

Wie sinnvoll ist die HPV-Impfung?

20. Sommergespräche Impfungen

29. Juni 2013, Dornbirn

A. Univ.-Prof. Mag Dr.med. Andreas Widschwendter



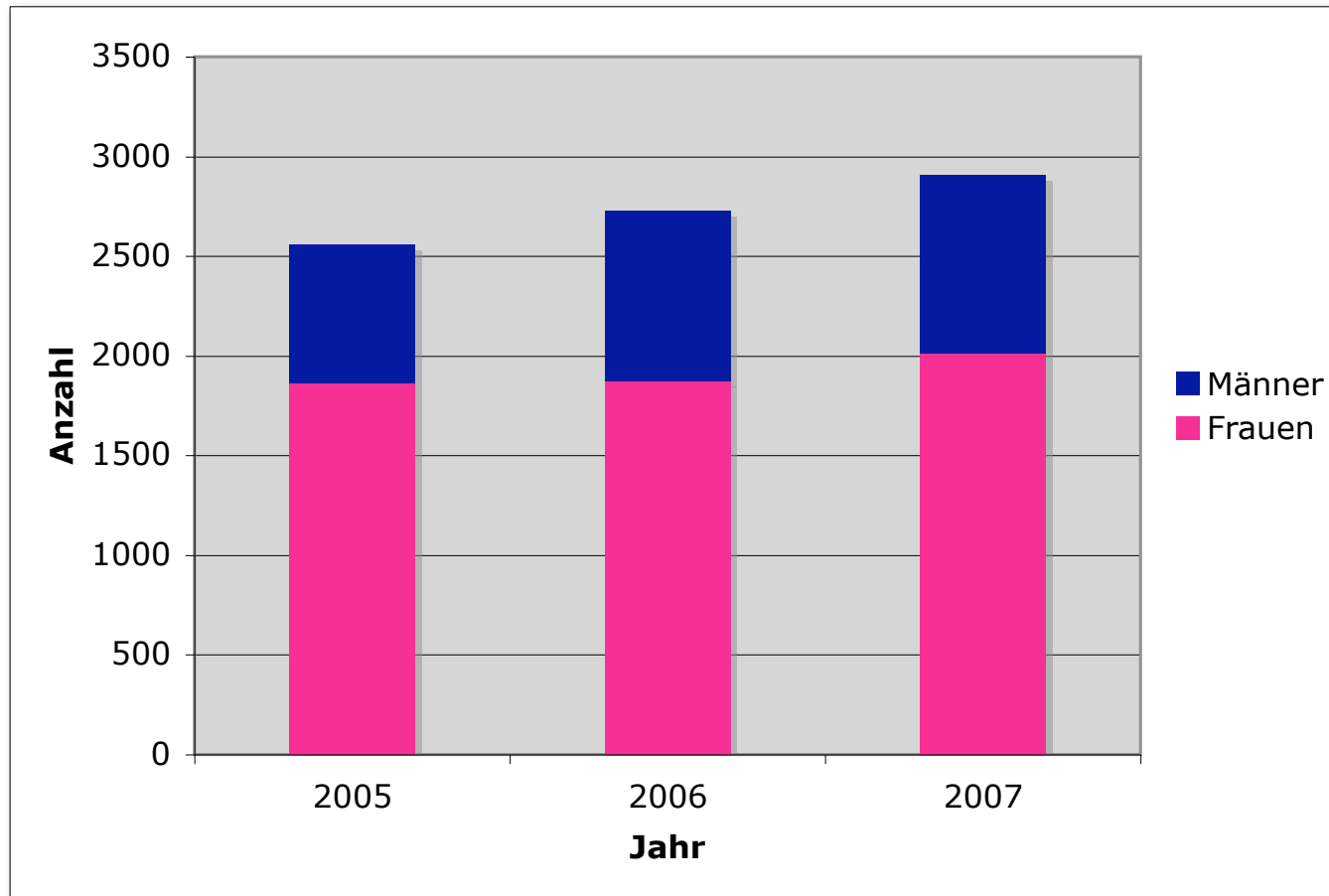
Frauenheilkunde Innsbruck

HPV assoziierte Erkrankungen

Benigne Hautwarzen	Benigne Tumoren Kopf/ Hals	Maligne Tumoren
Fußwarzen (Verrucae plantares)	Orale Papillome und Leukoplakien	Anogenitale Karzinome bzw. intraepithliale Neoplasien
Vulgärwarzen (Verrucae vulgares)	Fokale epitheliale Hyperplasie (Mb.Heck)	Buschke –Löwenstein Tumore
Fleischhauerwarzen	Larynxpapillome	Plattenepithelkarzinom bei EV
Flache Warzen (Verrucae planae juveniles)	Konjunktivale Papillome	Digitale Plattenepithelkarzinome
EV-spezifische Hautläsionen	Nasale Papillome	Larynxkarzinom
Flache Warzen von EV- Patienten		Mundhöhlenkarzinom
Hautwarzen von nierentransplantierten Patienten		Tonsillen- und Pharynxkarziom
Condylomata acuminata		Ösophaguskarzinom
		Nasenhöhlenkarzinom
		Karzinom des Auges (Konjunktiva, Augenlid, Tränensack)

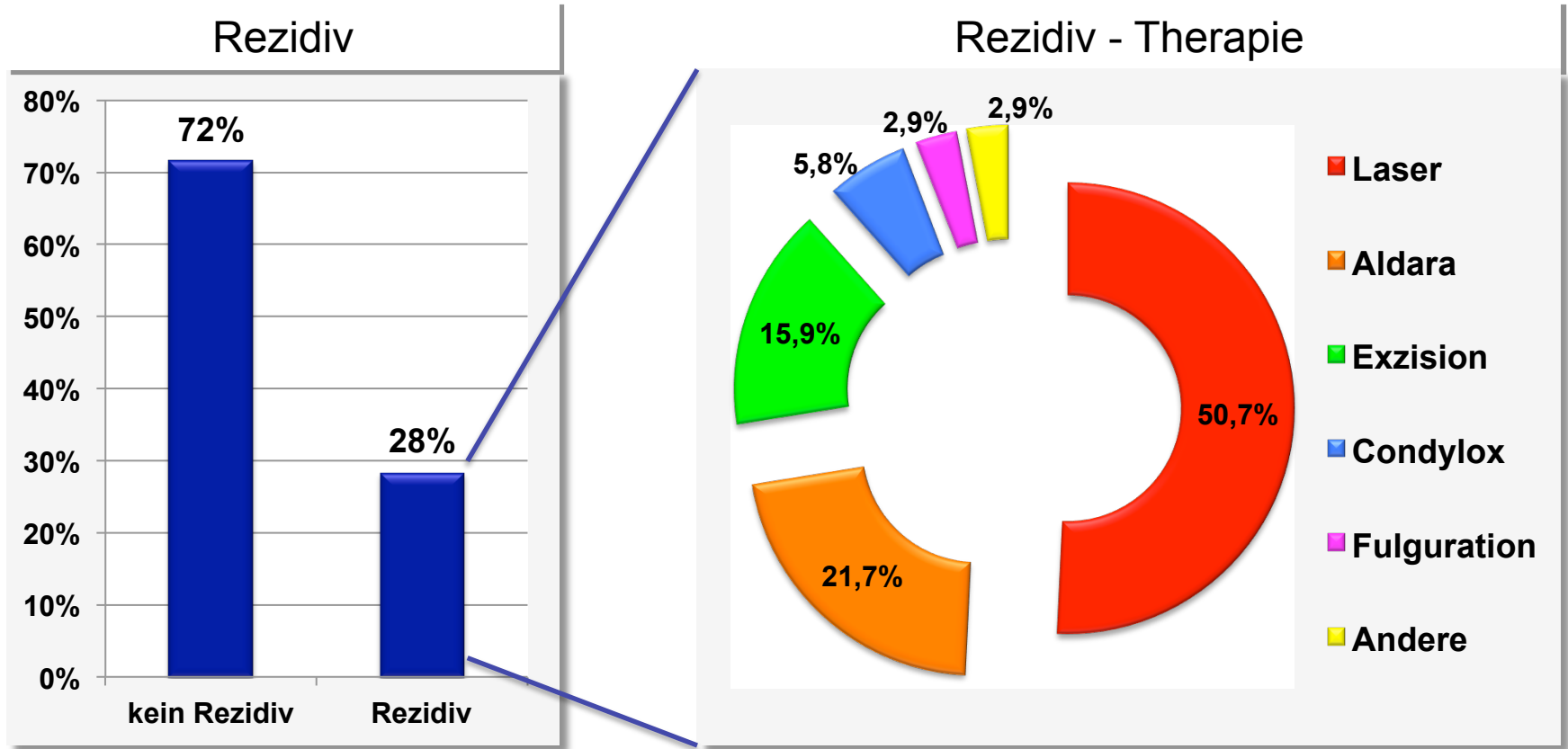
Condylome - Österreich

(stationär therapiert)



Mindestens 7500 Patientinnen mit neu diagnostizierten Condylomen pro Jahr

Rezidiv – Follow-up



Positive Zytologie



Ca. 60.000 Patientinnen mit positiver Zytologie pro Jahr



Konisation



Ca. 6.000 Konisationen pro Jahr



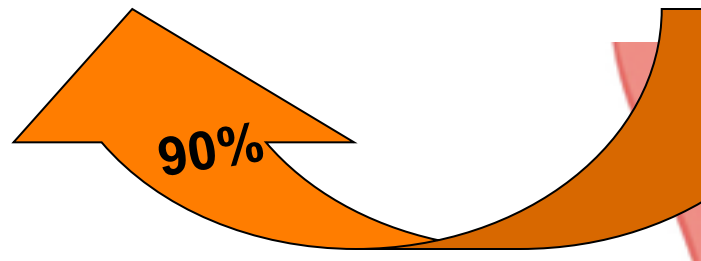
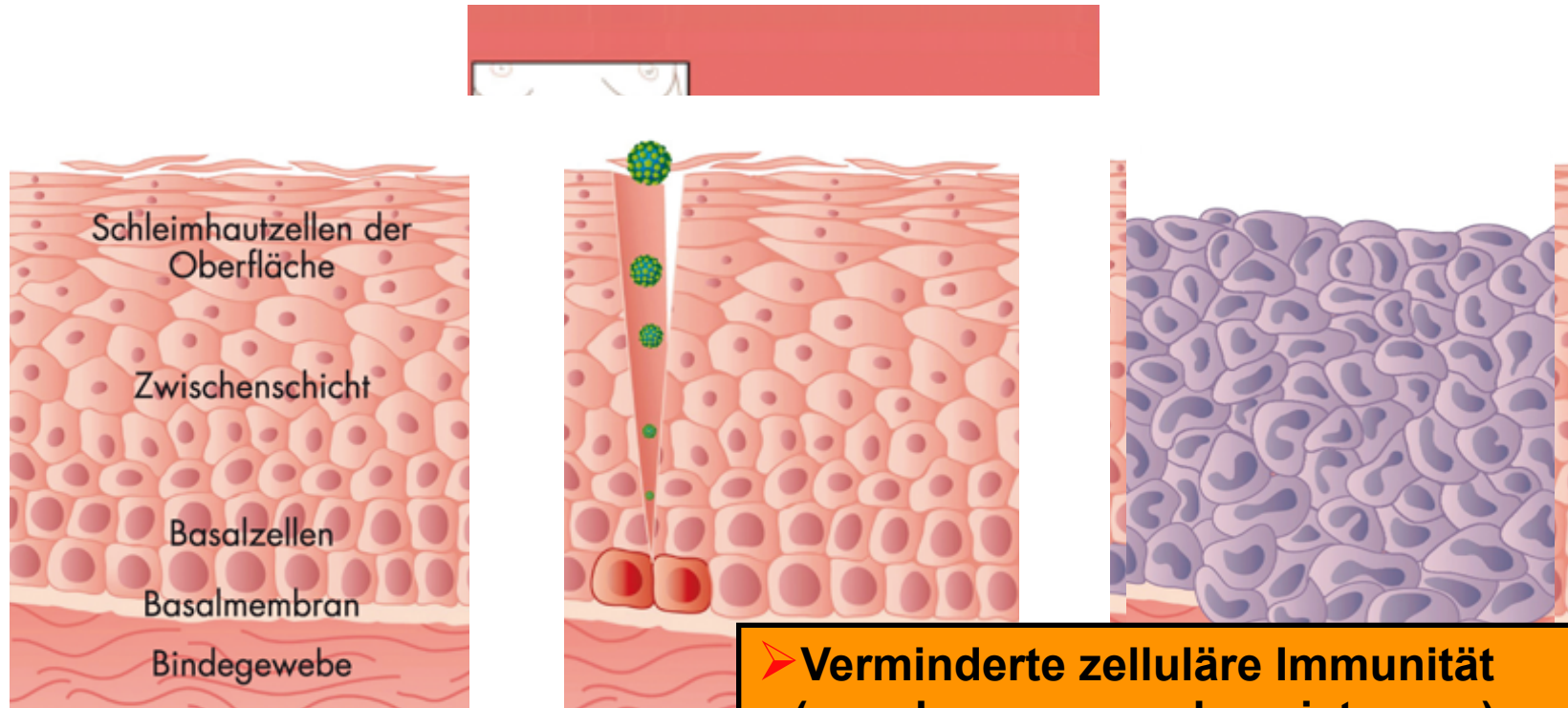
Zervixkarzinom



600 Frauen mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom pro Jahr



HPV Infektion und Tumorentwicklung



- **Verminderte zelluläre Immunität (angeboren, erworben, iatrogen)**
- **Genetische Disposition (HLA Typen)**
- **Lifestyle (Nikotin..)**
- **Hormonelle Faktoren**
- **Koinfektion (HSV, Chlamydien)**

HPV Vakzine



- Bivalent:
 - HPV 16, 18 (jeweils 20µg VLP)
- Medimmune – GSK Biologicals
- VLP Produktion: Baculovirus-System
- adjuvantiert mit AS04
 - Aluminiumhydroxid + Monophosphoryl Lipid A (MPL)
- Verabreichung: 3 Dosen (0, 1, 6 Monate) i.m.

