

Impfung gegen Krebs



Thomas Iftner, Experimentelle Virologie, UKT, Tübingen



Welche Erreger machen Krebs ?

20% der Krebsfälle weltweit sind durch infektiöse Erreger bedingt

- | | |
|-----------------------------|--|
| • Hepatitisviren (HBV, HCV) | Leberkrebs |
| • Herpesviren (EBV) | Burkitt Lymphom
Nasopharynxkarzinom |
| • Retroviren (HTLV I) | T-Zell Leukämie |
| • Papillomviren (13 Typen) | Gebärmutterhalskrebs |
| • Helicobacter pylori | Magenkrebs |

Welche Erreger machen Krebs ?

20% der Krebsfälle weltweit sind durch infektiöse Erreger bedingt

- | | |
|-----------------------------------|--|
| • Hepatitisviren (HBV, HCV) | Leberkrebs |
| • Herpesviren (EBV) | Burkitt Lymphom
Nasopharynxkarzinom |
| • Retroviren (HTLV I) | T-Zell Leukämie |
| • Papillomviren (13 Typen) | Gebärmutterhalskrebs |
| • Helicobacter pylori | Magenkrebs |

**Aktive Impfung als
Krebsprävention !**

Was ist aktive Impfung?

- Körpereigenes Abwehrsystem (Immunsystem) muss zuerst lernen was krank macht, bevor es reagieren kann
- Krankheit entsteht z.B. nach einer Infektion mit Erregern durch Zeitverlust bis zum Erlernen/Reagieren des Immunsystems
- Bei der aktiven Impfung werden dem Immunsystem Merkmale des Erregers präsentiert
- Impfstoff: unschädliche Form oder Bestandteile des Erregers
- Leichte Reaktion auf den Impfstoff ist erwünscht und ruft immunologisches Gedächtnis hervor
- Erlangen der Fähigkeit Erreger abzufangen und somit Krankheit zu verhindern

Was Impfungen bewirken

Impfungen sind ...

... die wirksamste Gesundheitsvorsorgemaßnahme neben der Bereitstellung sauberen Trinkwassers und von Hygienemaßnahmen

- Schutz des Individuums (Windpocken/Gürtelrose)
- Schutz der Gemeinschaft (Influenza, Masern, Polio)
- Schutz der Menschheit (Pocken)

Wie häufig ist Gebärmutterhalskrebs?

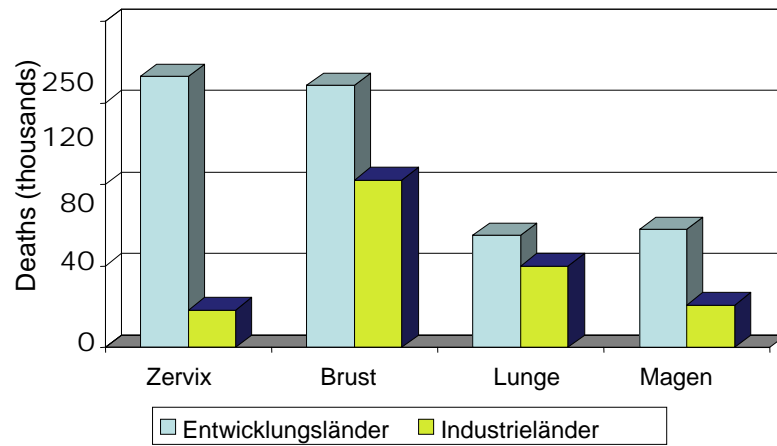
- Jede Frau kann an Gebärmutterhalskrebs erkranken^{1,2}
- Jährliche Anzahl von Neuerkrankungen und Todesfällen durch Gebärmutterhalskrebs:³

	Deutschland	Europa (27)
Neuerkrankungen	ca. 6.200	ca. 34.300
Todesfälle	ca. 1700	ca. 16.200

Gebärmutterhalskrebs ist nach Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache junger Frauen bis 45 Jahre in Deutschland.³

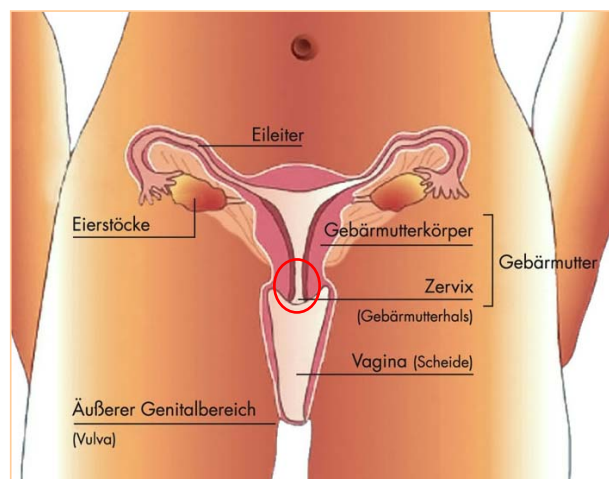
¹ Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102:3-8.
² Syrjänen K et al. Prevalence, Incidence, and estimated life-time risk of cervical Human Papillomavirus Infections in a nonselected Finnish female population. Sex Transm Dis 1990;17:15-19.
³ Dachdokumentation Krebs am RKI: Schätzung für 2004; Arbyn M et al. Ann.Oncol. 18:1425-7 (2007)
Boyle P. u. Ferlay J. Ann Oncol 16:481-488 (2005)

Zervixkarzinom im Vergleich : Todesfälle bei Frauen im Alter von 25-64



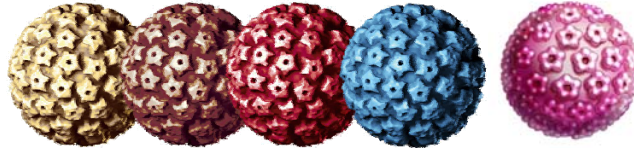
Ferlay et al. Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide. Version 1.0 IARC CancerBase No. 5, Lyon: IARC Press (2001)

Wo ist der Gebärmutterhals?



