

## **Antwort**

### **der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Harald Terpe, Birgitt Bender, Elisabeth Scharfenberg, weiterer Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN  
– Drucksache 16/8990 –**

### **Patientensicherheit in Deutschland bei Impfungen gegen HPV-Infektionen**

#### Vorbemerkung der Fragesteller

Ende 2006 wurde ein Impfstoff gegen vier Subtypen des Humanen Papilloma-Virus (HPV), die für die Mehrheit der Gebärmutterhalskrebskrankungen verantwortlich gemacht werden, in Deutschland zugelassen. Zu diesem Zeitpunkt waren die beiden Hauptstudien zur Wirksamkeit des Impfstoffes noch nicht abgeschlossen. Im Sommer 2007 folgte die Zulassung eines zweiten Impfstoffes. Bereits im Frühjahr 2007 – wenige Monate nach Zulassung des ersten Impfstoffes – sprach die Ständige Impfkommission eine Empfehlung zur generellen Impfung von Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren aus.

Im Sommer verstarb in Deutschland ein 17-jähriges Mädchen völlig unerwartet, nachdem sie eine solche Impfung erhalten hatte. Im Oktober 2007 wurde ein ähnlicher Fall aus Österreich berichtet. Die Ursachen für beide Todesfälle konnten bis heute nicht aufgeklärt werden.

#### Vorbemerkung der Bundesregierung

Am 20. September 2006 wurde einem Impfstoff mit dem Handelsnamen Gardasil bzw. Silgard gegen vier Subtypen des HPV, die für die Mehrheit der Gebärmutterhalskrebskrankungen verantwortlich gemacht werden, nach Beratung im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung durch die Europäische Kommission erteilt. Ein weiterer Impfstoff gegen zwei HPV-Subtypen mit dem Handelsnamen Cervarix erhielt im September 2007 die Zulassung der EU-Kommission.

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Gardasil waren zwei klinische Studien über vier Jahre mit zusammen 3 000 Teilnehmerinnen erfolgreich abgeschlossen worden, die die Sicherheit und die Wirksamkeit der Impfung belegen; zwei weitere Studien mit insgesamt ca. 15 000 Teilnehmerinnen liefen zu diesem Zeitpunkt seit zwei Jahren. Die Ständige Impfkommission (STIKO) sprach ihre

Empfehlung zur HPV-Impfung von 12- bis 17-jährigen Mädchen unter anderem auf Basis dieser überzeugenden klinischen Datenlage und vor dem Hintergrund epidemiologischer Daten aus.

Im Rahmen der Spontanerfassung von Verdachtsfällen zu Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen wurde das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) über den plötzlichen und unerwarteten Tod einer 17-jährigen Frau aus Deutschland unterrichtet, die am Vortag die zweite Injektion des HPV-Impfstoffes Gardasil erhalten hatte. Außerdem gibt es einen Bericht über einen Todesfall ca. drei Wochen nach einer HPV-Impfung mit Gardasil aus Österreich. Bei beiden Todesfällen konnte trotz intensiver gerichtsmedizinischer Untersuchungen kein ursächlicher Zusammenhang mit der Gardasil-Impfung festgestellt werden. Die für Arzneimittelsicherheit zuständigen deutschen, österreichischen und europäischen Behörden beurteilen das Nutzen-Risiko-Verhältnis der HPV-Impfung weiterhin positiv.

1. a) Auf welcher wissenschaftlichen Grundlage erfolgte die Zulassung der HPV-Impfstoffe Gardasil und Cervarix durch das Paul-Ehrlich-Institut?

Die Zulassung der HPV-Impfstoffe Gardasil und Cervarix erfolgte nicht durch das PEI, sondern im Zuge eines zentralisierten Verfahrens für alle europäischen Staaten durch die EU-Kommission nach positiver Bewertung durch den CHMP der EMEA, in dem das PEI vertreten ist.

Die wissenschaftliche Basis zur Zulassung eines Impfstoffes umfasst unter anderem eine ausführliche und nachvollziehbare Darstellung des gesamten Herstellungsprozesses, genaue Spezifikationen und Nachweismethoden für Zwischenprodukte und Bestandteile des Endproduktes (Nachweis von Qualität und State-of-the-Art-Herstellung) sowie umfassende Dossiers zu nichtklinischen und klinischen Studien einschließlich Dokumentation der vorgeschriebenen Tierversuche, Pharmakologie, Toxikologie, Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit.

Die Entwicklung neuartiger Impfstoffe basiert immer auf einem umfangreichen klinischen Studienprogramm zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit, das entsprechend den gesetzlichen Vorgaben auch die Untersuchung von Prototypen (wie z. B. Einzelkomponenten) und Dosisfindungsstudien einschließt. Zu einer Abschätzung der Sicherheit wird ein neuer Impfstoff zunächst an einer kleinen Gruppe gesunder Erwachsener geprüft, bevor eine klinische Studie zum Nachweis der Wirksamkeit an einer größeren Zielpopulation durchgeführt wird. Die Daten aller durchgeführten Studien müssen zur Zulassung vorgelegt und bei der Nutzen-Risiko-Bewertung eines Impfstoffes berücksichtigt werden.

Die klinische Wirksamkeit von HPV-Impfstoffen wurde in placebokontrollierten Studien untersucht. In diesen Studien wurde als klinischer Endpunkt (klinische Beobachtung, an die der Nachweis der Impfstoffwirksamkeit geknüpft wurde) der Nachweis von hochgradigen Dysplasien der Zervixschleimhaut (CIN 2/3, CIN = cervical intraepithelial neoplasia), die eine Vorstufe des Zervixkarzinoms darstellen, entsprechend den Empfehlungen eines Expertengremiums der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegt. Weitere Endpunkte waren hochgradige Dysplasien der Vulva- und der Vaginalschleimhaut. Grundlage dieser Empfehlung ist das Wissen, dass die hochgradigen Dysplasien, die sich meist zwei bis sechs Jahre nach HPV-Infektion entwickeln, einem Karzinom vorausgehen und, sobald sie erkannt werden, ein medizinisches Eingreifen erfordern. Es ist daher ethisch nicht vertretbar, das Auftreten eines Karzinoms als Endpunkt für eine klinische Studie zu wählen, deswegen bis zu dessen Auftreten abzuwarten und deswegen Frauen mit einer hochgradigen Dysplasie eine Therapie vorzuenthalten. Außerdem beträgt der Zeitraum zwischen einer HPV-

Infektion und der Entstehung eines Karzinoms der Zervix, Vulva oder Vagina in der Regel zehn bis 20 Jahre. Kontrollierte klinische Studien über einen derartig langen Zeitraum sind wegen der Schwierigkeit, Kontakt mit den Studienteilnehmern aufrechtzuerhalten, praktisch nicht durchführbar.

Neben der klinischen Wirksamkeit (Nachweis des Ausbleibens von hochgradigen Dysplasien) wurde außerdem untersucht, ob durch die Impfung persistierende, mehr als ein Jahr andauernde HPV-Infektionen verhindert werden können, die ursächlich für die Entstehung der Dysplasien und letztendlich von Karzinomen der Zervix, Vulva oder Vagina sind (in über 99,7 Prozent der Zervixkarzinome kann HPV-DNA nachgewiesen werden).

Zur Verträglichkeit der Impfstoffe siehe Antwort zu Frage 1c.

Gardasil:

Der Nachweis der klinischen Wirksamkeit von Gardasil wurde in vier placebo-kontrollierten Studien untersucht. Zum Zeitpunkt der Zulassungseinreichung waren zwei dieser Studien (Phase IIb) zur klinischen Wirksamkeit beendet. In der einen wurde ein Prototyp-Impfstoff (nur gegen HPV-16 gerichtet) untersucht, die zweite Studie war eine Dosisfindungsstudie. In diesen sich über vier Jahre erstreckenden Studien mit mehr als 3 000 Teilnehmerinnen konnte gezeigt werden, dass die Impfung vor einer anhaltenden Infektion mit den jeweils relevanten HPV-Typen schützt. Die HPV-Infektion ist aber notwendige Voraussetzung für eine Entstehung von Dysplasien und letztendlich Tumoren. Die beiden Studien belegten einen Schutz gegen das Entstehen von Dysplasien.