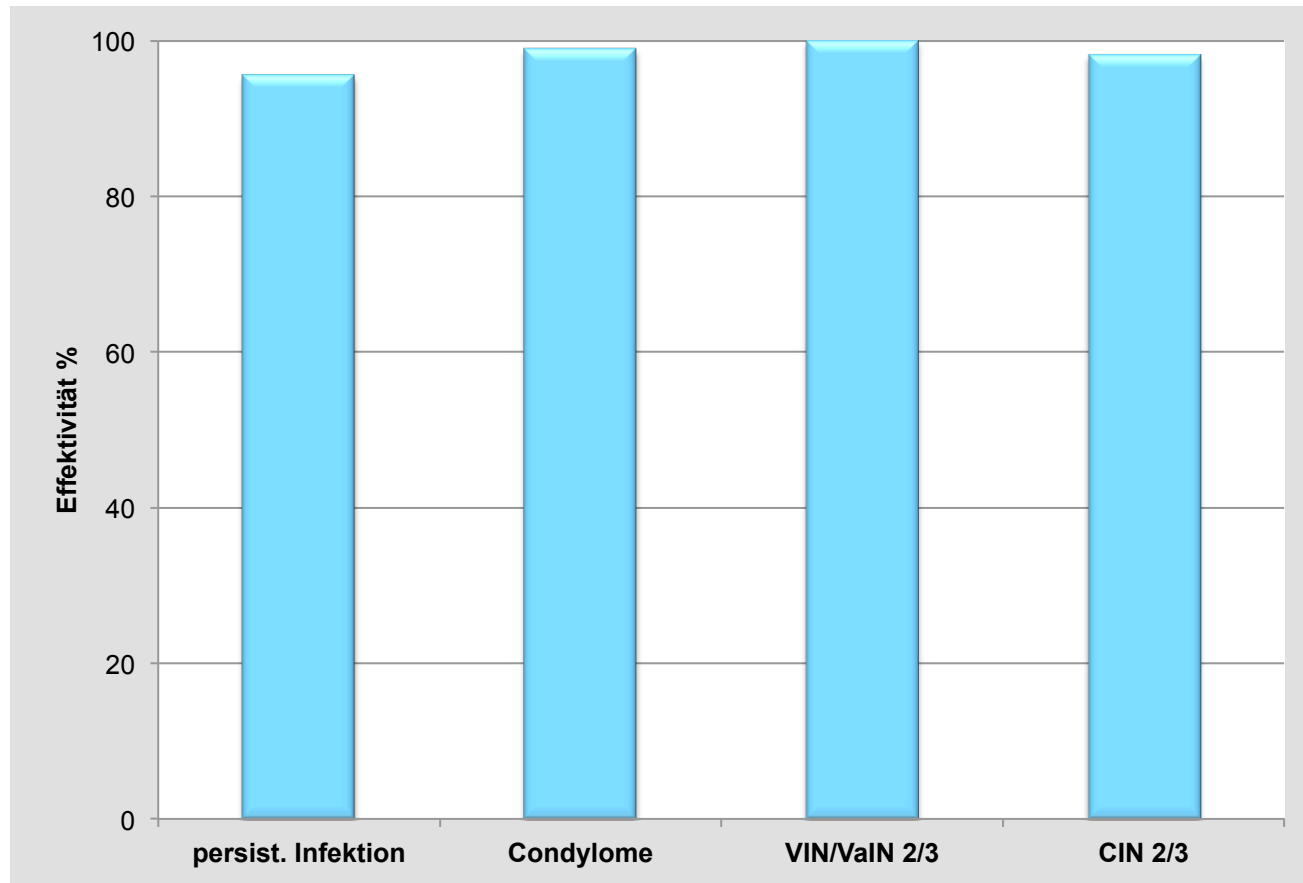


- Quadrivalent:
 - HPV 6, 11, 16, 18 (20, 40, 40, 20µg VLP)
- Sanofi Pasteur MSD
- VLP Produktion: Saccharomyces cerevisiae
- Adjuvans: Aluminiumhydroxyphosphat Sulphat
- Verabreichung: 3 Dosen (0, 2, 6 Monate) i.m.

EFFEKTIVITÄT DER HPV IMPFUNG



Effektivität - Gardasil



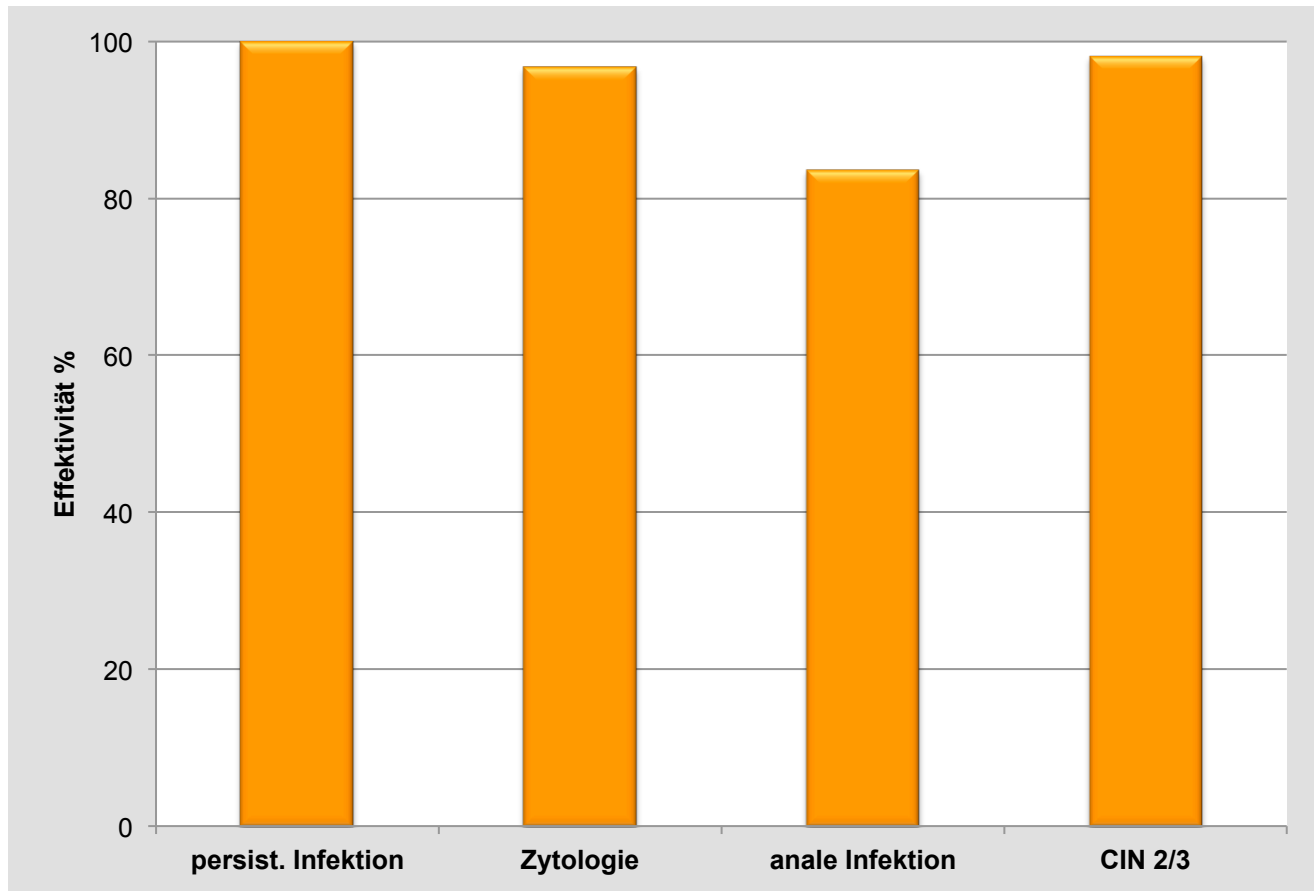
Villa L. et al.: Br J Cancer 2006
Ault K. et al.: Lancet 2007
Joura et al.: Lancet 2007
Schiller et al.: Vaccine 2012

Effektivität - Gardasil

Protection of young women against genital disease by Gardasil® in FUTURE I and II Trials.

A. Genital disease related to HPV6/11/16/18		
	% Efficacy (95% CI)	Rate reduction ^a
ATP^b		
CIN2	100 (94.7-100)	0.3
CIN3	96.8 (88.1-99.6)	0.3
AIS	100 (80.9-100)	<0.1
VIN2/3 or VaIN2/3+	100 (82.6-100)	0.1
Unrestricted susceptible		
CIN2	100 (91.9-100)	0.3
CIN3	100 (90.5-100)	0.2
AIS	100 (<0-100)	<0.1
VIN2/3 or VaIN2/3	95.4 (71.5-99.9)	<0.1
Genital warts	96.4 (91.4-98.9)	0.8
ITT		
CIN2	54.8 (40.8-65.7)	0.3
CIN3	45.1 (29.8-57.3)	0.3
AIS	60.0 (<0-87.3)	<0.1
VIN2/3 or VaIN2/3+	78.5 (55.2-90.8)	<0.1
Genital warts	79.5 (73.0-84.6)	0.8

Effektivität - Cervarix



Paavonen et al., Lancet 2009
Romanowskie et al.: Lancet 2009
Kreimer et al.: Lancet Oncol 2011
Szarewski et al. IJC 2012

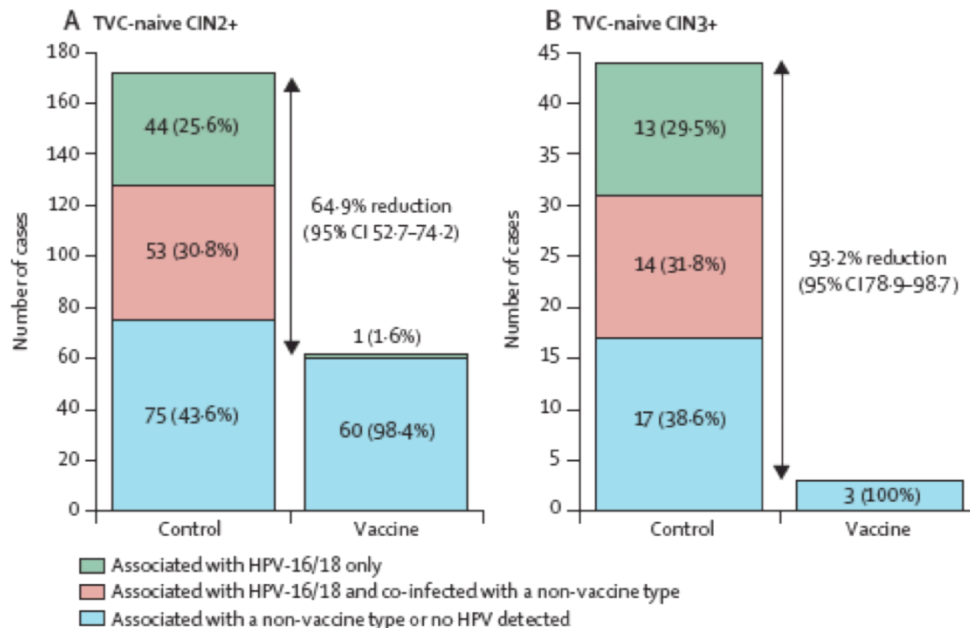


Cervarix – CIN3+

Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial



Matti Lehtinen, Jorma Paavonen, Colette M Wheeler, Unnop Jaisamrarn, Suzanne M Garland, Xavier Castellsagué, S Rachel Skinner, Dan Apter, Paulo Naud, Jorge Salmerón, Song-Nan Chow, Henry Kitchener, Júlio C Teixeira, James Hedrick, Genara Limson, Anne Szarewski, Barbara Romanowski, Fred Y Aoki, Tino F Schwarz, Willy A J Poppe, Newton S De Carvalho, Maria Juliet a V Gernar, Klaus Peters, Adrian Mindel, Philippe De Sutter, F Xavier Bosch, Marie-Pierre David, Dominique Descamps, Frank Struyf, Gary Dubin, for the HPV PATRICIA Study Group*