Gebärmutterhalskrebs

- Ist nicht erblich
- Wird durch bestimmte Typen humaner Papillomviren (Warzenviren, HPV) verursacht



- Diese Papillomvirus-Typen sind auch an der Entstehung von Vulva-, Vaginal-, Analkarzinomen, Krebs im Hals-Nasen-Ohren-Bereich sowie bei Männern Peniskrebs beteiligt

Humane Papillomviren (HPV)

- sind weit verbreitet und sehr ansteckend¹
- gehören zu den am häufigsten sexuell übertragenen Viren²
- sind leicht übertragbar²
- sind vielfältig: Es gibt über 100 verschiedene Virustypen²



- ▶ Ca. drei Viertel aller Frauen und Männer kommen im Laufe ihres Lebens mit humanen Papillomviren, die Krebs auslösen können, in Kontakt^{1,3}

1 Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102:3-6.

2 Gross G. HPV-Infektionen der Vulva. Gynäkologe 2001;34:883-897.

3 Syrjänen K et al. Prevalence, Incidence, and estimated life-time risk of cervical Human Papillomavirus Infections in a nonselected Finnish female population. Sex Transm Dis 1990;17:15-19.

Humane Papillomviren (HPV) - Einteilung

	„Hochrisikotypen“	„Niedrigrisikotypen“
Virustypen u.a.	16, 18, 31... (13 Typen) ^{1,4}	6, 11,
... können bei Frauen auslösen	Gebärmutterhalskrebs	Genitalwarzen (Feigwarzen) ³ Kehlkopfpapillome/-karzinome
	Krebs im äußeren Genitalbereich und der Scheide ² , Krebs am After, Krebs im Kopf-Hals-Bereich	
	... leichte krankhafte Veränderungen der Zellen des Gebärmutterhalses/des äußeren Genitalbereichs ⁴	

- ▶ HPV 16 und 18 verursachen 70 Prozent aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs⁵
- ▶ HPV 6 und 11 verursachen 90 Prozent aller Genitalwarzen^{3,4}

¹Clifford GM et al. Br J Cancer 2003;88:63-73. ²Carter JJ et al. Cancer Res 2001;61:1934-1940. ³von Krogh G. Eur J Dermatol 2001;11:598-603. ⁴Iftner T., „HPV und Zervixkarzinom – Diagnostik und Prophylaxe, Uni-Med Verlag 2008. ⁵Munoz N et al. N Engl J Med 2003;348:518-527.

Humane Papillomviren (HPV) Übertragung

Die Übertragung erfolgt durch direkten Haut- oder Schleimhautkontakt, vor allem beim Geschlechtsverkehr

Die Infektion wird meist nicht bemerkt: Schmerzen, Symptome oder sonstige Anzeichen treten nicht auf

Mit einem Test lässt sich die HPV-Infektion nachweisen (Nachweis der viralen DNA bzw. RNA)

Die Infektion ist keine Erkrankung ERWERBS-RATE VON HPV INFEKTIONEN NACH BEGINN DER SEXUELLEN AKTIVITÄT

	24 MONATE	56 MONATE
Dänemark (S.K. Kjaer et al. 2001)	35.4 %	
USA (Xi and Koutsky 2002)	40.0 %	70.0 %

HPV Infektion als natürliche Konsequenz sexueller Aktivität

HPV-Infektions- und Abheilungsrate nach 3-jähriger Follow-up Phase

Alter	Infektionsrate (%)	Abheilungsrate (%)
21	15,2	85,0
31	14,1	76,9
41	13,3	82,4
51	21,3	74,4
Gesamt	18,3	78,7

Grange MJ et al. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1680-5.

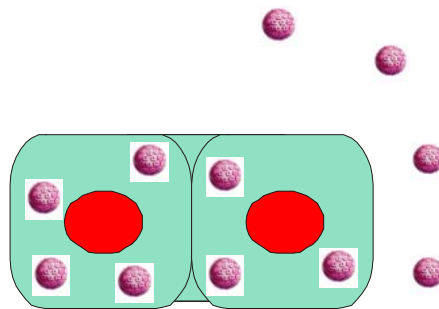
Humane Papillomviren (HPV) – Was passiert nach der Ansteckung?^{1,2}

- Bei den meisten Frauen bekämpft die körpereigene Abwehr die Viren erfolgreich – Abklingen der Infektion nach 8-14 Monaten
 - ▶ Keine weiteren Folgen
- Bei wenigen Frauen verbleiben die Viren im betroffenen Gewebe
 - ▶ Mögliche Folge: krankhafte Veränderungen der Zellen des Gebärmutterhalses

