



 AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Unruhe bei Cochrane

Ist die Kritik am aktuellen Review zur HPV-Impfung berechtigt?

VON INGRID MÜHLHAUSER IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E. V.
(WWW.EBM-NETZWERK.DE)

D

Die Wissenschaftler des internationalen Netzwerks Cochrane haben sich bisher große Verdienste erworben. Sie erstellen unter Anwendung hoher methodischer Standards systematische Übersichtsstudien (systematic reviews) zur Bewertung von medizinischen Maßnahmen. Die Reviews gehen weltweit in Leitlinien ein und sind Grundlage für medizinische Entscheidungen.

Im September 2018 wurde nun einer der prominentesten Wissenschaftler und Gründungsmitglied der Cochrane Collaboration sowie Leiter des Nordic Cochrane Zentrums in Kopenhagen, Peter C. Gøtzsche, aus Cochrane ausgeschlossen. Die seit Jahren geführte Auseinandersetzung um die Unabhängigkeit der Cochrane-Autoren und die Kommerzialisierung von Cochrane eskalierte offenbar auch an der Kritik der Kopenhagener Gruppe am kürzlich publizierten Cochrane-Review zur HPV Impfung (1). Gestützt wird diese Kritik von Tom Jefferson vom Centre for Evidence Based Medicine in Oxford, UK. Das EbM-Netzwerk hat eine Stellungnahme zu diesen Ereignissen veröffentlicht (siehe Kasten).

DER COCHRANE-REVIEW ZUR HPV-IMPfung

Auf 241 Druckseiten präsentieren die Autoren des Cochrane-Reviews Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV Impfung zur Prävention des Zervixkarzinoms und den potentiellen Vorstufen (CIN2+). Eingeschlossen wurden insgesamt 26 randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) mit 73.428 Teilnehmerinnen zum Vergleich der Impfung mit „Placebo“. Dieses war entweder das Adjuvans des Impfstoffs oder eine Hepatitisimpfung. Untersucht wurden der tetravalente Impfstoff Gardasil® (gegen HPV 9, 11, 16, 18) der Firma Sanofi-Pasteur sowie der bivalente (gegen HPV 16 und 18) Cervarix® der Firma GlaxoSmithKline. Die Studienteilnehmerinnen waren bei Impfung überwiegend zwischen 15 und 26 Jahre alt. Bis auf eine Studie wurden alle Studien von den Impfstoffherstellern finanziert.

Die Studien waren mit maximal 8 Jahren Beobachtungszeit nicht lange genug, um die Wirksamkeit der Impfung auf Gebärmutterhalskrebs zu beurteilen. Der Cochrane-Review belegt jedoch mit hoher Verlässlichkeit die Wirksamkeit der Impfung auf Krebsvorstufen, die sich allerdings zum Teil auch ohne Behandlung wieder zurückbilden können. Bei Mädchen/Frauen, die bei Impfung negativ auf Hochrisiko-HPV getestet hatten, reduzierten sich CIN2+ Diagnosen von 164 auf 2/10.000, RR 0,01 (0 bis 0,05), und die schwerwiegenderen Dysplasien CIN3+ von 70 auf 0/10.000, RR 0,01 (0,00 bis 0,10).

Für die Gesamtgruppe – unabhängig vom HPV-DNA-Status bei Impfung – kam es zu einer Abnahme aller CIN2+ von 559 auf 391/10.000, RR 0,70 (0,58 bis 0,85); das RR für CIN3+ betrug für den bivalenten

Stellungnahme des EbM-Netzwerks zur aktuellen Diskussion um Cochrane

Der Ausschluss Peter Gøtzsches aus der Cochrane Collaboration hat in der EbM- und Cochrane-Community eine breite Diskussion ausgelöst.

