

21. Zürcher Präventionstag

Prävention von Gebärmutterhalskrebs

Christoph M. Honegger
Chefarzt
Frauenklinik Uster

Workshop

- Begriffsklärung und Prinzipien
- Wieviel Vorsorge brauchen wir?
- Vorsorge, die funktioniert
- Fragen und Antworten

Begriffsklärung

- Prävention
- Früherkennung

Prävention

- Primär: Massnahmen um Krankheitsauftreten zu vermeiden
- Sekundär: Massnahmen um frühe Krankheitsanzeichen zu erkennen
- Tertiär: nach Krankheitsausbruch Folgeerscheinungen verhindern

Früherkennung

- In der Regel wie sekundäre Prävention
- Erkennung von frühen Krankheitszeichen / Vorstadien

Wieviel Screening brauchen wir?

- Was bedeutet ein positiver Test?
- Panik?
- Nüchterne Analyse

Ein positiver Test - Panik?

- Sie kommen aus Vietnam zurück, wo die Vogelgrippe bereits 3 Tote gefordert hat
- Inzwischen gibt es einen Test zur Früherkennung

Ein positiver Test - Panik?

- Sie lassen den Test machen. Ihr Arzt ruft Sie an und offenbart Ihnen, dass Ihr Test positiv ist
- Panik, hochdosiert Tamiflu, etc.?
- Sie fragen Ihren Arzt

Ein positiver Test - Panik?

- Die Zuverlässigkeit des Testes ist sehr hoch.
- 99 von 100 Menschen mit Vogelgrippe werden erkannt, nur einer wird übersehen
- Andererseits werden von 100 Nichtinfizierten 98 als gesund erkannt. Nur 2 geraten fälschlich in Verdacht, krank zu sein

Ein positiver Test - Panik?

- Über die Vogelgrippe erfahren Sie, dass sie nur bei jedem Tausendsten Touristen auftritt, der in Vietnam war, sich aber zunächst durch keine Symptome zu erkennen gibt

Ein positiver Test - Panik?

- Mit welcher Wahrscheinlichkeit in % haben Sie die Vogelgrippe?
 - 99
 - 98
 - ca. 95
 - ca. 50
 - ca. 5
 - 2
 - 1

Tabelle Mehrfachfeldertest

	Personen	Test positiv	Test negativ
Krank	100	99	1
Gesund	100'000	2000	98'000
Summe	100'100	2099	98'001

Positiver Test - Auswertung

- 99 + 2000 Personen also 2099 haben einen positiven Test
- 99 sind wirklich krank, 2000 haben einen falsch positiven Test
- Die Wahrscheinlichkeit bei einem positiven Test wirklich krank zu sein beträgt also....

Positiver Test - Auswertung

$$99 / 2099 = 4,72 \%$$

d.h. ca. 5 %

Tabelle Mehrfachfeldertest

	Personen mit 1.pos. Test	2. Test positiv	Test negativ
Krank	99	98	1
Gesund	2000	40	1960
Summe	2099	138	1961

2. Positiver Test - Auswertung

- $98 + 40 = 138$ haben einen positiven Test
- 98 sind wirklich krank, 40 haben einen falsch positiven Test

2. Positiver Test - Auswertung

- Die Wahrscheinlichkeit bei einem 2. positiven Test tatsächlich krank zu sein beträgt...

2. Positiver Test - Auswertung

$$98 / 138 = 0.71 = 71 \%$$

d.h. immer noch eine 29%
Chance, gesund zu sein

Ergo...

Suchteste für Vorsorge und

Früherkennung sind nicht ganz
ohne

Vorbedingungen Für ein wirkungsvolle Vorsorge

- Gesuchte Krankheit muss ein wichtiges medizinisches Problem sein
- Der Test muss akzeptabel sein (mit allen Konsequenzen)
- die Krankheit sollte eine Latenz- oder Frühphase haben

Vorbedingungen Für ein wirkungsvolle Vorsorge

- Ist der Suchtest präzise und zuverlässig (Accuracy & Precision)
- Validität & Reliabilität hoch
- eine Frühtherapie der Erkrankung ist effektiv?
- die Kosten müssen gerechtfertigt sein

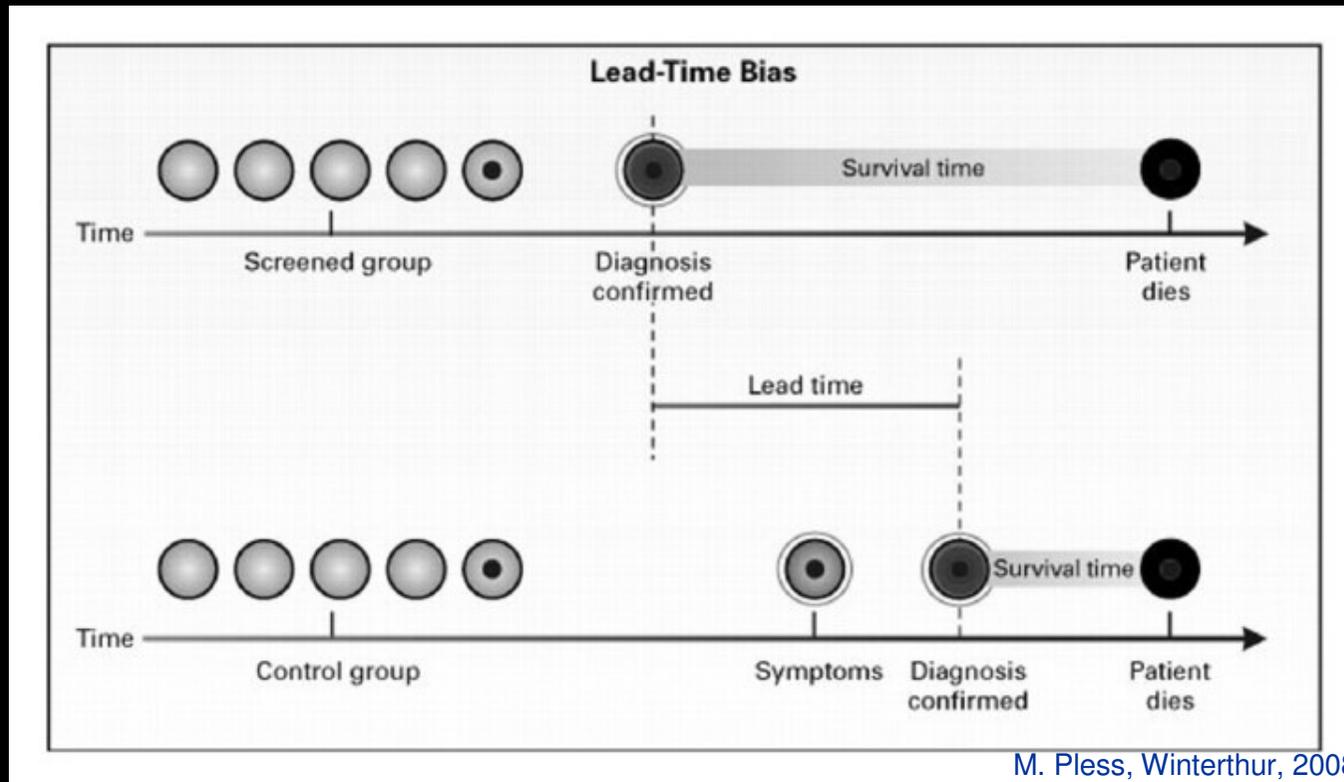
Screening, Diagnostik, Therapie

- Screening soll Früstadien erfassen
- Diagnostik soll genau, wenig invasiv und exakt im Hinblick auf Prognose sein
- Therapie soll effektiv heilen, gezielt und nebenwirkungsarm sein

Screening, Diagnostik, Therapie

- Screening soll nicht gesunde Personen unnötig beunruhigen
- Diagnostik sollte frei von unnötigen Eingriffen und klar punkto Prognose sein
- Es sollen keine unnötigen Therapien durchgeführt werden