Effektivität:

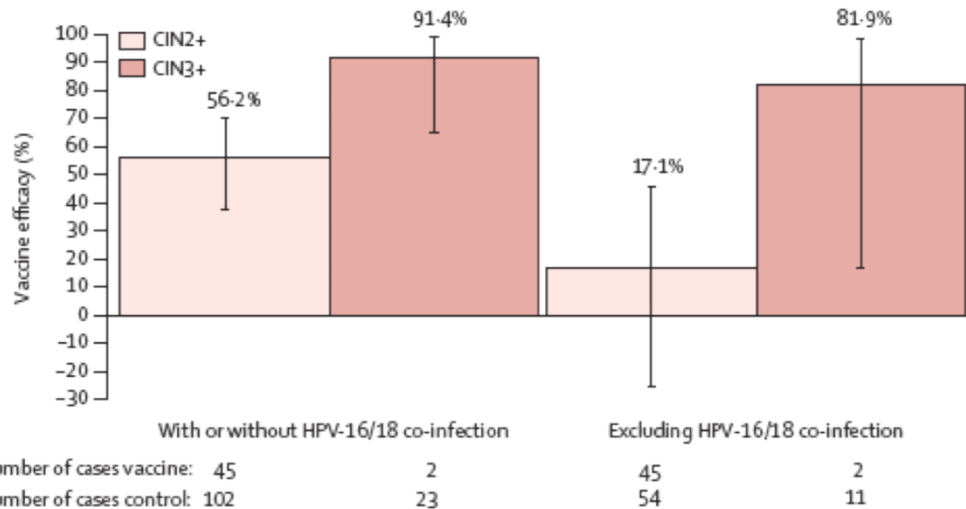
- CIN 3+ (HPV16/18): 100%
- CIN 3+ (alle HPV): 93,2%
- AIS: 100%

Cervarix – Cross-protection

Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial



*Cosette M Wheeler, Xavier Castellsagué, Suzanne M Garland, Anne Szarewski, Jorma Paavonen, Paulo Naud, Jorge Salmerón, Song-Nan Chow, Dan Apter, Henry Kitchener, Júlio C Teixeira, S Rachel Skinner, Unnop Jaisamrarn, Genara Limson, Barbara Romanowski, Fred Y Aoki, Tino F Schwarz, Willy A J Poppe, F Xavier Bosch, Diane M Harper, Warner Huh, Karin Hardt, Toufik Zahaf, Dominique Descamps, Frank Struyf, Gary Dubin, Matti Lehtinen, for the HPV PATRICIA Study Group**



Cross-protection
(TVC naïve, CIN2+):

- HPV 31: 83,6%
- HPV 33: 76,3%
- HPV 45: 100%

Cross protection

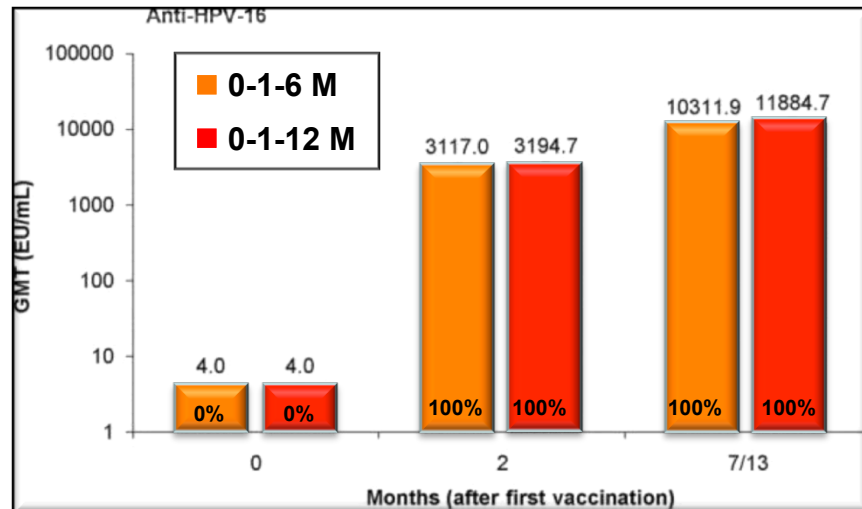
Cross-type protection against 6-month persistent infection.

	Efficacy (95% CI)		
Trial: Vaccine: Cohort: Mean Follow-up:	FUTURE I/II Gardasil® ITT-Naïve 3.6 yrs	PATRICIA Cervarix® TVC-Naïve 3.3 yrs	CVT Cervarix® ATP 4 yrs
HPV31	46.2 (15.3-66.4)	77.1 (67.2-84.4)	64.7 (42.6-78.9)
HPV33	28.7 (-45.1-65.8)	43.1 (19.3-60.2)	32.1 (-41.1-68.2)
HPV35	17.8 (-77.1-62.5)	-21.8 (-102.5-26.2)	25.0 (-40.6-60.6)
HPV52	18.4 (-20.6-45.0)	18.9 (3.2-32.2)	19.6 (-8.1-40.4)
HPV58	5.5 (-54.3-42.2)	-6.2 (-44.0-21.6)	2.8 (-48.0-36.2)
Non-Vaccine A9	21.9 (0.6-38.8)	27.6 (17.6-36.5)	NR
HPV39	NR	20.9 (-2.3-39.9)	-30.8 (-109.2-17.6)
HPV45	7.8 (-67.0-49.3)	79.0 (61.3-89.4)	73.0 (45.3-87.8)
HPV59	18.7 (-22.8-46.4)	-3.9 (-61.7-33.1)	-30.3 (-130.3-25.6)
HPV68	NR	8.9 (-18.8-30.1)	NR
Non-vaccine A7	14.8 (-19.9-39.6) ^a	22.3 (8.4-34.2)	NR
HPV51	NR	25.5 (12.0-37.0)	-56.1 (-114.3-14.2)
HPV56	NR	1.4 (-24.8-22.0)	25.8 (-12.7-51.4)
HPV66	NR	-1.5 (-29.3-20.3)	1.6 (-41.0-31.3)

Dosierung

Cervarix: 0-1-6 vs. 0-1-12 Monate

N = 804; Alter: 15 - 25 Jahre



Esposito et al. Ped Inf Dis J 2011

Cervarix: 1/2/3 Dosen

Persistierende HPV16/18 Infektion

	N	HPV16/18 Infektion %	Effektivität %
3 Dosen			80,9%
Vaccine	2957	0,85%	
Control	3010	4,4%	
2 Dosen			84,1%
Vaccine	422	0,71%	
Control	380	4,5%	
1 Dosis			100%
Vaccine	196	0,0%	
Control	188	5,3%	

Kreimer et al. JNCI 2011

FÜR WEN WIRD DIE HPV IMPFUNG EMPFOHLEN?



Impfplan 2013

Alter→ ↓ Impfung	7. Jahr	8. Jahr	9. Jahr	10. Jahr	11. Jahr	12. Jahr	13. Jahr	14. Jahr	15. Jahr
Diphtherie (dip) Tetanus (TET) Pertussis (PEA) Poliomyelitis (IPV)	4-fach						(3-fach)		
Hepatitis B (HBV)	Grundimmunisierung (0/1/6 Monate) oder Auffrischung								
Mumps Masern (MMR) Röteln	(MMR Nachholen bei Ungeimpften)								
Humane Papillomviren (HPV)			3 x HPV (Erste Impfung ab dem 9. Lebensjahr)						
Varizellen (VZV)			2 x VZV (wenn nicht bereits 2x geimpft oder Erkrankung durchgemacht)						
FSME				FSME					FSME
Meningokokken (MEC4)						MEC4			

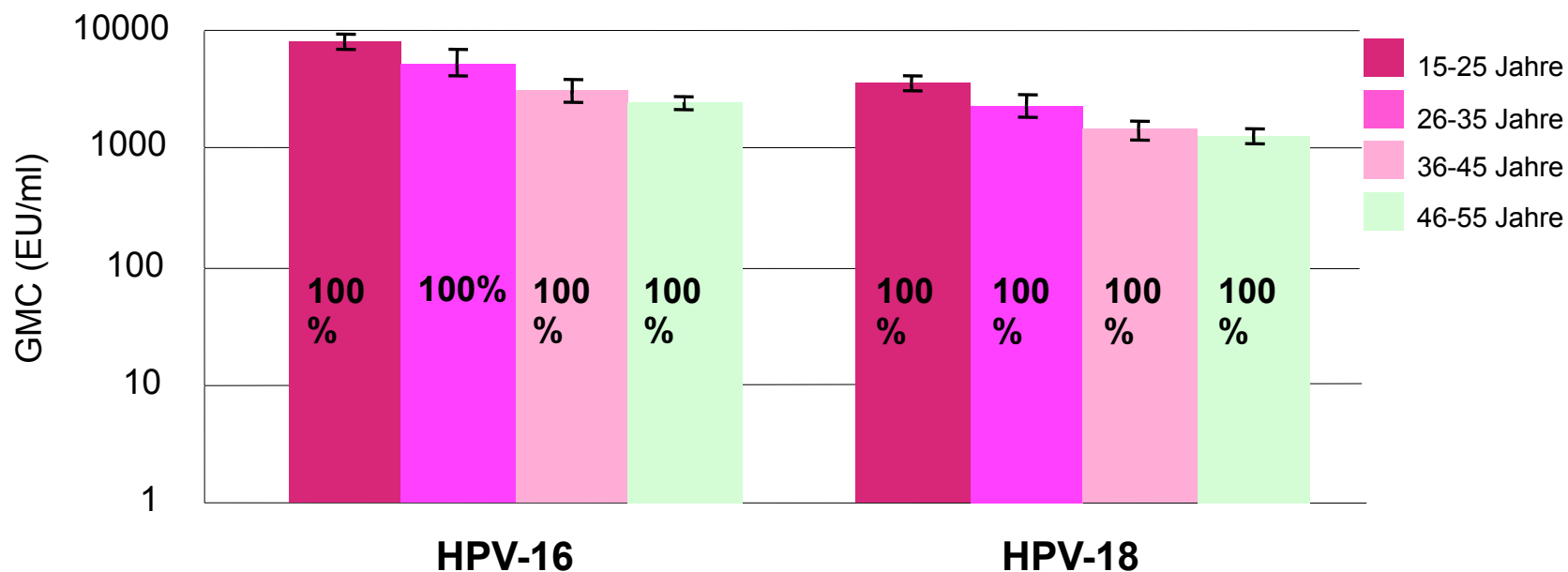
Tabelle 4: Impfkalender aller empfohlenen Impfungen für Schulkinder

Kostenfrei
 Nicht kostenfrei

HPV IMPFUNG FÜR „ÄLTERE“ FRAUEN (> 26. LEBENSJAHR)?



