

Wie entsteht Gebärmutterhalskrebs?

ZERVITA

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 44 Jahre in Deutschland.³

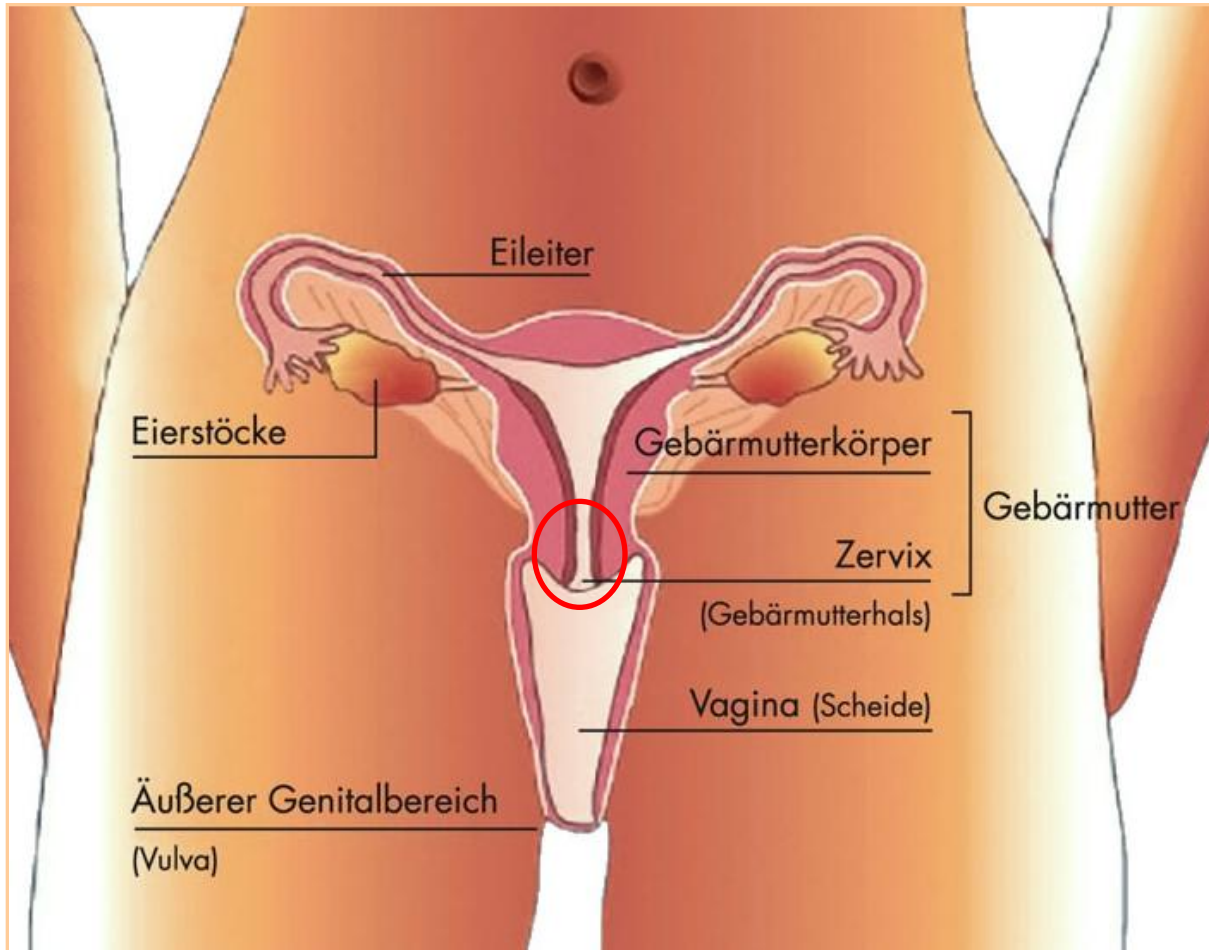
¹ Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102:3-8.

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)

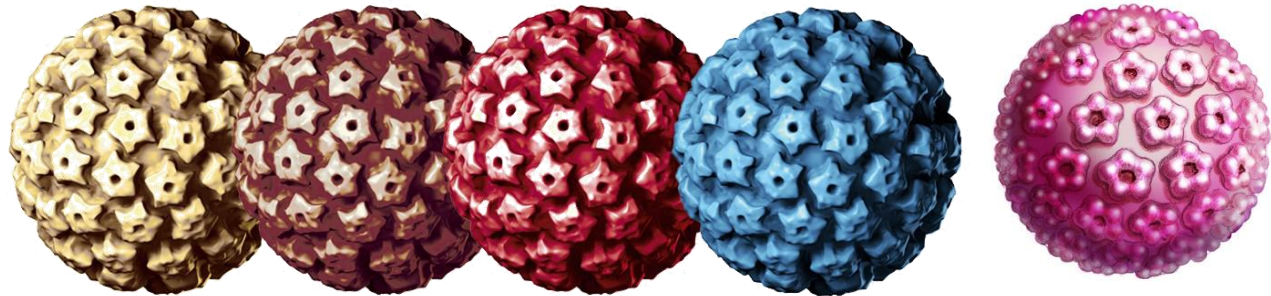
Boyle P. u. Ferlay J. Ann Oncol 16:481-488 (2005)

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 des Virus-Erbmaterials)

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 (L.Koutsky 2001 / 3)	40.0 %	70.0 %

HPV Infektion als natürliche Konsequenz sexueller Aktivität

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



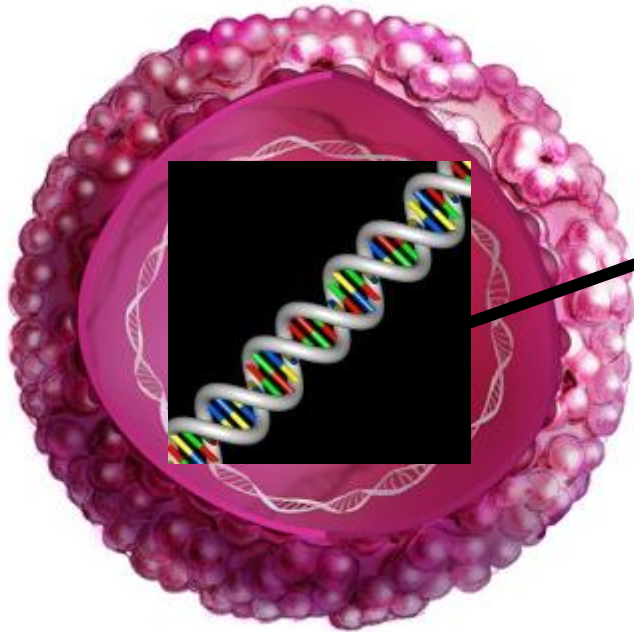
¹ Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human Papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23:569-578. ² Iftner T., „HPV und Zervixkarzinom – Diagnostik und Prophylaxe“, Uni-Med Verlag 2008

