GIFTIGER LIVE-STREAM

14. Dezember 2022
Humanes Papilloma-virus (HPV) – tempora mutantur

Kinder geimpft –
HPV-freie Zukunft (?)

Karl Zwiauer

KARL LANDSTEINER
PRIVATUNIVERSITÄT FÜR GESUNDHEITSWISSENSCHAFTEN

Interessenskonflikte

Keine potenziellen Interessenkonflikte

Art der Zugehörigkeit/Finanzielles Interesse

Erhalt von Zuschüssen/Forschungsförderung	Nein
Empfang von Honoraren oder Beratungsgebühren	Ja
Teilnahme an von einer Firma gesponsertem Veranstaltungen	Nein
Aktionär	Nein

5

- HPV-freie Zukunft? Ist das möglich?
- Wer erkrankt an HPV? Epidemiologie
- HPV Impfung
- HPV Strategie Österreich
- HPV-freie Zukunft?

1

HPV-freie Zukunft?
Ist das möglich?

Mai 2018

World Health Organization

WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer

Woman being screened for cervical cancer in a rural clinic, Kenya

„ Heute rufe ich weltweit zu koordinierten Maßnahmen auf, um Gebärmutterhalskrebs, eine der größten Bedrohungen für die Gesundheit von Frauen, zu beseitigen.

Wir haben die Instrumente und vor allem das politische Engagement, um dies zu erreichen.

August 2020

World Health Organization

Im August 2020 verabschiedete die Weltgesundheitsversammlung die Globale Strategie zur **Eliminierung** von Gebärmutterhalskrebs.

August 2020

World Health Organization

Cervical Cancer Elimination Initiative

90%
of girls fully vaccinated with HPV vaccine by age 15 years.

70%
of women are screened with a high-performance test by 35 years of age and again by 45 years of age.

90%
of women identified with cervical disease receive treatment (90% of women with precancer treated, and 90% of women with invasive cancer managed).

WHO Ziel 2030

Primäre Prävention (WHO Ziel 2030)
90 % der unter 15-jährigen (Mädchen) geimpft

90

Sekundärprävention (WHO Ziel 2030)
Screening von 70% der 35-jährigen und 45-jährigen Frauen mit einem HPV Test

70

Tertiärprävention (WHO Ziel 2030)
90 % der Frauen mit Zervix-Karzinom (Vorstufen und invasivem Karzinom) erhalten eine Behandlung

90

WHO Ziel 2030

For the first time ever, the world has committed to eliminate a cancer.

WHO Ziel 2030

Zum ersten Mal überhaupt hat sich die Welt verpflichtet, einen Krebs zu eliminieren

WORLD POLIO DAY IS 24 OCTOBER

endpolio.org | #endpolio

Rotary

END POLIO NOW

Elimination/Eradikation

Elimination

- Erkrankung kommt durch entsprechende Maßnahmen nicht mehr in einer geographisch definierten Region vor – nur importierte Einzelfälle

Eradikation

- Elimination der Erkrankung in allen Regionen der Welt

HPV-Elimination möglich?

Grundsätzlich **möglich**, weil:

- … wirksame und praktikable Impfstoffe vorhanden
- Impfstoffe die Weiterverbreitung der Infektion verhindern

- … gute diagnostische Methoden zur Identifikation der Infektion verfügbar sind
- … der Mensch das einzige Infektionsreservoir darstellt

HPV-Elimination

Grundsätzlich möglich, **ABER**:

Umsetzung der Möglichkeit in der Realität abhängig von weiteren Faktoren:

- Wahrnehmung der Risiken in der Bevölkerung (Awareness)
- Akzeptanz der Impfung
- Gesundheitspolitischer Wille
- Finanzielle Mittel

2

Wer erkrankt an HPV?

Harald zur Hausen

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 80, pp. 560–563, January 1983
Medical Sciences

Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers

(molecular cloning/blot hybridization/perinatal infection/genital cancer)

LUTZ GISSMANN*, LUTZ WOLNIK†, HANS IKENBERG*, URSULA KOLDOVSKY‡, HANS GEORG SCHNÜRCH‡, AND HARALD ZUR HAUSEN*

*Institut für Virologie, Zentrum für Hygiene, Universität Freiburg, Hermann-Herder-Strasse 11, 7800 Freiburg, Federal Republic of Germany; †Universitäts-Frauenklinik, Pilgrimstein 3, 3550 Marburg, Federal Republic of Germany; and ‡Universitäts-Frauenklinik, Mohrenstrasse, 4000 Düsseldorf, Federal Republic of Germany

Communicated by Gertrude Henle, October 13, 1982

ABSTRACT Human genital tumors as well as recurrent laryngeal papillomas were analyzed for the presence of human papillomavirus (HPV) 6 and HPV 11 sequences. HPV 11 DNA was found in 7 of 14 laryngeal papillomas; in the 7 other tumors no HPV DNA was demonstrated. HPV 11 DNA was also found in all five atypical condylomata of the cervix included in this study. Condylomata acuminata mainly contained HPV 6 DNA. From 63 biopsy specimens, 41 clearly harbored HPV 6 DNA and 13 harbored HPV 11 DNA. In three tumors accurate typing was impossible, and in six additional ones neither HPV 6 nor HPV 11 DNA could be demonstrated. The data support a genital origin of laryngeal papillomavirus infections. In 4 of 24 malignant tumors, HPV 11 DNA or related sequences were demonstrated; 2 of the 4 were biopsy specimens from invasive cancer, and the other 2 originated from carcinomata *in situ*. A possible role of this or related papillomavirus types in the induction of malignant genital tumors remains to be elucidated.

MATERIALS AND METHODS

Extraction of Cellular DNA. Biopsy materials were examined histologically and stored at −20°C or −70°C until further processing. Extraction of cellular DNA was done as described (6).

Labeling of HPV DNA. HPV 6 DNA has been cloned into pBR322 in two fragments representing approximately one-third and two-thirds of the total genome, respectively (5). HPV 11 DNA, which has been identified from a genomic library of laryngeal papilloma constructed in λ L47 (7), was subcloned in pBR322 at the single *Bam*HI site.

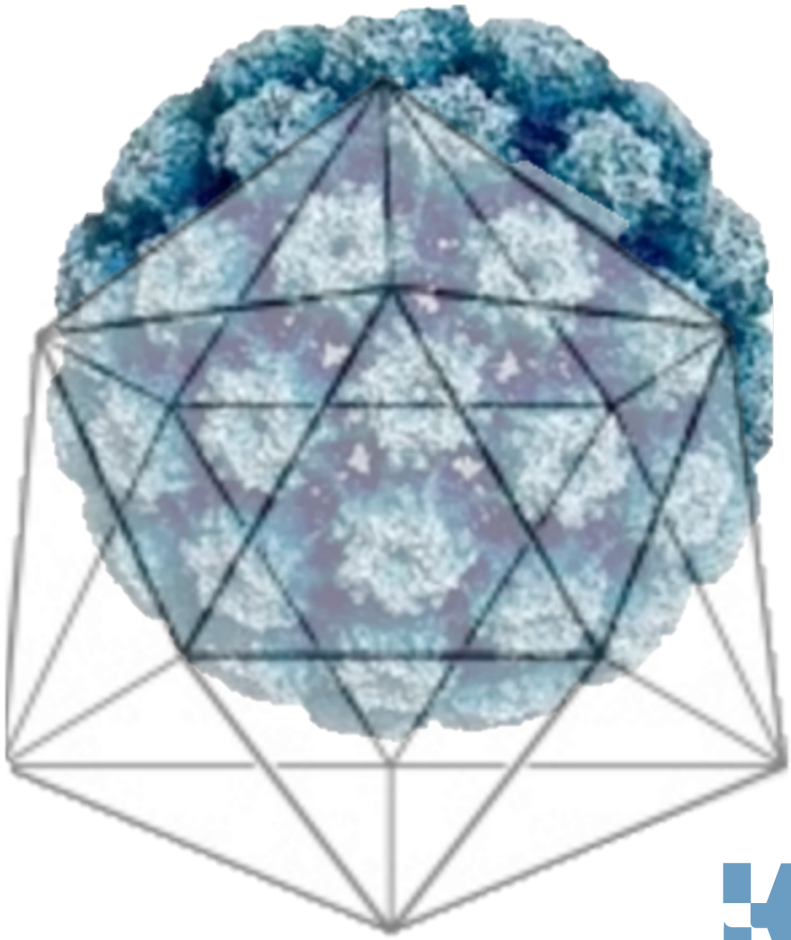
Both DNAs were prepared as described (10) and labeled with deoxynucleotide [α-^{32}P]triphosphate by the nick-translation procedure to a specific activity of $>10^8$ cpm/μg (6).

Blot Hybridization. About 10 μg of papilloma DNA was cleaved with restriction enzyme; the products were separated

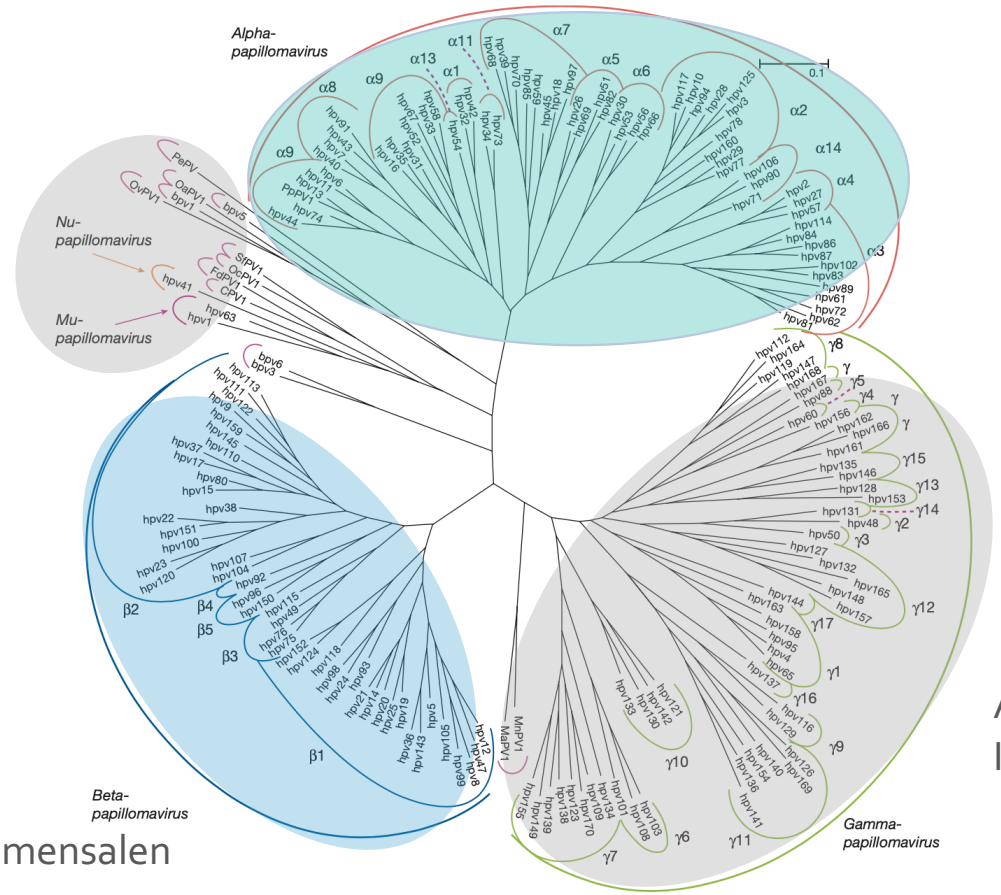
Humanes Papilloma Virus

- HPV gehören zur Gruppe der Papillomaviridae
- 55 nm groß, kugelförmige, nicht umhüllte Viren
- Zirkuläre Doppelstrang-DNA
- Kapsid aus 72 Kapsomeren

- 124 Genotypen vollständig beschrieben



Taxonomie HPV & Erkrankungen



Genitale Infektionen

High-risk HPV 16, 18
Low-risk HPV 6, 11

Asymptomatische
Infektionen oder Fußwarzen

Asymptomatische Kommensalen
Warzen

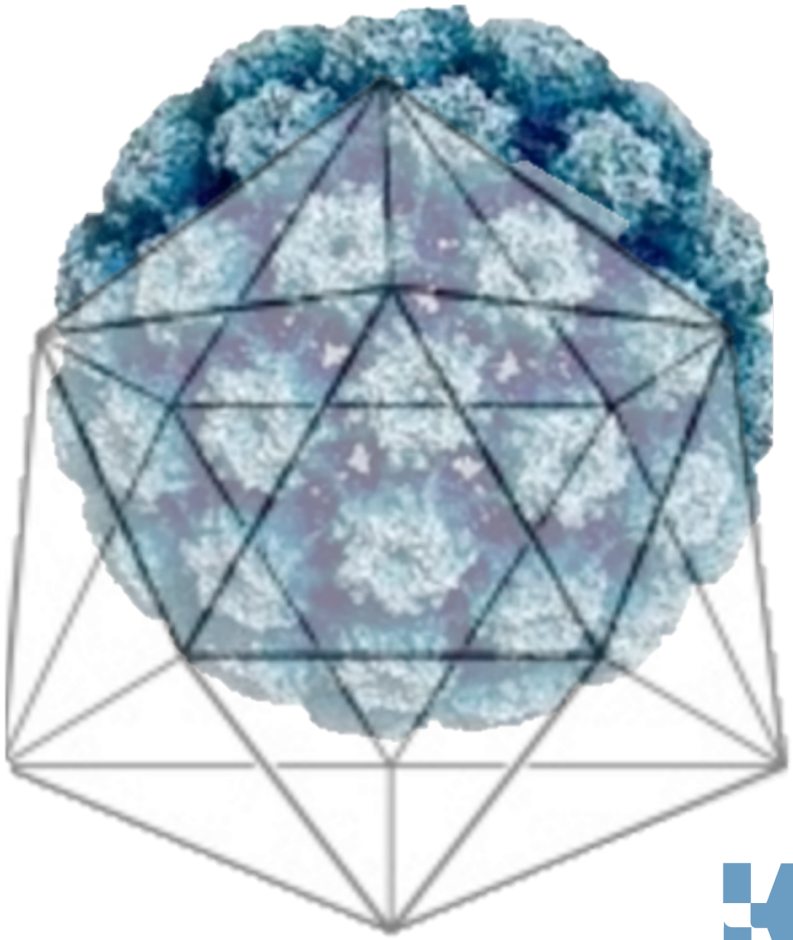
de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology. 2013;445[1–2]:2–10.)

