der Nichttrinker nicht nur überzeugte Was-sertrinker, sondern auch Ex-Alkoholiker oder (Herz-)Kranke, die auf Alkohol verzichten, da sie ihn nicht vertragen.²³ Men-schen, die ihr Leben lang Alkohol trinken, sind unter Um-ständen einfach so gesund, dass sie dies ohne Schaden bis ins hohe Alter überstehen.

Maßnahmen zur Früherkennung und Vorsorge bedür-fen der vorurteilsfreien Überprüfung auf Nutzen und Schaden. Ein Malussystem bei Nichtteilnahme an Früher-keunungsuntersuchungen ist vor dem Hintergrund der Datenlage nicht akzeptabel. Zu Interventionen, die mög-licherweise mehr schaden als nutzen, darf niemand ge-zwungen werden. Dies gilt aber aufgrund der möglichen Fehl- und Überdiagnosen auch für Früherkennungsmaß-nahmen mit nachgewiesenem Nutzen. Ethische Leitlinien sehen eine umfassende, objektive und verständliche Infor-mation und eine informierte Entscheidung der möglichen Teilnehmer vor (so z.B. die aktuelle Fassung der Europäi-schen Leitlinien zum Mammographiescreening). Nicht-teilnahme ist daher aus ethischer Sicht explizit vorgesehen und darf nicht bestraft werden.

Von Früherkennungsuntersuchungen ist zu fordern:

- Die Programme müssen evidenzbasiert sein.
- Das Angebot muss qualitätsgesichert verfügbar sein.
- Eine umfassende, objektive und verständliche Infor-mation nach aktuellen wissenschaftlichen Kriterien zur Erstellung und Kommunikation solcher Informatio-nen muss angeboten werden.
- Eine informierte Entscheidung der Zielgruppe muss ermöglicht werden.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

1 Referententwurf eines Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs der GKV
M 2 GÖTZSCHE, P.C., NIELSEN, M.: Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4; Stand 12. Juli 2006
3 Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Mammographie-Screening in Deutschland – Abschlussbericht der Modellprojekte. Köln 2006; http://www.kooperationsgemeinschaft-mammographie.de/cms_upload/datenpool/3abschlussberichtmodellprojekte0611.pdf
4 SPELSBERG, A.: Welchen Nutzen hat das Screening, was erwarten Frauen von der Teilnahme. Vortrag anlässlich eines Expertengesprächs „Umsetzung des Mammographie-Screenings in Deutschland“, Deutscher Bundestag, 19. Okt. 2006
5 BADER, L. et al.: Z. Gastroenterol. 2002; **40**: 157-70
6 Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern für das Jahr 2004; http://Kvmz.arzt.de/aerzte/25/20/Qualitaetsberichte/Qualitaetsbericht_der_KVMV_2004.pdf
7 BOWLES, C.J.A. et al.: Gut 2004; **53**: 277-83
M 8 MOAYYEDI, P., ACHKAR, E.: Am. J. Gastroenterol. 2006; **101**: 380-4
9 KOCH, K. in: Untersuchungen zur Früherkennung, Stiftung Warentest, Berlin 2005, Seite 219-39
10 RAFFLE, A.E. et al.: BMJ 2003; **326**: 901-5
11 KATALINIC, A.: Krebs in Schleswig-Holstein. Band 5, Inzidenz und Mortalität im Jahr 2003. Institut für Krebsepidemiologie e.V., Lübeck 2005; zu finden unter: <http://www.krebsregister-sh.de>
M 12 KÖSTERS, J.P., GÖTZSCHE, P.C.: Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4; Stand 1. Febr. 2003
M 13 MILLER, E.R. et al.: Ann. Int. Med. 2005; **142**: 37-46
R 14 BÖNAA, K.H. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; **354**: 1578-88
R 15 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: JAMA 2002; **288**: 321-33
R 16 HOWARD, B.V. et al.: JAMA 2006; **295**: 655-66
R 17 PRENTICE, R.L. et al.: JAMA 2006; **295**: 629-42
R 18 BERESFORD, S.A.A. et al.: JAMA 2006; **295**: 643-54
R 19 JACKSON, R.D. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; **354**: 669-83
R 20 WACTAWSKI-WENDE, J. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; **354**: 684-96
21 MOZAFFARIAN, D., RIMM, E.B.: JAMA 2006; **296**: 1885-99
22 HOOPER, L. et al.: BMJ 2006; **332**: 752-60
23 NAIMI, T.S. et al.: Am. J. Prev. Med. 2005; **28**: 369-73

Inzidenz und Sterblichkeit nach Einführung des Gebärmutterhals-Screenings (PAPANICOLAOU- oder Pap-Test) stark zurückgegangen sind (vgl. S. 116).³ Erkrankten in Deutschland beispielsweise 1971 noch 35/100.000 Frauen an einem Zervixkarzinom, waren es 2001 12/100.000.⁴ Laut Robert Koch-Institut sollen im Jahr 2002 6.700 Neuerkrankungen registriert worden und etwa 1.700 Frauen verstorben sein.⁵