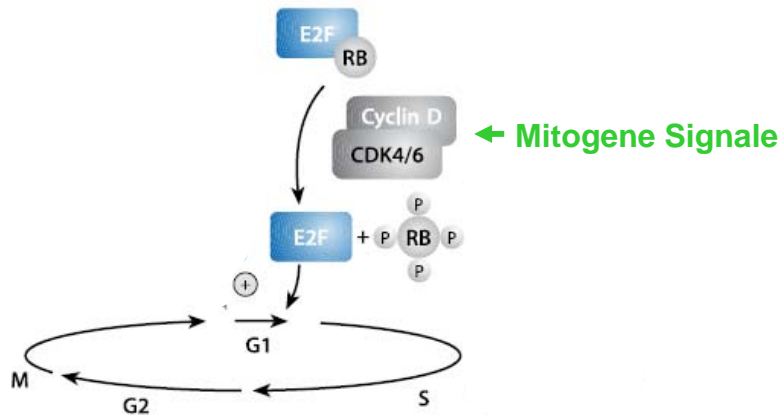


¹ Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human Papillomavirus vaccine introduction. Vaccine 2004;23:569-578. ² Itner T., „HPV und Zervixkarzinom – Diagnostik und Prophylaxe, Uni-Med Verlag 2008

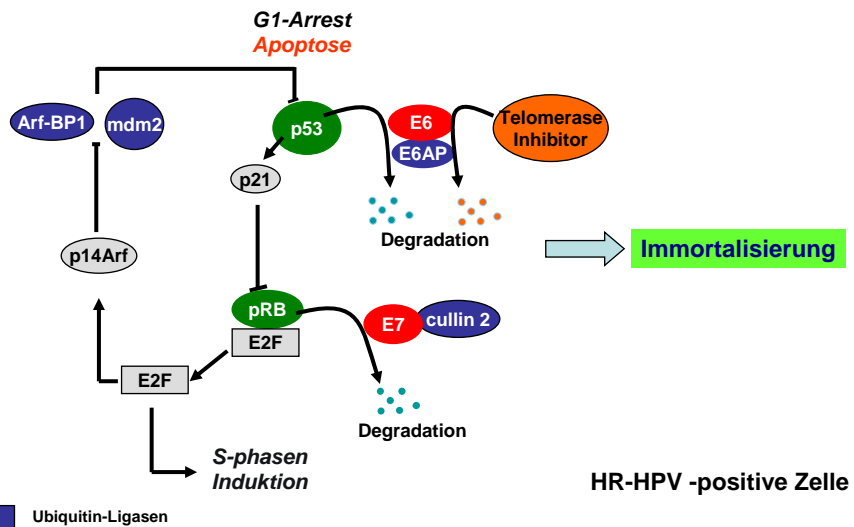
Papillomviren bringen die infizierten Zellen zur Teilung, um sich selber vermehren zu können



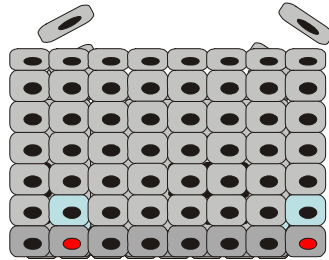
Regulation des Zellzyklus durch mitogene Signale und das Retinoblastomprotein (pRB)



Deregulation des Zellzyklus durch genitale high risk HPV Typen

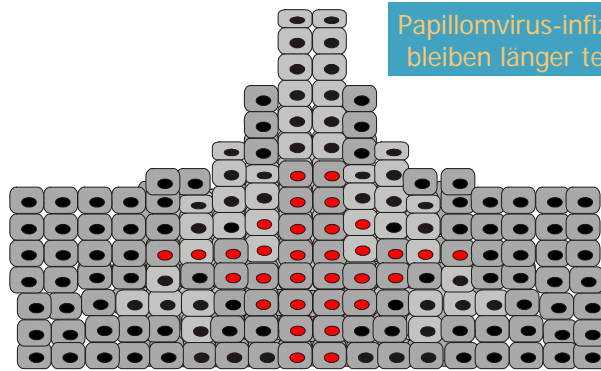


Papillomviren infizieren Zellen des Gewebeverbandes Schleimhaut

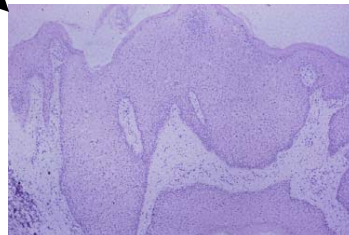


In der Haut finden sich teilungsfähige Zellen nur in der untersten (Basal)-Zellschicht

