

Impfung gegen Krebs

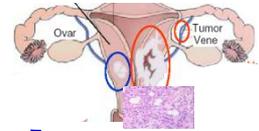


Thomas Iftner, Experimentelle Virologie, UKT, Tübingen



Die Erkrankung

Das Zervixkarzinom – ein Überblick



- **Vierthäufigster Krebs bei Frauen weltweit**
- **Ein Karzinom, das eine virale Genese besitzt – Prävention durch Impfung möglich (Primärprävention)**
- **Vermeidbar durch effizientes Screening für prä-maligne Vorstufen (Sekundärprävention)**
- **Sehr gut therapierbar, wenn frühzeitig erkannt**

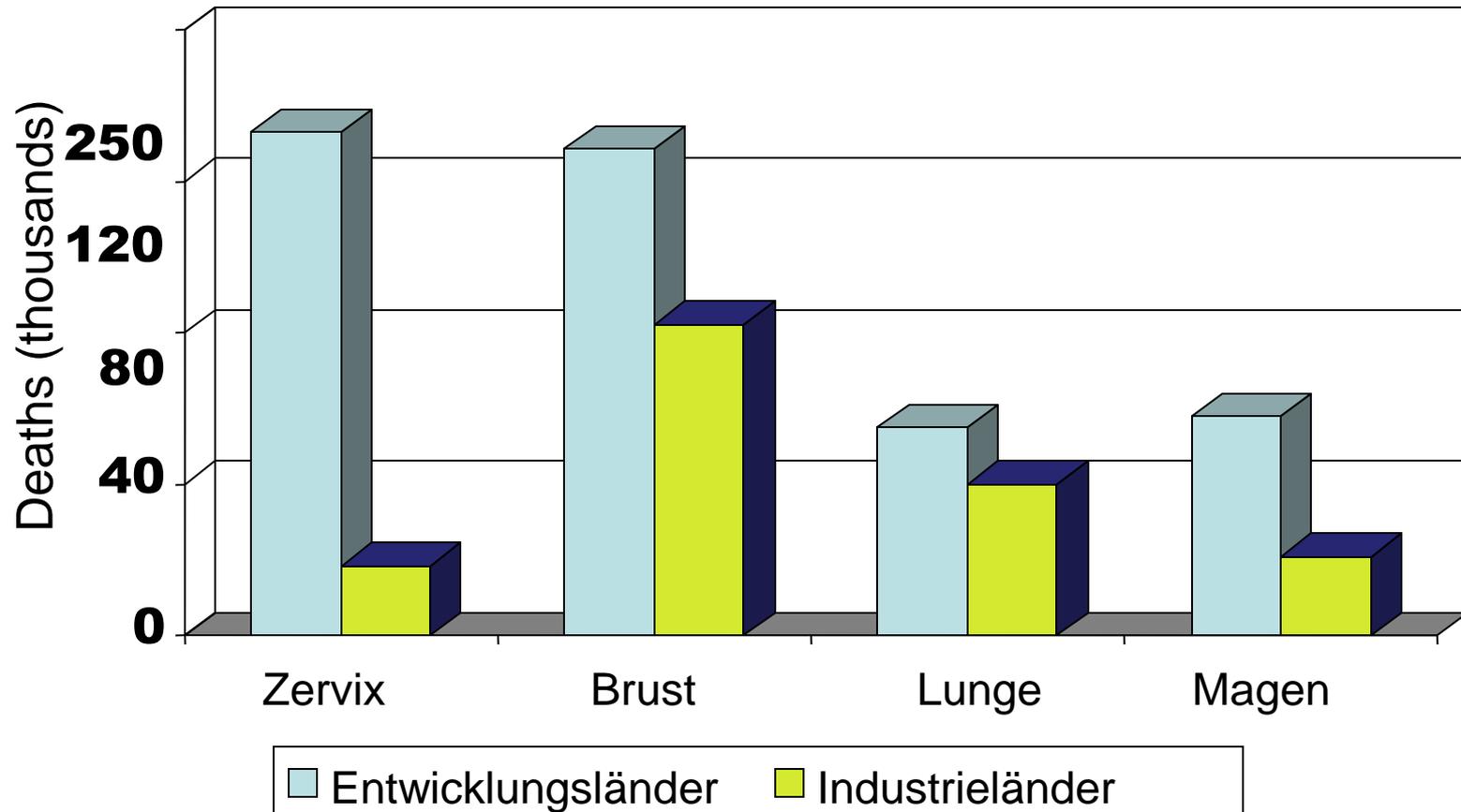
Die Erkrankung

Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen aus den Jahren 2007 und 2008, ICD-10 C53

	2007	2008	Prognose für 2012
	Frauen	Frauen	Frauen
Neuerkrankungen	4.780	4.880	4.600
rohe Erkrankungsrate ¹	11,4	11,6	11,0
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	9,4	9,5	9,0
mittleres Erkrankungsalter ³	52	52	
Sterbefälle	1.566	1.596	
rohe Sterberate ¹	3,7	3,8	
standardisierte Sterberate ^{1,2}	2,6	2,6	
5-Jahres-Prävalenz	16.700	17.000	16.400
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴		65 (53-72)	
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴		68 (56-75)	

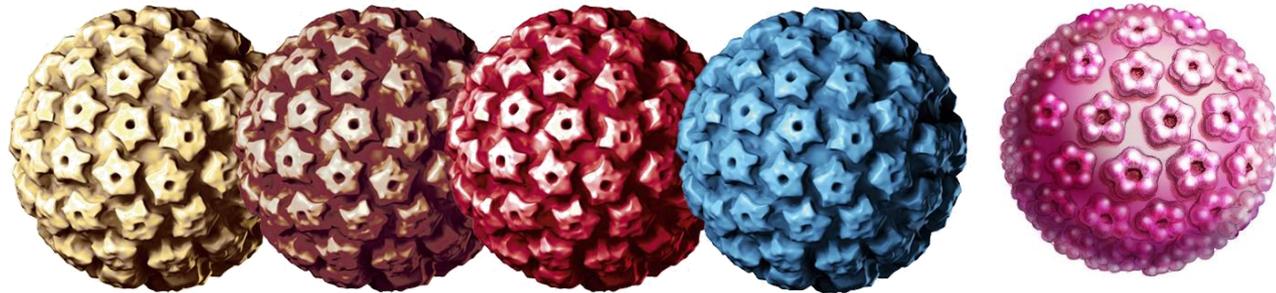
¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

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



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 bei 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.