Cervarix® : 26. - 55. Lebensjahr



Gardasil: Effektivität 24. - 45. Lebensjahr

- 3819 Frauen (24 - 45 Jahre)
 - Keine Konisation in der Anamnese
 - Keine HPV bedingte Zervixerkrankung
 - Keine Genitalwarzen
- Endpunkte:
 - Persistierende Infektion
 - CIN, VIN, Condylome
- Mittlere Nachbeobachtungszeit: 4 Jahre

Gardasil: Effektivität 24. - 45. Lebensjahr

Gruppe	Effektivität (HPV 6,11,16,18)
Per-protocol population	
HPV 6/11/16/18 DNA negativ HPV 6/11/16/18 Serologie negativ HPV 6/11/16/18 DNA negativ bis Monat 7 Alle 3 Dosen innerhalb von 1 Jahr Keine Protokollverletzungen	PI, CIN, EGL: 88,7% CIN 2+: 83,3%
Seropositiv and PCR-negativ population	
HPV 6/11/16/18 DNA negativ HPV 6/11/16/18 Serologie positiv	PI, CIN, EGL: 66,9% CIN 2+: -
Intention-to-treat population	
Gesamte Studienpopulation auch HPV DNA u/o Serologie positiv u/o Protokollverletzungen	PI, CIN, EGL: 47,2% CIN 2+: 22,4%

PI = persistent infection *EGLs include external genital warts, VIN and VaIN*

Impfplan 2013

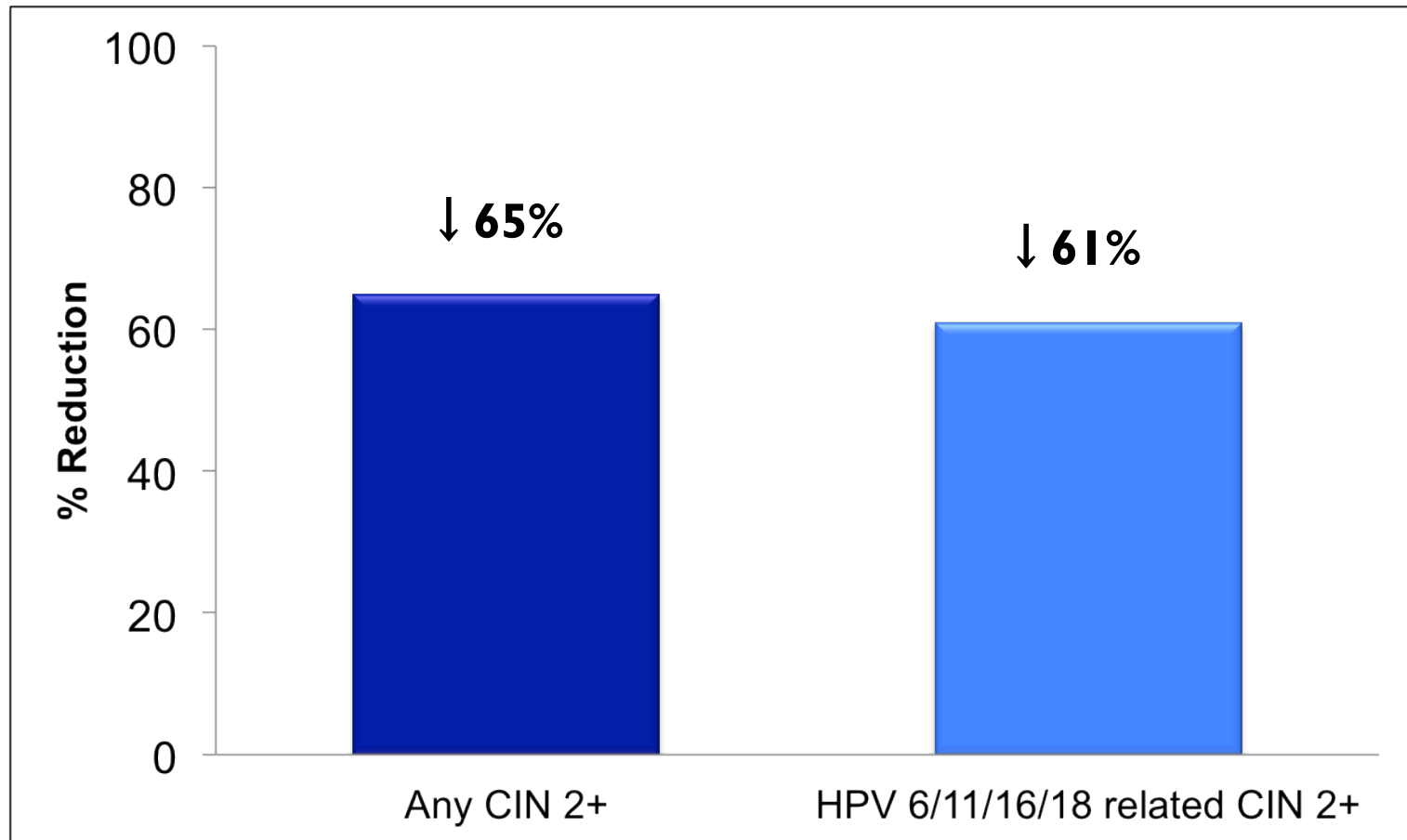
Alter→ ↓Impfung	18.-20. Jahr	30. Jahr	40 Jahr	50. Jahr	60. Jahr	65. Jahr	70. Jahr	75. Jahr	80. Jahr usw.
Diphtherie (dip) Tetanus (TET) Pertussis (PEA) [Poliomyelitis (IPV)]¹	3-/4- fach	3-/4- fach	3-/4- fach	3-/4- fach	3-/4- fach	3-/4- fach	3-/4- fach	3-/4- fach	3-/4- fach
Humane Papillomviren (HPV)	gegebenenfalls nachholen								
Mumps Masern (MMR) Röteln	gegebenenfalls nachholen			1 x bei Risikofaktoren					
FSME	alle 5 Jahre auffrischen					alle 3 Jahre auffrischen			
Pneumokokken (PNC)²				1x PNC					
Zoster (ZV)³				1 x ZV					
Influenza (IV)				jährlich impfen					

Tabelle 5: Impfkalender aller empfohlenen Impfungen für Erwachsene

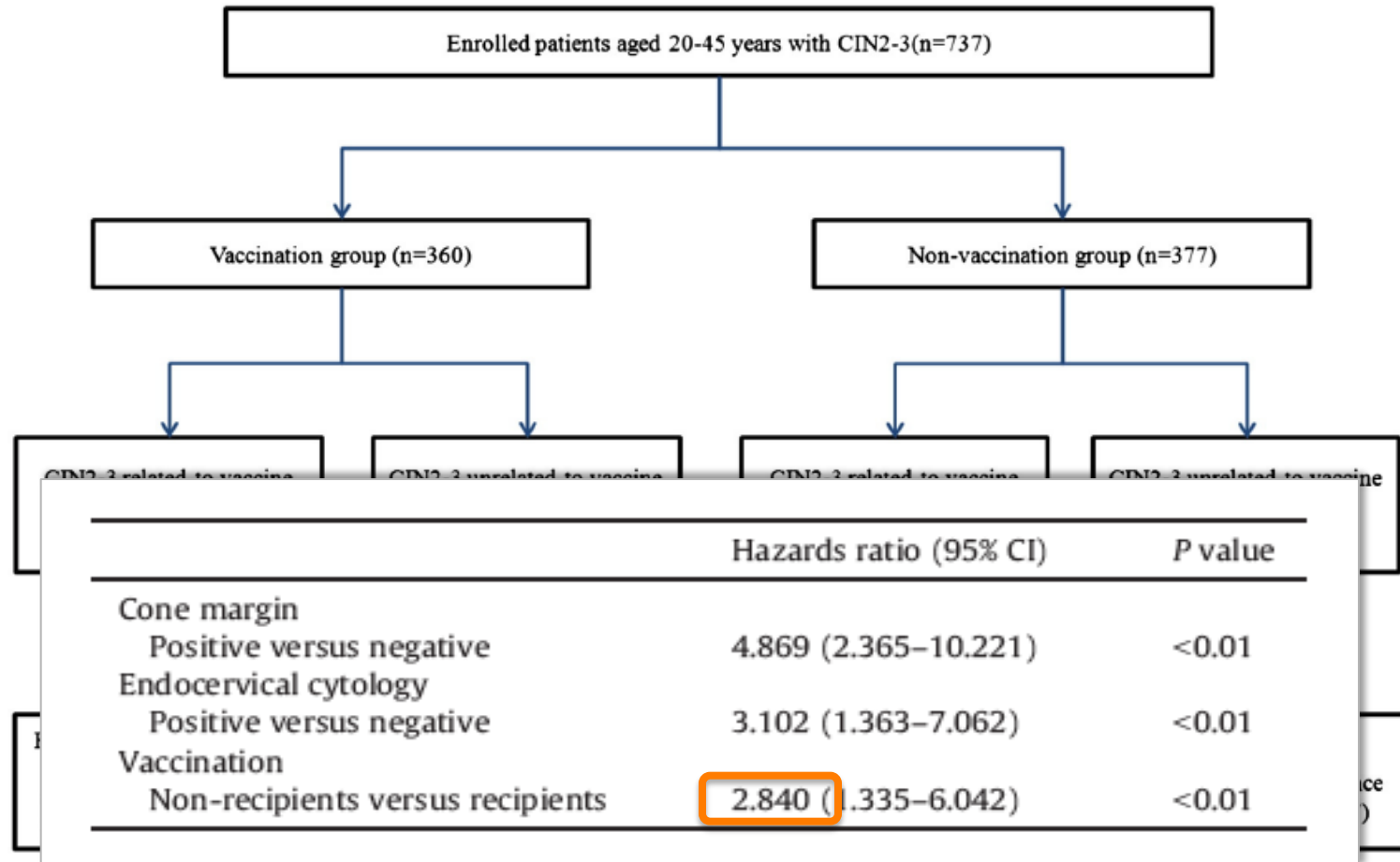
HPV IMPFUNG NACH HPV-ASSOZIIERTER ERKRANKUNG?



Reduktion neuer cervikaler Erkrankung nach Konisation (**Gardasil** vs Plazebo)