In nahezu allen invasiven Zervixkarzinomen lassen sich histologisch humane Papillomviren (HPV) nachweisen, mit etwa 70% am häufigsten die HPV-Typen 16 und 18.⁶ Seit den 80er Jahren gilt die Infektion mit onkogenen HPV-Typen als ursächlich (siehe Kasten Seite 118).¹ Mit ▼GARDASIL ist seit Oktober ein Impfstoff zur Prävention hochgradiger Dysplasien an Zervix und Vulva, des Zervixkarzinoms sowie äußerer Genitalwarzen (Condylomata acuminata) verfügbar, soweit diese durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 verursacht werden.⁷ Während in den USA die Zulassung auf Mädchen und Frauen zwischen 9 und 26 Jahren beschränkt ist,⁸ darf GARDASIL in Europa auch bei Jungen von 9 bis 15 Jahren angewendet werden.⁷ Die Neuerung ist nach dem Hepatitis-B-Impfstoff (HBVAXPRO u.a.)⁹ die zweite Vakzine, die vor einer Krebserkrankung schützen soll.

Ein US-amerikanisches Beraterkomitee empfiehlt die Immunisierung gegen HPV in erster Linie für 11- bis 12-Jährige, außerdem als Catch-up-Impfung für 13- bis 26-Jährige.¹⁰ In Australien wurde die Aufnahme in das nationale Impfprogramm wegen fehlender Langzeitdaten und des hohen Preises abgelehnt.¹¹ Die STIKO hat sich bislang nicht geäußert.

EIGENSCHAFTEN: GARDASIL enthält virusähnliche Partikel des Hauptkapsidproteins der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Diese Partikel rufen eine humorale Immunantwort hervor, enthalten aber keine virale DNA und sind daher nicht infektiös. Für eine Grundimmunisierung werden jeweils 0,5 ml an Tag 1 und nach 2 sowie nach 6 Monaten intramuskulär injiziert.⁷ Gleichzeitige Anwendung von GARDASIL und Hepatitis-B-Impfstoff beeinflusst zwar weder die Immunantwort auf den HPV-Impfstoff noch den Anteil der Personen, die eine als schützend angesehene Anti-HBs-Antikörper (AK)-Konzentration von mindestens 10 mIE/ml erreichen. Die geometrischen Mittelwerte der Anti-HBs-AK-Konzentrationen sind bei zeitgleicher Verabreichung jedoch niedriger. Die klinische Bedeutung ist unklar.⁷

KLINISCHE WIRKSAMKEIT: Von den vier zulassungsrelevanten klinischen Studien mit insgesamt knapp 21.000 Frauen unter anderem aus Europa, den USA und Südamerika sind lediglich zwei Phase-2-Studien^{12,13} vollständig veröffentlicht, davon eine mit einem „Prototyp“ von GARDASIL, der ausschließlich HPV-16-Partikel enthält. Die beiden entscheidenden Phase-3-Studien FUTURE* I und II liegen dagegen nur als Abstract vor. In allen vier Untersuchungen werden Frauen zwischen 16 und 23 (26) Jahren eingeschlossen, die zuvor maximal vier verschiedene Sexualpartner hatten. Im Mittel sind sie etwa 20 Jahre alt und hatten ihren ersten sexuellen Kontakt mit 16,7 Jahren. Mehr als die Hälfte nimmt hormonelle Kontrazeptiva ein.² Frauen mit früherer oder aktueller Infektion mit einem im Impfstoff enthaltenen HPV-Typ dürfen zwar an den Studien teilnehmen, gehen aber nicht in die primäre Analyse ein, soweit sie den entsprechenden Typ betrifft. In dieser werden nur Frauen ausgewertet, bei denen sich bis einen Monat nach der letzten Dosis keine Infektion mit HPV 6, 11, 16 und/oder 18 nachweisen lässt, die alle drei Impfungen erhalten und das Protokoll im Wesentlichen eingehalten haben (Per-Protokoll-Population, 64% bis 84%).² Insgesamt 73% werden bei Studienbeginn negativ für alle vier Typen getestet. Beide Phase-3-Studien laufen weiter, die im europäischen Beurteilungsbericht dargestellten Analysen erfolgen nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,4 bzw. 2,0 Jahren nach Abschluss der Grundimmunisierung.²

In Future I verhindert GARDASIL nach Per-Protokoll-Analyse HPV-6-, -11-, -16- bzw. -18-assoziierte Läsionen vollständig, und zwar sowohl an Vulva und Vagina (erster kombinierter primärer Endpunkt: Genitalwarzen und dysplastische Veränderungen aller Schweregrade sowie Karzinome;

* FUTURE = Female United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease

Neu auf dem Markt

▼HPV-IMPfstoff GARDASIL

Das Zervixkarzinom ist die zweithäufigste Krebstodesursache bei Frauen weltweit.² 80% der Erkrankungen treten in Entwicklungsländern auf, während in den Industrienationen