Berliner Gynäkologische Gesellschaft
15.2.2012

HPV Impfstoffe: derzeitiger Stand und Entwicklungen

Achim Schneider
Andreas M. Kaufmann
Klinik für Gynäkologie
Charité Campus Benjamin Franklin
und Campus Mitte
Berlin, Germany
andreas.kaufmann@charite.de

GTI@CBF

© AMK

Teil I: Klinische Anwendung

HPV Impfung

© AMK

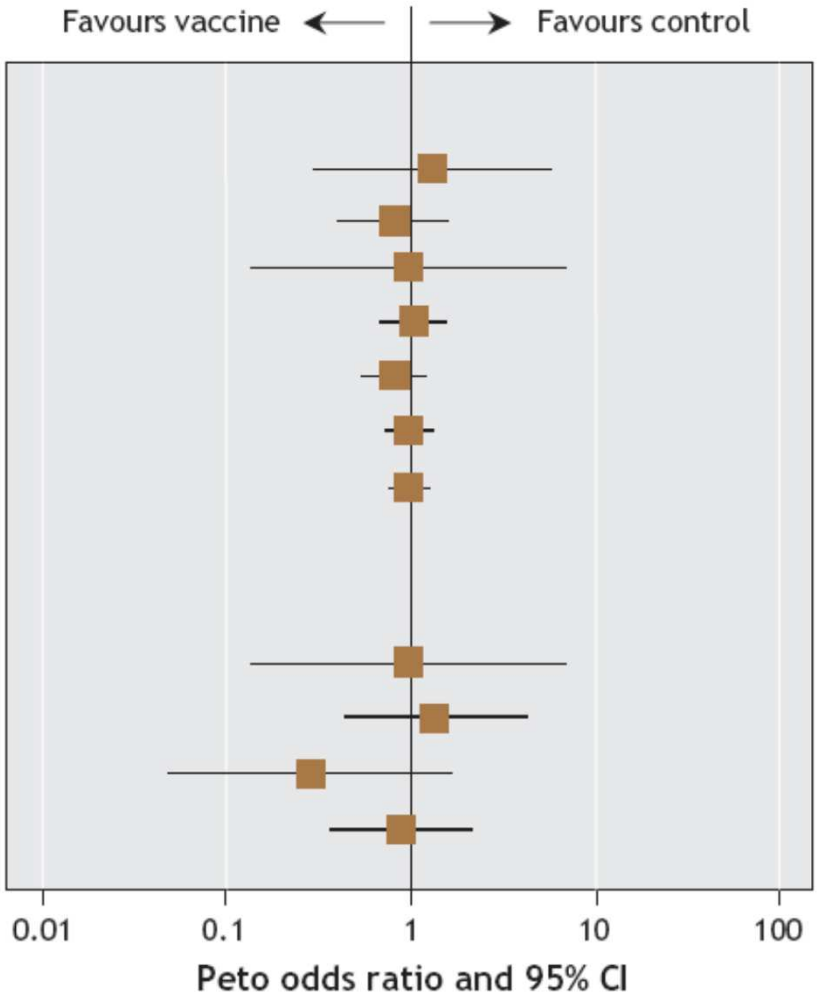
Weltweite Bestätigungen:

HPV Impstoffe sind

- **Höchst immunogen**
- **Höchst sicher**
- **Höchst effektiv**
- **Höchst unterschätzt**

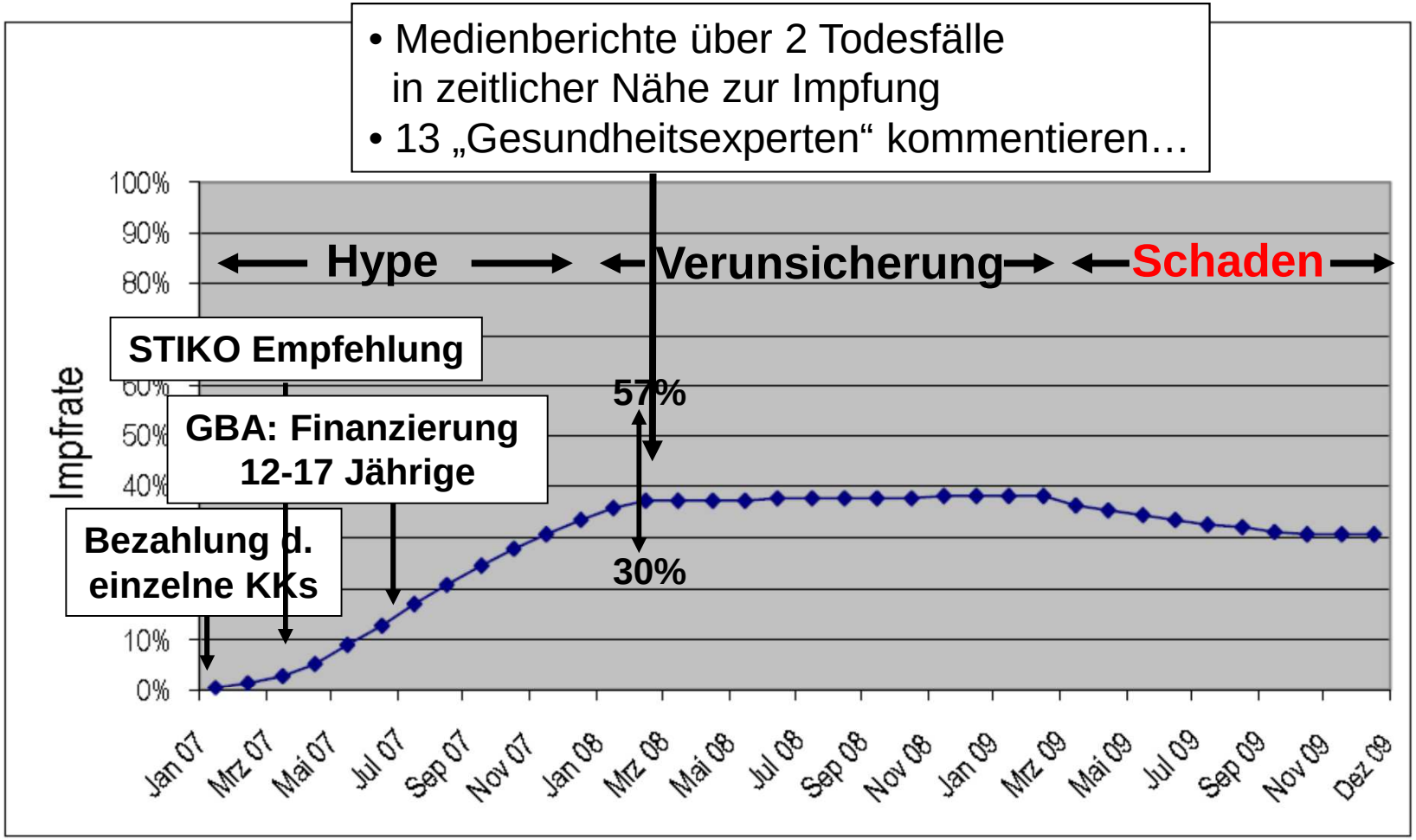
HPV Impfung: Nebenwirkungen?

Study	Peto odds ratio (95% confidence interval)	No. of events / No. of participants: Vaccine	Control
≥ 1 serious adverse events			
Koutsky et al[20]	1.36 (0.31-5.98)	4/1130	3/1150
Harper et al[19]	0.83 (0.42-1.64)	16/373	19/371
Villa et al[24]	1.01 (0.14-7.19)	2/272	2/274
FUTURE I[17]	1.07 (0.71-1.61)	48/2673	45/2672
FUTURE II[16]	0.83 (0.56-1.24)	45/6019	54/6031
PATRICIA[22]	1.02 (0.88-1.20)	330/9319	323/9325
Overall	*1.00 (0.87-1.14)*	$I^2 = 0$	
Death			
Harper et al[19]	Not estimable	0/373	0/371
FUTURE I[17]	1.00 (0.14-7.10)	2/2673	2/2672
FUTURE II[16]	1.40 (0.45-4.34)	7/6019	5/6031
PATRICIA[22]	0.30 (0.05-1.74)	1/9319	4/9325
Overall	*0.91 (0.39-2.14)*	$I^2 = 0$	



Rambout et al., 2007

Stand: Impfquoten Deutschland



Konsequenzen:

- **Stopp von Werbung**
- **keine Korrektur durch „Gesundheitsexperten“/Medien**
- **keine/wenige positive Medienberichte**

HPV Impfung: Gardasil
Impfeffekte Australien: „Rapid decline in warts after national Quadrivalent HPV vaccine program“

Einführung der HPV Impfung 4/2007 (12-18), 7/2007 (bis 26)

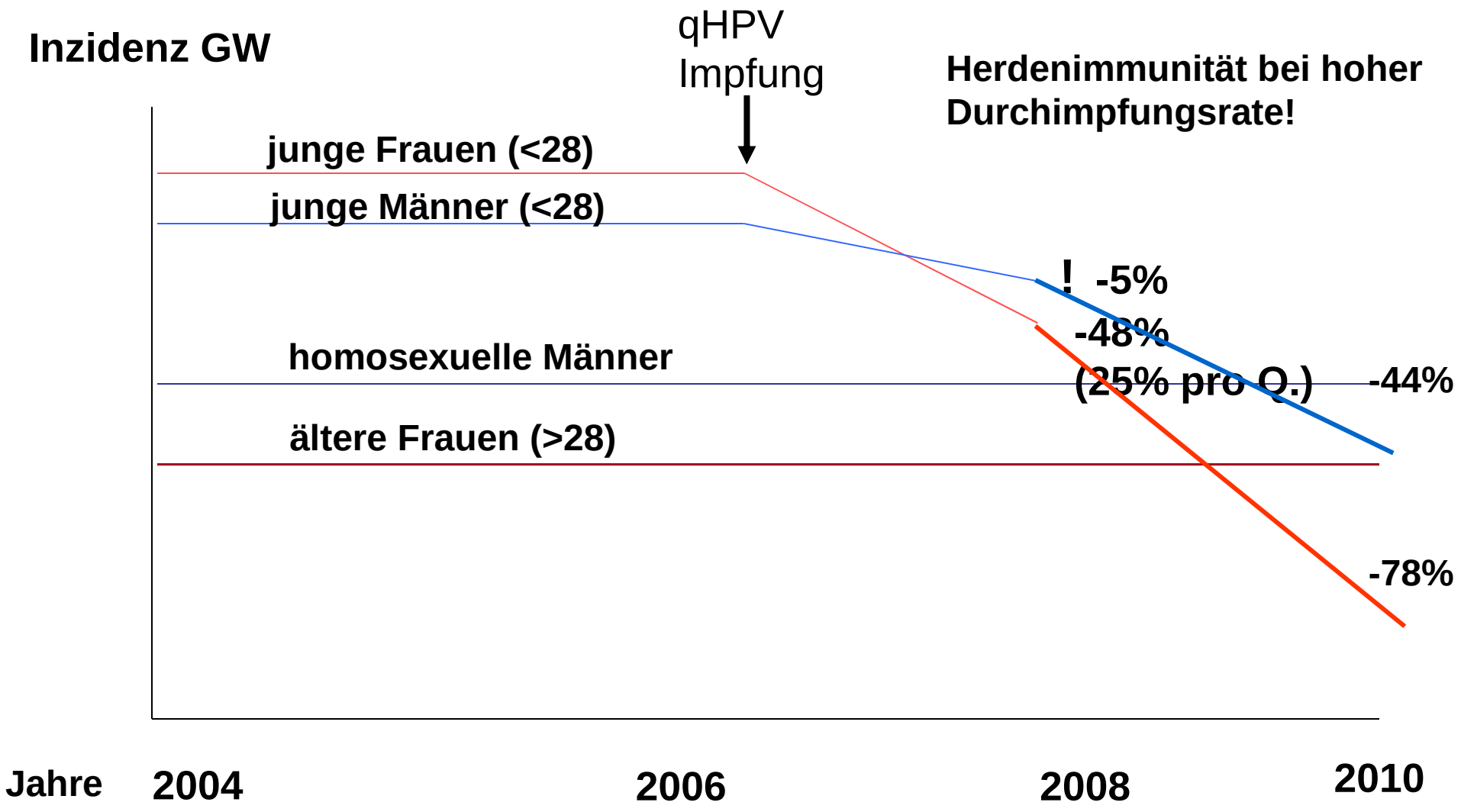
- **organisiertes schulbasiertes Impfprogramm, und Allgemeinmediziner**

