



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

Anlage K 3

Demyelinisierende Erkrankungen des ZNS nach Impfung mit Gardasil® (UAW-News International)

Gardasil® ist ein quadrivalenter Impfstoff gegen humane Papillomaviren (HPV). Er enthält virusähnliche Partikel (virus-like particles, VLP) der onkogenen HPV-Typen 16 und 18 sowie der Typen 6 und 11, die für die Mehrzahl der genitalen Warzen verantwortlich sind. Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) hat 2007 die generelle Impfung gegen humane Papillomaviren (Typen HPV 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren empfohlen, um durch die Impfung die Möglichkeit einer späteren Erkrankung mit Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) zu reduzieren. Die bisher vorliegenden Daten, die die Wirksamkeit belegen sollen, sind jedoch im Hinblick auf den Anteil in der weiblichen Bevölkerung, bei dem eine therapeutische Wirksamkeit im Sinne der Verhütung eines Gebärmutterhalskrebses zu erwarten ist, umstritten, und von einigen Wissenschaftlern wurde eine Neubewertung der HPV-Impfung gefordert (1). Im vergangenen Jahr hat die AkdÄ über den Fall einer Armplexusneuritis nach Impfung mit Gardasil® berichtet (2); aufgrund einer aktuellen Publikation soll auf demyelinisierende Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung aufmerksam gemacht werden.

Sutton et al. (Mult Scler 2009; 15: 116–9) berichten über fünf Fälle entzündlicher Erkrankungen des ZNS, die innerhalb von 28 Tagen nach Impfung mit Gardasil® aufgetreten sind und aufgrund der atypischen beziehungsweise multifokalen Manifestationen auffällig waren (3). Die Patientinnen waren zwischen 16 und 26 Jahre alt, und die Symptome traten ein bis 21 Tage nach der zweiten (n = 3) oder dritten (n = 2) Impfdosis auf. Drei Patientinnen hatten bereits zuvor erstmals klinische Symptome einer demyelinisierenden Erkrankung im Sinne eines sogenannten klinisch- isolierten Syndroms (KIS), sodass bei der jetzigen neuerlichen Symptomatik eine multiple Sklerose (MS) diagnostiziert wurde. Die beiden anderen Patientinnen zeigten nach Impfung erstmalig neurologische Symptome, eine hat inzwischen eine MS entwickelt. Drei der Patientinnen wiesen bei der Vorstellung eine Monosymptomatik (Pseudoathetose des rechten Arms, Kopfschmerzen mit nachfolgender inkompletter transverser Myelitis, akute Hemiparese) auf, zwei hatten multifokale Symptome (inkomplette thorakale Myelitis mit nachfolgender Optikusneuritis links, inkomplette thorakale transverse Myelitis gefolgt von einem Hirnstammsyndrom). Bei allen bildete sich die Symptomatik zurück, einmal spontan und viermal nach intravenöser Gabe von Methylprednisolon.

Impfungen wurden mit einer Reihe entzündlicher Erkrankungen des Nervensystems in Zusammenhang gebracht, hierzu zählen die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), Armplexusneuritis und das Guillain-Barré-Syndrom. Das Risiko schwerwiegender neurologischer Erkrankungen wird mit 0,1 bis 0,2 Fällen pro eine Mio. Impfungen insgesamt jedoch als extrem gering eingeschätzt (4). Der Zusammenhang zwischen Impfungen und dem Auftreten einer MS wurde bislang vor allem für Tetanus und Hepatitis B untersucht, ein kausaler Zusammenhang wurde dabei nicht bestätigt (5). Generell können Impfungen genau wie Infektionen die fehlgeleitete Immunreaktion im Rahmen einer MS triggern, sodass eine Auslösung von Schüben möglich ist (6). Den chronisch entzündlichen Charakter der MS kann dies jedoch allein nicht erklären. Die MS wird als Autoimmunerkrankung angesehen, bei der das Zusammenspiel genetischer und umweltbedingter Suszeptibilitätsfaktoren zusammen mit Fehlregulationen der Immuntoleranz zur Initiierung und Chronifizierung der Erkrankung beitragen. Immunpathologisch würden Impfungen von daher eher als "Triggerfaktoren" betrachtet werden, jedoch nicht im eigentlichen Sinne kausal als krankheitsauslösend beziehungsweise -perpetuierend.

