

Humane Papillomviren (HPV): Diagnostik und Impfung

Prof. Dr. Dorothee von Laer
Vorarlberg Juni 2012



1

Warzen, verruca vulgaris



2

Mosaikwarze auf der Handfläche



3

Papillom unter der Zunge, benigne



4

Plantarwarze, Dorn



5

Condylomata accuminata



6

Und mit malignen Tumoren
z.B. Karzinom am Zungenrand

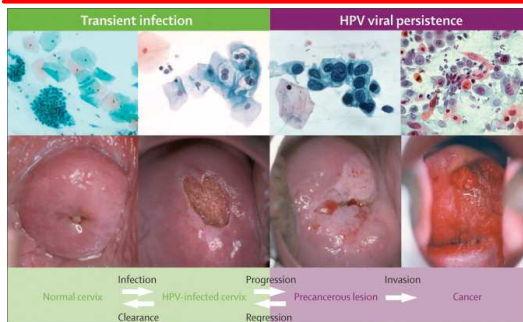


7

HPV-assoziierte Karzinome bei Männern
Penisca. Analca



Zervixkarzinom



9

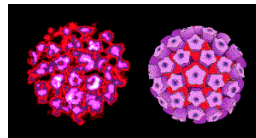
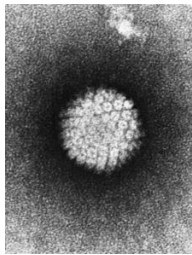
Vulva Karzinom



- Vulväre Karzinome im jungen Alter sind zu 80-90% HPV assoziiert. Hier dominiert Typ 16 mit 70-80%.
- Vulväre Karzinome in älteren Frauen sind meist Plattenepithelkarzinome, die selten mit HPV assoziiert sind.

10

Alle Erkrankungen durch ein kleines Virus, das humane Papillomvirus, HPV, verursacht



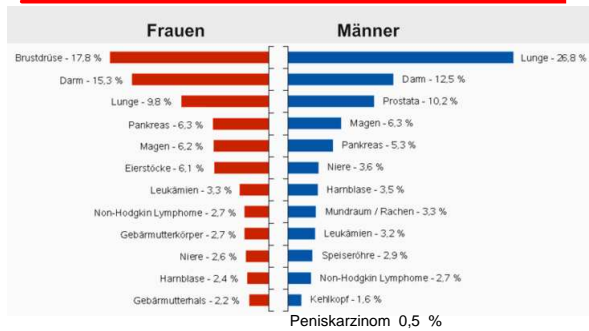
11

Nobelpreis 2010



Harald zur Hausen:
entdeckte das HPV Gebärmutterhals hervorruft

Krebsstatistik in Deutschland



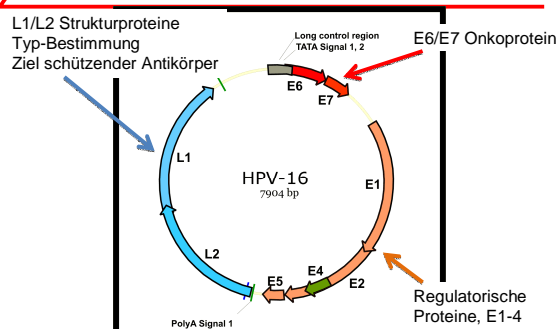
Weltweit steht das Zervixkarzinom bei Frauen aber an zweiter Stelle

Das HPV Virus

- ds DNA-Virus, keine Hülle, 55 nm
- Genom, 8 kb, nur ein Strang kodiert
- Wächst nicht in Zellkultur
- Über 100 HPV Typen in 5 Genera
- Auslöser benignen und malignen Tumoren
 - Haupt ‚maligne‘ Typen 16+18, Haupt ‚benigne‘ Typen 6+11
 - Immunität typspezifisch
- Übertragung primär durch Sexualkontakt
- Weltweite Verbreitung