Papillomvirus-infizierte Zellen bleiben länger teilungsfähig

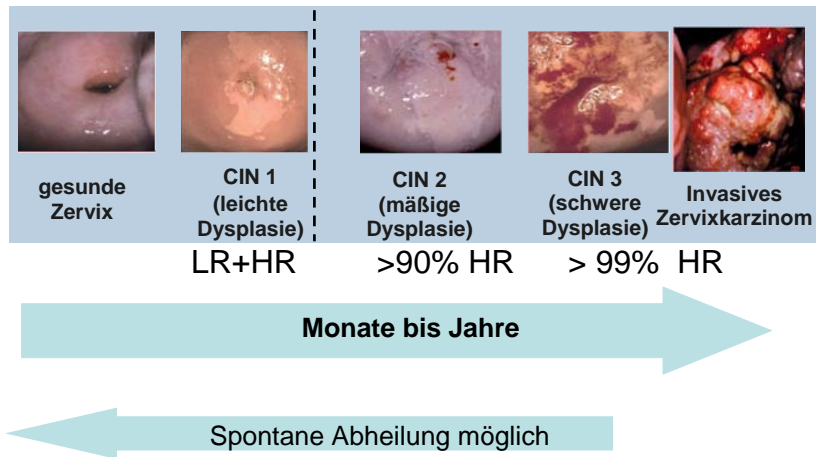


Niedrig-Risiko-Typen

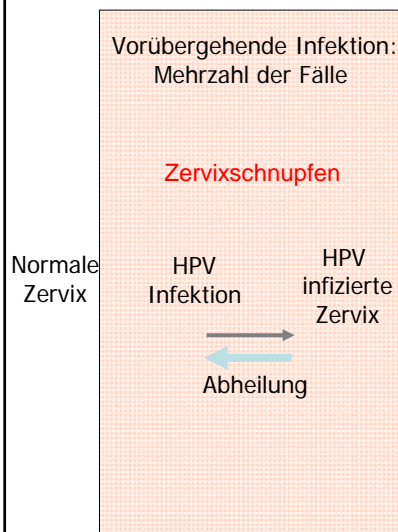


Das Zervixkarzinom und seine Vorstufen

**CIN (= cervicale intraepitheliale Neoplasie):
präkanzeröse Läsionen unterschiedlicher Schweregrade**

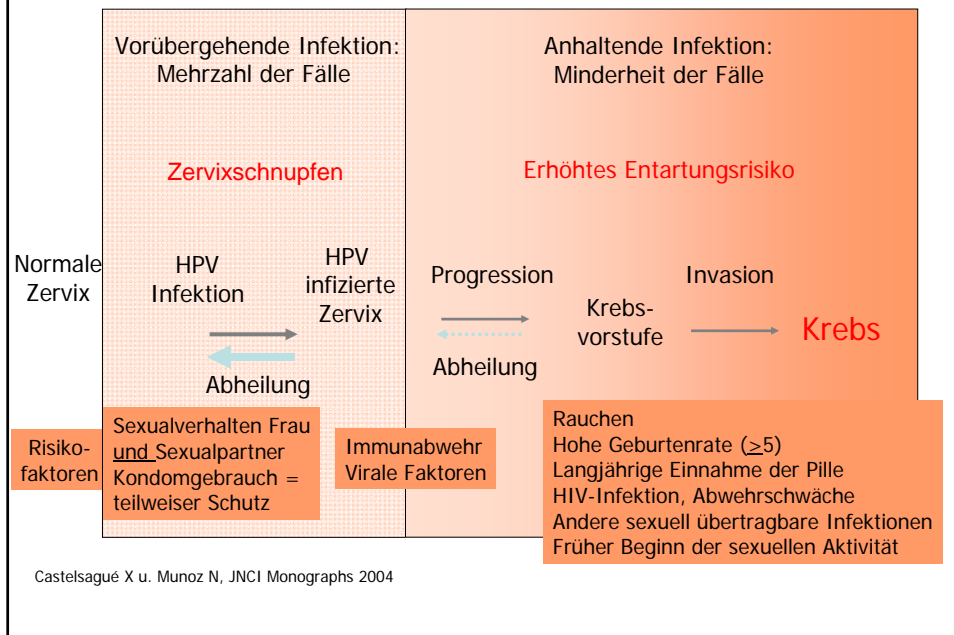


HPV-Infektion der Zervix und ihre Konsequenzen



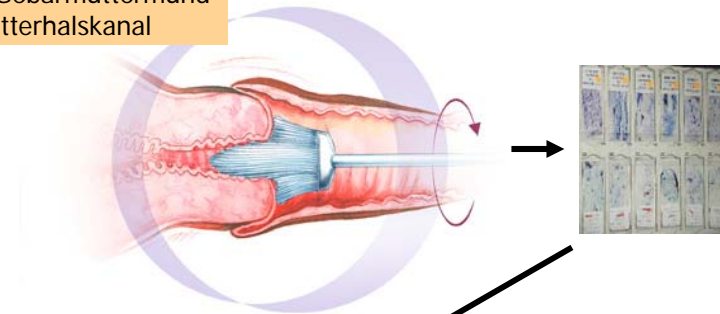
Castelsagué X u. Munoz N, JNCI Monographs 2004

