Anschrift

Betreff: Name, Vorname geb.: xx.xx.xxxx zur Vorlage bei Ihrer Krankenkasse

|  |
| --- |
| Sehr geehrte Frau Name,  bezugnehmend auf das Anschreiben Ihrer Krankenkasse vom xx.xx.xxxx (Versichertennummer: XX) bzgl. der Ablehnung der Kostenübernahme Ihrer postoperativen HPV-Impfung mit Gardasil9®nach der Therapie einer hochgradigen Krebsvorstufe/HSIL des Gebärmutterhalses durch Ihre Krankenkasse mit der Bitte um Darlegung des wissenschaftlichen Hintergrunds zur Empfehlung der Durchführung dieser Impfung möchte ich Ihnen diese gerne zukommen lassen.  Dieses Schreiben dürfen Sie gerne Ihrer Krankenkasse mit der Bitte um Prüfung durch einen medizinischen Sachverständigen und als Grundlage für den zweiten Widerspruch vorlegen.  Ich empfehle Ihnen dringend die postoperative HPV-Impfung mit Gardasil9® nach der Therapie eines HPV-assoziierten HSIL und lege Ihnen nahe, im Vorfeld eine Kostenübernahme über Ihre Krankenkasse zu prüfen. |

Aktuell wird die Impfung nach STIKO für Frauen und Männer im Alter von 9 bis 14 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr bzw. bis zum 17. Lebensjahr empfohlen und die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Beide Impfstoffe sind ab dem 9. Lebensjahr für beide Geschlechter europaweit ohne Altersbegrenzung nach oben zugelassen (kein Off-Label-Use).

Viele Krankenkassen finanzieren die HPV-Impfung nach Einzelfallentscheidung auch über das von der STIKO vorgegebene Intervall hinaus. Die HPV-Impfung kann auch nach dem 18. Lebensjahr und zur Absenkung der Reinfektionsrate nach stattgehabter HPV-Infektion sinnvoll sein [1-4]. Hierbei geht es um die Prophylaxe einer Reinfektion und nicht um einen therapeutischen Effekt auf die derzeitige Infektion des HPV-Subtyps. Nach einer HPV-Impfung sind die Antikörpertiter deutlich höher als nach natürlicher Infektion der Patientin. Es konnte auch gezeigt werden, dass die induzierten Antikörper teilweise kreuzneutralisierend und kreuzprotektiv wirken [5]. In Seren von geimpften Frauen wurde gezeigt, dass die induzierten Antikörper gegen HPV-16 und -18 auch an verwandte HPV-Typen binden. Die Effektivität beträgt bis zu 90 % [6].

Auch die STIKO räumt ein, dass Frauen, die älter als 17 sind und keine Impfung gegen HPV erhalten haben, von einer Impfung profitieren können [7]. „Es obliegt der Verantwortung des Arztes, nach individueller Prüfung von Nutzen und Risiko seine Patientin auf Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen.“ Dies kann ich in Ihrem speziellen Fall uneingeschränkt empfehlen.

Auswertungen von Studienpopulationen aus den Phase-III-Zulassungsstudien beider HPV-Impfstoffe zeigen einen Schutz vor Wiedererkrankung bei Frauen, die während ihrer HPV-Infektion aber vor der CIN-Erkrankung geimpft wurden. Es besteht kein Einfluss auf den Verlauf der aktiven Infektion, aber nach Therapie (Konisation) bestand eine um 46 % Prozent geringere Wiedererkrankungsrate an Genitaldysplasie/Kondylomen bzw. eine um 64,9 % geringere Rate für CIN II+. Ein Grund dafür könnte die fehlende Immunkompetenz der Patientinnen sein. Nach operativer Therapie der Dysplasie besteht ein Rezidivrisiko von ca. 5 %. Dieses Risiko kann aber durch die impfinduzierte Immunität um mehr als 50 % reduziert werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn die HPV-Impfung eine Woche nach Konisation gegeben wurde mit einer Verringerung des Rezidivrisikos von 7,2 % (Placebo) auf 2,5 % (Impfgruppe) [8]. Alle Patientinnen mit CIN-Rezidiv hatten einen positiven HR-HPV Befund nach Konisation.

In einer Metaanalyse wurden 6 Studien eingeschlossen, die den Effekt einer adjuvanten HPV-Impfung nach chirurgischer Intervention bei CIN I+ untersucht haben. Insgesamt wurden Daten zu 2.984 Frauen berücksichtig. Das Risiko eines Rezidivs mit CIN II+ war nach adjuvanter Impfung deutlich niedriger: 1,9 % vs. 5,9 % (RR 0,36 95 % KI 0,23–0,55). Auch das Risiko eines Rezidivs mit CIN I+ war geringer: 6,3 % vs. 9,7 % (RR 0,67 % 95 % KI 0,52–0,85). Die eingeschlossenen Studien hatten ein Follow-Up von 6 bis48 Monaten. Dabei handelt es sich um einen repräsentativen Zeitraum [9].

