

Die HPV-Impfung – Prävention des Zervixkarzinoms?

Abendsymposium "Führt Screening zur Prävention? 29.3.2017

Angelika Wagner

Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin

Epidemiologie

Zervixkarzinom – dritthäufigste Krebsart bei Frauen

Europa:

33.500 neue Fälle von Zervix-Ca/Jahr

15.000 Todesfälle/Jahr

Österreich:

~400 Neuerkrankungen/Jahr

~150 Todesfälle/Jahr

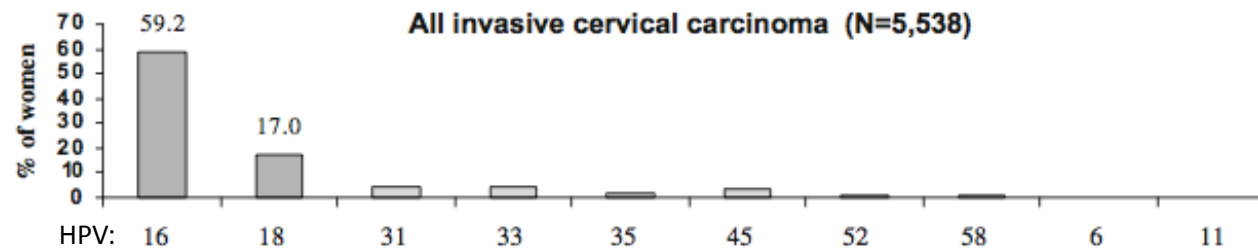
99.7% der Zervixkarzinome durch HPV verursacht

Mehr als 120 HPV Typen bekannt, 15 davon onkogen (high-risk Typen)

– Übertragung: sexuell

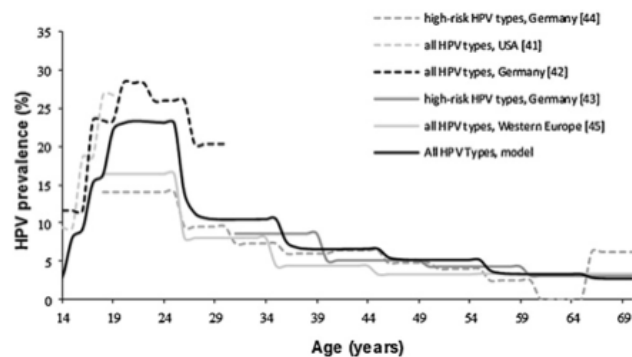
Epidemiologie

Zervix-Ca assoziierte HPV Typen in Europa vor Einführung der HPV-Impfung



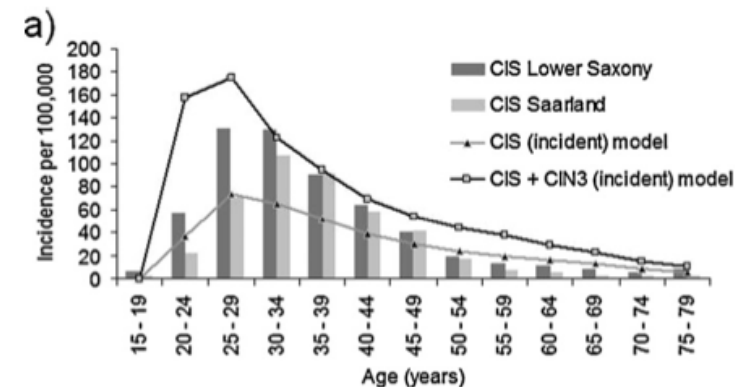
De Vuyst et al, Eur J Cancer 2009

Höchste HPV-Infektionsrate in den Jahren nach sexuellem Debüt (peak < 25 J)