In der letzten Woche hat das Leitungsgremium (Governing Board) eines seiner Gründungsmitglieder der Collaboration, Peter Gøtzsche vom Nordic Cochrane Center in Kopenhagen, aus dem Leitungsgremium entlassen und aus der Collaboration ausgeschlossen. Als Begründung findet sich auf der Webseite von Cochrane „fortgesetztes schlechtes Benehmen, welches nicht mit den Prinzipien und der Steuerung von Cochrane vereinbar sei...“ („It is about a long-term pattern of behaviour that we say is totally, and utterly, at variance with the principles and governance of the Cochrane Collaboration. This is about integrity, accountability and leadership.“). Im Hintergrund steht die Vermutung, dass Peter Gøtzsche wiederholte Kritik an der Industrienähe

einiger Cochrane-Mitglieder und ihrer Arbeiten – zuletzt am Cochrane Review zur Wirksamkeit der HPV-Impfung – den Ausschlag gegeben hat. In der Folge traten vier weitere Board Mitglieder, Gerald Gartlehner, David Hammerstein, Joerg Meerpohl und Nancy Santesso, von ihren Posten im internationalen Leitungsgremium zurück. Sie erklären, dass sie das Vorgehen des Boards in der Causa Gøtzsche für unverhältnismäßig halten – insbesondere vor dem Hintergrund der Werte und Prinzipien, für die Cochrane seit seiner Gründung steht: der Meinungs- und Perspektivenvielfalt. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es schwer zu entscheiden, welchen Ausschlag Fakten, Strategieüberlegungen oder auch persönliche Befindlichkeiten hatten und Grund für die

aktuellen Ereignisse waren. Es spricht viel dafür, dass es sich um eine Führungskrise im internationalen Leitungsgremium handelt. Das Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin appelliert an die Verantwortlichen von Cochrane, alle Vorgänge transparent aufzuklären, damit Cochrane nicht diskreditiert und der Konflikt nicht instrumentalisiert werden kann. Cochrane ist das Referenzzentrum für methodisch hochwertige Evidenzsynthesen. Cochrane muss unabhängige Informationen generieren, die frei von wirtschaftlichen Interessen sind. Wenn begründete Zweifel an der Redlichkeit, Aufrichtigkeit und Unabhängigkeit von Cochrane und seinen Produkten bestehen, müssen diese vollständig aufgeklärt und ggf. präventive Maßnahmen eingesetzt werden.

Impfstoff 0,55 (0,43 bis 0,71), für den tetravalenten 0,81 (0,69 bis 0,96).

Für Frauen, die erst im Alter zwischen 24 und 45 Jahre geimpft wurden, konnte hingegen keine Wirksamkeit der Impfung nachgewiesen werden.

Die unerwünschten Wirkungen werden als vergleichbar zu „Placebo“ berichtet. Bei der Subgruppe der älteren Frauen waren jedoch Todesfälle unter den Geimpften häufiger, bei einer insgesamt niedrigen Mortalität in beiden Studiengruppen. Die Todesursa- →



→ chen wurden von den Cochrane-Autoren nicht auf die Impfung zurückgeführt.

DIE WESENTLICHEN KRITIKPUNKTE

Auswahl der Kontrollintervention

Die HPV-Impfung gehört zu den am besten untersuchten Impfungen, während es zu vielen anderen Impfungen keine klinisch relevanten RCTs gibt. Trotzdem bleiben Fragen offen.

Ein Hauptkritikpunkt ist die Auswahl der Kontrollintervention. Ein Adjuvans oder eine Hepatitisimpfung sind keine Placebos im ursprünglichen Sinn. Dazu wäre beispielsweise die Injektion einer physiologischen Kochsalzlösung besser geeignet. Dem Adjuvans selbst werden nämlich unerwünschte Wirkungen zugeschrieben. Das Adjuvans verstärkt unmittelbare und lokale Reaktionen der Impfung. Inwieweit das Adjuvans auch für seltene neurologische Reaktionen verantwortlich ist, lässt sich nicht beurteilen. Es kann lediglich festgestellt werden, dass zwischen HPV-Impfung und „Impfung“ mit Adjuvans bzw. einer anderen Impfung vergleichbare Nebenwirkungen berichtet werden. Wobei für den bivalenten Impfstoff im Vergleich zum tetravalenten offenbar stärkere Reaktionen auftreten. Dies wird Besonderheiten des Adjuvans in diesem Impfstoff zugeschrieben. Auch die insgesamt anscheinend etwas stärkere Wirksamkeit des bivalenten Impfstoffs auf Krebsvorstufen wird auf das stärkere Adjuvans zurückgeführt.