Lead time bias



Vorsorge, die funktioniert

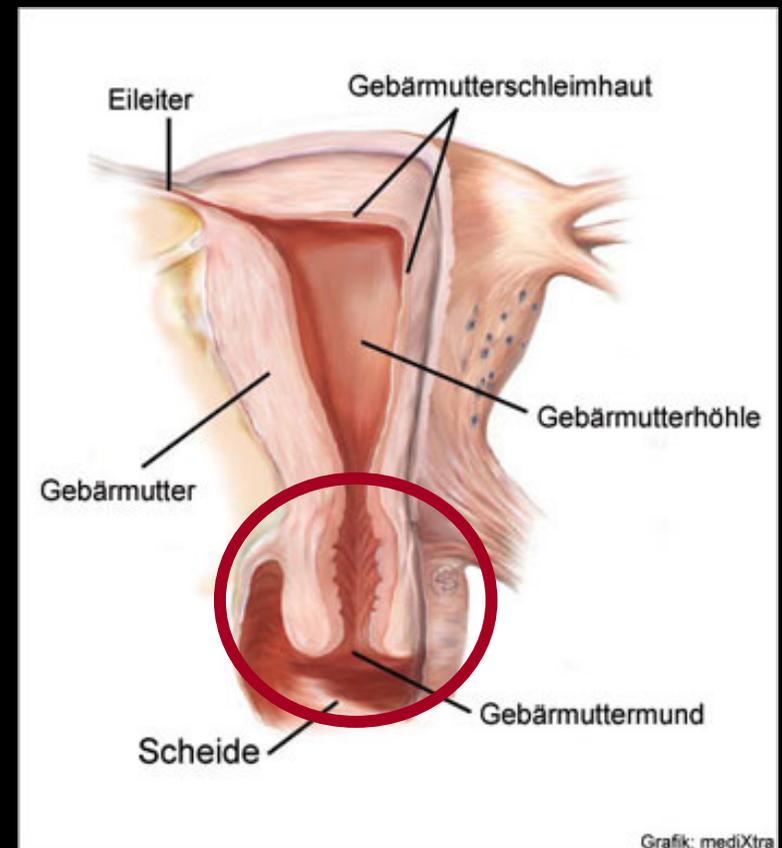
- Prävention Gebärmutterhalskrebs

Gebärmutterhalskrebs

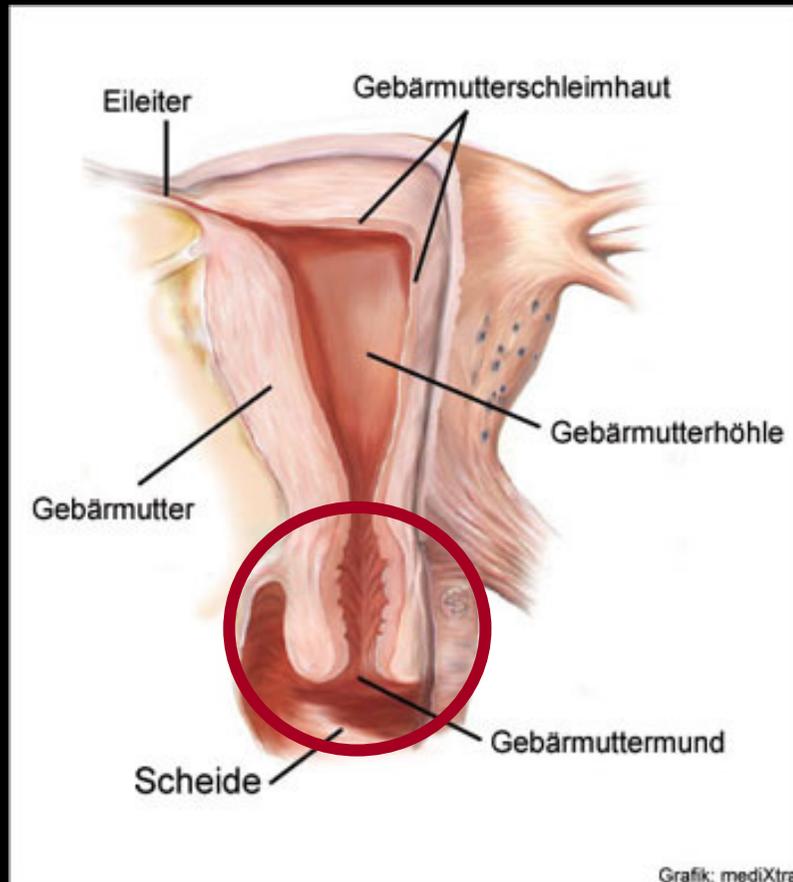
(= Zervixkarzinom)

Definition

Bösartige Wucherung des
Gebärmutterhalses



Gebärmutterhalskrebs (= Zervixkarzinom)



Entwickelt sich meistens aus der oberflächlichen Zellschicht des Gebärmuttermundes, im sog. Pflaster-/Plattenepithel

Fakten CH

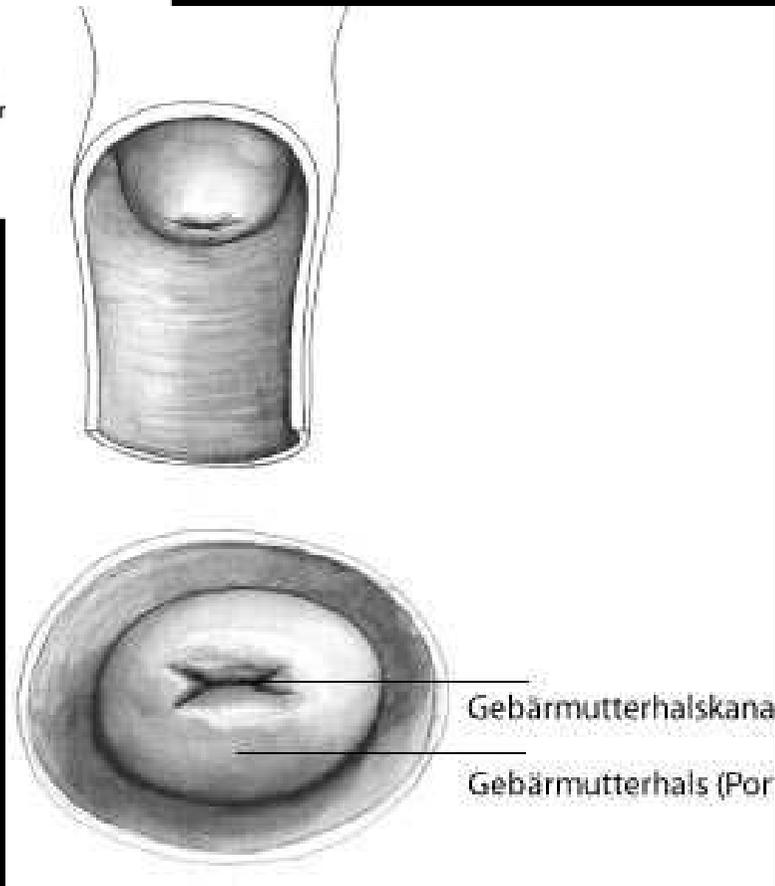
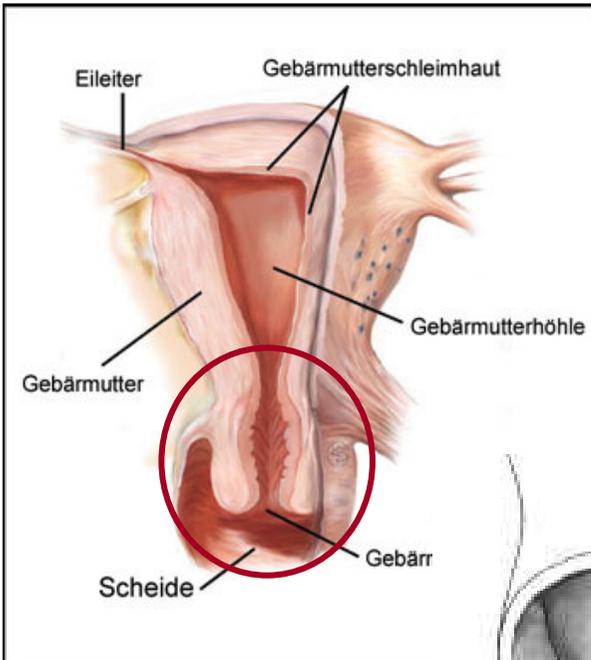
- 340 Fälle / Jahr in der CH
- 90 Todesfälle / Jahr

Fakten Weltweit

- Weltweit: häufigster und tödlichster gynäkologischer Krebs!
- In Europa stirbt alle 18 Minuten
- In der Welt alle 2 Minuten eine Frau an Gebärmutterhalskrebs