Auswertung: Sentinel

- **STI Klinik Melbourne, 36.055 Patienten**
- **1/2004 bis 12/2008**
- **Anteil der Personen mit neuen Condylomata acuminata**
- **2004-2007 (prä-vaccine) verglichen zu 2008 (post vaccine)**
- **Monatliche Zahlen für Frauen <28 Jahre und Kontrollgruppen**

Fairley et al. Sex Transm Infect 2009

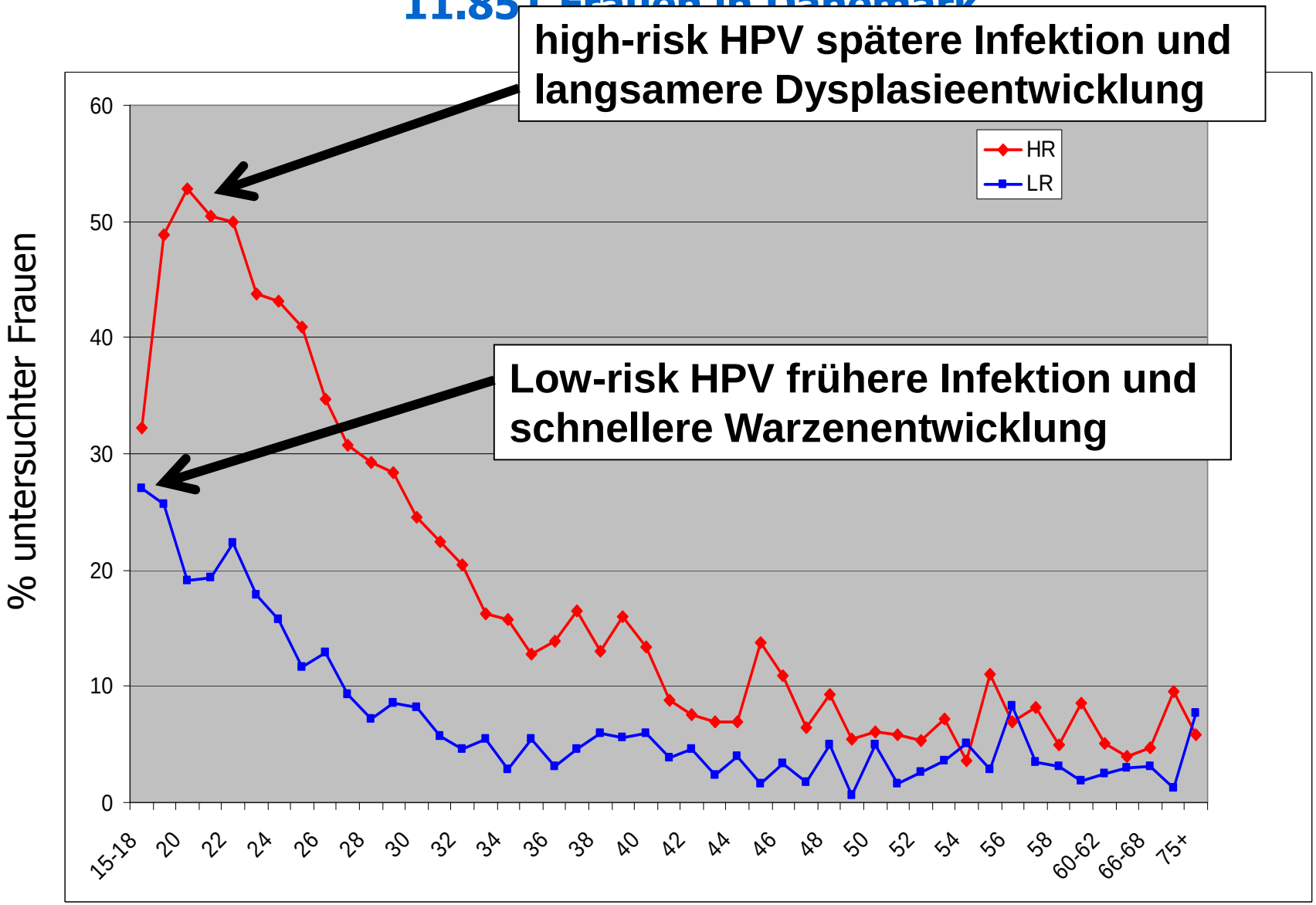
Schnelle Effekte in Australien bei hoher Durchimpfungsrate (>80%)



(schematische Darstellung nach: Fairley 2009, Brotherton 2011)

HPV Nachweisbarkeit und Alter

11.851 Frauen in Dänemark

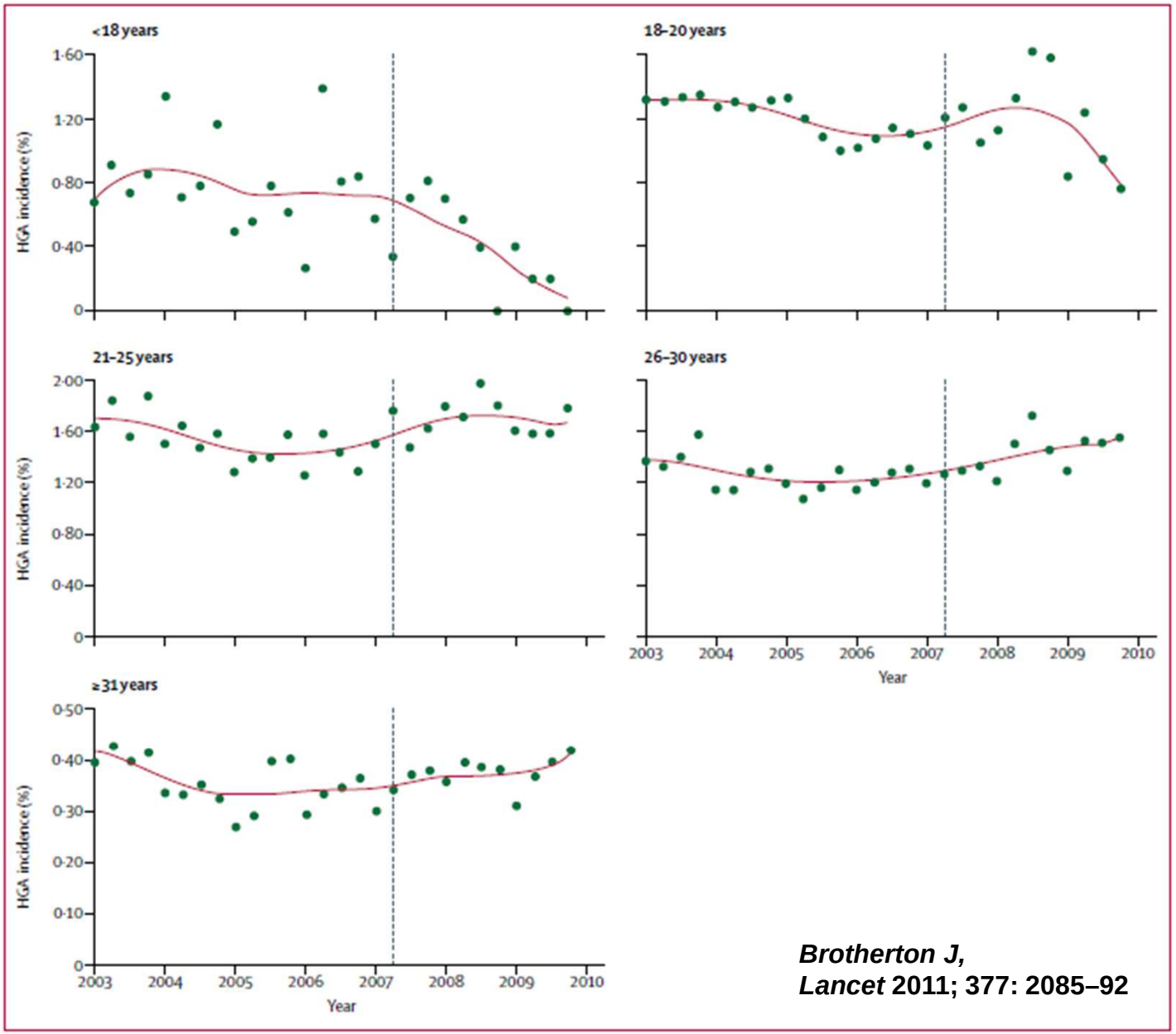


Krüger-Kjaer, et al. 2007

© AMK

Abnahme hochgradiger Befunde an der Zervix (PAP)

Impfung Impfung



Brotherton J,
***Lancet* 2011; 377: 2085–92**

***Figure 2*: Incidence of high-grade cervical abnormalities, by age group**
Incidence of high-grade cervical abnormalities (HGA; green dots) is the number of new diagnoses within a 3-month period per 100 women tested. Lowess smoothing trends are shown with red lines. The vertical lines, at the start of the second quarter in 2007, signify the introduction of human papillomavirus vaccination.

CHA

Einfluss der Impfung auf Rate der operativen Eingriffe

Vaccine efficacy against colposcopy referrals and cervical excision procedures, irrespective of HPV type in TVC-naïve

	HPV (N=5449) n	Control (N=5436) n	VE% (96.1% CI)	P-value
Colposcopy referrals	354	476	26.3 (14.7, 36.4)	<0.0001
Cervical excision procedures	26	83	68.8 (50.0, 81.2)	<0.0001

n=number of subjects reporting at least one event in each group

Ca. 140.000 Konisationen in Deutschland p.a.!

Paavonen J, et al. Lancet 2009; 374:301–314.

Postkonisations-Impfung?

Effektivität gezeigt für beide Impfstoffe!

Gardasil:

- Schutz vor Wieder-Erkrankung nach Therapie: Geimpfte haben eine **65% geringere Rate** an Wieder-Erkrankung in **nur 1,4 Jahren** Beobachtungszeit.