Das Adjuvans ist somit kein inerte oder harmloser Zusatz. Die Kritik der dänischen Cochrane-Gruppe ist daher insofern gerechtfertigt, als die Bezeichnung „Vergleich zu Placebo“ für die HPV-Impfstudien irreführend und nicht angemessen ist. An einem Cochrane-Review zu den Wirkungen von Adjuvantien in Impfstoffen wird derzeit gearbeitet.

Unerwünschte Wirkungen unvollständig berichtet

Auch ein weiterer Kritikpunkt ist nicht auszuraumen, nämlich dass ein vollständiges Bild zu den unerwünschten Wirkungen der Impfung mit dem Cochrane-

Review zur HPV-Impfung nicht vorliegt. Denn einerseits fehlen Studien, die die HPV-Impfung mit einem wahren Placebo oder Nichtimpfen verglichen hätten. Zum anderen sind nicht alle notwendigen Informationen für eine Gesamtbeurteilung von unerwünschten Wirkungen erhoben, veröffentlicht oder frei zugänglich. In jedem Fall sollten bzw. müssen zur Beurteilung der Sicherheit auch andere Quellen berücksichtigt werden als bisher in Cochrane-Reviews üblich. Dies können auch Daten aus RCTs sein, die nicht die primäre Fragestellung des Reviews adressieren. Der Cochrane Review zur HPV-Impfung fokussiert auf publizierte Daten. In den eingeschlossenen RCTs wurden unerwünschte Wirkungen aber lediglich für wenige Wochen nach Impfung systematisch dokumentiert. Auch komplexe Syndrome, die mit der HPV-Impfung in Verbindung gebracht wurden, wie das „postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS)“ und das „complex regional pain syndrome (CRPS)“, sind auf diese Weise nicht zu bewerten. Zudem wurden Daten der Pharmafirmen und der Zulassungsbehörden nicht systematisch ausgewertet. Dies ist insgesamt und bisher auch in Cochrane-Reviews unüblich (2).

Während der letzten Jahre wurde von unterschiedlichen Wissenschaftsgruppen, auch aus dem IQWiG, immer wieder darauf hingewiesen, dass Daten in publizierten Manuskripten unvollständig sind und Dokumentationen der Pharmafirmen und der Zulassungsstudien bei der EMA (European Medicine Agency) nur teilweise und nicht ohne erhebliche Hürden einsehbar sind. Götzsche selbst war entscheidend daran beteiligt, dass die Daten bei der EMA besser nutzbar werden. In einer aktuellen Publikation im BMJ, dem britischen Ärztejournal, erläutert er mit seinen Mitstreitern die Schwierigkeiten, die weiterhin für Wissenschaftler bestehen, wenn sie Daten bei der EMA abfragen wollen (2).

Ein wenig vertrauenserweckendes Beispiel für die Intransparenz ist in diesem Kontext eine Meldung von Ende September im BMJ (3). Demnach sind im Rahmen eines Gerichtsverfahrens in Irland plötzlich bisher unbekannte Daten zu unerwünschten Wirkungen des Schweinegrippeimpfstoffs Pandemrix® aufgetaucht. Der

Welche Vor- und Nachteile hat die Früherkennung?

VORTEILE: Die folgenden Tabellen zeigen Hochrechnungen, wie viele Frauen mit und ohne Früherkennung an Gebärmutterhalskrebs erkranken oder sterben. Die Zahlen der Spalte „mit Früherkennung“ gelten für Frauen, die zwischen 20 und 30 mit der Früherkennung beginnen und ihr Leben lang regelmäßig teilnehmen. Die Zahlen werden jeweils für Frauen mit und ohne HPV-Impfung dargestellt, da geimpfte Frauen ein deutlich geringeres Erkrankungsrisiko haben.