HPV-Infektions- und Abheilungsrate

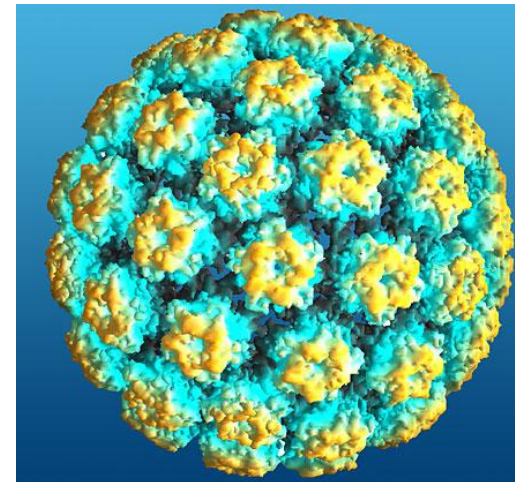
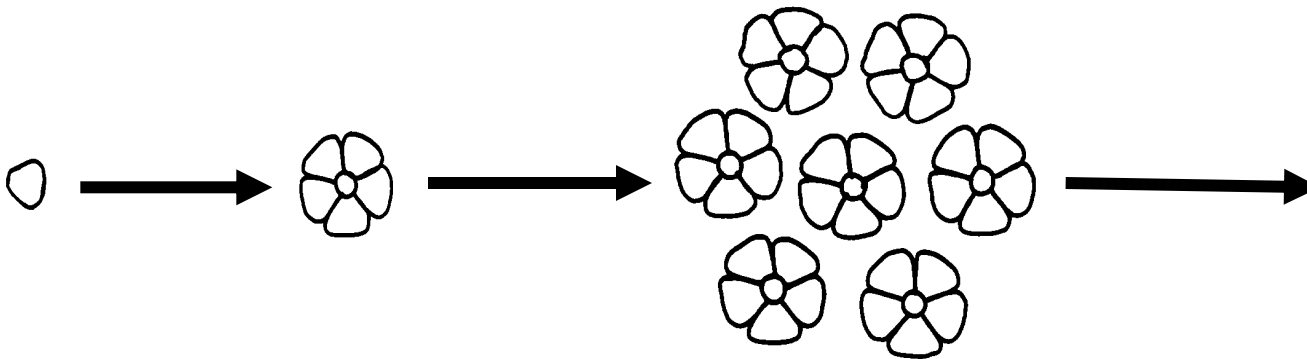
nach 3-jähriger Follow-up Phase

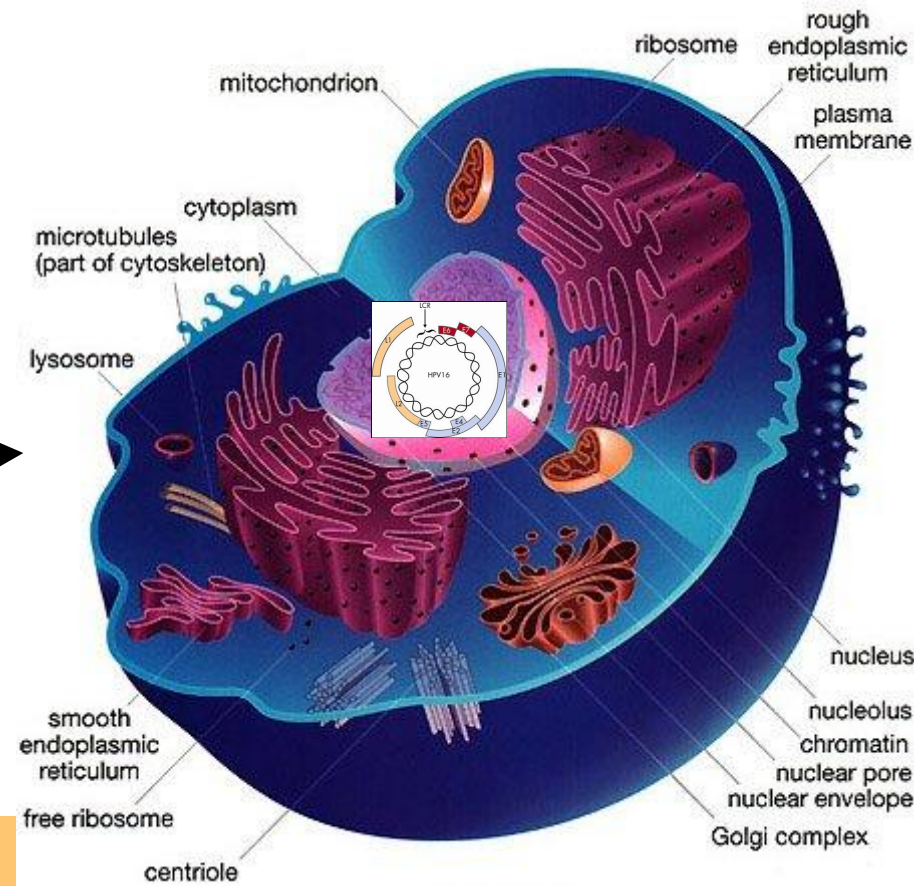
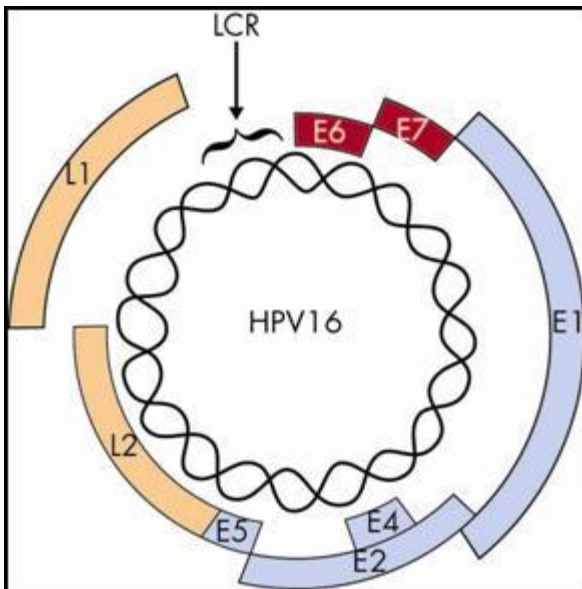
Alter	Infektionsrate (%)	Abheilungsrate (%)
21	15,2	85,0
31	14,1	76,9
41	13,3	82,4
51	21,3	74,4
Gesamt	18,3	78,7

