

## **Antwort**

### **der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Harald Terpe, Birgitt Bender, Elisabeth Scharfenberg, Irmingard Schewe-Gerigk und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN**  
**– Drucksache 16/13737 –**

### **Aussagen der Bundesregierung zur Wirksamkeit der HPV-Impfung (Nachfrage zu Bundestagsdrucksache 16/13283)**

#### Vorbemerkung der Fragesteller

Ende 2006 erteilte die Europäische Arzneimittelbehörde eine Zulassung für einen Impfstoff gegen Subtypen des Humanen Papilloma-Virus (HPV), die Gebärmutterhalskrebs auslösen können. Im Sommer 2007 wurde ein zweiter Impfstoff zugelassen. Bereits wenige Monate nach Zulassung des ersten Impfstoffes sprach die Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut eine Empfehlung zur generellen Impfung von Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren aus.

Nachdem Zweifel an Angaben zur Wirksamkeit der HPV-Impfung öffentlich wurden, forderte der Gemeinsame Bundesausschuss eine umfassende Neubewertung der Impfung durch die STIKO (Ärzte Zeitung vom 22. Dezember 2008). In ihrer Antwort auf eine Kleine Anfrage der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN (Bundestagsdrucksache 16/13283) wies die Bundesregierung die geäußerten Bedenken mit Behauptungen zurück, die teilweise im Widerspruch zu vorhandenen und auch von ihr zitierten Studienergebnissen stehen.

#### Vorbemerkung der Bundesregierung

Mit ihrer Antwort auf die Kleine Anfrage der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN (Bundestagsdrucksache 16/13283) ist die Bundesregierung unter anderem detailliert auf Einzelaspekte von klinischen Studien zur Wirksamkeit der HPV-Impfung eingegangen. Die erneute Nachfrage zu Details aus klinischen Studien verdeutlicht den in der Vorbemerkung der Bundesregierung zur Antwort auf die vorhergehende Kleine Anfrage (Bundestagsdrucksache 16/13283) bereits angedeuteten Umstand, dass je nach Darstellung der Studien der Eindruck von widersprüchlichen Ergebnissen zur Wirksamkeit entstehen kann, wenn die Besonderheiten der jeweiligen Studienuntergruppe und Ergebnisdarstellung nicht angemessen berücksichtigt werden.

Die vorliegende Nachfrage der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN zeigt keineswegs Widersprüche in der Antwort der Bundesregierung auf, sondern verdeutlicht die oft zu beobachtenden Missverständnisse und Darstellungsschwierigkeiten, wenn aus großen klinischen Studien und anderen Berichten mit komplexen Datensammlungen und Statistiken, die von Fachleuten für Fachleute verfasst wurden, in einer anderen als der Originalsprache sowie in Auszügen und allgemeinverständlich berichtet werden soll.

1. Inwieweit hält die Bundesregierung es für zulässig, die sich auf der Grundlage einer nicht repräsentativen, retrospektiv definierten Subgruppe berechnende Wirksamkeit von 46,1 Prozent zum Beleg für die Wirksamkeit der HPV-Impfung insgesamt heranzuziehen (Bundestagsdrucksache 16/13283)?

Die Beurteilung der Wirksamkeit der Impfung beruhte nicht allein auf der in einer nachträglich definierten Subgruppe festgestellten Wirksamkeit von 46,1 Prozent gegen Krebsvorstufen am Gebärmutterhals. Daten aus klinischen Studien zeigen einen beinahe 100-prozentigen Schutz der Impfung vor Krebsvorstufen am Gebärmutterhals durch die onkogenen HPV-Typen 16 und 18 bei jungen Frauen, die vor der Impfung keine Infektion mit dem entsprechenden HPV-Typen aufwiesen.

2. Wie erklärt die Bundesregierung, dass die behauptete lebenslange Impfeffektivität von 92,5 Prozent, die sich nach ihren Angaben nur auf die HPV-Typen 16 und 18 bezieht und auf einer Modellrechnung beruhe, in der Impfempfehlung der STIKO als Grundlage für eine „realistische Abschätzung“ der Verhinderung aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs diene (Epidemiologisches Bulletin vom 23. März 2007)?