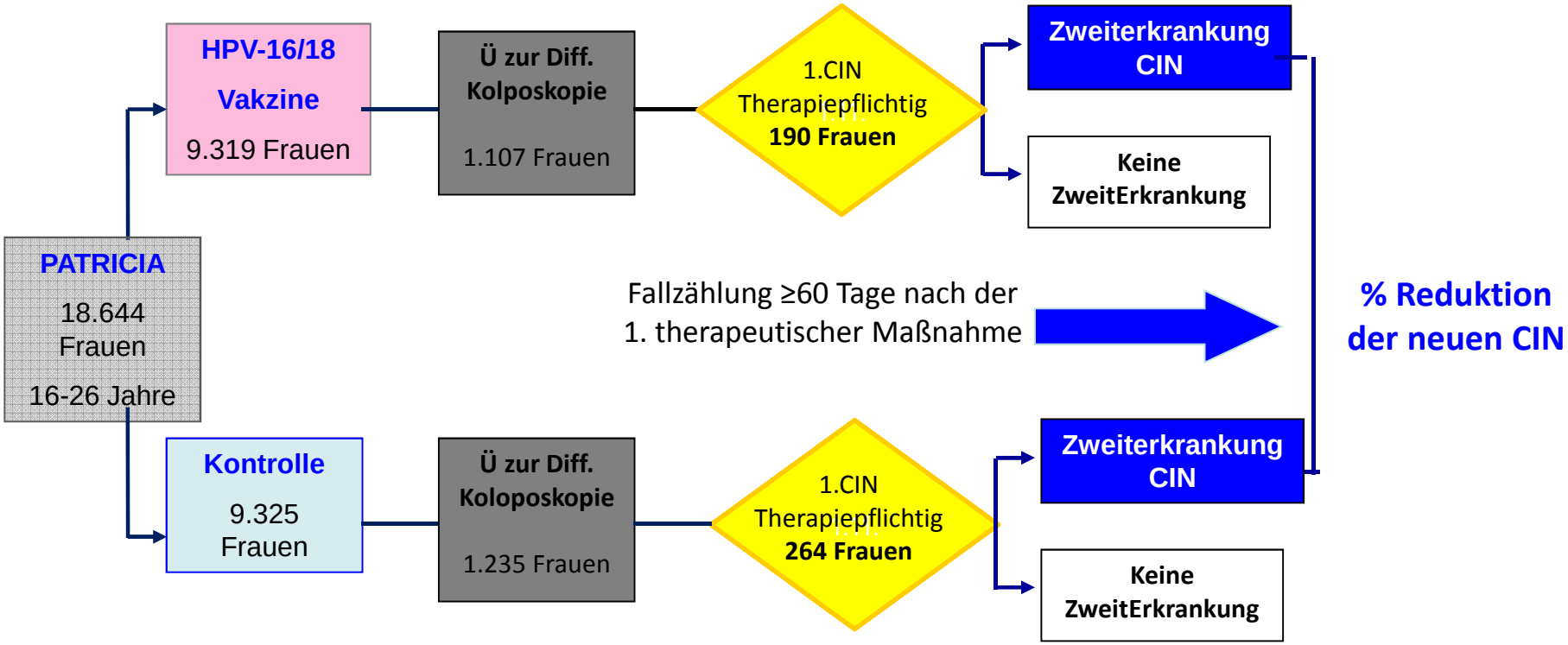
  (Joura et al. EUROGIN, Monte Carlo, Febr. 17-20, 2010)

Cervarix

- Garland: vergleichbare Daten aus PATRICIA Studie

  (S.M. Garland et al. Eurogin, Lissabon, Mai 2011)

PATRICIA Studie mit Cervarix® - Studiendesign Zweiterkrankung CIN



Insgesamt wurden zur Differentialkolposkopie überwiesen

- 2.458 Frauen in der Vakzine Gruppe
- 2.723 in der Kontrollgruppe

S.M. Garland oral Present Eurogin Mai 2011 Lissabon
PaavonenJ et al Lancet 2007; 369: 2161-70, Paavonen et al Lancet 2009; 374:301-14

Studienergebnisse - unabhänging vom HPV Typ und vom HPV Status zu Studienbeginn

Endpunkte

Effektivität der HPV-16/18 Vakzine gegen Zweit- oder andauernde CIN für Frauen, die sich während der PRATRICIA Studie einer Therapie wegen einer CIN unterziehen mussten (post hoc Analyse)

Endpunkt	Cervarix® N=190	Kontrolle N=264	Wirksamkeit	
	n	n	%	96.1% CI
CIN 1+	12	22	**42,6**	-21,1 – 74,1
CIN 2+	1	9	**88,2**	14,8 – 99,7

S.M. Garland oral Present Eurogin Mai 2011 Lissabon
Paavonen J et al Lancet 2007; 369: 2161-70, Paavonen et al Lancet 2009; 374:301-14

Schlussfolgerung - aus der Vergleichsstudie

- Die Inzidenz von neu aufgetretenen CIN 2+ und CIN 1+ (unabhängig vom HPV Typ und vom HPV Status und zytologischen Befund zu Studienbeginn) war in der HPV-16/18 Vakzine Gruppe niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe
- Die Effektivität der HPV-16/18 Vakzine gegen CIN 2+ ist hoch
- Frauen, die sich nach der (zu späten) Impfung mit der HPV-16/18 Vakzine einer CIN Therapie unterziehen müssen, können einen anhaltenden Benefit durch die Reduktion einer Zweiterkrankung an CIN 1+ oder CIN 2+ erwarten

SIKO Empfehlung

Sächsische Impfkommission empfiehlt und begründet die Impfung ALLER FRAUEN bis 26 Jahre

Ärzteblatt Sachsen 01/2011:*www.slaek.de/50aebl/2011/archiv/01/pdf/0111_006.pdf*

EMA: europäische Zulassung beider Impfstoffe ab 9 Jahre, keine obere Altersgrenze!

HPV Nachweis bei Frauen von 15 – 25 Jahren

PATRICIA – Studie bei 18.644 Studienteilnehmerinnen

15–17 jährige		18–25 jährige
80%	Bisher keine Infektion mit HPV 16 and 18 **Sero- und DNA-**	**71%**
HPV-16: 9% **HPV-18: 7%**	**HPV 16 oder HPV 18** **sero+/DNA-**	**HPV-16: 16%** **HPV-18: 12%**
HPV-16: 5% **HPV-18: 2.5%**	**HPV 16 oder 18** **DNA+**	**HPV-16: 5.5%** **HPV-18: 2%**
< 1%	**HPV 16 und 18** **DNA+**	**< 1%**

Apter *et al.* Eurogin 2010

Antragsformulare und begründende Literatur
für die Krankenkassen zu:

- HPV Impfung über 18 Jahre
- HPV Impfung nach Konisation

download unter:

http://frauenklinik.charite.de/aktuelles

Beitrag: „**Neues zur HPV-Impfung**“

© AMK

Estimating the potential cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination in Germany using a dynamic transmission model

- Compared with current screening practice, vaccination of 12-year-old girls **prevented** an estimated **additional 100,000 cervical cancer cases (**reduction by 37%) and **24,000 deaths** (reduction by 30%) over a time horizon of **100 years**.
- the discounted ICERs were: (**below €50.000 per QALY is cost efficient**)
  - Bivalent: €53,807 per life-year gained and **€34,249 per QALY**
  - Quadrivalent: €30,910 per life-year gained and **€14,711 per QALY**
- Model results highly sensitive to assumptions about the discount rate, vaccination age and vaccine uptake.
- **Inclusion of indirect costs lowered** (improved) the cost-effectiveness ratios **by 20 to 40 percent** depending on the choice of vaccine.
- vaccine-specific **cross-protection benefits** yielded cost-effectiveness ratios of
  - **€24,576 per QALY** (cervical cancer reduction of 119.000 cases) for the bivalent vaccine and
  - **€11.429 per QALY** (cervical cancer reduction of 113.000 cases) for the quadrivalent vaccine.

Damm et al., ISPOR 2011

Effektivität bei Männern (Gardasil)

- **Condylomata acuminata in allen Männern**
  - **89% (ATP); 67% (ITT)**

Giuliano and Palefsky et al., N Engl J Med:364:401-11 (2011)

- **Anale HPV Infektion und AIN in MSM 16-26 Jahre**
  - **Persist. Infektion: 94,9% (ATP); 59,4% (ITT)**
  - **AIN HPV6, 11, 16, 18: 77,5% (ATP); 50,3% (ITT)**
  - **AIN alle HPV: 54,9% (ATP); 25,7% (ITT)**

Palefsky et al., NEJM 365:17, 1576-85 (2011)

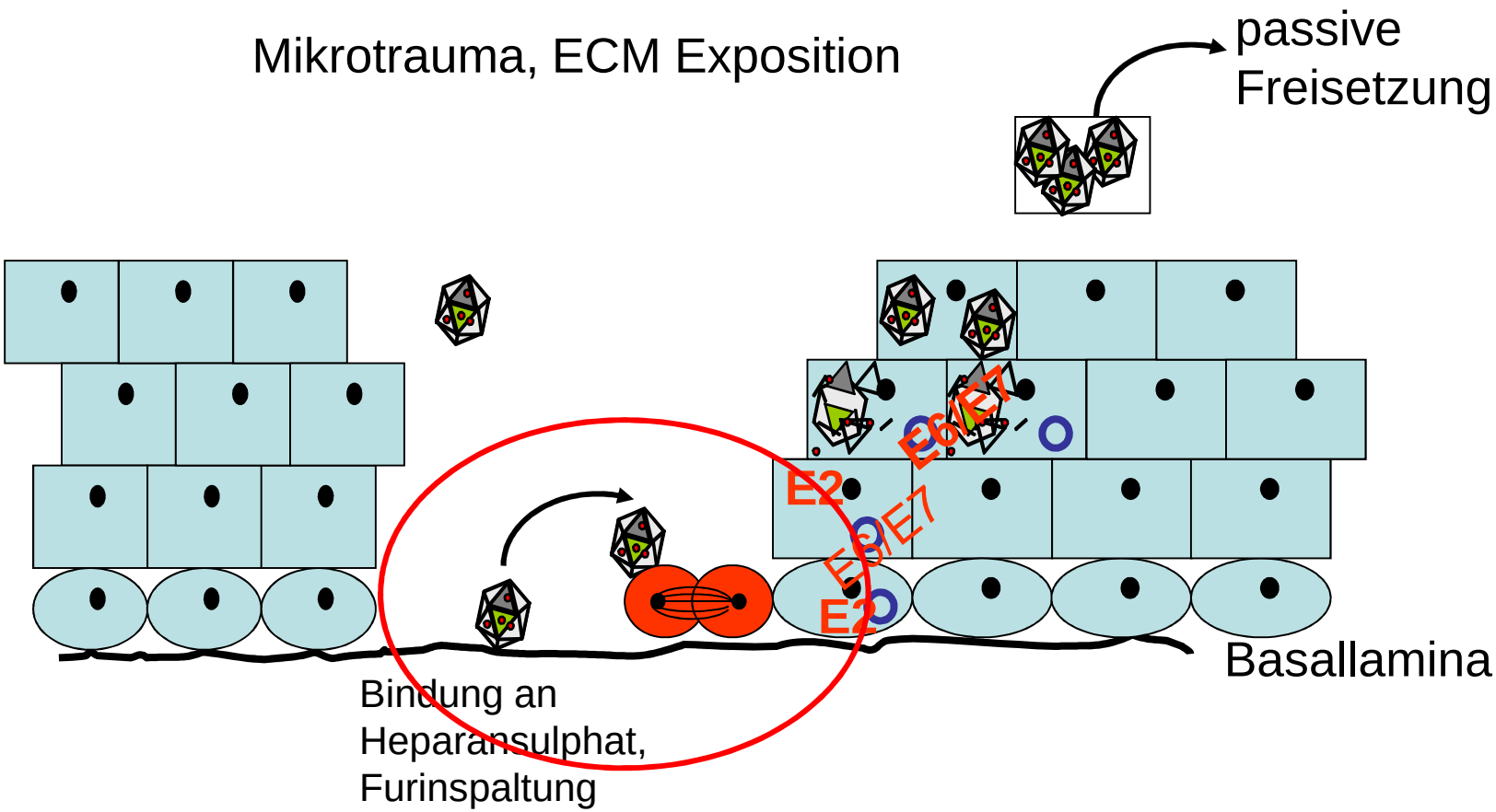
- **=> Impfempfehlung für Jungen (USA: CDC-ACIP)**
  11-12 jährige Jungen