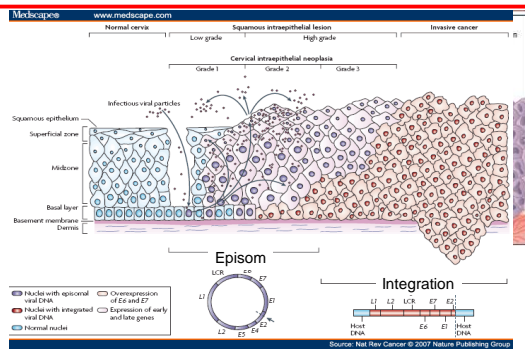
14

HPV Partikel und Genom



15

HPV Replikation und schrittweise Malignisierung im Zervixepithel



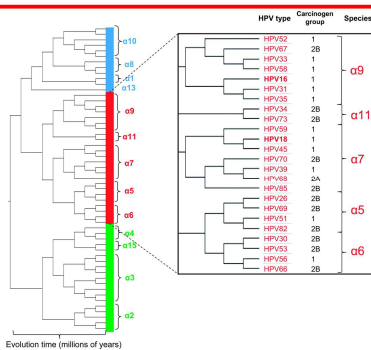
16

HPV Typen

- Serotyp: durch Antikörper unterscheidbare Varianten eines Virus. Meist besteht eine verminderte Kreuzneutralisation von Antisera gegen einen Virus-Serotyp gegenüber einem anderen Serotyp des gleichen Virus.
- Genotyp: Viren werden anhand ihrer genetischen Verwandtschaft in Genotypen unterschieden.
- → HPV Typen sind sowohl Serotypen als auch Genotypen.

17

HPV Typen



18

High risk und low risk HPV Typen

- High risk (hr) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, möglich hr 53,26, 66,67,70,73,82,
- Low risk (lr) 6,11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108.

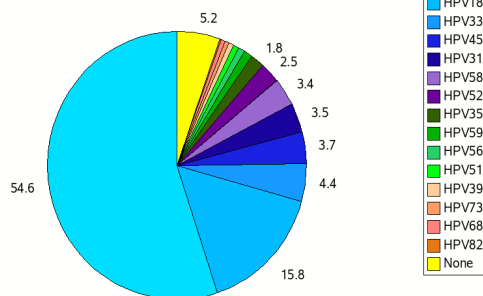
19

HPV assoziierte Tumoren

Tumor	HPV Typ
Condylomata acuminata	6,11
CIN, VAIN, VIN, PIN, AIN	6,11,16, 18, 31
Bowenoide Papulose	16
Zervix -Karzinome	16,18,31,33,35, u.a.
Andere anogenitale Karzinome	16
Larynx Karzinom	16
Orale Karzinome	16
Tonsillen-/Pharynx-Karzinome	16
Speiseröhren Karzinome	6,11,16,18
Nasale Karzinome	16,57

20

% Cervical Cancer associated with HPV type



21



WHO/ICO
HPV
information
centre

Human Papillomavirus
and
Related Cancers

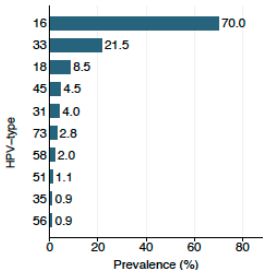
Summary Report Update, September 16, 2014

AUSTRIA

WHO 2010

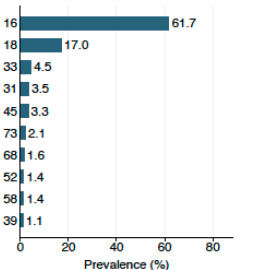
Prävalenz im Zervixca. WHO 2010

AUSTRIA



HPV-type	Prevalence (%)
16	70.0
33	21.5
18	8.5
45	4.5
31	4.0
73	2.8
58	2.0
51	1.1
35	0.9
56	0.9

WESTERN EUROPE



HPV-type	Prevalence (%)
16	61.7
18	17.0
33	4.5
31	3.5
45	3.3
73	2.1
68	1.6
52	1.4
58	1.4
39	1.1

23

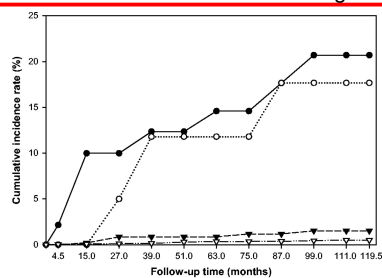
Prävalenz (%) der 10 häufigsten HPV-Typen

Unauffällige Zytologie

Zervixkarzinom

24

Kumulative Inzidenz von \geq CIN3 in Abhängigkeit des initialen HPV Status bei initial unauffälliger Zytologie