Horn et al, Vaccine 2013

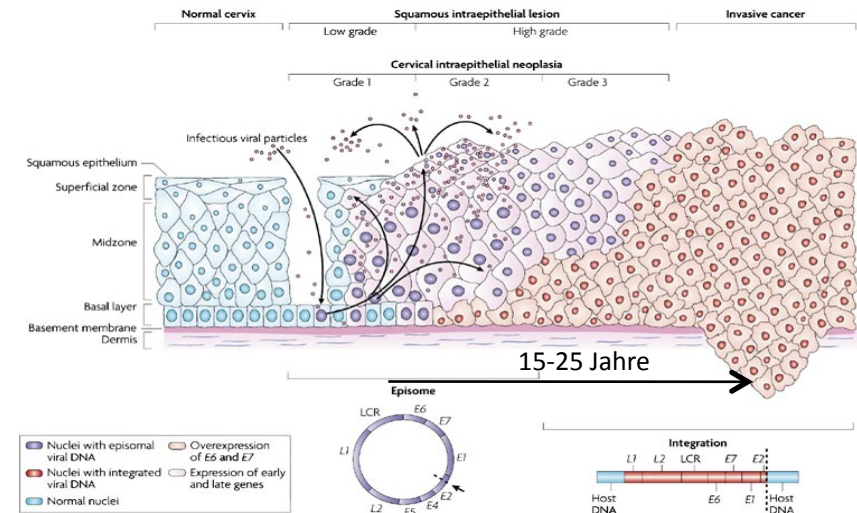
HPV-assoziierte
Läsionen ca.
20 Jahre später



Horn et al, Vaccine 2013

Natürlicher Verlauf einer HPV Infektion der Zervix

- Infektion der Basalzellen nach Mikroläsionen
- Virusreplikation
- Integration viraler DNA

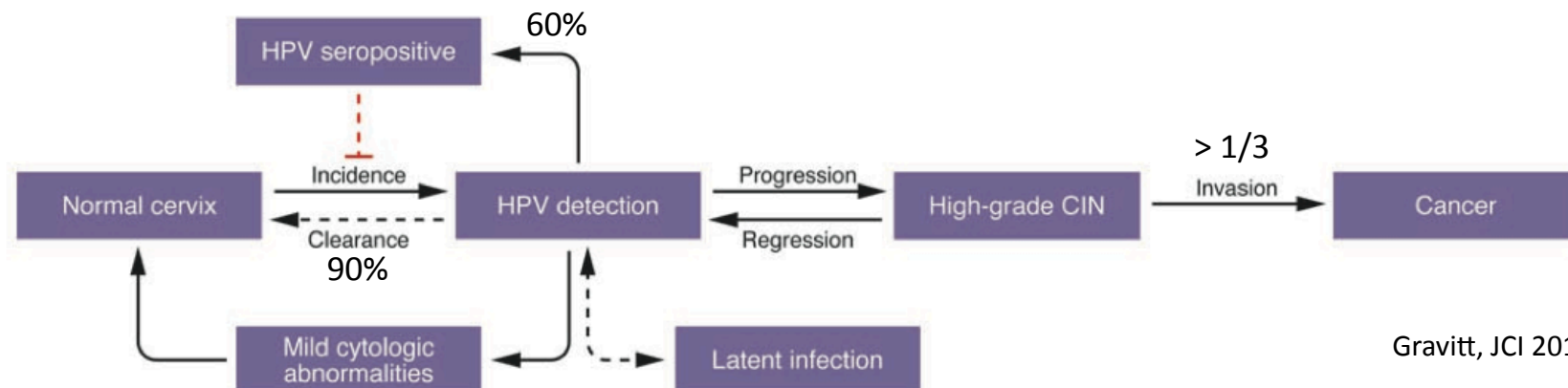


Nature Reviews | Cancer

Ciaran, Nature Rev 2007

Innerhalb von 2 Jahren nach Infektion

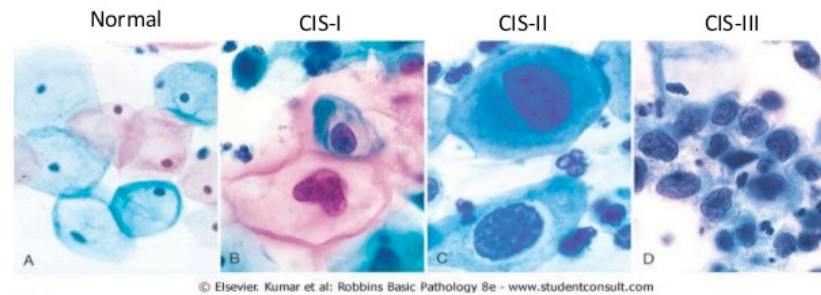
HPV-DNA in 90% der Fälle nicht mehr nachweisbar