Globocan 2002









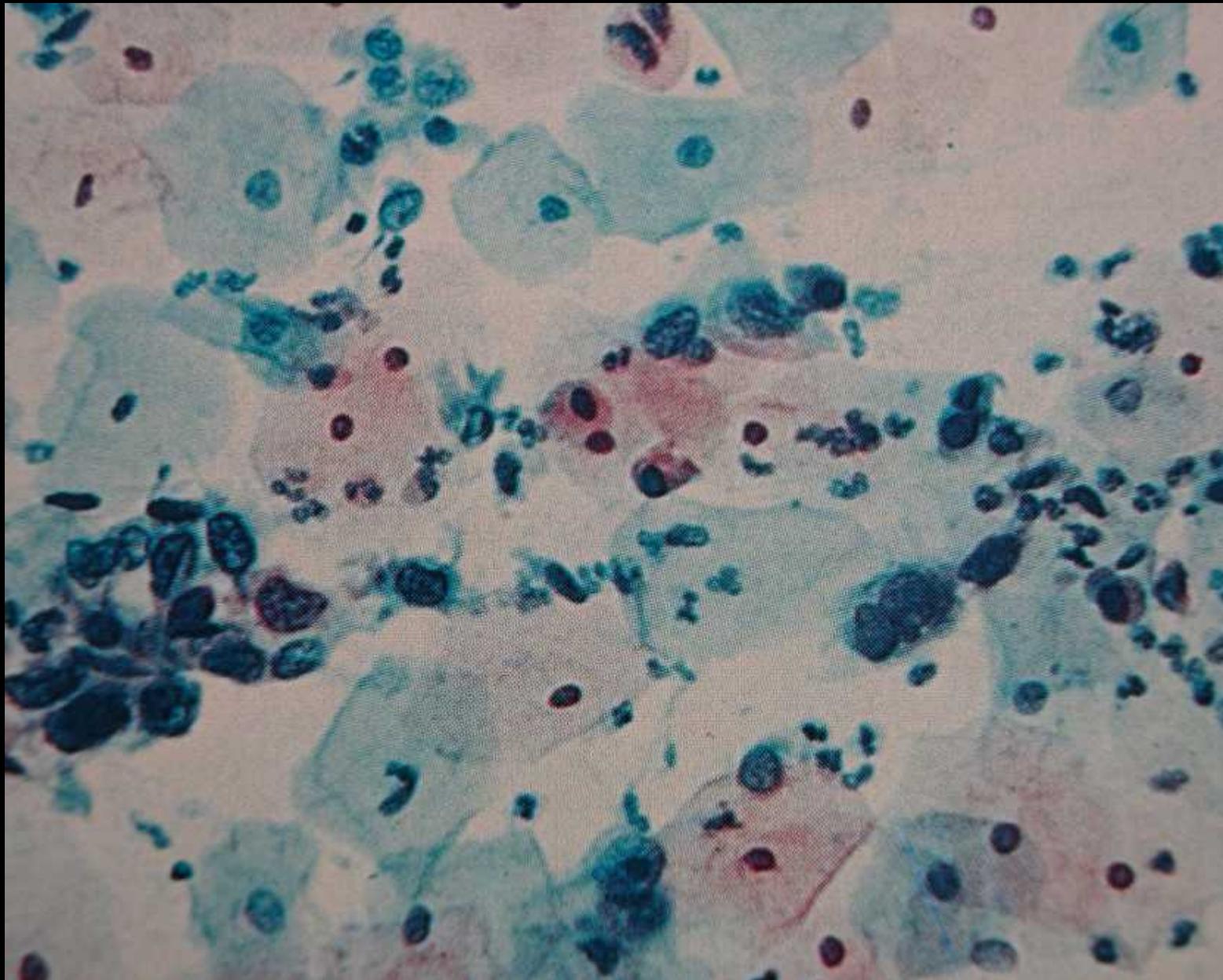
Sekundäre Prävention



Dr Papanicolaou

- Pap-Abstrich:
Zytologisches Screening
- Identifikation von
abnormalen Zellen
- Screening Programme
Reduktion von Morbidität
und Mortalität des
Zervixkarzinomes
- Relativ teuer und
aufwendig
- Abnormale Abstriche
verunsichern die Frauen^{1,2}

1. Basen-Engquist K *et al. Cancer* 2003; 98: 2009–14; 2. Rogstad KE. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 364-368;



Ch. Honegger

21. Zürcher Präventionstag

 SPITALUSTER

Auffällige Befunde





SGGG

SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE & GEBURTSHILFE
SOCIÉTÉ SUISSE DE GYNÉCOLOGIE & OBSTÉTRIQUE
SOCIETÀ SVIZZERA DI GINECOLOGIA & OSTETRICIA

Guideline:

Vorgehen
bei
Zervix-
abstrich

Guideline zum Vorgehen bei suspektem und positivem zyto- logischen Abstrich der Cervix Uteri (überarbeitete Fassung, Version 2.4.)

Arbeitsgruppe "Guideline Zervixabstrich" ¹

Empfehlungen

- PAP Abstrich ab Beginn der sexuellen Aktivität
- 1x / Jahr
- Nach drei unauffälligen Abstrichen und fehlenden Risikofaktoren
- PAP alle 2 Jahre
- Nach 65 Jahren und 3x unauffälligem PAP

Risikofaktoren für Dysplasie

- Frühe sexuelle Aktivität
- Wechselnde Partner
- Nikotin
- HIV, Herpes, Geschlechtskrankheiten
- Langjährige Pilleneinnahme
- St.n. behandelte Dysplasie
- Folsäuremangel

