

5 Jahre HPV-Impfung

Hintergrundinformationen zur
Gebärmutterhalskrebsprävention
gegen die anhaltende
Verunsicherung bei Mädchen,
Eltern und Ansprechpartnerinnen

Elsbeth Saucke, 17.10.2011 Sexualpädagogischer Kongress des FFGZ in Köln

- ★ der erste Impfstoff (Gardasil) wurde am 22.09.2006 von der EMEA zugelassen, also vor 5 Jahren.
- ★ im Februar 2007 veröffentlicht die STIKO (Ständige Impfkommission) online ihre Impfpflicht für Mädchen von 12 - 17 Jahren, gültig ab 01.07.2007
- ★ erst im Mai 2007 werden die Studien veröffentlicht, die die Basis sowohl für die Zulassung als auch für die STIKO-Empfehlung darstellten (Garland, Future I und Future II)
- ★ am 20.09. 2007 wird der bivalente Impfstoff (Cervarix) von der EMEA zugelassen

© Elsbeth Saucke Okt.2011

- ★ im November 2008 kritisierten 13 deutsche Wissenschaftler, überwiegend Mediziner die Impfpflicht der STIKO
- ★ im Januar 2009 wird die STIKO vom G-BA (gemeinsamen Bundesausschuss der Krankenkassen und Leistungserbringer / Ärzte) zu einer Neubewertung aufgefordert.
- ★ im August 2009 hat die **ST**(ändige) **I**(mpf) **KO**(mmission) die HPV Impfung neu bewertet.

© Elsbeth Saucke Okt.2011

darin heisst es:
Es bestehen derzeit noch offene Fragen zur Impfung,....Dazu gehören unter anderem.... (der) Einfluss der Impfung auf die Reduktion der Krankheitslast an Gebärmutterhalskrebs.

In den bisher durchgeführten klinischen Studien zu den HPV-Impfstoffen konnte eine hohe Wirksamkeit der Impfstoffe in der Verhinderung von **HPV 16- und 18-assozierten Gebärmutterhalskrebsvorstufen** mäßiger und schwerer Ausprägung nachgewiesen werden.

Auch wenn der Nutzen hinsichtlich der Verhinderung von Fällen an Gebärmutterhalskrebs erst in vielen Jahren zum Tragen kommen wird,.....

.....hält die STIKO die Impfung gegen HPV für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahre unverändert für empfehlenswert.

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Die STIKO schreibt in 2010:

Über die epidemiologische Wirksamkeit der Immunisierung von Jungen und Männern zur Verhinderung der Infektion bei Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor.

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Gliederung:

- HPV und genitale HPV - Infektionen
- HPV und Gebärmutterhalskrebs
- Prävention
- HPV – Impfung
- Zusammenfassung

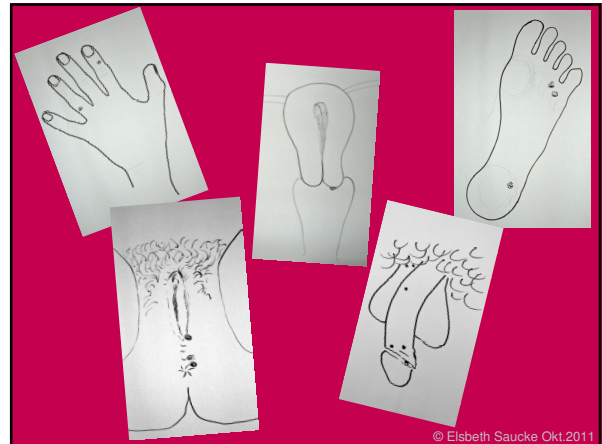
© Elsbeth Saucke Okt.2011

H humanes menschliches

P Papilloma Hautwucherung, Warze

V Virus Erreger / Gift

© Elsbeth Saucke Okt.2011



Einteilung der genitalen HPV-Typen

high risk				low risk		
16	18			6	11	
31		39		40	42	43
33	35				44	
52		45	58	54	61	70
	59				72	
86	51					81
	66	68				
73		82				

© Elsbeth Saucke Okt.2011

- ★ Die genitale HPV-Infektion ist häufig. (70 - 80% aller Menschen haben im Laufe des Lebens eine oder mehrere HPV-Infektionen)
- ★ Die HPV-Infektion dauert in der Regel 1 bis 2 Jahre.
- ★ Meistens tritt sie zwischen dem 20. - 25. Lebensjahr auf.

© Elsbeth Saucke Okt.2011

• HPV-Infektion

- 85 % gar keine Symptome
- 15 % Zellveränderungen
 - 80 % Ausheilung
 - 20 % länger anhaltende Zellveränderungen

© Elsbeth Saucke Okt.2011

obwohl fast alle Zervixkarzinome durch HPV-Viren verursacht werden, verursachen nicht alle HPV-Infektionen Zervixkarzinome.