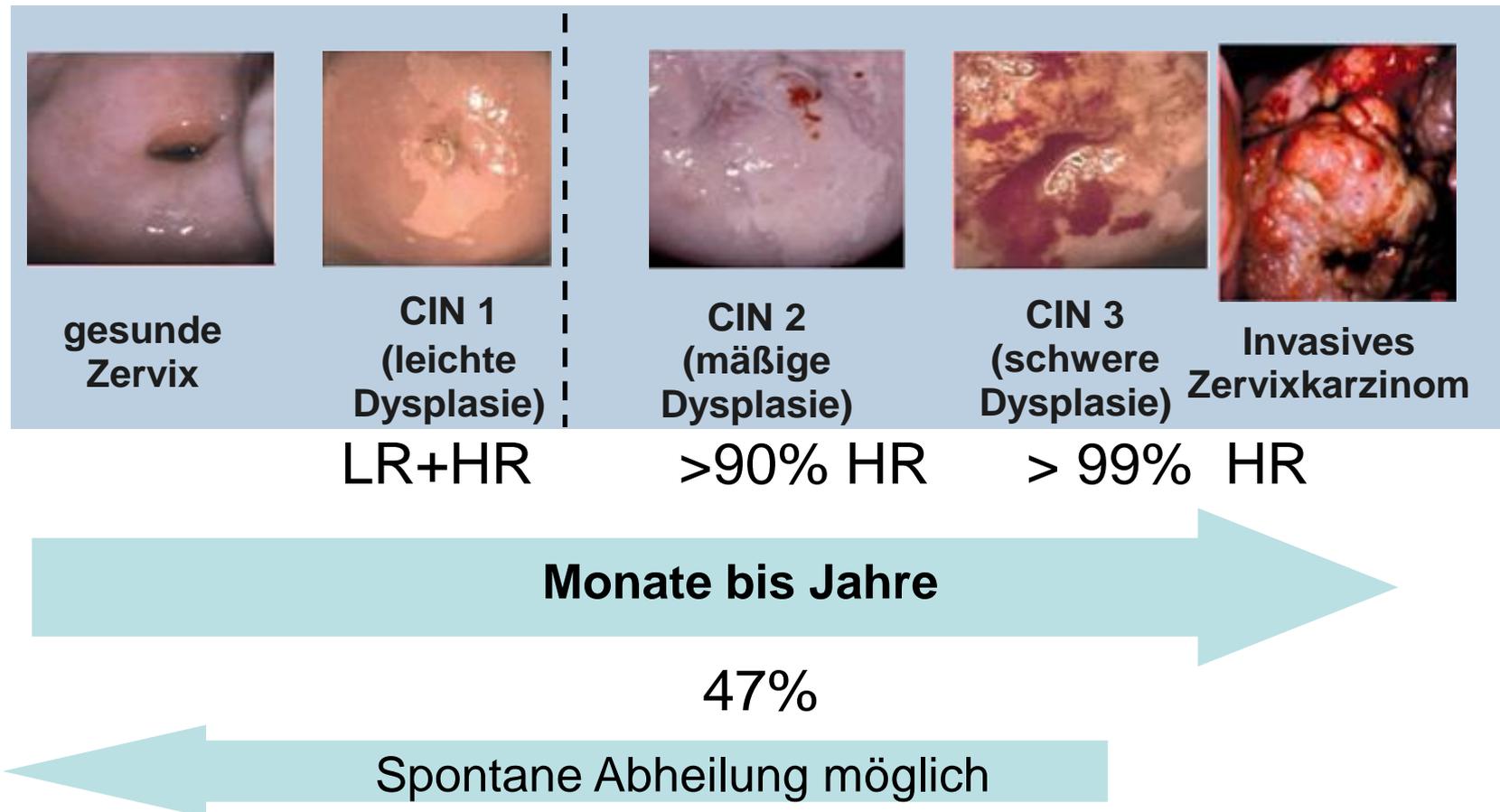
Humane Papillomviren (HPV) - Einteilung

	„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}

Das Zervixkarzinom und seine Vorstufen

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



Sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms in Europa

- Momentane Situation
 - Früherkennungsuntersuchung (Zytologie – Pap Abstrich)
 - Diagnose (Kolposkopisch kontrollierte Biopsie)
 - Therapieentscheidung basierend auf histologischem Befund
 - Therapiekontrolle (Zytologie)
- Mögliche Szenarien
 - Die Abwesenheit von HPV erhöht die Sicherheit für die Frau in allen Schritten der Prävention
 - Früherkennung des Hauptrisikofaktors anstelle von Krebsvorstufen erlaubt eine rechtzeitige Risikostratifizierung der Frauen in Gruppen mit unterschiedlichen Folgeuntersuchungsalgorithmen