In zwei Hauptstudien (FUTURE I und II, beide Phase III) werden ca. 15 000 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren mit der endgültigen Impfstoffformulierung untersucht. Zur Zulassung wurden die bereits vorab geplanten Interimsberichte über die Ergebnisse 24 Monate nach Impfung vorgelegt. Bereits nach diesem kurzen Beobachtungszeitraum konnte eine klinische Wirksamkeit von 100 Prozent nachgewiesen werden mit 40 Fällen hochgradiger Dysplasien der Zervix (CIN 2/3) in der Placebogruppe und keinem einzigen Fall in der Impfstoffgruppe. Auch gegenüber den hochgradigen Dysplasien der Vulva wurde eine 100-prozentige Wirksamkeit der Impfung gezeigt. Bei den vaginalen Dysplasien konnte keine statistisch belegte Wirksamkeit gezeigt werden, weil zu wenige Fälle in der Placebogruppe aufgetreten waren. Bei allen Patientinnen mit einer hochgradigen Dysplasie (Placebogruppe) wurde entweder eine Infektion mit HPV-16 oder mit HPV-18 nachgewiesen.

Die Bewertung aller vier Studien überzeugte den CHMP der EMEA von der Wirksamkeit des Impfstoffes. Ein Abwarten der endgültigen Studienergebnisse hätte vermeidbare HPV-Infektionen in der notwendigen Kontrollgruppe und in der Zielgruppe für die Impfungen und damit das bewusste Inkaufnehmen von Tumoren bedeutet. Die Zulassung von Gardasil zu diesem Zeitpunkt ist daher wissenschaftlich begründet und nachvollziehbar.

Die abschließenden Studienberichte werden demnächst bei der EMEA eingereicht. Weiterhin sollen zusätzliche Studienergebnisse zur möglichen Kreuzprotektivität des Impfstoffes gegenüber anderen HPV-Typen, die nicht im Impfstoff enthalten sind, eingereicht und entsprechend bewertet werden.

Die Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit wurden bei 16- bis 26-jährigen Frauen durchgeführt, da in dieser Altersgruppe die höchste Infektionsrate mit HPV auftritt. HPV-Infektionen werden sexuell übertragen. Da in Europa Mädchen in der Regel den ersten Sexualkontakt im Alter von 15 bis 16 Jahren haben, ist eine Impfung vor diesem Zeitpunkt anzustreben. Aus diesem Grund wurden Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit sowie Studien zur Kapazität von Gardasil, eine Antikörperantwort auszulösen, bei Jugendlichen im Alter

von zehn bis 15 Jahren durchgeführt. Da Antikörper die Erstinfektion mit HPV verhindern, geben die Antikörpertiter nach Impfung Hinweise auf die Wirksamkeit von Gardasil. Die Untersuchung der Antikörpertiter nach Impfung belegt, dass in der Gruppe der zehn- bis 15-Jährigen (1 837 Jungen und Mädchen) sogar höhere Antikörpertiter hervorgerufen werden als in der Gruppe der 16- bis 26-Jährigen. Die Antikörpertiter waren über den bisher untersuchten Zeitraum von zwei Jahren stabil. Diese Studien sind Grundlage für die Empfehlungen, Mädchen ab dem Alter von zwölf Jahren zu impfen.

Cervarix:

Die Wirksamkeit von Cervarix wurde in zwei kontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Phase-II- und -III-Studien mit insgesamt 19 778 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren untersucht. Als Kontrollsubstanzen wurden entweder eine Formulierung mit Aluminiumhydroxid oder Hepatitis-A-Impfstoff verabreicht.

Die Phase-II-Studie (Studie 001/007) schloss nur „naive“ Frauen ein (d. h. Frauen, die erstens DNA-negativ für die onkogenen HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 waren, die zweitens seronegativ für HPV-16 und HPV-18 waren und die drittens einen normalen zytologischen Befund hatten). Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Verhinderung von Neuinfektionen mit HPV-16 und/oder HPV-18. Als zusätzlicher Endpunkt für die Wirksamkeit wurde die persistierende Infektion über einen Zeitraum von zwölf Monaten untersucht.

In der Studie 001 gab es in der Kontrollgruppe mit Aluminiumhydroxid fünf Fälle einer persistierenden HPV-16/18-Infektion und einen Fall in der Impfstoffgruppe. In der Folgestudie HPV-007 betrug die Wirksamkeit von Cervarix gegen persistierende HPV-16/18-Infektionen 100 Prozent (14 vs. 0 Infektionen).

In die Phase-III-Studie (Studie 008) wurden Frauen aufgenommen, ohne dass vorher bestimmt wurde, ob eine HPV-Infektion vorliegt, d. h. unabhängig von der bestehenden Zytologie und vom serologischen HPV-Status bzw. vom HPV-DNA-Status. Dies entspricht dem klinischen Alltag, da vor einer HPV-Impfung routinemäßig keine Untersuchungen zur Zytologie oder Serologie gemacht werden. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit waren mit HPV-16 und/oder HPV-18 assoziierte CIN2+-Läsionen. Zu den sekundären Endpunkten zählte eine persistierende Infektion über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Bezüglich des primären Endpunkts, den CIN 2+-Veränderungen durch HPV-16- oder -18-Infektionen bei zu Studienbeginn noch nicht mit diesen HPV-Typen infizierten Frauen, fand sich nach 15 Monaten eine Wirksamkeit von 90,4 Prozent (2 Fälle in der Cervarix-Gruppe gegenüber 20 Fällen in der Kontrollgruppe). Bei den beiden Fällen in der Cervarix-Gruppe und einem Fall in der Kontrollgruppe fanden sich jedoch mehrere onkogene HPV-Typen, die nicht im Impfstoff enthalten sind und vermutlich für die Läsion verantwortlich sind. Auf Grundlage dieser Fallzuteilung ist keine der CIN 2+-Läsionen in der Cervarix-Gruppe durch HPV-16/-18 verursacht, die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen diese Stämme liegt demnach bei 100 Prozent.

Die Sicherheit und Verträglichkeit, aber auch die Immunogenität wurden bei insgesamt 16 142 gesunden Mädchen und Frauen im Alter von zehn bis 55 Jahren untersucht (HPV-Studien -003, -004, -005, -001, -007, -008, -012, -013, -014, -015 und -016). Die Studien wurden in Europa, aber auch in Asien und Amerika durchgeführt. Davon waren ca. 1 200 Mädchen im Alter von 10 bis 14 Jahren, nämlich 143 Teilnehmerinnen aus der Studie HPV-012 und 1 035 aus der HPV-013-Studie.

- b) Warum erfolgte die Zulassung des Impfstoffes Gardasil bereits vor Abschluss der Phase-III-Studien?

Zum Zeitpunkt der Zulassungseinreichung von Gardasil waren, wie in der Antwort zu Frage 1a ausgeführt, bereits zwei Studien (Phase IIb) zur klinischen Wirksamkeit mit zusammen mehr als 3 000 Teilnehmerinnen erfolgreich beendet. Darüber hinaus lagen die Interimsberichte der beiden Hauptstudien mit überzeugenden Ergebnissen vor. Die Zulassung von Gardasil auch ohne abgeschlossene Phase-III-Studien ist insoweit nachvollziehbar.

- c) Wie beurteilt die Bundesregierung die Aussage, die Zulassung des Impfstoffes sei möglicherweise zu schnell ohne ausreichende Datenlage (so Prof. Gerd Glaeske, Frankfurter Rundschau vom 1. Februar 2008 und ÄRZTE ZEITUNG vom 28. Februar 2008) erfolgt?

Professor Gerd Glaeske äußert in dem Interview insbesondere Bedenken zu den folgenden Aspekten:

1. Die Einführung der HPV-Impfstoffe sei verfrüht erfolgt aufgrund eines massiven Drucks der pharmazeutischen Industrie und nicht basierend auf einer soliden wissenschaftlichen Datenlage.
2. Die klinische Datenlage sei unzureichend – die HPV-Impfstoffe seien nicht ausreichend auf ihre Verträglichkeit hin geprüft worden.
3. Die Anwendungsbeobachtung der HPV-Impfstoffe sei nicht sichergestellt.
4. HPV-Impfstoffe würden zur Vernachlässigung von Schutzmaßnahmen und damit zur Verbreitung von Geschlechtskrankheiten führen.
5. HPV-Impfstoffe werden gynäkologische Früherkennungsuntersuchungen nicht ersetzen können.

