

## Inhalt

- Regelmäßig aktualisierte Übersicht der ÄFI
- HPV-Impfung (Stand 09.09.2021)
- Gebärmutterhalskrebs (Stand 09.09.2021)

### Regelmäßig aktualisierte Übersicht

- Humane Papillom-Viren (ÄFI)

### Wie sicher ist die HPV-Impfung?

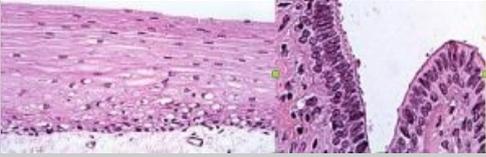
Stand 09.09.2021

„Bei einer Nachbeobachtungszeit von vier Jahren verringerten die HPV-Impfstoffe HPV-bedingte Krebsvorstufen und Behandlungsverfahren. Sie erhöhten aber das Risiko für schwere Störungen des Nervensystems und allgemeine Schäden. Da die eingeschlossenen Studien primär auf die Bewertung des Nutzens ausgelegt waren und nicht ausreichend auf die Bewertung des Schadens, ist unklar, inwieweit der Nutzen der HPV-Impfstoffe den Schaden überwiegt. Der begrenzte Zugang zu klinischen Studienberichten und Studiendaten mit Fallberichtsformularen verhinderte eine gründliche Bewertung.“ Jørgensen 2020 (Übersetzung Jäger)

## Impf-Empfehlung

In Deutschland wird die HPV-Impfung seit 2014 allen Mädchen vom Alter von 9-14 Jahren empfohlen.

Seit 2018 rät das Robert Koch Institut, aus Gründen der „Geschlechtergerechtigkeit und des Bevölkerungsschutzes“, auch Jungen gegen HPV zu impfen. Ein wesentlicher Schutz gegen Penis-Krebs besteht für die Jungen nicht. (Klug 2018)



Der Ort der Entstehung des Gebärmutter-Halskrebses: Der Übergang zwischen geschichtetem Plattenepithel der Scheide und dem einlagigen Epithel der Gebärmutterhalskanals. Bilder: BNI

## Nutzen

Nach den bisherigen Erfahrungen wirken die Impfstoffe sehr effektiv (>90-100%) hinsichtlich der Verhinderung bleibender HPV-Infektionen, mit den Virus-Typen, deren Antigene im Impfstoff enthalten sind. Die Impfungen vermindern das Risiko des Entstehens von Zellveränderungen, aus denen sich später (nach Krebsvorstufen) Krebs entwickeln könnte (so genannte Dysplasien Grad CIN I-II) (Rambout 2007, Brotherton 2011).

In der Mehrzahl der Fälle heilen diese Zellveränderungen (CIN II) aber auch ohne Impfung innerhalb von zwei Jahren spontan ab. (Tainio 2018)

Von der Impfung profitieren Personen, die noch keine sexuellen Kontakte hatten, und deren Infektionswahrscheinlichkeit mit HPV deshalb sehr niedrig ist. Wie lange der Schutz der Impfung anhält, ist nicht geklärt. Die Beurteilung der Effektivität bezüglich der Verhinderung höherer Schweregrade („schwere Dysplasie“ ohne Berücksichtigung von CIN I-II) oder von mikro-invasiven Karzinomen ist schwierig. Die Frage, ob und wenn ja wie viele Zervixkarzinome durch Impfungen verhindert werden, kann nicht beantwortet werden (Sawaya 2007, Paavonen 2009, Castellsague 2011, Sarayia 2011, De Vincenzo 2014, Johnson 2018). In den Niederlanden sank die Rate der Plattenepithel-Karzinome der Zervix, dafür stieg die Rate von so genannten Adeno-Karzinomen. (van der Horst 2017) Die Impfung spielt keine Rolle bei der Behandlung einer Infektion (Markowitz 2007). Bei Frauen, die vor der Impfung infiziert waren (HPV-DNA-Nachweis), führte die Impfung nicht zu einer schnelleren Beseitigung des Virus (Hildesheim 2007, Sawaya 2007).