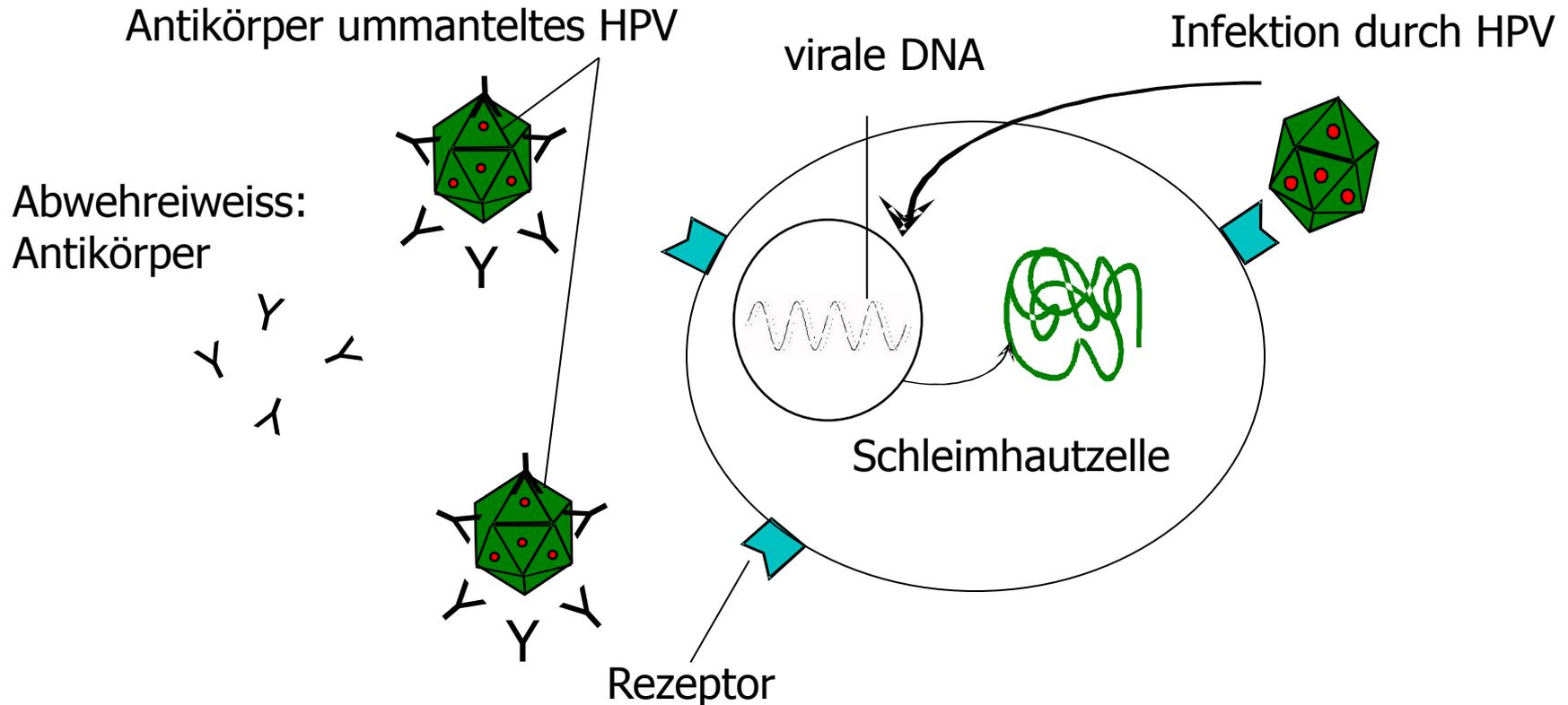
Prävention von Gebärmutterhalskrebs

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

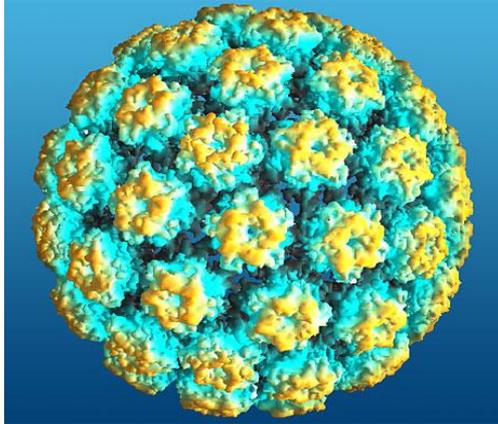
= Primärprävention = Schutzimpfung

Wie wirkt die HPV-Impfung ?

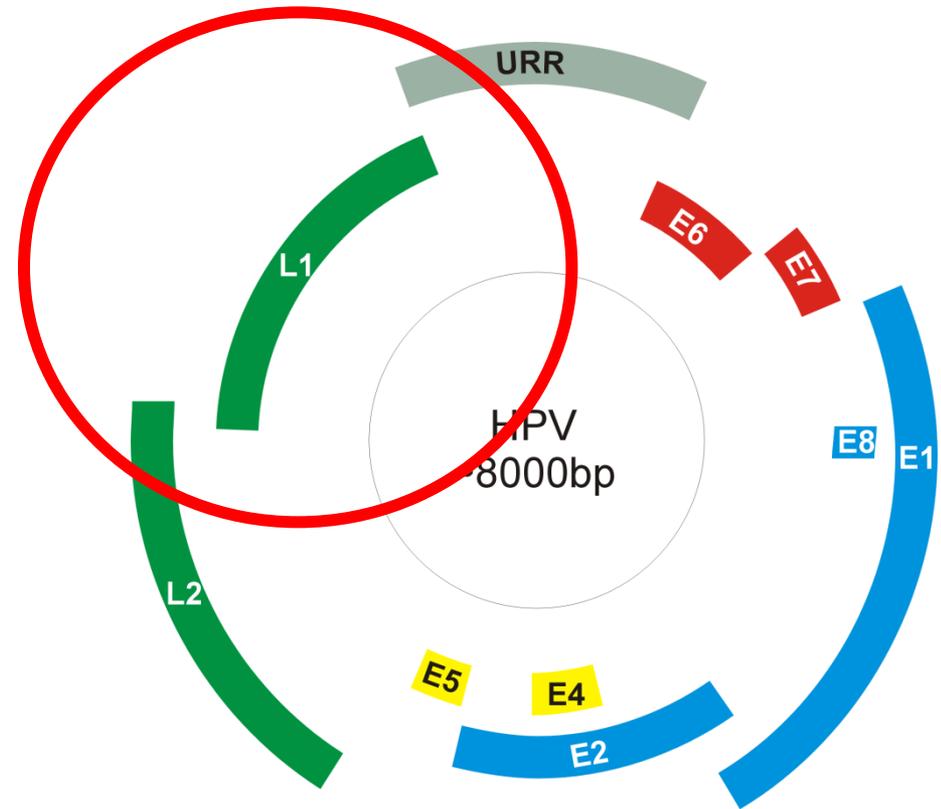
Verhinderung der Infektion durch neutralisierende Antikörper gegen Humane Papillomaviren (HPV)