In der deutschen Datenbank zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen und Impfnebenwirkungen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) sind zehn Fälle von MS im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung erfasst, davon neun nach Gardasil® und einer nach Cervarix® (Stand Mai 2009). In fünf Fällen wurde der Kausalzusammenhang als "unwahrscheinlich" eingestuft, viermal als "nicht beurteilbar" und in einem Fall werden noch zusätzliche Informationen erwartet. Ein statistisches Verfahren zur Beurteilung, ob die Kombination aus einem Impfstoff und einer unerwünschten Wirkung überzufällig häufig in einer Datenbank erfasst ist (Proportional Reporting Ratio, PRR), zeigt für HPV-Impfung und MS derzeit keinen signifikant erhöhten Wert.

Die Autoren des oben zusammengefassten Artikels weisen darauf hin, dass es Anzeichen für ein erhöhtes Risiko für das Auslösen von Rezidiven einer MS durch Virusinfektionen gebe. Im Hinblick auf Impfstoffe könne das Risiko in Abhängigkeit vom Immunogen variieren. Die virusähnlichen Partikel in HPV-Impfstoffen binden an dendritische Zellen und induzieren einen Reifungsprozess mit Produktion von IL-12, TNFα und IL-6, die mit entzündlichen Reaktionen des ZNS wie Demyelinisierungen und axonalen Schäden in Zusammenhang stehen können (7). Sie empfehlen eine Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit bestehender MS, um die Folgen einer HPV-Impfung auf den Verlauf der Erkrankung besser zu untersuchen.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird oder aus der AkdÄ-Internetpräsenz abrufbar ist. Über www.akdae.de besteht auch die Möglichkeit, einen UAW-Verdachtsfall online zu melden.

Literatur

1. Gerhardus A, Dören M, Gerlach FM et al.: Gebärmutterhalskrebs: Wie wirksam ist die HPV-Impfung? Dtsch Arztebl 2009; 106: A 330–4.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Armplexusneuritis im Zusammenhang mit Gardasil®. AkdÄ Drug Safety Mail 2008-039 vom 03. November 2008.
3. Sutton I, Lahoria R, Tan I et al.: CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. Mult Scler 2009; 15: 116–9.
4. Nakayama T, Onoda K: Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. Vaccine 2007;

25: 570–6.

5. Paul-Ehrlich-Institut: Multiple Sklerose und Impfungen: <http://www.pei.de>. Sicherheitsinformation vom 09. Januar 2008.
6. Sibley WA, Bamford CR, Clark K: Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 1: 1313–5.
7. Lenz P, Day PM, Pang YY et al.: Papillomavirus-like particles induce acute activation of dendritic cells. *J Immunol* 2001; 166: 5346–55.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin

Postfach 12 08 64, 10598 Berlin

Telefon: +49 30 400456-500, Telefax: +49 30 400456-555

[E-Mail an die Geschäftsstelle](#)

Verwandte Dokumente zu diesem Thema:

• **Demyelinisierende Erkrankungen des ZNS nach Impfung mit Gardasil® (UAW-News International)**

Gardasil® ist ein quadrivalenter Impfstoff gegen humane Papillomaviren (HPV). Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) hat 2007 die generelle Impfung gegen humane Papillomaviren (Typen HPV 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren empfohlen, um durch die Impfung die Möglichkeit einer späteren Erkrankung mit Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) zu reduzieren. Sutton et al. (*Mult Scler* 2009; 15: 116-9) berichten über fünf Fälle entzündlicher Erkrankungen des ZNS, die innerhalb von 28 Tagen nach Impfung mit Gardasil® aufgetreten sind und aufgrund der atypischen beziehungsweise multifokalen Manifestationen auffällig waren.

• **Drug Safety Mail 2009-069 vom 13.07.2009**

Demyelinisierende Erkrankungen des ZNS nach Impfung mit Gardasil®

© Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Letzte Änderung: 20.04.2010