Teil II: Forschung

Infektion
T-Zellimmunologie

© AMK

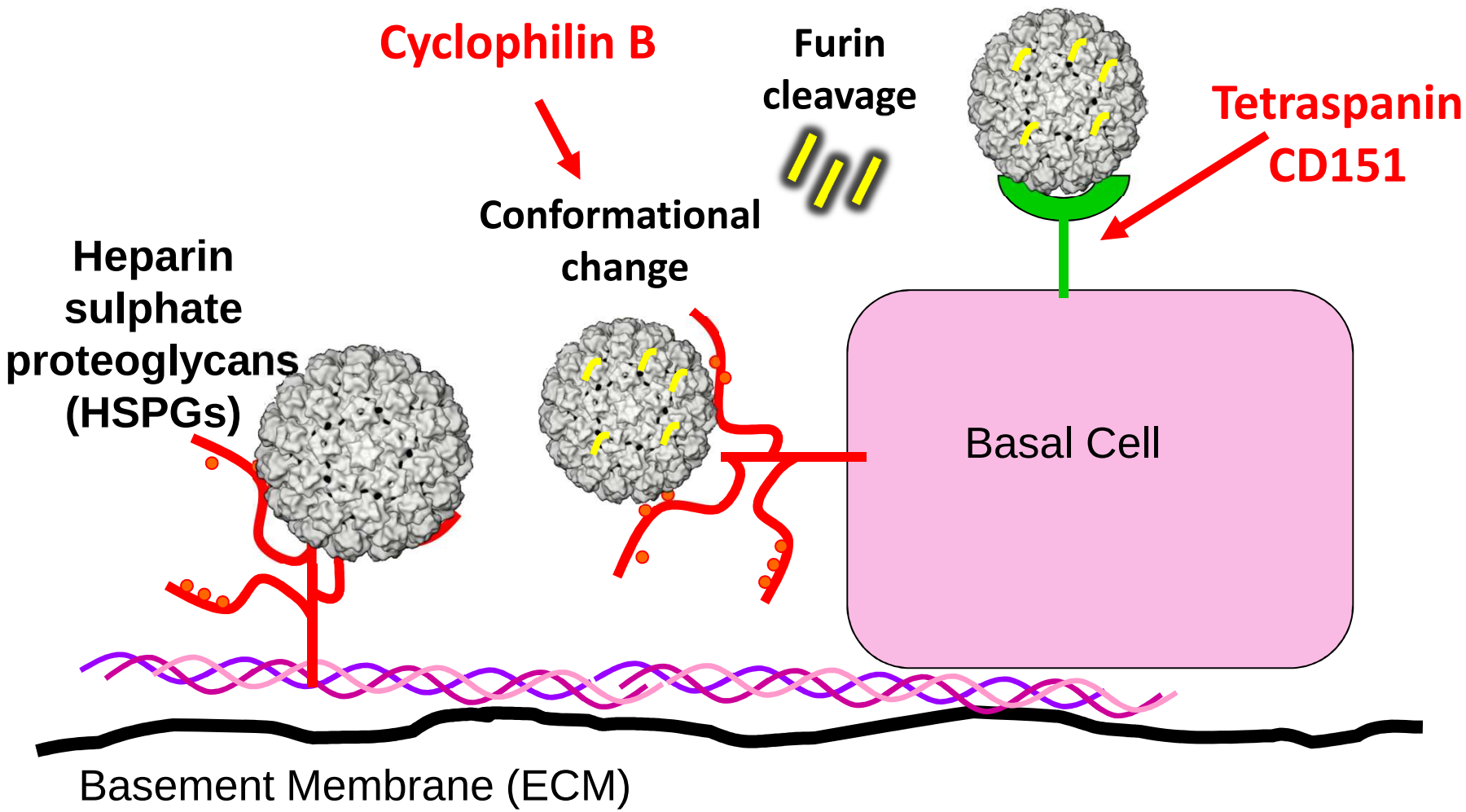
Infektionsablauf und Virus-Rezeptoren



Transfer auf
zellulären Rezeptor,
Infektion sich teilender Zelle

Day et al., J VIROL 82:4638 (2008)

Virus Binding and Entry

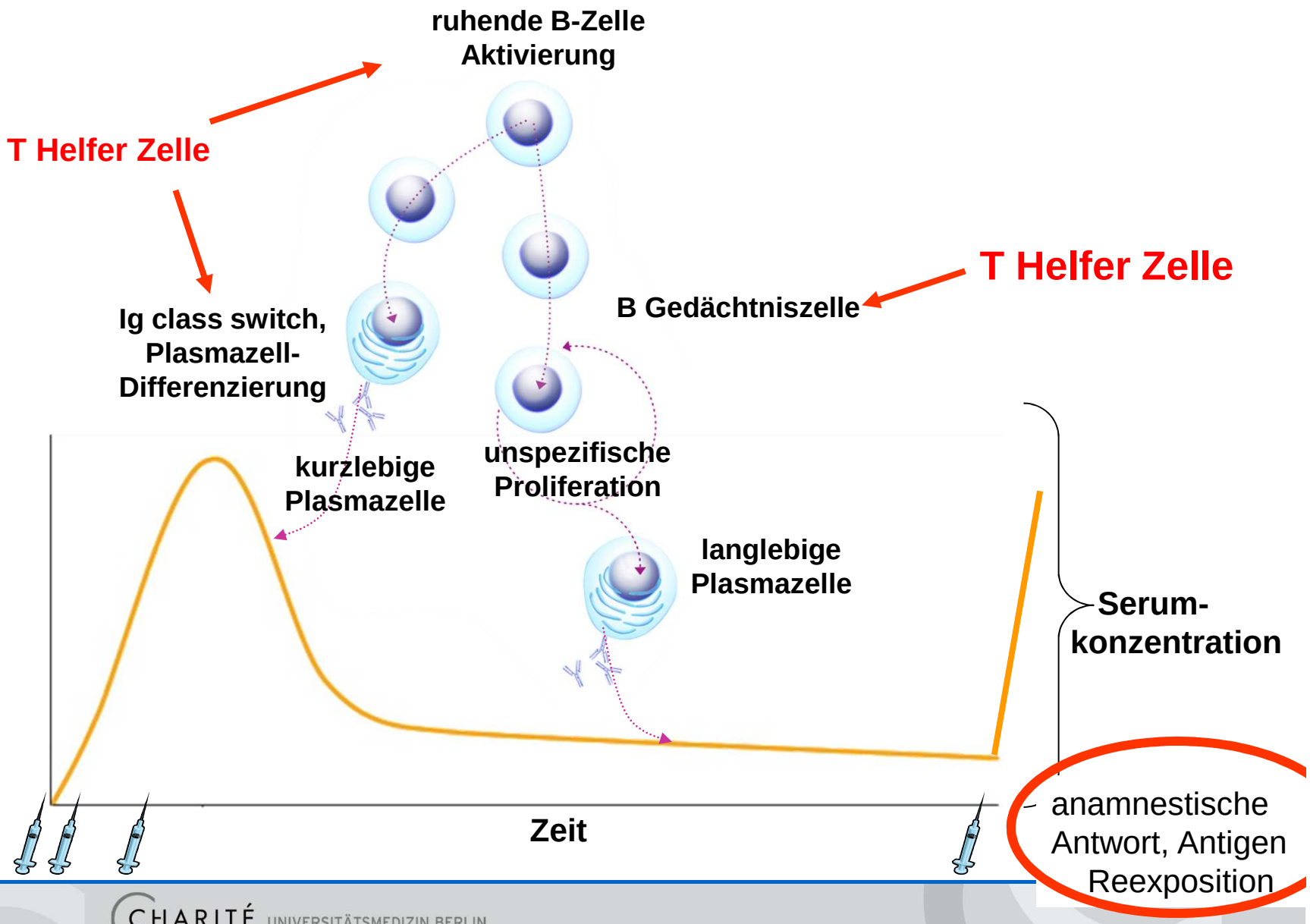


Hohe Effektivität der HPV Impfstoffe:

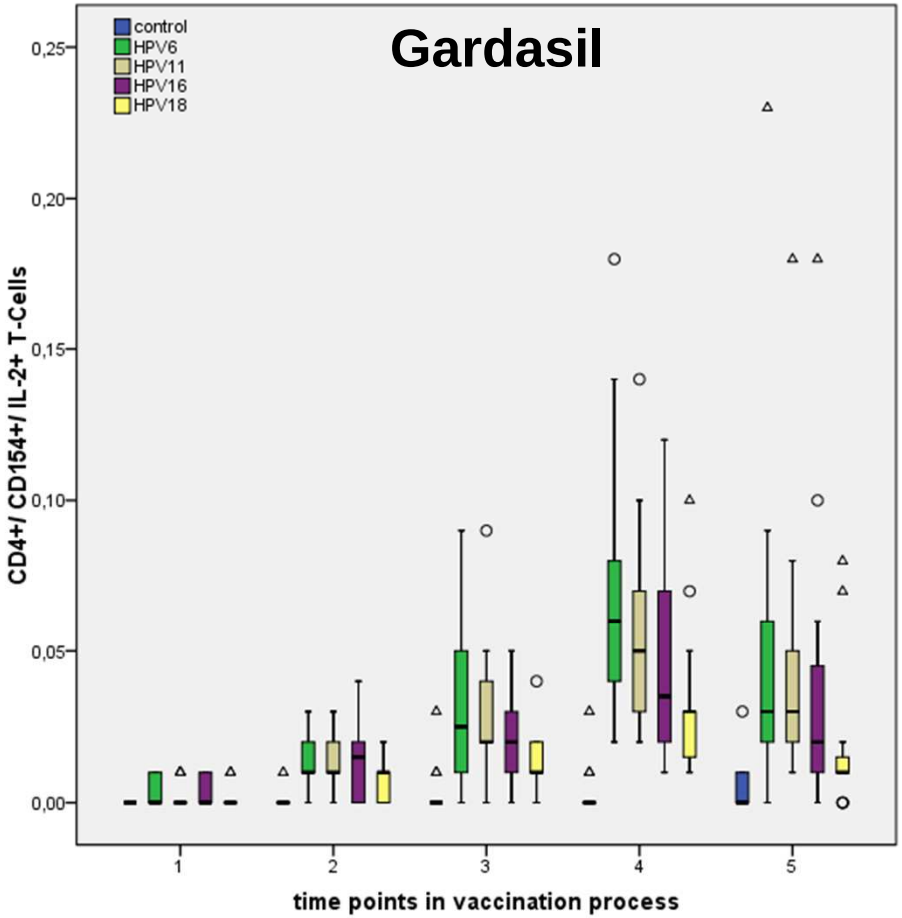
- **Hohe anhaltende Antikörpertiter**
- **HPV lange extrazellulär deponiert an ECM**
- **Wunde = Lymphaustritt mit IgG Serumantikörpern**