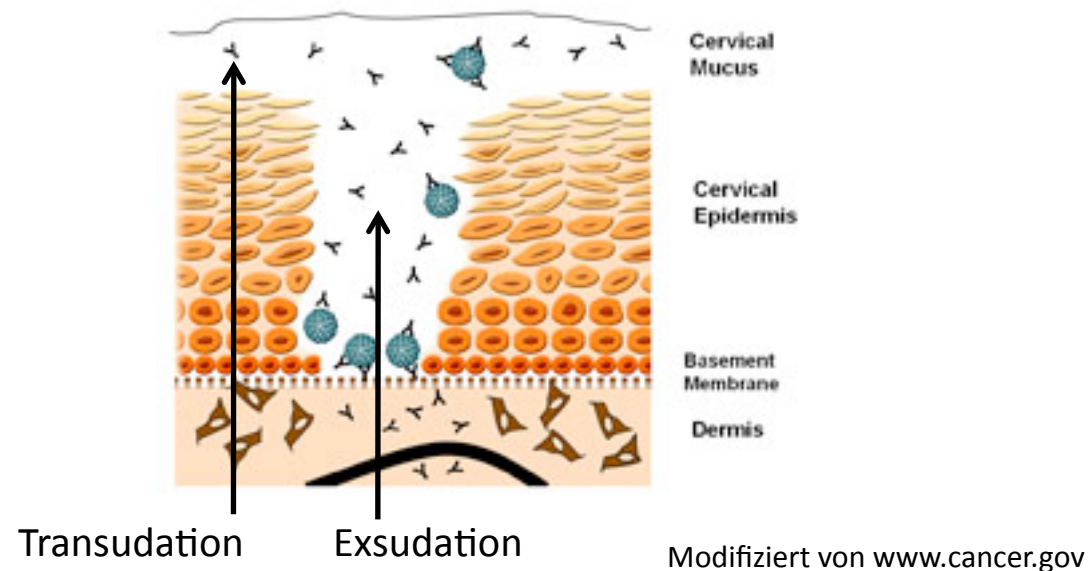
Gravitt, JCI 2017

Prävention

- Screening: Abstrich - Zytologie mit PAP-Färbung
HPV Test

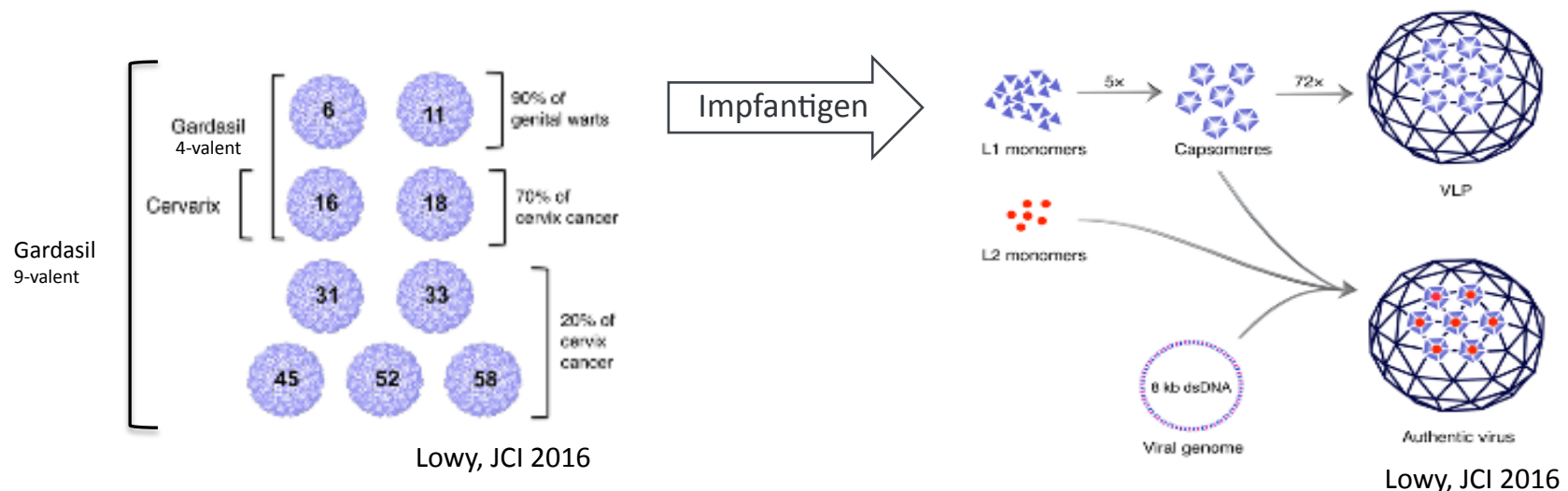


- Impfung



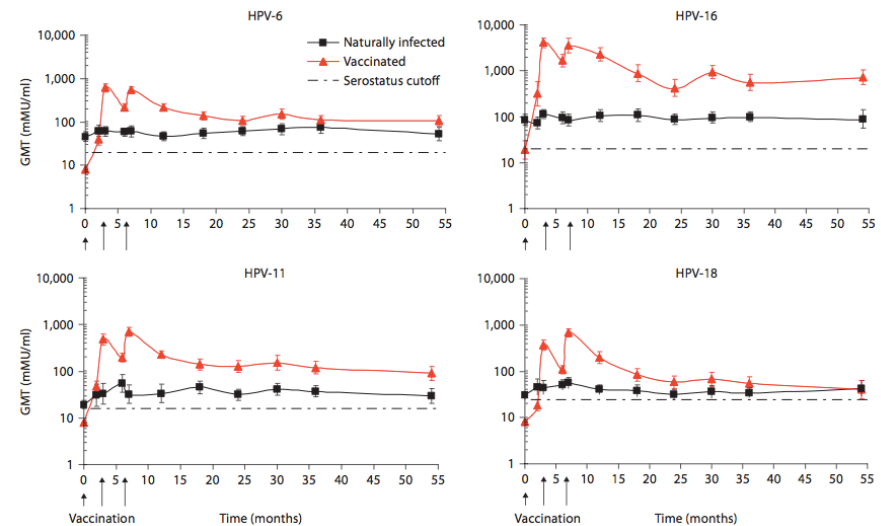
Impfstoffe

- **Cervarix®** (2007): 2-valenter HPV Impfstoff (2vHPV): Wirksamkeitsstudien nur an Probandinnen, Studienendpunkt: zervikale Präkanzerosen und Karzinom – Zulassung für Mädchen und Buben
Adjuvans: ASO4 (Monophospharyl Lipid A) + Alum
- **Gardasil®**: 4vHPV (2006) und 9vHPV (2015) männliche und weibliche Probanden; Endpunkte: zervikale, vaginale, vulväre und anale Krebsvorstufen und Karzinome sowie Genitalwarzen
Adjuvans: Alum