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

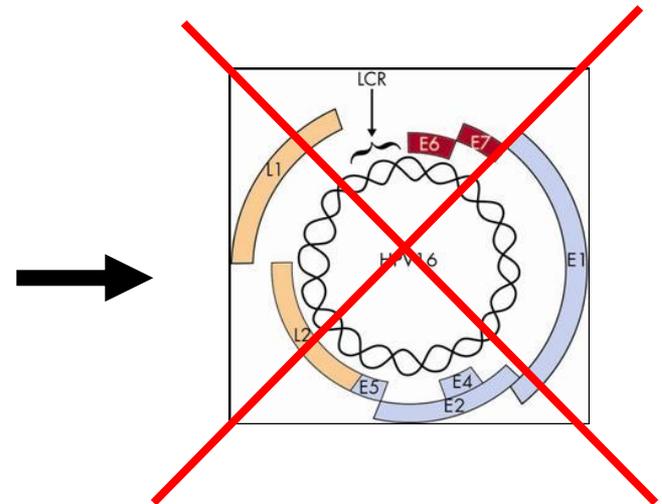


E6, E7: Onkoproteine
E1, E2, E8^E2C: DNA Replikation, Modulation der Transkription
L1, L2: Kapsidproteine



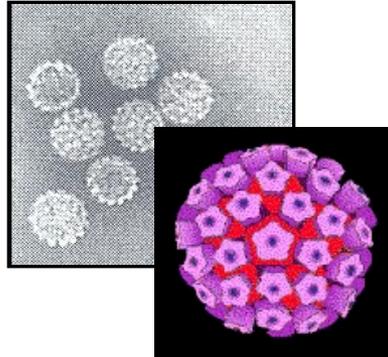
Aber
ohne Milch!

Virus-ähnliche Partikel
(VLP)
Aber ohne DNA!

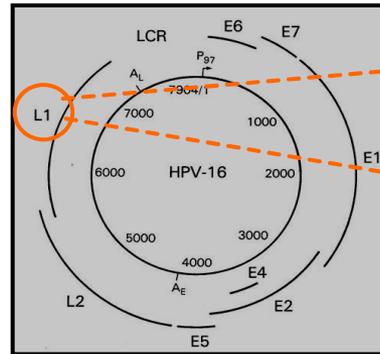


Primärprävention durch Impfung: Woraus bestehen die HPV-Impfstoffe?

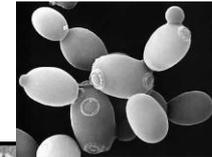
Natürliches humanes Papillomvirus (HPV)



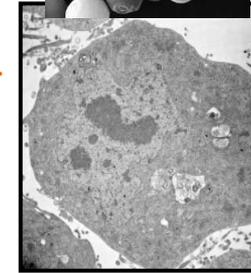
HPV-Genom



gentechnische Herstellung von Hülleiweiß (L1)



In Hefezellen

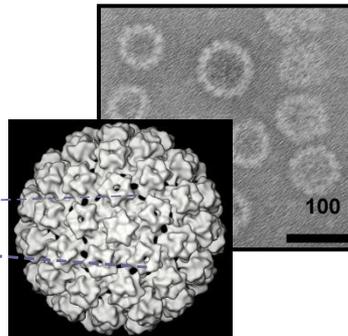


in Insektenzellen

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



L1-Protein bildet Untereinheiten („Capsomere“)

