// Kein Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und dem Auftreten von multipler Sklerose //

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

PEI

Durch Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV) kann Gebärmutterhalskrebs verursacht werden. Zum Schutz vor Gebärmutterhalskrebs wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für alle Mädchen im Alter von 9–14 Jahren die Impfung gegen HPV empfohlen. Spätestens bis zum vollendeten 18. Lebensjahr (d.h. bis zum Tag vor dem 18. Geburtstag) sollen versäumte Impfungen gegen HPV nachgeholt werden. Immer wieder gibt es Anfragen an das Paul-Ehrlich-Institut zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und dem Auftreten von multipler Sklerose. Im Folgenden fasst das Paul-Ehrlich-Institut den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zusammen, aus dem kein Zusammenhang zu entnehmen ist.

HINTERGRUND

HPV-Impfstoffe richten sich gegen bestimmte Typen der sexuell übertragbaren humanen Papillomaviren (HPV) und dienen der Prävention von Gebärmutterhalskrebs. Im Jahr 2006 kam mit Gardasil® der erste Impfstoff gegen HPV auf den europäischen Markt, gefolgt von Cervarix® im Jahr 2007. Derzeit sind in Deutschland drei verschiedene HPV-Impfstoffe auf dem Markt: Cervarix®, Gardasil® und Gardasil® 9. Alle wirken gegen HPV 16 und HPV 18. Gardasil® wirkt als Vierfachimpfstoff außerdem noch gegen die „Warzenerreger" HPV 6 und HPV 11, Gardasil® 9 gegen insgesamt neun verschiedene HPV-Typen. Bei Mädchen und Frauen lässt sich durch eine HPV-Impfung die Rate von Zellveränderungen am Gebärmutterhals deutlich senken. Damit vermindert sich voraussichtlich auch die Wahrscheinlichkeit, dass sich diese Veränderungen über Vorstufen zu Krebs entwickeln. Wissenschaftler und Ärzte gehen davon aus, dass die Impfung langfristig zu einer Abnahme der Rate der mit HPV assoziierten Tumorerkrankungen führen wird.

Zunächst war von der Ständigen Impfkommission (STIKO) die Immunisierung gegen HPV als Standardimpfung für Mädchen und junge Frauen in einem Alter von 12–17 Jahren empfohlen worden, im August 2014 wurde das Impfalter auf 9–14 Jahre vorgezogen. Diese Empfehlung gilt auch aktuell.[1]

Unerwünschte Ereignisse, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer verabreichten Impfung auftreten, insbesondere, wenn es sich um schwerwiegende Krankheitsbilder wie z. B. Autoimmunerkrankungen handelt, werden häufig mit ihnen gedanklich assoziiert.[2] Die Furcht vor impfstoffassoziierten unerwünschten Ereignissen ist eine Ursache für geringe Impfraten bei der HPV-Impfung.[3, 4] So kommt es umgekehrt nach Auftreten einer multiplen Sklerose (MS, Encephalomyelitis disseminata) im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung immer wieder zu Anfragen an das Paul-Ehrlich-Institut bezüglich eines möglichen Zusammenhangs. Bei der MS kommt es zu einer immunvermittelten chronisch-entzündlichen Erkrankung des Zentralnervensystems. Histopathologisch sind eine Demyelinisierung und ein axonaler Schaden zu erkennen. Häufig führt die Erkrankung schon im jungen Erwachsenenalter zu Behinderung, Minderung der Erwerbsfähigkeit und vorzeitiger Berentung.

Die MS ist die häufigste chronische ZNS-Erkrankung junger Menschen. Die Prävalenz in Deutschland wird je nach Studie auf 127,2[5] bzw. 149,1[6] pro 100.000 Einwohner geschätzt. Die Inzidenzrate liegt in Deutschland je nach Quelle bei 3,5 bis 5[7] bzw. 8[5] pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Frauen sind von einem bestimmten Typ der MS, nämlich der schubförmig verlaufenden Form (relapsing-remitting

multiple sclerosis, RRMS) etwa dreimal häufiger als Männer betroffen.[8] Man beobachtet einen Erkrankungsgipfel um das 30. Lebensjahr,[7] wobei die Diagnose MS immer häufiger schon bei Kindern und Jugendlichen gestellt wird.[9] Das Intervall von der Erstmanifestation bis zur Erstdiagnose umfasst im Durchschnitt 3,4 Jahre.[9]

DATEN ZU HPV-IMPFUNG UND MULTIPLER SKLEROSE

Im Rahmen einer gepoolten Analyse von elf placebokontrollierten klinischen Studien haben Descamps et al. keine Assoziation zwischen der Impfung mit Cervarix® und dem Auftreten einer MS gefunden.[10] In den letzten Jahren wurden weitere Studien zum Thema HPV-Impfung und Autoimmunerkrankungen veröffentlicht:

Arnheim-Dahlström et al.[11] führten eine retrospektive datenbankbasierte Kohortenstudie zu neurologischen und thromboembolischen unerwünschten Ereignissen sowie zum Neuauftreten von Autoimmunerkrankungen nach tetravalenter HPV-Impfung (Impfstoff Gardasil®) in Dänemark und Schweden durch.In die Studie wurden 997.585 Mädchen und junge Frauen eingeschlossen. Die Autoren fanden keine Assoziation zwischen HPV-Impfung und MS.