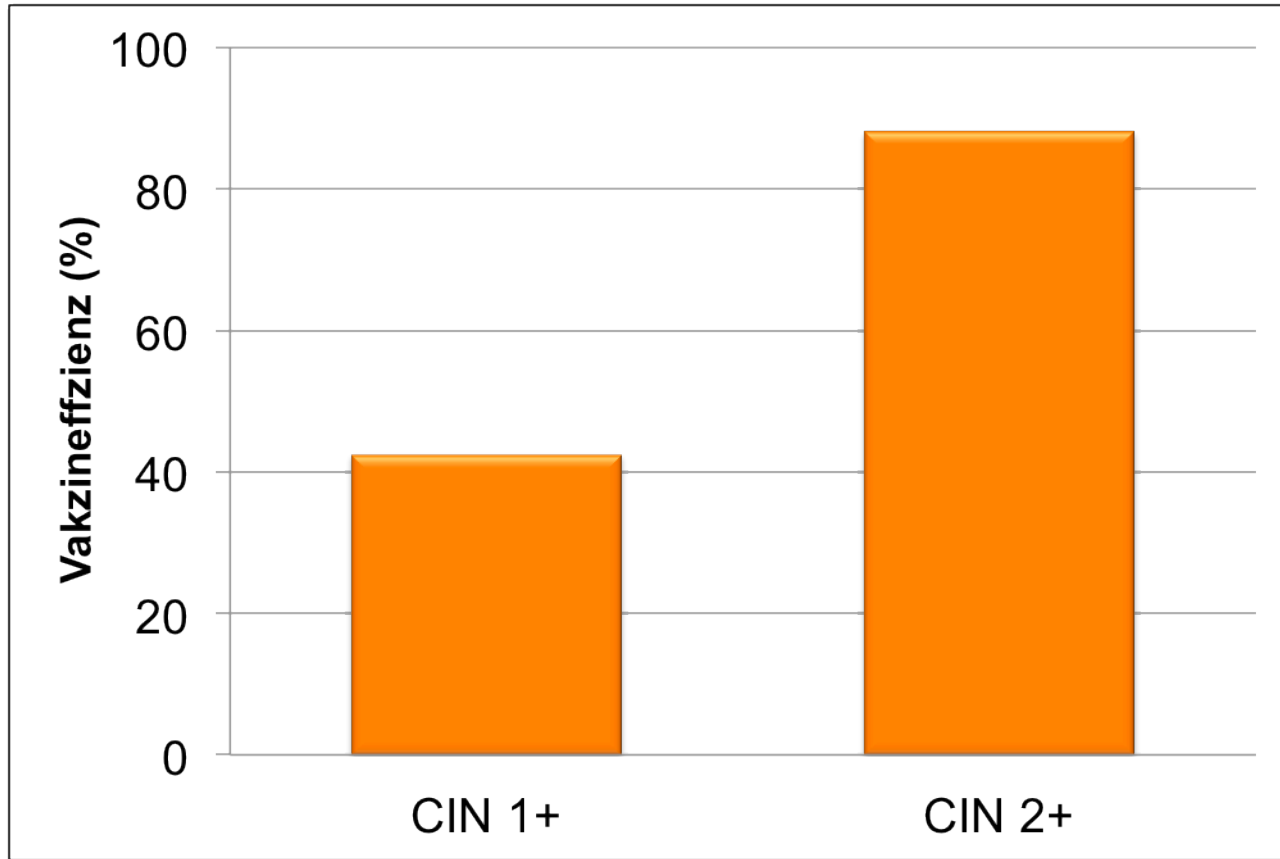


HPV-Impfung nach Konisation

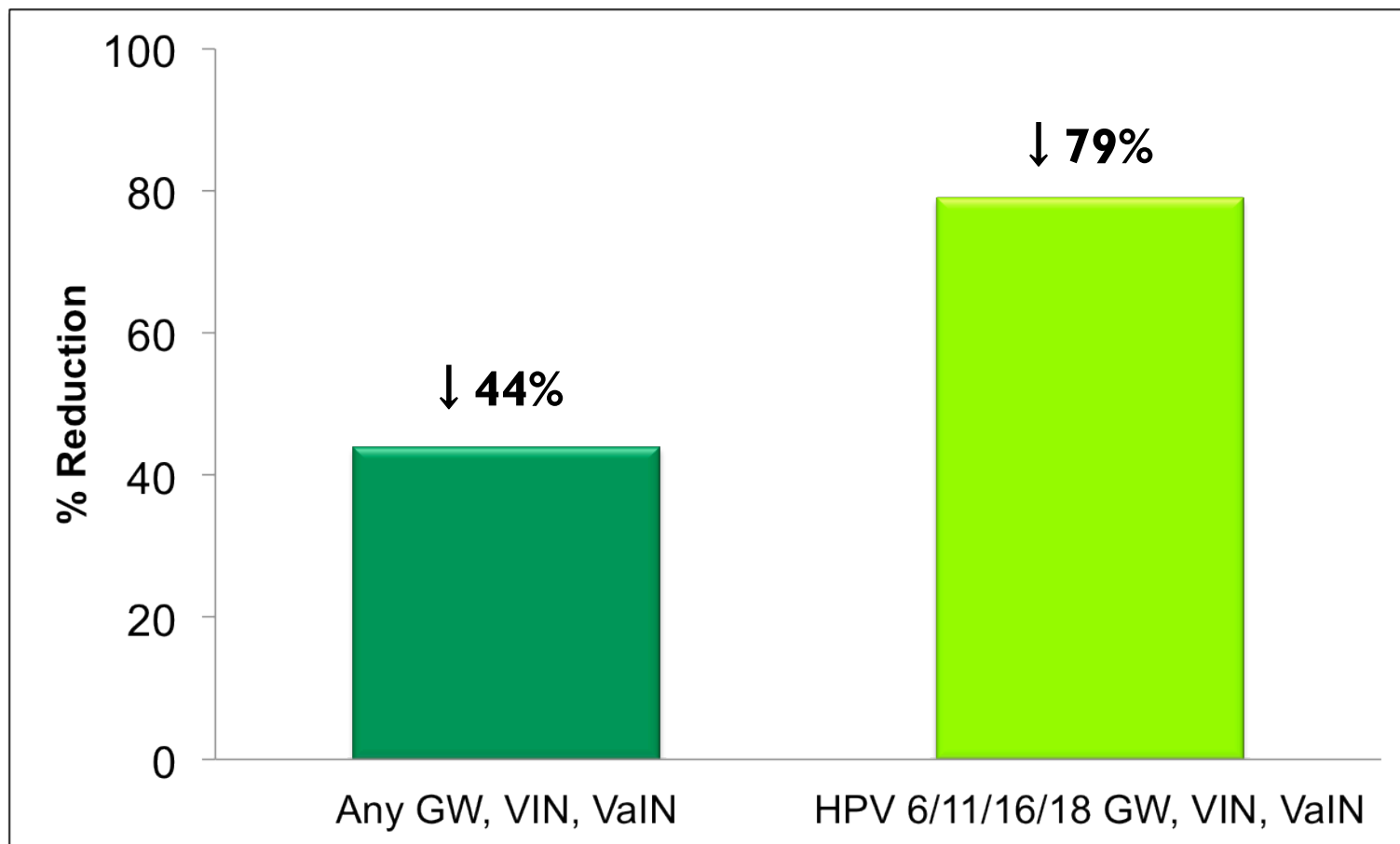


HPV-Impfung: 1 Woche nach Konisation
Follow up: 24 Monate

Reduktion neuer cervikaler Erkrankung nach Konisation (Cervarix vs Plazebo)



Reduktion neuer vulvärer Erkrankungen nach Behandlung (Gardasil vs. Plazebo)



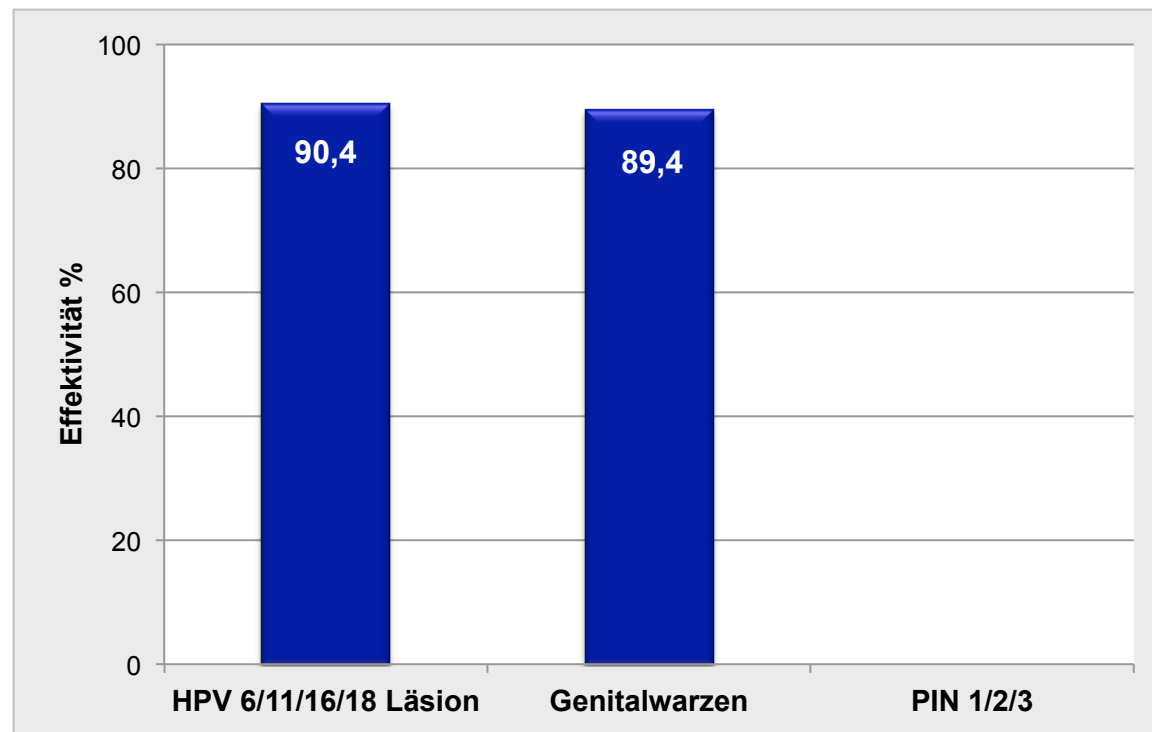
MÄNNER



Gardasil Effektivität - Männer

- N = 2805
- Alter: 16-26
- Follow-up: 2,9 Jahre (MW)

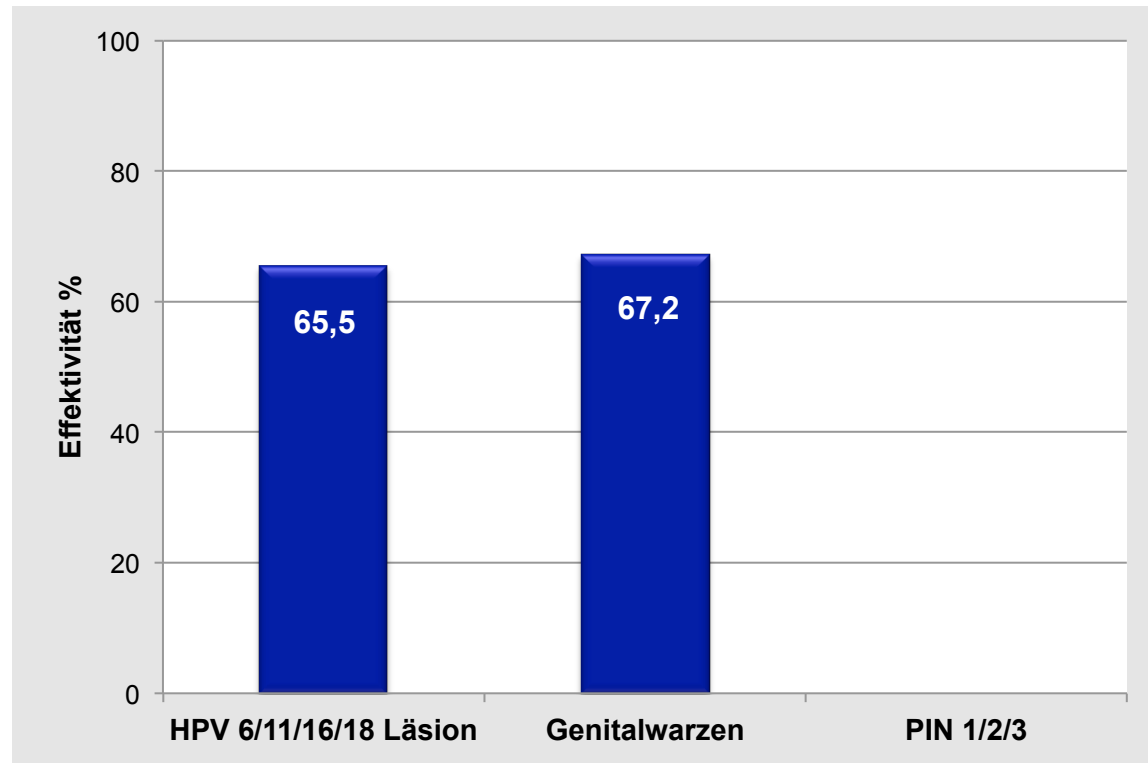
- **Per Protocol Population**
 - Alle 3 Dosen
 - HPV negativ (Serologie/PCR)



Gardasil Effektivität - Männer

- N = 4055
- Alter: 16-26
- Follow-up: 2,9 Jahre (MW)

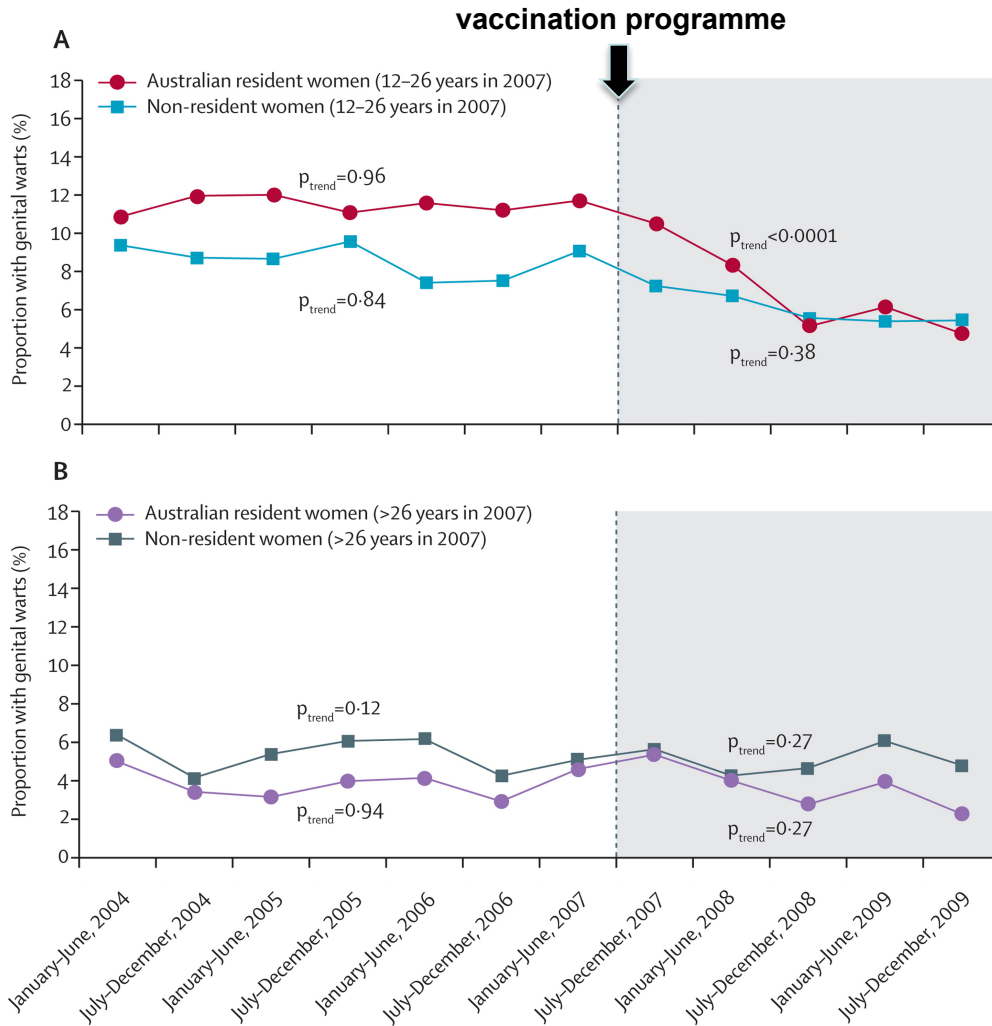
- **Intention to Treat Population**
 - Ein oder mehrere Dosen
 - Ev. HPV positiv (Serologie/PCR)



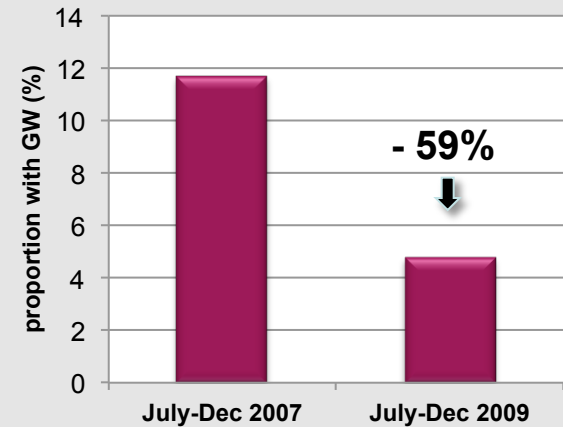
WIRKSAMKEIT DER HPV IMPFUNG IM REALEN LEBEN?