## Ist die HPV-Impfung sicher?

Die Zulassung von Impfstoffen sollte eigentlich besonders strengen Kriterien unterliegen. Denn sie werden an bisher gesunde Personen verabreicht. Im Gegensatz zur Gabe von Medikamenten können sie nur einen „in der Zukunft liegenden“ Vorteil. Um die Wirksamkeit der HPV-Impfung und das geringe Risiko von Nebenwirkungen nachzuweisen, wurden sorgfältige

Studien durchgeführt, die in „peer reviewed“ Journals veröffentlicht wurden (Paavonen 2007, Future II 2009).

Allerdings wurde die Verträglichkeit der Impfstoffe verglichen mit Injektionen, die zwar keinen Wirkstoff, aber ähnliche Zusatzstoffe (Adjuvantien) enthielten wie der Impfstoff selbst (so genannte Pseudo-Placebos). (Jørgensen 2018, Gøtzsche 2021). Da für unerwünschte Wirkungen im Wesentlichen die Zusatzstoffe verantwortlich sind, waren die Nebenwirkungsprofile bei tatsächlich Geimpften und den Kontroll-Personen erwartungsgemäß gleich.

Die von der Pharma-Industrie bezahlten Zulassungsstudien hatten einen Umfang von wenigen Seiten. Wissenschaftler des Cochrane Institutes in Dänemark identifizierten aber insgesamt 206 Studien mit einem mehr als 100-fachen Datenvolumen. Die Informationen dieser weiteren Studien waren den Zulassungs-Behörden aber nicht bekannt. Es wurde also für die entscheidenden (überwiegend pharma-industriefinanzierten) Studien offenbar das herausgefiltert, was die im Voraus gewünschten Aussagen zu belegen schien. (Jørgensen (a) und Jørgensen (b) 2018, Gøtzsche 2021)

## Unerwünschte Nebenwirkungen

Nach unterschiedlichen Quellen sollten etwa 90% der Geimpften über Schmerzen an der Injektions-Stelle klagen, und über 15% fühlten sich durch andere vorübergehende Beschwerden in ihren Alltagsaktivitäten behindert. Ohnmachtsanfälle (Synkopen) wurden in den ersten dreißig Minuten nach der Impfung beschrieben (CDC 2014).

Wenn im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung über z.T. bleibende neurologische oder auto-immune Störungen berichtet wurde, war ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung nicht eindeutig nachweisbar (Sutton 2009, Arnheim-Dahlström 2013). Das Risiko von Fehlgeburten nach Cervarix-Impfung war über einem Zeitraum von sechs Monaten nicht signifikant erhöht gegenüber Kontrollpersonen, die eine Hepatitis B Impfung erhielten, es könne jedoch möglicherweise ein kleines Risiko bis zu drei Monate nach der Impfung bestehen. (Wacholder 2010)

In Japan wurden von 2009 bis 2013 im Rahmen einer landesweiten HPV-Impfkampagne etwa 70% der Mädchen geimpft. Als dann über mehrere Fälle von Nebenwirkungen berichtet wurde, zog die Regierung nach Anhörungen ihre

„aktive Impf-Empfehlung“ wieder zurück. Daraufhin fielen den Impf-Raten auf 0,6% (Normille 2017).

Die anschließende, emotional und ideologisch geführte Diskussion wurde 2016 durch eine neue Studie angeheizt: Bei Labormäusen, die hohe Dosen von HPV-Impfstoff erhielten, wurden Einschränkungen der Beweglichkeit und Hirnschäden nachgewiesen. Aus dem sehr speziellen Labormodell ist keine direkte Übertragung auf die Impfstoffanwendung beim Menschen möglich. Die Autoren schlossen jedoch, dass sich die Impfung im Zusammenwirken mit anderen Faktoren, bei empfänglichen Personen schädlich auswirken, und auch schwere neuro-immunologischer Krankheitsbilder auslösen könnte (Aratani 2016). Andere Wissenschaftler widersprachen dieser Aussage sehr heftig, und forderten Nature auf, den Artikel zurück zu ziehen, was Anfang Mai 2018 auch geschah (. Dennoch war der Artikel am 01.08.2018 weiterhin im Volltext zugänglich (s.u.).