Zu Nummer 1

Die Zulassung der HPV-Impfstoffe erfolgte in den Jahren 2006 (Gardasil, Sanofi Pasteur MSD) und 2007 (Cervarix, GSK). Beide Impfstoffe wurden, wie in der Antwort zu Frage 1a dargestellt, in zentralen Zulassungsverfahren geprüft und am Ende per Konsensus von allen EU-Mitgliedstaaten als zulassungswürdig bewertet. Die Dauer der Zulassungsverfahren unterschied sich nicht vom Mittel der Verfahrenslängen anderer Impfstoffzulassungen.

Vor der Einreichung der Zulassungsunterlagen haben beide Hersteller um wissenschaftliche Beratung zum pharmazeutischen und klinischen Entwicklungsprogramm bei den zuständigen nationalen Behörden, u. a. dem PEI, und bei der EMA gebeten. Im Rahmen dieser über mehrere Jahre währenden Konsultationen wurden insbesondere die klinischen Endpunkte zur Bestimmung der Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe festgelegt.

Die zuständigen Behörden haben zu keiner Zeit einen Druck seitens der pharmazeutischen Industrie wahrgenommen, das Prüfverfahren für die HPV-Impfstoffe zu verkürzen. Keiner der Hersteller hat die rechtliche Möglichkeit in Anspruch genommen, einen Antrag auf beschleunigte Zulassung seines HPV-Impfstoffes zu stellen.

Zu Nummer 2

Beide HPV-Impfstoffe wurden bei jeweils etwa 20 000 Mädchen und Frauen überprüft. Nachdem die Wirksamkeit der in den Impfstoffen enthaltenen Komponenten unbestritten ist, steht immer wieder deren Verträglichkeit im Mittelpunkt. Hierzu ist anzumerken, dass die Datenbasis zur Verträglichkeit beider HPV-Impfstoffe weit über das Maß hinausgeht, was normalerweise für Impfstoffe gefordert wird. Die Leitfäden für Impfstoffe schreiben vor, dass Verträglich-

lichkeitsstudien so dimensioniert sein müssen, dass Nebenwirkungen im 0,1-Prozent-Bereich erkannt werden können. Dazu sind in der Regel 3 000 Probanden notwendig. Die Studien zur Verträglichkeit von Gardasil und Cervarix umfassten jeweils sechsmal mehr Probanden als gefordert.

Zu Nummer 3

Kontrollierte klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Impfstoffen (und anderen Arzneimitteln) erlauben immer nur eine Abschätzung, niemals aber eine präzise Beschreibung des Nutzens und aller möglichen Risiken. Je größer klinische Studien dimensioniert sind, umso genauer kann eine Nutzen-Risiko-Beschreibung zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels erfolgen.

Risikosignale, die sich aus klinischen Studien ergeben, deren kausaler Zusammenhang mit der Verabreichung eines Arzneimittels aber nicht hergestellt werden kann, werden in Pharmakovigilanzplänen und Risikominimierungsplänen, die mit der Zulassung genehmigt werden müssen, zusammengefasst. Daraus ergibt sich für die Zulassungsinhaber und die zuständigen Behörden, welche möglichen Risiken im Rahmen der verbreiteten Anwendung der HPV-Impfstoffe besonders beobachtet werden müssen. Dies sind in der Regel sehr seltene Nebenwirkungen, die im Rahmen kontrollierter klinischer Studien nicht erfasst werden können, da die hierfür notwendigen Studiengrößen die Leistungsfähigkeit selbst großer Pharmahersteller überfordern würden. Die laufenden und zukünftigen Studien zur Erfassung möglicher sehr seltener Nebenwirkungen beider HPV-Impfstoffe können gegebenenfalls weitere Erkenntnisse zum Zusammenhang von Impfstoffanwendung und Nebenwirkungen liefern.

Darüber hinaus ergibt sich über derartige Studien die Möglichkeit, die Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe präziser zu beschreiben, z. B. gegenüber den Impfantigenen verwandten HPV-Typen oder bei Personen, die bereits mit HPV infiziert sind und/oder dadurch verursachte Gewebsanomalien der Zervikalschleimhaut aufweisen.

Zu Nummer 4

Eine solche Argumentation wird häufig angeführt, sobald Impfstoffe oder andere Arzneimittel gegen sexuell übertragbare Erreger zugelassen werden. Dies betrifft antivirale Wirkstoffe gegen Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) genauso wie Kandidatimpfstoffe gegen HIV und Impfstoffe zum Schutz vor HBV und eben HPV. Diese Problematik kann aber nur über geeignete Aufklärungsmaßnahmen gelöst werden. Nicht zu überblicken wären die Folgen, wenn Argumente dieser Art dazu führen würden, dass keine geeigneten Arzneimittel gegen sexuell übertragbare Krankheiten mehr entwickelt werden würden.

Zu Nummer 5

Weder die Zulassungsbehörden noch die Hersteller der HPV-Impfstoffe behaupten, dass die HPV-Impfung routinemäßige gynäkologische Früherkennungsuntersuchungen ersetzen können. Zum einen decken die zugelassenen HPV-Impfstoffe nicht alle HPV-Hochrisikotypen, die Zervikalkarzinome verursachen können, ab, zum anderen ergibt sich die 100-prozentige Wirksamkeit dieser Impfstoffe nur dann, wenn zum Zeitpunkt der abgeschlossenen Impfung weder eine Infektion mit dem im Impfstoff enthaltenen HPV-Typ noch eine dadurch verursachte Gewebeanomalie der Zervikalschleimhaut vorlag. Nachdem eine entsprechende Diagnostik vor der Impfung nicht durchgeführt werden kann, empfiehlt sich immer die altersgemäße Routineuntersuchung. Die Packungsbeilagen beider HPV-Impfstoffe berücksichtigen diesen Aspekt entsprechend.

2. a) In welchem Ausmaß ließ sich nach den der Zulassung zugrunde liegenden Studien die Zahl der bedenklichen Veränderungen der Gebärmutter-schleimhaut verringern?

„Bedenkliche Veränderungen“ an der Gebärmutter-schleimhaut sind Zervicale Dysplasien (cervical intraepithelial neoplasias, CIN Grad 1, 2 oder 3) oder das AIS (Adenocarcinoma in situ).

Gardasil:

In der integrierten Auswertung (Studien 005, 007, 013, 015) war die Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV-16 bzw. HPV-18 assoziierte CIN 2/3 oder AIS 100 Prozent. Bei jeweils ca. 8 400 Probanden in der Gardasil bzw. der Placebo-gruppe gab es keine „bedenklichen Veränderungen“ in der Verumgruppe, aber 53 CIN 2+/3+- oder AIS-Fälle in der Kontrollgruppe (Perprotocol-Efficacy-Gruppe).

Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist auch, dass aufgrund der Studienergebnisse die Impfindikationen erweitert werden sollen. Es ist gezeigt worden, dass die Impfung auch vor HPV-16/18-bedingten VIN 2/3 (high-grade vulvar intraepithelial neoplasia) und VaIN 2/3 (high-grade vaginal intraepithelial neoplasien) sowie vor CIN 1 schützt.

Cervarix:

Bezüglich des primären Endpunktes, den CIN 2+-Veränderungen durch HPV-16- oder -18-Infektionen bei zu Studienbeginn noch nicht mit diesen HPV-Typen infizierten Frauen, fand sich nach 15 Monaten eine Wirksamkeit von 90,4 Prozent (zwei Fälle in der Cervarix-Gruppe gegenüber 20 Fällen in der Kontrollgruppe). Bei drei von diesen Dysplasien (bei den beiden in der Cervarix-Gruppe und bei einem in der Placebo-Gruppe) fanden sich jedoch mehrere onkogene HPV-Typen, die nicht im Impfstoff enthalten sind und vermutlich für die Läsion verantwortlich sind. Auf Grundlage dieser Fallzuteilung ist keine der CIN 2+-Läsionen in der Cervarix-Gruppe durch HPV-16/-18 verursacht, die Wirksamkeit des Impfstoffes liegt demnach bei 100 Prozent.