Um eine Abschätzung der zu verhindernden Fälle an Gebärmutterhalskrebs vorzunehmen, hatte die STIKO eine Berechnung der zu erwartenden Fälle für eine Geburtskohorte durchgeführt, die im Publikationsjahr zehn Jahre alt war (Geburtsjahr 1996). Für eine solche Abschätzung müssen neben Daten zur Krankheitslast auch Annahmen zur Impfeffektivität, zur Dauer des Impfschutzes oder zu Impfquoten in die Modellrechnung eingehen. Dies entspricht einer üblichen Vorgehensweise. In die Modellrechnung ist als eine der zugrunde liegenden Hypothesen eine „angenommene lebenslange Impfeffektivität von 92,5 Prozent“ eingeflossen (Begründungstext der STIKO zur Impfempfehlung gegen HPV, Epidemiologisches Bulletin vom 23. März 2007). Eine lebenslange Impfeffektivität von 92,5 Prozent wurde nicht behauptet. Dies wurde bereits in der Antwort zu Frage 3 der vorhergehenden Kleinen Anfrage der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN (Bundestagsdrucksache 16/13283) klargestellt.

3. Wie begründet die Bundesregierung ihre Aussage, die „per protocol group“ entspreche nicht der „Zielpopulation der Impfempfehlung“ und sei daher „nicht vorrangig“ (Bundestagsdrucksache 16/13283), obgleich diese Probandengruppe Grundlage der Zulassung (Wirksamkeit gegen HPV 16 und 18) und der Impfempfehlung der STIKO war?

Die Impfempfehlung gegen HPV soll den größtmöglichen Nutzen für die zu impfende Zielgruppe ergeben. Die Ergebnisse aus den klinischen Studien bestätigen, dass es sich bei der Impfung um eine prophylaktische Maßnahme handelt, die somit vor Infektion erfolgen sollte. Liegt aktuell bereits eine HPV-Infektion vor, ist die Wirksamkeit der Impfung reduziert. Deshalb hat die STIKO eine Zielgruppe definiert, für die eine höchstmögliche Wirksamkeit zu erwarten ist, indem sie möglichst für alle HPV-Typen negativ ist, d. h. am Gebärmutterhals noch nie infiziert war. Dies trifft am ehesten für Mädchen und junge Frauen zu,

die noch vor dem Beginn eines sexuell aktiven Lebens stehen. Bei diesen ist eine maximale Wirkung der Impfung zu erwarten.

Aus diesem Grund entspricht die Zielpopulation der STIKO nicht der „per protocol group“ (hier konnten bereits Infektionen mit HPV vorgelegen haben), obwohl die Daten aus den klinischen Studien die Grundlage der Zulassung waren.

4. Wie kommt die Bundesregierung zu der Aussage, bei der Reduktion von Krebsvorstufen um 16,9 Prozent handele es sich nur um solche, die nicht durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht würden, obgleich sich die zitierten Studienergebnisse ausdrücklich auf alle HPV-Typen beziehen (Table 25, studies 007, 013, 015: Analysis of efficacy against CIN 2/3 or worse due to any HPV type among subgroup of subjects meeting the „per protocol“ population for all four vaccine-relevant HPV types; FDA VRBPAC Background Document, Gardasil, May 18, 2006)?

Der Artikel im Deutschen Ärzteblatt vom 20. Februar 2009, auf den sich diese Frage bezieht, zitiert die Resultate von Subgruppenanalysen vom Mai 2006 der für den Impfstoff Gardasil durchgeführten Studien Future I und II sowie einer Phase-2-Studie, die durch die FDA veranlasst wurden. In diesen Subgruppenanalysen sollte vor allem die Frage eines möglichen „strain replacement“, ausgelöst durch eine Impfung mit Gardasil, untersucht werden. Im Falle eines „strain replacement“ würden andere HPV-Typen die durch die Wirkung der HPV-Impfstoffe vermeintlich freiwerdende ökologische Nische besetzen. Es wurde befürchtet, dass dadurch insgesamt kein Rückgang der Gesamtinzidenz schwerer zervikaler Dysplasien erfolgen würde. Diese Befürchtung ist ernst zu nehmen und wird daher auch in aufwändigen Nachzulassungsstudien ausreichend berücksichtigt. Hinweise für ein vermutetes „strain replacement“ wurden bisher nicht gefunden.