Immunogenität der Impfstoffe

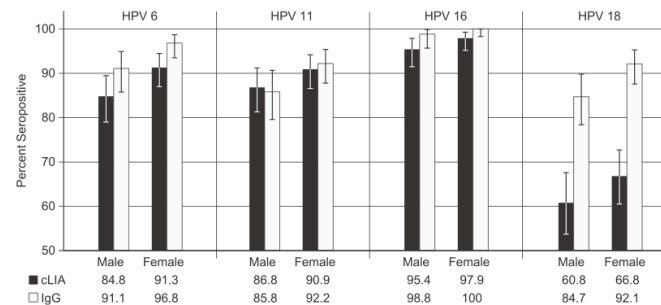
- Antikörperspiegel nach 4vHPV um vielfaches höher als nach natürlicher Infektion
– höhere Ak-spiegel in jüngeren Probanden



Harper, Public Health Genomics, 2015

- Langzeitdaten für 4vHPV zeigen Antikörperpersistenz über 8 bzw. 9 Jahre in unterschiedlichen Altersklassen (9-15; 16-23; 24-45 Jahre)

9-15 Jahre:



Ferris et al, Pediatrics 2014

Trotz niedriger Seropositivität gegen HPV 18 keine Durchbruchinfektionen (für alle Altersklassen gezeigt)

Wirksamkeit unter Studienbedingungen

in HPV-naiver Studienpopulation (16-26 Jährige)

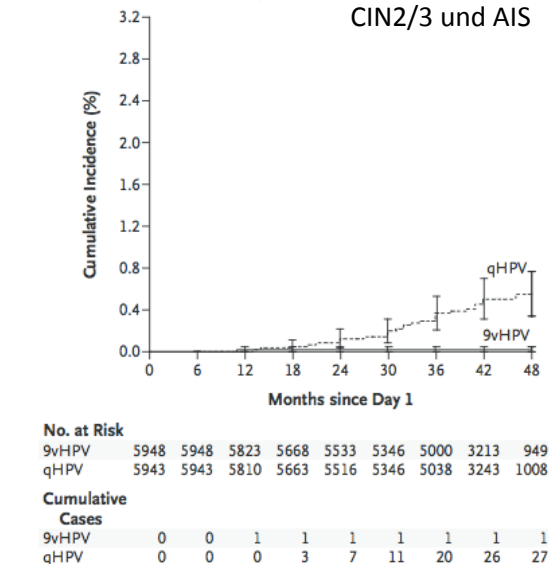
3 Jahre nach 4vHPV:

End Point	Vaccine Group (N=6087)			Placebo Group (N=6080)			Vaccine Efficacy % (95% CI)‡
	Total Subjects	No. of Cases	Rate†	Total Subjects	No. of Cases	Rate†	
Lesions associated with HPV-16 or HPV-18							
Subjects in per-protocol susceptible population	5305	1	<0.1	5260	42§	0.3	98 (86–100)¶
Lesion type							
Cervical intraepithelial neoplasia grade 2	5305	0	0	5260	28	0.2	100 (86–100)
Cervical intraepithelial neoplasia grade 3	5305	1	<0.1	5260	29	0.2	97 (79–100)
Adenocarcinoma in situ	5305	0	0	5260	1	<0.1	100 (<0–100)
HPV type							
HPV-16	4559	1	<0.1	4408	35	0.3	97 (84–100)
HPV-18	5055	0	0	4970	11	0.1	100 (61–100)

Future II Study Group, NEJM 2007

4 Jahre nach 9vHPV:

A High-Grade Cervical Disease Related to HPV-31, 33, 45, 52, and 58 in the Per-Protocol Efficacy Population
CIN2/3 und AIS



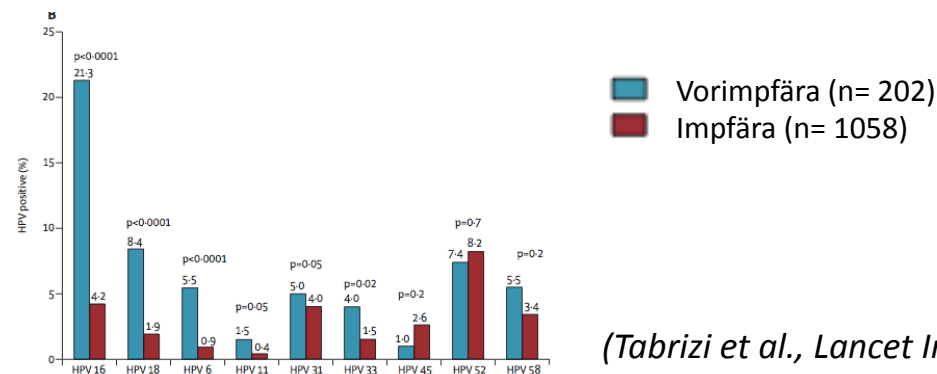
Journa et al, NEJM 2015

4vHPV: Im Nachbeobachtungszeitraum Wirksamkeit für 8 Jahre gezeigt – keine hochgradige CIN mit vakzine-assoziierten HPV Typen

Bei bereits HPV-infizierten Frauen (1-3 Typen) Wirksamkeit gegenüber den verbleibenden HPV-Typen belegt (Future II Study Group, JID 2007)

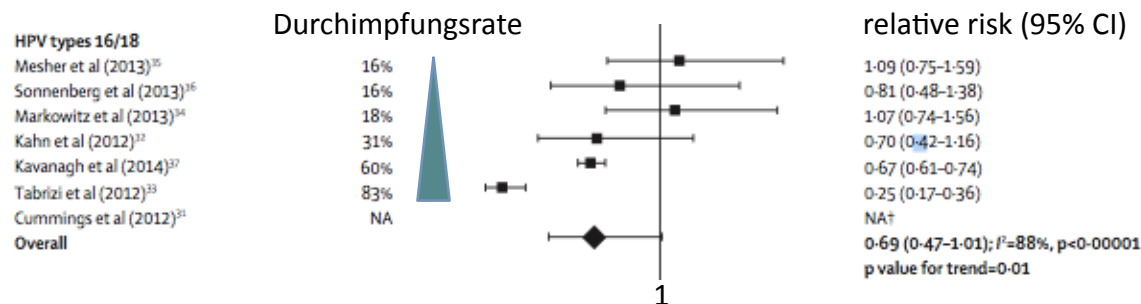
Wirksamkeit: Effekt von Impfprogrammen auf HPV Prävalenz

- Unterschied HPV-Prävalenz in 18-24 jährigen Australierinnen
 - 86% mind. 1 Dosis 4vHPV



(Tabrizi et al., Lancet Inf Dis 2014)

- Unterschied HPV-Prävalenz Vorimpfära zu Impfära abhängig von Durchimpfungsrate - 20-24 jährigen Frauen in „high income countries“