Garnett

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Risikofaktoren für eine HPV – Infektion sind

- frühe Kohabitarche
- Promiskuität
- hormonelle Kontrazeptiva
- Spermizide, z.B. Nonoxyl 9
- Bürstchenabstrich
- Beeinträchtigung des Immunsystems
- Nikotinabusus

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Prävention = „Zuvorkommen“, Vorbeugen wird unterteilt in:

- primäre Prävention
- sekundäre Prävention
- tertiäre Prävention

© Elsbeth Saucke Okt.2011

zur primären Prävention gehört das Vermeiden von Risikofaktoren, wie

- ★ frühe erster Geschlechtsverkehr
- ★ wechselnde Sexualpartner
- ★ „die Pille“
- ★ zu häufige Zervixabstriche
- ★ Rauchen

- ★ Kondome schützen nicht vollständig

© Elsbeth Saucke Okt.2011

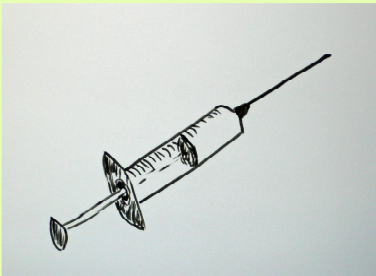
zur sekundären Prävention gehört die Krebsfrüherkennungsuntersuchung

- seit 1971 haben gesetzlich krankenversicherte Frauen einen Anspruch auf jährliche zytologische Abstrichuntersuchung von Muttermund
- seit Einführung der Früherkennungsuntersuchung bekommen nur noch 13 von 100.000 Frauen in Deutschland Gebärmutterhalskrebs und nur jede dritte von ihnen stirbt daran.

- diskutiert wird ein HPV-Screening

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Die Impfung als Teil der primären Prävention



© Elsbeth Saucke Okt.2011

Impfstoffe

	Cervarix®	Gardasil®
der Firma:	GSK	SPMSD
enthält:		
HPV- 6-VLP:	-	20 µg
HPV-11-VLP:	-	40 µg
HPV-16-VLP:	20 µg	40 µg
HPV-18-VLP:	20 µg	20 µg
gentechnisch hergestellt:	in Insektenzellen	in Hefezellen
als Zusatzstoff:	AS04 (mit Lipid)	AAHS
	NaCl, NaHPO ₄ ·H ₂ O	NaCl, L-Histidin, Polysorbat 80, H ₂ O
zugelassen:	seit 3.10.07	seit 22.09.06

© Elsbeth Saucke Okt.2011

In Genitalwarzen lässt sich in ca. 90 % HPV Typ 6 oder 11 nachweisen.

Im Gewebe von Gebärmutterhalskrebs lässt sich in über 50 % HPV Typ 16 und in knapp 20 % HPV Typ 18 nachweisen.

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Typenverteilung bei der HPV-Infektion

nach Dunne 2007

© Elsbeth Saucke Okt.2011

HPV-Typenverteilung Gewebeveränderungen
(Epidemiol. Bulletin der STIKO 32/2009)

Abb. 1: Häufigkeit des Nachweises verschiedener HPV-Typen in Gewebeproben mit Cervical Intraepithelial Neoplasia und Gebärmutterhalskrebs^{17,18}

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Surrogatparameter für den Wirksamkeitsnachweis der HPV-Impfung sind:

- ★ der Antikörpertiter ?
- ★ die Reduktion von HPV-Infektionen
- ★ die Reduktion von Zellveränderungen

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Häufigkeit von Zellveränderungen

FUTURE 2 - Studie von Sanofi, Mai 2007

© Elsbeth Saucke Okt.2011

In der FUTURE I – Studie betrug die Rate der CIN 1-3 in der Impfgruppe 4,7 % und in der Placebogruppe 5,9 %. Eine Effektivität von 20 %, die hauptsächlich auf die Reduktion von CIN1 zurückzuführen ist.

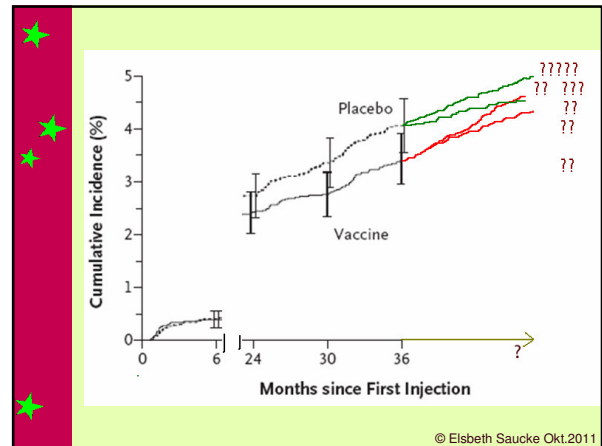
In der größeren FUTURE II – Studie betrug die Rate der CIN 2 oder 3 in der Impfgruppe 1,3 % und in der Placebogruppe 1,5 %. Dies entspricht einer Impfeffektivität von 17 %.