Zervixdysplasie CH

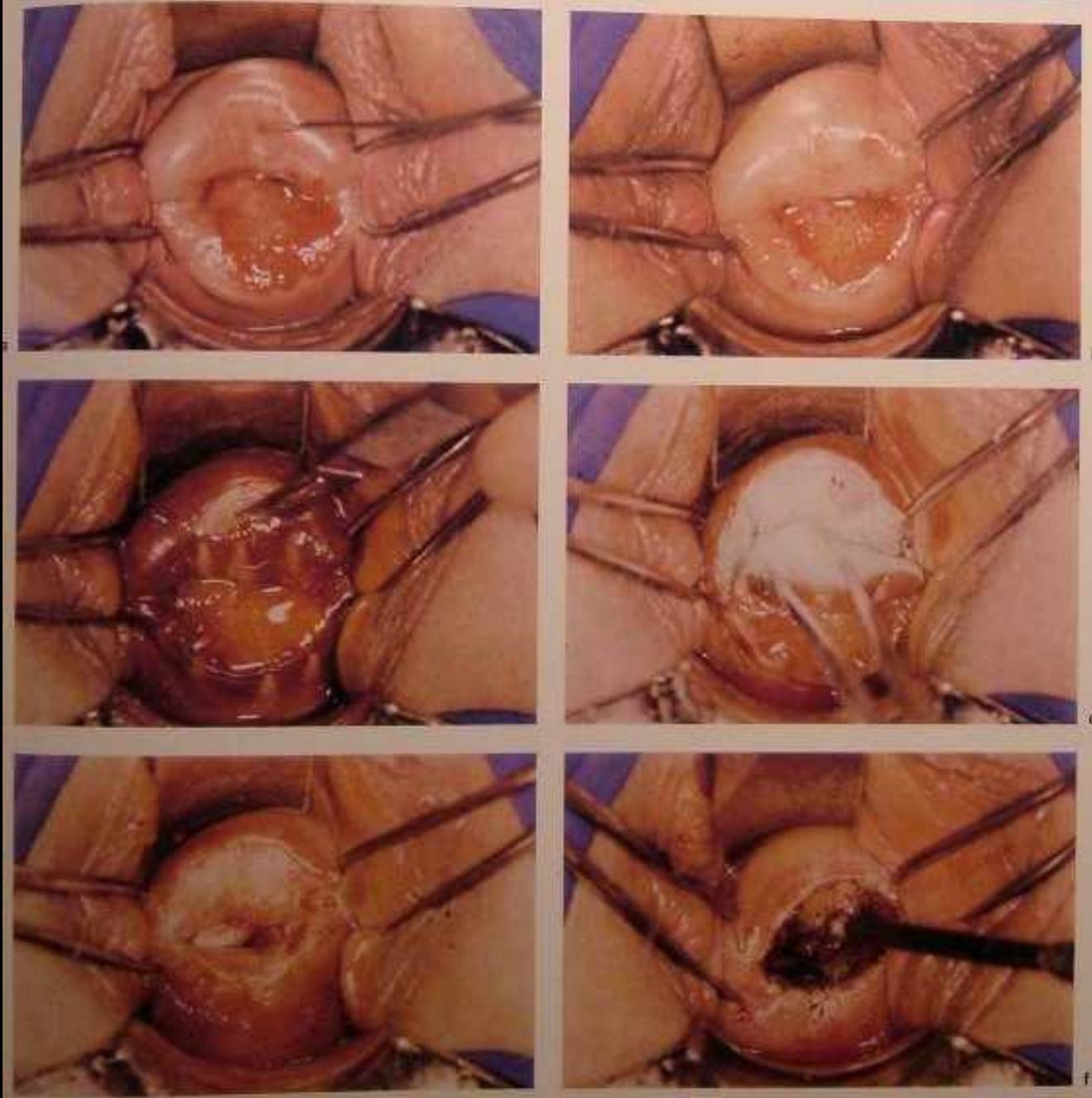
6 %

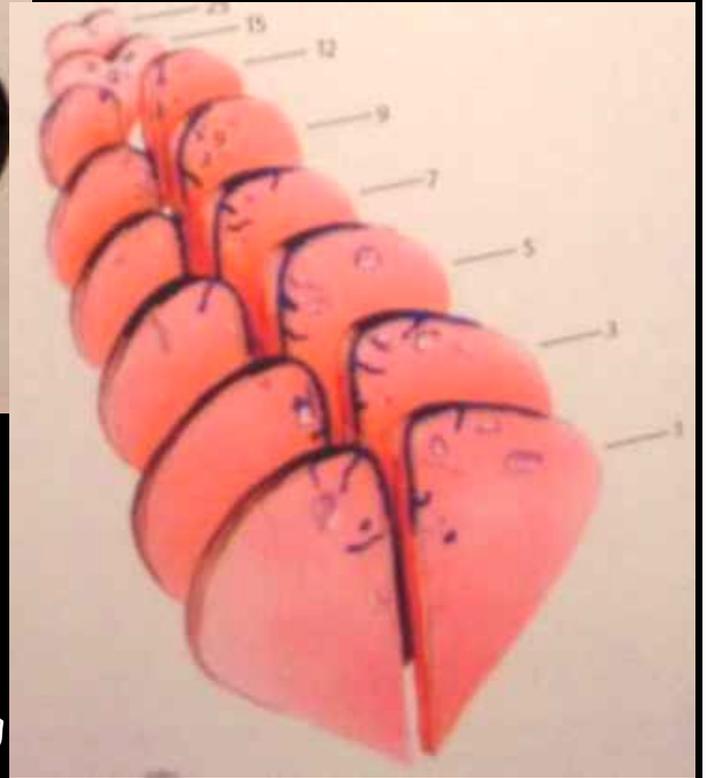
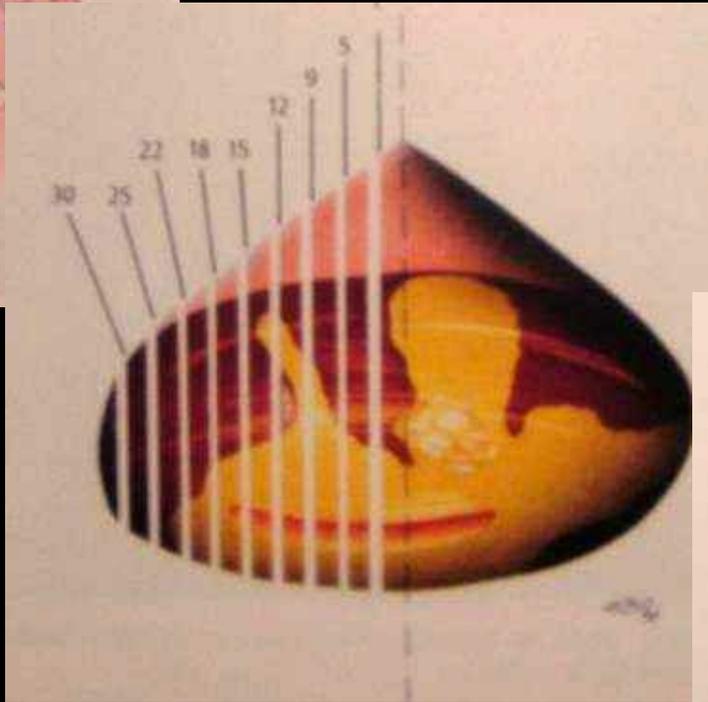
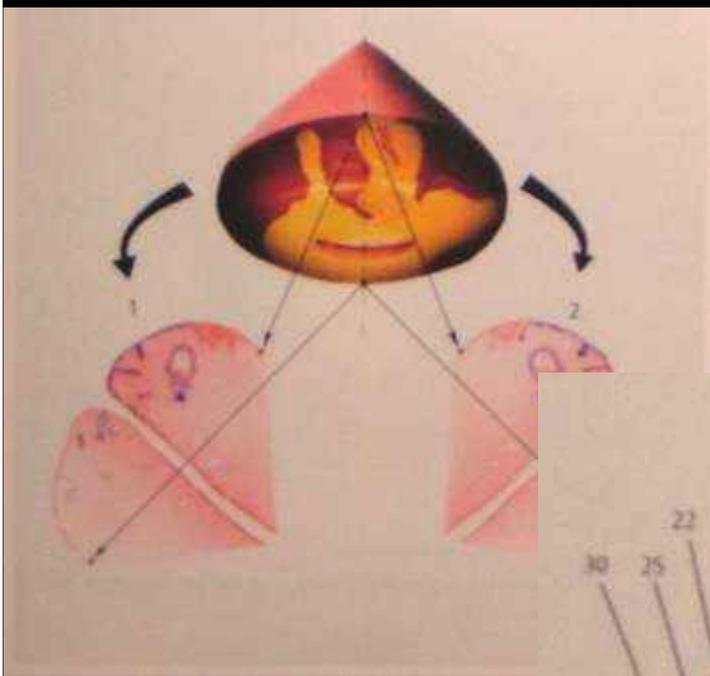
Limiten des zytologischen Screenings

- Es verhindert keine HPV Infektionen und keine Präkanzerosen
- Falsch-negativ Rate bis 30%¹
- Adenokarzinome entstehen tief im Zervikalkanal und werden häufig spät entdeckt
- Frauen sind betroffen von Dyscomfort, Angst, Komplikationen
 - Screening Untersuchung
 - Falsch positive Resultate
 - follow-up Untersuchungen oder Behandlungen

1. Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.

Konisation





Ch. Honegger

21. Zürcher Präventionstag



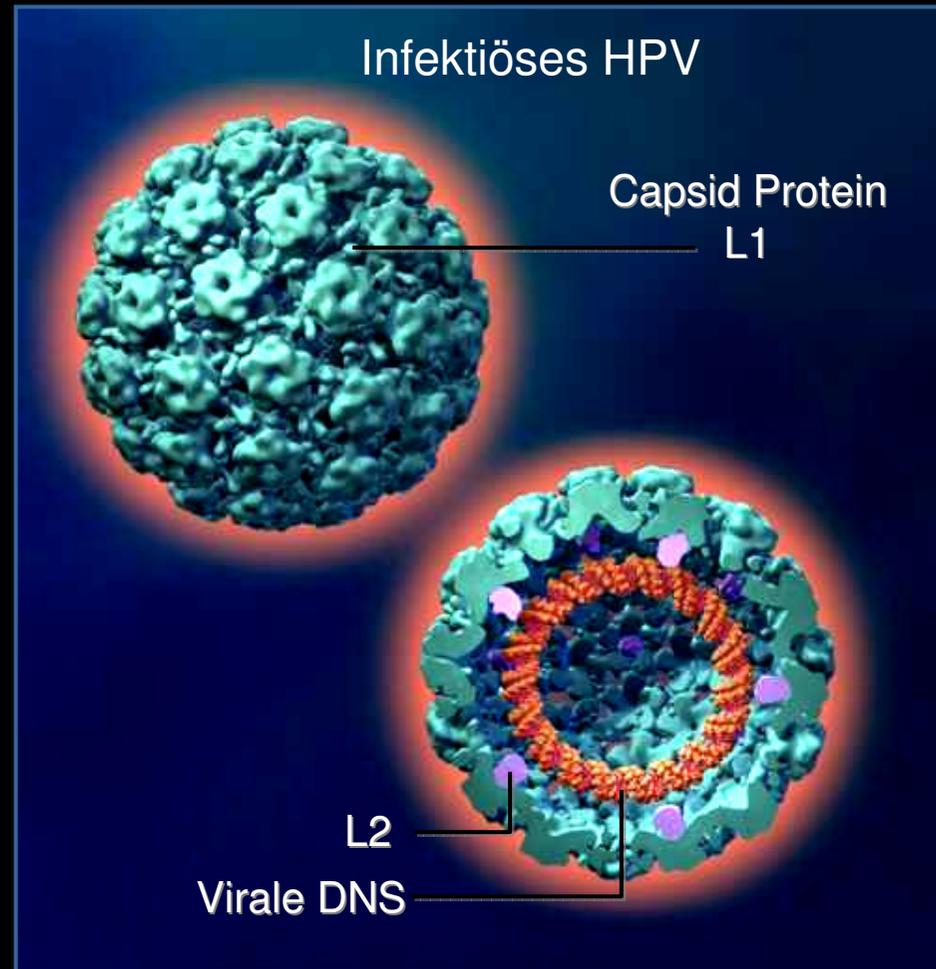
Humanes Papillomavirus

DNS Virus

Zirkuläres Genom
7000-8000 Basenpaare



L1 / L2 Hüllenproteine



HPV

Revolution dank Impfung?

Krebsspritze für Kinder



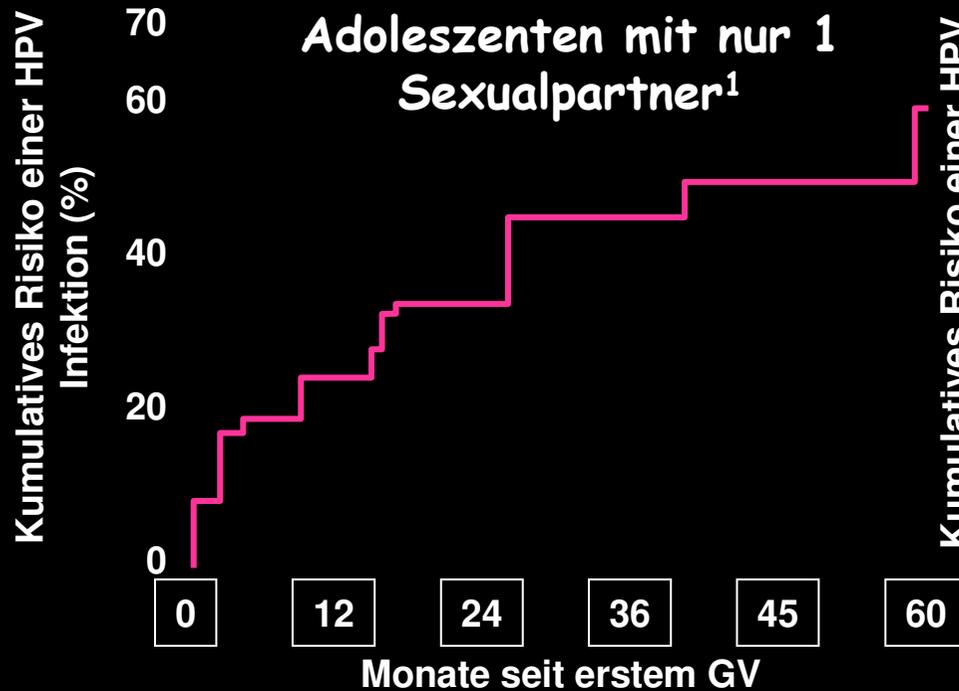
- 28. Februar 2007, Neue Zürcher Zeitung

