

HPV Impfung: Schutzmittel gegen Krebs

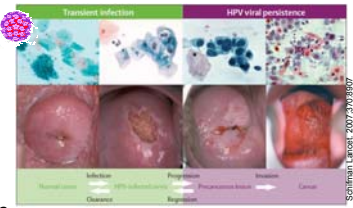
Luzern 20. Juni 2008

Christoph Berger
Infektiologie und Spitalhygiene
Universitäts-Kinderkliniken Zürich

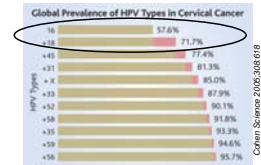


HPV: Human Papilloma Virus und Krebs

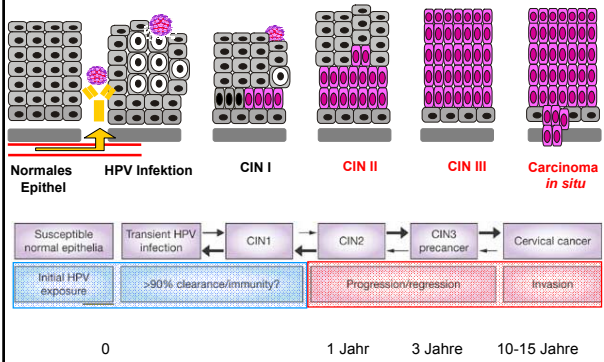
- **Klare Assoziation (>99%)
Virusinfektion und Krebs**
(Bosch. J Clin Pathol 2002;55:244)
- **HPV Typ 16+18:
70% der Zervixkarzinome**
+ andere
„high risk HPV Typen
anogenitale Dysplasien / Ca
(Munoz. Int J Cancer 2004;111:278)



- **Infektion → Immunantwort**
- Serum Antikörper, Langzeitschutz
- keine Wirkung auf etablierte Infektion
- ⇒ **Impfung!**
⇨ **Impfung mit onkogenem Virus??**



HPV Infektion und Impfung



HPV Impfstoffe

Impfstoff	L1 VLP HPV Typen	Herstellung Adjuvans	Zulassung	Datenbasis (klin. Studien)
Gardasil (Sanofi Pasteur MSD)	Quadrivalent 16, 18 (Ca) + 6, 11 (Warzen)	Saccharomyces cerevisiae Aluminium-Salz	FDA August 06 CH: April 07	20'000 Geimpfte + 800'000 nach Lizenzierung
Cervarix (GSK)	Bivalent 16, 18 (Ca) je 20µg	Insektenzellen AS404 incl. Al-Salz	EMA CH: ?	20'000 Geimpfte

HPV Impfung

Voraussetzungen zur Beurteilung der Wirksamkeit der Impfung in Studien

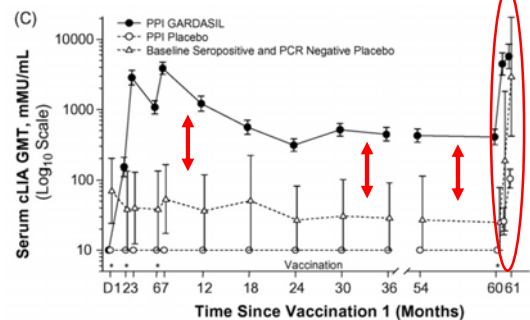
- ✓ Pathogenese: HPV Infektion ⇒ HPV Persistenz ⇒ CIN ⇒ Karzinom
- ✓ Impfung verhindert Infektion (präventiv, nicht therapeutisch)
- ✓ Vorbestehende Infektion? (HPV DNA, Nachweis und Serostatus)
- ✓ Impfstoffe gegen HPV16 und 18 (entspricht 70% der Zervix Karzinome)

Readout:

- Verhinderung der persistierenden Infektion (Serologie und DNA)
- Verhinderung von CIN (Histologie) als Vorläufer von Zervix-Ca
- Antikörpertiter als Surrogatmarker für Schutz
- Effekt auf HPV16+18 Karzinome versus alle Zervix-Karzinome

Impfstoffe: Immunogenität (HPV16)

Gute Boosterantwort auf Auffrischimpfung nach 5 Jahren



Olsson SE, Vaccine 2007;25:4931

Impfstoffe: Wirksamkeit

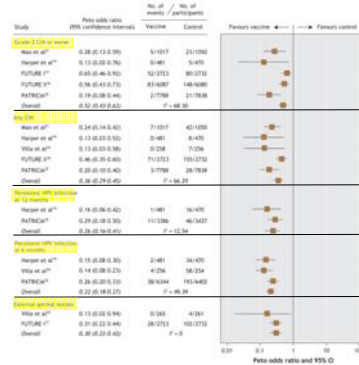
Metaanalyse: „Intention to treat assessment“