Sawaya N Engl J M, 2007

© Elsbeth Saucke Okt.2011

- ★ In der FUTURE I - Studie traten höhergradige Zellveränderungen (CIN3) **in der Impfgruppe häufiger** auf als in der Placebogruppe. EMEA 2008
- ★ bei den mit HPV 6,11,16 u.18 geimpften traten bereits nach einer mittleren Beobachtungszeit von weniger als 2 Jahren andere HPV-Typen 5,5% häufiger auf. EMEA, Gardasil Zulassungsbericht 2006
- ★ Infektionen mit HPV 6 und 11 können vor Infektionen, die hauptsächlich höhergradige Zellveränderungen am Gebärmutterhals machen schützen. Luostavinen: Garnett

© Elsbeth Saucke Okt.2011



in der Analyse der Cervarix® - Impfstudie gab es bei

7338 geimpften
2 höhergradige Zellveränd. mit HPV 16 oder 18.

den 7305 nicht geimpften
24 höhergradige Zellveränd. mit HPV 16 oder 18.

Nachbeobachtung im Mittel 40 Monate
aus: Fachinformation Cervarix, letzte Aktualisierung August 2011

© Elsbeth Saucke Okt.2011

In Australien wurde anhand der Zahlen des VCCR (Victorian Cervical Cytology Registry) die Rate an Zellveränderungen vor (2003 - März 2007) und nach (April 2007 - Ende 2009) untersucht.

In Australien beginnt das zytologische Screening mit 18 Jahren oder 2 Jahre nach Beginn der sexuellen Aktivität. Mitte 2006 wurde die Guidelines zugunsten eines weniger aggressiven Managements im Umgang mit Zellveränderungen geändert, allein dies könnte zu einer verminderten registrierten Inzidenz geführt haben.

In der Altersgruppe der unter 18 Jährigen war die Rate an Zellveränderungen (CIN 2+) geringer:
Sie lag 2003-2007 bei 0,8%, 2007 - 2009 bei 0,42 %
Bei den 18-20 jährigen lag die Rate vor Einführung der Impfung bei 1,2 % nach Einführung bei 1,17 %.

Es wurde in den Gruppen nicht nach geimpften und ungeimpften unterschieden.
Saraiya 2011; Brotherton 2011

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Kann die HPV Impfung die Rate an Konisationen verringern?

Der Effekt von GARDASIL auf die Häufigkeit von [Konisationen] wurde unabhängig vom verursachenden HPV-Typ.....untersucht.
In der Gruppe der HPV-Negativen reduzierte GARDASIL bei den Anteil von Frauen, bei denen eine Konisation durchgeführt werden musste, um 41,9% (95% KI: 27,7; 53,5). In der ITT-Gruppe betrug die Reduzierung 23,9% (95% KI: 15,2; 31,7).

Nach Auswertung der Daten am Ende der Studie reduzierte Cervarix die Anwendung bestimmter operativer Verfahren zur Zervixbehandlung um 70,2% (95% KI: 57,8; 79,3) in der TVC - naiven Kohorte und um 33,2% (95% KI: 20,8; 43,7) in der TVC - Kohorte.

für beide sind keine absoluten Zahlen angegeben!

© Elsbeth Saucke Okt.2011

für Gardasil® existiert inzwischen eine Studie zur Veränderung von Zellveränderungen im Penis - und Analbereich bei 16-26 jährigen Männern.

Zu Zellveränderungen am Penis ist keine Aussage möglich, weil die Zahlen zu klein sind (95% KI -52,1 % - 100 %)

