

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

In Deutschland stehen zwei vorbeugende HPV-Impfstoffe zur Verfügung:

Handelsname des Impfstoffs / Zulassung für EU	Gardasil® Sept. 2006	Cervarix® Sept. 2007
Hersteller / Vertrieb	Merck & Co / Sanofi-Pasteur (Europa)	GlaxoSmithKline
Virus-like particles (=VLP) der HPV-Typen	HPV 6, 11, 16, 18 (aus Hefezellen)	HPV 16, 18 (aus Insektenzellen)*

Warum so „exotische“ Expressionszellen?

Produktionssystem für HPV fehlt im Labor / in der Technik
(Vermehrungszyklus von HPV stark an Differenzierungszustand von Epithelzellen gekoppelt)

* Hink, W.F. (1991): *A serum-free medium for the culture of insect cells and production of recombinant proteins.* In Vitro Cell. Dev. Biol. Bd. 27, S. 397–401. [PMID 1906456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1906456/)

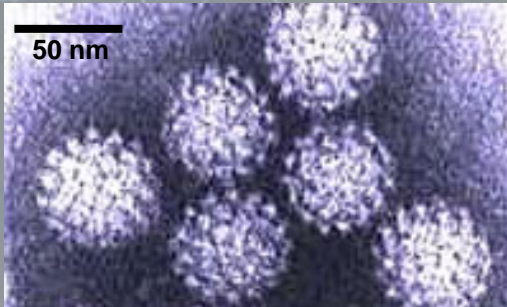


Prophylaktischer HPV-Impfstoff

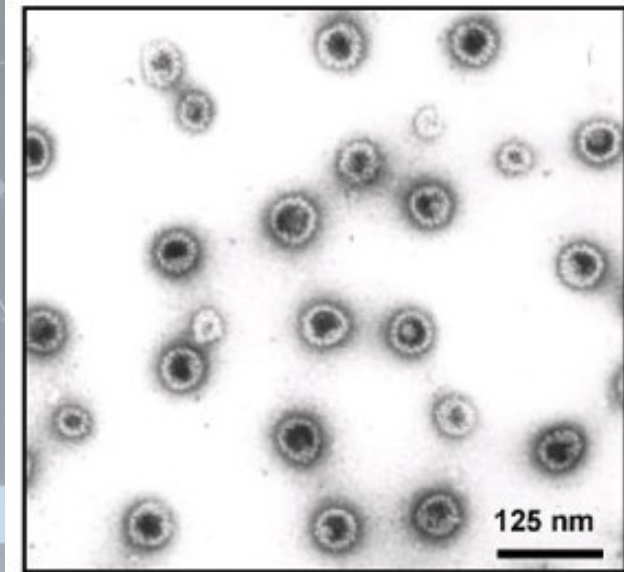
Elektronenmikroskopische Aufnahmen:

**Virus-like particles (= VLP)
des Hauptstrukturproteins L1
von HPV**

Humane Papillomviren



(Bildquelle: DKFZ, Prof. Dr. L. Gissmann)



(Bildquelle: DKFZ, PD Dr. M. Müller)

Kirnbauer, R., J. Taub, H. Greenstone, R. Roden, M. Dürst, L. Gissmann, D. R. Lowy, and J. T. Schiller. 1993. *Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles.* J. Virol. **67**:6929–6936.

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Gardasil®

Cervarix®

Impfschema:

3 x je 0,5 ml intramuskulär

- 1. Dosis
- 2. Dosis *2 Monate*
- 3. Dosis *6 Monate*



3 x je 0,5 ml intramuskulär

- 1. Dosis
- 2. Dosis *1 Monat*
- 3. Dosis *6 Monate*

Zulassung in Deutschland:

Mädchen und Jungen
ab zehn Jahren

Mädchen und Jungen
ab neun Jahren

Kosten:

Kostenlos für Mädchen / junge Frauen zw. 12 und 17 Jahren
(bei gesetzlicher / privater Krankenversicherung)
Ansonsten: etwa 480 €



Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Impfen gegen Krebs - in der Apotheke wird ein Traum wahr

Quelle: F.A.Z., 11.10.2006 von Joachim Müller-Jung

**Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs -
Voreilige Vorsorge**

Süddeutsche Zeitung, 06.10.2007

Impfstoff schützt vor Gebärmutterhalskrebs

Gardasil wurde im Deutschen Krebsforschungszentrum
entwickelt – Weltweit inzwischen in 86 Ländern
Quelle: Rhein-Neckar-Zeitung, 29.10.2007

Ein Pikser und viel Aufregung

Diskussion über HPV-Impfung –
Ärzteverbände weisen Kritik zurück
Quelle: Rhein-Neckar-Zeitung, 4.12.2008

„Die Impfung ist ein Quantensprung in der Prävention“

Interview mit dem Wieslocher Kinderarzt Dr. ... – „Wir Ärzte
mussten am Anfang viel Überzeugungsarbeit leisten“
Quelle: Rhein-Neckar-Zeitung, 29.10.2007

Wirkt die Krebs-Impfung?

Harald zur Hausen erklärt sich
Quelle: Rhein-Neckar-Zeitung, 4.12.2008

Nobelpreis für Heidelberger Krebs-Arzt

Ihm verdanken Frauen die Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs
Quelle: BILD-Zeitung, 7.10.2008



Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Rufen HPV-VLPs eine Immunantwort hervor?

- Ein Monat nach der 3. Impfdosis mit VLPs der HPV-Typen 6,11,16,18** bzw. nur 16 u. 18* weisen immunisierte Frauen (Altersspektrum: 15-26 Jahre) nachweisbare Mengen an Antikörpern gegen jeweils applizierten HPV-Typ auf
- Die Antikörper-Mengen sind um das 10- bis 104-Fache höher als bei einer natürlichen HPV-Infektion

* Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al.

Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1757-65.

** Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al.

Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. Vaccine 2006;24:5571-83.

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Hat die Impfung Nebenwirkungen?

Generell gelten die beiden Impfstoffe als sehr gut verträglich

häufig beobachtete Nebenwirkungen:

- Hautreaktionen an der Einstichstelle (Rötung, Schmerzen, Schwellung)
- vorübergehende Temperaturerhöhung
- Übelkeit, Erbrechen, Schwindel
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Atembeschwerden, Nesselsucht, Ausschlag)

Selten beobachtete Nebenwirkung:

- Ohnmachtsanfälle

in Einzelfällen:

- geschwollene Lymphdrüsen (Halsbereich, Achselhöhle oder Leiste)
- Guillain-Barré-Syndrom (Muskelschwäche, Missempfindungen, Kribbeln in Armen, Beinen und Oberkörper)



Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Schützt die Impfung vor einer HPV-Infektion?

- nach 3 Impfdosen mit VLPs der HPV-Typen 16 u.18 gab es bei 481 Frauen innerhalb des Untersuchungszeitraums von 4 ½ Jahren keinen Fall einer durch HPV16/18-verursachten Gewebeveränderung (CIN 2), während in der Placebo-Gruppe mit 470 Frauen insgesamt 5 Fälle auftraten

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, 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;367:1247-55.

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Schützt die Impfung vor einer HPV-Infektion?

Impfstoff Gardasil ®	Impfgruppe*		Placebo-Gruppe*		Wirksamkeit des Impfstoffs
	Anz. Frauen	Anz. Fälle	Anz. Frauen	Anz. Fälle	
HPV16 / 18-verursachte CIN2/3**	8.487	0	8.460	53	100%
HPV6 / 11 / 16 / 18-verursachte Genitalwarzen	7.897	1	7.899	91	98,9%

* Personen der Untersuchungsgruppen, die alle 3 Impfungen laut vorgeschriebenem Protokoll erhalten haben und vor der 1. Impfung bis ein Monat nach der 3. Impfung keine nachweisbare Infektion mit den HPV-Typen 6,11,16 oder 18 erlitten haben

** CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasien (engl: cervical intraepithelial neoplasia): eine Infektion mit bestimmten HPV-Typen kann am Gebärmutterhals zu ausgeprägten Gewebeveränderungen führen, die als Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs gelten

Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial.* Lancet Oncol 2005; 6:271-8.

Quelle: Food and Drug Administration der US-Regierung; <http://www.fda.gov/cber/products/hpvmer060806.htm>



Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Schützt die Impfung dauerhaft?

In der bisherigen Nachbeobachtungszeit von etwa fünf Jahren hielt der Impfschutz komplett an.

Weitere Folgestudien sind in Planung.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, 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;367:1247-55.

Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al.

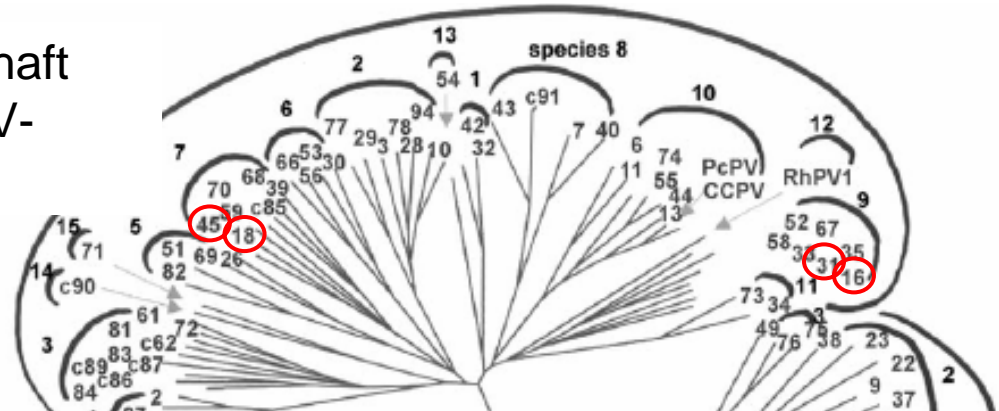
Efficacy of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up. Abstract for European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN), Paris, 2006.

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Schützt die Impfung auch vor anderen HPV-Typen?

Impfstoff	Infektion mit HPV 45		Infektion mit HPV 31	
	Anz. Frauen	Anz. Fälle	Anz. Frauen	Anz. Fälle
Cervarix® (HPV16 / 18-VLP)*	528	1	528	14
Placebo	518	17	518	30
Wirksamkeit des Impfstoffs	94,2%		54,5%	

Genetische Verwandtschaft zwischen „high risk“-HPV-Typen



* Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, 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;367:1247-55.



Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Verhindert HPV-Impfung Gebärmutterhalskrebs?

Die Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs dauert etwa 15 Jahre.
Die verfügbaren Impfstoffe sind erst seit etwa 6 Jahren in der Erprobung.
Die Frage kann erst in 10 bis 15 Jahren mit Sicherheit beantwortet werden.

ABER:

Die Impfung verhindert wirksam die Entwicklung von Vorstufen einer Gebärmutterhalskrebserkrankung → Vermutung: geimpfte Frauen sind nicht nur vor den frühen Formen des Tumors geschützt, sondern auch vor Gebärmutterhalskrebs selbst.



Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Zusammenfassung:

- sehr immunogen
- gut verträglich
- Schutz vor HPV-Infektion und Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs
- lang anhaltender Schutz / lebenslang?
- Schutz vor anderen HPV-Typen
- Verhindert HPV-Impfung Gebärmutterhalskrebs?