HPV-Impfung soll auch in der Schweiz Routine werden

- Schutz vor Gebärmutterhalskrebs. Der Erfolg des vergangenen Dezember auch in der Schweiz zugelassenen Impfstoffs gegen humane Papillomaviren (HPV) hält ungebremst an. Wie die Leser des «Journal of the American Medical Association» in der jüngsten Ausgabe erfahren, hat es die Vakzine, die insbesondere vor Gebärmutterhalskrebs schützen soll, in den

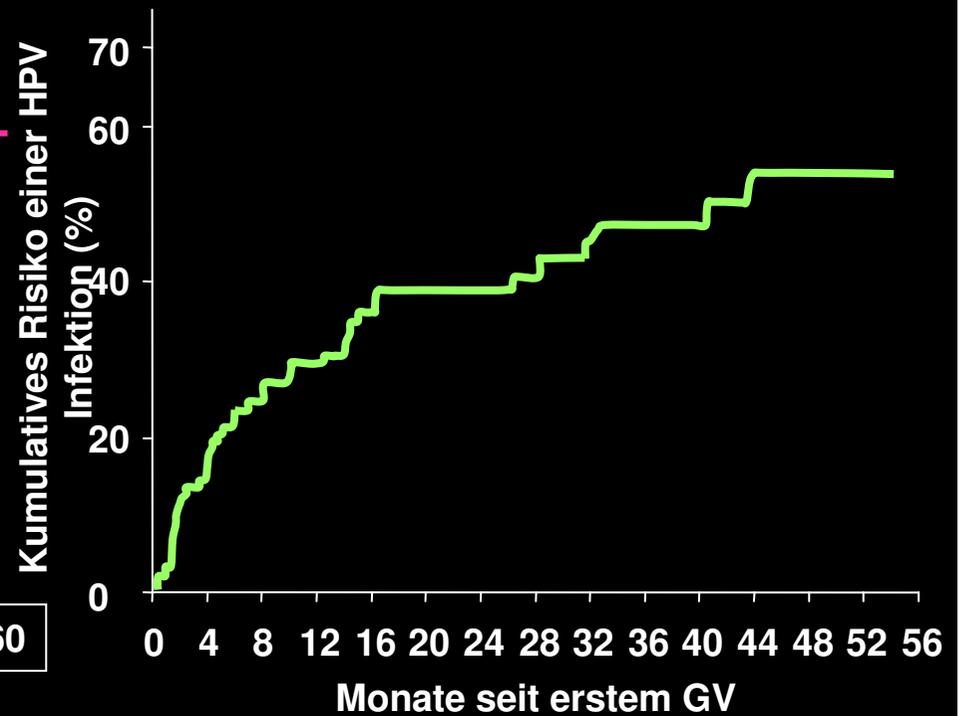
Risiko der Ansteckung mit HPV nach erstem GV

Kumulatives Risiko einer zervikalen HPV Infektion bei weiblichen Adolescenten mit nur 1 Sexualpartner¹



Adoptiert von Collins et al.¹

Studie bei US-College-Studentinnen²



Adoptiert von Winer et al.²

1. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. *BJOG*. 2002;109:96–98. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218–226. Adapted by permission of Oxford University Press.

Alter und sexuelle Aktivität von Frauen in CH

sexuell aktiv

18 jährig

50%

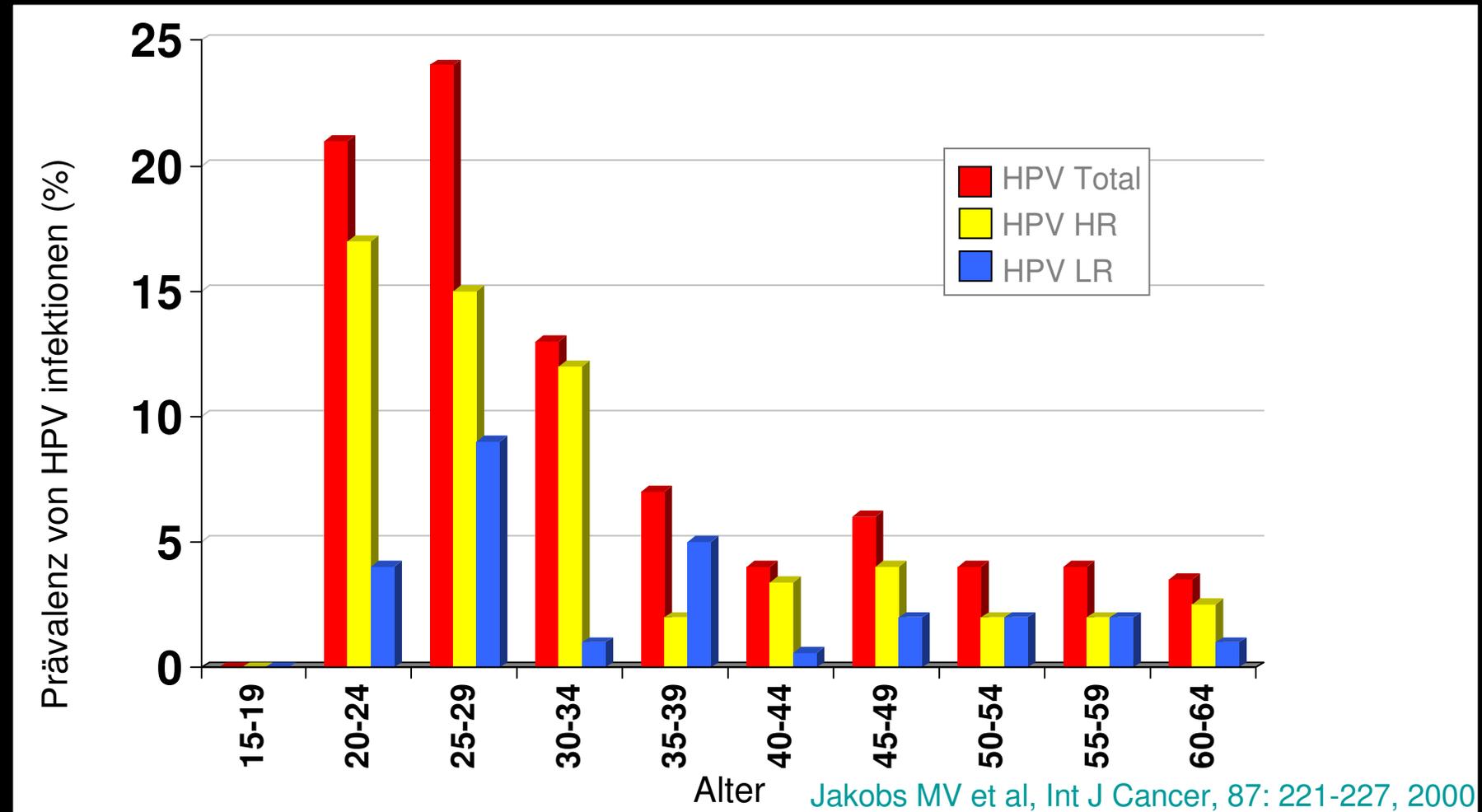
20 jährig

80%

seit Jahren stabile Quoten

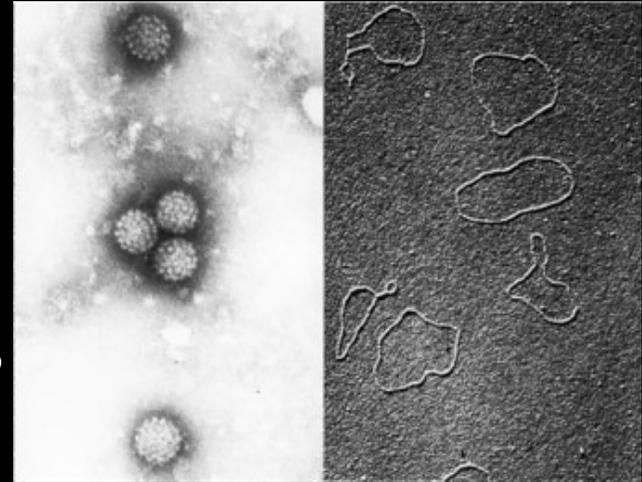
Bundesamt für Gesundheit 2006

Altersabhängige Prävalenz von HPV in der Schleimhaut in zytopathologisch **unauffälligen Abstrichen** in 3350 Frauen (Niederlande 1995 – 1998)