In der Subgruppenanalyse, die im Deutschen Ärzteblatt vom 20. Februar 2009 zitiert wurde, handelt es sich um eine derartige Auswertung. Für die Analyse wurden nur die Probanden eingeschlossen, die exakt nach Vorschrift (Per-Protocol Population; PP-Gruppe) mit Gardasil geimpft wurden. Die Einschlusskriterien waren u. a. die dreimalige Impfung entsprechend dem vorgegebenen Impfschema sowie der Nachweis, dass keine Infektion mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 16 und 18 am Tag der ersten Impfung und einen Monat nach der dritten Impfung (Monat 7) vorliegt. Untersucht wurde nun, bei welcher Anzahl der Probanden der PP-Gruppe sich ab einem Monat nach vollständiger Grundimmunisierung bis über einen Zeitraum von eineinhalb Jahren die Krebsvorstufen CIN 2/3 oder AIS entwickelten. Da alle Probanden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen wurden, die bis zu einem Monat nach der dritten Impfung HPV 16- oder 18-positiv getestet wurden, jedoch nicht diejenigen, die mit anderen HPV-Typen infiziert waren, lässt die Analyse keinen Schluss hinsichtlich eines Einflusses der Impfung auf die Gesamtinzidenz von Krebsvorstufen zu. Inzwischen gibt es weitere Daten, die eine begrenzte Wirksamkeit von Gardasil gegen Erkrankungen durch HPV-Typen mit phylogenetischer Verwandtschaft zu HPV16 und HPV18 belegen.

5. Worum handelt es sich bei den in Aussicht gestellten „weiteren Anpassungen“ der statistischen Methodik bei der vom Paul-Ehrlich-Institut und Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) durchgeführten Auswertung der Meldedaten zu unerwünschten Nebenwirkungen und Impfkomplicationen (Bundestagsdrucksache 16/13283)?

Statistische Berechnungen basierend auf Auswertungen von Datenbanken, die Verdachtsmeldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder

Impfreaktionen sammeln, sind sehr stark von der Qualität und Vollständigkeit der übermittelten Information abhängig.

Bei der Analyse der Daten, die in der UAW-Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts verwaltet werden, hat sich wiederholt gezeigt, dass bestimmte Symptome und Diagnosen, die als UAW oder Impfreaktion gemeldet wurden, in unterschiedlichen Begriffen medizinisch kodiert werden können. Grund dafür ist die weltweit anerkannte medizinische Terminologie „MedDRA“, die speziell für die Kodierung von UAW bzw. Impfreaktionen eingeführt wurde. Da diese Terminologie für ein klinisches Symptom bzw. eine Diagnose mehrere medizinische Beschreibungen zulässt, müssen die Datensätze mittels einer noch zu erarbeitenden „Synonymliste“ ergänzt und harmonisiert werden. Darüber hinaus ist bekannt, dass in den unterschiedlichen Altersgruppen (z. B. Kinder, Jugendliche, Erwachsene, ältere Menschen) eine unterschiedliche Dominanz der berichteten UAW bzw. Impfreaktionen vorliegt (z. B. Fieberkrämpfe bei Kindern, Ohnmachtsanfälle bei Jugendlichen, kardiale Symptome bei älteren Menschen).

Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass Datenbanken, in denen Verdachtsmeldungen von UAW oder Impfreaktionen gesammelt werden, bei der Auswertung durch eine geeignete Stratifizierung überarbeitet und die Auswertungen entsprechend angepasst werden müssen. Nur so können in Zukunft die Ergebnisse der statistischen Datenbankanalysen auch international vergleichbar gemacht werden.

6. Inwieweit gefährdet die Nennung der Namen der vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) mit der Erstellung des HTA-Berichts zur HPV-Impfung beauftragten Gutachter die „freie Begutachtung“, wie von der Bundesregierung behauptet (Bundestagsdrucksache 16/13283), zumal die Namen der Autoren im Internet bereits genannt wurden?

Die Namen der Autorinnen und Autoren von wissenschaftlichen Publikationen und auch von den HTA-Berichten werden üblicherweise im Rahmen der Publikation mit veröffentlicht. Somit ist es durchaus möglich, dass sie auch im Internet, z. B. in wissenschaftlichen Literaturdatenbanken, recherchierbar sind.

