

Zervixkarzinom: Impfen, screenen oder beides? | Teil 2

Melanie Filz und Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser stellen die Methoden zur Behandlung von potenziell bösartigen Zellveränderungen im Bereich der Zervix vor. Doch wie lässt sich einer bösartigen Gewebsveränderung vorbeugen? Eine Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) vom März 2007 besagt, dass generell alle Mädchen im Alter von zwölf bis 17 Jahren gegen HPV 16 und 18 geimpft werden sollten. Die Impfung ist prinzipiell eine mögliche Primärprävention für das Zervixkarzinom, kann aber eine Krebsfrüherkennungsuntersuchung derzeit nicht ersetzen

Foto: © Imago stock & people GmbH/Imagebroker/Schreier

In Deutschland werden jährlich zwischen 500.000 und eine Million auffällige zytologische Befunde (bei einer Gesamtheit von 16,5 Millionen Pap-Abstrichen) erhoben, aufgrund derer 150.000 Frauen einer das bösartige Gewebe zerstörenden (destruktiven) Behandlung zugeführt werden (Petry 2005). Und das, obwohl sich nach Angaben in der Literatur von 100 mittelschweren Dysplasien (PAP III/IIID) mehr als 95 nicht zu einem Tumor weiterentwickeln. Da aber eine Vorhersage der Zellentwicklung im Einzelfall nicht möglich ist, raten Ärzte bei zytologischen Auffälligkeiten in aller Regel zu Folgeuntersuchungen und zu therapeutischen Interventionen. Auch die Frage nach der physischen und psychischen Gesundheit der unter-

suchten Frauen stellt einen wichtigen Faktor bezüglich der Frage der Nutzen-/Schaden-Abwägung dar.

Methoden der Behandlung

Die Behandlung von Gewebsveränderungen im Bereich der Zervix, die mit einem statistisch erhöhten Risiko für eine bösartige Entartung einhergehen (Präkanzerosen), besteht in der Zerstörung beziehungsweise im Herausschneiden der gesamten veränderten Gewebezone, nicht nur der spezifischen präkanzerösen Anteile. 80 bis 95 Prozent der so therapierten Fälle bleiben rezidivfrei. Zu den zerstörenden Verfahren gehören:

- Laser-Vaporisation (Verdampfung des erkrankten Gewebes durch Laser)
- Kryotherapie (Vereisungsbehandlung)
- Elektrokauterisierung (Gewebezerstörung durch Hitze).

Als nachteilig gilt an diesen Verfahren, dass die Zerstörung des betroffenen Gewebes eine nachfolgende histologische Untersuchung behindert – von Vorteil ist, dass eine geringere Anzahl von Nebenwirkungen und eine ambulante Durchführbarkeit der Eingriffe gegeben ist.

Als Verfahren steht für die Behandlung von Präkanzerosen die Konisation, eine Gewebekegel-Exzision aus dem Muttermund und dem Gebärmutterhals, zur Verfügung. Dieser Eingriff kann als Exzision per:

Auffälliger zytologischer Befund nach Abstrich vom Gebärmutterhals: Hier besteht ein Verdacht auf eine HPV-Infektion

- Skalpell
- Laser oder
- elektrischer Schlinge

in Voll- oder Teilnarkose, ambulant und stationär erfolgen. Üblicherweise wird dieser Eingriff als nebenwirkungsarm dargestellt, was jedoch nicht der Datenlage entspricht, wie die Tabelle auf Seite 61 zeigt. Mögliche Komplikationen, deren Zahl auf zwei bis fünf Prozent geschätzt wird, können sein: Blutungen, Verletzungen der Blase oder des Mastdarms, aber auch Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburtlichkeit oder vorzeitiger Blasensprung (Kyrgiou et al. 2006).

Zur Ablation mit Laser sind die Ergebnisse weniger einheitlich. Nach einer aktuellen Analyse aus Finnland ist jedoch sowohl nach Konisation als auch nach Ablation das Risiko für Frühgeburten, einschließlich für ein Gestationsalter unter 28 Wochen, um das Doppelte erhöht (Jakobsson et al. 2007).

Die Tiefe des entnommenen Gewebekonus scheint für die Risikoerhöhung (mit-)verantwortlich zu sein (Kyrgiou et al. 2006). Folgen für die Mutter durch die Risikoschwangerschaft sind denkbar, aber im Kontext mit dem Screening nicht untersucht. Vorstellbar wären Auswirkungen auf die Knochengesundheit der Mutter durch verordnete Bettruhe oder psychologische Auswirkungen.