- b) Wie beurteilt die Bundesregierung die Aussage, dass die Impfung mit Gardasil in der Gruppe der 16- bis 25-jährigen Frauen auf die Häufigkeit der schweren Dysplasien (CIN 3) als definitive Karzinomvorstufe keinen signifikanten Einfluss hat (vgl. arznei-telegramm 2/2008, 39:17)?

Im in der Frage genannten „arznei-telegramm“ heißt es wörtlich: „Die entscheidende Frage, wie sich Gardasil bei Frauen, die bis zum Abschluss der Grundimmunisierung nicht mit dem im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 16 und 18 infiziert sind, auf die Gesamtzahl höhergradiger Zervixdysplasien auswirkt, ist nach wie vor offen, obwohl die Daten erfasst sein müssten (a-t 2007;38:101-3).“ Weiterhin heißt es: „Werden nur hochgradige Muttermunddysplasien (min. CIN 3) ausgewertet [...] lässt sich weder bei der in FUTURE II noch bei gemeinsamer Auswertung von vier Phase-II- und III-Studien mit mehr als 20 000 Frauen ein Nutzen der HPV-Vakzine statistisch sichern.“

In der in der Antwort zu Frage 1a zitierten Studie (FUTURE II) zeigte sich eine statistisch signifikante 100-Prozent-Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV 16/18 bedingte CIN-2/3-Läsionen (keine solche Dysplasie in der Gardasilgruppe im Vergleich zu 24 Fällen in der Kontrollgruppe). Untersucht man nur die CIN 3 und Adenocarcinoma in situ-Fälle, so findet sich auch hier eine statistisch signifikante 100-Prozent-Wirksamkeit des Impfstoffes (0 vs. 16 CIN 3- bzw. AIS-Fälle in Impf- bzw. Kontrollgruppe). Damit ist gezeigt, dass die pro-

phylaktische Impfung mit Gardasil einen ganz eindeutigen Einfluss auf die Häufigkeit der schweren Dysplasien, ausgelöst durch HPV-16 oder HPV-18, hat. Dies trifft für die Frauen der PPE (Per-Protocol-Efficacy) Population zu, also Frauen, die noch nicht mit den entsprechenden HPV-Viren infiziert sind und alle drei Impfdosen erhalten haben.

- c) Inwiefern teilt die Bundesregierung die Auffassung, dass sich eine Empfehlung der HPV-Impfung derzeit nicht begründen lässt?

Die Bundesregierung teilt diese Auffassung nicht. Es besteht aktuell kein Anlass, die Empfehlung der STIKO zur Impfung gegen HPV-Infektionen, veröffentlicht im „Epidemiologischen Bulletin“ 30/2007, in Frage zu stellen.

3. a) Auf welcher Studiengrundlage erfolgten eine Zulassung des Impfstoffes und die Empfehlung durch die Ständige Impfkommission auch für unter 16-Jährige?

Gibt es Daten aus kontrollierten Studien für diese Altersgruppe?

Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ohne Geschlechtsverkehr ist es sehr schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, Daten zur Wirksamkeit des HPV-Impfstoffes zu erhalten, weil Studien zum Nachweis eines Schutzes vor Gewebeeränderungen durch die HPV-Impfung eine sehr lange Studienlaufzeit erfordern würden. Darüber hinaus wurden Abstrichuntersuchungen in dieser Zielgruppe als ethisch nicht vertretbar eingestuft. Da Antikörper die Erstinfektion mit HPV verhindern, wie in den Studien in höheren Altersgruppen mit klinischen Endpunkt gezeigt werden konnte, geben die Antikörpertiter nach Impfung Hinweise auf die Wirksamkeit. Die Einzeldaten zur Zulassung für Kinder unter 16 Jahren sind in der Antwort zu Frage 1a dargestellt.

- b) Worauf basiert die Festlegung der Ständigen Impfkommission, dass das optimale Impfalter bei Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren liegt (Epidemiologisches Bulletin 12/2007, S.100 f.)?

Hat sie dabei auch andere Aspekte als das Sexualverhalten miteinbezogen (bspw. Wirksamkeit der Impfung, Verträglichkeit des Impfstoffes)?

In Bezug auf die Altersgrenzen wurden von der STIKO zusätzlich zu den klinischen Studienergebnissen über Immunogenität und Verträglichkeit der HPV-Impfung verschiedene weitere Aspekte berücksichtigt, nämlich:

- der Zeitpunkt der ersten sexuellen Kontakte,
- Synergieeffekte der Inanspruchnahme bereits bestehender Impfempfehlungen,
- Bereitschaft der Mädchen zur Aufklärung über sexuell übertragbare Erkrankungen,
- der Zeitpunkt des ersten Frauenarztbesuches, also die Erreichbarkeit der Zielgruppe: 87 Prozent aller Mädchen in Deutschland haben bis zum Alter von 17 Jahren mindestens einmal eine Frauenärztin bzw. einen Frauenarzt aufgesucht.

4. Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung über die Verbreitung der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 speziell in Deutschland?

In Deutschland wurde in Zervixkarzinomen bei 57,4 Prozent der Typ 16 und bei 19,1 Prozent der Typ 18 nachgewiesen. Bei 8 101 untersuchten Frauen



wurde 2007 in Tübingen und Hannover in 6,4 Prozent der Fälle eine Infektion mit einem Hochrisikotypen festgestellt. 26,8 Prozent dieser Infektionen wurden durch den Typ 16, 7,7 Prozent durch den Typ 18 verursacht. In Berlin wurde 1997 bei 19,7 Prozent der 20- bis 40-jährigen Probandinnen eine HPV-Infektion nachgewiesen, der Typ 16 wurde in 5,2 Prozent der Fälle und der Typ 18 bei 1,1 Prozent der Fälle gefunden (n= 5 022). Eine Studie aus Nordrhein-Westfalen berichtete im Jahr 2003 über den Nachweis von HPV in 32,5 Prozent der untersuchten Frauen (948 von 2 916), davon waren 134 (14 Prozent) mehrfach infiziert. Von den 948 positiven Proben wurden 648 typisiert, dabei wurde Typ 16 in 26,2 Prozent, Typ 6 in 5,7 Prozent Typ 18 in 5,3 Prozent und Typ 11 in ca. 1 Prozent der typisierten Proben nachgewiesen.

5. a) Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung über die Gefahr, dass durch die Impfung die Ausbreitung von anderen krebsauslösenden HPV-Typen begünstigt oder gefördert werden (sog. Serotypen-Replacement)?

Für ein Replacement durch andere HPV-Genotypen nach Impfung gegen die Typen 16 und 18 konnten bisher keine Belege gefunden werden. Da alle weiteren onkogenen HPV-Typen deutlich seltener als HPV-16 oder HPV-18 auftreten, ist hier mit sehr langen Nachbeobachtungszeiträumen zu rechnen, bevor eine statistisch gut gesicherte Aussage möglich ist. Diese Frage zum Serotypen-Replacement wird im Langzeitverlauf von ca. 5 800 Frauen der FUTURE-II-Zulassungsstudie von Gardasil in Nordeuropa (Nordic Cancer Registry Programme) weiter untersucht werden.

- b) Welche Erkenntnisse zu dieser Möglichkeit lagen dem Paul-Ehrlich-Institut zum Zeitpunkt der Zulassung bzw. der Ständigen Impfkommission zum Zeitpunkt ihrer Empfehlung vor?

Im Zulassungsverfahren von Gardasil hat sich gezeigt, dass in der Impfstoffgruppe 5,5 Prozent häufiger onkogene HPV-Typen außer HPV 16/18 nachgewiesen wurden als in der Placebogruppe. Im Risk Management Plan (RMP) wurde darum festgelegt, dieses potentielle Risiko in der „Nordic Cancer Registry Study“ zu untersuchen (siehe Antwort zu Frage 5a). Ergebnisse liegen hierzu noch nicht vor.