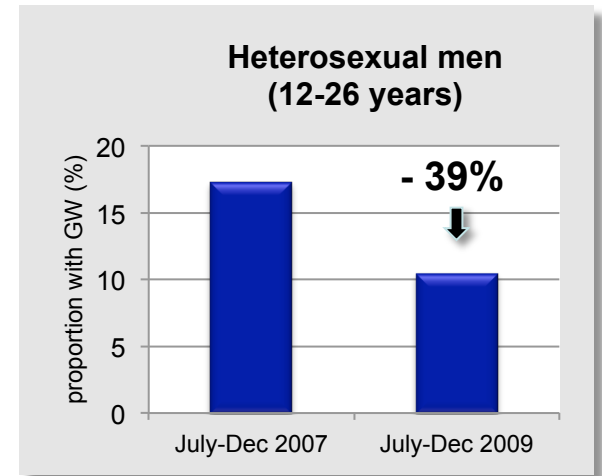
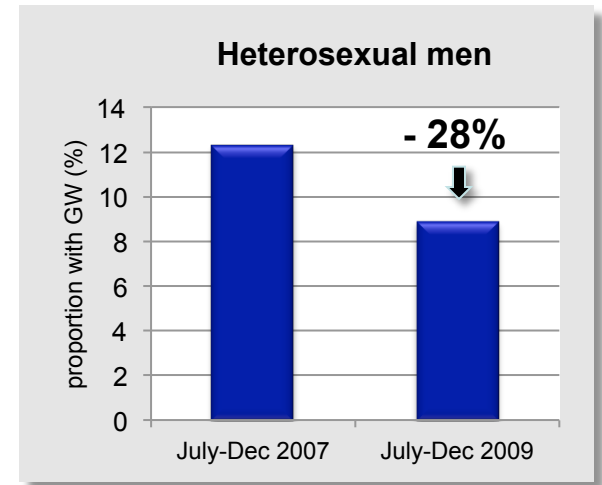
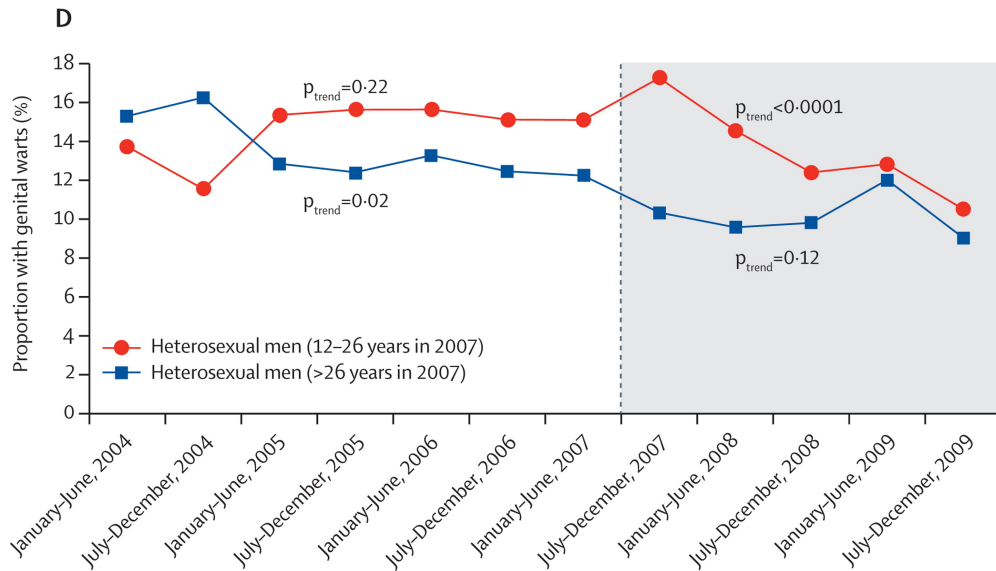
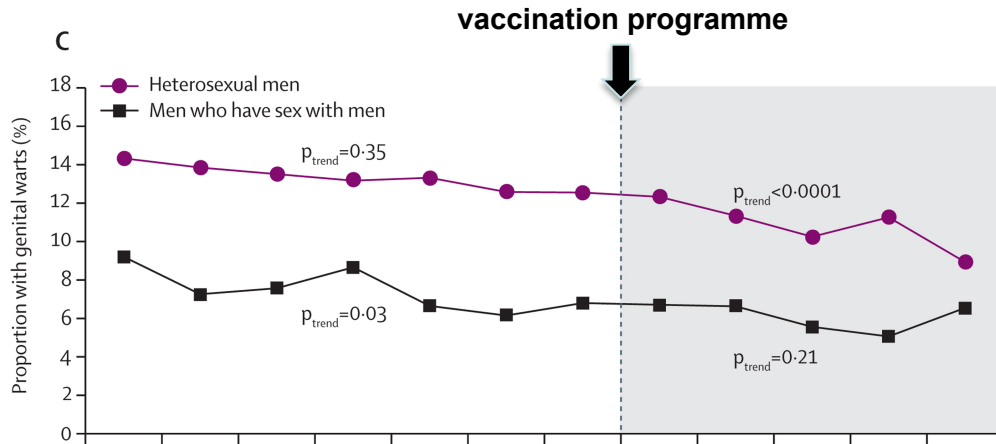
Effekt der HPV Impfung auf die Condylom Inzidenz



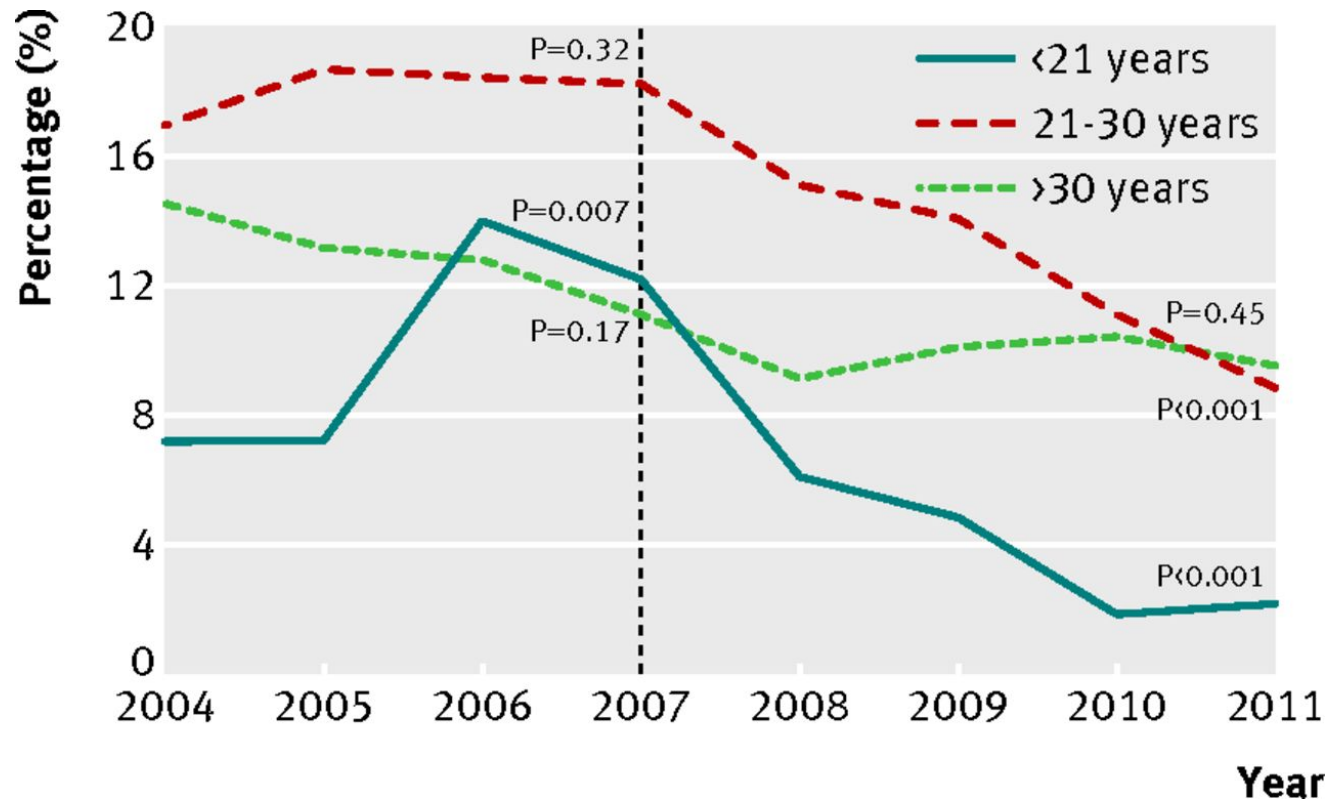
Resident women < 26 years



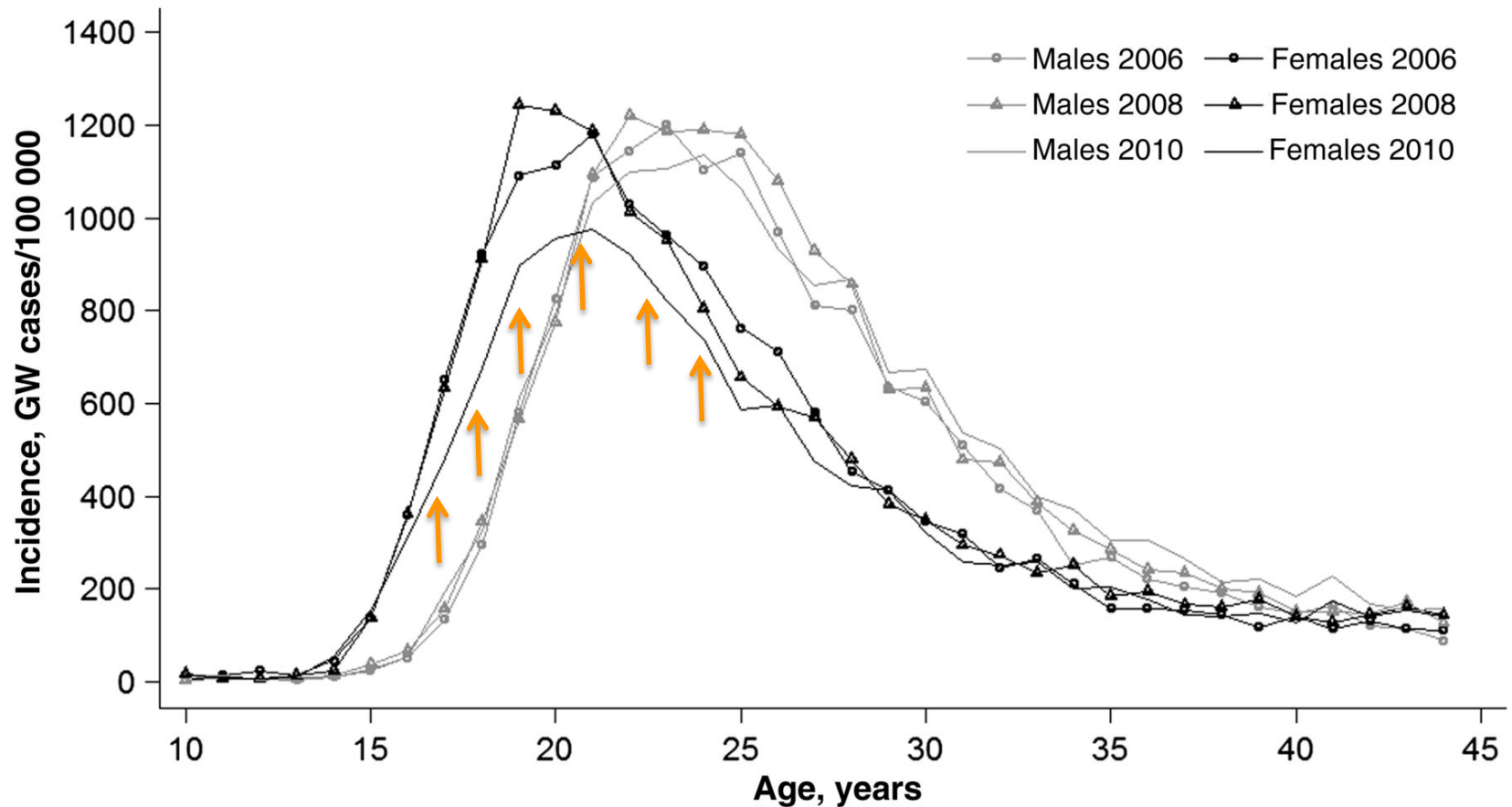
Effekt der HPV Impfung auf die Condylom Inzidenz