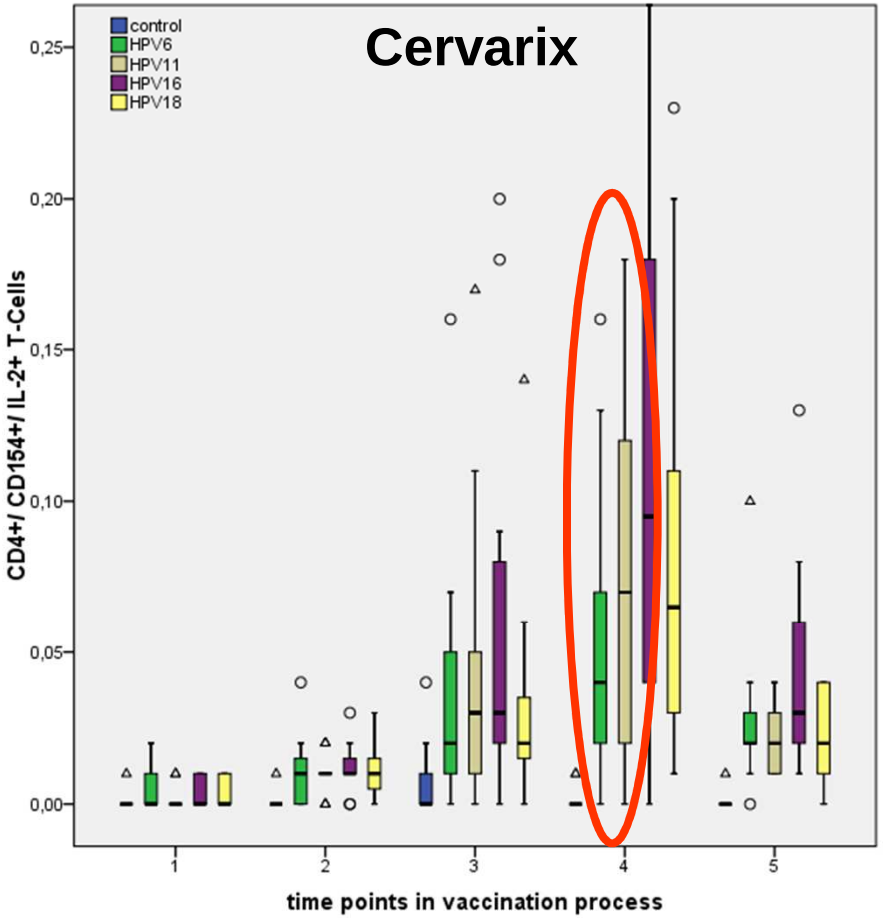
© AMK

Antikörperantworten



HPV spezifische T-Helferzellfrequenz über ein Jahr (ex vivo, 5 BE im Impfverlauf)





pre vaccination | 5 wk post 1st | 5 wk post 2nd | 7 wk post 3rd | 1 yr post 1st

pre vaccination | 5 wk post 1st | 5 wk post 2nd | 6 wk post 3rd | 1 yr post 1st

Pacher and Rosenthal et al., IPVC, Malmö, 2010

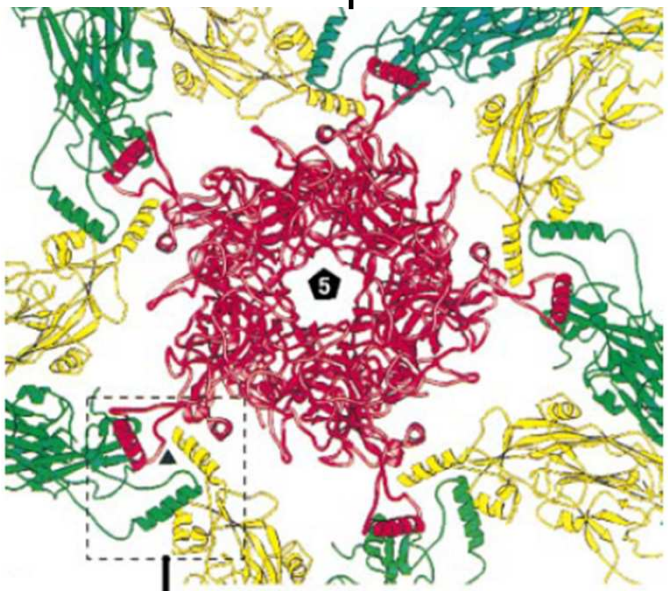
Homologous cross-r
and their posi.

Conserved due to cross-linking function in pentamer

```
HPV16 L1 178  VAVNPGDCPPLELINTVIQDGDMVDTGFGAMDFTTLQ
HPV6  L1 174  TPVQAGDCPPLELITSVIQDGDMVDTGFGAMNFADLQ
HPV11 L1 175  TSVQNGDCPPLELITSVIQDGDMVDTGFGAMNFADLQ
HPV18 L1 239  RPLSQGDCPPLELKNTVLEDGDMVDTGYGAMDFSTLQ
HPV31 L1 179  NAITPGDCPPLELKNSVIQDGDMVDTGFGAMDFTALQ
HPV45 L1 205  AQLQPGDCPPLELKNTIIEDGDMVDTGYGAMDFSTLQ
BPV1  L1 174  DRLENGACPPLELKNKHIEDGDMMEIGFGAANFKEIN
```

80033

```
QMFV 257
QMFA 253
QMFA 254
QLFA 318
QMFV 258
QLFA 284
QVYV 253
```



Peptide 80025

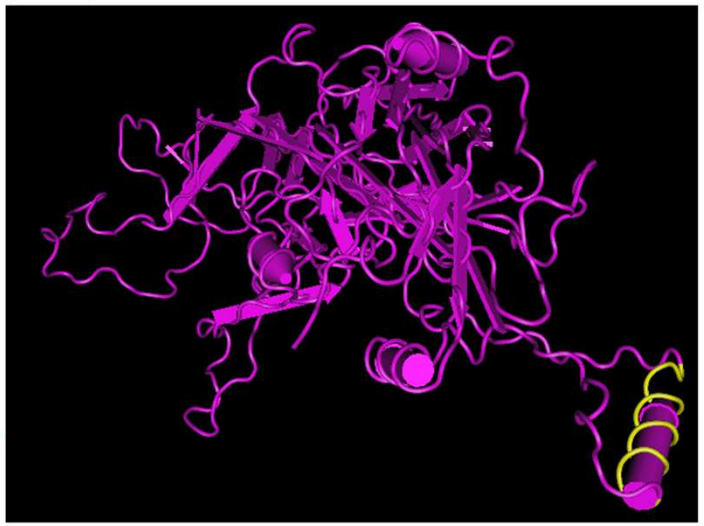
```
HPV16 L1 415  EDTYRFVTSQAIACQKHTPPAPKEDPLKKYTFWEVNI
HPV6  L1 410  EDTYRYVQSQAITCQKPTPEKEKPDPYKNLSFWEVNI
HPV11 L1 411  EDTYRYVQSQAITCQKPTPEKEKQDPYKDMSFWEVNI
HPV18 L1 477  VDTYRFVQSVAITCQKDAAPAENKDPYDKLKFWNVDI
HPV31 L1 416  EDTYRFVTSQAITCQKSAPQKPKEDPFKDYVFWEVNI
HPV45 L1 445  VDTYRFVQSVAVTCQKDTTPPEKQDPYDKLKFWTVDI
BPV1  L1 413  EDTYRYIESPATKCASNVIPA-KEDPYAGFKFWNIDI
```

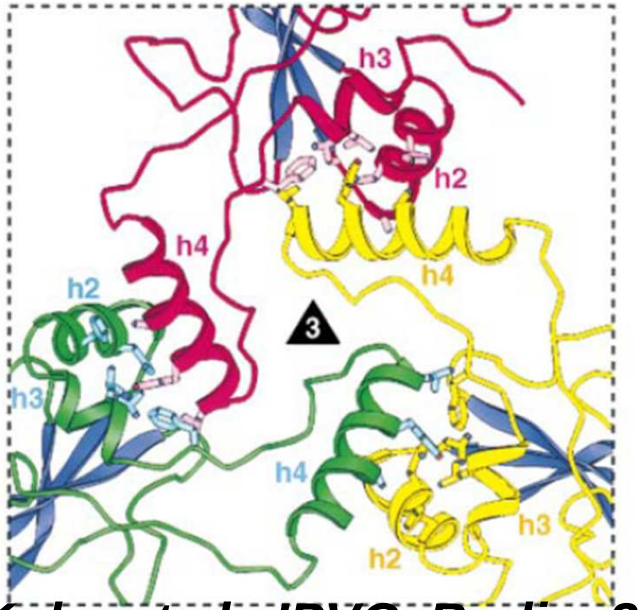
```
PTTSS 493
-VSKA 487
-VSKP 488
--ATT 554
-PSAS 492
--TST 522
----- 486
```