Humanes Papilloma Virus

- HPV gehören zur Gruppe der Papillomaviridae
- 55 nm groß, kugelförmige, nicht umhüllte Viren
- Zirkuläre Doppelstrang-DNA
- Kapsid aus 72 Kapsomeren

- 124 Genotypen vollständig beschrieben

Low-risk Typen (6 und 11 - Genitalwarzen)
High-risk Typen (16 und 18 – Karzinome: Zervix, Vagina, Vulva, Anus, Penis, Larynx)

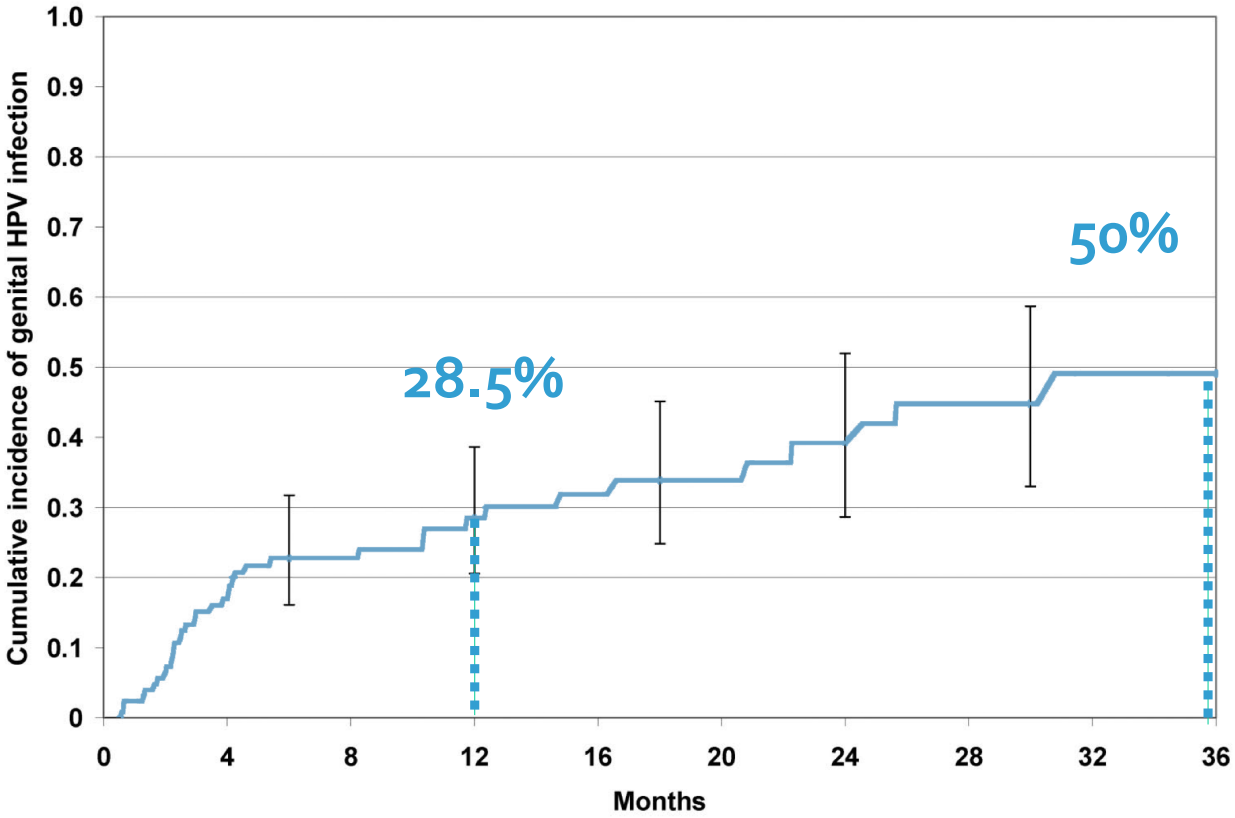


HPV Infektion

- HPV Infektionen sind sehr häufig – 80% aller Frauen und Männer werden infiziert
- 50% mit high-risk HPV Typen

- Übertragung von humanen Papillomaviren nur von Mensch zu Mensch – vorwiegend durch Intimkontakte

HPV Infektion & 1. sexueller Partner



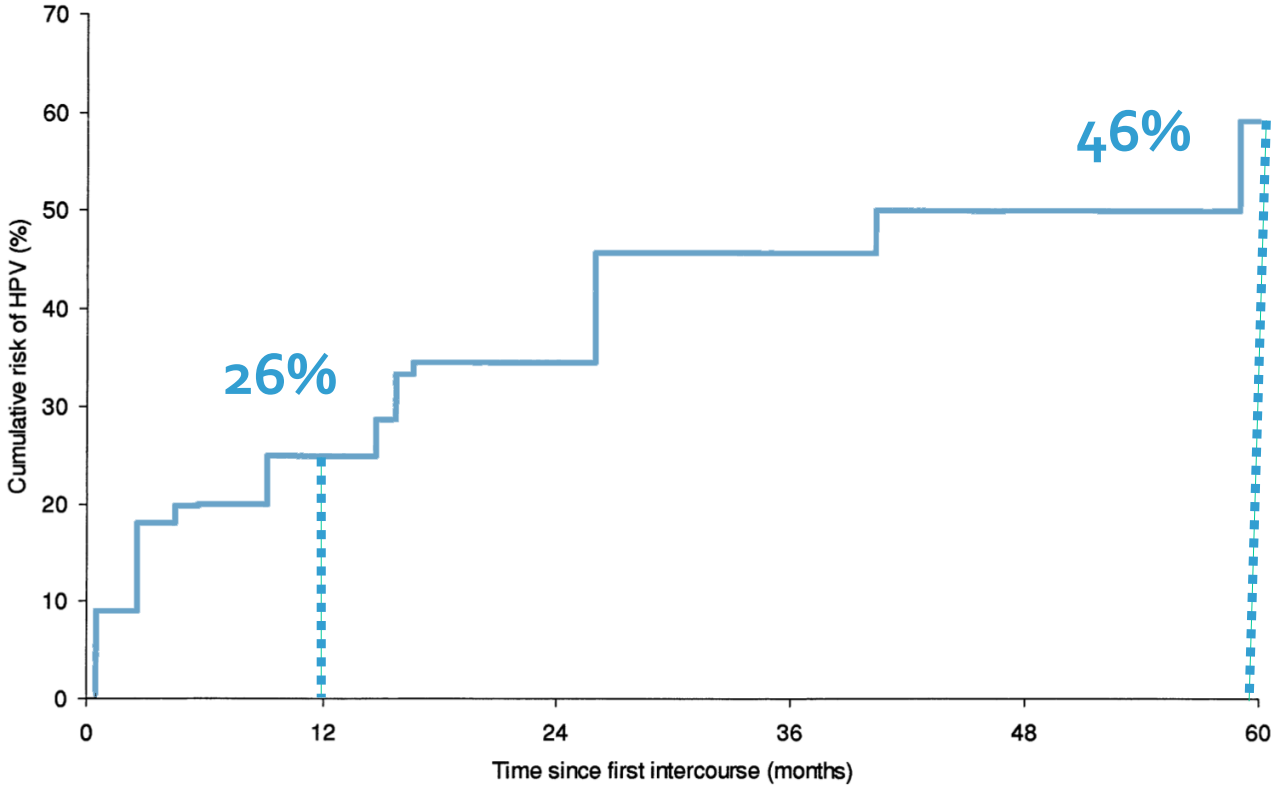
1-Jahres kumulative Inzidenz einer ersten HPV-Infektion war 28.5%

3-Jahres Inzidenz ca. 50%

Longitudinale HPV-Infektions Studie in UK – 244 Frauen im Alter von 18 b 22 Jahren

Winer et al. Risk of Female Human Papillomavirus Acquisition Associated with First Male Sex Partner.J Infect Dis 2008; 197: 279-82

HPV Infektion & 1 sexueller Partner



Longitudinale HPV-Infektions Studie in den USA
242 Frauen im Alter von 15 bis 19 Jahren – nur ein sexueller Partner

5-Jahres kumulative Inzidenz einer ersten HPV-Infektion: 46 %

Dauer bis zur Erstinfektion:
2,6 Monate

Winer et al. Risk of Female Human Papillomavirus Acquisition Associated with First Male Sex Partner.J Infect Dis 2008; 197: 279-82

HPV Infektion

- HPV Infektionen sind sehr häufig – 80% aller Frauen und Männer werden infiziert
- 50% mit high-risk HPV Typen

- Übertragung von humanen Papillomaviren nur von Mensch zu Mensch – vorwiegend durch Intimkontakte

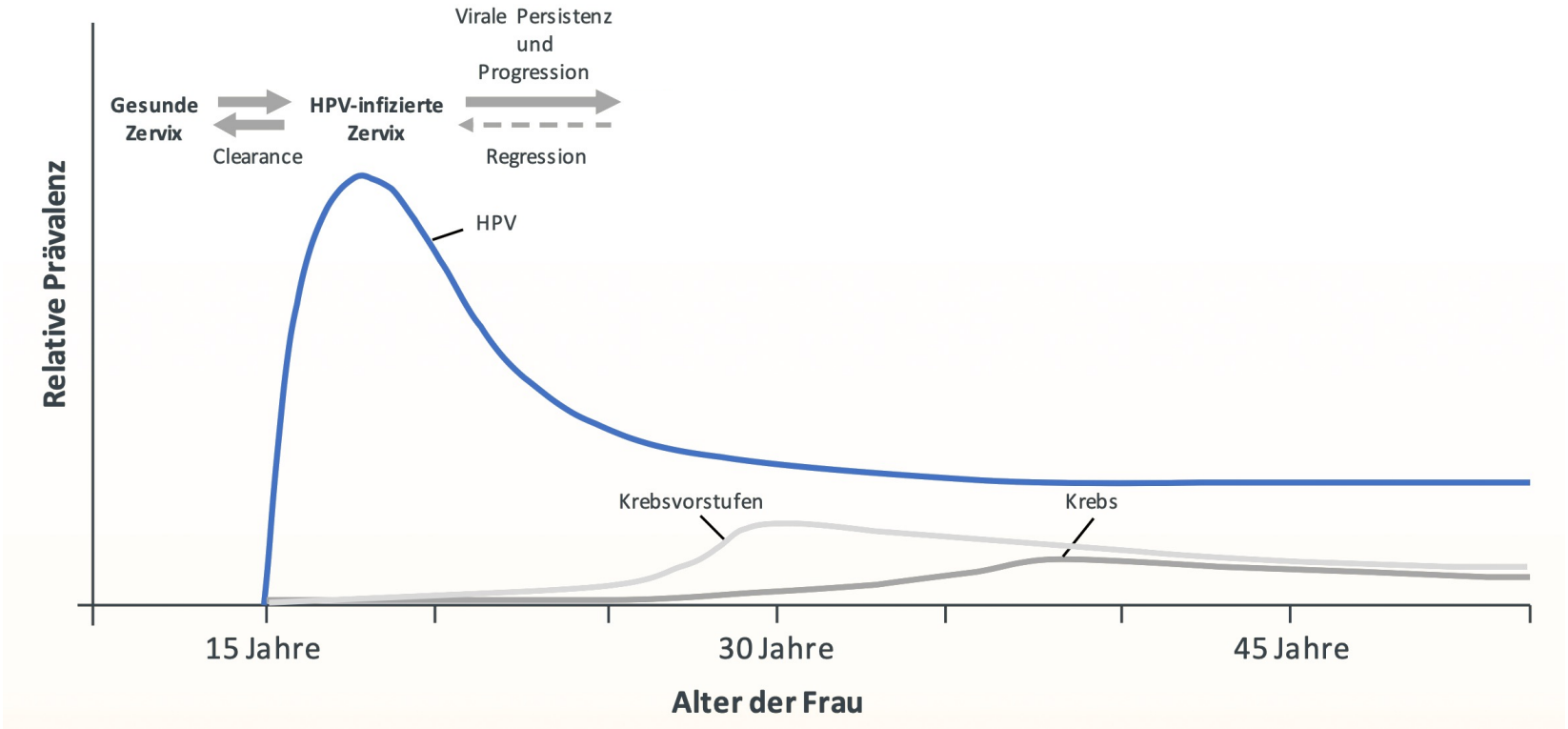
- Ca. 10 % der Infektionen persistieren >6 Monate

HPV-Infektion & Immunantwort

- HPV entgeht der angeborenen und adaptiven Immunantwort
- Antigenpräsentation wird gestört und dysreguliert
- Zell-vermittelte Immunantwort wird gehemmt
- Bildung von neutralisierenden AK massiv verzögert