Als weitere therapeutische Interventionen werden auch Hysterektomien durchgeführt. Nach Auswertungen der DRG wurden deutschlandweit im Jahr 2006 etwa 100.000 „benigne“ Hysterektomien durchgeführt. Dies bedeutet, dass etwa 240 von 100.000 Frauen pro Jahr eine „benigne“ Hysterektomie erhalten – sechs davon aufgrund von präkanzerösen Veränderungen. Die Quote an Organverletzungen bei diesem Eingriff wird auf etwa ein Prozent geschätzt (BOS 2006).

Das Screeningprogramm

Der Rückgang der Zervixkarzinomhäufigkeit seit den 1970er Jahren wird üblicherweise mit der Einführung der Screeninguntersuchung begründet, eine deutliche Abnahme der Erkrankungshäufigkeit war jedoch schon vor der Einführung des Screenings zu sehen (Becker 2003).

Da bei der Zervixkarzinom-Früherkennungsuntersuchung hauptsächlich gesunde Frauen gescreent werden, müssen mögliche negative Auswirkungen der Untersuchung mit bedacht werden. Als eine Schwierigkeit gilt die Übermittlung des Testresultates, denn ein positives Testresultat impliziert nicht zwangsläufig eine Krebsdiagnose, ein negatives Testresultat hingegen bedeutet auch nicht, dass keinerlei Risiko für eine Erkrankung besteht. Oftmals führen falsch-positive Screeningergebnisse zu unnötigen Interventionen, die sowohl für die Person als auch für das Gesundheitssystem zu Belastungen führen. Falsch-negative Screeningergebnisse hingegen wiegen die Patientinnen

in falscher Sicherheit (IARC 2005). Die therapeutischen Interventionen bei falsch-positiven Befunden können zu Behandlungskomplikationen führen. Auch sind Auswirkungen zufällig erhobener Befunde zu bedenken, die ohne diese Untersuchung unentdeckt und ohne jegliche Folgen geblieben wären. Als Beispiel kann hier die Entdeckung einer präkanzerösen Veränderung in Form von CIN2 dienen, die laut Leitlinienvorgabe (DGK 1999) nach einem Jahr Persistenz therapiert werden sollte. Ohne die Screeninguntersuchung wäre diese Veränderung wahrscheinlich nie aufgefallen und mit hoher Wahrscheinlichkeit ohne jegliche therapeutische Intervention ausgeheilt.

Die HPV-Vakzinierung

Seit mehreren Monaten steht die Option zur primären Prävention des Zervixkarzinoms durch eine Impfung gegen die Infektion mit den Hochrisiko-Typen HPV 16 und 18 zur Verfügung. Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) hat im März 2007 die generelle Impfung aller Mädchen im Alter von zwölf bis 17 Jahren gegen HPV 16 und 18 empfohlen. Aufgrund dieser Empfehlung wurde die HPV-Impfung für Mädchen dieser Altersgruppe in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland aufgenommen. Eine Impfung mit drei Dosen sollte laut Empfehlung des RKI vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Die genaue Dauer der Immunität nach Verabreichung aller Impfstoffdosen ist derzeit noch nicht bekannt. Allerdings konnten in verschiedenen Untersuchungen stabile Antikörpertiter nach drei Dosen der Impfung für etwa fünf Jahre nachgewiesen werden (Robert Koch-Institut 2007).

BROSCHÜRE

„Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs und HPV-Impfung – Informationen und Erfahrungen – Eine Entscheidungshilfe“, Herausgeber: Nationales Netzwerk Frauen und Gesundheit, 54 Seiten. Die Broschüre kann als kostenloses Einzelexemplar bestellt werden bei:

Nationales Netzwerk für Frauen und Gesundheit

c/o Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen e.V., Fenskekweg 2, 30165 Hannover
versehen mit einem frankierten DIN A-5-Rückumschlag (0,77 Euro), eigener Anschrift und dem Hinweis „Büchersendung“.

Kostenlose Exemplare können angefordert werden bei den Geschäftsstellen der Barmer Ersatzkasse und den Geschäftsstellen der Techniker Krankenkasse. Die Broschüre steht auch als PDF-Datei im Internet zur Verfügung: www.nationales-netzwerk-frauengesundheit.de.