Die Autoren einer Studie in sechs asiatischen Ländern hielten die Nebenwirkungs-Risiken „für akzeptabel“, ohne zu erklären was dieses Wort konkret besagen soll. Sie beziehen sich auf Meldungen von Beobachtungen, die direkt nach den Impfungen aufgetreten sind, und die diesen unzweifelhaft zugeordnet werden können (Setiawan 2017). Untersuchungen dieser Art sind in der Regel abhängig von der Melde-Qualität, und können Langzeiteffekte, milde Symptome oder komplexe Wirkungen im Zusammenhang mit anderen Faktoren nicht einbeziehen.

In Dänemark wurde ein anderer, qualitativer Ansatz wissenschaftlicher Beobachtungen gewählt. Dort wurden Mädchen und Frauen befragt, die Impf-Nebenwirkungen beklagt hatten (Sørensen 2016). Ziel dieser Untersuchung war es, über abstrakte Daten hinaus, das komplexe Erleben betroffener Frauen besser verstehen zu können:

„The side effects make the women feel more physically and mentally confined in their everyday life, which led them to live a more restricted and lonely life. Other people tend not to acknowledge their symptoms, and the women's illness behaviour is therefore poorly accepted. In general, the women distrust Danish healthcare system and current evidence on the safety of the vaccine. This distrust is further fuelled by their experiences of being stigmatised during their encounters with physicians“. Sørensen (Volltext s.u.)

# Versagen der Eierstock Funktion

Eine Analyse von über 320.000 Meldungen in China zwischen 2006 und 2018 kam 2020 zu folgendem Schluß:

*.. der Vierfach-HPV-Impfstoff war statistisch signifikant mit Ovarial-Versagen assoziiert, einschließlich Ausbleiben der Blutung, unregelmäßiger Menstruation, erhöhtem FSH und vorzeitiger Menopause, und ein weiterer HPV-Impfstoff wies ein potenzielles statistisches Risiko für unregelmäßige Menstruation auf.“ (Gong 2020)*

## Die Beschwerde des Cochrane-Centers in Dänemark

Im Sommer 2016 beklagten sich Wissenschaftler/innen des Cochrane Zentrums in Dänemark (Cochrane Nordic), die Europäische Arzneimittelbehörde EMA habe die Sicherheit der HPV-Impfstoffe falsch beurteilt.

Wissenschaftliche Standards seien nicht gewahrt worden, und es hätten Interessenkonflikte bestanden. 80 Prozent der Finanzmittel der EMA stammten von Pharmaunternehmen, und bestimmte Expertinnen hätten ihre umfangreichen Interessenkonflikte nicht deklariert. Die EMA berufe sich in erster Linie auf Daten der Herstellerfirmen und bezweifle gut dokumentierte Beobachtungen.

*„Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ... erklärte 2015, dass es keinen Zusammenhang zwischen HPV-Impfstoffen und schweren neurologischen Nebenwirkungen gibt. Die im offiziellen Bericht der EMA vermittelte Gewissheit wird jedoch durch ein durchgesickertes, vertrauliches Dokument untergraben, das wichtige Unstimmigkeiten unter den Experten offenbart. Darüber hinaus verließ sich die EMA bei ihren Bewertungen auf die Daten, die ihr die Pharmafirmen zur Verfügung gestellt hatten, obwohl nachgewiesen wurde, dass die Firmen mögliche neurologische Schäden unterrepräsentiert hatten. Obwohl aktive Komparatoren verwendet wurden (Aluminium-Adjuvantien und andere Impfstoffe), fand unsere Forschungsgruppe in einer systematischen Übersichtsarbeit, die auf klinischen Studienberichten im Besitz*

*der EMA basierte, signifikant mehr schwerwiegende neurologische Schäden in den HPV-Impfstoffgruppen als in den Komparatorgruppen. Wir skizzieren Bereiche, in denen wir glauben, dass die Grundlage für die Entscheidung der EMA fehlerhaft war. ...“ (Gøtzsche 2021)*

## Die spezifische Auslösung nicht-spezifischer Wirkungen

Einige der Erkrankungen, die im Rahmen der Impfung häufiger beobachtet worden sein sollen, sind schwierig eingrenzbar (NHS 2021):

- Chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS),
- Fehlsteuerungen der Kreislauf-Funktion (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS),
- Versagen der Ovar-Funktion
- chronische regionale Schmerzen (CRPS).