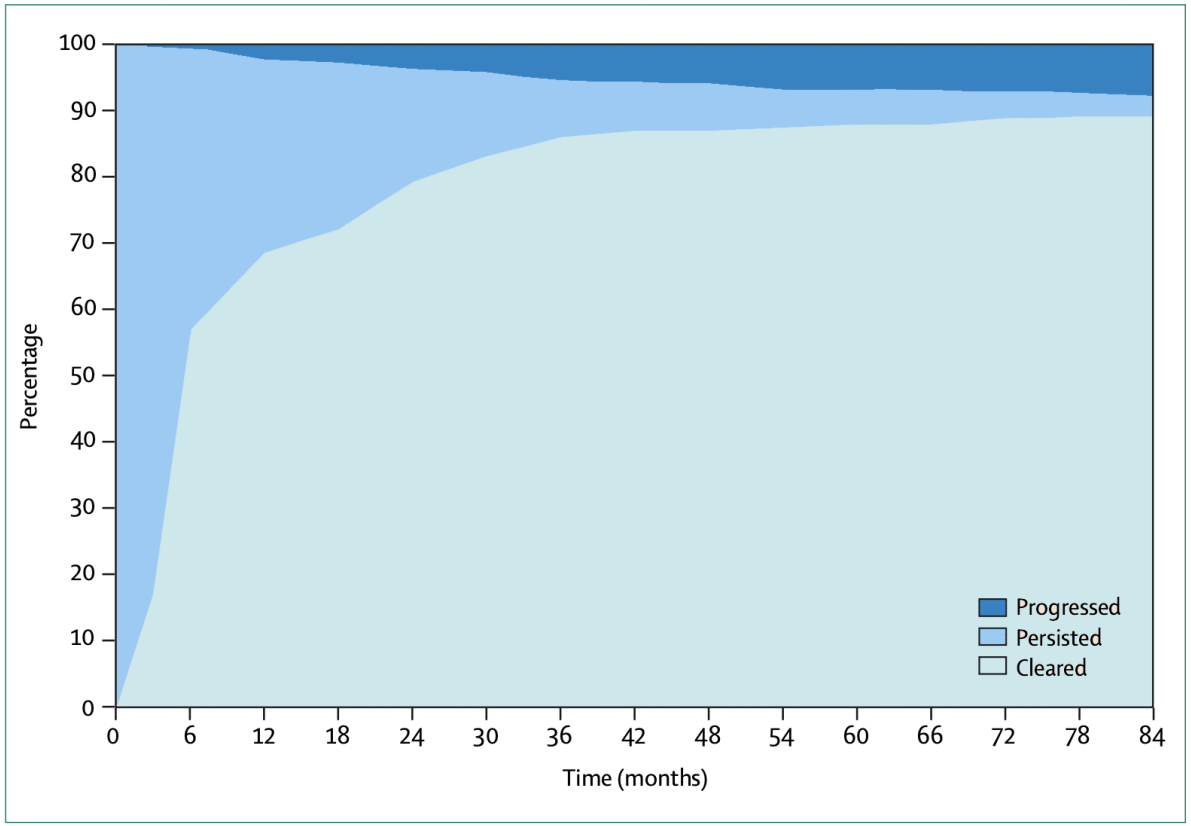
- Folge: persistierende HPV-Infektion und Progression zu invasivem Krebs

Zeitlicher Verlauf HPV Infektion



Schiffman M et al. The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention. N Engl J Med. 2005 Nov 17;353(20):2101-4

Clearance, Persistenz & Progression



777 Infektionen – DNA Testung bei einer populationsbasierten Kohortenstudie aus Costa Rica

Risiko für eine Krebsvorstufe steigt mit der Zeit

Wahrscheinlichkeit einer Heilung unter den noch persistierenden Infektionen sinkt mit der Zeit

Schiffman M et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007, 370(9590):890-907. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61416-0.

HPV Infektion

- HPV Infektionen sind sehr häufig – 80% aller Frauen und Männer werden infiziert
- 50% mit high-risk HPV Typen
- Übertragung nur von Mensch zu Mensch – vorwiegend durch Intimkontakte
- Ca. 10 % der Infektionen persistieren >6 Monate

- Folge: persistierende HPV-Infektion und Progression zu invasivem Krebs

- Infektionen induzieren eine typenspezifische IgG- Serumimmunantwort
- Immunantwort hinterlässt keine bleibende Immunität

HPV Infektion

- Grad der natürlich erworbenen Immunität ist variabel
- Kreuzprotektion zwischen den Subtypen ist (bestenfalls) relativ
- Erste Infektion verleiht nicht immer eine Immunität gegen eine Zweitinfektion

- Sinnhaftigkeit der Impfung für schon einmal Infizierte
- „Nachimpfung“ trotz schon durchgemachter Infektion sinnvoll

HPV Infektion

- HPV Infektionen sind sehr häufig – 80% aller Frauen und Männer werden infiziert
- 50% mit high-risk HPV Typen
- Übertragung nur von Mensch zu Mensch – vorwiegend durch Intimkontakte
- Ca. 10 % der Infektionen persistieren >6 Monate

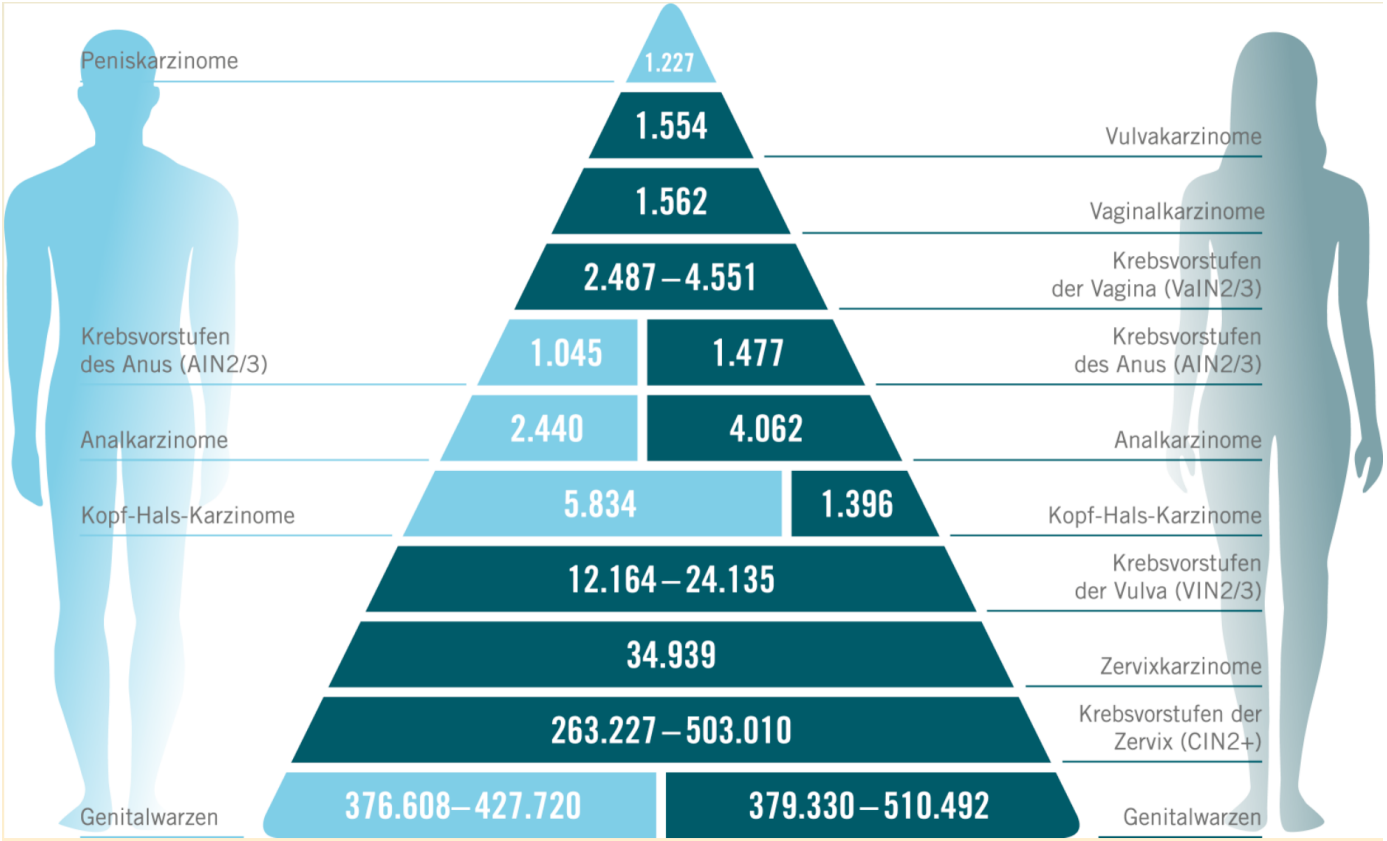
- Folge: persistierende HPV-Infektion und Progression zu invasivem Krebs

- Infektionen induzieren eine typenspezifische IgG- Serumimmunantwort
- Immunantwort hinterlässt keine bleibende Immunität

- Zumeist benigne und selbstlimitierend
- HPV Infektionen sind potentiell onkogen, krebsverursachend

Frauen und Männer erkranken…

HPV-bedingte Erkrankungen in Europa



35.000 Zervixkarzinome
500.000 Krebsvorstufen
700.000 Genitalwarzen

Daten von Hartwig S et al. Infect Agent Cancer. 2017 Apr 11;12:19. 1) Hartwig S et al. Infect Agent Cancer. 2017 Apr 11;12:19.

HPV Infektionen in Österreich - 2010

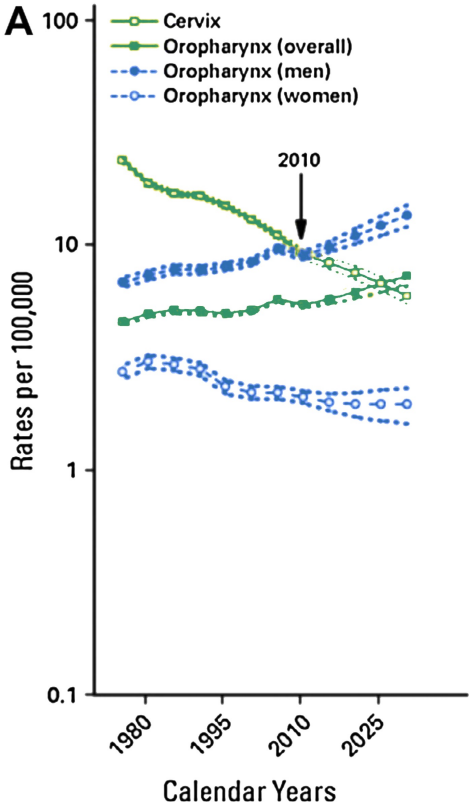
- **610** Erkrankungsfälle pro Jahr durch Zervixkarzinom
- **295** Todesfälle pro Jahr durch Zervixkarzinom

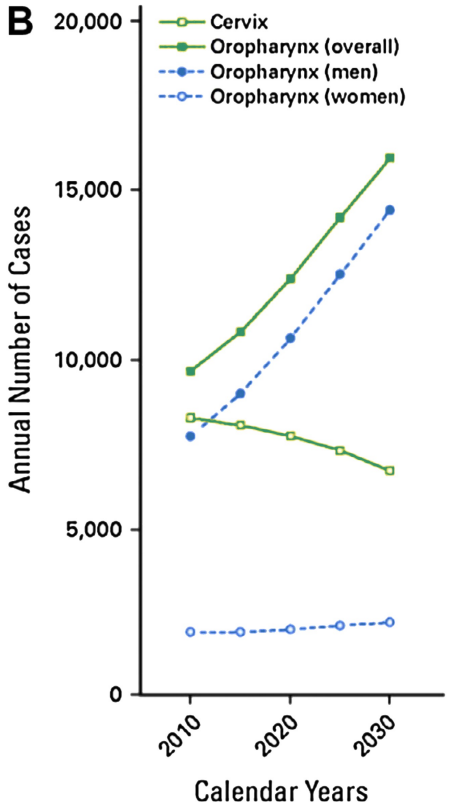
- 3. häufigstes Karzinom bei Frauen 15 – 44 Jahren
- Bei Frauen mit Zervix Ca in 78,5 % der Fälle HPV-16 oder 18 nachgewiesen
- Lebenslanges Risiko ca. 1%

- **60.000 pos. Pap-Abstriche/Jahr** (ca. 75% Sensitivität!)
- Kolposkopien und Biopsien

- **> 6000 Konisationen /Jahr**
- Frühgeburtsrisiko massiv erhöht

Zunahme oropharyngeale Karzinome

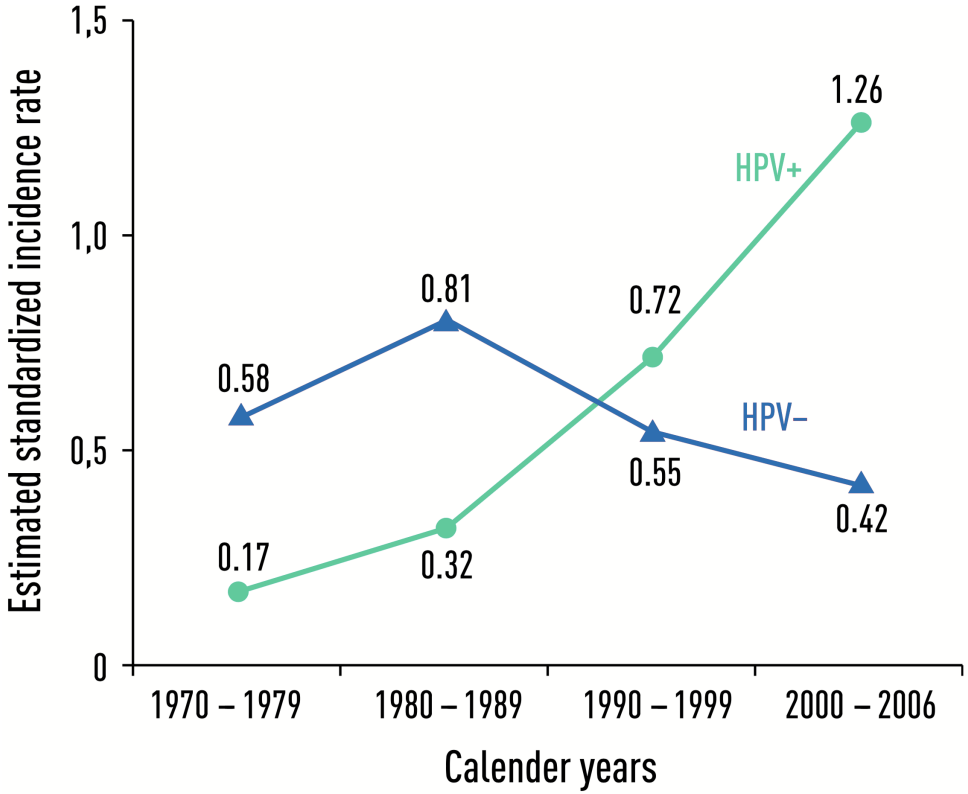




- **Massiver Anstieg** (225% 1988-2004, USA) von HPV-verursachten **Karzinomen im oropharyngealen Bereich**
- Rückgang von oropharyngealen Karzinomen aufgrund von Zigarettenrauch bedingten Karzinomen
- Deutlicher Abfall der Zervixkarzinome

Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV- associated oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2014;50(5): 380-386.