Im Zulassungsverfahren von Cervarix wurden die Häufigkeiten von diversen onkogenen HPV-Typen untersucht. Einen Anhalt für ein allgemeines Serotypen-Replacement gab es nicht. Auch ein Schutz gegen andere HPV-Typen als die im Impfstoff enthaltenen konnte nicht beobachtet werden. Es wurde weder eine statistisch signifikante Abnahme noch eine signifikante Zunahme einzelner HPV-Typen festgestellt. Im RMP wurde dieses berücksichtigt, indem eine entsprechende Studie zur Untersuchung eines möglichen Serotypen-Replacement (HPV-040 CRT-Finnland) vorgesehen ist. Ergebnisse hierzu liegen noch nicht vor.

- c) Auf welchen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruht die Aussage der Ständigen Impfkommission, dass keine Konkurrenz zwischen den unterschiedlichen Genotypen von HPV bestehe (Epidemiologisches Bulletin 12/2007, S.102)?

Ein Replacement durch andere pathogene HPV-Typen ist theoretisch denkbar, aber nicht wahrscheinlich. Die Durchseuchung mit Papillomaviren ist hoch: Sie kommen ubiquitär vor. Die Genotypen 16 und 18 sind dabei nicht die mit dem häufigsten Vorkommen, sondern die mit dem höchsten Transformationspotential. D. h., ein Replacement würde durch andere, bereits häufig vorhandene Ge-

notypen auftreten. Eine Steigerung der Pathogenität der bestehenden Typen ist dadurch nicht zu erwarten.

6. Welche Nachbeobachtungszeit lag zum Zeitpunkt der Zulassung der Impfstoffe durch das Paul-Ehrlich-Institut bzw. zum Zeitpunkt der Empfehlung durch die Ständige Impfkommission vor?

Hält die Bundesregierung diese für ausreichend, um die Wirksamkeit der Impfung zu beurteilen?

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Gardasil lagen Untersuchungsergebnisse zur Immunogenität von bis zu 3,5 Jahren nach Abschluss der Grundimmunisierung vor. Die Nachbeobachtungszeit in den Wirksamkeitsstudien (FUTURE I und II) lag bei bis zu 1,7 Jahren. Zusätzlich wurden inzwischen Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitraum von 4,5 Jahren aus der Future-II-Studie präsentiert. Hier ist in der Wirkstoffgruppe kein einziger CIN-2/3-Fall aufgetaucht.

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Cervarix lagen Untersuchungsergebnisse von bis zu 5,5 Jahren aus der HPV-001, von 12 Monaten aus der HPV-007 und von 15 Monaten aus der HPV-008 (nach der ersten Dosis) vor.

Nach der maßgeblichen „Guideline on clinical evaluation of new vaccines“ (CHMP/VWP/164653/2995 und EWP/463/97) sollte die Überwachungsphase von neuen Impfstoffen nicht kürzer als sechs Monate nach der letzten Impfung sein. In dieser Zeit geht es im Wesentlichen darum unerwünschte Wirkungen auszuschließen. Zur Beurteilung der Dauer der Wirksamkeit sind oft deutlich längere Beobachtungszeiträume (möglicherweise mehr als fünf Jahre) nötig. Damit eine Zulassung nicht so lange verzögert wird und damit ein wirksamer und gut verträglicher Impfstoff der Bevölkerung schon in der Zwischenzeit zur Verfügung steht, ist es nötig, einige langfristige Untersuchungen noch nach der Zulassung weiterzuführen.

Die Nachbeobachtungszeit für die HPV-Impfungen wurde als ausreichend für die Empfehlung der Impfung bewertet, da unerwünschte Wirkungen zu einem späteren Zeitpunkt kaum zu erwarten sind.

Die im Nachbeobachtungszeitraum gemessenen Antikörperspiegel nach den HPV-Impfungen zeigten stabile Werte und lagen deutlich über denen von Frauen mit natürlich durchgemachter HPV-Infektion. Bei einer Untergruppe von geimpften Personen, die fünf Jahre nach der ersten Dosis der Impfserie eine weitere Dosis Gardasil erhielten, fand sich eine rasch einsetzende Immunantwort, die weit über dem Level lag, der einen Monat nach der dritten Dosis gemessen wurde. Daher ist es aus Sicht der Bundesregierung aufgrund der Datenlage gerechtfertigt, den Impfstoff der Bevölkerung zur Verfügung zu stellen und gleichzeitig mit den Folgestudien fortzufahren. Nur so kann bei einer großen Zahl von jungen Frauen eine Erstinfektion verhindert werden.

7. a) Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung über die Dauer der durch die Impfung versprochenen Wirkung und über den Bedarf einer Auffrischungsimpfung?

Über die Dauer der Immunität nach der Impfung liegen Ergebnisse über drei bis fünf Jahre vor (siehe auch Antwort zu Frage 6). Eine erneute Dosis Gardasil nach fünf Jahren führt zu einem deutlichen Anstieg der Anti-HPV-Titer. Wann der optimale Zeitpunkt für eine solche erneute Impfung vorliegt und ob sie erforderlich sein wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beantwortet werden. Seit der Zulassung von Gardasil und Cervarix gibt es hierzu noch keine wesentlichen neuen Erkenntnisse.

- b) Welche Maßnahmen hält die Bundesregierung für notwendig, um dem Eindruck entgegenzuwirken, nach Erhalt einer Impfung läge ein ausreichender Schutz vor HPV-Infektionen vor, so dass die Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen entbehrlich sei?

Was plant sie selbst zu tun, um diesem Eindruck vorzubeugen?

Bisher gibt es keine Belege für einen Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und einer abnehmenden Bereitschaft zur Früherkennung. Die STIKO hat in ihrer Begründung der HPV-Impfung explizit festgestellt, dass eine Impfung die Früherkennungsuntersuchung nicht ersetzen kann. Auch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) weist in ihrer Broschüre „Infos zum Impfen – Kleiner Piks mit großer Wirkung“ auf die weiterhin bestehende Notwendigkeit der Früherkennungsuntersuchungen hin. Sowohl in der Fach- als auch in der Patienteninformation für beide HPV-Impfstoffe wird darauf verwiesen, dass der Impfstoff nicht gegen alle Typen des humanen Papillomvirus schützt und daher geeignete Maßnahmen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten beibehalten werden sollten. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass die Impfung keinen Ersatz für die Routineuntersuchung zur Gebärmutterhalskrebsvorsorge darstellt. Auch der Berufsverband der Frauenärzte e. V. und weitere Organisationen, wie z. B. Pro Familia, weisen darauf in ihren Publikationen hin. Weitere Maßnahmen der Bundesregierung sind daher nicht erforderlich.

8. a) Gibt es eine herstellerunabhängige Begleitforschung zu möglichen Nebenwirkungen der HPV-Impfung?

Der Bundesregierung ist eine herstellerunabhängige Begleitforschung zu möglichen Nebenwirkungen der HPV-Impfung nicht bekannt. Das PEI prüft derzeit, ob in Zusammenarbeit mit dem Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin eine pharmakoepidemiologische Studie zu Nebenwirkungen nach Gardasil-Impfung durchgeführt werden kann. In einem solchen Projekt würden anonymisierte Krankenkassendaten ausgewertet (Pigeot I et al.: Establishment of a pharmacoepidemiological database in Germany. Methodological potential, scientific value and practical limitations. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2008).

- b) Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung über das Auftreten und die Häufigkeit des Guillain-Barré-Syndroms und anderer schwerer Nervenstörungen durch HPV-Impfungen?

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist die häufigste Ursache akut auftretender symmetrischer Lähmungen in der westlichen Welt. Die Inzidenz liegt in den meisten Untersuchungen bei ein bis zwei Fällen pro 100 000 Personen pro Jahr. Das GBS ist eine entzündliche Erkrankung der zentralen Nervenwurzeln des Rückenmarks (Radikulitis) und der peripheren Nerven mit Lähmungserscheinungen an Armen und Beinen bis hin zur Atemlähmung. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1 000 bis 1 500 Menschen daran. Als Ursache wird eine Autoimmunerkrankung vermutet. Für die Auslösung eines GBS nach einer Infektion bzw. Impfung wird ein Zeitintervall von fünf Tagen bis sechs Wochen als plausibel angesehen.