HPV assoziiert mit

99,7%	Zervixkarzinom
	HPV 16 60%
	HPV 18 10-20%
100%	CIN III und AIS



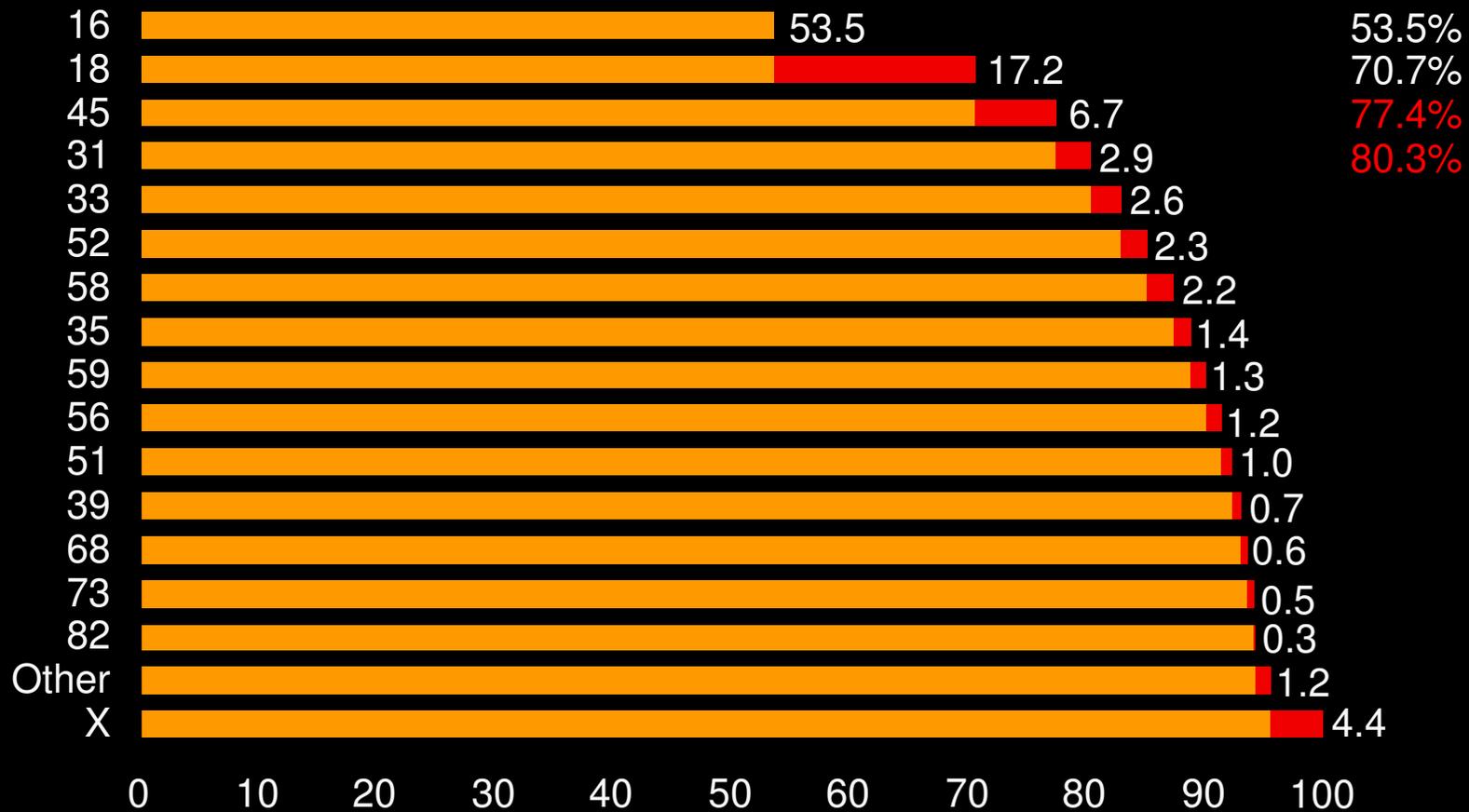
95%	Analkarzinom
60-65%	Vaginalkarzinom
40-60%	Vulvakarzinom



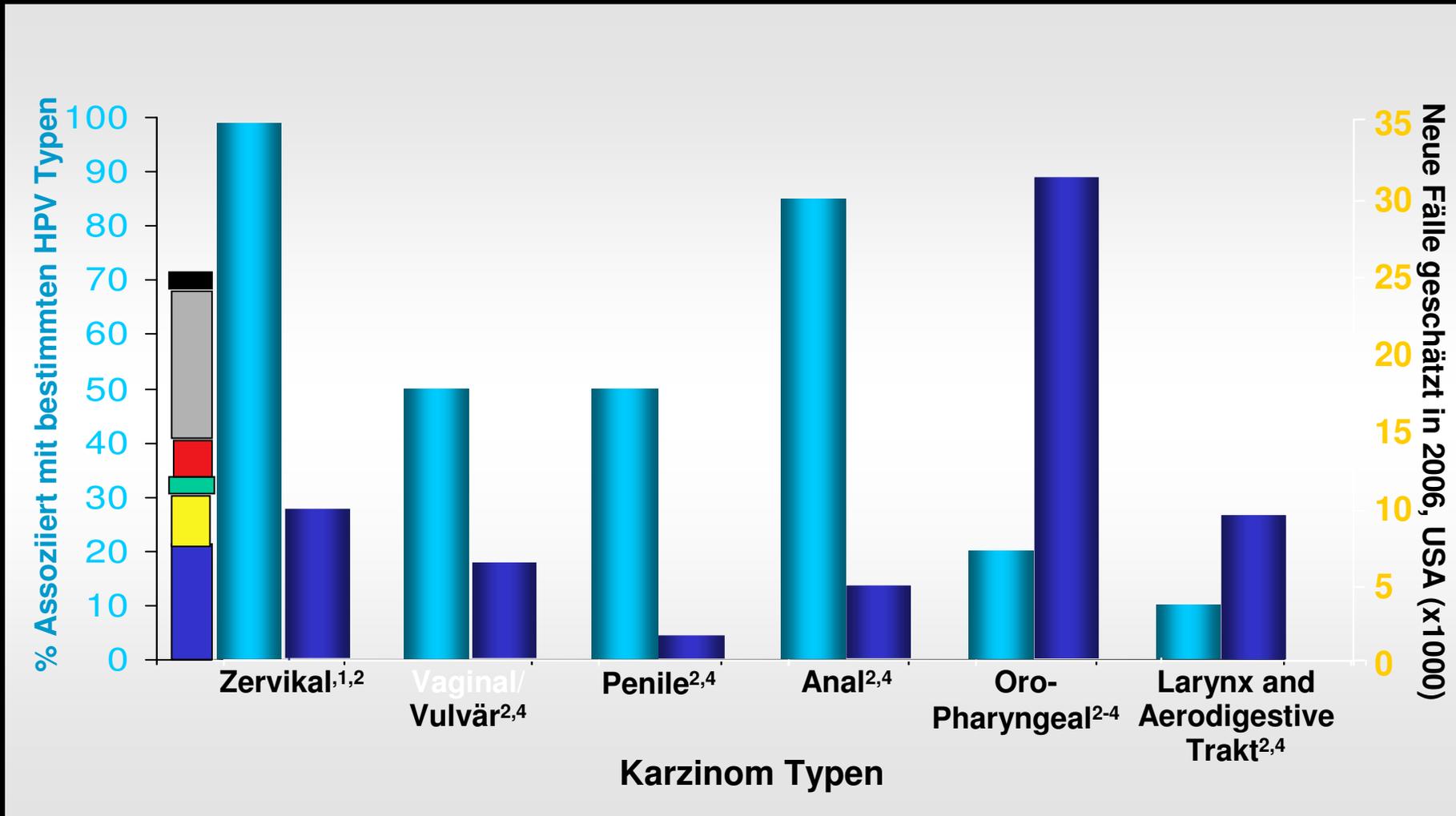
30%	Oropharyngeales Karzinom
-----	--------------------------