Pellegrino et al.[12] untersuchten MS-Verdachtsfallmeldungen nach HPV-Impfung an die US-amerikanische Datenbank VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), die europäische Datenbank EudraVigilance und die australische Database of Adverse Event Notifications. Die Autoren ermittelten Schätzer für die „reporting rate" zwischen 0,08 und 0,14 pro 100.000 Impfdosen. Angesichts der Tatsache, dass die Zielpopulation, nämlich Mädchen und junge Frauen, generell eine erhöhte Inzidenzrate für MS hat,[13] stellen die Autoren einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und MS infrage.

Ebenso wenig lieferte eine in Frankreich durchgeführte Fall-Kontroll-Studie Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für MS nach Impfung mit tetravalentem HPV-Impfstoff (Odds Ratio: 0,8; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,3–2,4).[14]

In einer weiteren, umfangreichen Studie aus Frankreich[15] wurden Versichertendaten ausgewertet, um eine mögliche Assoziation zwischen HPV-Impfung und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen zu untersuchen. Insgesamt wurden Gesundheitsdaten von 842.120 gegen HPV geimpften Mädchen und jungen Frauen im Alter von 13 bis 16 Jahren (ca. 1,4 Millionen Patientenjahre) und von 1.410.596 nicht gegen HPV geimpften Mädchen und jungen Frauen der gleichen Altersgruppe (ca. 4,8 Millionen Patientenjahre) in die Studie einbezogen. Für demyelinisierende Erkrankungen des ZNS war kein erhöhtes Risiko der HPV-geimpften Mädchen und jungen Frauen zu sehen (Hazard Ratio in der multivariaten Analyse: 1,05; 95 %-KI: 0,79–1,40). Die Studie ergab auch hinsichtlich der Gesamtheit aller untersuchten Autoimmunreaktionen kein erhöhtes Risiko der geimpften im Vergleich zu den ungeimpften Personen. Der finale Studienbericht vom 2.9.2015 ist auf der Homepage der französischen Zulassungsbehörde ANSM einzusehen.[15]

Auch in einer weiteren Studie aus den USA wurde kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer MS aufgrund einer HPV-Impfung festgestellt, allerdings war die Studie wegen der relativ kleinen Fallzahl im Hinblick auf die HPV-Impfung wenig aussagekräftig.[16] Das Global Advisory Committee of Vaccine Safety (GACVS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) fasste im Jahr 2014 die weltweite wissenschaftliche Datenlage zu HPV-Impfung und Autoimmunerkrankungen zusammen und stellte fest, dass in zahlreichen Studien kein erhöhtes Risiko für Autoimmunität, insbesondere MS, bei HPV-geimpften Mädchen gefunden wurde.[17]

FAZIT

Seit der Einführung der HPV-Impfung wurde in zahlreichen Studien die Sicherheit von HPV-Impfstoffen untersucht. Zusammenfassend weist der aktuelle Wissensstand nicht auf einen Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und der Entstehung einer multiplen Sklerose hin.

REFERENZEN

1. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017; EpidBull 2016/Nr. 14; www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34_16.pdf?__blob=publicationFile

2. Wraith DC et al.: Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Lancet. 2003;362(9396):1659-1666

3. Laz TH et al.: An update on human papillomavirus vaccine uptake among 11-17 year old girls in the United States: National Health Interview Survey, 2010. Vaccine. 2012;30(24):3534-40

4. Trim K et al.: Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviours towards Human Papillomavirus Vaccination for Their Children: A Systematic Review from 2001 to 2011. Obstet Gynecol Int. 2012;2012:921236

5. Fasbender P et al.: Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. Neuroepidemiology. 2008;30(3):147-151

6. Hein T et al.: Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany. Nervenarzt. 2000;71(4):288-294

7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: S2e Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Ergänzung April 2014, gültig bis 2017; federführend R. Gold; www.dgn.org/leitlinien/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose

8. Koch-Henriksen N et al.: The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010;9(5):520-532

9. Banwell B et al.: Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. Lancet Neurol. 2007;6(10):887-902

10. Descamps D et al.: Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Hum Vaccin. 2009;5(5):332-340

11. Arnheim-Dahlström L et al.: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013;347:f5906. doi: 10.1136/bmj.f5906

12. Pellegrino P et al.: On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2014;13(7):736-741

13. Siegrist CA et al.: Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(11):979-984

14. Grimaldi-Bensouda L et al.: Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. J Intern Med. 2014;275(4):398-408

15. ANSM; Agence nationale de sécurité du medicament et des produits de santé: Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes: étude pharmacoépidémiologique; http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information

16. Langer-Gould A et al.: Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. JAMA Neurol. 2014;71(12):1506-13. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2633

17. GAVS: Human papillomavirus vaccines safety (HPV); Extract from report of GACVS meeting of 11-12 December 2013, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 14 February 2014; www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/dec_2013/en/