In cross-linking α-helix

-sheet

HPV16_L1 Monomer
gelb: Peptid 80025

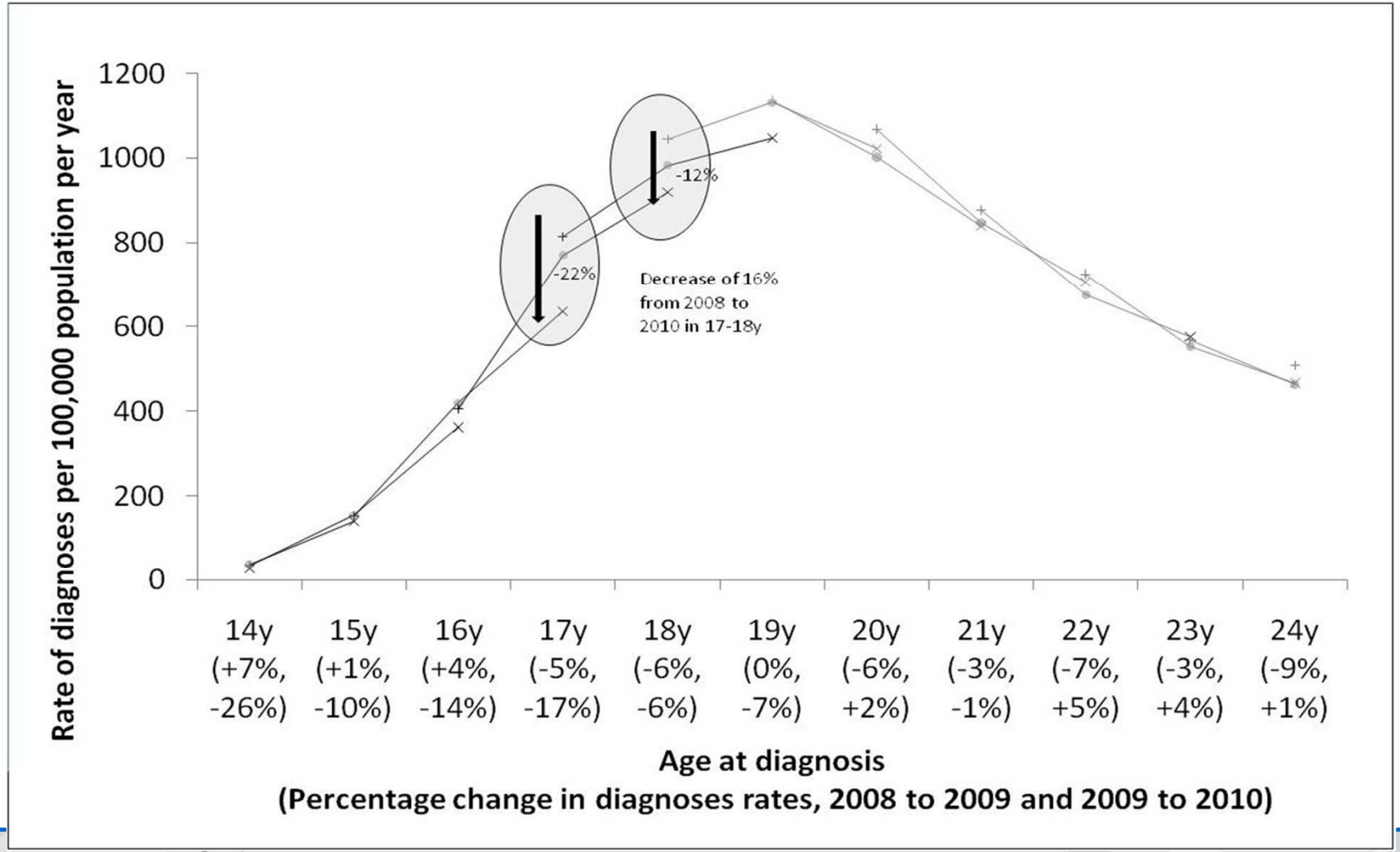




Kube et al., IPVG, Berlin, 20

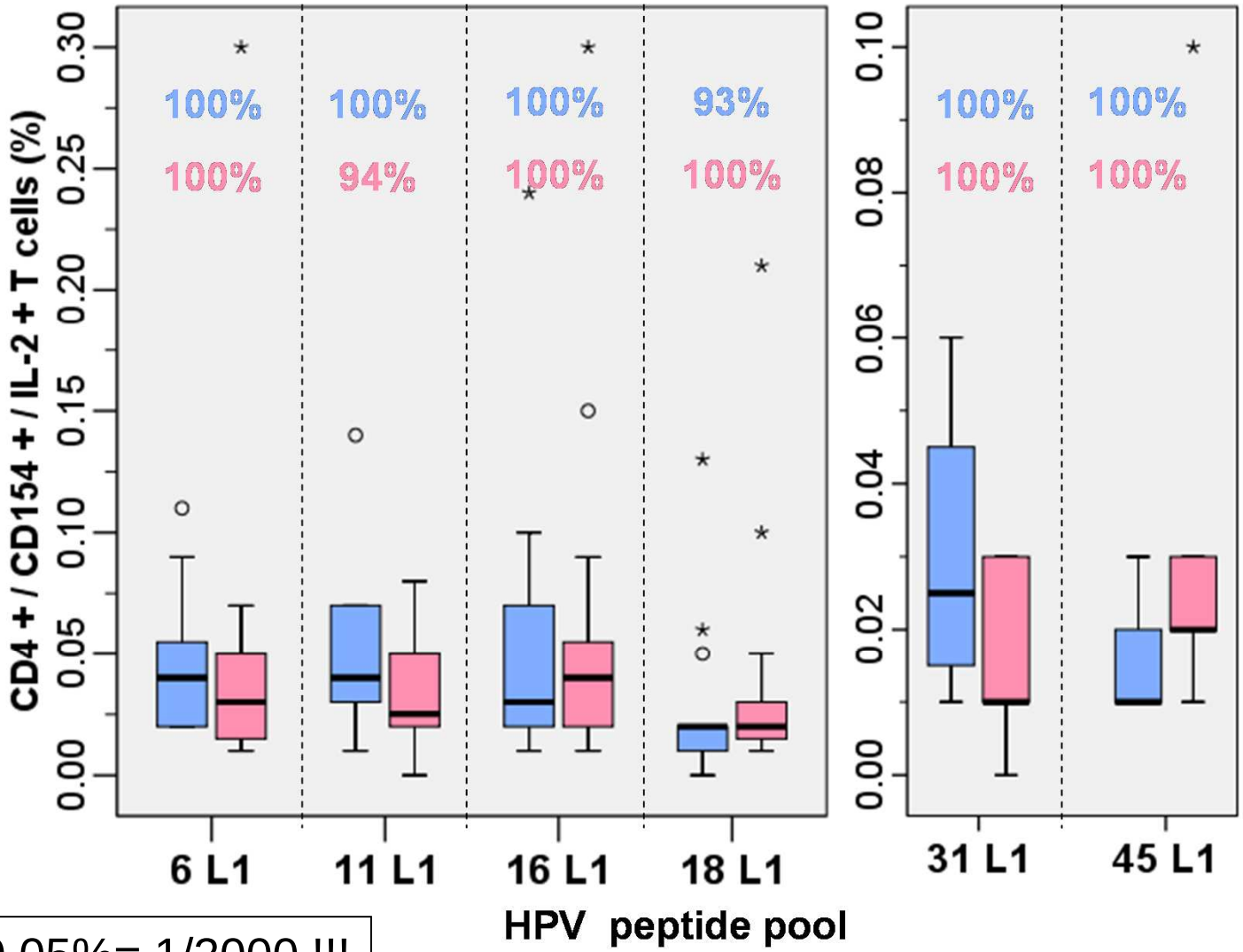
England: Cervarix in organisiertem Programm (>80% Zielpopulation)

Rates of diagnoses at GUM clinics in England by year of age, birth cohort (linked data points) and year of diagnosis (shown by marker: + 2008, o 2009, and x 2010.) a) GW diagnoses at GUM clinics in females



Soldan et al., IPVC, 2011 Berlin

Anhaltende hohe Memory T-Zellantwort (4-6 Jahre nach Impfung)



Gardasil®

Cervarix™

CD4+/CD154+/IL-2+ T cells mean frequency in % (± SD)	
G	C
HPV 6 E6/E7	
0.019 (± 0.012) 87%	0.008 (± 0.008) 67%
HPV 16/18 E6/E7	
0.003 (± 0.005) 27%	0.003 (± 0.005) 26%

0.05%= 1/2000 !!!

Hepburn et al., IPVC, Malmö, 2010

Deutschlandweite repräsentative Studie zur HPV-DNA-Prävalenz (prä Vakzine)

- **Prävalenzerhebung bei Frauen im Alter von 20 bis 25 Jahren, da**
  - großteils ungeimpft (zu alt, um von der Impfempfehlung profitieren zu haben)
  - Altersgruppe der höchsten HPV Prävalenz
- **mittels Selbstabnahme-Set zu Hause**
- **plus Fragebogen zum Sexualverhalten**
- **via Post zurück zum RKI:**
  - Spülprobe für HPV-Test → Analyse Charité
  - Fragebogen

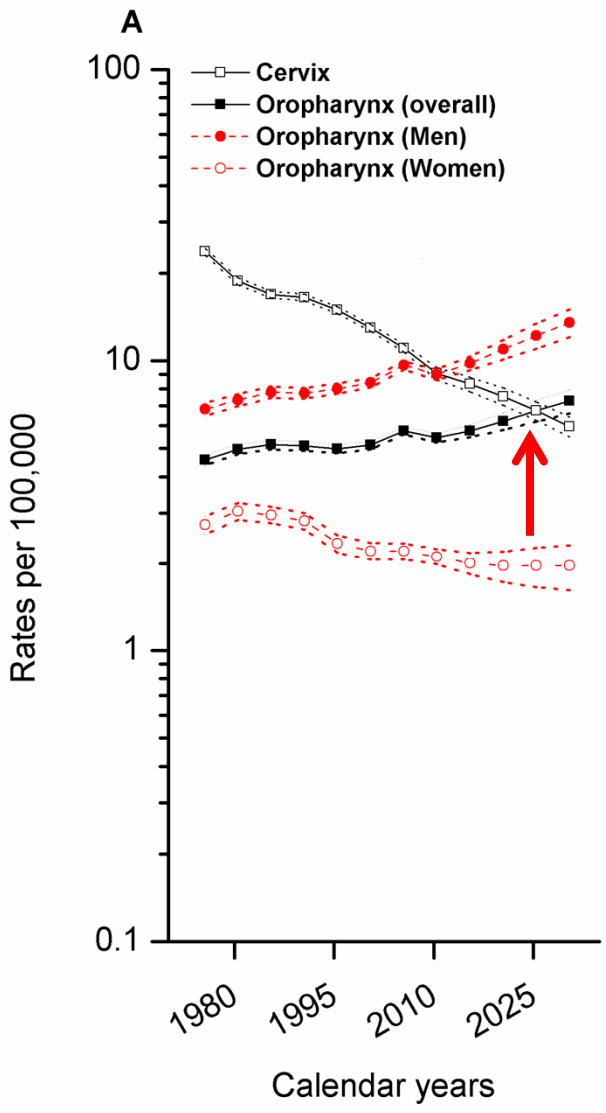
RKI HPV Prävalenzstudie Deutschland:
Repräsentative 20-25 jährige Teilnehmerinnen

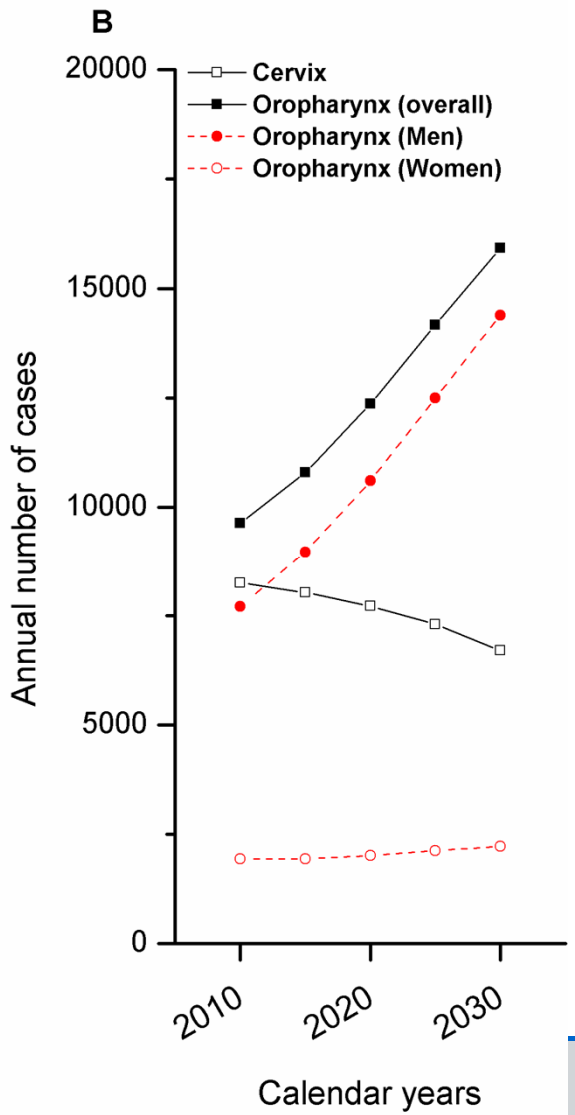
HPV Genotypisierungstest:
Gynäkologie, Labor Dr. Kaufmann, Charité/CBF

40% sind akut HPV infiziert
30% sind akut high-risk HPV infiziert
25% sind akut mit HPV16 infiziert

Unveröffentlicht !