HPV-Infektion der Zervix und ihre Konsequenzen

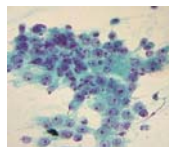


Die Früherkennungsuntersuchung hilft, Krebsvorstufen zu erkennen

Abstrich von Gebärmuttermund und Gebärmutterhalskanal



Keine 100% Sicherheit
Einzelner Test erkennt nur
ca. 50% der CIN3



Untersuchung auf zelluläre
Veränderungen:
Pap - Test

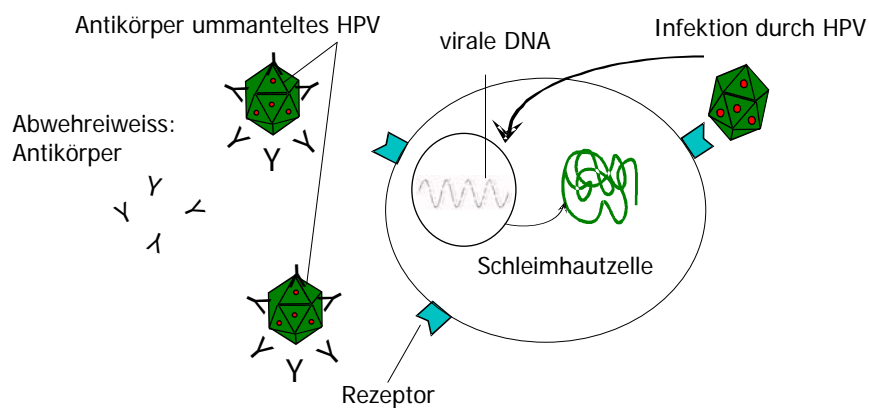
Prävention von Gebärmutterhalskrebs

- Besser als die Suche nach Krebsvorstufen ist die Verhinderung der Infektion mit den Papillomviren die den Krebs verursachen können

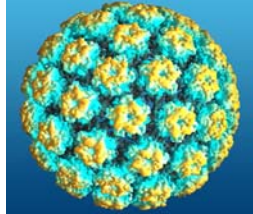
= Primärprävention = Schutzimpfung

Wie wirkt die HPV-Impfung ?

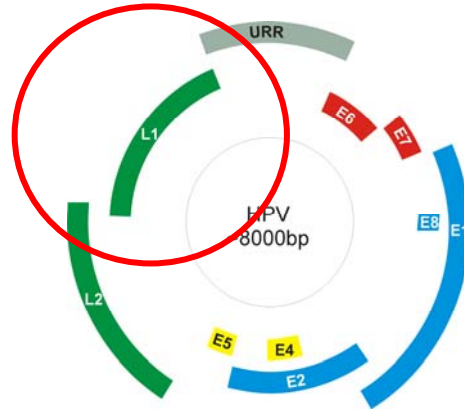
Verhinderung der Infektion durch neutralisierende Antikörper gegen Humane Papillomaviren (HPV)



Papillomviren



- kleines DNA Tumorvirus
 - nacktes ikosahedrisches Partikel
 - 55 nm Durchmesser
 - 8000 bp ds zirkuläres DNA Genom,
- >130 humanpathogene Typen
- Strikte Spezies-Spezifität
- Virusvermehrung findet nur im differenzierendem Epithel statt
- Die Infektionen sind lokal und nicht systemisch

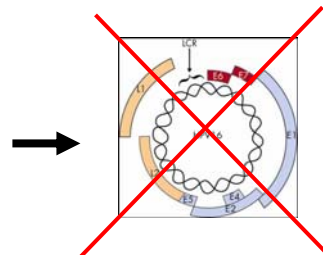


E6, E7: Onkoproteine
 E1, E2, E8^E2C: DNA Replikation, Modulation der Transkription
 L1, L2: Kapsidproteine



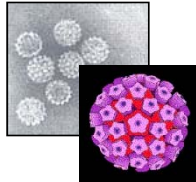
But no milk !

Virus-ähnliche Partikel
 V L P
 But no DNA

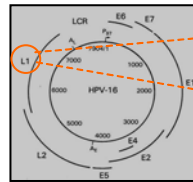


Primärprävention durch Impfung: Woraus bestehen die HPV-Impfstoffe?

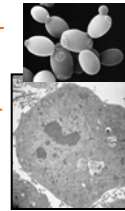
Natürliches humanes Papillomvirus (HPV)



HPV-Genom



gentechnische Herstellung von Hülleweiß (L1)

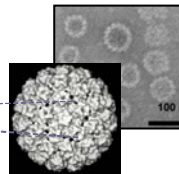
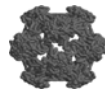


In Hefezellen

in Insektenzellen

L1: immunogenes Hülleweiß (verschieden bei jedem HPV-Typ)

L1-Protein bildet Untereinheiten („Capsomere“)

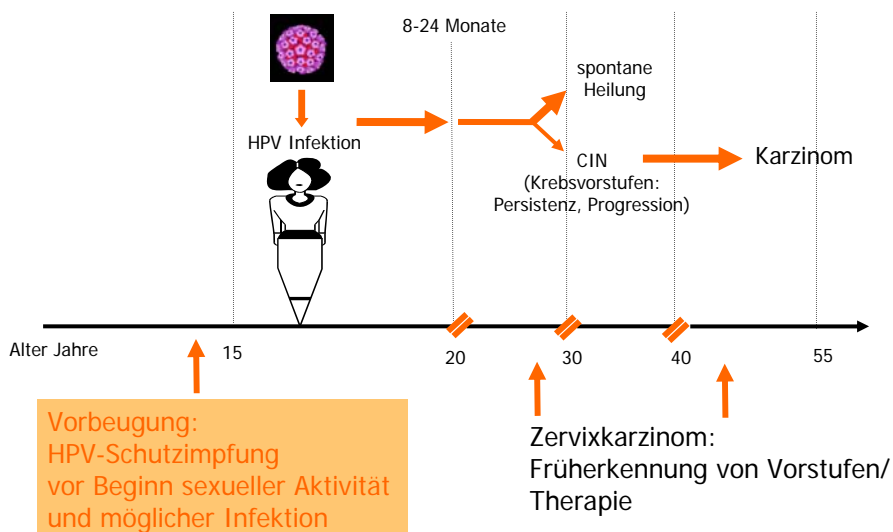


Virus Like Particle (VLP) entsteht: **leere** Virushülle (keine viralen Krebsgene) immunogen, sicher

Impfstoffherstellung: Mischung von VLPs und Hilfsstoffen, Abfüllung in Spritze

Modifiziert nach A. Kaufmann, Charité

Wann ist der richtige Impfzeitpunkt?