Nur in der Untergruppe der Homosexuellen traten anale Zellveränderungen seltener auf. (18/275 in der Verum- und 39/276 in der Placebogruppe)

aus: Fachinformation Gardasil, letzte Aktualisierung August 2011

© Elsbeth Saucke Okt.2011

Nebenwirkungen der Impfung

Lokale Reaktionen:
Schmerzen, Rötung und Schwellung, Bluterguß > 25 %

Systemische Reaktionen:
Fieber 13 %
Kopfschmerzen > 23 %
Muskelschmerzen > 10 %
Müdigkeit 33 %
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen <10 %
Juckreiz, Hautausschlag <10 %, Luftnot < 0,01 %
Lymphadenopathie (ohne Angabe von Häufigkeit)

bei Gardasil®: Guillain-Barré-Syndrom

© Elisabeth Saucke Okt.2011

- ★ HPV Infektionen sind häufig und in der Regel harmlos
- ★ ein HPV-Screening bei jungen Frauen macht keinen Sinn
- ★ Gebärmutterhalskrebs ist eine seltene Folge von HPV-Infektionen. Eine effektive Früherkennung ist etabliert.
- ★ Die Impfung schützt nur vor der Infektion mit den HPV-Typen 16 und 18 bzw. 6, 11, 16 und 18.
- ★ Diese HPV-Typen machen zusammen weniger als 14,5 % aller genitalen HPV-Infektionen aus, bzw treten nur bei 3,6 % aller Frauen im Laufe ihres Lebens auf.
- ★ 6 oder 11 sind in 90 % der Warzen, 16 oder 18 in 70 % des Gebärmutterhalskrebsgewebes zu finden.
- ★ Die Studien konnten bisher nicht zeigen, ob Gebärmutterhalskrebs tatsächlich seltener auftreten wird.
- ★ Wir wissen noch nicht, wie lange der Impfschutz anhält.
- ★ Wir wissen noch nicht, ob sich im Laufe der Zeit noch weitere Nebenwirkungen herausstellen.

© Elisabeth Saucke Okt.2011

FrauenärztInnen bekommen für Kassenpatientinnen:

- ★ für eine komplette Krebsfrüherkennungsuntersuchung: 15,30 €
- ★ für eine vollständige HPV-Impfung 25,00 €
- ★ für eine Impfaufklärung, die nicht zur Impfung führt: nichts

© Elisabeth Saucke Okt.2011

Weder das Paul Ehrlich Institut noch die EMA sehen einen Grund, die HPV-Impfung einzuschränken. Das Paul Ehrlich Institut wird zu verschiedenen Fragen im Zusammenhang mit der HPV-Impfung bei jungen Frauen auf seiner Webseite (<http://www.pei.de>) zusätzliche Informationen bekannt geben.

Nachdem in den Vereinigten Staaten nun auch schon ein großer Teil der jungen Frauen geimpft worden ist, waren drei Todesfälle in zeitlicher Korrelation mit der Gardasil-Impfung aufgetreten, bei denen die Obduktion eine Bewertung erlaubte. Ursachen waren eine Molekularität und zwei Mal eine Thrombozytopenie unter Einnahme oraler Kontrazeptiva. Die Untersuchung in USA hat ebenfalls keinen Zusammenhang der Todesfälle mit der HPV-Impfung ergeben, so dass die Centers for Disease Control and Prevention (CDC), und die amerikanische Zulassungsbehörde Federal Drug Association (FDA) die HPV-Impfung weiterhin als sicher bewertet und mit völlig normaler Impfsadrate zu assoziieren.

Der in verschiedenen Medien veröffentlichten Aussage, die Zulassung des Impfstoffes sei in 1000-telster und zu 100 Millionen Teilnehmern untersucht

© Elisabeth Saucke Okt.2011

ImpfenDialog

1. SCHRITT: Fragen zum Thema Impfen? Sie haben Fragen rund um das Thema Impfen? Dann werden Sie Teilnehmer von Impfen im Dialog! Mit der Registerkarte können Sie aktiv an Dialogen teilnehmen, selbst neue Themenbeiträge oder Fragen stellen und damit eine neue Diskussion starten. Dafür müssen Sie nur einen Usernamen, ein Passwort und eine E-Mail-Adresse angeben! Sie können sich auch via Facebook anmelden.

2. SCHRITT: Experten Antworten! Schnell Pasteur MSD hat sich auf die Entwicklung und Herstellung von Impfstoffen spezialisiert. Für Ihre Fragen stehen unsere Experten zur Verfügung.

3. SCHRITT: Ablauf! 1. Sie stellen eine Frage. 2. Die Frage wird von unserem Moderator innerhalb eines Werktags geprüft (z.B. Haftungsausschluss) und freigegeben. 3. Die Frage kann von anderen Nutzern bewertet werden. 4. Die Fragen mit den meisten Stimmen werden von den Experten innerhalb von 3 Werktagen beantwortet.

© Elisabeth Saucke Okt.2011

pharmaunabhängige Informationen gibt es bei:

- ★ www.aok.de/portale/bundesweit/hpv/index.html
- ★ www.lgz.co.at
- ★ www.individuelle-impfentscheidung.de
- ★ www.aerztekammer-berlin.de/30buenger/HPV/index.html
- ★ www.gesundheitsinformation.de

© Elisabeth Saucke Okt.2011