Die DNA des HP-Virus enthält den Bauplan für neue Viren und das Programm für die Anleitung der Zelle zur Virusproduktion

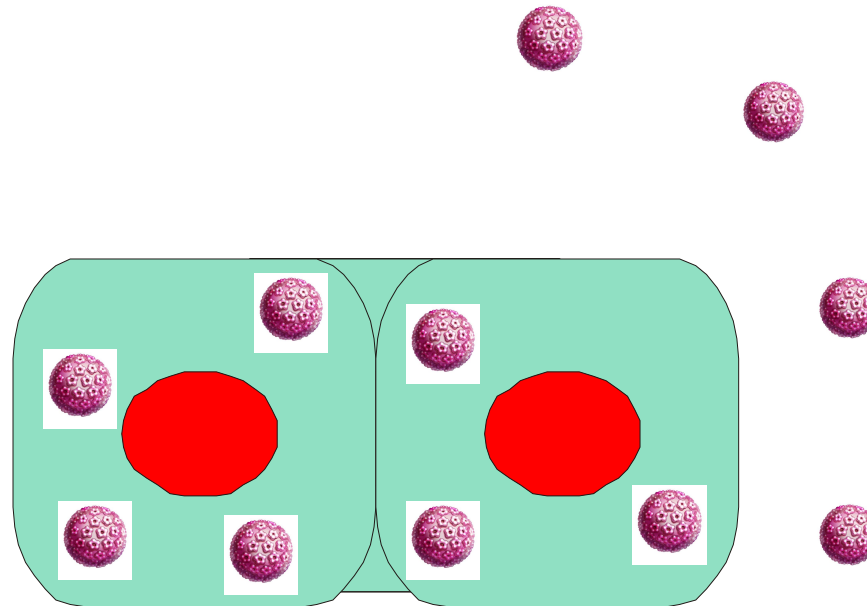


Bauplan des Virus und Anleitung zum Umprogrammieren der Zelle

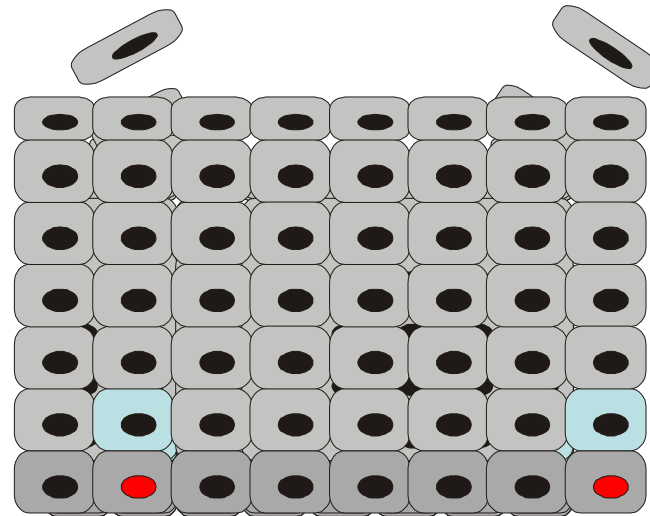




Papillomviren bringen die infizierten Zellen zur Teilung, um sich selber vermehren zu können

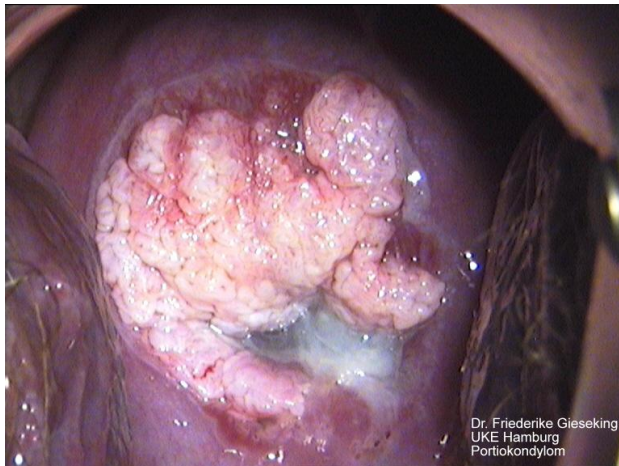
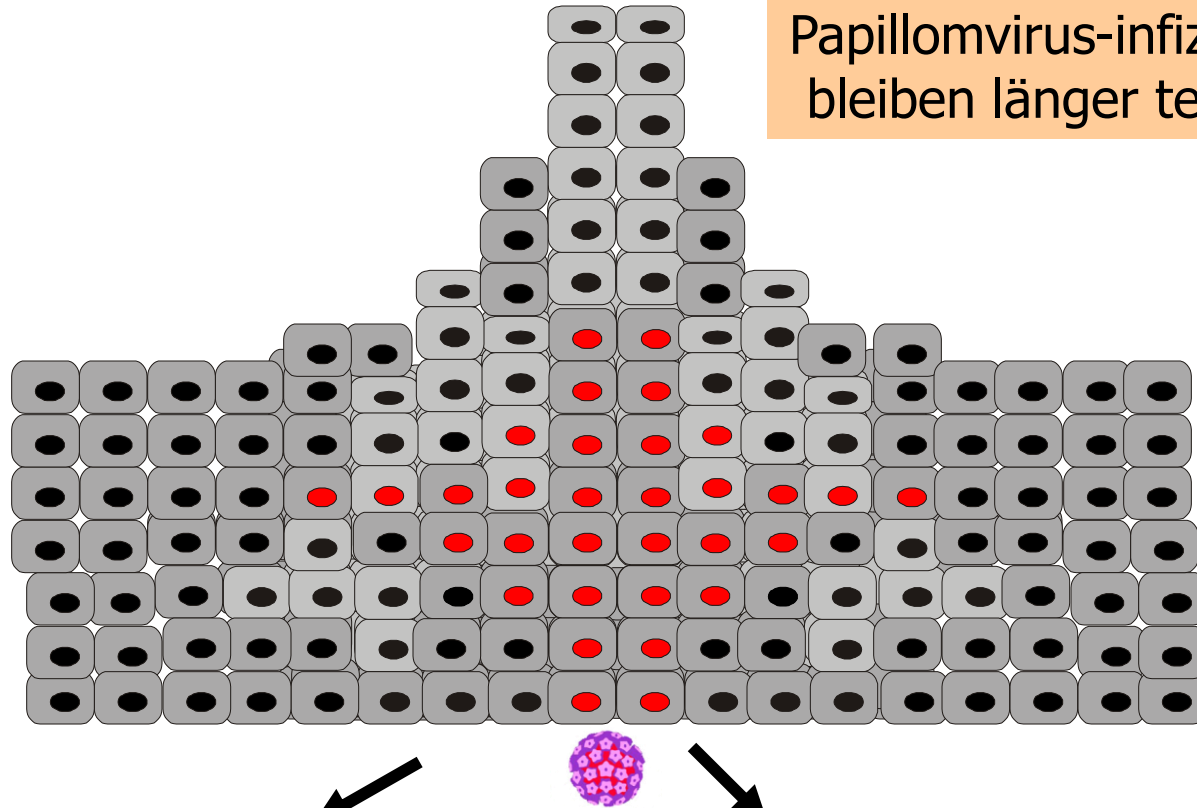