(Drolet et al., Lancet Inf Dis 2015)

Wirksamkeit – Hinweise auf Herdenimmunität

- HPV-Prävalenz in Ungeimpften nach Implementierung des Impfprogramms

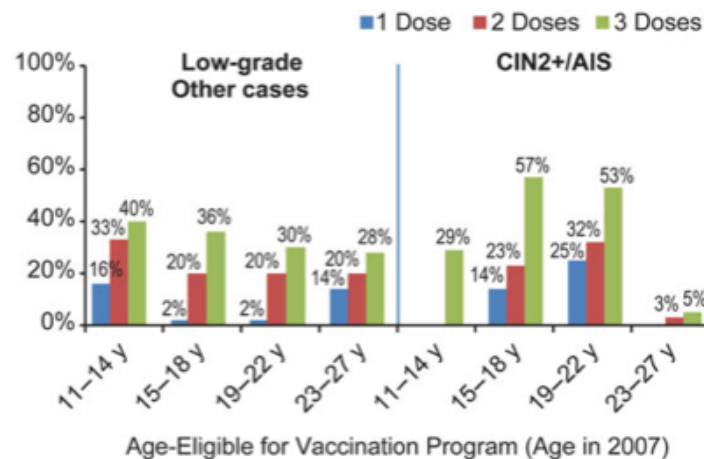
	Prevaccine implementation (n=202)	Postvaccine implementation (n=1058)		
		Unvaccinated (n=149)	Partly vaccinated or unconfirmed (n= 391)	Fully vaccinated (n=518)
Any HPV	121 (60%)	83 (56%)	177 (45%)*	256 (49%)†
High-risk HPV types	95 (47%)	66 (44%)	125 (32%)*	178 (34%)‡
High-risk HPV types excluding 16 and 18	76 (38%)	58 (39%)	115 (29%)†	174 (34%)
Vaccine HPV types 16, 18, 6, 11	58 (29%)	28 (19%)†	29 (7%)§	12 (2%)§
HPV 16	43 (21%)	18 (12%)†	18 (5%)§	8 (2%)§
HPV 18	17 (8%)	11 (7%)	6 (2%)§	3 (<1%)§
HPV 16 or 18	53 (26%)	24 (16%)†	22 (6%)§	11 (2%)§

(Tabrizi et al., Lancet Inf Dis 2014)

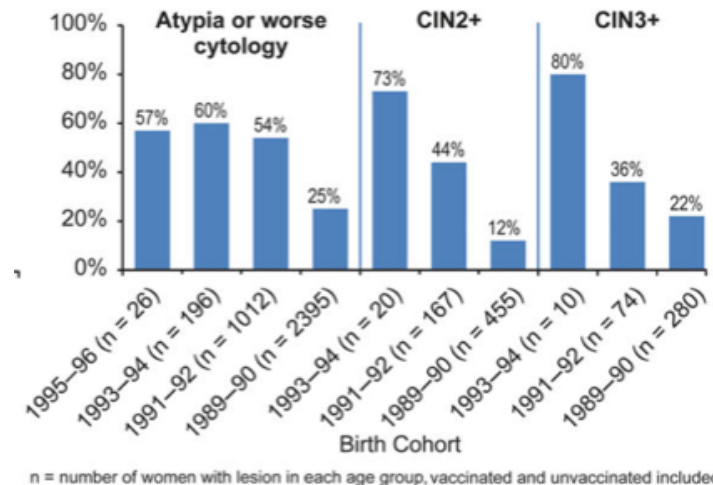
Wirksamkeit – 10 Jahre Erfahrung mit 4vHPV

% Reduktion HPV-assoziiierter Läsionen in geimpfter versus ungeimpfter Population:

Australien



Dänemark



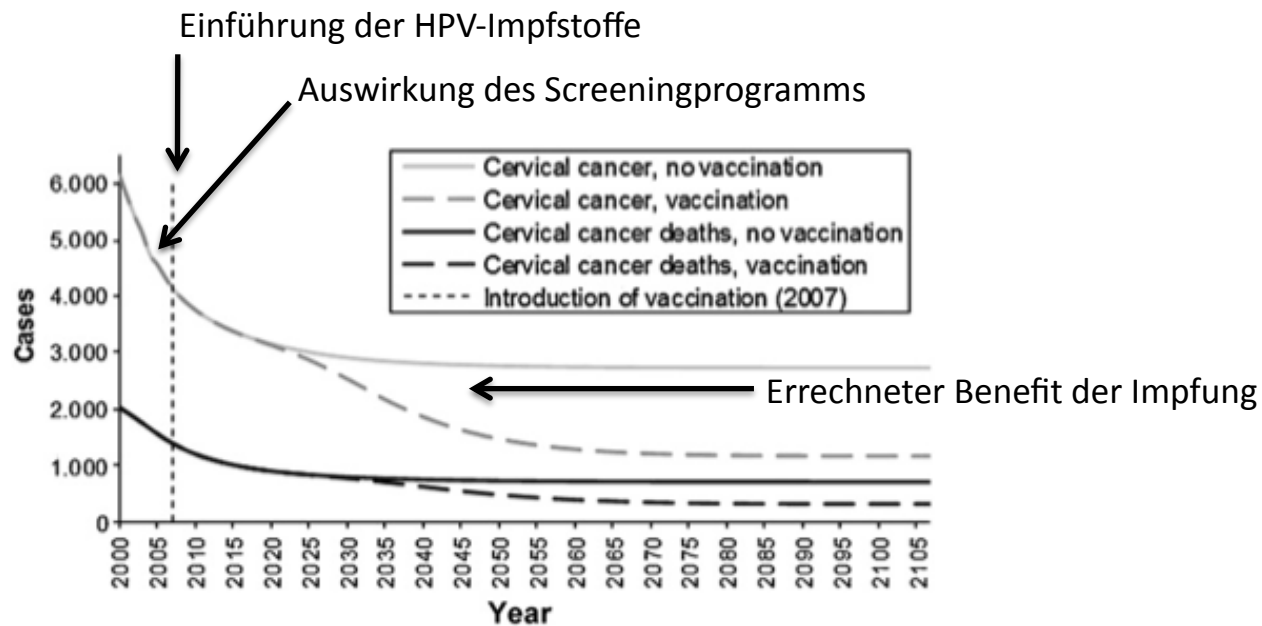
Garland et al, Clin Inf Dis 2016

Wirksamkeit abhängig davon ob

- Impfserie komplettiert wurde
- Alter der Impflinge

Ausblick

- Prognostizierte Wirksamkeit anhand von Rechenmodellen für Deutschland:



Horn et al, Vaccine 2013

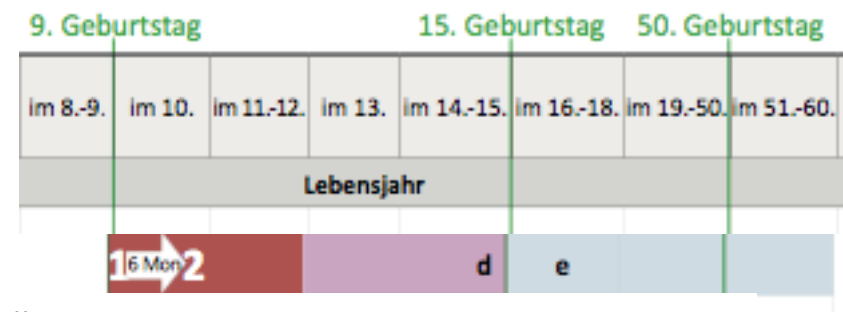
Key points

- Prophylaktische Impfung!
- Wirksamkeit umso besser wenn Impfserie vor Beginn sexueller Aktivität abgeschlossen ist!
- Populationsbasierte Daten zur Wirksamkeit in Hinblick auf Prävention des Zervix-Ca um 2030.
- Auffrischungsimpfungen? Lange Wirksamkeit während sexuell aktiven Jahren erforderlich.
- Type replacement?

Für die Praxis

Impfstoffe:

im kostenfreien Impfprogramm:
9vHPV für Mädchen **und** Buben



Österr. Impfplan 2017

<http://www.bmgf.gv.at/home/Impfplan>

d: WHO Empfehlung für 15. Lj abweichend von Fachinfo

e: ab vollendetem 15. Lj 3Dosen

Impfschema:

1+1: 9. – 15. Lj (0/ 6-12 Monate)

2+1: ab vollendetem 15. Lebensjahr, bzw. bei Immunsuppression
(0/(1)2*/6-12 Monate) * impfstoffabhängig