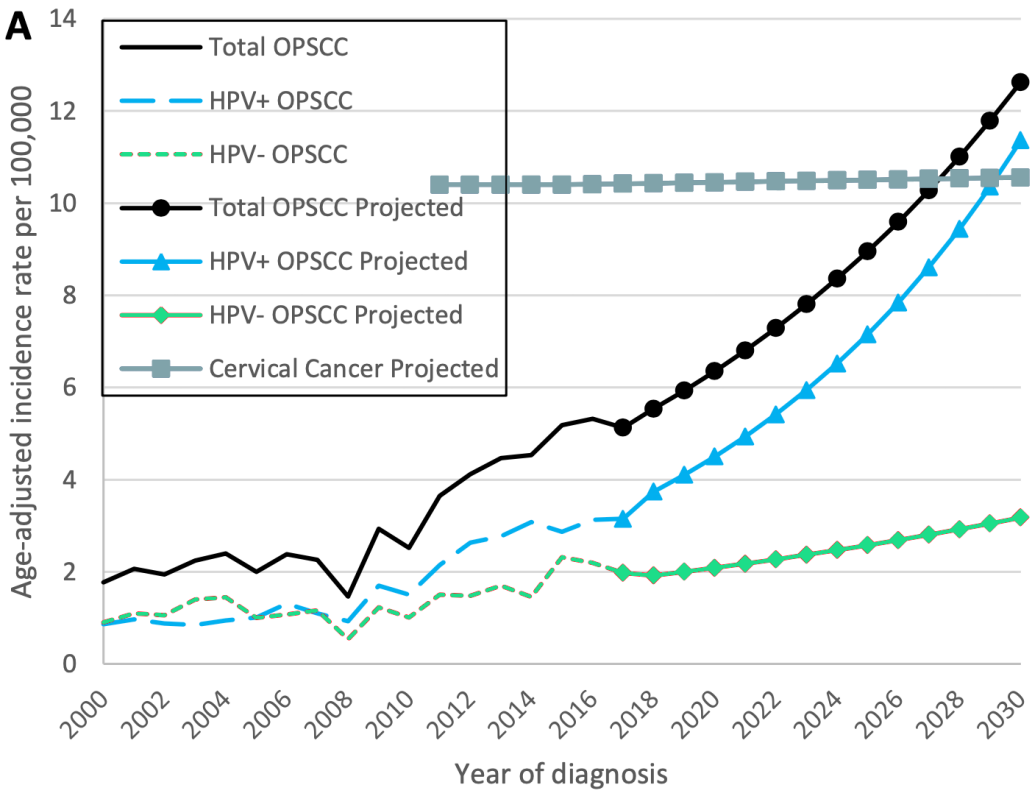
HPV+ Tonsillenkarzinome



Massiver Anstieg der HPV+ Tonsillen-karzinome in Schweden vor allem bei Männern

Näsman A et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? Int J Cancer. 2009 Jul 15;125(2):362-6. doi: 10.1002/ijc.24339.

Inzidenz von Kopf-Hals Karzinomen

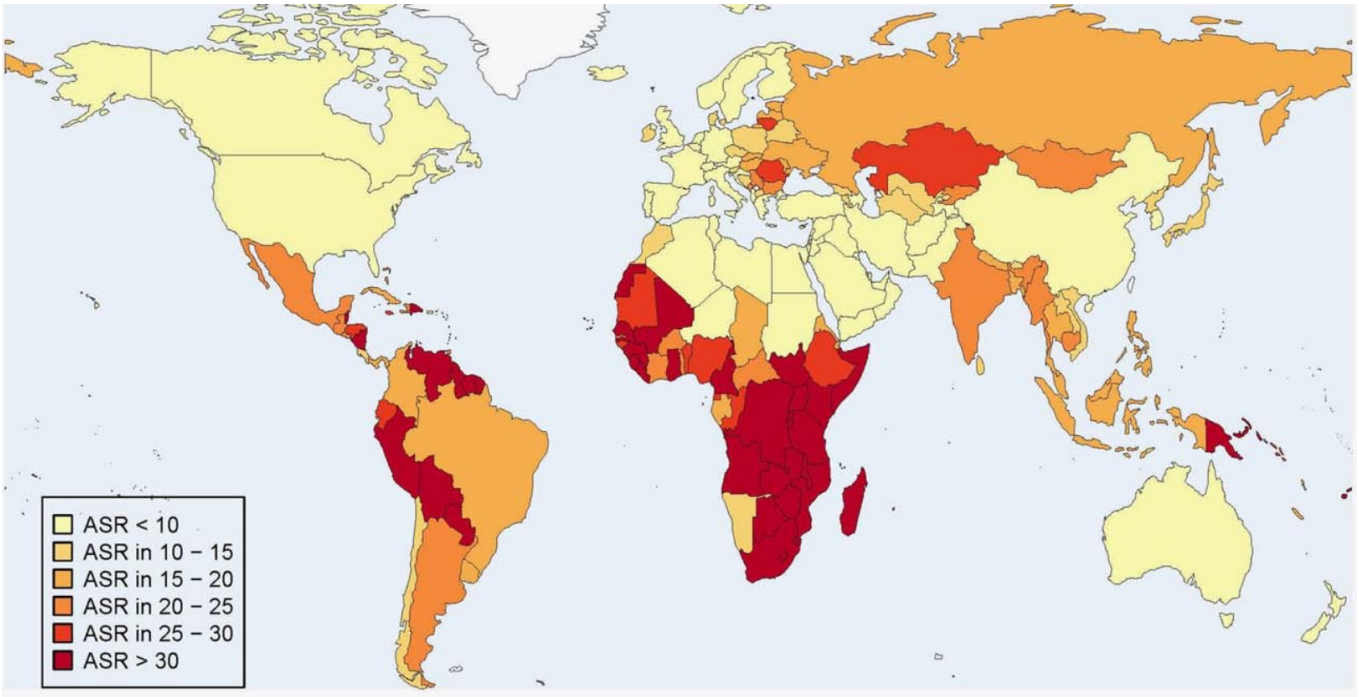


Massiver Anstieg der HPV+ OPSCC (Oropharyngealen Squamous Cell Carcinoma) in Dänemark vor allem bei Männern

Zamani M et al. The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer: An 18-year Danish population-based study with 2,169 patients. Eur J Cancer. 2020 Jul;134:52-59. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.027.

HPV-bedingte Erkrankungen

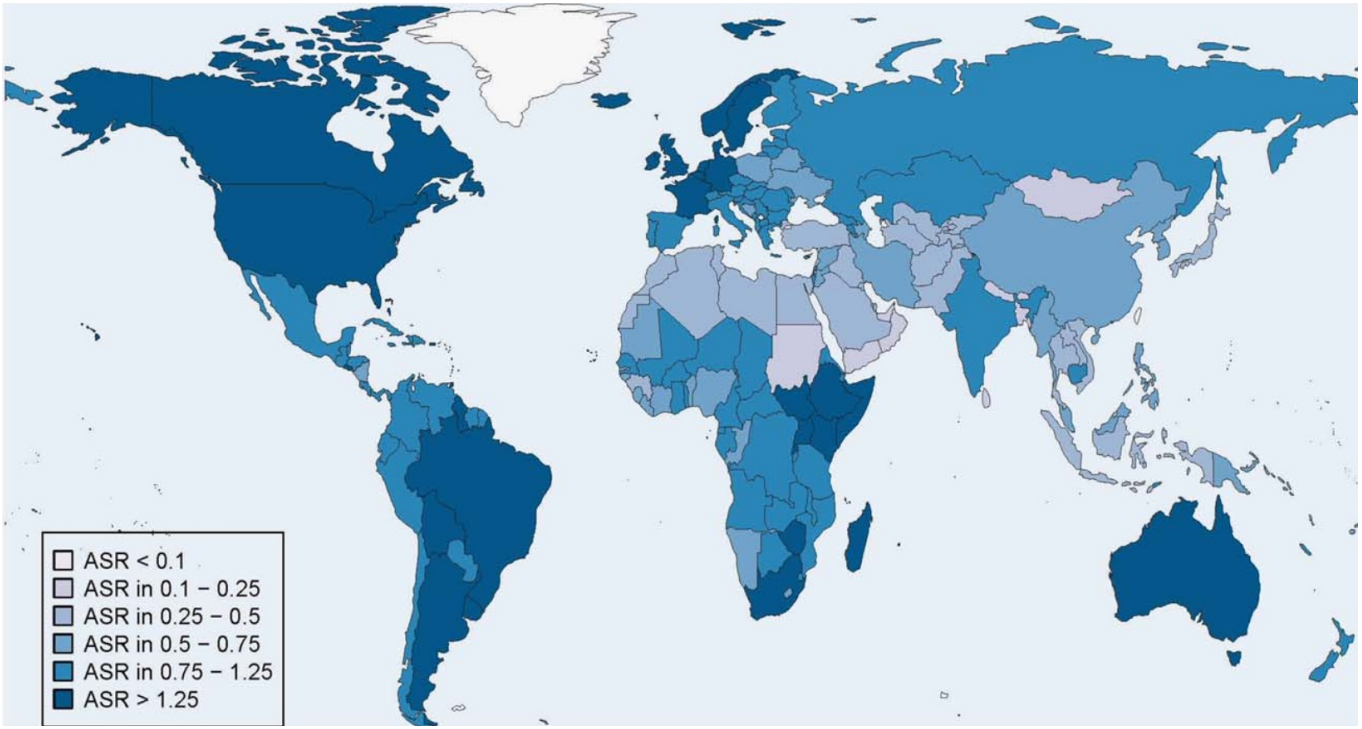
Age standardized (world) incidence rates (per 100,000) of **cervical cancer cases** attributable to HPV in 2012



De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV typeInt. J. Cancer: 141, 664–670 (2017) https://doi.org/10.1002/ijc.30716

HPV-bedingte Erkrankungen

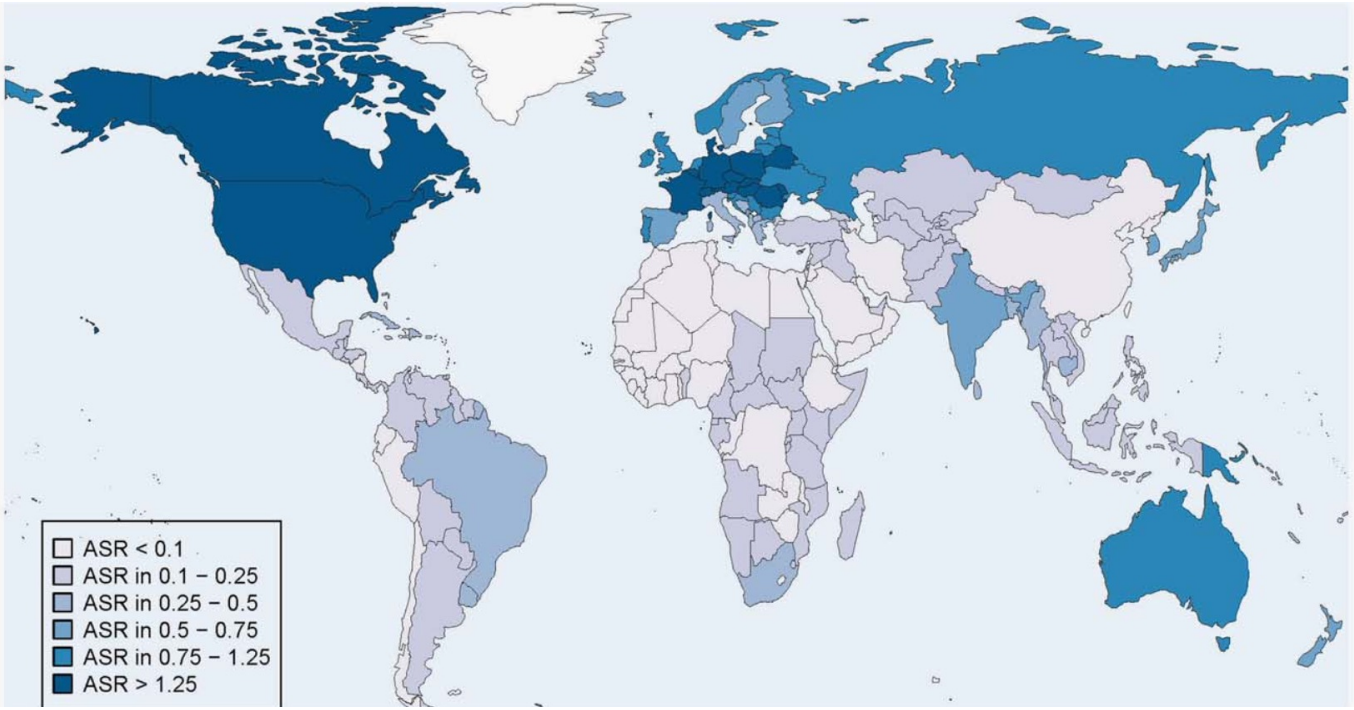
Age standardized (world) incidence rates (per 100,000) of cancer **cases** attributable to HPV in 2012, **both sexes**. **Ano- genital cancer cases (vulvar, vaginal, anal and penile).**