Papillomviren infizieren Zellen des Gewebeverbandes Schleimhaut



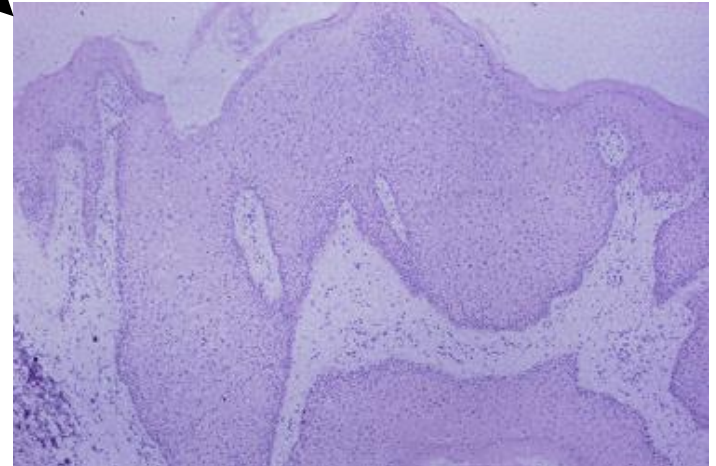
In der Haut finden sich teilungsfähige Zellen nur in der untersten (Basal)-Zellschicht

Papillomvirus-infizierte Zellen
bleiben länger teilungsfähig

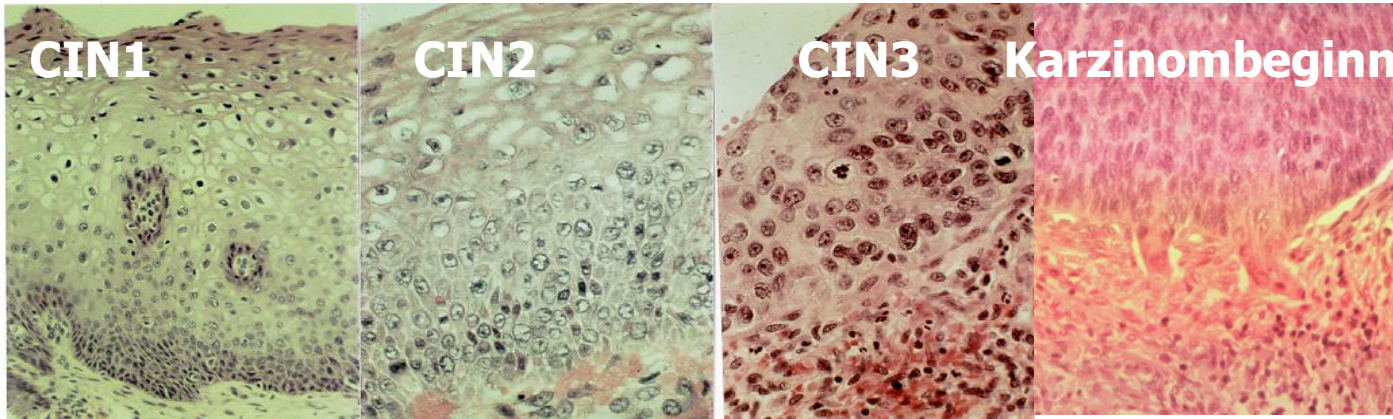
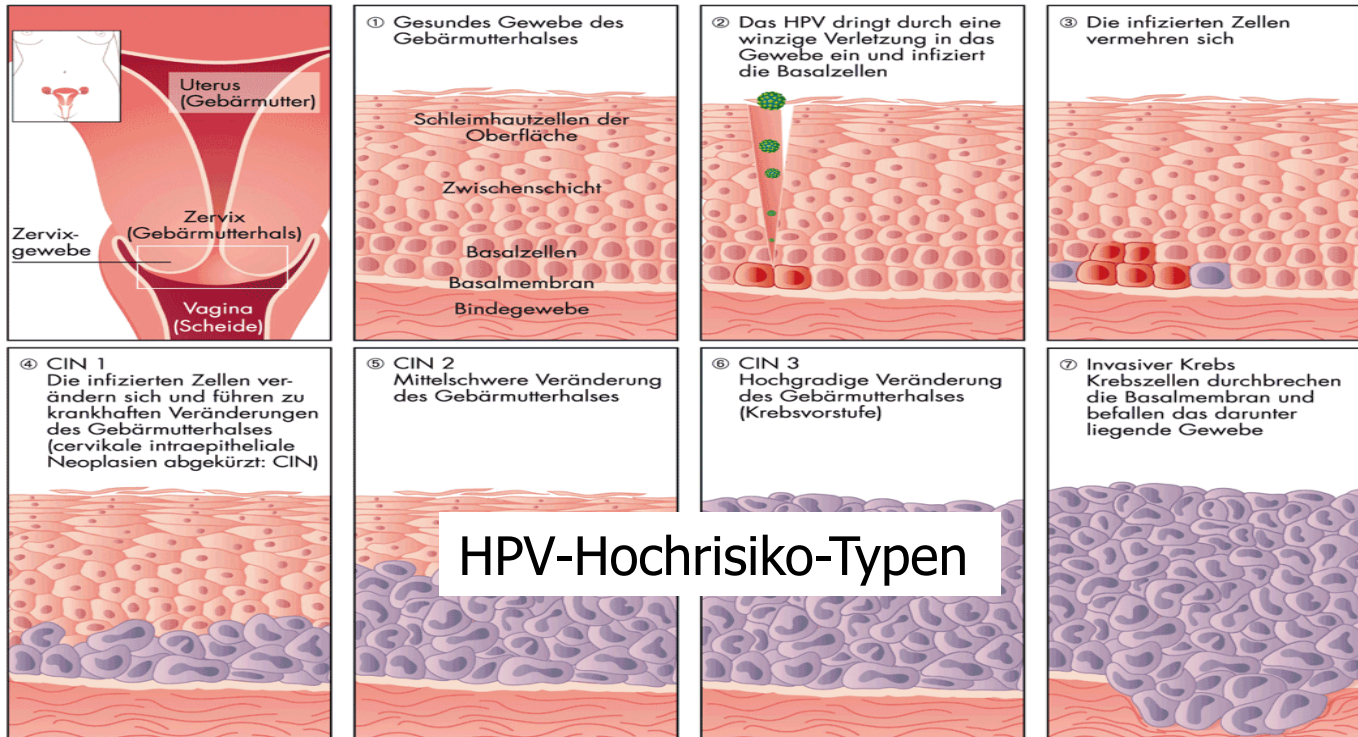