Die EMA vernachlässigte „nicht-spezifische“ Befunde, die sich durch Wechselwirkungen vieler Faktoren ausprägen können, die aber vermutlich nicht direkt durch eine einzige Ursache (die Gabe hoch-spezifisch wirkender Impfstoffe) zurückgeführt werden können. (Jørgensen 2020 (1) ; Jørgensen 2020 (2))

Die Wissenschaftler:innen weisen u.a. darauf hin, dass die Wirk-Komponente des Impfstoffes durch einen neurotoxischen Zusatzstoff (ein Aluminiumsalz) ergänzt wurde (und wird). Dessen Aufgabe ist es, eine wichtige, nicht-spezifische Wirkung auszulösen: den vorübergehenden Alarmzustand des Immunsystems. (Gøtzsche 2021)

Die Diskussionen um die möglichen Nebenwirkungen der HPV-Impfung berühren grundsätzliche Fragen: Sind Placebo-kontrollierte Studien „ohne Placebo“ Betrug?

Bei den Studien, auf die sich die Zulassung der EMA gründete, wurden nur geringe Unterschiede kurzzeitiger Nebenwirkungen zwischen echtem Impfstoff und den Kontrollen dokumentiert. Das lag daran, dass beide Gruppen Zusatzstoffe in gleicher Dosierung erhalten hatten. Die Studien wurde also

irreführend als „placebo-kontrolliert“ zu bezeichnen. (Gøtzsche 2021)

Bei der Entwicklung neuer Impfstoffe kommen zunehmend Moleküle zum Einsatz, die allgemeine Immun-System-Reaktionen auslösen. Manche (wie Aluminium-Moleküle) wirken nicht-spezifisch, andere binden punktgenau an einen „Alarmknopf“ des Immunsystems (den Toll-like-Receptor). Für solche Substanzen gibt es bisher keine Zulassungsstudien, da ihre Wirkungen mit klassischen zufalls-kontrollierten und zukunfts-orientierten Studien (RCT) nicht erfasst werden können. Denn menschliche Testpersonen könnten bei ihrer Anwendung keine Vorteile erwarten, müssten aber Risiken in Kauf nehmen.

Die modernen „Placebo-kontrollierten-Studien“ der Pharmaindustrie enthalten also in ihren Null-Kontrollen häufig nicht etwa „Nichts“, sondern „Etwas“. Und das kann, wie alles was wirkt, auch Nebenwirkungen auslösen. Bei dem Impfstoff Pandemrix®-2009 z.B. betrug das Risiko für das Auftreten einer Hirnfunktionsstörung (Narkolepsie) etwa 1:10.000 (s.u.).

Die EMA müsste folglich „placebo-kontrollierte“ Studien anders benennen. Oder ganz auf den irreführenden „Placebo“-Begriff verzichten, und transparent A („etwas“) mit B vergleichen: „*etwas anderem*“. Sie müsste weiterhin der Frage nachgehen, wie spezifisch-ansetzende Moleküle oder punktgenaue Interventionen, die systemisch wirken sollen, künftig überprüft und dann kontrolliert zugelassen werden sollen.

We recently published an index of all prospective comparative studies on human papillomavirus vaccines we could find. Predictably, only 62% of the completed studies had been published and none of the non-industry-sponsored studies' underlying documentation was available. Ninety-five per cent of studies were listed on regulatory or industry trial registers or journal publication databases, but only 48% of completed studies listed on ClinicalTrials.gov had study results posted. (Jefferson 2018)

## Zulassungsverfahren für Medizinprodukte

Insbesondere wären langfristige Anwendungsbeobachtungen nötig, wenn nicht-spezifisch-wirkende Stoffe eingesetzt würden. Denn schwache System-Wirkungen machen sich nur im zufälligen Zusammenwirken mit vielen anderen Faktoren und Beziehungen bemerkbar: oft erst nach langen Zeiträumen und dann auch häufig eher diffus.

Das gilt besonders für Mädchen, denen neben der HPV- auch die Impfung gegen Covid-19 verabreicht wird, und denen ggf. zeitgleich ein Kontrazeptions-Rezept überreicht wird.

Die Zulassung und Kontrolle von Medikamenten und Impfstoffen sollte strikt von den Interessen Pharmaindustrie (und der von ihnen abhängigen Institute) getrennt sein.