De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV typeInt. J. Cancer: 141, 664–670 (2017) https://doi.org/10.1002/ijc.30716

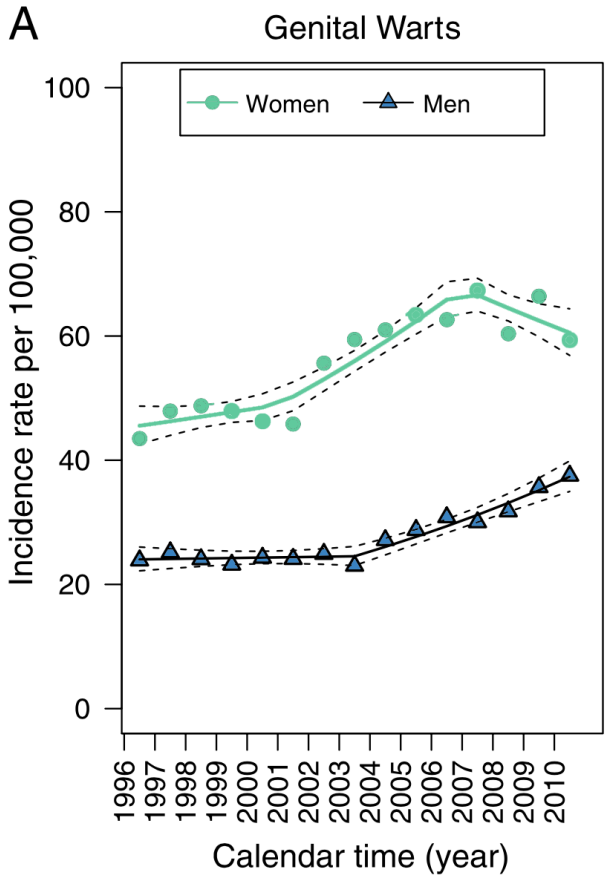
HPV-bedingte Erkrankungen

Age standardized (world) incidence rates (per 100,000) of **cancer cases** attributable to HPV in 2012, **both sexes - Head and neck cancer cases (oropharynx, oral cavity and larynx).**



De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV typeInt. J. Cancer: 141, 664–670 (2017) https://doi.org/10.1002/ijc.30716

Inzidenz - Genitalwarzen



- Genereller Anstieg der Genitalwarzen bei Frauen und Männern in Dänemark
- Abfall der Inzidenz bei Frauen nach Einführung eines HPV-Impfprogramms für Mädchen ab 12 Jahren

Baandrup L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. Sex Transm Dis. 2013;40:130–135.

3

HPV Impfung

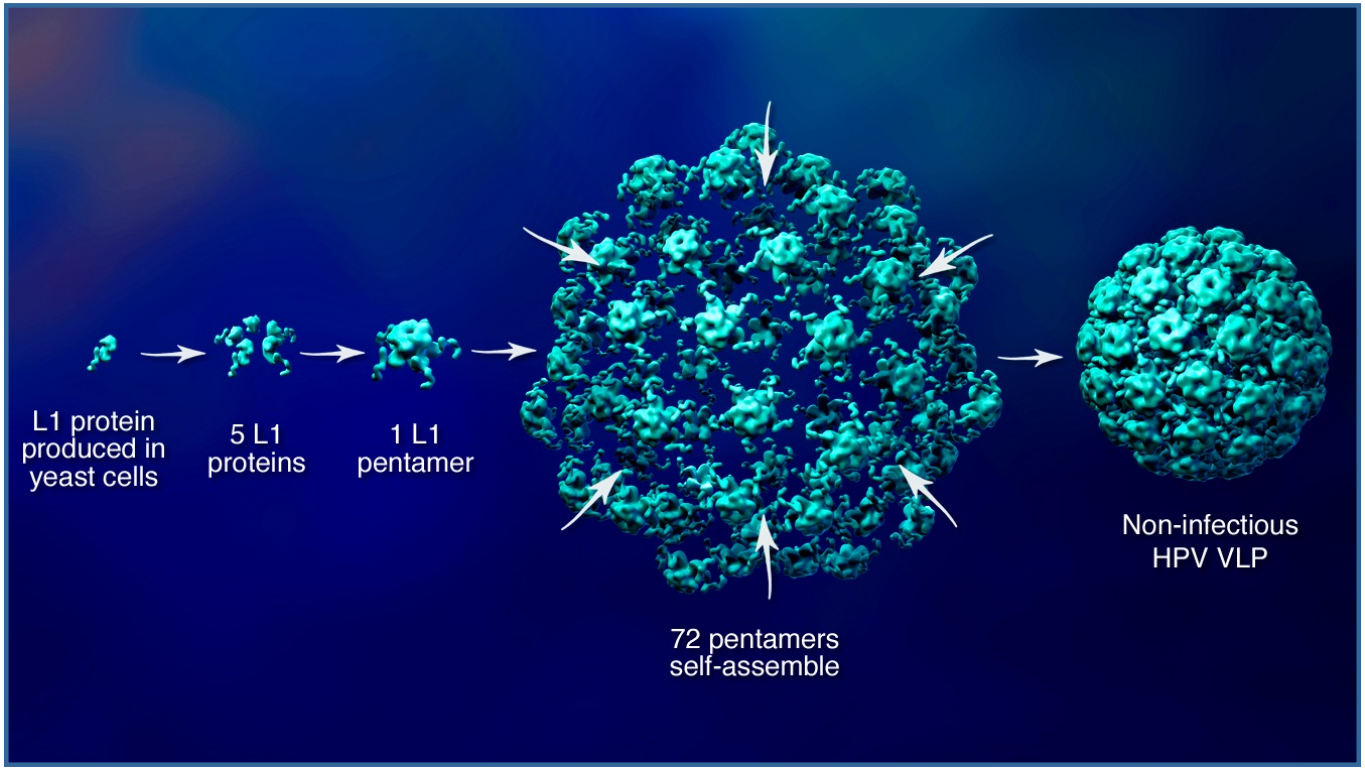
HPV Impfung

- Humane Papillomaviren sind schwer züchtbar
- Bergen das Sicherheitsrisiko einer Restonkogenität – Lebendimpfung keine Option

- Inaktivierte, rekombinante Impfstoffe – virus-like-partikel (VLP)
- Identifikation des L1 Kapsidproteins als Schlüsselantigen für Induktion einer protektiven Immunität

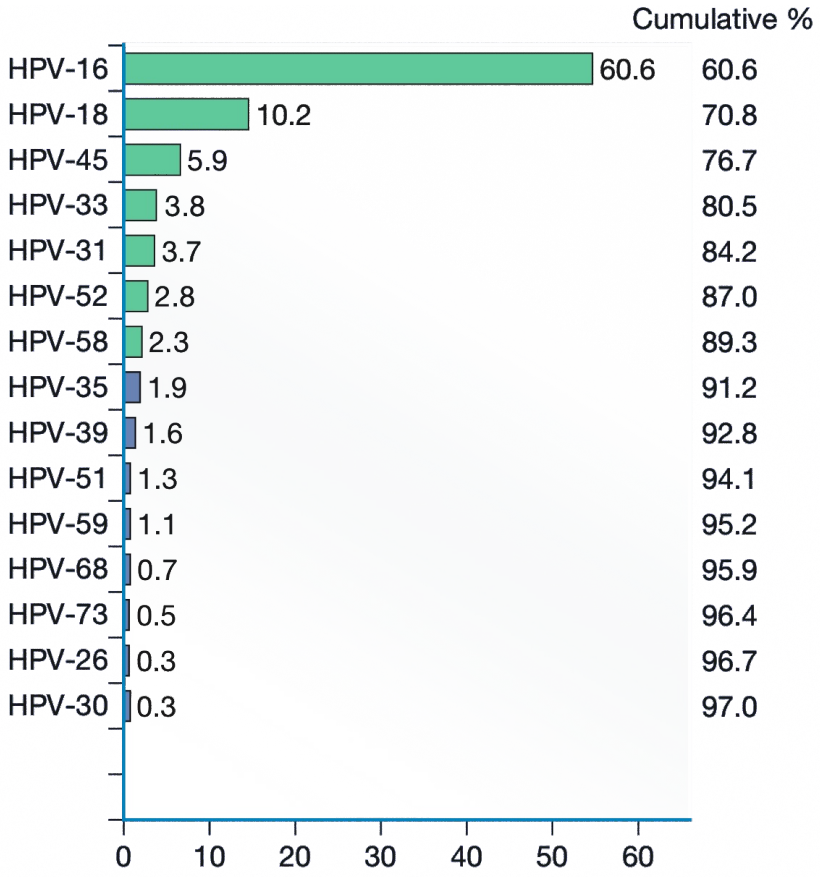
- Systemische Immunität vermittelt einen Schutz gegen eine (primär) lokale Infektion
- Impfung vermittelt Schutz gegen onkogene und nicht onkogene HP-Virustypen

HPV Impfung



Kirnbauer R et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89(24): 12180-12184
Modis Y et al. Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J. 2002 Sep 16;21(18):4754-62. doi: 10.1093/emboj/cdf494.

HPV-Abdeckrate durch 9vHPV



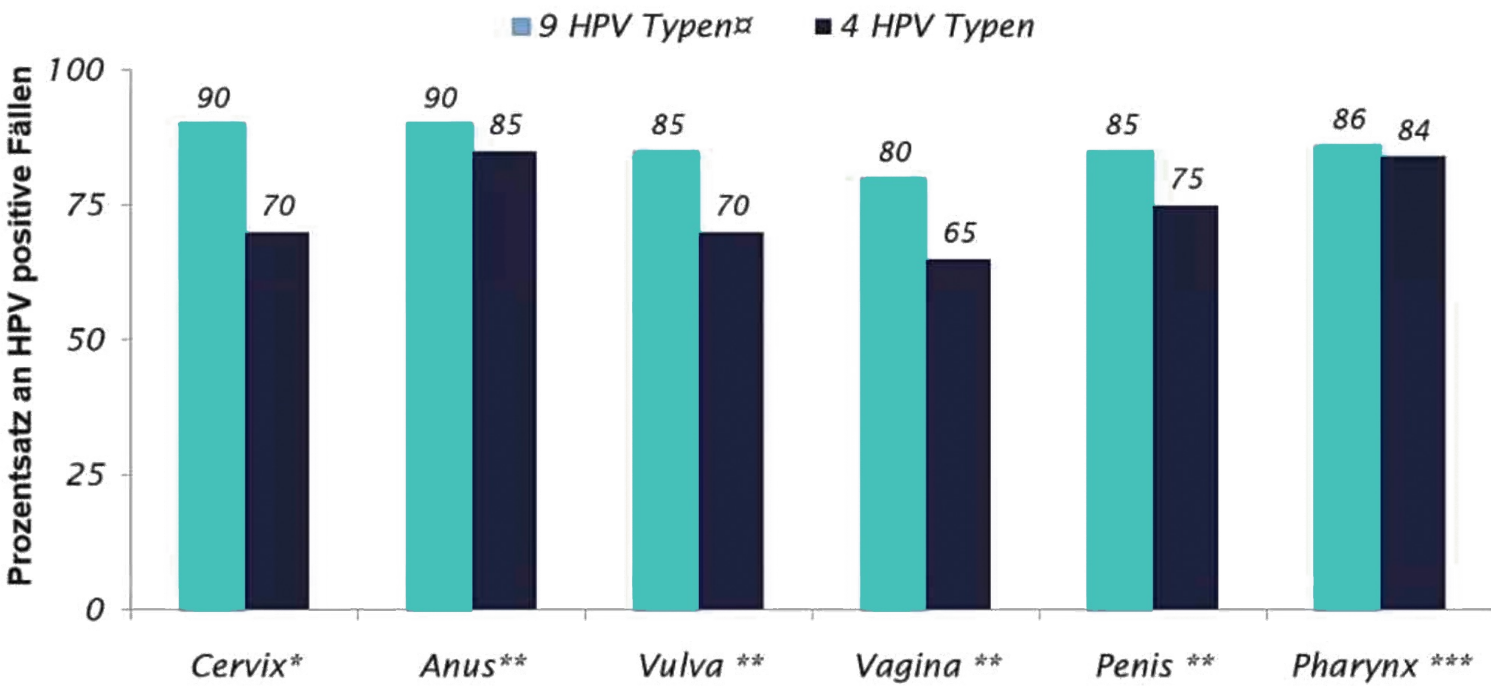
GARDASIL® 9
Human Papillomavirus
9-valent Vaccine, Recombinant

Humanes Papillomvirus[1]-Typ 6	L1-Protein[2,3]	30 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 11	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 16	L1-Protein[2,3]	60 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 18	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 31	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 33	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 45	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 52	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 58	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm

Gardasil 9 enthaltene HPV-Genotypen

de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11[11]:1048–1056.