Dr. Friederike Gieseck
UKE Hamburg
Portiocondylom

Niedrig-Risiko-
Typen



Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs

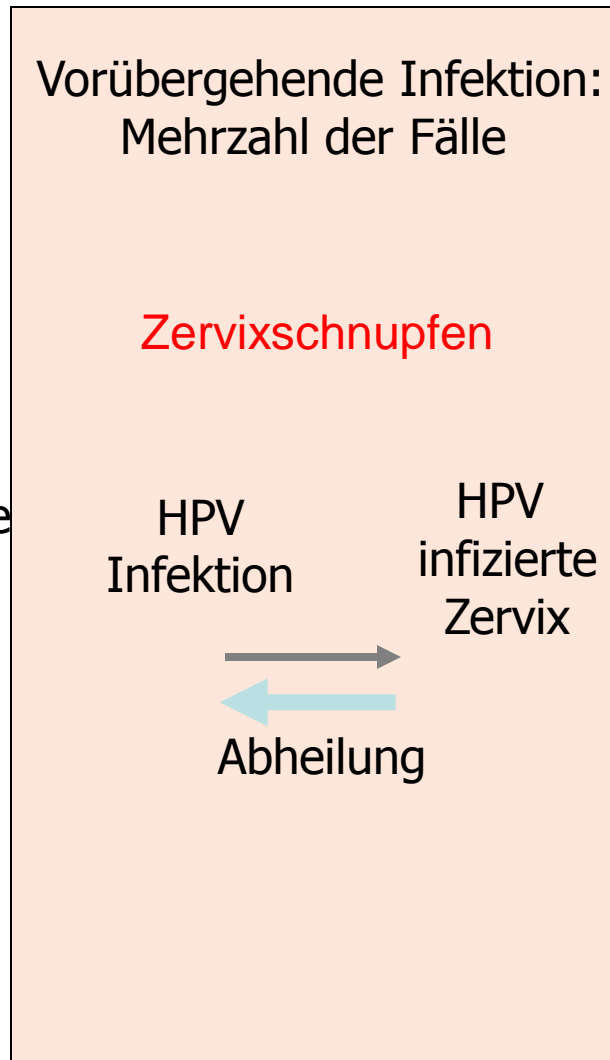


CIN ("Krebsvorstufen") – Progression

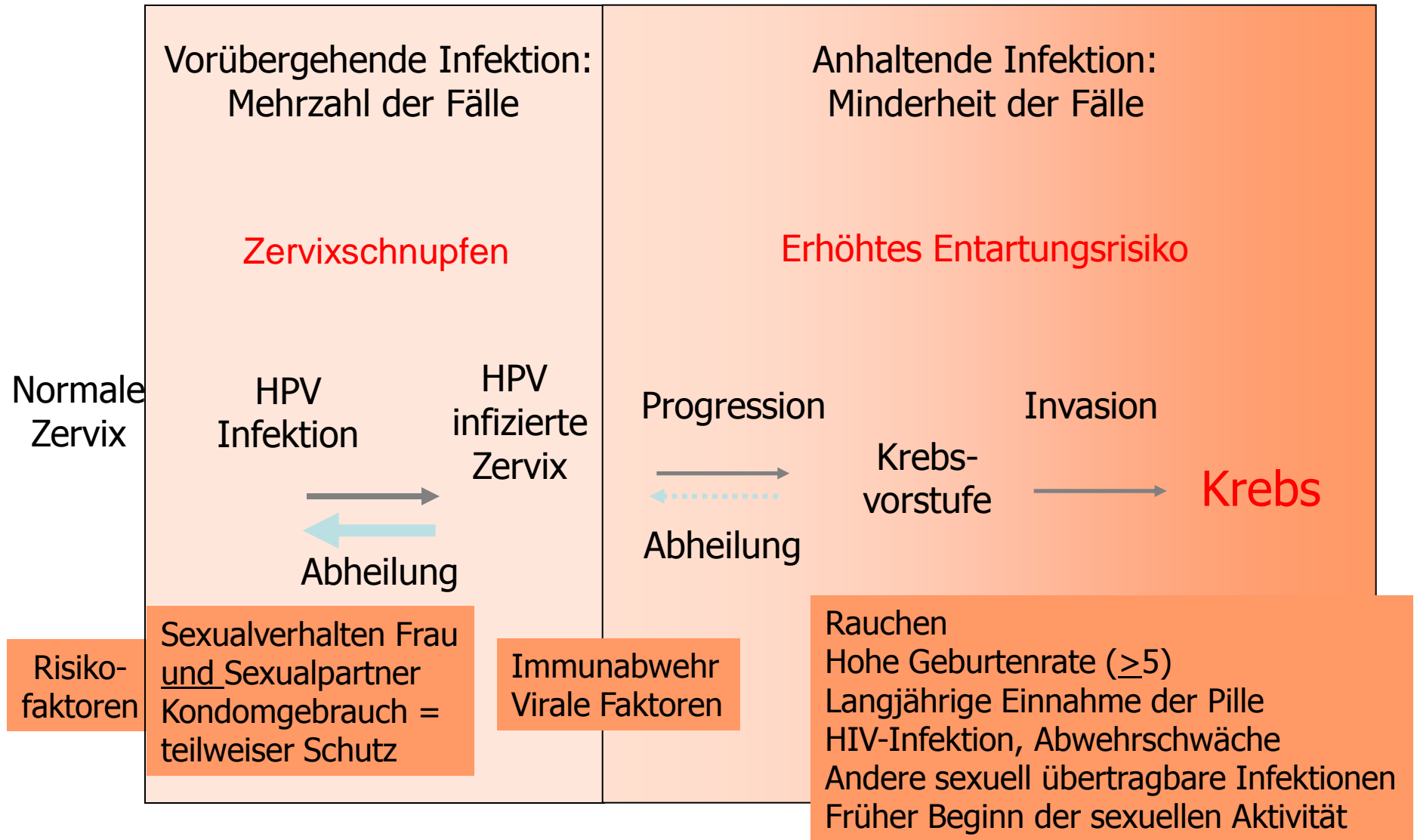
	Spontan- Abheilung	Persistenz	Progression
CIN I	55%	30%	15%
CIN II	40%	30 - 40%	20 - 30%
CIN III	10%	20 - 40%	50 - 70%