Intention to treat assessment:

Wirksamkeit der Impfung

bei Frauen:

- ≥ 1x geimpft
- evtl. infiziert bevor 3. Dosis



Rambout L., CMAJ 2007;177:469

Impfstoffe: Wirksamkeit

Meta-Analyse 9 randomisierter klinischer Studien seit 1998 (6 Trials + 3 Folgestudien) mit 40323 Studien-Teilnehmerinnen

Die prophylaktische Impfung bei 15-25 jährigen Frauen ist sehr wirksam zur Verhinderung der Typ-spezifischen HPV Infektion und Zervixdysplasie (bei HPV6/11 auch external genital lesions)

	OR	Events/ Anzahl Probanden	
		Impfung	Kontrolle
Befund: ≥ CIN2			
- Per protocol analysis:	0.14	1 / 8301	86 / 8268
- Intention to treat analysis:	0.52	142 / 18096	277 / 18170

Langzeitdaten sind notwendig, um die Reduktion von Zervixkarzinomen und deren Letalität zu zeigen

Rambout L., CMAJ 2007;177:469

HPV Impfstoffe: unerwünschte Wirkungen

	Impfung	Plazebo
Fieber	516 (10%)	320 (8.6%)
Nausea	211 (4.2%)	152 (4.1%)
Schwindel	142 (2.8%)	98 (2.6%)
Schmerzen Injektionsstelle	4203 (84%)	2572 (75.4%)

Verträglichkeit ähnlich gut wie andere AI-haltige Impfstoffe (dT, HepB, MenC...)

Weitere Beobachtungen (unabhängig von Kausalität)

Todesfälle durch Autounfall	4	3
Suizid	2	2

N = 21464 Probanden

Lancet 2007;369:1693

HPV Impfung: erwartete klinische und ökonomische Folgen

- Annahmen: Durchimpfungsrate 80%
Wirksamkeit 100%

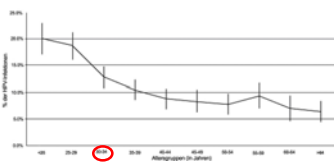
- | | Abnahme um |
|-------------------------------|------------|
| ➤ Zervixkarzinome | 53% |
| ➤ Todesfälle Zervixkrankungen | 57% |
| ➤ CIN CIN II bzw. III | 45%, 47% |
| ➤ Genitalwarzen (Gardasil) | 71% |
| ➤ Behandlungskosten | 48% |
| ➤ Screeningkosten | 2,5% |



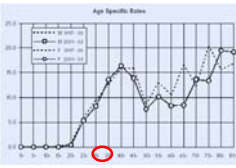
HPV Infektion und Epidemiologie des Zervix-Ca in der Schweiz

- Weltweit 500'000/Jahr
- EU: 33'000/Jahr, 40 Todesfälle/Tag
- Schweiz: Inzidenz 8,3/100'000 (0-64J.) ≈ 400/Jahr
Letalität 1,7/100'000 (0-64J.) ≈ 90/Jahr
3000 Konisationen /Jahr
5-8% Screeninguntersuchungen = pathologisch

Altersverteilung der HPV-Neuinfektionen bei Frauen in der Schweiz



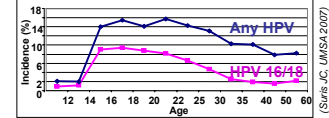
Altersabhängige Inzidenz des Zervix-Ca in der Schweiz



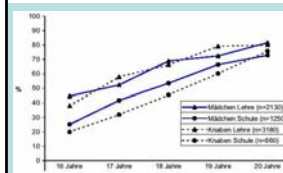
HPV Impfung: Wann ?



Modell für Altersverteilung von HPV Infektionen in der Schweiz



< 2% vor 15. Geburtstag
5-10 facher Anstieg zwischen 14 und 16 Jahren



Sexuelle Aktivität in der Schweiz

mit 14 Jahren	7%
15 Jahren	20%
16 Jahren	35%
17 Jahren	50%
20 Jahren	80%

Impfung gegen Humane Papillomaviren CH-Impfplan

- Empfohlene Basisimpfung für Adoleszente:**
 - Mädchen im Alter von 11- 14 Jahren (vor 15. Geburtstag)
 - Nachholimpfungen im Alter von 15-19 Jahren (während 5 Jahren)
 - Empfohlene ergänzende Impfung nach der Adoleszenz:**
 - Empfehlung aufgrund der individuellen Situation
 - Alterslimite: Zulassung des Impfstoffs: aktuell 26 Jahre
- Die Impfung der Knaben wird nicht empfohlen.**
- Impfschema:** 3 Dosen i.m. mit 0, 2 und 6 Monaten.

BAG Supplementum 21 (Juli 2007)

HPV Impfung: cave!