Primäre Prävention durch HPV-Impfstoffe

	Gardasil	Cervarix
VLP HR-HPV-Typen	HPV16 (40 µg), HPV18 (20µg)	HPV16 (20 µg), HPV18 (20 µg)
VLP LR-HPV-Typen	HPV6 (20 µg), HPV11 (40 µg)	Keine
Adjuvans	Aluminiumverbindung	AS04 (Aluminiumhydroxid (500 µg) und 3-Deacetyliertes Monophosphoryl-Lipid A (50 µg))
Produktion der VLPs	Rekombinant in Hefe	Rekombinant in Insektenzellen durch Expression von L1-rekombinanten Bakuloviren.
Studienpopulation Stand 2006 (Collins et al. Review in Gyn. Onc 2006)	25 000 Frauen und Mädchen im Alter von 9 bis 26 Jahren 500 Jungen von 9 bis 15 Jahren	27 000 Frauen und Mädchen im Alter von 11 bis 55 Jahren

Studien zur Wirksamkeit der Vakzine

Endpunkt	Wirksamkeit von Cervarix über 5,5 Jahre (6,4 Jahre)	Wirksamkeit von Gardasil über 5 Jahre
Anhaltende Infektion mit HPV16/18	100%	96%
CIN - Läsionen verursacht durch HPV16/18	100% (90,4%)	98%

Paavonen et al. Lancet 2007; Future II study group NEJM, 2007

Wirksamkeit der Vakzine im Impfprogramm in Australien

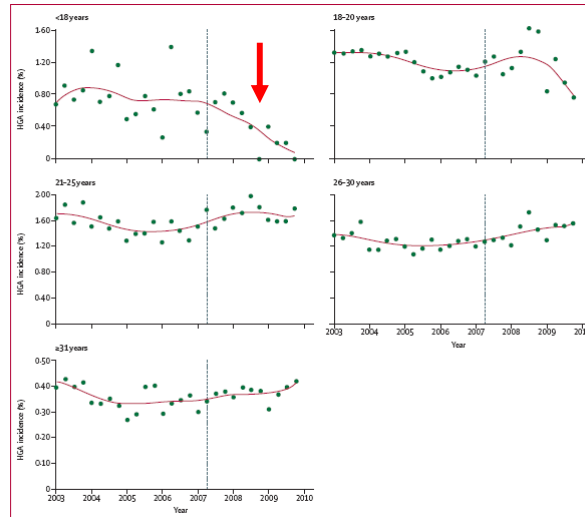


Figure 2: Incidence of high-grade cervical abnormalities, by age group
Incidence of high-grade cervical abnormalities (HGA; green dots) is the number of new diagnoses within a 3-month period per 100 women tested. Lowest smoothing trend is shown with red line. The vertical line at the start of the cervical cancer in 2007, since the introduction of human papillomavirus vaccination.

Brotherton et al., Lancet 377:2085; 2011

Einfluss der Impfung auf operative Eingriffe und kolposkopische Untersuchungen

Impfkohorte von HPV-negativen Frauen

Maßnahmen	Vakzine N = 5.449	Kontrolle N = 5.436	Reduktion %	p-Wert
Kolposkopie	354	476	26,3	< 0.0001
Zervikale Exzisionen	26	83	68,8	< 0.0001

Paavonen J, et al. Lancet 2009; 374:301–314.

Nebenwirkungen bei der Impfstudie (Cervarix)

	Vaccinegruppe (%)	Placebogruppe (%)
SAE's	4,0	3,5
Schmerzen	93,4	87,2
Rötung	35,6	24,3
Schwellung	34,3	21,0
Müdigkeit	58,0	53,7
Gastro-intestinale Symptome	33,5	32,0
Kopfschmerzen	62,3	61,2
Hautauschlag	11,3	10,0
Erhöhte Temperatur	16,6	13,6
Ausscheiden aus Studie durch UE's	0,0	0,6

Harper DM et al. *Lancet* 2004;364:1757–65

Nebenwirkungen bei der Impfstudie (Gardasil)

Nebenwirkung	Vakzine Gruppe (n = 2673)	Placebo Gruppe (n=2672)
Auffälligkeiten an Einstichstelle gesamt	2320 (86,8%)	2068 (77,4%)
- Rötung	659 (24,7%)	450 (21,8%)
- Schmerz	2281 (85,3%)	2014 (75,4%)
- Jucken	109 (4,1%)	80 (3,0%)
- Schwellung	694 (26%)	413 (15,5%)
Systemische Nebenwirkungen	1745 (65,3%)	1701 (63,7%)
Pyrexia	361 (43,3%)	272 (10,2%)
Fieber (während 5 Tagen nach Injektion)		
< 37,8 C	2268 (85,2%)	2359 (88,5%)
37,8 – 38,9	354 (13,3%)	274 (10,3%)
38,9 – 39,9	35 (1,3%)	26 (1,0%)
39,9 – 40,9	5 (0,2%)	4 (0,2%)
> 40,9	0	3 (0,1%)
Ernsthafte Nebenwirkungen	48 (1,8%)	45 (1,7%)