Seit der Zulassung von Gardasil durch die EU-Kommission am 20. September 2006 bis zum 31. Januar 2008 (einschließlich) sind dem PEI aus der weltweiten Spontanberichterstattung insgesamt 35 Verdachtsfälle eines GBS zur Kenntnis gebracht worden, darunter zwei Fälle eines Miller-Fisher-Syndroms, einer Son-

derform des GBS mit Augenmuskellähmungen, Fehlen von Reflexen und Störung der Bewegungskoordination.

- Zwei Berichte aus den USA wurden von Dritten gemeldet, die über einen Fall eines GBS gehört hatten, aber selber keine direkten Kenntnisse über die Fälle hatten.
- In zwölf Berichten aus den USA findet sich der Hinweis, dass gleichzeitig Menactra verimpft wurde, ein konjugierter Meningokokkenimpfstoff, dessen Zulassung in der EU nicht beantragt wurde. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) und die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) berichteten in der Vergangenheit wiederholt über Fälle von GBS nach der Gabe von Menactra. Ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Gabe von Menactra und dem Auftreten eines GBS besteht, ist aber bis heute nicht abschließend geklärt.
- Von den verbleibenden 21 Fällen ist in fünf Fällen die Information mangelhaft. Der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und GBS ist daher nicht beurteilbar. Bei sieben weiteren Fällen sind gleichzeitig andere Risikofaktoren wie Begleiterkrankungen und Begleitmedikation berichtet worden, die ebenfalls ursächlich für ein GBS sein könnten.
- In den neun verbleibenden Fällen wurden keine anderen Faktoren oder Begleitmedikationen berichtet, die ursächlich für ein GBS sein könnten. In einem Fall war jedoch der zeitliche Abstand zur Impfung unplausibel, so dass der ursächliche Zusammenhang unwahrscheinlich ist.

In Deutschland wurden zwei Fälle eines GBS in Zusammenhang mit der Gardasil-Impfung gemeldet, davon ein Fall eines Miller-Fisher-Syndroms.

- Bei dem in Deutschland gemeldeten Miller-Fisher-Syndrom traten erste Symptome drei Tage nach der zweiten Gardasil-Impfung bzw. 72 Tage nach der ersten Gardasil-Impfung auf. Die Symptomatik war nicht vollkommen eindeutig, die Diagnose wurde aufgrund des Fehlens anderer plausibler Erklärungen gestellt. Es waren keine Informationen hinsichtlich vorangegangener Infektionen verfügbar, was für eine Bewertung des ursächlichen Zusammenhanges wichtig wäre. Die Bewertung des PEI auf der Basis der vorhandenen Informationen lautet, dass in dem oben genannten Fall der zeitliche Zusammenhang zwischen der ersten bzw. zweiten Gardasil-Impfung und dem Auftreten des Miller-Fisher Syndroms eher gegen einen kausalen Zusammenhang spricht, ihn aber nicht ausschließt.
- Eine zweite Meldung aus Deutschland über ein GBS betrifft eine 17 Jahre alte Patientin, die 39 Tage nach der Impfung erste Symptome entwickelte. Eine ausführliche serologische Untersuchung erbrachte keinen Erregernachweis. Ungefähr eine Woche vor Beginn der Erkrankung litt die Patientin an einem Magen-Darm-Infekt. Da einem GBS häufig gastrointestinale oder respiratorische Infektionen vorausgehen, ist in diesem Fall auch der anamnestisch bekannte Infekt als mögliche Ursache für das GBS zu diskutieren.

Trotz der geringen wissenschaftlichen Evidenz eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Gardasil-Impfung und GBS beabsichtigt der Zulassungsinhaber die Aufnahme von GBS als Nebenwirkung im Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“ der Fachinformation. Der CHMP der EMEA hat dem grundsätzlich zugestimmt.

Meldungen über neurologische Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang der Gardasilimpfung, darunter auch akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM), aber auch Fazialisparese, Optikusneuritis, Polyneuritis, Myelitis etc., werden intensiv von der EMEA und dem CHMP hinsichtlich eines möglichen ursächlichen Zusammenhangs bewertet. Der Zulassungsinhaber wurde aufge-

fordert, Verdachtsfälle von neurologischen Nebenwirkungen intensiv zu untersuchen (siehe auch Antwort zu Frage 8c).

- c) Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung über das Auftreten und die Häufigkeit von akuter disseminierter Encephalomyelitis im Anschluss an eine HPV-Impfung?

Aus Deutschland sind dem PEI bisher zwei Verdachtsfälle von ADEM in zeitlichem Zusammenhang mit der Gardasil-Impfung berichtet worden. Ein Fall betrifft ein 15 Jahre altes Mädchen, das am 14. September 2007 die dritte Gardasil-Impfung erhielt und im November 2007 an einer ADEM erkrankte. Gleichzeitig mit der Gardasil-Impfung wurde eine Influenza-Impfung verabreicht. Derzeit stehen weitere Informationen aus.

Ein zweiter Fall betrifft ein ebenfalls 15 Jahre altes Mädchen, das am 22. Januar 2008 geimpft wurde und Anfang Februar 2008 täglich auftretende Kopfschmerzen entwickelte. Gleichzeitig bestand eine akute Infektsymptomatik der oberen Luftwege mit subfebrilen Temperaturen. Im Rahmen der diagnostischen Abklärung wurde der Verdacht einer ADEM geäußert, der aber ätiologisch bisher nicht geklärt werden konnte. Seitens der behandelnden Ärzte konnte ein ursächlicher Zusammenhang mit der Gardasil-Impfung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

In beiden Fällen ist eine Bewertung wegen mangelnder Informationen bzw. der nicht gesicherten Diagnose nicht möglich.

9. Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung zu den 11 Todesfällen, die seit Einführung der HPV-Impfung in den USA bislang dort bei Mädchen und Frauen im Alter von 11 bis 19 Jahren im Anschluss an eine solche Impfung aufgetreten sind (Deutsche Apotheker Zeitung 8/2008, S.777)?

Die Zahl der Todesfälle aus den USA, über die in der „Deutschen Apothekerzeitung“ (8/2008 C. 777) berichtet wurde, ist für das PEI heute nicht mehr nachvollziehbar. Eine aktuelle Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank des PEI und in der EudraVigilance Datenbank der EMEA zu weltweiten Spontanberichten über Todesfälle in zeitlichem Zusammenhang mit einer Gardasil-Impfung seit Zulassung im September 2006 bis zum Stichtag 1. Mai 2008 ergaben insgesamt 27 Berichte. Mit Ausnahme eines Todesfalls aus Deutschland und eines Todesfalls aus Österreich, über die das PEI auf seiner Homepage informiert ([www.pei.de](http://www.pei.de)), stammen alle Berichte aus den USA.

Folgende Meldungen aus den USA sind dem PEI vom Zulassungsinhaber berichtet worden:

Vier Meldungen beschreiben letale Komplikationen des Fötus/Neugeborenen bei Exposition der Mutter in der Schwangerschaft.

- Eine 17-jährige Frau, die offenbar die Schwangerschaft bis zur 30. Schwangerschaftswoche (SSW) nicht bemerkt hatte, erhielt zwei Impfdosen während der Schwangerschaft. Das Kind litt an einer angeborenen genetisch bedingten Fehlbildung, einer Schizenzephalie. Es verstarb acht Tage nach der Geburt. Die Erkrankung führt zum Ausfall der Proliferation der Vorstufen von Neuronen im Bereich der Hirnrinde. Dadurch entstehen bereits vorgeburtlich Spaltbildungen unterschiedlichen Grades zwischen den beiden Großhirnhälften.
- Eine 17-jährige Frau erlitt in der 37. Woche eine Totgeburt, nachdem sie eine Impfung im dritten Schwangerschaftsmonat und eine weitere zu einem späteren, unbekanntem Zeitpunkt erhalten hatte. Die Nabelschnur war mehrmals um die Schulter und die Arme des Fötus geschlungen.