CIN = cervical intraepithelial neoplasia

HPV-Infektion der Zervix und ihre Konsequenzen



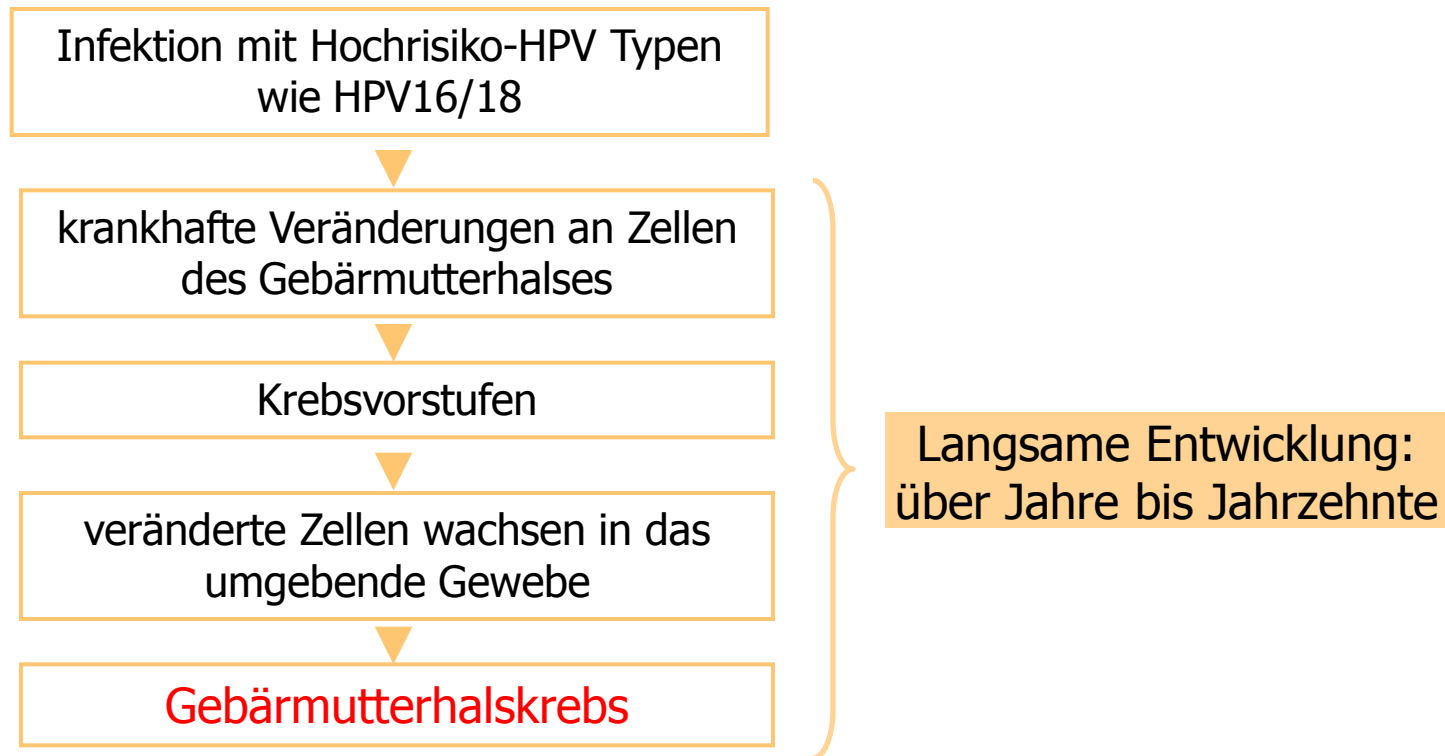
HPV-Infektion der Zervix und ihre Konsequenzen



Castelsagué X u. Munoz N, JNCI Monographs 2004

Entstehung von **Gebärmutterhalskrebs** als Folge einer lang anhaltenden **HPV-Infektion**

- Bleibt die Infektion über lange Zeiträume bestehen, können Krebsvorstufen entstehen
- Werden die Krebsvorstufen am Gebärmutterhals bei der Früherkennungsuntersuchung nicht entdeckt oder nimmt die Frau nicht daran teil, können sich die Veränderungen verschlimmern:



Schutz vor **Gebärmutterhalskrebs** und seinen Vorstufen durch die Impfung

- 13 Typen der humanen Papillomviren können Gebärmutterhalskrebs verursachen
- Beide Impfungen wirken gegen die 2 wichtigsten Virustypen, die für ca. 70% aller Krebsfälle verantwortlich sind (HPV 16 und 18)

Da die Impfung nicht alle Karzinome verhindern kann, sollten auch geimpfte Frauen unbedingt weiterhin an der Früherkennungsuntersuchung teilnehmen

HPV, Gebärmutterhalskrebs, Genitalwarzen und HPV-Impfung

- HPV6/11 sind für 90% aller Genitalwarzen verantwortlich
- Ein Impfstoff schützt auch gegen durch diese Viren verursachte Erkrankungen
- Ziel der Impfung ist die Verhinderung der Krebsentstehung bzw. auch von Genitalwarzen

Was **Impfungen** bewirken

Impfungen sind ...

... die wirksamste Gesundheitsvorsorgemaßnahme neben der Bereitstellung sauberen Trinkwassers und Hygiene