Nachholimpfungen: Abnahme des potentiellen Nutzens
 > *individuell* aufgrund der Sexualanamnese und nicht des Alters

Auffrischimpfungen: Schutz >5 Jahre, noch keine Empfehlung

Schwangerschaft: Impfung nicht empfohlen (keine Studien).
 Klin. Studien: bisher >2000 Schwangere, keine Risiken gesehen.
Stillen: Impfung möglich

Meldepflicht für unerwünschte Impf-Erscheinungen



Kein Ersatz für Screening-Programm/Vorsorge (Pap)

- 25% der Karzinome durch nicht HPV-Impf-Typen
- Fehlender Schutz bei vorbestehender Infektion



Beratung/Aufklärung über STD und „safer sex“

Keine Änderung, nicht vernachlässigen

- HIV, Gonokokken, Lues, Chlamydien...

BAG Supplementum 21 (Juli 2007)

Schweizerischer Impfplan 2008

Empfohlene Basisimpfungen und ergänzende Impfungen (EKIF/BAG)

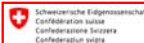
Vorschlag für den Impfplan adoleszenter Mädchen

Alter	Basisimpfungen										Ergänzende Impfungen			
	Diphtherie	Tetanus	Polio	Polio- impfung	Hemorrh. Hib, Typ 2	Keuchh. D	Mening. Mening. Mening.	Keuchh. Mening. Mening.	Keuchh. Mening. Mening.	Keuchh. Mening. Mening.	Keuchh. Mening. Mening.	Keuchh. Mening. Mening.	Keuchh. Mening. Mening.	Keuchh. Mening. Mening.
2 Monate	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4 Monate	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6 Monate	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 Monate														
15-19 Monate														
11-13 Jahre	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
11-19 Jahre	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Alter	Impfstoffe	Empfehlungen
11- 13 Jahre	HBV (1) +	HPV (1)
+ 2 Monate	dT(pa) +	HPV (2)
+ 6 Monate	HBV (2) +	HPV (2)
14- 15 Jahre	VZV (1) +	Men C + Nachholimpfung MMR, wenn nötig
+ 1 Monate	VZV (2)	+ Nachholimpfung MMR, wenn nötig

Impfempfehlung EKIF/BAG und Paediatrica 2007;18:46

HPV Impfung: Kostenübernahme



Eidgenössisches Departement des Innern EDI

Kostenübernahme durch KVG ab 1.1.2008:

- gemäss Empfehlungen BAG/EKIF
 - für Mädchen 11-14 jährig (Basisimpfung),
 - für adoleszente Mädchen +junge Frauen 15-19 Jahre (bis 31.12.12)
- im Rahmen kantonalen Impfprogramme mit
 - sichergestellter Information der Zielgruppen/Eltern
 - zentralem Einkauf
 - Überprüfung und Vervollständigung des Impfstatus (Impfplan BAG)
 - Pflichten, Datenerhebung, Abrechnung geregelt
- ohne Franchise

Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KL-V) 21.11. 2007

**„Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs
– Tarifregelung in Sicht“ (19.3. und 11.4.08)**

- Preis von 140 CHF (+ 2.4% MWST) pro Dosis Gardasil**
 - Vertrag mit SPMSD rückwirkend 1.1.08 bis 30.6.09
 - dem Vertrag beigetretene Kantone schliessen mit SPMSD Lieferverträge (Liefermodalitäten: Menge, Staffellung, Lieferorte etc.)
- Tarifvertrag mit Santésuisse: Pauschale von 159 CHF pro Impfung unabhängig vom Ort der Verabreichung (Arztpraxis oder Schule) = Totalbetrag von 477 CHF**
 - Pauschale umfasst Kosten für Impfstoff, Material, Arztleistung, Beratung und Aufklärung sowie einen Anteil an die notwendige Information
 - dem Tarifvertrag können Kantone und Versicherer beitreten
 - Rechnungsstellung des Kantons an santésuisse quartalsweise.
- Organisation der Impfung ist Sache der Kantone**
 - allfällige Aufteilung des Kostenanteile

HPV Impfung

- Virus like Partikel als Totimpfstoff
 - Induktion einer Antikörperantwort
 - verhindert Serotyp-spezifische HPV Infektion
 - Kein Effekt NACH erfolgter Infektion
- Prophylaktische Impfung bei 15-25 jährigen Frauen verhindert wirksam die Typ-spezifische HPV Infektion und Zervixdysplasie,** Langzeitdaten sind notwendig, um die Reduktion von Zervixkarzinomen und deren Letalität zu zeigen
- d.h. Impfung VOR Aufnahme der sexuellen Aktivität (Infektion), sie**
 - bedingt gleichzeitige Aufklärung (Verhütung, STD)
 - benötigt Weiterführung der Vorsorgeprogramme