(Garland et al., 2007)

Impfrate in Deutschland

Durchimpfungsrate bei 12 – 17jährigen Mädchen nach Bundesländern
(Angaben in % pro Bundesland)



37% (25% – 61%)
Impfrate
in Deutschland

80% Bekanntheitsgrad
der HPV-Impfung
bei Müttern von 12-17jährigen Töchtern

Quelle: kalkulierte Daten von Pharmascope; Dezember 2008

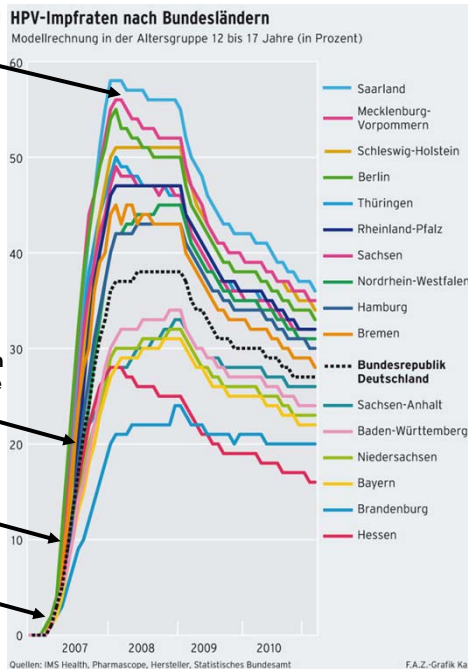
Presse berichtet über ungeklärte Todesfälle in
Zeitlichem Zusammenhang HPV-Impfraten nach Bundesländern
mit der Impfung

Manifest der „Gesundheitsexperten“
fordert Neubewertung der
STIKO-Empfehlung

Gesetzliche Krankenkassen
übernehmen Kosten für die
HPV- Impfung

Empfehlung der STIKO für
HPV- Impfung

erste Krankenkassen
übernehmen Kosten für
HPV- Impfung



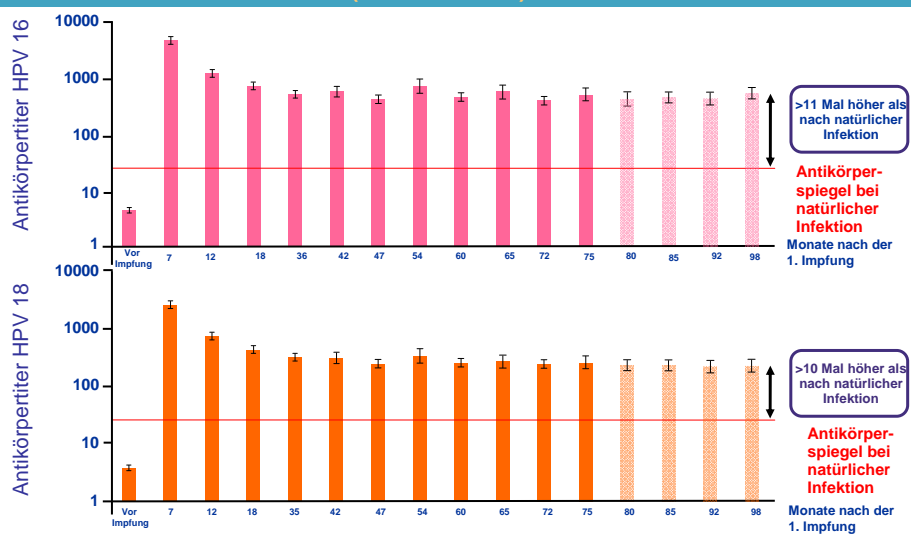
Fehlannahmen

Fehlinterpretationen

Fehlinformationen

Aktuelle Datenlage korrigiert diese Fehlinformationen!

Langanhaltend hohe Antikörper-Titer >8 Jahre (Cervarix)



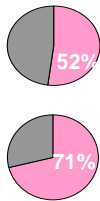
Nach Roteli-Martins CM, et al. ESPID 2010;

Wirksamkeit von Cervarix gegen HPV unabhängig vom HPV-Typ

HPV-negative Frauen vor der Impfung -

Auswertung unabhängig vom HPV-Typ in der Krebsvorstufe

>CIN2 durch HPV 16/18



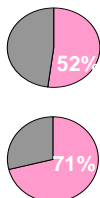
1 Paavonen et al., Abstract und oral presentation vom IPVC 2010 Montréal, Canada

Wirksamkeit von Cervarix gegen HPV unabhängig vom HPV-Typ

HPV-negative Frauen vor der Impfung -

Auswertung unabhängig vom HPV-Typ in der Krebsvorstufe

>CIN2 durch HPV 16/18



Endpunkt	HPV	Kontrolle	Wirksamkeit	
	n	n	%	96.1% CI
CIN2+	61	172	64,9	52,7 – 74,2
CIN3+	3	44	93,2	78,9 – 98,7

1 Paavonen et al., Abstract und oral presentation vom IPVC 2010 Montréal, Canada

Der beste Impfstoff ist nur so gut wie die Anwendung die er erfährt!