- Eine Frau unbekanntes Alters wurde in der ersten Schwangerschaftswoche geimpft. In der 21. Schwangerschaftswoche erlitt sie eine Totgeburt. Es liegen keine Informationen vor, ob der Fötus normal entwickelt war. Diskutiert wird eine Blutgruppenunverträglichkeit als Ursache des Todes. Die Blutgruppe der Mutter war Rhesus (Rh) negativ, die des Fetus Rh positiv. Die Informationen sind jedoch so lückenhaft, dass eine Bewertung nicht möglich ist.
- Eine 26-jährige Frau erhielt die zweite Gardasil-Impfung in der vierten Schwangerschaftswoche. Der errechnete Geburtstermin war der 28. Februar 2008. Am 10. Dezember 2007 wurde im Ultraschall eine Wachstumsretardierung festgestellt. Ursache war eine Plazentainsuffizienz, ausgelöst durch ein Antiphospholipidsyndrom. Der Labortest der Mutter zeigte den Befund einer Methylentetrahydrofolatreduktase-Mutation. Die Funktionsminderung dieses Enzyms kann zu einem erhöhten Homocystein Spiegel im Blut führen. Das Homocystein wirkt bei erhöhten Blutkonzentrationen schädlich auf die Innenschicht der Gefäße (Endothel), erleichtert die Anlagerung von Cholesterin und führt so bei erhöhten Werten im Blut zu einem deutlich erhöhten Risiko von Gefäßverschlüssen sowohl der Arterien als auch der Venen. Ein Zusammenhang mit einer erhöhten Rate von Schwangerschaftskomplikationen, z. B. Fehlgeburten bei Frauen mit erhöhtem Homocystein Spiegel, ist ebenfalls beschrieben worden.

In den oben genannten vier Fällen liegen andere Erkrankungen bzw. Ursachen vor, die den Tod des Neugeborenen bzw. Ungeborenen erklären können.

15 Meldungen über Todesfälle beziehen sich auf Mädchen und junge Frauen im Alter zwischen neun und 26 Jahren. Bei sechs Meldungen wurde kein Alter angegeben.

- Elf Berichte erfolgten nicht von einem Angehörigen eines Gesundheitsberufes. Die Berichte beziehen sich auf Informationen aus Talk Shows, von Internetseiten oder Berichte von Dritten, die über einen Todesfall "gehört hatten". Für diese Berichte ist die Datenlage unzureichend und erlaubt keine Beurteilung. Auch kann nicht differenziert werden, ob Todesfälle mehrfach gemeldet wurden.
- Ein Bericht über einen Todesfall bei einem zwölf Jahre alten Mädchen aus den USA erfolgte zunächst von der Mutter. Im Verlauf der Recherche stellte sich heraus, dass das Mädchen an den Folgen einer angeborenen Herzrhythmusstörung (langes QT-Syndrom) gestorben ist und somit kein Zusammenhang mit der Impfung zu sehen ist.

Bei fünf jungen Frauen konnte eine plausible andere Todesursache ermittelt werden, so dass der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung unwahrscheinlich ist.

1. Sechs Tage nach der ersten Impfung mit Gardasil entwickelte eine zwölfjährige Patientin ventrikuläre Tachykardien. Sie erhielt zusätzlich eine Varizellen- und Hepatitis-A-Impfung. Aus der Vorgeschichte war eine Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz bekannt. In der Autopsie wurde eine Myokarditis, ausgelöst durch eine Influenza-A-Infektion, als Todesursache festgestellt.
2. Ein 15-jähriges Mädchen, das am Vortag der Gardasil-Impfung über Erkältungssymptome klagte, verstarb an einer Influenza-B-Infektion mit Sepsis bei sekundärer Infektion mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA).
3. Eine 17-jährige Patientin verstarb vier Monate nach der zweiten Impfung an einem ketoazidotischen Koma im Rahmen eines unkontrollierten Typ-I-Diabetes.

4. Eine 26-jährige Patientin erhielt am 2. Dezember 2007 die zweite Dosis und erlitt eine Lungenembolie. Als Risikofaktoren wurden erhebliches Übergewicht, Rauchen, Asthma und hormonelle Kontrazeption angegeben.
5. Eine 19-jährige Patientin kollabierte 14 Tage nach der ersten Impfung. In der Autopsie fand man eine Lungenarterienthrombose sowie eine Koronararterienthrombose.

Bei vier weiteren Fällen aus den USA wurde über einen unklaren Tod berichtet.

- Eine 20 Jahre alte Frau verstarb vier Tage nach der Impfung (Dosis nicht genannt). In der Autopsie konnte offenbar keine Todesursache festgestellt werden. Die Ergebnisse weiterer toxikologischer Untersuchungen stehen noch aus.
- Eine 22 Jahre alte Frau verstarb plötzlich, zwei Tage nach einer Gardasil-Impfung (Dosis nicht genannt). In der Autopsie wurde keine Ursache für den Tod festgestellt. Als Begleitmedikation werden hormonale Kontrazeptiva angegeben.
- Eine 17 Jahre alte Frau verstarb plötzlich zwei Tage nach der dritten Gardasil-Impfung. Der Autopsiebericht steht noch aus. Als relevante Begleitmedikation war die Einnahme von Yasmin (orale Kontrazeption) bekannt.
- Eine Frau unbekanntes Alters verstarb ca. zwei Monate nach der zweiten Impfung. Eine Autopsie wurde durchgeführt. Die Ergebnisse wurden jedoch nicht mitgeteilt. Weitere Informationen wurden angefordert.

Alle Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen werden kontinuierlich von den Zulassungsbehörden in der EU sowie dem CHMP bewertet. Die Meldungen begründen derzeit kein Arzneimittelrisiko, daher sieht der CHMP auch keine Notwendigkeit zur Änderung der Produktinformation.

10. Wie beurteilt die Bundesregierung die Aussage, dass es sich bei im Jahr 2006 aufgetretenen 22 Todesfällen unklarer Ursache bei Frauen im Alter von 15 bis 20 Jahren offenbar nicht um Todesfälle handelt, deren medizinische Ursache unklar ist, und somit der Tod der 17-jährigen mit Gardasil geimpften Deutschen der einzige unklare plötzliche Todesfall im genannten Zeitraum ist (arznei-telegramm 2/2008, 39:17)?

Die Todesursachenstatistik beim Statistischen Bundesamt wird nach dem ICD-Code (International Code of Disease) geführt. Die ungeklärten Todesursachen nach ICD 10 unterscheiden in folgende Verschlüsselungen:

R96: „Sonstiger plötzlicher Tod unbekannter Ursache“. Dies ist der Tod, bei dem es keine Anzeichen von Gewalt oder Krankheit gab. Diese Todesursache unterteilt sich nochmals in R96.0: „Plötzlich eintretender Tod“ und R96.1: „Todeseintritt innerhalb von weniger als 24 Stunden nach Beginn der Symptome, ohne anderweitige Angabe“. Ausgeschlossen bei dieser Todesursache sind der „Plötzliche Herztod“ und der „Plötzliche Kindstod“.

R98: „Tod ohne Anwesenheit einer anderen Person“. Hier konnte sonst keine Todesursache festgestellt werden, oftmals sind das dann auch Leichenfunde, bei denen nichts mehr feststellbar ist.

R99: „Sonstige ungenau oder nicht näher bezeichnete Todesursache“. Diese wird im Rahmen der Todesursachenstatistik nur verwendet, wenn es überhaupt keine Anhaltspunkte auf der Todesbescheinigung für die Todesursache gibt. In die Klassifikation R99 gehören die Fälle, bei denen es keine Informationen über die Todesursache gibt. Wenn die Angaben auf der Todesbescheinigung nicht verwertbar sind und auch die Rückfrage über das zuständige Gesundheits-

amt bei dem Arzt nicht zu besseren Ergebnissen führt, wird dieser Fall in R99 eingeordnet.

Es gab im Jahr 2006 keine weibliche Person zwischen 15 und 20 Jahren, deren Todesursache mit R 96 „Sonstiger plötzlicher Tod unbekannter Ursache“ verschlüsselt wurde. Im gleichen Zeitraum gab es unter der genannten Altersgruppe 3 Fälle nach R98 und 19 Fälle nach R99.