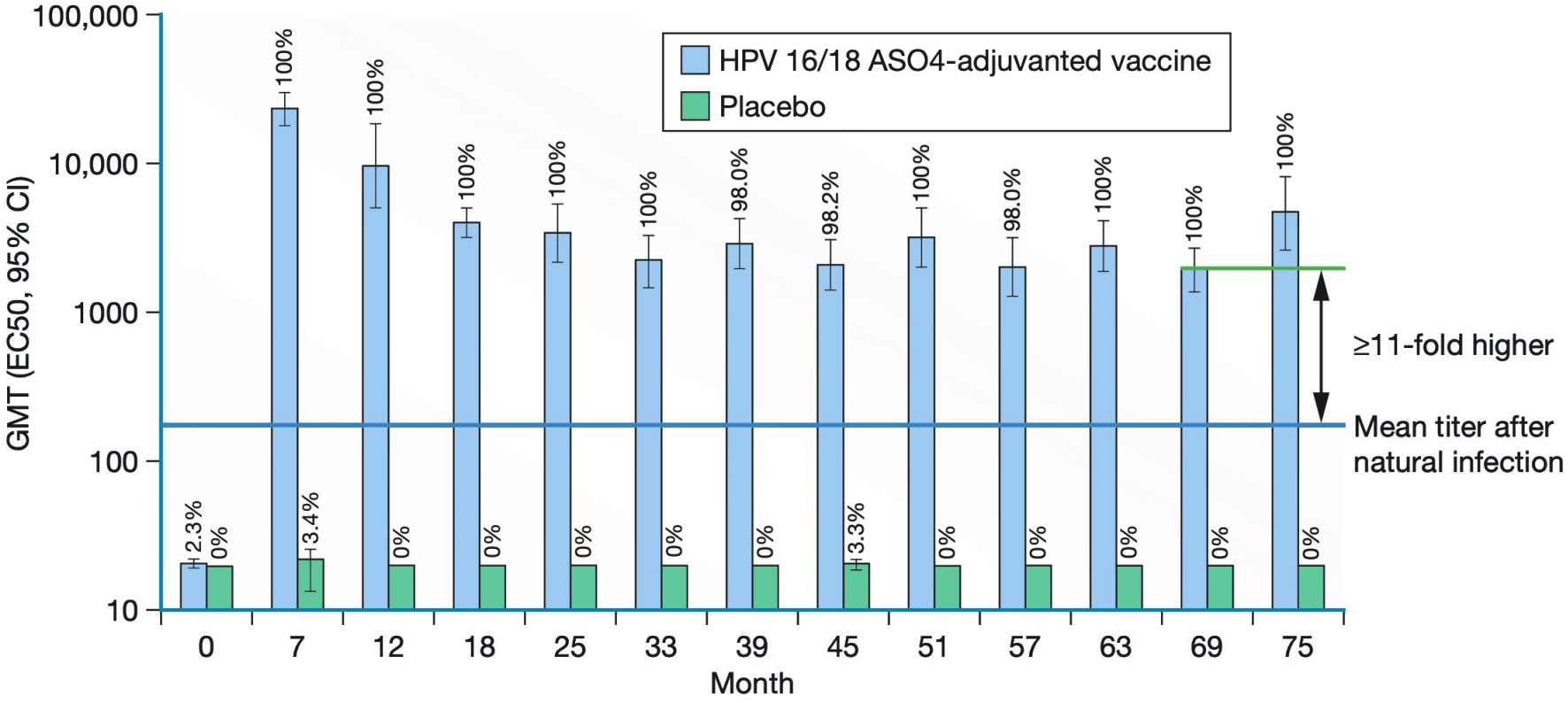
HPV-Abdeckrate durch 4v HPV & 9vHPV



HPV 9: 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 vs. HPV 4,6,11,16,18

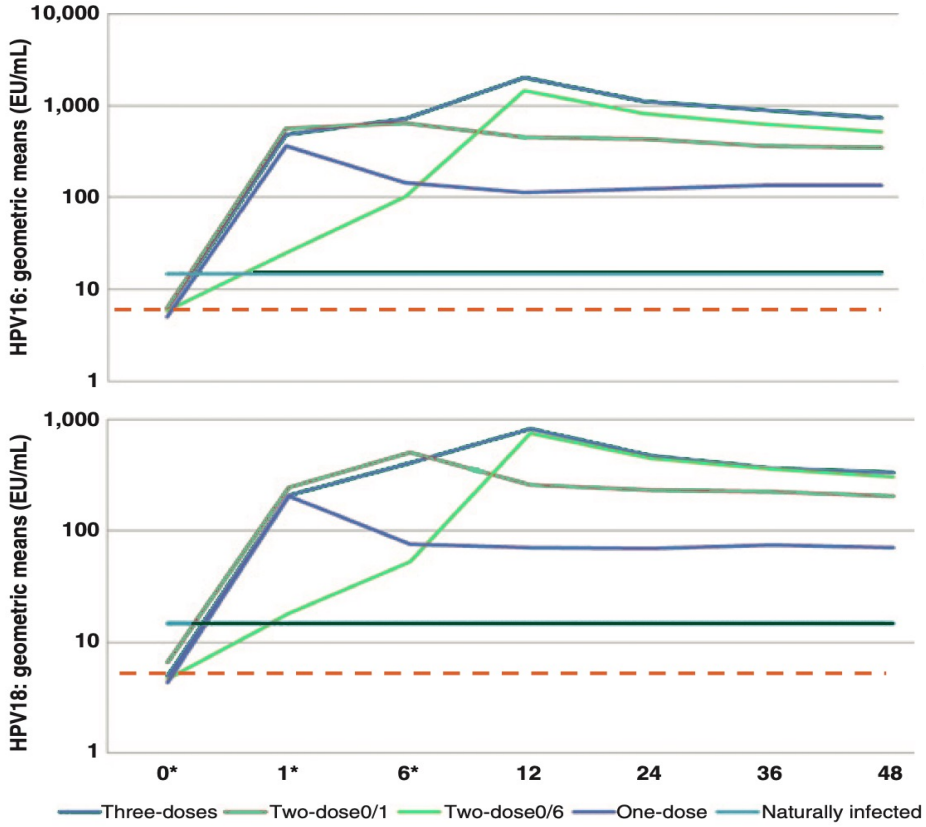
Serrano B et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. Infect Agent Cancer. 2012 Dec 29;7(1):38. doi: 10.1186/1750-9378-7-38.
Merck Data on file & Castellsague X et al.

GMT Titer anti-HPV neutralisierende AK



Romanowski B et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet. 2009;374[9706]:1975–1985.)

Antikörper nach Impfung vs. Infektion



Stabilisierung der AK-Antwort auf HPV 16 und HPV18 nach Impfung
Geometrische mittlere Virus-ähnliche Partikel-Enzym-Linked-Immunosorbent-Assay-Titer deutlich höher als nach natürlicher Infektion

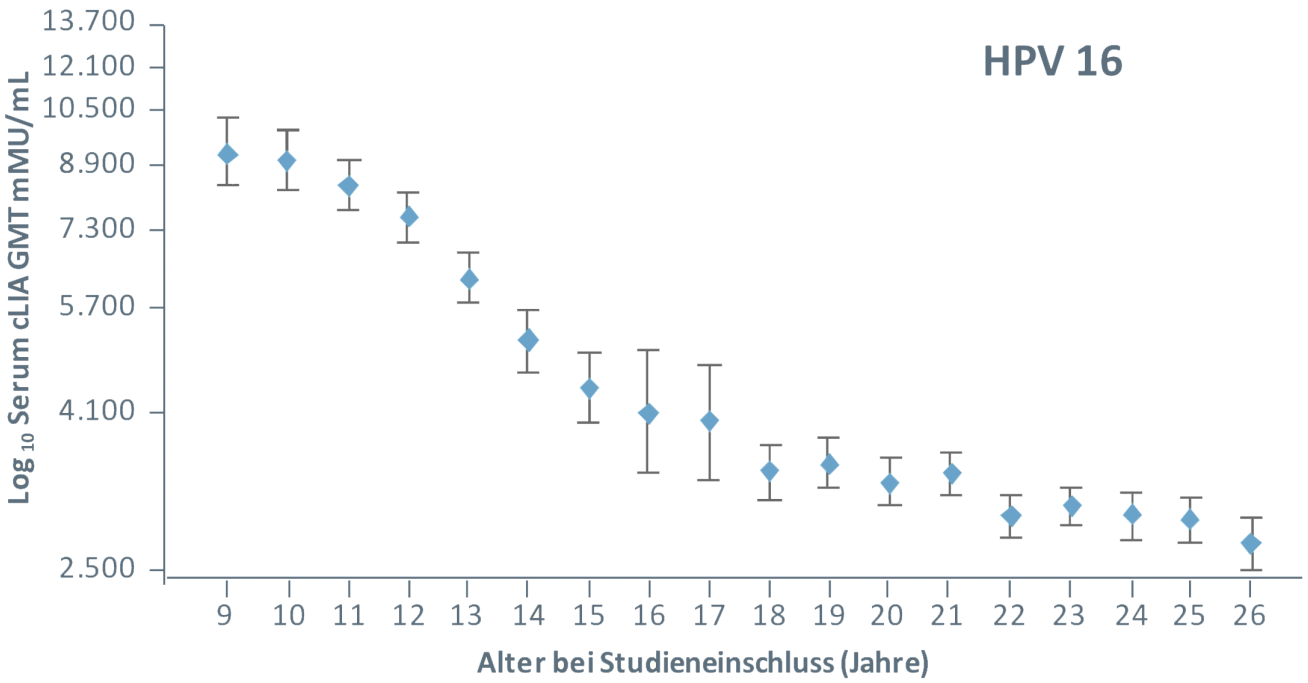
Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. Cancer Prev Res (Phila). 2013;6[11]:1242–1250.

HPV Impfung

- HPV Impfung ist **hoch immunogen**
- Neutralisierende Antikörper **höher** als nach **natürlicher Infektion**

Petersen B et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine – A combined analysis of five phase III clinical trials. Papillomavirus Res. 2017 Jun;3:105-115. https://doi.org/10.1016/j.pv r.2017.03.002

Impfzeitpunkt (Alter) - Immunogenität



GMTs aller 9-Impfstoff-HPV-Typen (HPV6,11,16,18,31,33,45,52,58) **nahmen mit steigendem Alter** bei Impfbeginn ab

Antikörpertiter (HPV16) bei Mädchen/jungen Frauen einen Monat nach der 3. Impfung mit 9v-HPV Impfstoff (Monat 7)

Petersen IK et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine - A combined analysis of five phase III clinical trials. Papillomavirus Res 2017 Jun;3:105-115. doi: 10.1016/j.pvr.2017.03.002.

HPV Impfung

- HPV Impfung ist hoch immunogen
- Neutralisierende Antikörper höher als nach natürlicher Infektion

- Antikörpertiter (GMTs) aller 9-Impfstoff-HPV-Typen (HPV6,11,16,18,31,33,45,52,58) **umso höher, je jünger das Alter bei der Impfung** (9 Jahre)
- Antikörpertiter nehmen mit steigendem Alter bei Impfbeginn ab

Petersen B et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine – A combined analysis of five phase III clinical trials. Papillomavirus Res. 2017 Jun;3:105-115. https://doi.org/10.1016/j.pv r.2017.03.002

HPV Impfung

- HPV Impfung ist hoch immunogen
- Neutralisierende Antikörper höher als nach natürlicher Infektion

- Antikörpertiter (GMTs) aller 9-Impfstoff-HPV-Typen (HPV6,11,16,18,31,33,45,52,58) umso höher, je jünger das Alter bei der Impfung (9 Jahre)
- Antikörpertiter nehmen mit steigendem Alter bei Impfbeginn ab

- Wirksamkeit im Feld

2011

Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study

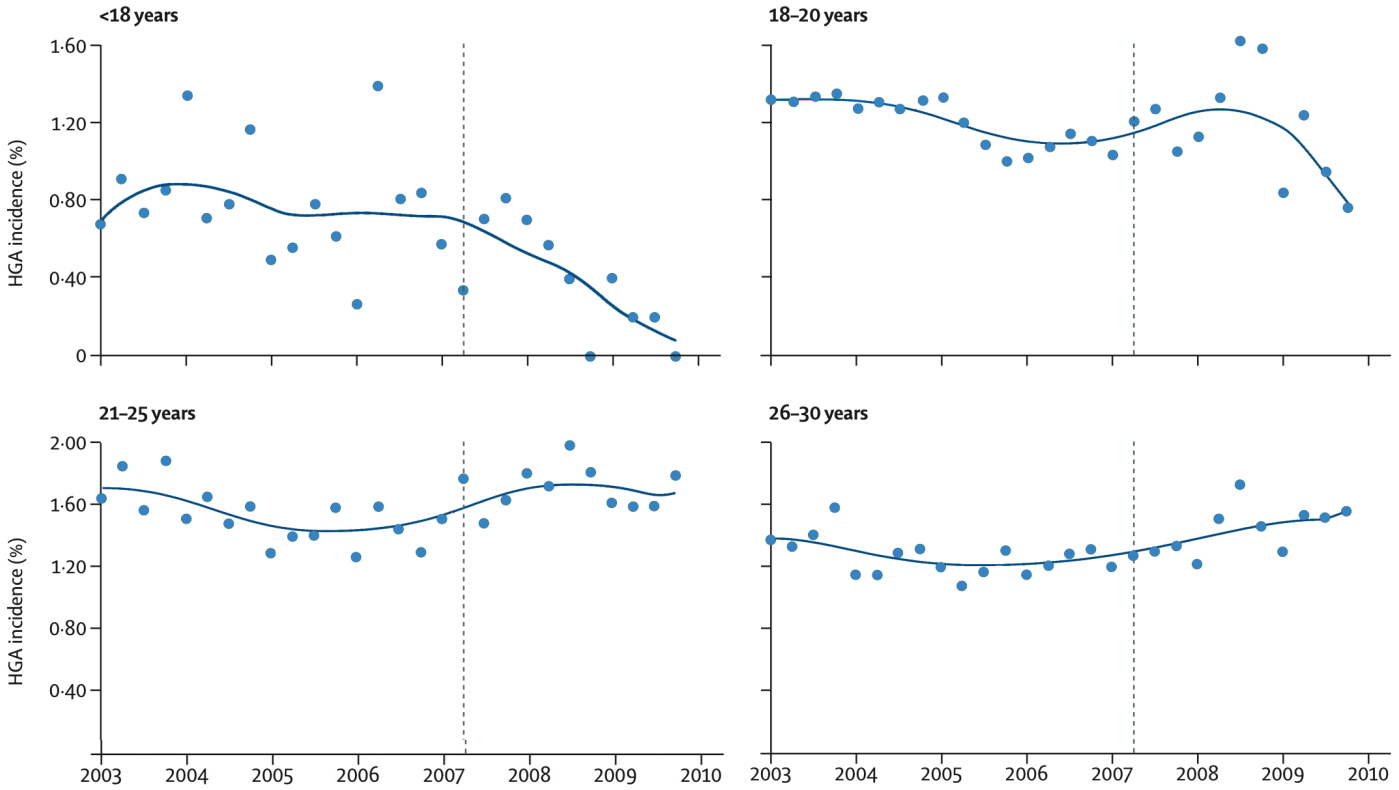
Julia M L Brotherton, Masha Fridman, Cathryn L May, Genevieve Chappell, A Marion Saville, Dorota M Gertig

- Victorian Cervical Cytology Registry zwischen 2003 und 2009
- Inzidenz hochgradiger Zervix Abnormalitäten (CIN2 oder höher)
- Vergleich von 5 Altersgruppen vor (1.1.2003 bis 31.3.2007) und nach (1.4.2007 bis 31.12.2009) HPV Impfprogramm

Brotherton JML et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study
Lancet. 2011 Jun 18;377(9783):2085-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60551-5.