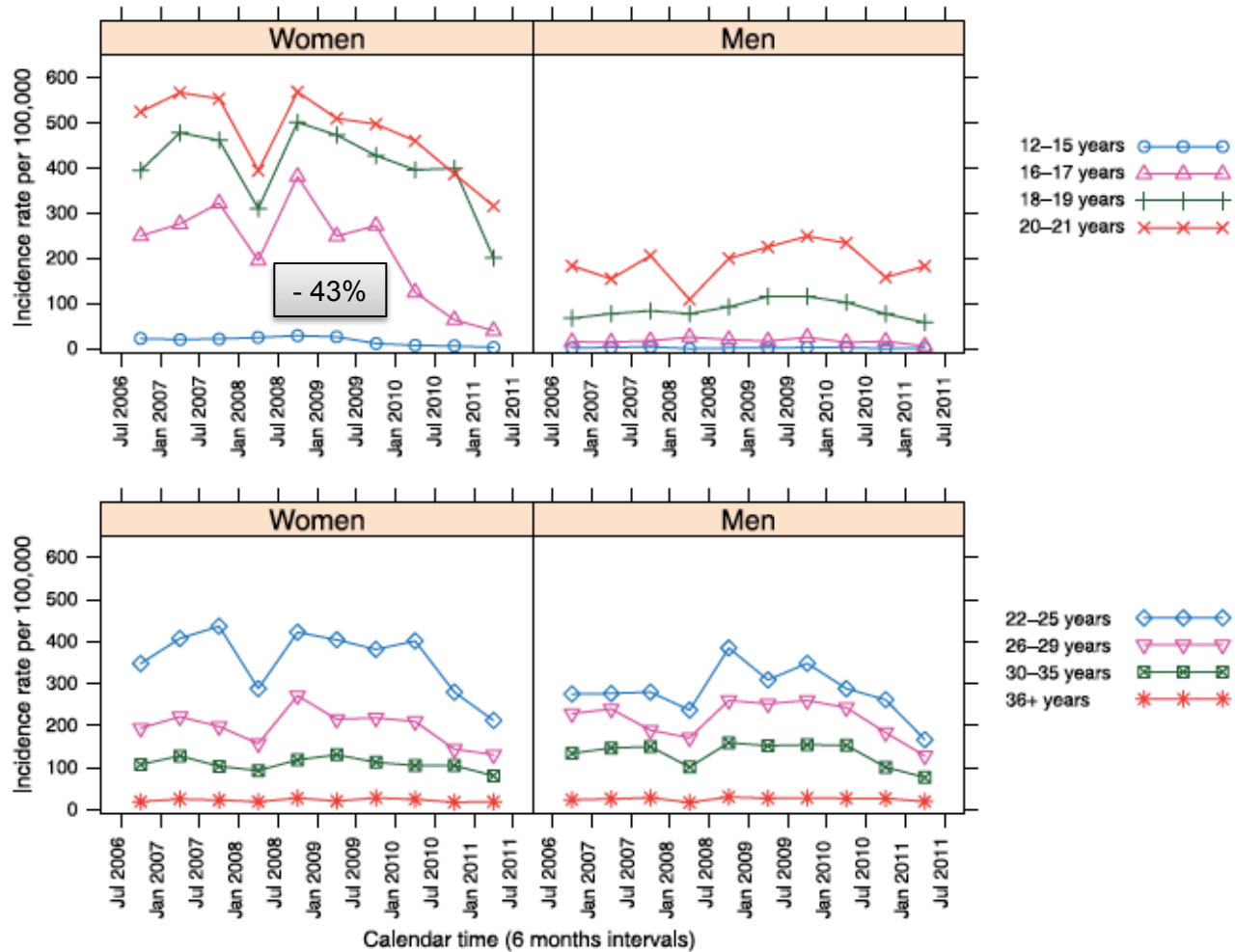
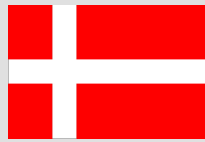
Effekt der HPV Impfung auf die Condylom Inzidenz



Age-specific incidence rates of genital warts, by sex and calendar year.



Effekt der HPV Impfung auf die Condylom Inzidenz





♦ Population:

- 55.193 Frauen (16 - 20 Jahre)
- Davon 13.117 geimpft (qHPV Vakzin)

♦ 435 Fälle von Genitalwarzen beobachtet

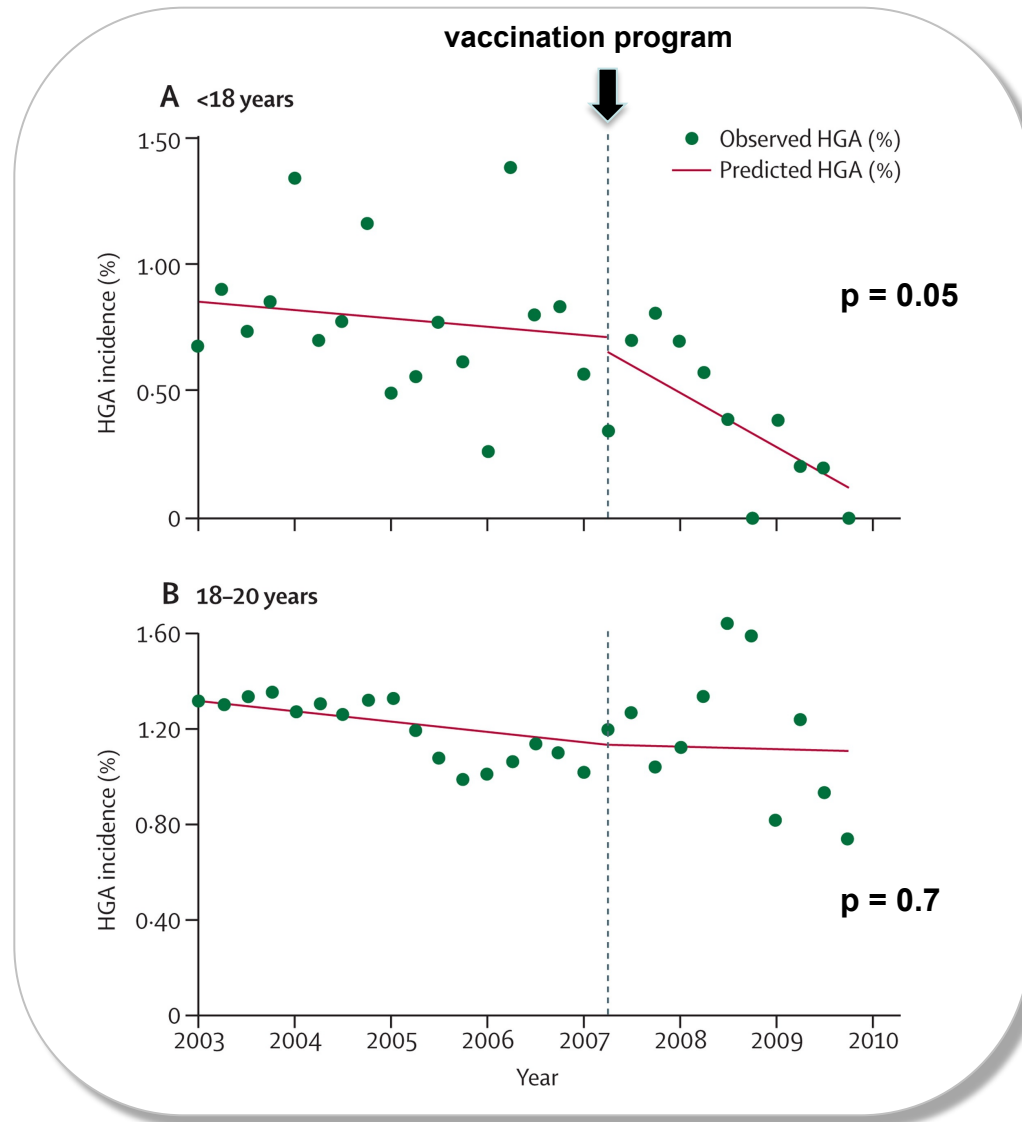
- 423 bei nicht geimpften Frauen
- 12 bei geimpften Frauen

	Vaccinated	Non vaccinated	P value
Cumulative incidence estimates for genital warts	0.12	0.93	$P < 0.0001$

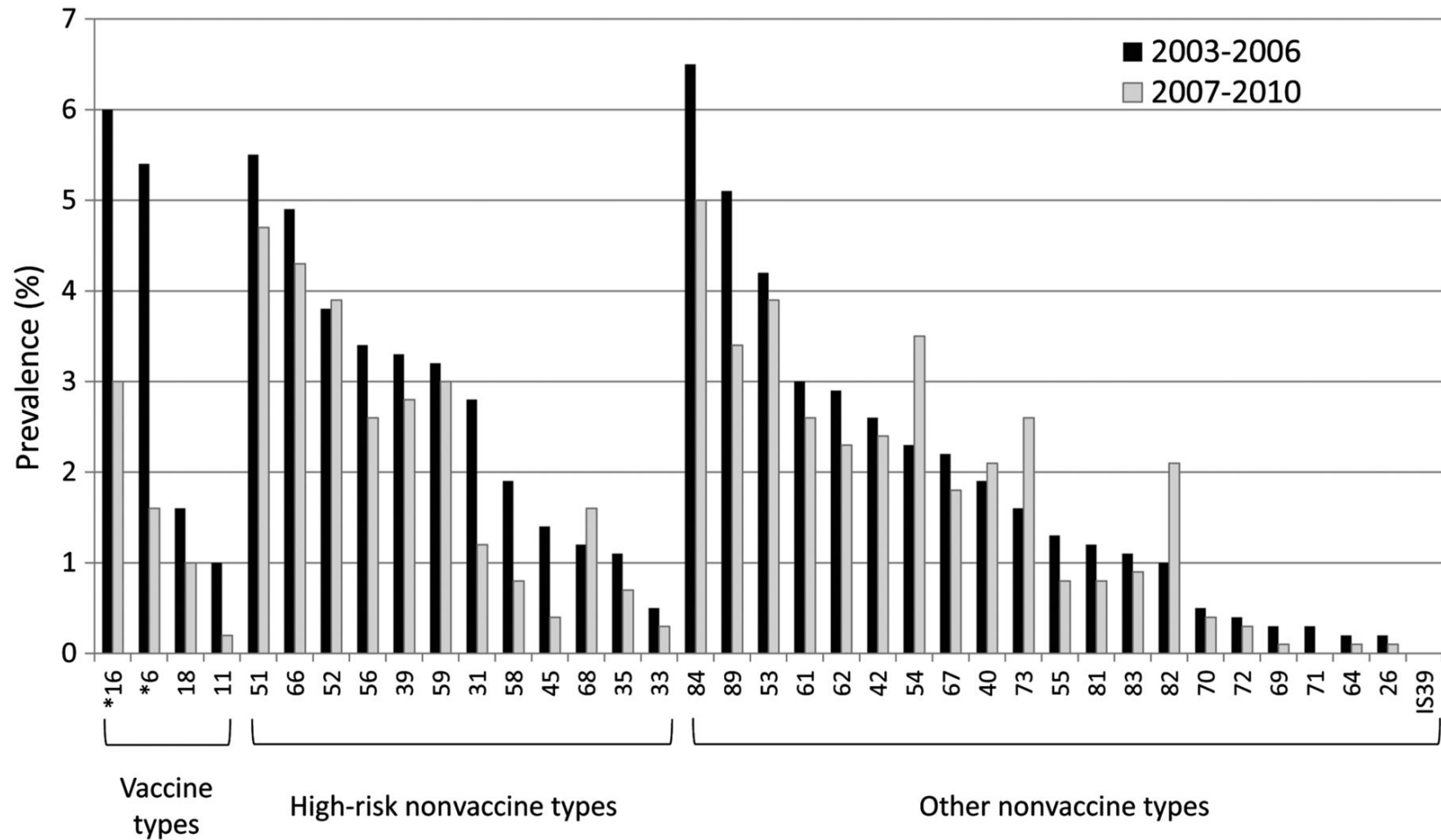
Non vaccinated females aged 16 to 20 years were at **8 times more risk** of getting genital warts than vaccinated females.

qHPV = quadrivalent HPV.