NICHT GEGEN HPV GEIMPFT

Wie viele von 1.000 Frauen ...	ohne Früherkennung	mit Früherkennung
... erkranken an Gebärmutterhalskrebs?	30	weniger als 1
... sterben an Gebärmutterhalskrebs	12	weniger als 1

GEGEN HPV GEIMPFT

Wie viele von 1.000 Frauen ...	ohne Früherkennung	mit Früherkennung
... erkranken an Gebärmutterhalskrebs?	10	weniger als 1
... sterben an Gebärmutterhalskrebs	4	weniger als 1

NACHTEILE: Wer regelmäßig an Früherkennungsuntersuchungen teilnimmt, muss damit rechnen, dass auch Dysplasien entdeckt werden, die nie gefährlich geworden wären. Deshalb werden immer wieder auch harmlose Veränderungen durch eine Operation am Gebärmutterhals (Konisation) behandelt. Solche „Überbehandlungen“ lassen sich bei der Früherkennung nicht generell vermeiden, denn es lässt sich nicht vorhersagen, aus welchen Dysplasien sich Krebs entwickelt und aus welchen nicht.

Nach Hochrechnungen müssen

- etwa 110 bis 120 von 1000 nicht gegen HPV geimpfte Frauen mit einer Konisation rechnen.
- etwa 40 von 1000 gegen HPV geimpfte Frauen mit einer Konisation rechnen.

Impfstoff ist nicht mehr im Markt, aber die Unterlagen zeigen, dass es vor 10 Jahren, als weltweit zur Massenimpfung gegen die Schweinegrippe aufgerufen wurde, erhebliche Unterschiede in ernsthaften Nebenwirkungen zwischen 3 verfügbaren Impfstoffen dokumentiert wurden. Pandemrix® wurde wie der bivalente HPV-Impfstoff Cervarix® von der Firma GlaxoSmithKline bereitgestellt.

Da es eine Knappheit an Schweinegrippe-Virenmaterial gab, wurden Impfstoffe produziert, die weniger Virenmaterial aber dafür mehr Adjuvans zur Unterstützung der Immunantwort beinhalteten. Das Produktionsverfahren könnte auch zu einer Verstärkung der unerwünschten Effekte geführt haben. Da offensichtlich keine ausreichend kontrollierten Daten zu den damaligen Ereignissen verfügbar sind, bleiben kausale Zusammenhänge letztlich ungeklärt. Beunruhigender ist, dass diese Erkenntnisse damals nicht öffentlich wurden und die verantwortlichen Behörden nicht reagiert haben.

OFFENE FRAGEN

Die Wirksamkeit der HPV-Impfung auf klinisch relevante Krebsvorstufen ist belegt. Das Gesamtbild der publizierten Daten gibt keine Hinweise, dass die HPV-Impfung stärkere Nebenwirkungen hat als andere Impfungen (z.B. 4).

Unsicherheiten bleiben. Die Studien wurden bei Mädchen und Frauen ab 15 Jahre durchgeführt. Die Impfung wird nun aber ab dem 9. Lebensjahr empfohlen. Der Impfschutz soll dadurch nicht beeinträchtigt sein. Direkte Vergleiche der beiden Impfstoffe zu klinisch relevanten Endpunkten und Nebenwirkungen liegen nicht vor.

Der tetravalente Impfstoff, der im Cochrane-Review untersucht wurde, wird nun durch den 9-valenten Gardasil 9® abgelöst. Gardasil 9® soll auf die wichtigen HPV 16 und 18 vergleichbar wirksam sein wie der tetravalente Impfstoff, jedoch wirksamer auf die Gesamtheit der Krebsvorstufen. Belege für diese Annahme stehen aus.

Die Impfung wird von der STIKO nun auch für Jungen empfohlen. Damit soll unter anderem auch die Herdenimmunität verbessert werden. Die bereits →

Quelle: „Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung. Das Angebot der gesetzlichen Krankenversicherung. Eine Entscheidungshilfe für Frauen zwischen 20 und 34 Jahren.“ (www.gesundheitsinformation.de/gebaermutterhalskrebs-frueherkennung-und-vorsorge.2109.de)



→ publizierten RCTs mit Jungen/Männern wurden im Cochrane Review nicht eingeschlossen.