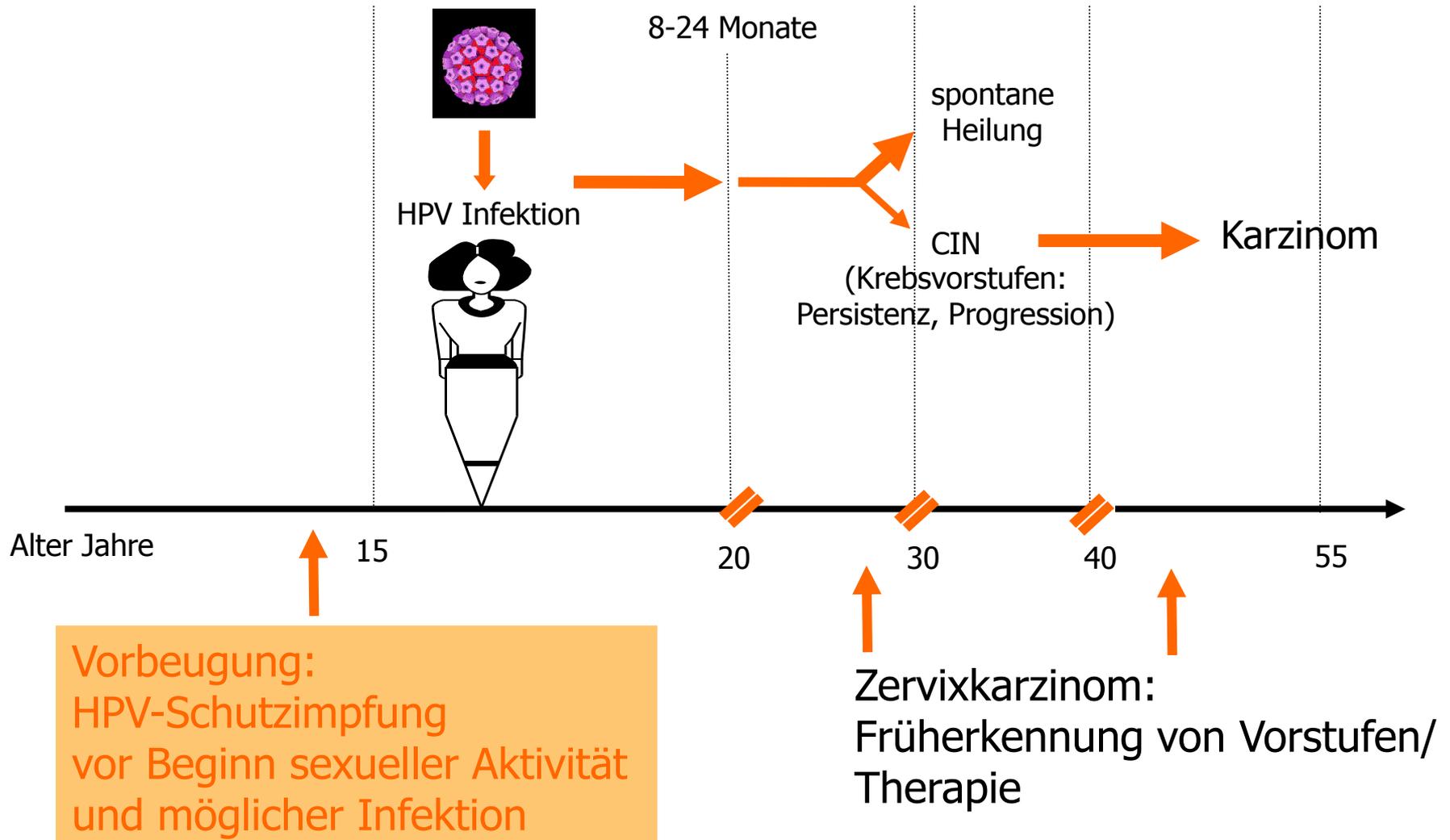


Virus Like Particle (VLP) entsteht: **leere** Virushülle (keine viralen Krebsgene) immunogen, sicher

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 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

Phase III Studie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit von Cervarix

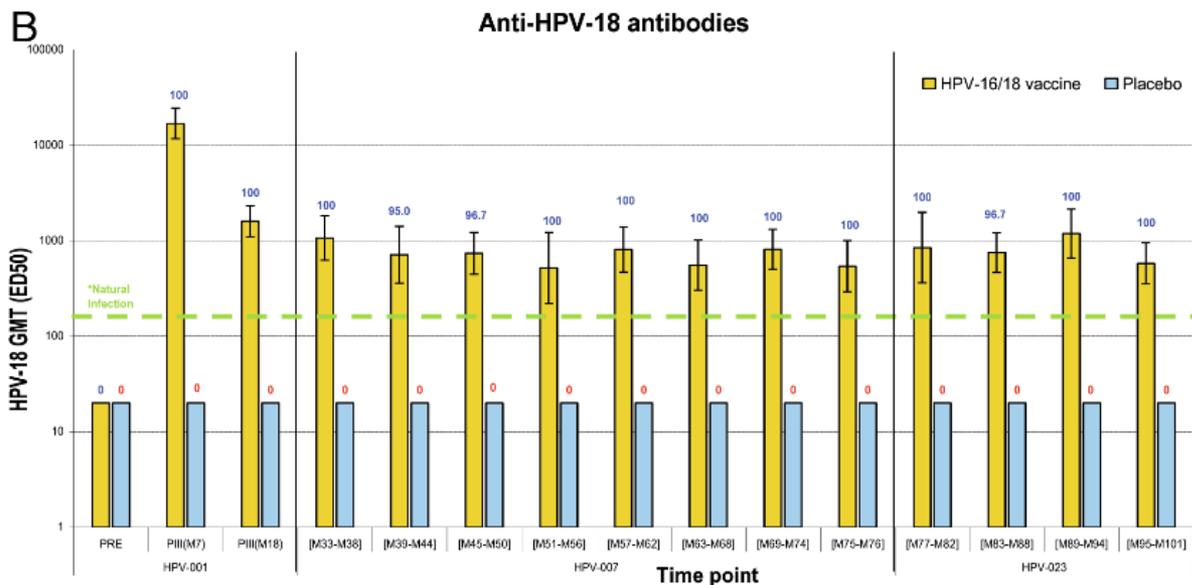
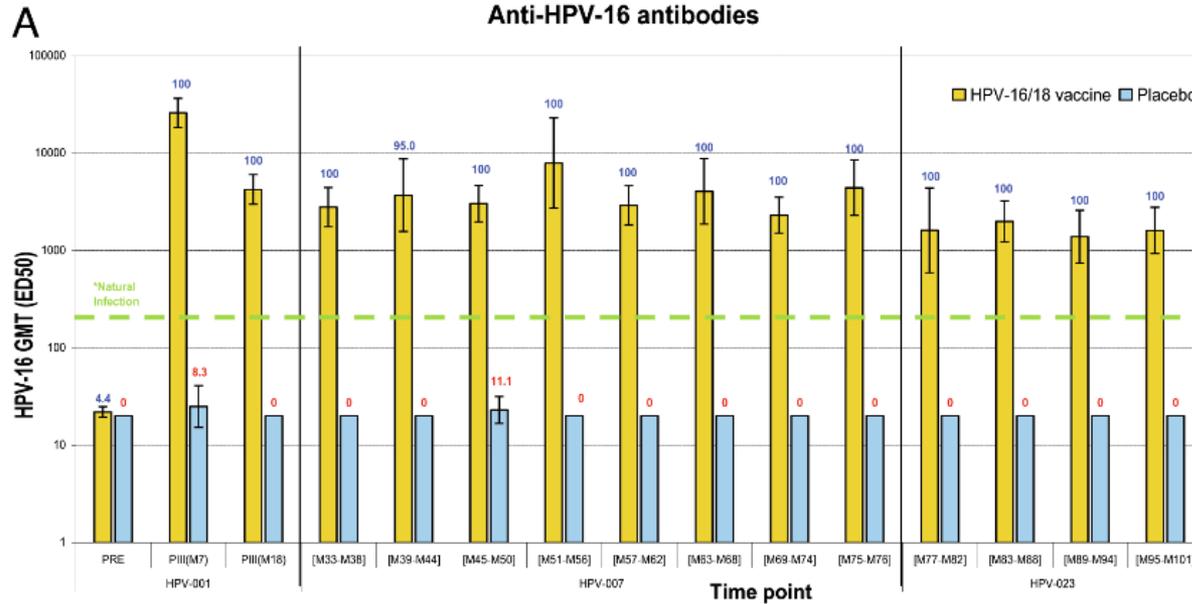
HPV-001			HPV-007			HPV-023			
Initial study			Follow-up study			Current Follow-up Study			
M0	M1	M6				6.4 years	7.3 years	8.4 years	9.4 years
V	V	V							
HPV-16/18 Vaccine - N=560			HPV-16/18 Vaccine - N=393			HPV-16/18 Vaccine - N=223			
Brazil: 258 US/Canada: 302			Brazil: 230 US/Canada: 163			Brazil: 223			
ATP-Efficacy: 366			ATP-Efficacy: 349			ATP-Efficacy: 207			
ATP-Immunogenicity: 384			ATP-Immunogenicity: 308			ATP-Immunogenicity: 181			
Placebo - N=553			Placebo - N=383			Placebo - N=213			
Brazil: 248 US/Canada: 305			Brazil: 218 US/Canada: 165			Brazil: 213			
ATP-Efficacy: 355			ATP-Efficacy: 340			ATP-Efficacy: 191			
ATP-Immunogenicity: 344			ATP-Immunogenicity: 227			ATP-Immunogenicity: 124			
P	P	P							

