

**Expertenbrief Nr. 18 (aktualisierte Version vom August 2008)****Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek****HPV-IMPfung**

S. Heinzl, 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%, 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. So gesehen ist die Infektion häufig, das daraus resultierende Karzinom aber sehr selten.

Die virale Genese des Zervixkarzinoms legte 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 – 26jährigen Mädchen und Frauen, die noch nicht geimpft wurden. Am 15. November 2006 wurde Gardasil® 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 Zulassung steht Gardasil® seit Januar 2007 zur Verfügung und wird angewandt. Cervarix® ist in der EU zugelassen, in der Schweiz wurde die Zulassung noch nicht erteilt. Vom Bundesamt für Gesundheit 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 folgende Impfeempfehlungen erarbeitet, welche im Rahmen der Richtlinien und Empfehlungen Nr. 21 im Juni 2007 publiziert wurden: Die folgenden Empfehlungen der Schweizerischen Kommission für Impffragen (EKIF) und des Bundesamtes für Gesundheit 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 15-19 Jahren (während 5 Jahren)
2. Empfohlene ergänzende Impfung nach der Adoleszenz:
  - Empfehlung aufgrund der individuellen Situation
  - Alterslimite gemäss Zulassung des Impfstoffs (aktuell 26 Jahre)
  - Die Impfung der Knaben wird nicht empfohlen.

Mittlerweile wurde auch die Finanzierung, zumindest für die hauptbetroffenen jungen Frauen, geregelt. Verträge wurde zwischen der GDK (Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren) und santésuisse (Die Schweizer Krankenversicherer), wie auch zwischen der GDK und der Herstellerfirma Sanofi Pasteur MSD AG rückwirkend auf den 1. 1. 2008 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 Krankenpflegeverordnung wie folgt geändert (Neuer Art. 12a 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 15-19 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 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.

#### **Abgeltung:**

Die Impfung wird durch eine Pauschale, welche den Impfstoff sowie die Applikation und Material umfasst, abgegolten. Vom 1.1.2008 bis 30.6.2009 beträgt die Netto-Impfpauschale nach Abzug des Selbstbehalts gemäss Art. 4 des Tarifvertrags CHF 159.-- pro Impfung. Gegenüber Versicherern, welche dem Vertrag nicht beitreten, d.h. für welche keine Vereinbarung über die vereinfachte, pauschale Abrechnung via santésuisse auf der Basis der Versichertendaten der Aufsichtsbehörde besteht, wird die Pauschale nicht angewendet.

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. Bereits Infizierte profitieren von der Impfung nicht. Lediglich Frauen, welche nur mit einem der 4 Virentypen infiziert sind, können vom Impfschutz der anderen 3 Typen profitieren. Nicht sinnvoll wird zum heutigen Zeitpunkt die HPV-Testung zur Impfindikation erachtet, da auch hier keine ausreichend validierten Daten vorliegen.

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 den HPV-Typen 45 und 31 schützen (Kreuzreaktion).

Nachdem die HPV-Impfung in so vielen Ländern schon zugelassen und eingeführt ist, haben die Schweizer Behörden nachgezogen. GDK und santésuisse haben die Grundlagen für eine flächendeckende Einführung der HPV-Impfung geschaffen. Es ist zu hoffen, dass die mit der Durchführung beauftragten Kantone schnell mit der Einführung, vor allem in den Schulen, beginnen. Auch für die Praxen, welche natürlich eine ausführlichere Beratung anbieten können, müssen die Modalitäten (Einkauf, Verrechnung etc) baldmöglichst bekannt gegeben werden. Wie weit die Programme in den einzelnen Kantonen bereits implementiert sind, muss bei den entsprechenden Behörden erfragt werden.

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 Zervixabstrich, ändern darf. Bis Auswirkungen auf das Vorsorgeprogramm wirksam werden, werden noch einige Jahre vergehen.

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](http://www.bag.admin.ch)).

**Datum:** 27.08.2008

**Literatur:** bei den Autoren