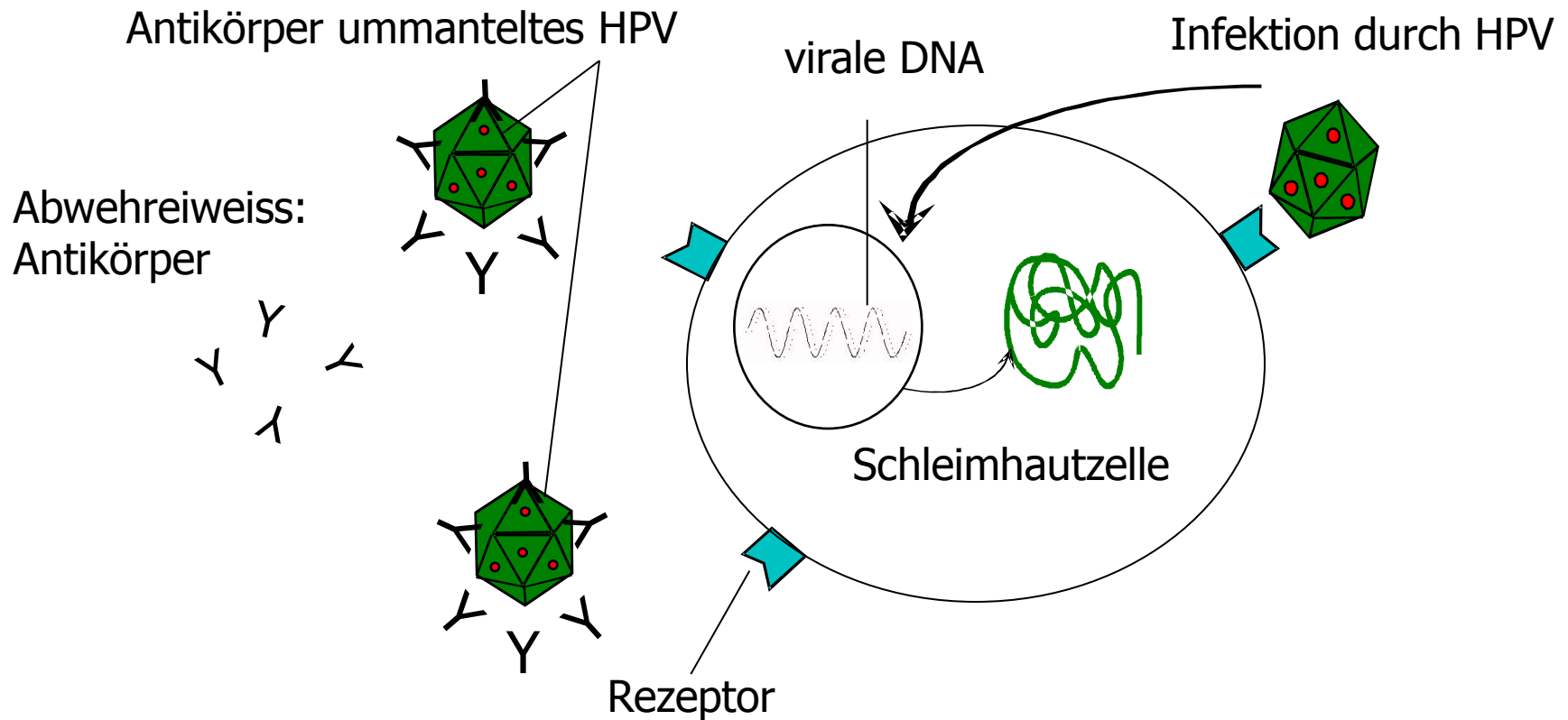
- Schutz des Individuums (z.B. Polio, Windpocken/Gürtelrose)
- Schutz der Gemeinschaft (z.B. Influenza, Masern)
- Schutz der Menschheit (z.B. Pocken, Vogelgrippe, AIDS?)

Was ist aktive Impfung?

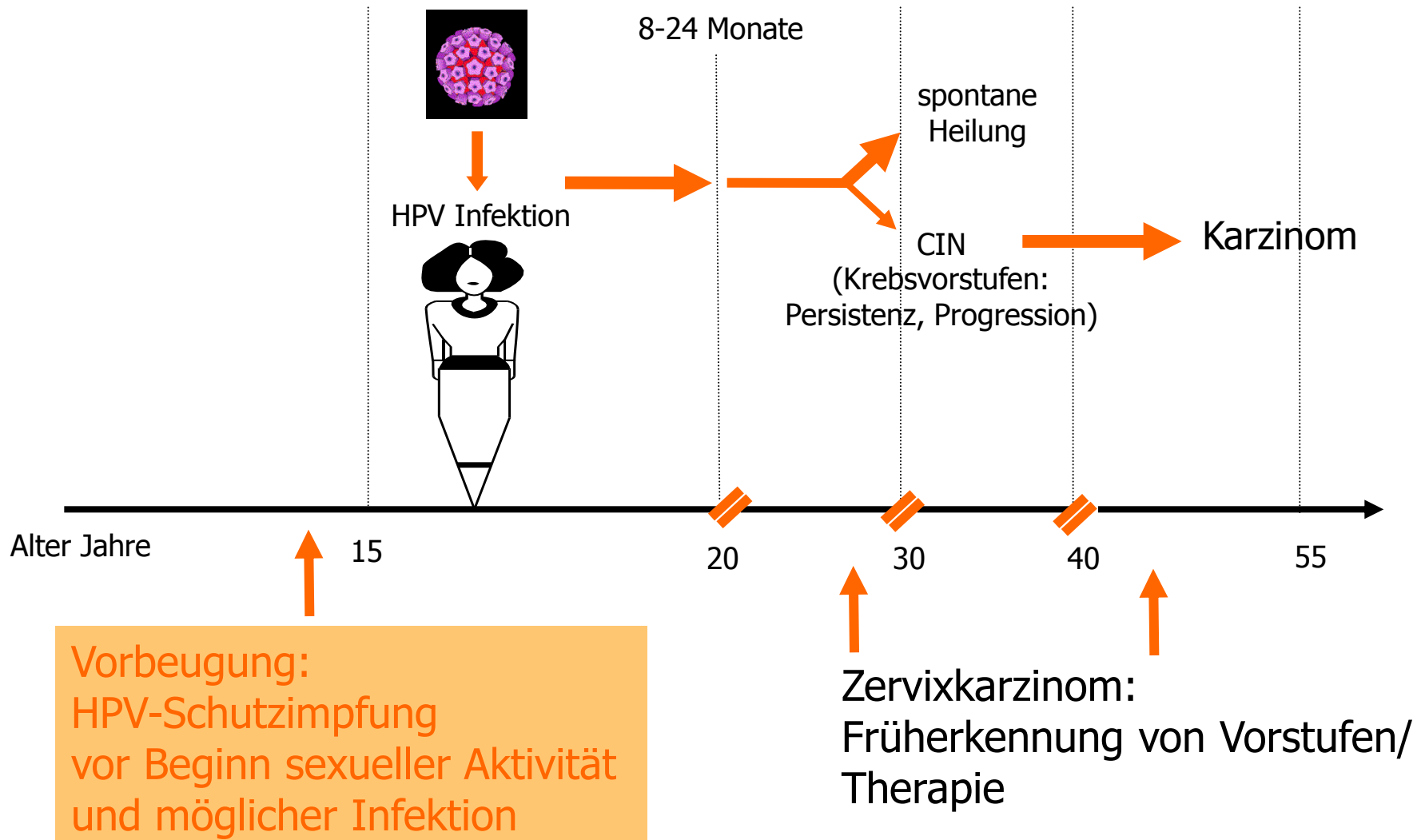
- Körpereigenes Abwehrsystem (Immunsystem) muss zuerst lernen was krank macht, bevor es reagieren kann
- Krankheit nach Infektion durch Zeitverlust bis zum Erlernen/Reagieren
- Bei der aktiven Impfung werden dem Immunsystem Merkmale des Erregers präsentiert
- Impfstoff: unschädliche Form des Erregers
- Leichte Reaktion auf den Impfstoff ist erwünscht und ruft immunologisches Gedächtnis hervor: Erlangen der Fähigkeit Mikroben vor Infektion abzufangen

Wie wirkt die HPV-Impfung?