Collins Y Gynecol Oncol 2006

HPV Typen beim Gebärmutterhalskrebs

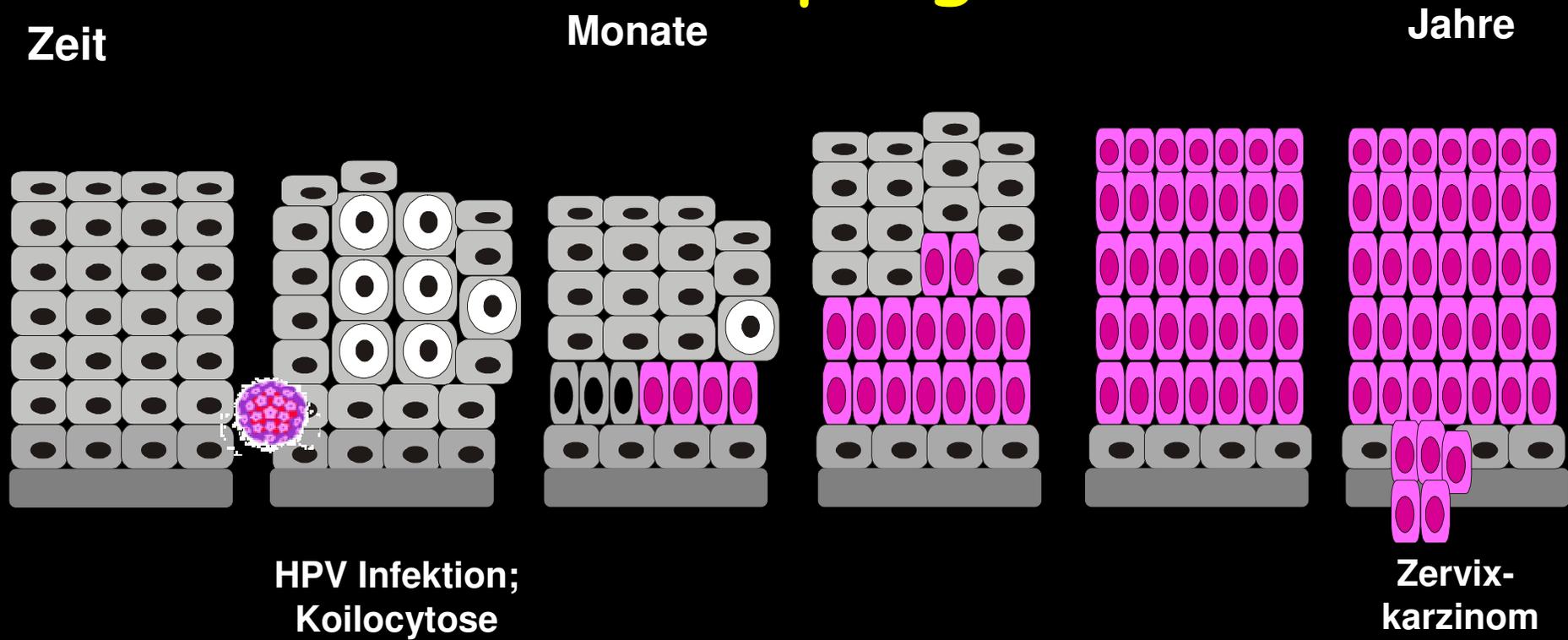


HPV Krankheitslast



1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol.* 1999;189:12–19. 2. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006. 3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783. 4. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22.

Krankheitsprogression



HPV Infektion;
Koilocytose

Zervix-
karzinom

Progression 10-20 Jahre

CIN I 57% CIN II 43% CIN III 32%
Approx. Wahrscheinlichkeit zur Regression

Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.

Ostor AG. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.

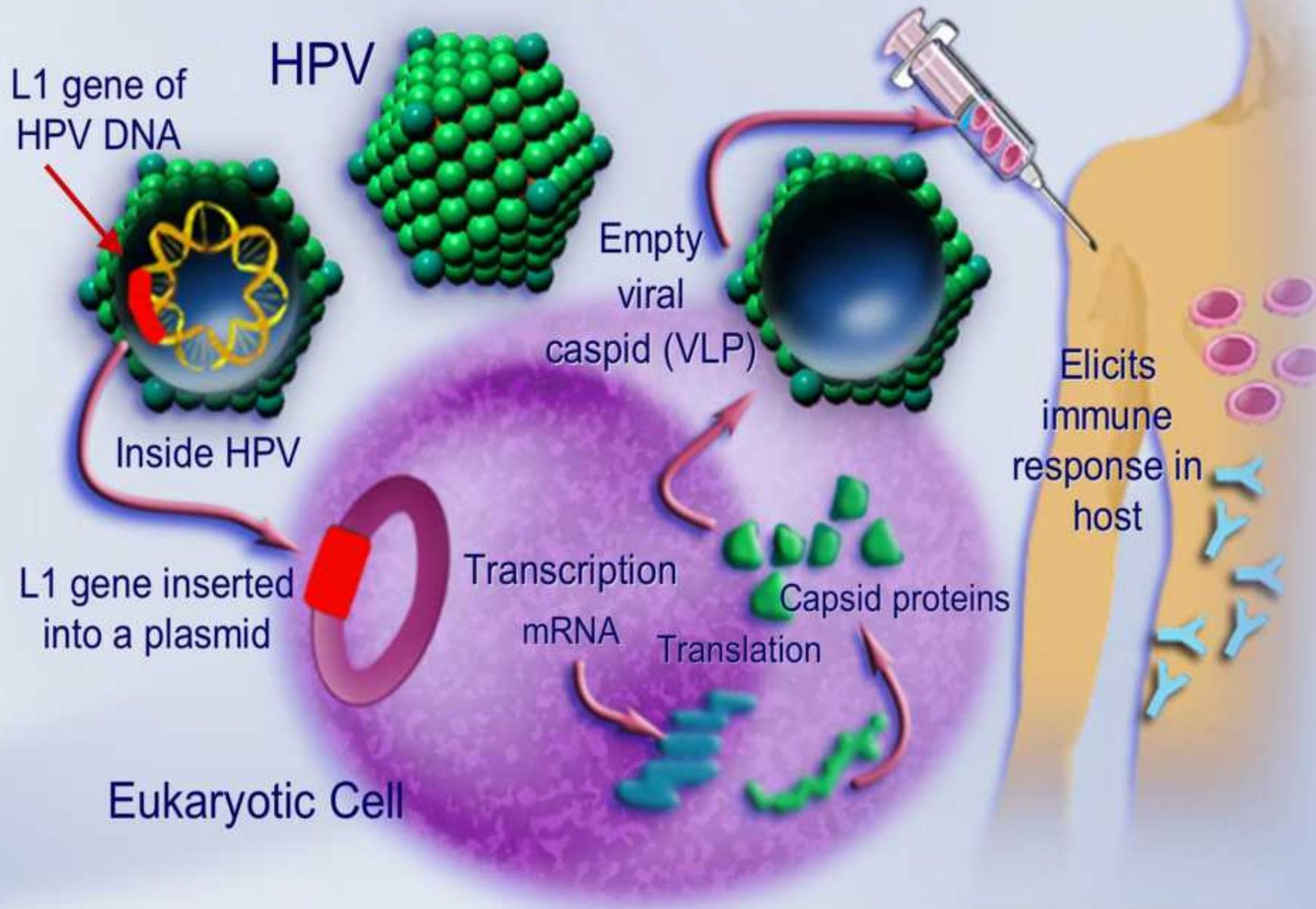
Solomon D et al. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.