## Literatur

letztes Update: 09.09.2021

- Antonishyn NA : The impact of the distribution of human Papillomavirus types and associated high-risk lesions in a colposcopy population for monitoring vaccine efficacy, Arch Pathol Lab Med, Jan. 2008, (132):54-60
- Aratani S et al: Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin, *Scientific Reports* 6, 11.11.2016, Article number: 36943 (2016) Notice: retracted
- Arbyn M, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069
- Cochrane Nordic zur HPV-Impfung: a) Comment on the decision by the European Ombudsman about our complaint over maladministration at the European Medicines Agency related to safety of the HPV vaccines. 02.11.2017 b) 04.01.2017: Comment to false statements c) 08.11.2016: European Ombudsman d) 10.10.2016: Complaint to the European Medicines Agency (EMA) over maladministration at the EMA e) „The benefits of HPV vaccines continue to outweigh their risks: Cochrane (?) versus EMA (!)
- 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
- Arbyn M (2013): Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD009069
- Brabin L et al: Uptake of first two dosis of HPV vaccine by adolescent schoolgirls in Manchester. BMJ, 2008, 336:1056-1058

- Brotherton JML et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. Canadian Medical Association Journal, 2008, 179:525–533
- Brotherton, J.M.L.: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study, Lancet 2011;377:2085-92
- Castellsague X et al.: End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age, Br.J.Cancer, 2011, 105:28-37
- De Vincenzo R et al (2014) Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination, International Journal of Women's Health, Volume 6, December 2014, pp. 999-1010
- FUTURE II Study Group: Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions, NEJM 2007, 356:1915-1927
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Weekly epidemiological record, WHO, 30. Januar 2009, S. 37–40
- Gøtzsche P et al: EMA's mishandling of an investigation into suspected serious neurological harms of HPV vaccines. BMJ Evidence-Based Medicine 2021 Epub before print Gøtzsche P Cochrane Nordic zu Sicherheit der HPV-Impfstoffe – Video
- Gong L et al: Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System Sci Rep 2020 Jul 1;10(1):10762.
- Harper d.: Prophylactic HPV Vaccines: Current Knowledge of Impact on Gynecologic Premalignancies Discovery medicine, 03.07.2010
- Hildesheim A: Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection JAMA 298 (7): 743-58
- Jefferson T, Jørgensen L: Redefining the ,E' in EBM. BMJ Evid Based Med. 2018 Apr;23(2):46-47 –
- Jørgensen L et al.: Benefits and harms of the humanpapillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial datafrom clinical study reports. Systematic Reviews (2020) 9:43 –
- Jørgensen L et al.: Benefits and harms of the humanpapillomavirus (HPV) vaccines: comparisonof trial data. Systematic Reviews (2020) 9:43 –
- Jørgensen L: Index of the human papillomavirus (HPV) vaccine industry clinical study programmes and non-industry funded studies: a necessary basis to address reporting bias in a systematic review. Systematic Reviews 2018 7:8

- Jørgensen L et al: BMJ Evidence-Based Medicine 2018 Sept. 2018: The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias.
- Jørgensen L Gøtzsche P, and Jefferson T: Response to the Cochrane Editors. BMJ EBM 23.09.2018
- Jørgensen L, Gøtzsche P, Jefferson T: Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports Syst Rev. 2020 Feb 28;9(1):43.
- Johnson H et al: Effect of HPV vaccination and cervical cancer screening in England by ethnicity: a modelling study, Lancet Public Health. 2018 Jan; 3(1): e44–e51.
- Klug A et al: HPV-Impfung: Auch Jungen können profitieren, DÄB 2018 115(29-30)1165-67
- Lawrence O: Mandatory HPV Vaccination and political debate, JAMA 2011, 306 (15):1699-1700
- Lippman A .: Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions, CMAJ 2007, 177(5)
- Mariani L et al: Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. Int J Gynaecol Obstet. 2016
- Mark J et al: Economic evaluation of human papilloma vaccination in the UK. BMJ, 2008, 336:a769,
- Markman M: Human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer, The Lancet (2007), 369:1837-1839
- Markowitz L: HPV Vaccines – prophylactic not therapeutic, JAMA (2007) 298(7): 805-6
- Normille D: Critics assail paper claiming harm from cancer vaccine. Vaccination rates fall as antivax campaigns gather steam. Science 23.12.2016, 354(6319)1514-15
- Paavonen, J. 2009: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women, Lancet 2009; 374: 301-14
- Raffle A: Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy, BMJ (2007) 335:375-77
- Rambout L: Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials, CMAJ (2007) 177(59):469- 479
- Sarayia, M.: HPV vaccine effect: is the glass half full or half empty?