Schwangerschaftskomplikationen*	Frauen mit Konisation	Frauen ohne Konisation
Frühgeburt	11–14 von 100 Frauen	5–10 von 100 Frauen
Niedriges Geburtsgewicht	7–12 von 100 Neugeborenen	6–7 von 100 Neugeborenen
Vorzeitiger Blasensprung	5–15 von 100 Frauen	2–3 von 100 Frauen
Neugeborene auf Intensivstation	14 von 100 Neugeborenen	11 von 100 Neugeborenen
Perinataler Tod	1–6 von 100 Neugeborenen	1 und weniger von 100 Neugeborenen

*Schätzwerte für eine gemeinsame Auswertung für Messer-, Schlingen- und Laser-Konisation; die Komplikationen zwischen den Konisationsmethoden waren vergleichbar

Tabelle: Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen ohne und mit Konisation vor der Schwangerschaft (nach Kyrgiou et al. 2006)

In Deutschland sind derzeit zwei Impfstoffe gegen humane Papillomaviren verfügbar: CERVARIX (GlaxoSmithKline), der gegen eine Infektion durch die kanzerogenen HPV-Typen 16 und 18 schützt, und GARDASIL (Sanofi-Pasteur MSD), der zusätzlich hierzu vor den HPV-Typen 6 und 11 schützt, welche nicht als kanzerogen gelten, aber hauptsächlich verantwortlich sind für die Bildung von Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) (Arzneitelegramm 2007).

Diese Impfstoffe rufen bei den geimpften Mädchen und Frauen verstärkte Immunantworten hervor, welche primäre HPV-Infektionen und die Entwicklung von präkanzerösen Veränderungen verhindern sollen. Nach erfolgter Impfung lassen sich deutlich stärkere humorale Immunantworten nachweisen, als dies nach einer natürlichen HPV-Infektion der Fall ist (EMEA 2007).

In den bisher vorliegenden Arbeiten zeigte sich, dass die Impfung den natürlichen Verlauf einer bereits bestehenden Infektion oder Dysplasie, assoziiert mit den entsprechenden HP-Viren, nicht beeinflusst. Die Empfehlung der STIKO

ist kürzlich unter massive Kritik geraten. Der potenzielle Nutzen ist vermutlich zu hoch eingeschätzt worden. Die STIKO wurde aufgefordert, die Studiendaten nochmals zu analysieren und die Daten zu aktualisieren.

Auffrischungsimpfung?

Die Frage der Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung bleibt bislang ungeklärt. Ebenfalls ungeklärt bleibt, ob auch eine Immunisierung von Jungen zur Verhinderung der Infektion bei Frauen sinnvoll ist.

Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) hat 2008 bezüglich der Implementierung der HPV-Impfung eine Anleitung publiziert, nach der jedes Land aufgerufen ist, zu prüfen, ob und unter welchen Bedingungen eine HPV-Impfung eingeführt werden soll. Aus Österreich liegt zu diesem Thema ein aktueller Bericht des Health Technology Assessment (HTA-Bericht) zu den ökonomischen Auswirkungen der Implementierung

LITERATUR

Becker, N.: Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 129: 691–702 (2003)

Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS): BQS-Qualitätsreport 2006 – Gynäkologische Operationen http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2006/ergebnisse/leistungsbe-reiche/gyn_op/gyn_op.pdf/view

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)/Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms (erstellt: 12/1999; Verlängerung bis 09/2008)

EMEA (European Medicines Agency): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) CERVARIX – Scientific Discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-en6.pdf> (2007)

European Centre for Disease Prevention and Control: Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm. Januar ecdc.europa.eu (2008)

European Medicines Agency (EMEA): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) GARDASIL – Scientific Discussion

Frank, W. et al.: PAP-Test zum Screening auf Zervixkarzinom (DAHTA@DIMDI) (Hrsg.) Köln (2005)

FUTURE I Study Group (Garland, S. M. et al.): Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *NEJM.* 356 (19): 1928–1943 (2007)

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Teilbericht Früherkennung des Zervixkarzinoms, hier: – neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings/Qualitätssicherung. Siegburg. 12.5. (2007)

HPV-Impfstoff Gardasil: Nutzen zu hoch eingeschätzt? *arznei-telegramm.* 38 (6): 57–59 (2007)

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf>

International Agency for Research on Cancer (IARC): Handbooks of Cancer Prevention. Volume 10 – Cervix Cancer Screening. IARC Press. Lyon (2005)

Jakobsson, M.; Gissler, M.; Sainio, S.; Paavonen, J., Tapper, A. M.: Preterm Delivery After Surgical Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology.* 109: 309–13 (2007)

Kyrgiou, M.; Koliopoulos, G.; Martin-Hirsch, P.; Arbyn, M.; Prendiville, W.; Paraskevaidis, E.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 367 (9509): 489–498 (2006)

Paavonen, J. et al.: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 369 (9580): 2161–2170 (2007)

Petry, K. U.: Zitiert in: Deutsches Ärzteblatt: Zervixkarzinom-Früherkennung: Bilanz muss besser werden. 102: 49: A3392–3394 (2005)

Robert-Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin 12/2007: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung http://www.rki.de/dn_048/nn_264978/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/12__07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/12__07.pdf