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



Wann ist der richtige Impfzeitpunkt?



Welche HPV-Impfstoffe gibt es?

Gardasil®: HPV 6/11/16/18
geprüft bei Kindern 9-15 und bei
Mädchen/Frauen 16-26 Jahre
Impfschema: Tag 0 / 2 Monate / 6 Monate

Cervarix®: HPV 16/18
geprüft bei Mädchen/Frauen 10-55 Jahre
Impfschema: Tag 0 / 1 Monat / 6 Monate

Bei Abweichungen vom empfohlenen Impfschema:

1. Mindestabstände sollten eingehalten werden.
2. Alle drei Dosen sind innerhalb von 12 Monaten zu verabreichen.

ca. 50.000 Mädchen und Frauen waren insgesamt in Studien eingeschlossen

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))
Anwendung	3 Injektionen, Impfschema: 0, 2, 6 Monate,	3 Injektionen Impfschema: 0, 1, 6 Monate
Indikation	Prophylaxe von Infektionen mit enthaltenen HPV-Typen und daraus resultierender Erkrankungen wie Zervixkarzinom und Genitalwarzen	Prophylaxe von Infektionen mit enthaltenen HPV-Typen und daraus resultierender Erkrankungen wie Zervixkarzinom
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

Phase IIb 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	90,4% (100%)	98%

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

Wie lange hält der Impfschutz an?

- Antikörper zirkulieren langfristig im Serum
- kein rascher, plötzlicher Abfall zu erwarten
- 100% Wirksamkeit für mindestens 5 Jahre erwiesen
- längere Beobachtungen nötig und laufen (Skandinavien)
- Wird eine Auffrischimpfung nötig? Und wann?

Nebenwirkungen bei der Impfstudie (Gardasil)

Nebenwirkung	Vakzine Gruppe (n = 2673)	Placebo Gruppe (n=2672)	Relatives Risiko (95% CI)
<i>Auffälligkeiten an Einstichstelle gesamt</i>	2320 (86,8%)	2068 (77,4%)	9,4 (7,3 bis 11,5)
- Rötung	659 (24,7%)	450 (77,4%)	7,9 (5,6 bis 10,0)
- Schmerz	2281 (85,3%)	2014 (75,4%)	10,0 (7,8 bis 12,1)
- Jucken	109 (4,1%)	80 (3,0%)	1,1 (0,1 bis 2,1)
- Schwellung	694 (26%)	413 (15,5%)	10,5 (8,3 bis 12,7)
<i>Systemische Nebenwirkungen</i>	1745 (65,3%)	1701 (63,7%)	1,6 (-1,0 bis 4,2)
<i>Pyrexia</i>	361 (43,3%)	272 (10,2%)	3,3 (1,6 bis 5,1)
<i>Fieber (während 5 Tagen nach Injektion)</i>			
< 37,8 C	2268 (85,2%)	2359 (88,5%)	-3,3 (-5,1 bis 1,5)
37,8 – 38,9	354 (13,3%)	274 (10,3%)	3,0 (1,3 bis 4,8)
38,9 – 39,9	35 (1,3%)	26 (1,0%)	0,3 (-0,2 bis 0,9)
39,9 – 40,9	5 (0,2%)	4 (0,2%)	0 (-0,2 bis 0,3)
> 40,9	0	3 (0,1%)	-0,1 (-0,3 bis 0,0)
<i>Ernsthafte Nebenwirkungen</i>	48 (1,8%)	45 (1,7%)	0,1 (-0,6 bis 0,8)

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

Wie sicher und wirksam ist die Impfung?

Nebenwirkungen: impftypisch, mild

- Impfstelle: Rötung, Schwellung, Jucken
- Körper: Abgeschlagenheit, Fieber $<38,9^{\circ}\text{C}$, 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?

Aktuelle Empfehlung der STIKO (2007):

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

Offene Fragen:

- Mädchen/Frauen über 18 Jahren?
- Jungen/Männer?
- Impfung nach bereits erfolgter Infektion?

Impfung weiterer Personengruppen?

Kinder	Dauer des Impfschutzes? Auffrischung? (Einverständnis der Eltern nötig!)
„ältere“ Frauen	Schutz vor Reinfektion? Schutz vor weiteren HPV-Typen ✓ HPV-Test vorher? Nein!
Schwangere	keine Nebenwirkungen beobachtet (noch nicht empfohlen)
Jungen/Männer	immunogen ✓ protektiv, effektiv ✓ Immunität in der gesamten Bevölkerung (Herdenimmunität)?
Risikogruppen	Immunsupprimierte/HIV-Infizierte ✓ (noch nicht publizierte Daten)

Impfung HPV-positiver Frauen?

Kontra:

- kein therapeutischer Effekt des Impfstoffs gezeigt
- keine beschleunigte Ausheilung von Infektionen oder Krebsvorstufen ¹

Pro:

- Schutz vor den HPV-Typen im Impfstoff, mit denen noch keine Infektion bestand
- besserer Schutz vor Reinfektion nach Ausheilung
- evtl. Schutz des Partners durch Inaktivierung der HP-Viren

¹ Hildesheim et al., JAMA. 2007

HPV-Testung vor der Impfung?

- Bei Impfung vor Beginn sexueller Aktivität erübrigt sich die Testung, weil hier eine Infektion unwahrscheinlich ist
- Eine Testung wird auch nicht empfohlen, wenn bereits HPV-Kontakt stattgefunden haben könnte, weil
 - vorübergehende HPV-Infektionen bei jungen, sexuell aktiven Frauen sehr häufig sind
 - Der HPV Test nur die DNA der Viren nachweist, aber nicht die Antikörper welche einen Schutz bieten
 - Ein Test auf Antikörper ist nicht verfügbar
 - der Infektionsstatus rasch wechseln kann (heute positiv, in 4 Wochen wieder negativ, oder umgekehrt)

Zusammenfassung

- HPV-Impfstoffe sind gut verträglich und sicher
- Bis zu 100% Schutz vor Krebsvorstufen und weiteren HPV-induzierten Erkrankungen (genitale Warzen)
- Wirkdauer des Schutzes mindestens 6 Jahre nach kompletter 3fach-Impfung
- Für Mädchen von 12 bis 17 Jahren (STIKO-Empfehlung)
- Durch Krankenkassen finanziert
- Möglicherweise sinnvoll für weitere Personengruppen

Unbedingt weiterhin Abstrichuntersuchung (Pap-Test)

Vielen Dank für

Ihre Aufmerksamkeit!



www.zervita.de

www.zervita-girl.de