Der Tod der 17-jährigen mit Gardasil geimpften Deutschen trat im Jahr 2007 ein und ist somit nicht der einzige unklare plötzliche Todesfall im oben genannten Zeitraum (2006). Für das Jahr 2007 liegen dem Statistischen Bundesamt noch keine Zahlen vor, da diese erst im August 2008 von den Statistischen Landesämtern übermittelt werden. Eine Einordnung des genannten Todesfalls in die Datenlage aus 2007 kann gegenwärtig nicht durchgeführt werden.

11. Kann die Bundesregierung ausschließen, dass der in Deutschland aufgetretene Todesfall im Anschluss an eine HPV-Impfung auf akute disseminierte Encephalomyelitis zurückzuführen ist?

Wurde dies im Rahmen der gerichtsmedizinischen, histologischen und toxikologischen Untersuchungen überprüft?

Bei der jungen Frau, die in Deutschland nach einer Gardasil-Impfung verstarb, wurden keinerlei Krankheitssymptome, auch keine für eine ADEM typischen, beschrieben. Laut Autopsiebericht kollabierte sie – soweit erkennbar – im Zustand völliger Gesundheit. Auch ergab die histopathologische Untersuchung des Hirnstamms, der Großhirnrinde und des Kleinhirns keinen Nachweis entzündlicher Infiltrate, so dass im rechtsmedizinischen Gutachten ausgeführt wird, dass es sich um einen plötzlichen und unerwarteten Tod ohne morphologisch fassbare Organmanifestation handelt. Einen Hinweis für das Vorliegen einer ADEM gab es nicht.

12. a) Wie beurteilt die Bundesregierung die Kampagnen und Aktivitäten verschiedener Projektgruppen und Organisationen, die über HPV-Impfungen aufklären und von Impfstoff herstellenden Pharmaunternehmen finanziell unterstützt werden?

Die Förderung der Inanspruchnahme von durch die STIKO empfohlenen Impfungen ist ein Anliegen der Bundesregierung. Es steht Projektgruppen und Organisationen frei, im Rahmen der bestehenden rechtlichen Regelungen (Heilmittelwerbegesetz etc.) über die HPV-Impfung zu informieren.

- b) Welche Interessenskonflikte können sich nach Ansicht der Bundesregierung ergeben, wenn solche herstellerfinanzierten Aufklärungsmaßnahmen auch über mögliche schwere Nebenwirkungen der Impfung informieren sollen?

Hält die Bundesregierung dies für problematisch?

Die Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), einschließlich ungewöhnlicher Impfreaktionen, sowie die sachliche Information darüber obliegen den zuständigen Zulassungsbehörden in der EU, das ist in Deutschland das PEI. Die zum Zeitpunkt der Zulassung bekannten UAW müssen durch die Hersteller in den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen der Impfstoffe korrekt ausgewiesen werden, die bei Bedarf aktualisiert werden. Aufklärungsmaßnahmen, die über diese behördlich kontrollierten Inhalte informieren, hält die Bundesregierung für wünschenswert. Jede Impfung bedarf im Übrigen einer Impfaufklärung durch den impfenden Arzt. Diese muss Informationen



über die zu verhütende Krankheit, den Nutzen der Impfung, die Kontraindikationen, die Durchführung der Impfung und Dauer und Beginn des Impfschutzes sowie typische (spezifische) Nebenwirkungen und Komplikationen beinhalten.

13. Wie beurteilt die Bundesregierung die Tatsache, dass der frühere Vorsitzende der Ständigen Impfkommision wenige Monate vor Zulassung des Impfstoffes Gardasil einen mit 10 000 Euro dotierten Preis erhalten hat, der vom Impfstoffhersteller Sanofi-Pasteur MSD gestiftet wurde?

Der Helmut-Stickl-Preis der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e. V. ist bereits an viele Persönlichkeiten verliehen worden, die sich um das Impfwesen verdient gemacht haben. Er wird von einer unabhängigen Jury unter Vorsitz des Generalsekretärs der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e. V. vergeben. Der Jury gehören Vertreter verschiedener, unabhängiger Organisationen an, u. a. des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte e. V., des Berufsverbandes der Allgemeinärzte Deutschlands e. V. und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruserkrankungen e. V. Aufgrund der Preisvergabe durch eine unabhängige Jury aus Mitgliedern anerkannter Institutionen ist auszuschließen, dass die Preisvergabe zu einer Beeinflussung des damaligen STIKO-Vorsitzenden geführt hat oder genutzt werden sollte.

14. a) Wie bewertet die Bundesregierung die Tatsache, dass die Impfstoffe Gardasil und Cerverix in Deutschland zum exakt gleichen Preis (159,06 Euro) angeboten werden?  
b) Wie erklärt sich die Bundesregierung die Tatsache, dass der Impfstoff von den Herstellern in Deutschland zu einem Preis angeboten wird, der um fast 70 Prozent teurer ist als in den USA?

Die geltenden gesetzlichen Regelungen lassen eine staatliche Preisfestsetzung für Impfstoffe in Deutschland nicht zu. Somit besteht auch keine gesetzliche Grundlage für eine Bewertung der Preise von Impfstoffen durch die Bundesregierung.

Auch aus wettbewerbsrechtlicher Sicht kann keine Bewertung erfolgen. Für die Verfolgung von Preisabsprachen und missbräuchlichem Verhalten marktbeherrschender Unternehmen ist grundsätzlich das Bundeskartellamt – zusammen mit den Landeskartellbehörden – zuständig. Allein die Forderung des gleichen Preises bzw. eines deutlich höheren Preises ist noch kein ausreichender Beleg dafür, dass ein Preis zwischen Unternehmen in kartellrechtswidriger Weise abgesprochen bzw. eine marktbeherrschende Stellung missbraucht wurde.

15. a) Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung über eine beabsichtigte Ausweitung der HPV-Impfung auch auf Männer und inwiefern hält sie dies für sinnvoll?

Der Bundesregierung liegen keine Erkenntnisse darüber vor, dass die HPV-Impfung auf Männer ausgeweitet werden soll. Die vorliegenden Daten unterstützen eine mögliche Ausweitung der Impfempfehlung auf Männer gegenwärtig nicht.

Im PEI wurde eine Studie (EudraCT-Nr.: 2004-002945-10) genehmigt, die die Wirksamkeit von Gardasil bezüglich der Reduktion von HPV-Infektionen und anogenitalen Warzen bei homosexuellen und heterosexuellen Männern zwischen 16 und 23 Jahren untersucht (3 700 Teilnehmer). Hierbei wird auch die Inzidenz von analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) bzw. Analkrebs erho-

ben. Analkarzinome sind fünf- bis zehnmal seltener als Zervixkarzinome, die Inzidenz hat sich in den letzten 30 Jahren jedoch verdoppelt. Am häufigsten treten sie bei homosexuellen Männern auf. Ob diese Studie ausreicht oder weitere Studien notwendig sein werden, um die Wirksamkeit einer HPV-Impfung für Männer ausreichend zu beurteilen, wird von den Ergebnissen abhängen.

- b) Welche Defizite gibt es nach Ansicht der Bundesregierung derzeit bei der Prävention und Behandlung von durch Humane Papilloma-Viren ausgelöste Karzinome bei Männern und welche Maßnahmen hält die Bundesregierung für sinnvoll, um diese zu beheben?

Jährlich versterben in Deutschland etwa 300 Männer höheren Alters an Anal- und Peniskarzinomen. Welcher Anteil hiervon durch HPV-Infektionen ausgelöst wurde, ist nicht bekannt. Zur Verhinderung von Penis- und Analkarzinomen durch die HPV-Impfung liegen zudem keine Daten vor (siehe Antwort zu Frage 15a). Durch die Kondomnutzung lässt sich das Risiko einer HPV-Infektion deutlich senken, wenn auch nicht gänzlich vermeiden. Beim Peniskarzinom besteht eine gute Chance zur Früherkennung durch den Patienten selbst, jeder auffällige Befund (Rötung, Blutung) sollte zur Vorstellung beim Urologen führen. Über Defizite bei der Prävention und Behandlung von durch HPV verursachten Erkrankungen bei Männern liegen der Bundesregierung keine Erkenntnisse vor.