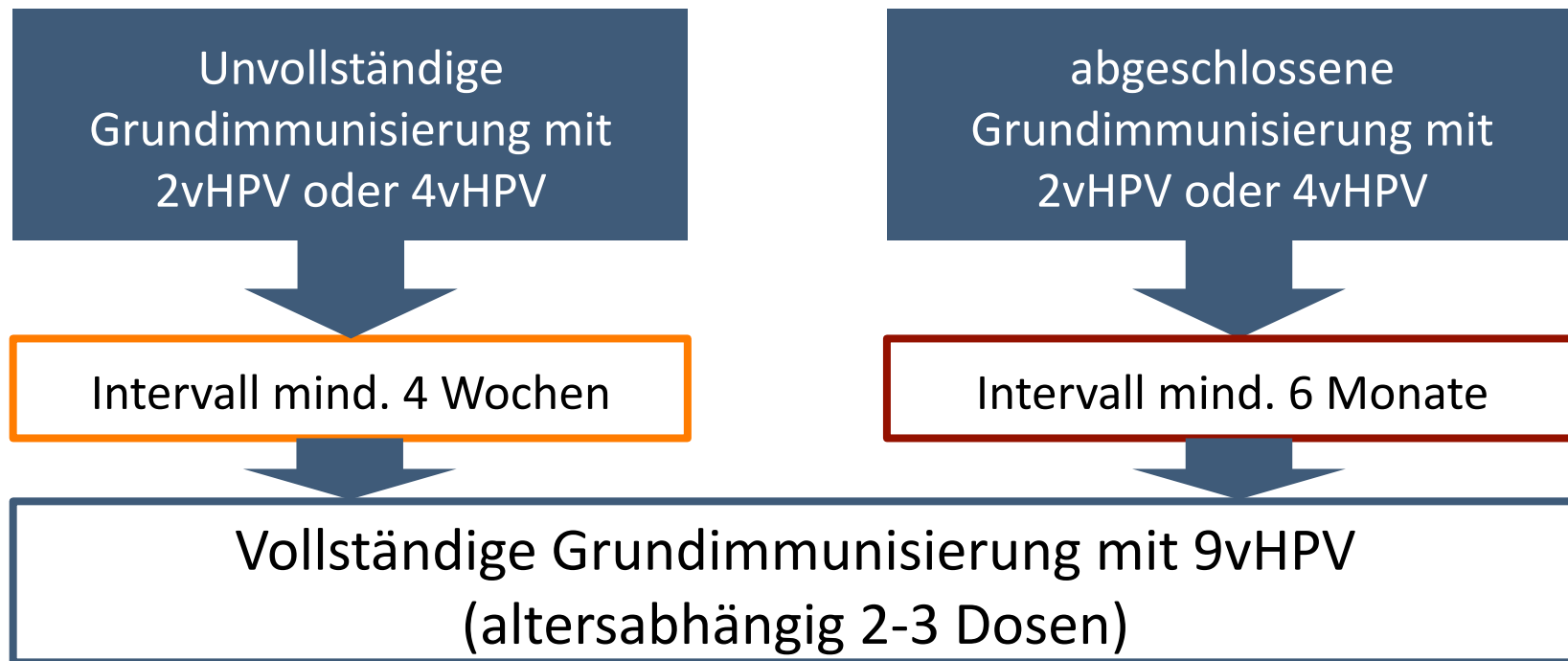
Derzeit keine Empfehlung zur Auffrischung

Für die Praxis

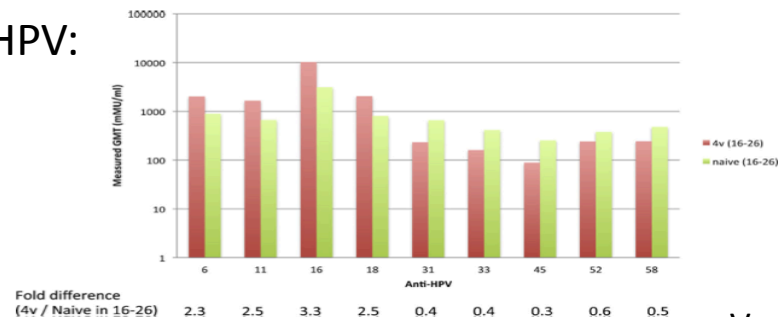
Kein HPV-Test vor Impfung empfohlen.

Trotz Impfung weiterhin gynäkologische
Vorsorgeuntersuchung inkl. PAP-Abstrich!

Für die Praxis – 9vHPV



Antikörperspiegel nach 9vHPV:



Van Damme, Vaccine 2016

Danke!