Zechmeister, I. et al.: Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. HTA-Projektbericht 9 (2007)

Zweiter HPV-Impfstoff Cervarix: *arznei-telegramm.* 38: 101–103 (2007)

der HPV-Impfung vor (Zechmeister et al. 2007). Diese Berechnungen zeigten, dass bei Einführung der HPV-Impfung unter den aktuellen Screeningbedingungen bis zum Jahr 2060 die Zervixkarzinom-Erkrankungsrate um maximal zehn Prozent – das heißt statt 15 von 100.000 Frauen pro Jahr würden etwa 14 von 100.000 Frauen pro Jahr erkranken –, die Zervixkarzinom-Sterblichkeit um elf bis 13 Prozent abnehmen. Das heißt, dass statt drei von 100.000 Frauen pro Jahr zwei bis drei von 100.000 Frauen pro Jahr versterben würden. Die durch die Impfung entstehenden Zusatzkosten sind allerdings erheblich. Dennoch geben die Autoren keine klaren Empfehlungen zum weiteren Vorgehen bezüglich der Einführung einer HPV-Impfung.

Da es in Österreich keinen gesellschaftlich festgelegten Grenzwert für ein akzeptables Kosteneffektivitätsverhältnis gibt, bleibt es den politischen Entscheidungsträgern überlassen, die errechneten Ergebnisse zu bewerten und sie mit anderen Faktoren wie Zielgruppe, Anzahl betroffener Personen, Letalität der Erkrankung oder Opportunitätskosten abzuwägen und somit bezüglich der Implementierung der HPV-Impfung zu entscheiden.

Zusammenfassung

Aufgrund der Ausführungen lässt sich sagen, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Zervixkarzinom-Screenings für Deutschland nur mit großer Unsicherheit abgeschätzt werden kann. Nach Datenlage scheinen durch das Screening mehr Frauen einen Schaden zu erleiden, als einen Nutzen zu haben. Diesbezüglich müssten umgehend weitere Untersuchungen initiiert werden.

Die HPV-Impfung stellt prinzipiell eine mögliche Primärprävention für einen Teil der Zervixkarzinome dar, kann aber, da sie nicht gegen alle kanzerogenen HP-Viren immunisiert, die Krebsfrüherkennungsuntersuchung derzeit nicht ersetzen. Zu den Auswirkungen der HPV-Impfung gibt es bisher noch keine aussagekräftigen Langzeituntersuchungen. Die genaue Dauer der Immunität nach Verabreichung aller Impfstoffdosen ist derzeit noch nicht bekannt.

An unerwünschten Wirkungen wird hauptsächlich über Lokalreaktionen, Schmerzen, Schwellungen und Rötungen berichtet. Aber auch Müdigkeit, Gelenk- und Kopfschmerzen treten im Zusammenhang mit der

DIE AUTORINNEN

Melanie Filz ist Arzthelferin. Seit 2005 ist sie Studentin für das Oberstufenlehramt Berufliche Bildung in der Fachrichtung Gesundheit und Deutsch an der Universität Hamburg.

Kontakt: melaniefilz@aol.com

Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser ist Fachärztin für Innere Medizin und Endokrinologie. Sie hat sich habilitiert in der Inneren Medizin mit dem Schwerpunkt Gesundheitserziehung. Seit 1996 hat sie eine Professur für Gesundheit an der Universität Hamburg.

Kontakt: Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de

Impfung vermehrt auf (EMEA 2006, Paavonen et al. 2007, EMEA 2007, FUTURE I Study Group 2007).

Aus anderen Ländern wird immer wieder über schwere Nebenwirkungen der Impfungen berichtet. So wurden in den USA durch eine Verbraucher-schutzorganisation 1.637 Spontanberichte über mögliche unerwünschte Wirkungen der Impfung im Internet veröffentlicht, die unter anderem über schwerwiegende Erkrankungen wie Krampfanfälle, Fazialislähmungen, Guillain-Barré-Syndrome oder gar drei Todesfälle berichten. Laut des amerikanischen Center of Disease Control and Prevention sind diese Todesfälle jedoch nicht auf die Impfungen zurückzuführen.

Auch aus Australien kommen Berichte über Übelkeit, Schwindel, Ohnmacht und vorübergehende Lähmungserscheinungen, die von ÄrztInnen und Behörden als Reaktion auf die Impfung, nicht auf den Impfstoff interpretiert werden (Arzneitelegramm 2007).

Eine ausführliche Erörterung des Themas Zervixkarzinom-Screening der Autorinnen ist im Frühjahr 2008 im arznei-telegramm (Mühlhauser & Filz 2008) erschienen.