2011;377:2057-8

- Sawaya G: HPV Vaccination-More Answers, More Questions. NEJM (2007) 356:1991-1993
- Setiawan D et al: Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian populations from six countries: a meta-analysis. Jpn J Clin Oncol. 2017 Jan 1. [Epub ahead of print]
- Sørensen T: A qualitative study of women who experience side effects from human papillomavirus vaccination, Dan Med J 2016;63(12):A5314
- Tainio K et al: Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018; 360\_k499 (Volltext)
- Tomljenovic L et al.: HPV vaccines and cancer prevention, science versus activism, Infect Agent Cancer. 2013; 8: 6 – Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds?. Ann of Med, E-pub 2012, 1-12 (Volltext) – Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence based medicine: Are we at odds? Ann of Med 2011, Early Online 1-12 – Human Papillomavirus (HPV) Vaccines as an Option for Preventing Cervical Malignancies: (How) Effective and Safe? Current Pharmaceutical Design 19 (8): 1466-1487 – Mandatory HPV vaccination. JAMA. 2012, 18;307(3):254; author reply 254-5. – No autoimmune safety signal after vaccination with quadrivalent HPV vaccine Gardasil? J Intern Med. 2012 – Too Fast or Not Too Fast: The FDA's Approval of Merck's HPV Vaccine Gardasil. J Law Med Ethics. 2012 Sep;40(3):673-81.
- Wacholder S et.al.: Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) type 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials, BMJ, 2011;340:c712

## Was ist Gebärmutterhalskrebs?

Stand 09.09.2021

## Gebärmutterhalskrebs entsteht an der Grenze zwischen zwei Geweben.

Die Scheidenwand wird aus dachziegelartigem übereinander geschichteten Zellen gebildet, und der in die Gebärmutter hineinführende Kanal ist mit schleimbildenden Zellen ausgekleidet, die Flimmerhäarchen tragen. Die eine Zellgruppe wächst nach außen, während

die andere nach außen dringt. Daraus entsteht Unruhe, die, wenn andere störende Faktoren dazutreten, die Bildung ungewöhnlicher oder schließlich krankhafter Zelltypen fördern kann.

Weltweit werden jährlich > 500.000 Neuerkrankungen an Gebärmutterhalskrebs gemeldet, überwiegend in ökonomisch und sozial schwachen Ländern. (Arbyn 2020, Canfil 2020) Die Hälfte dieser Patientinnen versterben an ihrer Erkrankung (Markman 2007, Raffle 2007, ZfKD 2017).

## Krankheitsverlauf

Die Krebsentstehung verläuft sehr langsam und beginnt mit geringen Veränderungen (so genannte Dysplasien oder Cervicale Intraepitheliale Neoplasien, CIN I-II).

In der Mehrzahl der Fälle heilen diese innerhalb von zwei Jahren spontan ab. (Tainio 2018)

Diese Veränderungen bilden sich in der Regel nicht mehr spontan zurück. Aus ihnen können sich aktivere Krebszellen entwickeln: zum Beispiel ein „Mikroinvasives Karzinom“ (MIC). In einem winzigen Bereich überwinden dann Krebszellen die Haut-Gewebe-Grenze. Aus einem MIC entsteht dann das voll entwickelte Karzinom, das sich rasch über eine Streuung von Zellen über die Lymphbahnen kleinen Beckens ausbreiten kann. Frauen mit lokal behandelten schwerwiegenden Zellveränderungen (CIN III) tragen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten anderer Krebserkrankungen in der Genital- und Analregion auch noch Jahrzehnte später (Edgren 2007, Strander 2007).

Die Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses können bei der Krebsvorsorgeuntersuchung frühzeitig erkannt werden, in dem unter genauer Sicht ein Abstrich aus dem Muttermund entnommen wird. Die entnommenen Zellen werden anschließend mikroskopisch auf ihre Qualität hin beurteilt (Pap-Abstrich).

Bei Frauen, die das Angebot zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen nicht wahrnehmen, steigt das Risiko, dass Frühstadien des Krebses übersehen werden. Abstriche können allerdings auch unsachgemäß durchgeführt oder falsch beurteilt werden. Daher ist eine strikte Qualitätskontrolle nötig.