Effekt der HPV Impfung auf die CIN 2/3 Inzidenz



Prevalence of individual human papillomavirus (HPV) types among females aged 14–19 years, 2003–2006 and 2007–2010.



The Journal of
Infectious Diseases

SICHERHEIT



Sicherheitsanalysen

Zulassungsstudien

Beobachtungsstudien nach Markteinführung

Behördliche Meldesysteme

Sicherheit - Studien

Lu et al. *BMC Infectious Diseases* 2011, **11**:13
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/13>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis

Beibei Lu¹, Ambuj Kumar², Xavier Castellsagué³, Anna R Giuliano^{1*}

◆ Phase III Studien

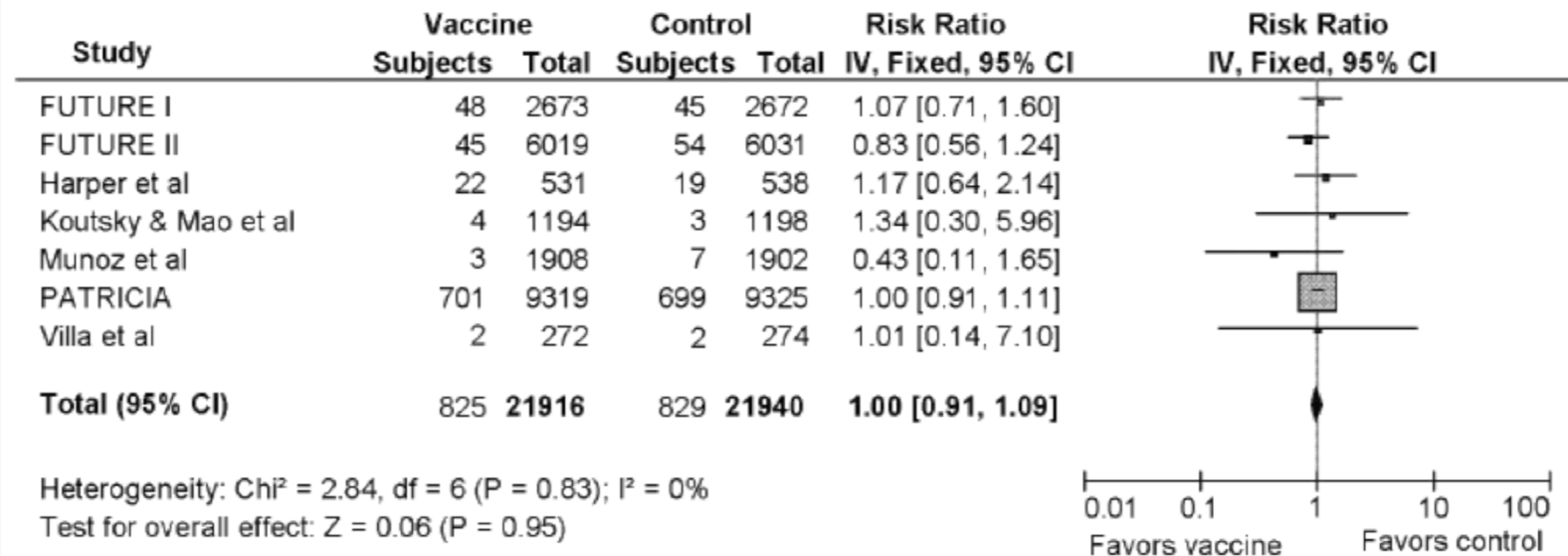
- FUTURE I
- FUTURE II
- PATRIACIA
- Koutsky et al.
- Harper et al.
- Munoz et al.
- Villa et al.

◆ N = 21 916



Sicherheit - Studien

A. Serious adverse events



Population:

- Kaiser Permanente (Versicherung)
- 189.600 Mädchen/Frauen (9 - 26 Jahre)
- Follow up: 60 Tage

◆ Synkope (am Tag der Impfung)

- RR (95%CI): 6.0 (3.91-9.21)

◆ Lokale Hautinfektion (bis 2 Wochen nach Impfung)

- RR (95%CI): 1.80 (1.31-2.42)

◆ Keine Assoziation/Häufung von anderen Diagnosen

Sicherheit – behördliche Meldesysteme

GModel

JVAC97941-13

ARTICLE IN PRESS

Vaccine xxx (2009) xxx–xxx

40112



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Review

Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: A review of the international experience so far

Theodoros Agorastos^{a,*}, Konstantinos Chatzigeorgiou^a,
Julia M.L. Brotherton^{b,c,d}, Suzanne M. Garland^{d,e}

^a 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Papageorgiou General Hospital, Ring Road – Nea Efkarpia, 56403 Thessaloniki, Greece

^b Victorian Cytology Service, East Melbourne, Victoria, Australia

^c National Centre for Immunisation Research and Surveillance, The Children's Hospital at Westmead and University of Sydney, NSW, Australia

^d Department of Microbiology and Infectious Diseases, The Royal Women's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

^e Department of Obstetrics and Gynecology, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

Sicherheit – behördliche Meldesysteme

- Studiendaten: 60.000 Probandinnen
- Verimpfte Dosen: > 50 Millionen
 - WHO
 - CDC (USA)
 - PHAC (Kanada)
 - TGA (Australien)
 - EMEA (Europa)
 - AFSSAPS (Frankreich)
 - Paul-Ehrlich Institut (Deutschland)
 - MHRA (United Kingdom)

Sicherheit – behördliche Meldesysteme

CModel
JVAC97941-13

ARTICLE IN PRESS

Vaccine xxx (2009) xxx–xxx

40112



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Review

Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: A review of the international experience so far

Theodoros Agorastos^{a,*}, Konstantinos Chatzigeorgiou^a,
Julia M.L. Brotherton^{b,c,d}, Suzanne M. Garland^{d,e}

^a 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Papageorgiou General Hospital, Ring Road – Nea Efkarpia, 56403 Thessaloniki, Greece

^b Victorian Cytology Service, East Melbourne, Victoria, Australia

^c National Centre for Immunisation Research and Surveillance, The Children's Hospital at Westmead and University of Sydney, NSW, Australia

^d Department of Microbiology and Infectious Diseases, The Royal Women's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

^e Department of Obstetrics and Gynecology, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Article history:

Received 10 June 2009

Received in revised form 10 July 2009

Accepted 22 September 2009

Available online xxx

Keywords:

Human papillomavirus vaccines

Immunisation

Safety

Adverse events

Cervical cancer

...both HPV vaccines are safe, effective and of great importance for women's health. Ongoing monitoring is required to maintain confidence in safety of the vaccine.

Despite the advent of the Papanicolaou smear test almost 50 years ago, cervical cancer remains the second most common malignant disease in women and the leading cause of cancer death in developing countries. Two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines have recently become available and are greeted with enthusiasm internationally, as an emerging primary prevention strategy against cervical cancer. Prior to licensure the vaccines were trialed in over 60,000 women and assessed as safe, within the constraints of rare events. Once licensure is granted, as vaccination programs are undertaken. We reviewed published post-licensure surveillance data, as at January 2009, and concur with international advisory bodies that both HPV vaccines are safe, effective and of great importance for women's health. Ongoing monitoring is required to maintain confidence in the safety of the vaccines.

© 2009 Published by Elsevier Ltd.

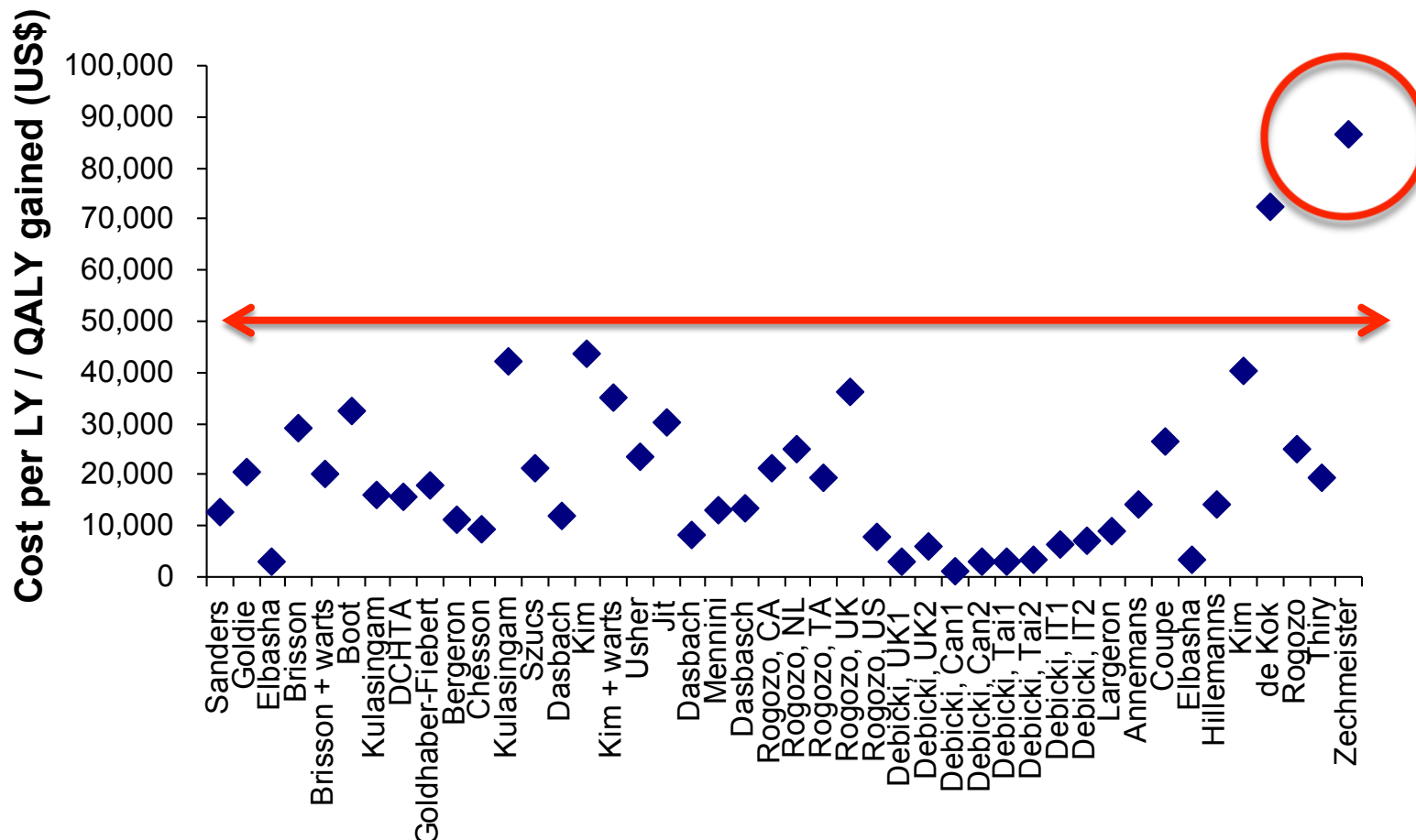


Frauenheilkunde Innsbruck

KOSTENEFFEKTIVITÄT

Cost-effectiveness of vaccinating girls

Cost-effectiveness of pre-adolescent vaccination of girls vs current screening (developed countries, life-long)



European coverage rates

Country	Coverage	Financing	Delivery
Portugal	84	HA	PH
UK	80	HA	SHS
Denmark	79	HA	PH
Italy	65	HA	PH
Spain	64	HA	PH/SHS
Norway	63	HA	SHS
Netherlands	58	HA	PH
Slovenia	55	HA	SHS
Germany	30	HA	Private
France	24	65%HA	Private
Austria	2	Patient	Private

Zusammenfassung

- HPV-Impfung hoch effektiv
 - HPV assoziierte Erkrankungen
 - Kreuzprotektion
- Wer soll geimpft werden
 - Österreichischer Impfplan
 - Mädchen und Buben ab dem 9. Lebensjahr
 - Frauen und Männer bis zum 26. Lebensjahr
- Wer kann geimpft werden
 - Frauen bis zum 45. Lebensjahr
 - Nach HPV-Infektion
 - Nach HPV assoziierten Erkrankungen
- HPV-Impfung ist sicher
- Epidemiologische Auswirkungen

Zukunft?

- Polyvalente VLP Vakzine
 - Zusätzliche HPV Typen im Impfstoff
- Therapeutische Vakzine
 - z.B. Chimeric VLPs
- HPV L2 Vakzine
 - Hohe Kreuzreaktivität
- Verabreichung
 - Mukosa, rectal, oral, vaginal