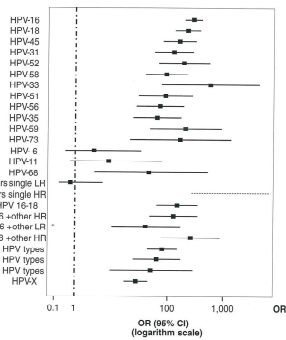


No. of women seen during follow-up interval	4.5	15.0	27.0	39.0	51.0	63.0	75.0	87.0	99.0	111.0	119.5
HPV16+	93	50	39	36	30	28	28	27	11	3	1
HPV18+	38	18	20	14	15	12	9	15	11	3	0
HC2+	890	498	463	419	370	353	310	276	288	127	7
HC2-	11741	6763	6231	5784	5369	4923	4619	4281	4140	2051	133

Khan M J et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2005;97:1072-1079

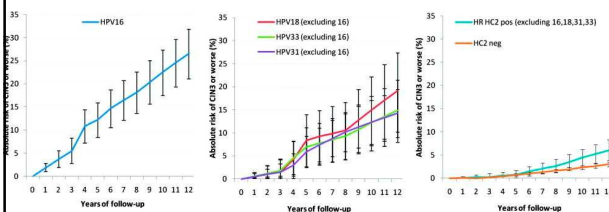
25

HPV Typenspezifische 'Odds Ratio' für das Zervixkarzinom



Munoz et al., NEJM, 2003

Kumulative Inzidenz von \geq CIN3 in Abhängigkeit des initialen HPV Status



HPV 31 und 33 müssten auch mit berücksichtigt werden

S. Kjaer et al, J Natl Cancer Inst, 2010

27

Relatives Risiko der HC2 -hr Typen

CIN3 oder ‚mehr‘ nach 12 Jahren

>20% → HPV16

10-20% → HPV 31,33,18

5-10% → HPV 35,58,45,51

1-5% → HPV 52,56

<1% → HPV 39,59,68,53,66

28

HPV Impfung

- Beugen der Infektion vor, zeigen aber keine Wirkung in bereits Infizierten
- Immunität wird wahrscheinlich primär über neutralisierende Antikörper vermittelt und ist Typ spezifisch! Nur bedingte Kreuzimmunität
- Empfohlen für Mädchen zwischen (9)11-17(und danach)
- Kein Hinweis auf schwerwiegende Toxizität
- NW: Allergische Reaktionen
- Impfstoff enthält ‚virus-like‘ particles

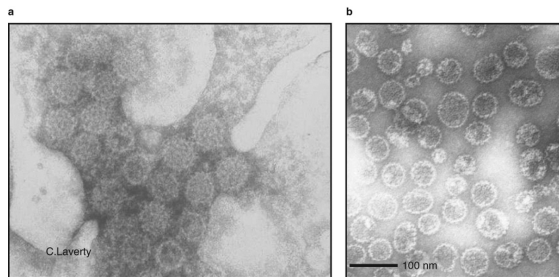
29

Empfehlungen in Ö

- In Österreich empfohlen für Mädchen zwischen 9 und 17. Schema: Monat 0,1/2, 6
- Allerdings falls die Impfung versäumt wurde kann jederzeit noch geimpft werden
- Die natürlich Infektion schützt wenn überhaupt nur kurzfristig
- Die Impfung von Buben wird als „prinzipiell sinnvoll“ erachtet

30

L1-VLPs Virus-like Particles



31

Die neue HPV Impfstoffe



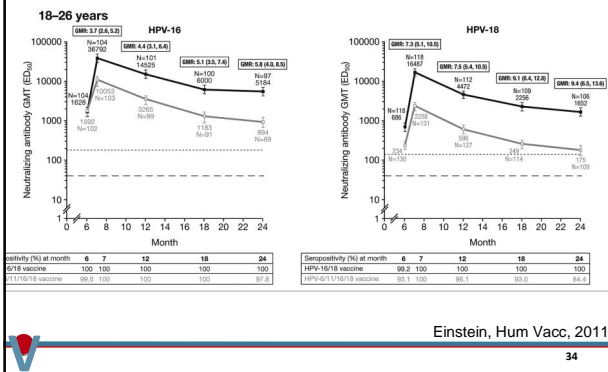
32

Cervarix versus Gardasil

Impfstoff	VLP-Typ + Quelle	Adjuvans	EU-Zulassung
Gardasil® (Sanofi Pasteur Merck Sharp Dome)	HPV-16, HPV-18 HPV-6, -11 Hefe S. cerevisiae	Aluminiumhydroxy- phosphat Sulfat	September 2006 Mädchen/Frauen 9 - 26 Jahre
Cervarix® (GlaxoSmith Kline)	HPV-16, -18 Insekten- zellen Baculovirus	Aluminiumsalze + AS04 (Al(OH) ₃ + MPL) <i>POTENTER</i>	September 2007 Mädchen/Frauen 10 - 25 Jahre