Wirksamkeit gegen HPV-16/18 assoziierte Abnormalitäten bis 8,4 Jahre nach Erstimpfung

Combined analysis—HPV-001/007/023				
HPV-16/18 vaccine		Placebo		Vaccine efficacy, % (95% CI)
N	n	N	n	
193	3	175	46	95.1 (84.6, 99.0)
193	0	175	17	100 (79.8, 100)
193	0	175	9	100 (56.1, 100)
224	1	219	28	96.9 (81.0, 99.9)
224	1	219	17	94.6 (65.7, 99.9)
219	0	212	7	100 (35.0, 100)
219	0	212	3	100 (-128.0, 100)

N = Total number of women; n = Number of women reporting ≥ 1 event; ^primary endpoint

Immunogenität von Cervarix bis 8,4 Jahre nach Erstimpfung – Neutralisierende Antikörper



Nebenwirkungen bei der Impfstudie (Cervarix)

	Impfgruppe (%)	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

Nebenwirkungen bei der Impfstudie (Gardasil)

Nebenwirkung	Impfgruppe (n = 2673)	Placebo Gruppe (n=2672)
<i>Auffälligkeiten an Einstichstelle gesamt</i>	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%)
<i>Systemische Nebenwirkungen</i>	1745 (65,3%)	1701 (63,7%)
<i>Pyrexia</i>	361 (43,3%)	272 (10,2%)
<i>Fieber (während 5 Tagen nach Injektion)</i>		
< 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%)
<i>Ernsthafte Nebenwirkungen</i>	48 (1,8%)	45 (1,7%)

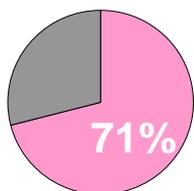
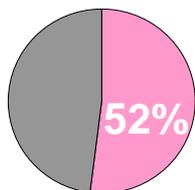
(Garland et al., 2007)