Ch. Honegger

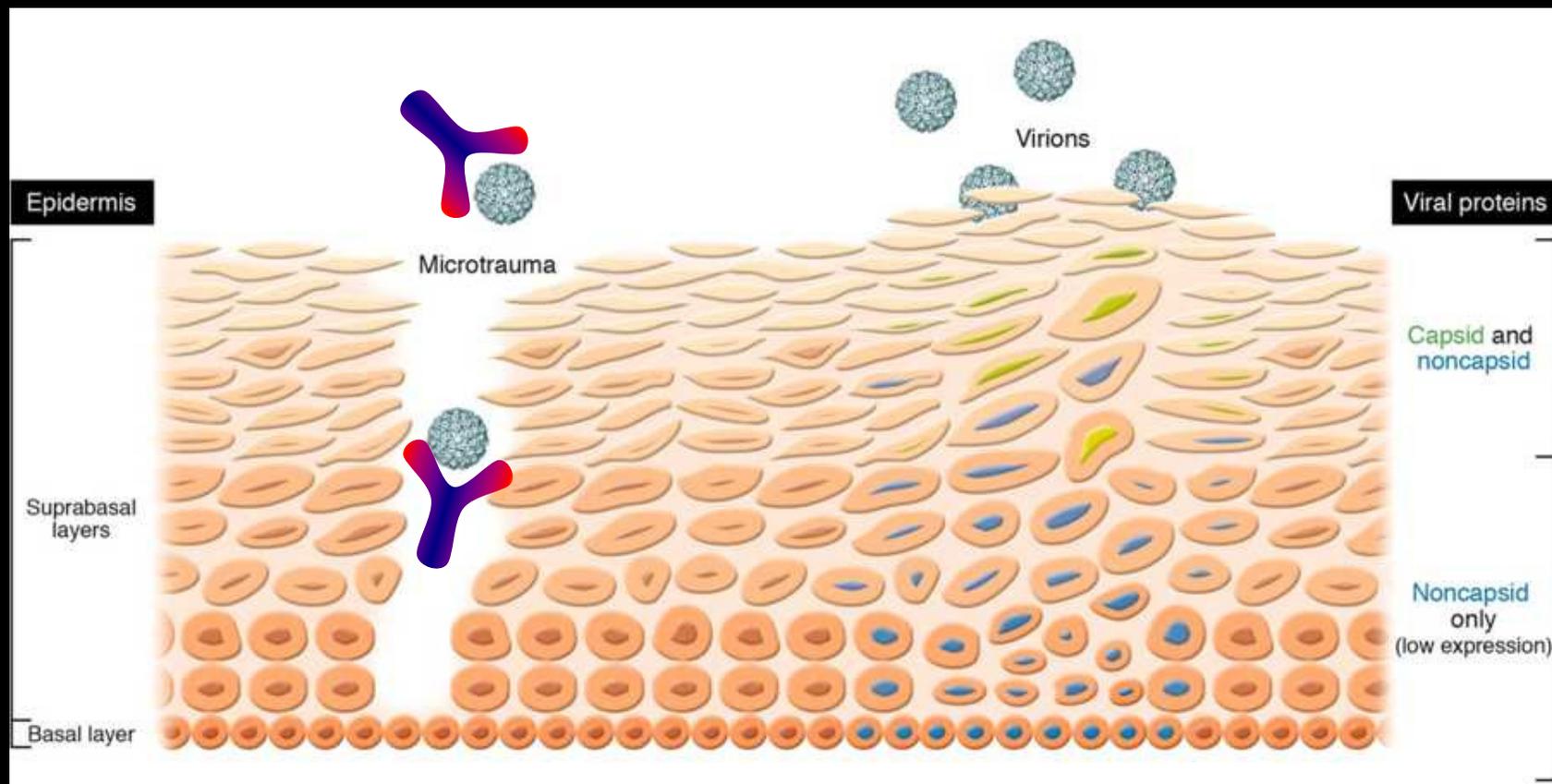
21. Zürcher Präventionstag

SPITALUSTER

HPV L1 Virus-Like-Particle (VLP) Vaccine Synthesis



Prävention der HPV-Infektion durch neutralisierende AK



Lowy, D. R. et al. J. Clin. Invest. 2006;116:1167-1173

Vaccine	Cervarix® (GSK)	Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD)
Valency	bivalent,	quadrivalent
L1-VLP-Vaccine	HPV 16/18	HPV 6/11/16/18
Expression system	Baculovirus	Sacharomyces cerevisiae
Adjuvant	AS04 (Aluminium hydroxide + deacylated monophosphoryl lipid A)	Aluminium hydroxy-phosphatsulphat
Volume/Schedule	0.5 ml i.m. 0, 1, 6 months	0.5 ml i.m. 0, 2, 6 months
Dose: HPV-L1-VLP	20 mcg 16 and 18	20-80 mcg each 6/11/16/18
Persons involved in trials to date	>27'000 (only females aged 11-55y)	>25'000 (females aged 9-26y, 500 males aged 9-15y)
Reference	Lancet, 364: 1757-1765, 2004 Lancet, 367: 1247-1255, 2006	Lancet Oncol, 6: 271-278, 2005 EUROGIN 2006, (Villa LL, Muñoz N, Ferris DG)

4,5 Jahres Follow up Resultate der bivalenten Impfung (Cervarix)

	Endpoint	Vaccine		Placebo		Vaccine efficacy, % (95% CI)	p
		Total women	Women reporting an event	Total women	Women reporting an event		
HPV 16	≥ASCUS	505	1	497	32	97.0 (82.2 to 99.9)	<0.0001
	≥LSIL	505	1	497	22	95.6 (73.0 to 99.9)	<0.0001
	CIN1+	481	0	470	8	100.0 (42.4 to 100.0)	0.0035
	CIN2+	481	0	470	5	100.0 (-7.7 to 100.0)	0.0292
HPV 18	≥ASCUS	505	1	497	17	94.3 (63.8 to 99.9)	<0.0001
	≥LSIL	505	1	497	6	83.8 (-33.7 to 99.6)	0.0674
	CIN1+	481	0	470	0	NA	NA
	CIN2+	481	0	470	0	NA	NA
HPV 16/18	≥ASCUS	505	2	497	44	95.7 (83.5 to 99.5)	<0.0001
	≥LSIL	505	2	497	26	92.6 (70.5 to 99.2)	<0.0001
	CIN1+	481	0	470	8	100.0 (42.4 to 100.0)	0.0035
	CIN2+	481	0	470	5	100.0 (-7.7 to 100.0)	0.0292
Any high-risk HPV type*	≥ASCUS	505	53	497	95	48.4 (27.0 to 63.8)	0.0001
	≥LSIL	505	30	497	61	53.4 (26.7 to 71.0)	0.0006
	CIN1+	481	8	470	19	58.7 (1.3 to 84.4)	0.0315
	CIN2+	481	3	470	9	67.1 (-31.9 to 94.3)	0.0869
Independent of HPV DNA status†	≥ASCUS	505	90	497	138	39.8 (20.9 to 54.4)	0.0002
	≥LSIL	505	41	497	70	44.6 (17.4 to 63.3)	0.0034
	CIN1+	505	12	497	24	51.5 (-0.9 to 77.9)	0.0418
	CIN2+	505	3	497	11	73.3 (-1.0 to 95.2)	0.0327

CIN2+: 0

5

CIN2+: 3

11

Harper DM Lancet 2006;367:1247

HPV-Vaccine-Studies III (Cervarix®)

Effektivität der Impfung gegen zytologische und histologische Endpunkte

Virus Typ	Endpunkt	Vakzine		Placebo		Effektivität % (95% CI)
		N	n (cases)	N	n (cases)	
HPV 16/18	≥ASCUS	505	2	497	44	95.7% (83.5-99.5)
	≥LSIL	505	2	497	26	92.6% (70.5-99.2)
	CIN1+	481	0	470	8	100% (42.4-100)
	CIN2+	481	0	470	5	100% (-7.7-100)
Any HPV-HR	≥ASCUS	505	53	497	95	48.4 (27.0-63.8)
	≥LSIL	505	30	497	61	53.4 (26.7-71.0)
	CIN1+	481	8	470	19	58.7% (1.3-84.4)
	CIN1+	481	3	470	9	67.1% (-31.9-94.3)

CIN1+ = CIN1, CIN2, CIN3, invasive Karzinome

CIN2+ = CIN2, CIN3, invasive Karzinome

Harper DM et al, Lancet, 367: 1247-1255, 2006

Sicherheitsdatenbank für Nebenwirkungen Tag 1-15 nach beliebiger Impfung

	Impfung (N = 6160)	Placebo (N = 4064)
Probanden mit Nachkontrolle	6069	3994
Probanden mit mindestens 1 Nebenwirkung an Einstichstelle	83,0 %	73,4 %
Probanden mit mindestens 1 systemischen Nebenwirkung	35,3 %	36,6 %
Probanden mit mindestens 1 ernsthaften Nebenwirkung	0,6 %	0,7 %
Abbruch aufgrund einer Nebenwirkung	0,2 %	0,2 %
Probanden mit hohem Fieber (T ≥38,9°C)	1,5 %	1,1 %

Länder mit Zulassung und Kostenübernahme

60 Länder, 18 EU Länder

Oesterreich	1.1.2007	9-15 jährige Knaben + junger Frauen vor GV
Italien	April 07	12 j Mädchen
Deutschland	Kasse AOK TK STIKO	9-17j Mädchen und Jungen 11-19j Mädchen 12-17j Mädchen
Frankreich		14j Mädchen, 15-23 falls kein GV oder GV < 1 Jahr
USA	private KK Medicaid	11-12 j Mädchen catch up 13-26 Mädchen
Kanada		Mädchen 9-26
Australien	1.1.2007	12-13j Mädchen catch up über 2 Jahre 14-26j

A woman in a white dress is shown from the waist down, holding a single red rose in her right hand. The background is a solid, vibrant red. The text is overlaid on the right side of the image.

**Österreichische Initiative
gegen Gebärmutterhalskrebs**

Strategie Schweiz



Strategie der Arbeitsgruppe HPV der Eidgenössischen Kommission für Impffragen

Zulassung durch Swissmedic gegeben
31.11.2006

Preisempfehlung am 16.1.2007 bekannt:
Fr 236.85

Empfehlung der EKIF an BAG April 2007

Empfehlung des BAG Juni 2007

*Strategie der Arbeitsgruppe HPV der Eidgenössischen
Kommission für Impffragen (Stand März 2007)*

Kassenzulassung Gardasil seit 01.01.2008

Im Rahmen kantonaler Impfprogramme

Strategie der Arbeitsgruppe HPV der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (Stand Dezember 2007)

Empfehlung:

- Impfung aller Mädchen 11-14 jährig
- Catch up Impfung für junge Frauen 15-19 für eine Zeitdauer für 5 Jahre
- Kassenpflichtig im Rahmen kantonaler Impfprogramme

Kosten

- 35'000 Frauen pro Jahrgang
- 20 Mio Franken pro Jahr
- Innert 5 Jahren Kosten - Nutzen Verhältnis effektiv

Kosten

- 35'000 Frauen pro Jahrgang
- 20 Mio Franken pro Jahr
- Innert 10 Jahren Kosten - Nutzen Verhältnis effektiv

Bundesfinanzen

- 4.1 Milliarden Überschuss 2007
(Tagesschau 12.02.2008, BR Merz)
- 20 Millionen = 1/200 -stel
- oder 50 Rappen von 100 Franken
- „peanuts“
Ch. Honegger

Impfen gegen Krebs

- Ein neuartiges Konzept...
- ...das Schule machen könnte...

Offene Fragen

- Gute Resultate übertragbar auf Vorkommen von Gebärmutterhalskrebs?
- Zeitdauer der Immunität? / Nachimpfen?
- Was geschieht mit anderen HPV Typen?
- Nachlässigkeit / ungeschützter Verkehr?

Ergo...

- Impfung sinnvoll
- mit entsprechender Aufklärung
- Verhütung und andere sexuell übertragbare Krankheiten beachten
- Langzeiteffekte erfassen