Bei der Krebsvorsorge besteht das Risiko falsch positiver Diagnosen. In England kommen auf einen verhinderten Todesfall an Zervixkarzinom 150 Frauen mit auffälligen Abstrich-Ergebnissen (CIN I-III), von denen etwa 80 zur Behandlung überwiesen werden (Raffle 2007).

## Entstehung des Gebärmutterhalskrebses

Bei nahezu allen Zervixkarzinomen findet sich eine Infektion mit bestimmten menschlichen Papillom-Viren (HPV). Tests, die HP-Viren nachweisen, liefern daher wertvolle zusätzliche Information zu einem Pap-Abstrich. Z.B. kann die Rate der falsch positiven Befunde bei Abstrichen deutlich gesenkt werden. Diese Tests sind allerdings kein Ersatz für Pap-Abstriche (Naucler 2007). Ihr Nutzen gegenüber einem traditionellen Vorgehen wird noch geprüft (Cochrane 2011, Schiffmann 2016, IGWiG 2017, BMJ 2018)

Neben einer Infektion mit HPV sind zusätzlich andere Faktoren für die Entwicklung zur Bösartigkeit von Bedeutung (Bosch 2007):

- Sehr frühe Sexualkontakte
- Rauchen (Appleby 2006, Matos 2005). Rauchen steht auch im Zusammenhang mit dem HPV-16 Status und der HPV-16 Viruslast, lange bevor Dysplasien diagnostiziert werden (Gunnell 2006)
- Einnahme oraler Kontrazeptiva über fünf Jahre (Hannaford 2007, ICES Cervical Cancer 2007), insbesondere in Kombination mit gleichzeitigem Rauchen (Matos 2005, Bosch 2007, Ylitalo 1999). Der Effekt beruht u.U. auf der Beschleunigung der Entwicklung von CIN I-II zu schweren Dysplasien (Sasieni 2007). In Bezug auf andere Karzinome ist die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht nachteilig (Hannaford 2007)
- Immunschwäche (u.a. HIV-Infektion)
- Fehlernährung (z.B. bei Drogenabhängigkeit oder bei Mangelversorgung in Entwicklungsländern)
- Infektionen mit Herpesviren oder immer wieder auftretende andere sexuell übertragbare Erkrankungen (Chlamydien u.a.)
- Sehr häufige Schwangerschaften
- Sozial schwierige Lebensumstände

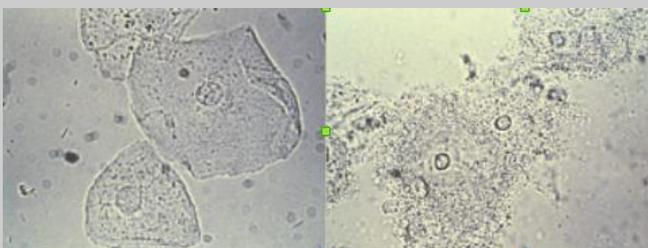
# Papillom-Viren

Die menschlichen Papillomviren (HPV) bilden eine weltweit verbreitete Gruppe von Viren, von denen etwa 150 verschiedene Typen beschrieben sind. 30 dieser Virustypen befallen fast ausschließlich die dachziegel-artig geschichteten, unverhornten Hautzellen des Genital- und Analbereiches (Schiffman 2007). Sie werden unterschieden in:

- Hochrisiko-Typen. Sie sind an über 99% der Zervixkarzinome (und anderer Genitalkrebse) beteiligt. 70% dieser Krebse werden hervorgerufen durch die Typen 16 und 18. Die nächst häufigen Verursacher sind die Typen 31 und 33. HPV-31 wurde 2008 mit 14.7% aller HPV-Nachweise kanadischen Studie sehr häufig gefunden (Antonishyn 2008).
- Niedrigrisiko-Typen. Sie sind selten oder nie an der Zervixkarzinom-Entstehung beteiligt (u.a. die Feigwarzenviren 6 und 11).