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

cross-protection against CIN associated with HPV-31, HPV-33, and HPV-45

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

Wirksamkeit von Gardasil in 24-45 jährigen Frauen

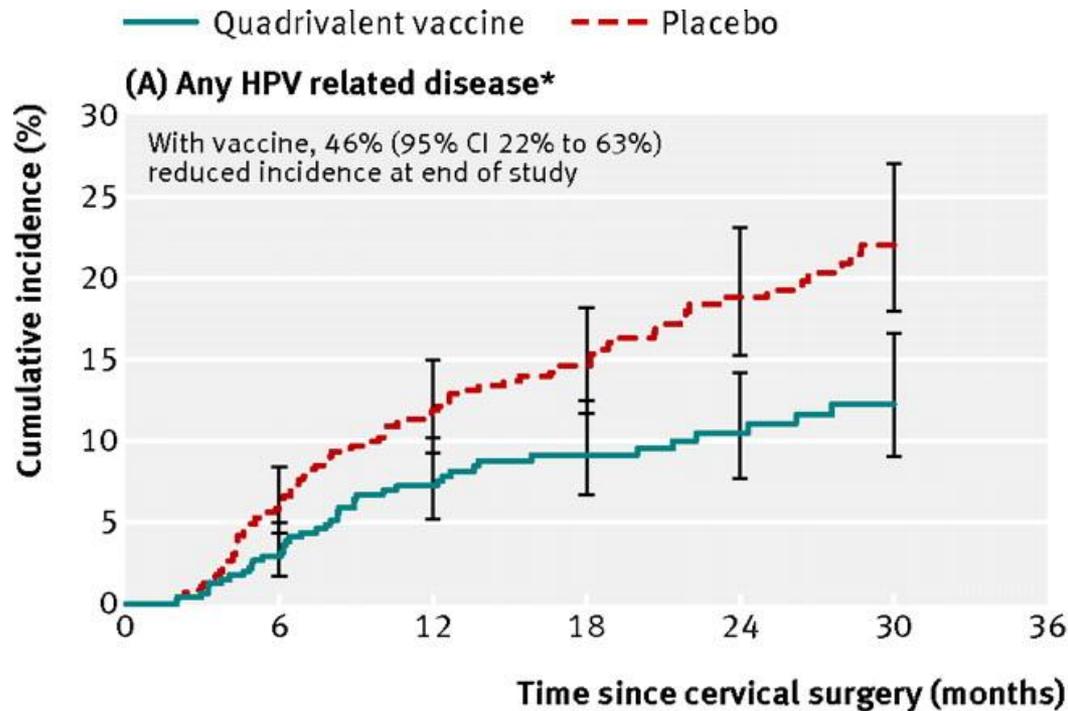
- Die Wirksamkeit gegen persistente Infektion und zervikale Abnormalitäten in 24-45 jährigen Frauen ohne aktive HPV16/18/6/11-Infektion (seropositiv, keine virale DNA) zum Zeitpunkt der Erstimpfung ist 67%

End point	qHPV vaccine (N = 1910)				Placebo (N = 1907)				Observed efficacy (%)	95% CI
	N	Cases	PYR	Rate	N	Cases	PYR	Rate		
HPV 6/11/16/18-related persistent infection, CIN, or EGL	506	5	1882.3	0.3	513	15	1868.0	0.8	66.9	(4.3, 90.6)
Persistent infection	496	5	1793.9	0.3	505	15	1788.7	0.8	66.8	(3.8, 90.5)
CIN (any grade) or EGL	506	0	1895.4	0.0	513	0	1901.2	0.0	NA	NA
<i>By HPV type and age group</i>										
HPV 6/11/16/18-related persistent infection (all ages)	496	5	1793.9	0.3	505	15	1788.7	0.8	66.8	(3.8, 90.5)
24-year-olds	258	3	909.9	0.3	248	4	880.6	0.5	27.4	(-329.0, 89.4)
35-45 year-olds	238	2	884.0	0.2	257	11	908.2	1.2	81.3	(14.4, 98.0)
HPV 6/11-related persistent infection (all ages)	307	2	1128.2	0.2	297	4	1066.0	0.4	52.8	(-229.7, 95.7)
24-34 year-olds	154	1	550.6	0.2	143	1	520.9	0.2	5.4	(-7325.9, 98.8)
35-45 year-olds	153	1	577.6	0.2	154	3	545.2	0.6	68.5	(-291.8, 99.4)
HPV 16/18-related persistent infection (all ages)	284	3	1020.9	0.3	312	11	1112.9	1.0	70.3	(-12.5, 94.7)
24-34 year-olds	145	2	509.8	0.4	154	3	550.2	0.5	28.1	(-528.1, 94.0)
35-45 year-olds	139	1	511.1	0.2	158	8	562.8	1.4	86.2	(-2.7, 99.7)

Abbreviations: CI = confidence interval; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; EGL = external genital lesion; NA = not applicable; PYR = person years at risk; qHPV = quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine; rate = incidence rate per 100 person years at risk. N = Number of subjects randomised to the respective vaccination group who received at least 1 injection and were seropositive and DNA negative for the relevant vaccine HPV type at enrolment.. n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.

Impfung nach Konisation

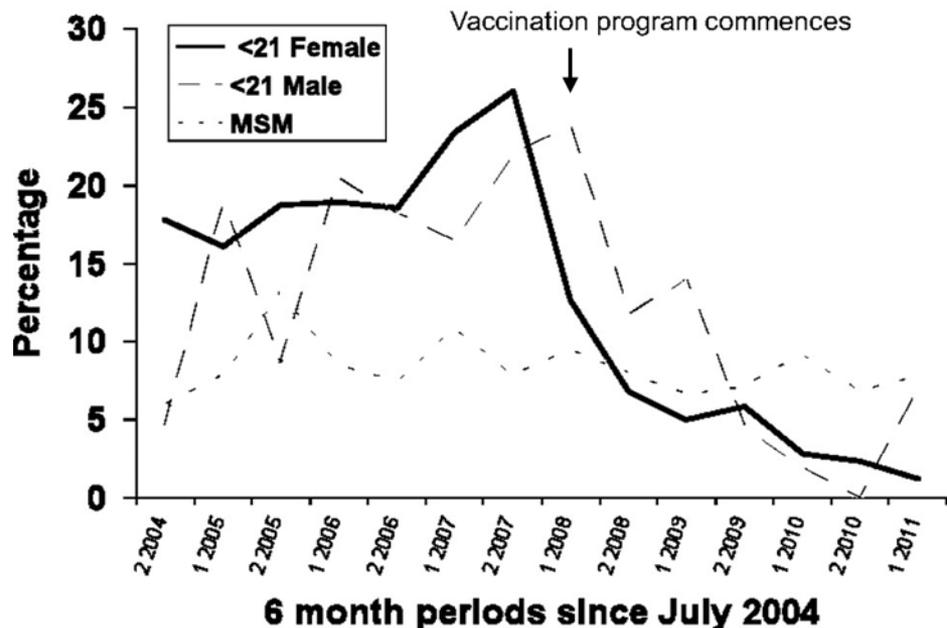
- Reduktion der Häufigkeit einer Wiedererkrankung um 65% nach Impfung
 - Impf-Benefit ist nicht mehr signifikant, wenn Läsionen nicht HPV16/18 positiv sind
- Kang WD et al. Gyn Onc 2013;130:246-68