33

Neutralisierende Antikörper höher nach Cervarix als nach Gardasil



Kreuzprotektion durch Impfung

	N	n	Vaccine efficacy (95% CI)	p value
6-month persistent infection				
HPV-31				
Vaccine	7394	46	78.7% (70.2 to 85.2)	<0.0001
Control	7398	215	--	--
HPV-33				
Vaccine	7517	67	45.7% (25.1 to 60.9)	<0.0001
Control	7496	123	--	--
HPV-45				
Vaccine	7587	23	75.7% (60.4 to 85.7)	<0.0001
Control	7540	94	--	--
HPV-52				
Vaccine	7280	314	7.8% (-8.7 to 21.8)	0.2796
Control	7221	339	--	--
HPV-58				
Vaccine	7512	144	1.8% (-26.0 to 23.4)	0.8592
Control	7494	147	--	--

Cervarix
Patricia Study
Paavonen et al
The Lancet 2009

Keine Daten
für Gardasil zu HPV-33
Nur für HPV-31

Nebenwirkungen der HPV-Impfstoffe

Nebenwirkung	Gardasil	Cervarix
Am Injektionsort	7%	6%
Schmerz	10%	13%
Schwellung	10%	13
Rötung	7%	14%
Allgemeinsympt.	1-9%	1%
Schwere Vakzine-bedingte NW	<0,1%	0-0,1%

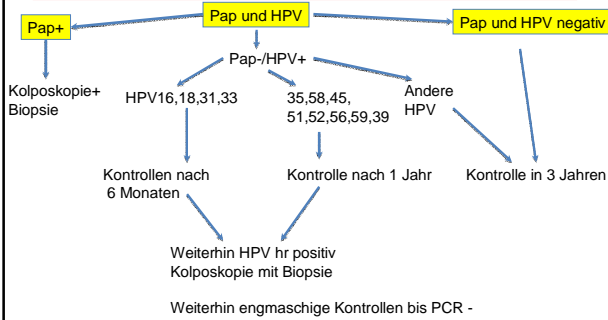
Mortalität nach Impfung nicht höher
als bei nicht geimpfter Kontroll Population

HPV Diagnostik

- Antikörpertestung gegen HPV ist nicht sinnvoll, da nur ca 50% der Infizierten Ak positiv sind. Diese schützen nicht vor der Reinfektion! Sinnvoll evtl. als Impfkontrolle.
- Goldstandard: Nachweis der HPV-DNA
- Sensitiver als Zytologie in der Vorsorge für das Zervixkarzinom!
- HPV-DNA Nachweise (PCR oder hybrid capture):
 - Pan HPV
 - Pan-High-risk HPV, HC2 Digene
 - 16, 18 oder andere hr, Roche, Abbott
 - Typisierungen (ca. 30 % Mehrfachinfektionen) INNO- LiPA, Innogenetics
- Impfung auch bei Nachweis von HPV 16 und 18

37

Vorgeschlagener Algorithmus für Frauen ab 30



38

Leiter der Diagnostik:
Priv.-Doz. Dr. Michael Kleines



Ärztin und QM-Beauftragte:
Dr. Barbara Falkensammer



Ärztinnen in Facharztausbildung:

DDr. Irene Huber



Dr. WegeneBorena



HPV Teste der Virologie Innsbruck

AB Analitica:

Weist nach dem derzeitigen Stand alle potentiellen hr HPV Typen sowie 6 und 11 nach->

(20 statt 13 hr im HC2, sowie **6 und 11**).

Jede positive Probe wird genotypisiert.

Für jedes Ergebnis erhalten Sie eine Bewertung, die nach dem aktuellen Wissensstand das relative Risiko und die für den Fall der Entwicklung eines Ca die zu erwartende Progressionsgeschwindigkeit beinhaltet.