Zukünftige Epidemiologie von HPV-positiven Oropharynx Tumoren





- **Mehr HPV-positive OropharynxCa als Zervixkarzinome ab 2020**
  - **Annahme 70% der OPC sind HPV-positiv**
  - **8600 HPV+ OPC**
  - **7700 ZervixCa**
- **Mehrzahl bei Männern (7400 cases)**

Adenoid-cystische Speicheldrüsenkarzinome sind HPV assoziiert

von 68 ACC

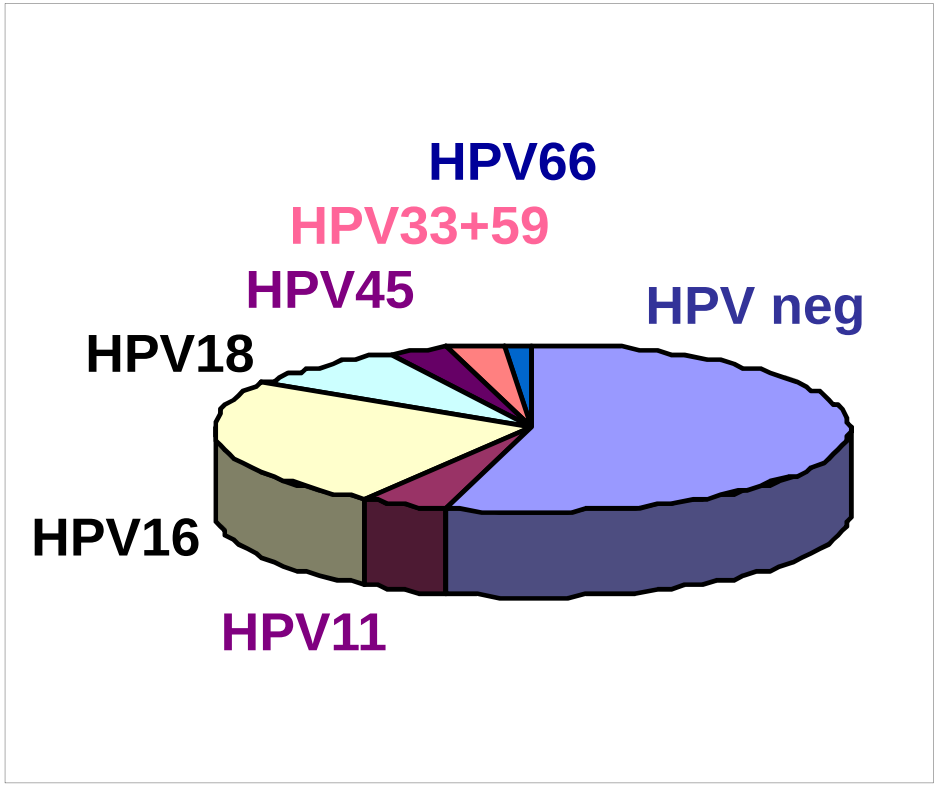
45% positiv für HPV

4% low-risk HPV 11

41% high-risk HPV

Von diesen waren

HPV16	**60.7%**
HPV18	**21.4%**
HPV45	**7.1%**
HPV33+59	**7.1%**
HPV66	**3.5%**



Albers et al., manuscript in preparation

Fazit

informieren und impfen

© AMK

27th INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE AND CLINICAL WORKSHOP

September 17-22, 2011

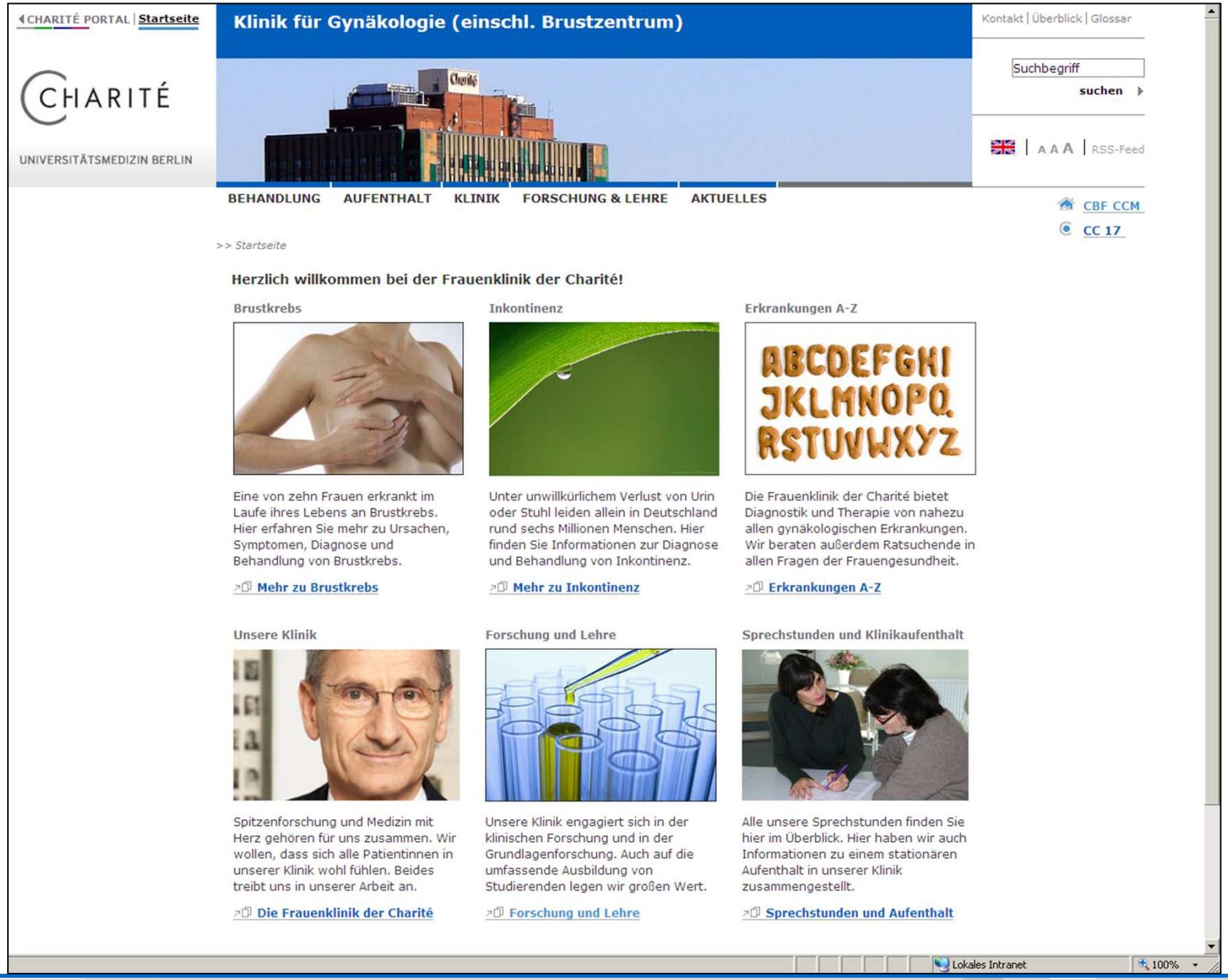
Clinical Workshop

www.hpv2011.org

ecologic Oncology“, Charité

Berlin, Germany

http://frauenklinik.charite.de/



© AMK

Klinik für Gynäkologie (einschl. Brustzentrum): Aktuelles - Windows Internet Explorer bereitgestellt von Charité-Intranet-Seite

http://frauenklinik.charite.de/aktuelles/?tx_list_pi1%5Buid%5D=3301&tx_list_pi1%5Bmode%5D=6&cHash=d0fc9bd6d4087a4bd46022dad4a4a6a9

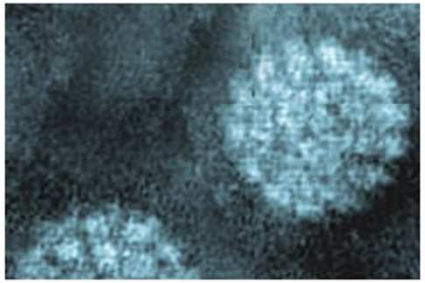
Klinik für Gynäkologie (einschl. Brustzentrum)

BEHANDLUNG | AUFENTHALT | KLINIK | FORSCHUNG & LEHRE | AKTUELLES

AKTUELLES

30.01.2012 - Aktuelles aus den Centren

Neues zur HPV-Impfung



Die HPV-Impfung ist auch nach dem 18. Lebensjahr sinnvoll. Zu dieser Einschätzung sind jetzt zwei führende Experten-Gremien gelangt. Eine zweite neue Erkenntnis: Die HPV- Impfung ist auch nach einer Konisation empfehlenswert.

1. HPV Impfung nach dem 18. Lebensjahr ist sinnvoll

Die HPV Impfung ist auch nach dem 18. Lebensjahr sinnvoll. Zu dieser Einschätzung ist das HPV-Management Forum (verantworlich für die S3-Leitlinien) und die Sächsische Impfkommission gelangt. Nach Einschätzung der Experten zeigen neue Studien, dass eine Impfung auch für die allermeisten über 18- bis 26-Jährigen Vorteile erbringt: Zu über zwei Dritteln habe diese Gruppe noch keine Infektion mit HPV 16 oder 18 durchgemacht. Unter 6 Prozent der Frauen sind mit einem der Typen und unter 1 Prozent mit beiden Typen gleichzeitig infiziert.

Eine weitere Studie, in der die Wiederinfektion mit demselben HPV-Typ in Abhängigkeit von den Antikörpertitern bestimmt wurde, stütze diese Einschätzung: Die 30 Prozent Personen mit dem höchsten natürlichen Antikörpertiter hatten eine nur 50-prozentige Protektionsrate, die 30 Prozent mit mittleren Titern hatten 10-prozentige Protektionsrate und jene 30 Prozent mit den niedrigsten messbaren Titern zeigten keine Protektion vor Reinfektion. Demgegenüber sind alle HPV Geimpften vor Infektionen mit HPV 16 und 18 geschützt.

Beide Impfstoffe sind ab dem neunten Lebensjahr europaweit ohne Altersbegrenzung nach oben zugelassen. Viele Krankenkassen finanzieren die HPV-Impfung nach Einzelfallentscheidung. Antragsformulare und Begründungsliteratur finden Sie hier.

Wir dokumentieren hier wichtige Studien zu diesem Thema sowie Vorlagen und Antragsformulare für die Krankenkassen.

Literatur

- "HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives" (Gynecologic Oncology, 2009)
- Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection (Human Vaccines, 2009)
- Impact of Gardasil in women who have undergone definitive therapy (Eurogin, 2010)
- Impact of the quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine in women who have undergone definitive therapy: do these women benefit from vaccination? (Workshop Presentation, 2010)
- Does the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? (2009)
- Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant

Stellenangebote

...finden Sie in der Charité Stellenbörse.

http://frauenklinik.charite.de
Aktuelles
Neues zur HPV-Impfung
Literatur
Antragsformulare und Vorlagen

Erwartete Effekte der HPV Impfung und von Airbags

Wie viele junge Frauen müssen geimpft werden, um eine Frau über viele Jahre zu schützen?