Die Namen von externen Gutachterinnen und Gutachtern, die im Rahmen eines bei wissenschaftlichen Publikationen und auch bei den HTA-Berichten üblichen Peer-Review-Verfahrens tätig sind, werden hingegen in der Regel nicht öffentlich bekannt gegeben. Dies ist beim Peer-Review-Verfahren wissenschaftlicher Publikationen ein übliches Vorgehen, denn die Anonymität sichert während des Erstellungsprozesses Unabhängigkeit und Unvoreingenommenheit. Status und Geschlecht sollen keinen Einfluss auf die Begutachtung haben. Darüber hinaus sollen auch Absprachen zwischen Gutachter und Autoren nicht stattfinden. Die Anonymität der Gutachter nach der Publikation eines Berichts vom DIMDI kann nur dann aufgehoben werden, wenn diese Ihr Einverständnis geben. Letztlich liegt die Verantwortung des Inhalts eines publizierten HTA-Berichts nicht bei den Gutachtern, sondern bei den Autoren, deren Namen selbstverständlich öffentlich bekannt sind.

7. Inwieweit kann die Bundesregierung bei einzelnen Marketing- und Informationsmaßnahmen im Rahmen von Kampagnen für die HPV-Impfung die Absicht einer Absatzförderung oder Umsatzsteigerung erkennen, und um welche Maßnahmen handelt es sich dabei?

Wie bereits im Rahmen der Beantwortung der Kleinen Anfrage vom 23. April 2009 (Bundestagsdrucksache 16/13283) dargelegt, setzt Werbung stets voraus, dass mit der Absicht der Absatzförderung bzw. Umsatzsteigerung gehandelt

wird. An diesem Kriterium fehlt es in der Regel in Fällen der gesundheitlichen Aufklärung und Belehrung der Bevölkerung durch Aufrufe von Gesundheitsbehörden oder Organisationen, die sich gesundheitliche Aufklärung mit dem Ziel zur Aufgabe gemacht haben, dass an Vorsorgeuntersuchungen oder Impfungen teilgenommen wird. Dies kann auch dann gelten, wenn die einzigen derzeit zugelassenen Impfstoffe in der Aufklärung oder Belehrung namentlich genannt sind. Ob die Marketing- und Informationsmaßnahmen zur HPV-Impfung sich im Rahmen der zulässigen Aufklärung oder der unzulässigen Werbung bewegen, also mit der Absicht der Umsatzsteigerung und Absatzförderung durchgeführt werden, kann nur anhand der Umstände des Einzelfalls durch die zuständige Landesbehörde bewertet werden.

8. Steht die Bundesregierung diesbezüglich mit den zuständigen Landesbehörden in Kontakt, um auf eine Überprüfung einzelner Marketing- und Informationsmaßnahmen hinzuwirken?

Nein. Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 7 verwiesen.

9. Welche Impfeempfehlungen der STIKO mussten in der Vergangenheit ganz oder teilweise zurückgenommen werden, und was waren die Gründe für die Rücknahmen?

Seit Bestehen der STIKO im Jahr 1972 wurden drei Impfeempfehlungen eingestellt:

1. Pocken;
2. Pertussis (vorübergehend) und
3. Tuberkulose (BCG).

Zu 1.: Die Impfeempfehlung gegen Pocken für Kinder und Jugendliche wurde 1980 aufgrund der weltweiten Eradikation der Pocken eingestellt.

Zu 2.: In der Bundesrepublik Deutschland wurde die seit Ende der 50er-Jahre geltende generelle Impfeempfehlung gegen Pertussis zwischen 1974 und 1991 aufgrund von Berichten über gravierende unerwünschte Wirkungen vor allem auf das zentrale Nervensystem ausgesetzt. Zwar wurden Risiken durch den Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff nie wissenschaftlich bestätigt, dennoch wurde die Impfung in diesen Jahren nur noch bestimmten Risikokindern bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr empfohlen. In der DDR galt ab 1964 eine Impfpflicht für Pertussis, die auch in den 70er- und 80er-Jahren fortgeführt wurde.

Nachdem der Verdacht von schweren unerwünschten Wirkungen der Pertussis-Impfung unbegründet blieb, wurde ab 1991 die Impfung wieder generell in ganz Deutschland für Säuglinge empfohlen. 1995 wurde der besser verträgliche azelluläre Pertussis-Impfstoff eingeführt.

Zu 3.: Die Impfeempfehlung gegen Tuberkulose wurde 1998 eingestellt. Die Gründe dafür waren eine günstig veränderte epidemiologische Situation in Deutschland bei einer begrenzten Wirksamkeit der Impfung und nicht seltenen unerwünschten Wirkungen des BCG-Impfstoffs. Dies entspricht auch einer Empfehlung der WHO: In Populationen, deren Infektionsrisiko für Tuberkulose unter 0,1 Prozent liegt, bedarf es keiner generellen BCG-Impfung mehr.