Die Auswirkungen der HPV-Impfung auf die Krankheitslast durch genitale Kondylome wird im Cochrane Review nicht berücksichtigt. Im Gegensatz zu Cervarix® schützt Gardasil® und Gardasil 9® gegen die durch die HPV 9 und 11 verursachten Feigwarzen.

HPV-IMPfung IM KONTEXT DER KREBSFRÜHERKENNUNG

Auch wenn ein Nachweis auf eine Reduzierung von Gebärmutterhalskrebs bisher nicht gezeigt werden konnte, hat doch die Abnahme an potentiellen Krebsvorstufen einen klinisch relevanten Nutzen. Gerade in Deutschland könnte die Impfung das Risiko für unnötige Eingriffe/Konisationen an der Gebärmutter und das damit verbundene Beunruhigungspotenzial der Frauen reduzieren. Hierzulande wird im Vergleich zu anderen Ländern besonders häufig getestet, jährlicher PAP-Test ab dem 20. Lebensjahr, aber auch schon vor dem 20. Lebensjahr, z.B. beim Einlösen eines Rezepts für die Anti-Baby-Pille. Das führt zu unnötigen Verdachtsbefunden und Operationen zur Beseitigung von CIN-Befunden.

Frauen, die geimpft sind, bräuchten jedoch keine jährlichen PAP-Tests, insbesondere wenn ein HPV-Test negativ ausfällt. Überdiagnostik und Übertherapie könnten durch die HPV-Impfung reduziert werden. Dennoch sollen nach dem geplanten neuen Screening-Konzept des Gemeinsamen Bundesausschusses auch geimpfte Frauen, selbst dann, wenn sie negativ auf HPV getestet werden, weiterhin engmaschig an den Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen.

Das IQWiG hat für das geplante neue Screening auf Gebärmutterhalskrebs eine Broschüre für die Zielgruppe der Frauen ab dem 20. Lebensjahr erstellt (5). Die hieraus entnommene Tabelle (siehe Seite 33) zeigt einen Ausschnitt zu Nutzen und Schaden von Screening-Optionen bei gegen HPV-Infektionen geimpften und nicht-geimpften Frauen. Die Daten sind Schätzwerte und Hochrechnungen, die jeweils extreme Situationen vergleichen: Teilnahme an allen über die Lebenszeit vorgesehenen Screening-Untersuchungen im Vergleich zu keiner Testung. Beide Annahmen sind unwahrscheinlich. Getestet wird auch schon bei Mädchen und außerhalb des Screenings, wenn Frauen wegen Beschwerden den Frauenarzt konsultieren. Die Unterschiede zwischen den Gruppen dürften daher in der Versorgungsrealität noch deutlich geringer ausfallen als in der IQWiG Broschüre dargestellt.

Eltern/Mädchen und Frauen müssen die Möglichkeit haben, Nutzen und Schaden sowohl der Impfung als auch der Teilnahme an den Früherkennungsuntersuchungen zu verstehen. Die Dokumentation, dass eine informierte Entscheidung zu diesen präventiven medizinischen Eingriffen stattgefunden hat, müsste ein Qualitätsindikator sein. ■



**Univ.-Prof. Dr. med.
Ingrid Mühlhauser**
Universität Hamburg
MIN Fakultät
Gesundheitswissenschaften
E-Mail: Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de
Tel: 040 42838 3988

1 Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.

2 Jørgensen L, Doshi P, Gøtzsche P, Jefferson T. Challenges of independent assessment of potential harms of HPV vaccines. BMJ 2018;362:k3694 doi: 10.1136/bmj.k3694 (Published 24 September 2018)

3 Doshi P. Pandemrix vaccine: why was the public not told of early warning signs? BMJ 2018;362:k3948 doi: 10.1136/bmj.k3948

4 Liu EY, Smith LM, Ellis AK. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study CMAJ 2018 May 28;190:E648-55. doi: 10.1503/cmaj.170871

5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Einladungsschreiben und Entscheidungshilfen zum Zervixkarzinom-Screening. IQWiG-Berichte – Nr. 548. 2017