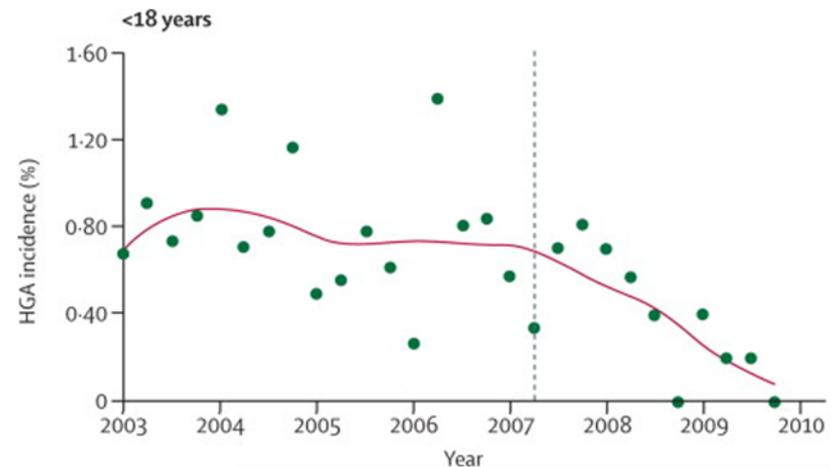
Effektivität der HPV Impfprogramme: Populationsbasierte Daten aus Australien

- Rückgang der Fälle von Genitalwarzen zwischen 2008 und 2011 in der Gruppe der geimpften Frauen
- Ähnlicher Rückgang bei heterosexuellen jungen Männern deutet auf beginnende Herdenimmunität hin
- Ein leichter Rückgang von Fällen hochgradiger zervikaler Abnormalitäten wurde in Mädchen (<18 Jahre) nachgewiesen

Genitalwarzen



HG zervikale Abnormalitäten



Read T R H et al. Sex Transm Infect 2011;87:544-547
Donovan B et al. Lancet Infect Dis 2011;11:39-44
Fairley CK et al. Sex Transm Infect 2009;85:499-502
Ali H et al. BMC Infectious Diseases 2013;13:140
Brotherton JMA et al. Lancet 2011;377:2085-92

Effektivität der HPV Impfprogramme in Deutschland und Dänemark

• Deutschland

- HPV-Prävalenz ist reduziert bei geimpften Mädchen und jungen Frauen zwischen 10 und 19 Jahren

Self-reported factor	Univariate		Multivariate	
	Odds ratio	95% CI	Odds ratio	95% CI
Age	1.028	1.003–1.054	0.981	0.952–1.011
Current pregnancy (yes vs. no)	1.662	1.089–2.538	1.559	0.996–2.442
Smoking behavior (no vs. never smoked)	1.387	0.986–1.950	1.114	0.778–1.594
Smoking behavior (yes vs. never smoked)	1.884	1.462–2.427	1.508	1.155–1.968
Hormonal contraception (yes vs. no)	0.960	0.704–1.308	0.995	0.715–1.385
Vaccination against HPV (yes vs. no)	0.492	0.348–0.697	0.589	0.398–0.872
Number of sexual partners	1.120	1.086–1.155	1.105	1.069–1.142

Iftner T et al. 2010; J Med Virol; 82:1928-39

• Dänemark

- Risiko für zervikale Atypien und Neoplasien ist reduziert in geimpften Mädchen der Jahrgänge 1989 bis 1996

Baldur-Felskov B et al. JNCI 2014

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**

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) innerhalb der Altersgruppe der STIKO Empfehlung; reduzierter aber noch signifikanter Schutz auch bei älteren sero-positiven Frauen (67%)
 - Wirksamkeit auch außerhalb der Studien in Impfprogrammen bewiesen
 - Wirkdauer des Schutzes mindestens 8 Jahre nach kompletter 3fach-Impfung
 - Impfung nach Konisation erniedrigt Risiko erneuter Erkrankung um 65%
 - Für Mädchen von 12 bis 17 Jahren (STIKO-Empfehlung) durch Krankenkassen finanziert
 - Möglicherweise sinnvoll für weitere Personengruppen, MSM etc.
 - In Deutschland leider weder organisierte Primär- noch Sekundärprävention – große Bevölkerungsteile werden nicht erreicht; keine Kosteneffizienz, schlechter Wirkungsgrad
- Unbedingt weiterhin Abstrichuntersuchung (Pap-Test)

Algemein

Fachkreise

Mädchen

Auswahlseite

Wie bekommt man eine HPV-Infektion? >

ZERVITA informiert

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

- + Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom)
- + Ursachen & Häufigkeit des Zervixkarzinoms
- + Humane Papillomviren (HPV)
- + Früherkennung & Impfung gegen Humane Papillomviren (HPV)

Spenden

[Helfen Sie mit einer Spende](#)

Hotline

Individuelle Informationen beim KID:

Telefon: 0800 - 420 30 40

Ausland: 0049 - 62 21 - 99 98 000

krebsinformationsdienst@dkfz.de

[Kontaktformular](#)

Schirmherrin von ZERVITA



Die ehemalige Bundesministerin für Bildung und Forschung **Prof. Dr. Annette Schavan** ist Schirmherrin von **ZERVITA**.

Schirmherrin der Schulinfektionsstunde



Theresia Bauer, Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kunst des Landes Baden-Württemberg, unterstützt die **ZERVITA-Schulinfektionsstunde**.

Botschafterin



Kim Kulig, deutsche Fußball-Nationalspieler, unterstützt **ZERVITA** seit 2012 als **Botschafterin**.

Interview mit Kim Kulig & Presseinformation