- Hohe Durchimpfungsrate erzielen
- Bewusstsein schaffen für HPV
- Impfung und Früherkennung in Kombination

**Lassen Sie ihre Tochter ohne Airbag
autofahren?**

Erwartete Effekte der HPV Impfung und von Airbags

Wie viele junge Frauen müssen geimpft werden,
um **eine** Frau zu schützen?

Tod durch Zervixkarzinom: 480

Diagnose Zervixkarzinom: 180

Diagnose hochgradige Krebsvorstufe: 10



- psychische Belastung für die Betroffene und ihre Familie
- mehrere Wochen Wartezeit bis zur endgültigen Abklärung
- häufig operative Eingriffe (→ Risiko für Frühgeburten)
- erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem

**Etwa 40`000 Airbags müssen eingebaut werden
um einen Unfalltod pro Jahr zu vermeiden**

Wie sicher und wirksam ist die Impfung?

Nebenwirkungen: impftypisch, mild

- Impfstelle: Rötung, Schwellung, Jucken
- Körper: Abgeschlagenheit, Fieber <38,9°C, leichte Grippe
- kein vermehrtes Auftreten chronischer Erkrankungen

Wirksamkeit = Impfschutz (mindestens 5 Jahre)

- 96-100% Reduktion von anhaltenden Infektionen
- 90-98% Reduktion von Genitalwarzen und Krebsvorstufen

HPV-Impfstoff schützt vor den häufigsten Typen 6,11,16,18 und damit vor:

- 90% der Genitalwarzen
 - 60% der Krebsvorstufen, 70% Krebs
- | | |
|-------|------------|
| Aber: | |
| 10% | Restrisiko |
| 30% | bleiben |

Für wen wird die Impfung empfohlen?

Unveränderte Empfehlung der STIKO nach Neubewertung:

- Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren
- Kostenerstattung durch die Krankenkassen

Zusammenfassung

- HPV-Impfstoffe sind gut verträglich und sicher
 - Bis zu 100% Schutz vor Krebsvorstufen verursacht durch HPV16/18 und weiteren HPV- induzierten Erkrankungen (genitale Warzen)
 - Wirkdauer des Schutzes mindestens 6(-8) Jahre nach kompletter 3fach-Impfung
 - Für Mädchen von 12 bis 17 Jahren (STIKO-Empfehlung) durch Krankenkassen finanziert
 - Möglicherweise sinnvoll für weitere Personenkreise
 - In Deutschland leider weder organisierte Primär- noch Sekundärprävention – große Bevölkerungsteile werden nicht erreicht; keine Kosteneffizienz, schlechter Wirkungsgrad
- **Unbedingt weiterhin Abstrichuntersuchung (Pap-Test)**

www.zervita.de

ZERVITA Informationen und Aufklärung über
Gebärmutterhalskrebs und HPV

Suche

Home | Kontakt | Impressum | Sitemap

Mädchen
Frauen & Eltern
Fachkreise & Presse

Wie bekommt man eine HPV-Infektion ?



Hotline
Individuelle Informationen beim Krebsinformationsdienst KID:
Telefon: 0800 - 420 30 40
Aus dem Ausland: (kostenpflichtig)
Telefon: 0049 - 62 21 - 99 98 000
täglich von 8 bis 20 Uhr
krebsinformationsdienst@dkfz.de
Kontaktformular

[zervita.de](#) > Home

Was ist Zervita
Gebärmutterhalskrebs
Diagnostik & Vorsorge
Therapeutisches Vorgehen
Downloads
Glossar

ZERVITA informiert
Über Risikofaktoren, Prävention, Früherkennung und Behandlung des Gebärmutterhalskrebses (Zervixkarzinoms) und seiner Vorstufen sowie über Humane Papillomviren (HPV).



Die Bundesministerin für Bildung und Forschung Prof. Dr. Annette Schavan unterstützt das Aufklärungsprojekt zum Gebärmutterhalskrebs: Im Juli 2008 hat sie die Schirmherrschaft für ZERVITA übernommen. Lesen Sie dazu

Aktuelles
> Frauenärzte: Keine Bedenken gegen HPV-Impfung
> Stellungnahmen zur HPV-Impfung
> Meldungen aus Wissenschaft und Forschung
> Veranstaltungen, Kongresse



- Häufige Fragen
- Was ist HPV?
- Wörterbuch
- Nahaufnahme
- Zervita Spiel

Zervita für Mädchen

Auf dieser Seite findest du alles zu den Themen Pubertät, über Deinen Körper, die Periode, Liebe, Sexualität und den ersten Besuch beim Frauenarzt. Viel Spass beim Stöbern!

Hier findest du den aktuellen Informationsflyer zum Anschauen und Ausdrucken. Auf zervita.de kannst du den Flyer auch in größeren Mengen bestellen.

Wenn dir irgendetwas auf dieser Seite besonders gut oder überhaupt nicht gefällt oder du sonst etwas loswerden willst, schreibe einfach eine Mail an:

zervita@med.uni-tuebingen.de