Die o. g. Daten belegen eine Reduktion des Rezidivrisikos durch die Durchführung einer adjuvanten Impfung. Die Reduktion des Risikos ist im Vergleich zur Impfung als primäre Prävention etwas geringer. Dennoch erscheint eine adjuvante Impfung vor dem Hintergrund sinnvoll [10-21].

Eine Empfehlung zur Impfung nach erfolgter operativer Therapie mittels Konisation nach hochgradiger intraepithelialer Dysplasie der Zervix (CIN III/HSIL) ist ebenfalls in allen drei hochgradigen S3-Leitlinien zur Thematik zu finden.

* S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom [AWMF-Registernummer: 032/033OL]:

<https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLl_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-03.pdf>.;

* S3-Leitlinie Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien [AWMF-Registernummer: 082-002]:

<https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-002l_S3_Impfpraevention-HPV-assoziierter-Neoplasien_2020-07_01.pdf>

In der Leitlinie Impfprävention wird folgende Empfehlung ausgesprochen: Bei HPV-impfnaiven Frauen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) **kann** eine HPV-Impfung vor oder nach der Behandlung der CIN mit dem Ziel einer Reduktion der Wiedererkrankungsrate **erwogen werden**.

* S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinom [AWMF-Registernummer: 015-027OL]:

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom_Praevention/LL_Pr%C3%A4vention_des_Zervixkarzinoms_Langversion_1.1.pdf>

Die Patientin befindet sich in der kombinierten Nachbetreuungsuntersuchung mit HPV-HR Test und Zytologie 6, 12 und 24 Monate nach Operation, um ein Rezidiv möglichst frühzeitig zu erkennen.

Sicherlich ist bei der Patientin von einem erhöhten Risiko für das Auftreten von dysplastischen genitalen Rezidiven zu rechnen, so dass die Impfung als sinnvoll einzuschätzen ist und von uns auch bei geringerer Wirksamkeit und unter dem ausdrücklichen Hinweis auf Weiterführung der zytologischen Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Mit freundlichen Grüßen

1. Munoz, N., et al., *Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial.* Lancet, 2009. **373**(9679): p. 1949-57.

2. Olsson, S.E., et al., *Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection.* Hum Vaccin, 2009. **5**(10): p. 696-704.

3. Schwarz, T.F., et al., *Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years.* Vaccine, 2009. **27**(4): p. 581-7.

4. Castellsague, X., et al., *HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives.* Gynecol Oncol, 2009. **115**(3 Suppl): p. S15-23.

5. Harper, D.M., et al., *Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial.* Lancet, 2006. **367**(9518): p. 1247-55.

6. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion1.1, 2020, AWMF Registernummer: 015/027OL*. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/>.

7. *Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epid Bull 2017;34:333 – 380 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-044.1*. Available from: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile>.

8. Kang, W.D., H.S. Choi, and S.M. Kim, *Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?* Gynecol Oncol, 2013. **130**(2): p. 264-8.

9. Lichter, K., et al., *Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis.* Obstet Gynecol, 2020. **135**(5): p. 1070-1083.

10. Joura, E.A., et al., *Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data.* Bmj, 2012. **344**: p. e1401.

11. Monsonego, J., et al., *Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine.* Vaccine, 2010. **28**(51): p. 8065-72.

12. *Neues zur HPV-Impfung*. 2012; Available from: <http://frauenklinik.charite.de/aktuelles/artikel/detail/neues_zur_hpv_impfung/>.

13. *Impfkalender Sachsen 2011*. 2011.

14. Hampl, M., *[Value of general human papillomavirus vaccination in sexually active women].* Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134 Suppl 2**: p. S95-9.

15. Beier, D., *HPV-Impfung - Mitteilung der Sächsischen Impfkommissiom.* Ärzteblatt Sachsen, 2011. **1**.

16. Koch-Institut, R., *Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2011.* Epid Bulletin, 2011. **30**: p. 275–94.

17. STIKO, *STIKO-Impfkalender 2011.* 2011.

18. al., G.e., *SPERANZA Study: Preliminary results of HPV vaccination after LOOP electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia.* , in *EUROGIN congress*. 2016: OC-04-06.

19. Hildesheim, A., et al., *Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment.* Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(2): p. 212.e1-212.e15.

20. Garland, S.M., et al., *Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial.* Int J Cancer, 2016. **139**(12): p. 2812-2826.

21. Ghelardi, A., et al., *SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2.* Gynecol Oncol, 2018. **151**(2): p. 229-234.