Die Infektion mit HPV wird über Hautkontakt übertragen, meist durch ungeschützte sexuelle Kontakte. HPV zählt weltweit zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erregern. In Europa sind über 30% der sexuell aktiven Bevölkerung infiziert, bei etwa 10% kann Virus-DNA nachgewiesen werden (latente Infektion). In England sind im Alter von 16 Jahren schon über 10% der Mädchen mit einem der HPV-Typen infiziert (Jit 2007). In Regionen, in denen man eine hohe Durchseuchung mit Erregern anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen findet, werden häufig auch hohe HPV-Infektionsraten festgestellt (z.B. in vielen Ländern Afrikas).

Sichtbare Wucherungen HPV-infizierter Plattenepithel-Zellen am Ort der Infektion (im Genital-, Oral- und Analbereich als Feigwarzen) sind meist gutartig. Die Läsionen heilen unbehandelt nach ein bis zwei Jahren ab, werden aber in der Regel aus kosmetischen Gründen beseitigt. Die Infektion kann über Jahre ohne Krankheitserscheinungen aktiv bleiben und dabei weiter getragen werden.



Plattenepithel der Scheide: links normal, rechts mit unnützen Bakterien überwachsen (Bild Jäger)

## Möglichkeiten der Vorbeugung

Die Entstehung von Zervix-Krebs kann durch Vorbeugung verzögert oder verhindert werden. Wirksam sind:

- Sexuaufklärung zur Förderung selbstbestimmten, eigenverantwortlichen und verantwortlichen Sexualverhaltens.
- Stärkung der Entscheidungsfähigkeit von Mädchen und jungen Frauen.
- Verwendung von Kondomen bei gelegentlichen Sexualkontakten.
- Regelmäßige Krebsvorsorge mit Abstrichen vom Muttermund.
- Verzicht auf Nikotin (insbesondere bei Einnahme oraler Kontrazeption).
- Keine Drogen.
- Bei sexuell übertragbaren Infektionen: frühzeitige und konsequente Behandlung.

Bei Aufklärungsgesprächen hinsichtlich der Vorbeugung vor Zervixkarzinomen müssen folgende Themen angesprochen werden:

- Sexualität, Risiko-Verhalten, Kontrazeption.
- Sexuell übertragbare Infektionen und deren Vorbeugung.
- Rauchen und andere Faktoren, die das Scheiden-Mikrobiom schädigend beeinflussen können.

*„Impfen allein ist nicht ausreichend.“ IQWiG*

## Literatur

- Appleby P: Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Int J Cancer (2006) 118(6):1481-95
- Arbyn M et al Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis, The Lancet 2020; 8(2):e191-e203.

- Bosch FX: The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* (2007) 23(4):213-27
- Bosch FX: HPV and cervical cancer: screening or vaccination. *British Journal of Cancer* 2008,(98):15-21
- Canfil K et al: Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020; 395: 591–603
- Denny LL *Cervical Cancer: Prevention and Treatment, Discovery medicine, 27.08.2012*
- Edgren G: Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population based study, *The Lancet* (2007) 8:311-16
- Gunnell AS: Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (2006) (11):2141-7
- Hannaford P: Cancer risks among users of oral contraceptives, *BMJ* (2007) (335) 651-54 *ICES (Int. Collab. of Epidem. Studies of Cervical Cancer): Cervical Cancer and hormonal contraceptives .., The Lancet* 2007 370:1609-21
- Jit M: Prevalence of human papillomavirus antibodies in young female subjects in England *British Journal of Cancer* (2007) 97(7):989-91
- Klug S et al: HPV-Impfung: Auch Jungen können profitieren. *DÄB* 2018, 115(29-30)1165-67
- Matos A: The influence of smoking and other cofactors on the time to onset to cervical cancer in a southern European population. *Eur Cancer Prev.* (2005) 14(5):485-91
- Naucler P: Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer *N Engl J Med* (2007) 357:1589
- Sasieni P: Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *The Lancet* (2007) 370:1591-92
- Schiffman M: Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* (2007) 370:890-903
- Schiffman M et al: Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Dec 1;2:16086.
- Strander B.: Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 ... *BMJ*, 2007, 335:1077ff.
- Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M.: CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler.* 2009 15(1):116-9.
- Tainio K et al: Clinical course of untreated cervical intraepithelial

neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 360\_k499 (Volltext)

- van der Horst J: Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004-2013. *Cancer Med.* 2017 Jan 19.
- Ylitalo N: Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer* (1999) 81(3):357-65