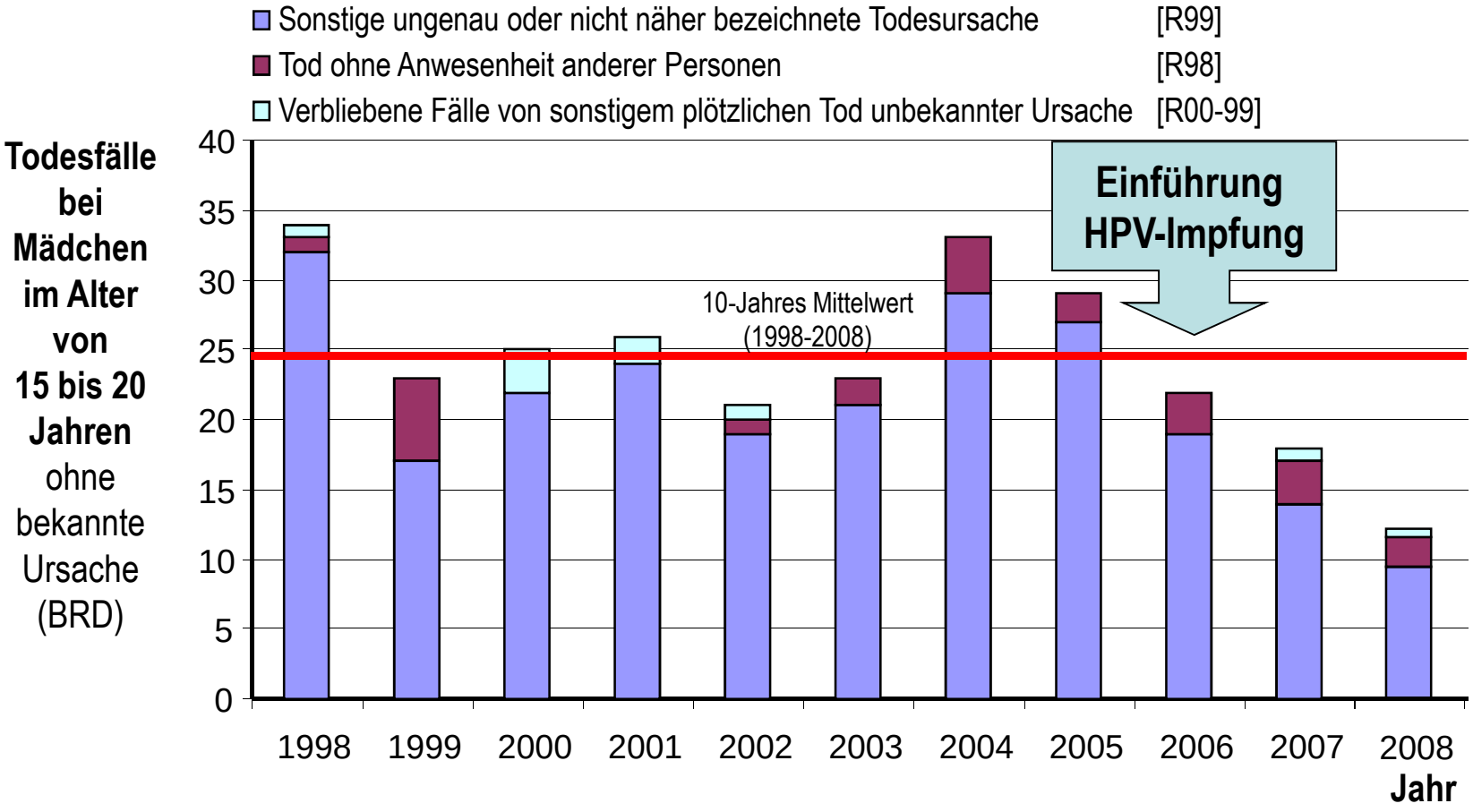
Tod durch Zervixkarzimom:	**480**
Diagnose Zervixkarzinom:	**180**
Diagnose HSIL:	**10**

- psychische Belastung für die Betroffene und ihre Familie
- mehrere Wochen Wartezeit bis zur endgültigen Abklärung
- häufig operative Eingriffe (→ Risiko für Frühgeburten)
- erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem

Etwa 40,000 Airbags müssen eingebaut werden, um einen Unfalltod pro Jahr zu vermeiden.

Argumente von Kritikern: *„Todesfälle“*

(2 zeitlich, nicht ursächlich assoziiert)

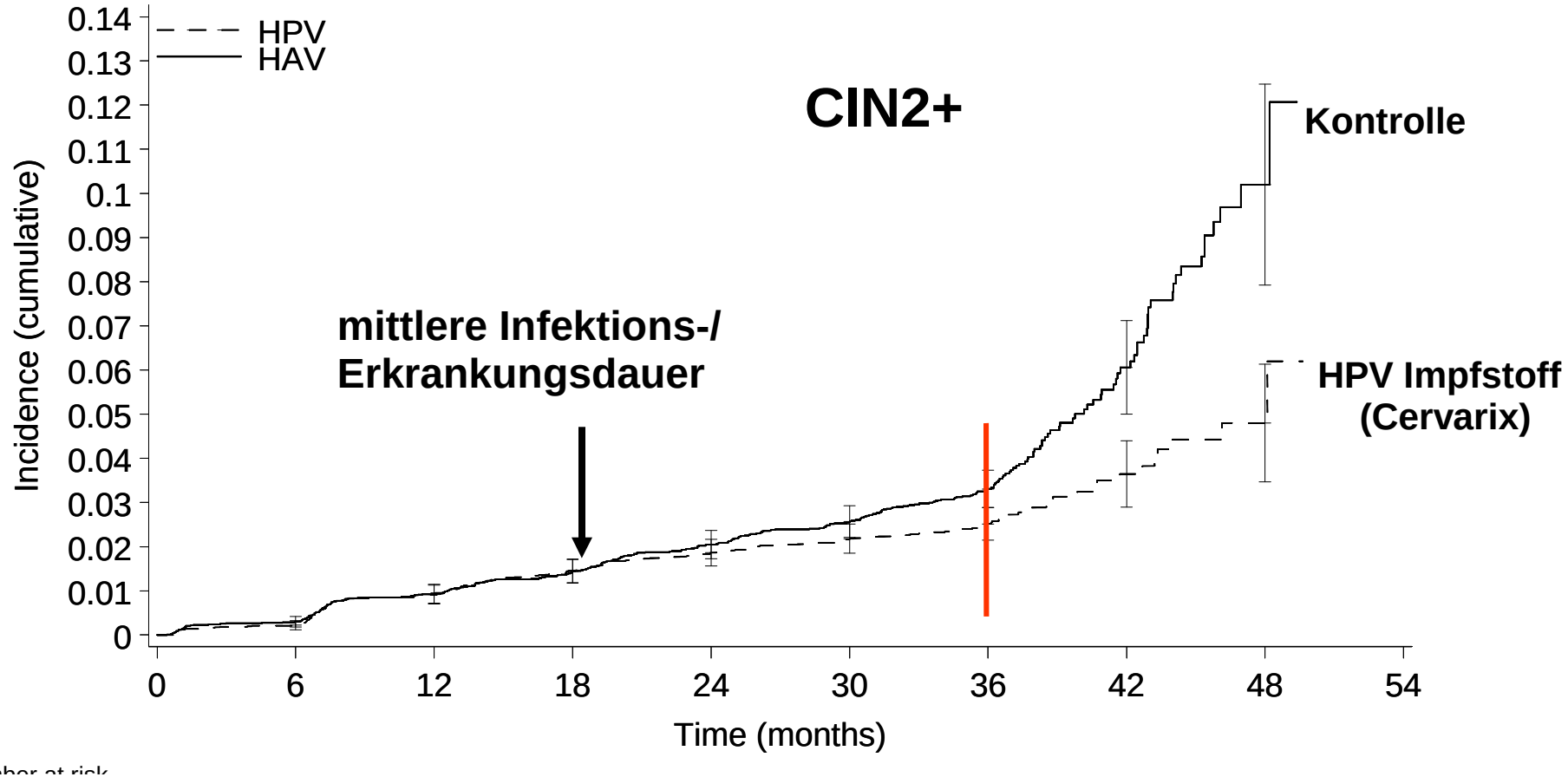


- Ca. **alle 2 Wochen stirbt** in Deutschland rein rechnerisch **ein Mädchen aus der Impfzielgruppe eines** unerklärlichen aber **natürlichen Todes**
- **Seit Beginn der breiten HPV-Impfung *kein* Anstieg**

Datenquelle: Statistisches Bundesamt unter http://www.gbe-bund.de (Zugriff 25. März 2010)
(Abfrage nur in 5 Jahresschritten möglich; Verlauf bei Einbeziehung der 10- bis15-Jährigen vergleichbar; Mittelwert sogar höher)

Phase III Studien: Future I&II; Patricia
Modell für Wirksamkeit in der Gesamtpopulation

Alle geimpften Probandinnen unabhängig vom HPV-Status in der Läsion zu Studienbeginn



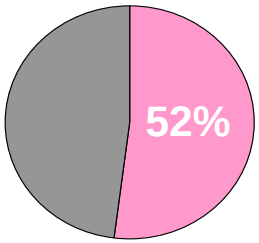
Paavonen et al., 25th International Papillomavirus Conference Malmö 2009 / GSK data on file
Lehtinen et al., The Lancet/Oncology E pub Nov. 9, 2011

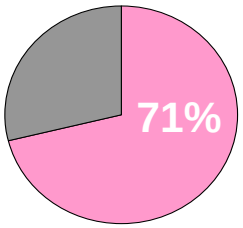
PATRICIA: Wirksamkeit von Cervarix® gegen HPV unabhängig vom HPV-Typ

TVC-naïve Kohorte, Auswertung unabhängig vom HPV-Typ in der Läsion[1]

Epidemiologie –

CIN durch HPV 16/18





Endpunkt	HPV	Kontrolle	Wirksamkeit	
	n	n	%	96.1% CI
CIN2+	61	172	**64,9**	52,7 – 74,2
CIN3+	3	44	**93,2**	78,9 – 98,7

TVC naiv: ***entspricht jungen Frauen vor dem ersten Sexualkontakt***

Paavonen J et al 26th International Papillomavirus Conference. 2010; Abstract
Lehtinen et al., The Lancet/Oncology E pub Nov. 9, 2011

Kreuzprotektion

Wirksamkeit des adjuvantierten HPV-Impfstoffs gegen Krebsvorstufen (CIN2+), die durch andere HPV-Typen als die Impfstofftypen verursacht werden:

HPV-Typ	Gruppe	N	n	Wirksamkeit in % (95% CI)
HPV-31	Impfstoff	5466	3	**89,4** (65,5; 97,9)
	Kontrolle	5452	28	
HPV-33	Impfstoff	5466	5	**82,3** (53,4; 94,7)
	Kontrolle	5452	28	
HPV-45	Impfstoff	5466	0	**100,0** (41,7; 100,0)
	Kontrolle	5452	8	

Romanowski et al., Abstract and oral presentation on IPvC, Montréal, 2010

Beide Impfstoffe haben…

- nahe 100% Effektivität gegen die Impfstofftypen HPV16 und HPV18
- Hier sind beide Impfstoffe sehr vergleichbar
- Bisher gleichermassen anhaltende Effektivität

© AMK