Inzidenz hochgradiger CIN bei Frauen

2011



Ca. **50% Reduktion** von hochgradigen zervikalen Läsionen bei jungen Frauen <18 Jahren nach nur 3 Jahren HPV-Impfprogramm

Deutliche bei Frauen zwischen 18 und 20 Jahren

Keine bei Frauen über 21 Jahren

Brotherton JML et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study Lancet. 2011 Jun 18;377(9783):2085-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60551-5.

Effektivität HPV Impfung - CIN

Gertig *et al. BMC Medicine* 2013, **11**:227
http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/227

BMC Medicine

RESEARCH ARTICLE Open Access

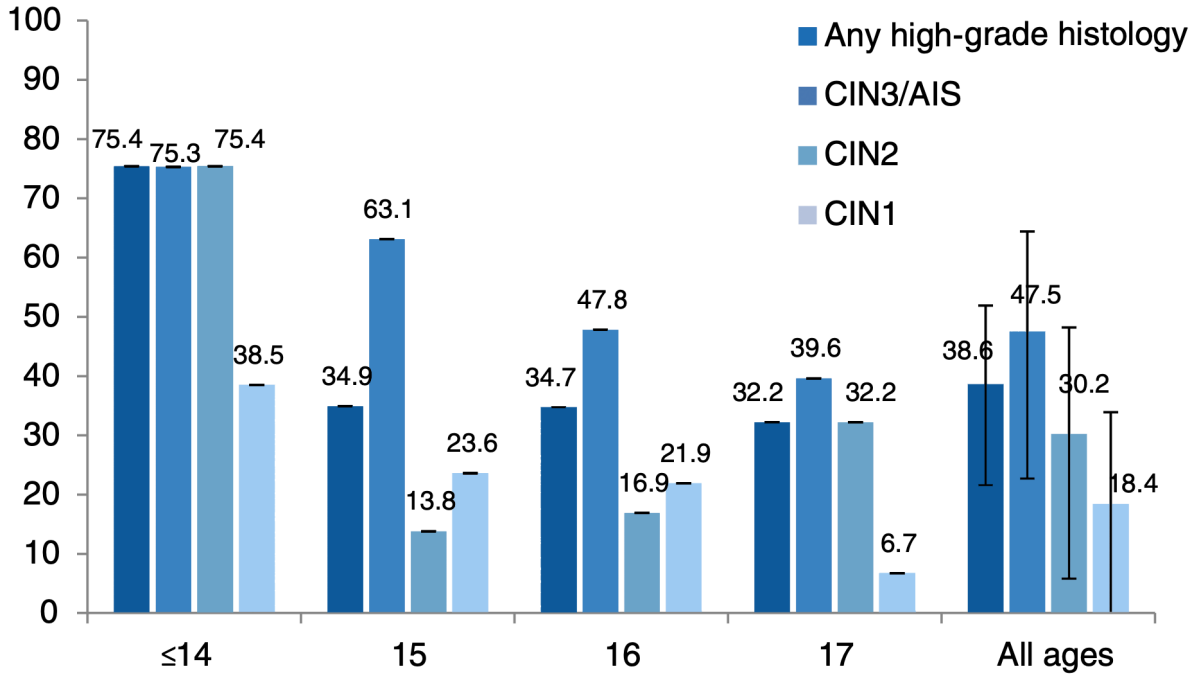
Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study

Dorota M Gertig[1,2], Julia ML Brotherton[1,2], Alison C Budd[3], Kelly Drennan[1], Genevieve Chappell[1] and A Marion Saville[1*]

- HPV4 Impfprogramm ab April 2007 in Australien für 12-13-jährige Mädchen, catch-up für 14-17-jährige Mädchen
- Victorian Cervical Cytology Registry and the National HPV Vaccination Program Register: 14.085 ungeimpfte und 224.871 geimpfte Frauen

Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. BMC Med. 2013 Oct 22;11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227.

Effektivität HPV Impfung - CIN



HPV-Schul Impfprogramm **reduzierte** innerhalb von **fünf Jahren** nach der Implementierung bei geimpften Frauen **signifikant zervikale Anomalien**

Größte Impfstoffwirksamkeit wurde bei den jüngsten Frauen beobachtet

Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. BMC Med. 2013 Oct 22;11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227.

Wirksamkeit gegen CIN3 (HPV16/18)

Efficacy of approved HPV vaccines against CIN

Neoplasia grade (HPV type detected in lesion)	Vaccine	Vaccinated/ infected (*n*)	Control vaccinated/ infected (*n*)	Vaccine efficacy (95% CI)
CIN3 in baseline-negative cohort				
CIN3 (HPV16 and HPV18)[3]	Cervarix®	5,466/0	5,452/27	100% (85.5–100%)
CIN3 (HPV16 and HPV18)[68]	Gardasil®	4,616/0	4,680/41	100% (90.5–100%)
CIN3[3]*	Cervarix®	5,466/3	5,452/44	93.2% (78.9–98.7%)
CIN3[68]*	Gardasil®	4,616/36	4,680/64	43.0% (13.0–63.2%)
CIN3 in intention-to-treat cohort				
CIN3 (HPV16 and HPV18)[3]	Cervarix®	8,694/51	8,708/94	45.7% (22.9–62.2%)
CIN3 (HPV16 and HPV18)[68]	Gardasil®	8,562/100	8,598/177	43.5% (27.3–56.2%)
CIN3[3]*	Cervarix®	8,694/86	8,708/158	45.6% (28.8–58.7%)
CIN3[68]*	Gardasil®	8,562/237	8,598/284	16.4% (0.4–30.0%)

*Irrespective of HPV type, or no HPV detected. Abbreviations: CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus.

Lehtinen M et al. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nat Rev Clin Oncol. 2013 Jul;10(7):400-10. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.84.

American Journal of
Preventive Medicine

RESEARCH ARTICLE

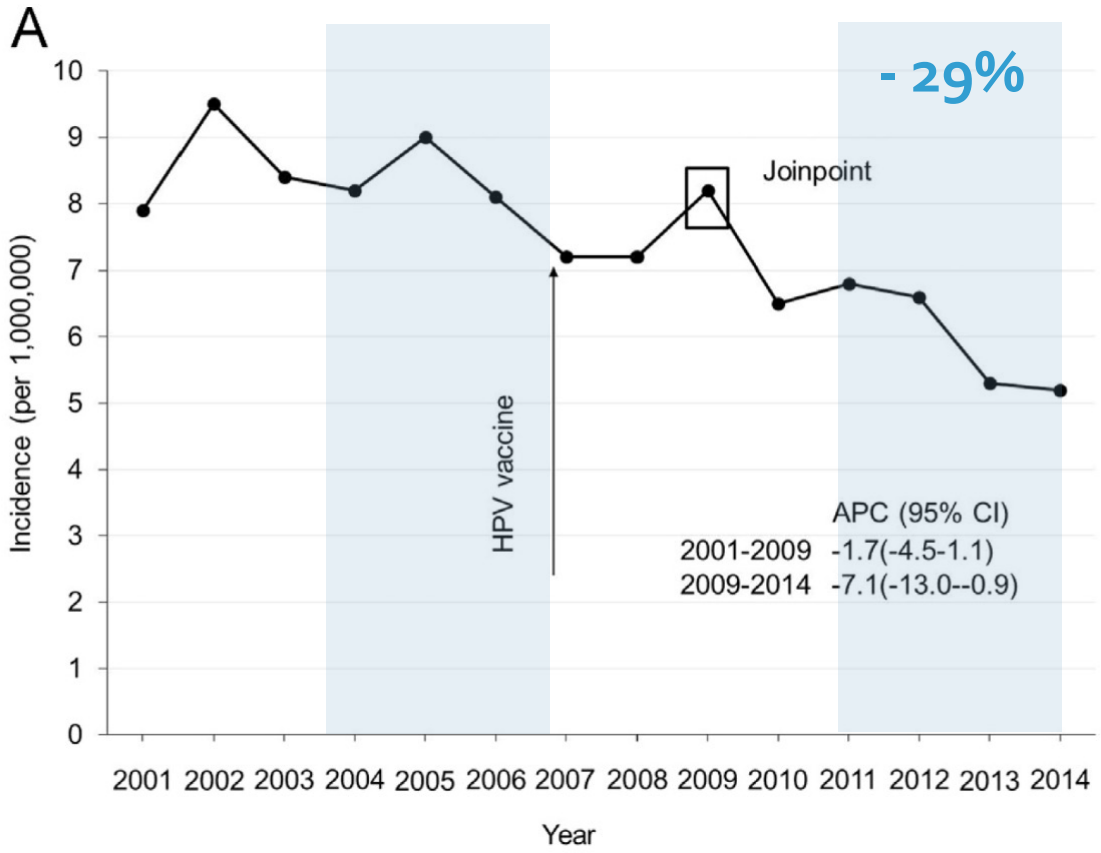
Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction

Fangjian Guo, MD, PhD, Leslie E. Cofie, PhD, Abbey B. Berenson, MD, PhD

2006 Einführung der HPV Impfung für Mädchen
Querschnittsuntersuchung – National Program for Cancer Registries and Surveillance
Auswertung der Jahre 2001 – 2014 für Frauen 15-34 Jahre
Vergleich 4 Jahres Durchschnittswerte vor Impfprogramm (2003-2006) vs. nach Impfprogramm (2011-2014)

Guo F et al. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. Am J Prev Med. 2018 Aug;55(2):197-204. doi: 10.1016/j.amepre.2018.03.013.

Zervixkarzinom USCS 2001–2014



Zervixkarzinom zwischen 2011–2014

29% niedriger bei Frauen im Alter von **15-24 Jahren** als in den Jahren vor Einführung der HPV Impfung (2003–2006)

13,0% niedriger bei Frauen zwischen 25 und 34 Jahren

Guo F et al. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. Am J Prev Med. 2018 Aug;55(2):197-204. doi: 10.1016/j.amepre.2018.03.013.

2019

Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis

Mélanie Drolet, Élodie Bénard, Norma Pérez, Marc Brisson, on behalf of the HPV Vaccination Impact Study Group

Systematischer Review und Metaanalyse – über 10 Jahre Einführung der HPV Impfung

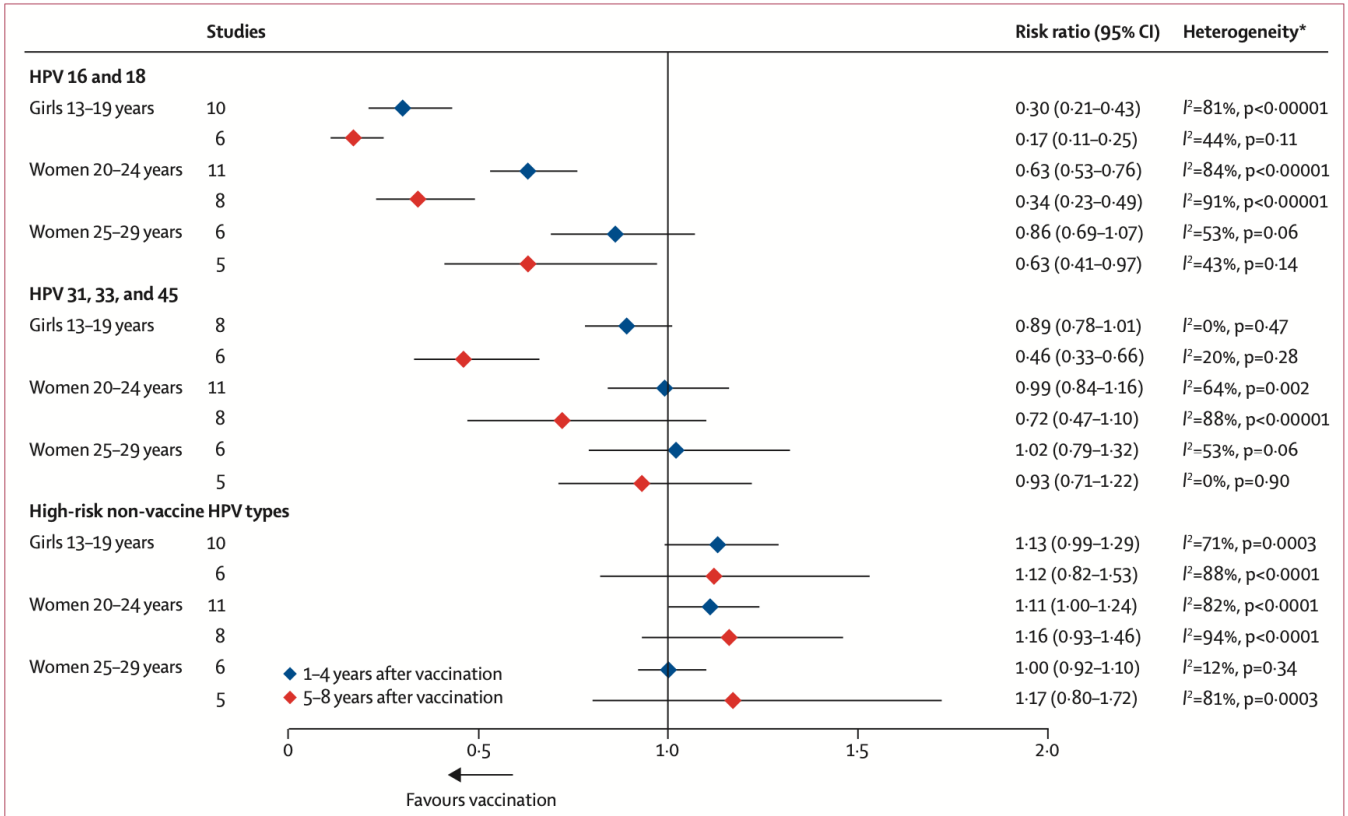
Eingeschlossen wurden 65 Publikationen:

- 23 HPV Infektionen
- 29 anogenitale Warzen
- 13 für CIN2+

Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019 Aug 10;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3

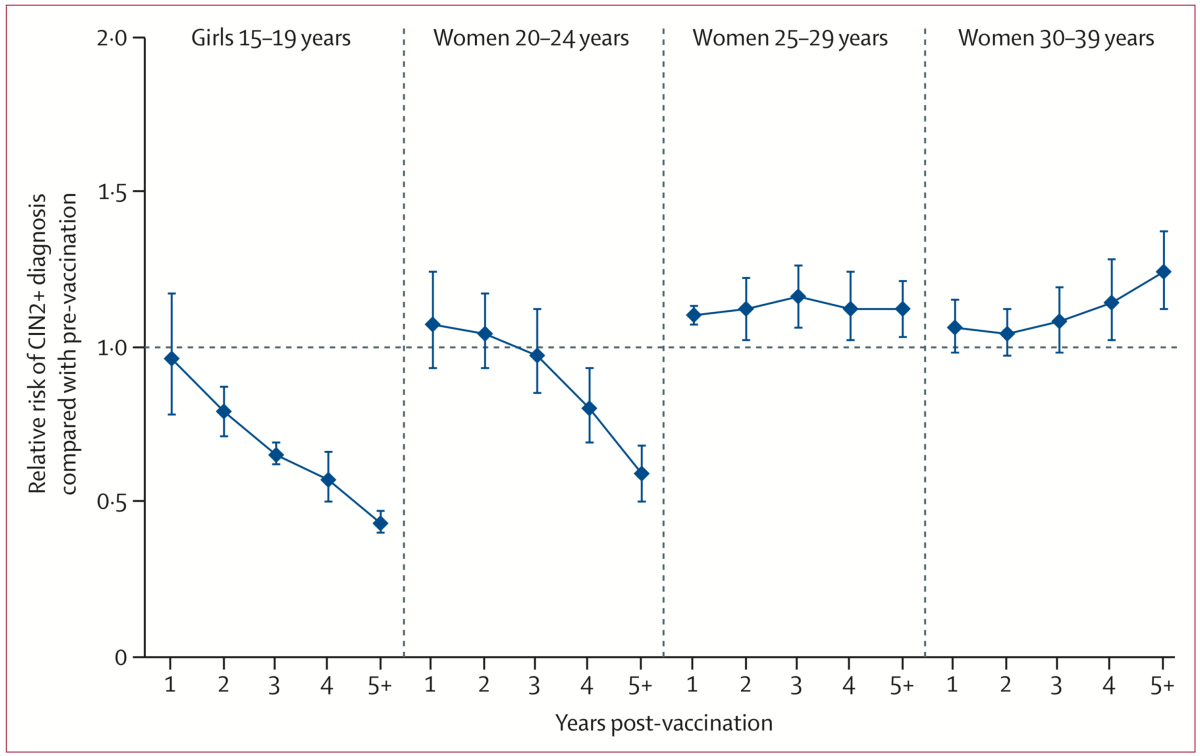
Δ Prävalenz von HPV-Infektionen

2019



Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019 Aug 10;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3

Impfalter - Effektivität



- Je früher geimpft umso höher der Effekt auf die Risikoreduktion
- Wenn Mädchen in jungem Alter geimpft werden, keine Entwicklung von Krebsvorstufen
- Nach dem 25. Lebensjahr nur geringer/kein Effekt

Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019 Aug 10;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3

ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D., Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D., Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D., and Pär Sparén, Ph.D.

2019

Schwedische, epidemiologische Studie – Gesundheitsregister

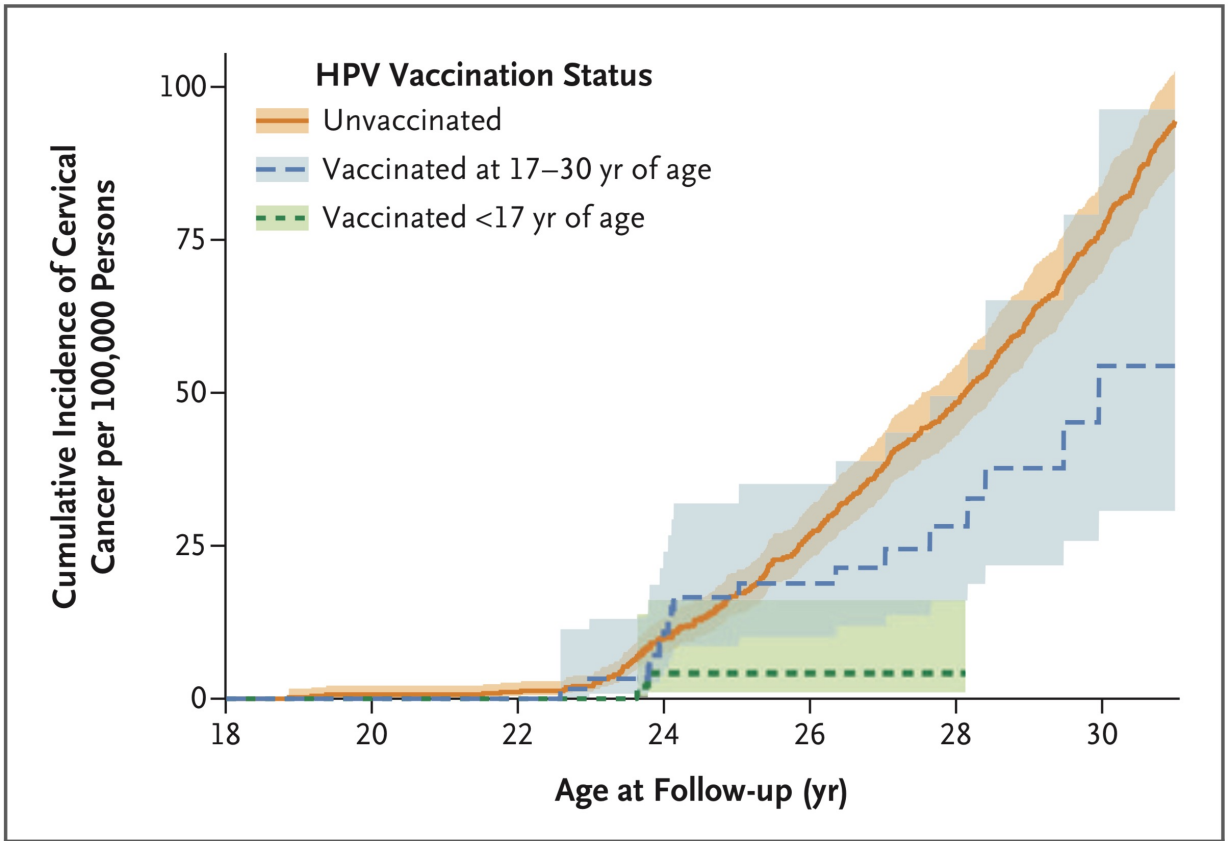
1,672.983 Frauen im Alter von 10 bis 30 Jahr – Zeitraum von 2006 bis 2017

HPV4 Impfung und Inzidenz von Zervix-Karzinom

Lei J et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N Engl J Med 2020;383:1340-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338

Inzidenz Zervixkarzinom

2019



HPV-Langzeiteffizienz gegen Zervixkarzinome Schweden
Populationsstudie mit 1,673.000 Mädchen und Frauen - 10-30 Jahre
Zeitraum 2006- 2017
Evaluierung von Zervixkarzinomen
Bei **Geimpften** (quadrivalent)

Impfalter unter 17 Jahre:
Inzidenz: **12/100.000**
Impfalter 17 bis 30 Jahre:
Inzidenz **47/100.000**

Bei **Ungeimpften**
Inzidenz: **537/100.000**

Lei J et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N Engl J Med 2020;383:1340-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338

ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D., Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D., Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D., and Pär Sparén, Ph.D.

2019

Impfung mit der 4 valenten HPV Impfung führte bei schwedischen Mädchen und Frauen im Alter von 10 bis 30 zu einer erheblichen Reduktion des Risikos für das invasiven Zervixkarzinoms

Lei J et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N Engl J Med 2020;383:1340-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338

Epidemiology

ORIGINAL ARTICLE

Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme

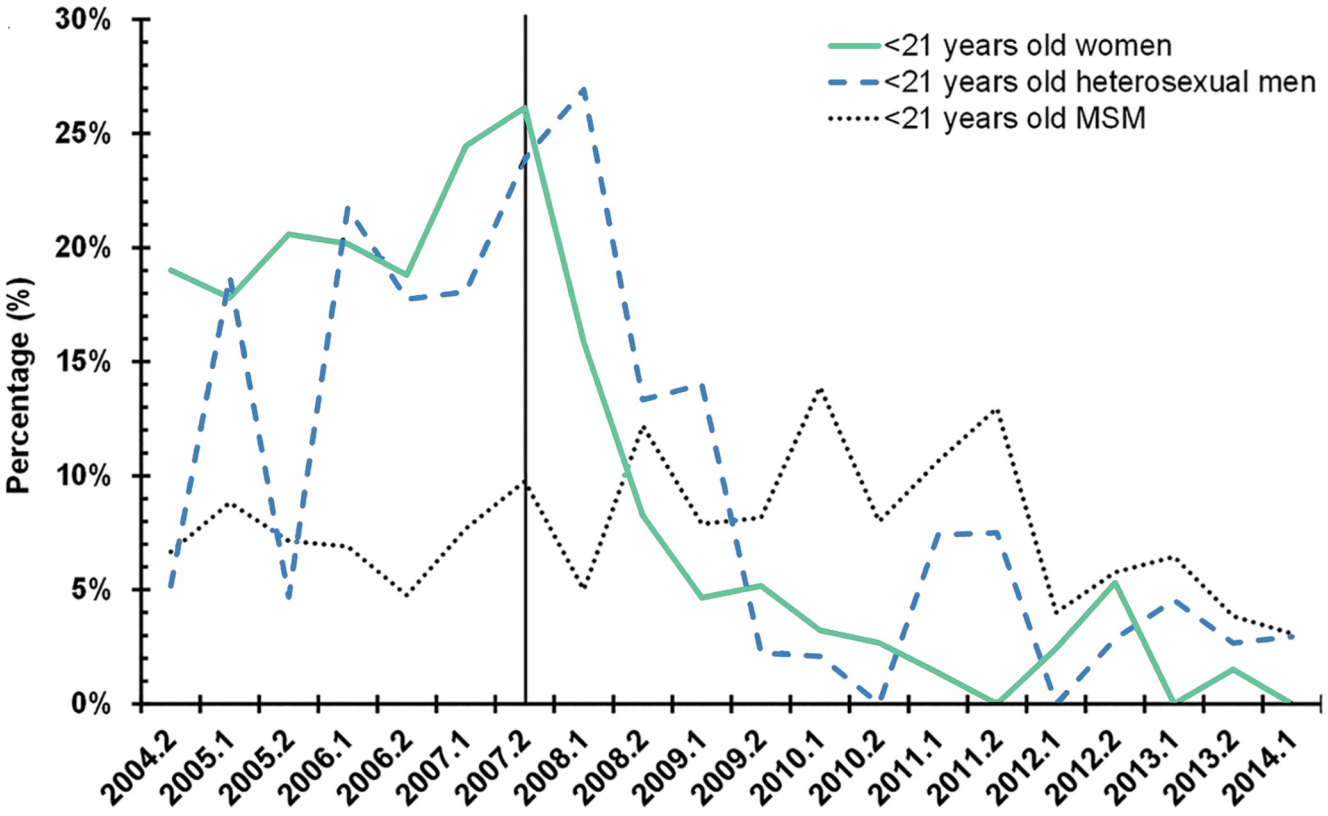
Eric P F Chow,[1,2] Tim R H Read,[1,2] Rebecca Wigan,[1] Basil Donovan,[3,4] Marcus Y Chen,[1,2] Catriona S Bradshaw,[1,2] Christopher K Fairley[1,2]

Melbourne Sexual Health Centre – Zeitraum von 2004-2014
81.939 neue Patienten mit Diagnose: Genitalwarzen (3.037 Männer, 1.242 Frauen und 3 Transgender)

HPV Impfprogramm ab April 2007 bei Frauen
Auswirkungen des Impfprogramms auf Frauen & Männern unter 21 Jahren und „MSM"
(Juli 2004 - Juni 2011)

Chow EPF et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sex Transm Infect. 2015 May;91(3):214-9. doi: 10.1136/sextrans-2014-051813.

Genitalwarzen



- (Fast völliges) **Verschwinden von Genitalwarzen bei Frauen und heterosexuellen Männern** nach Einführung der HPV4 Impfung
- Bei MSM deutlicher Rückgang der Inzidenz

Chow EPF et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sex Transm Infect. 2015 May;91(3):214-9. doi: 10.1136/sextrans-2014-051813.

Significant Decrease in the Incidence of Genital Warts in Young Danish Women After Implementation of a National Human Papillomavirus Vaccination Program

Louise Baandrup, MD, Maria Blomberg, MD,* Christian Dehlendorff, MSc, PhD,†*
Carsten Sand, MD, DMSc,‡ Klaus K. Andersen, MSc, PhD,† and Susanne K. Kjaer, MD, DMSc§*

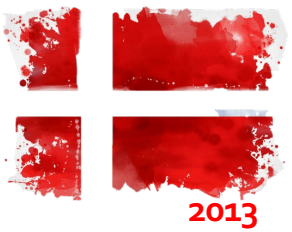
2013

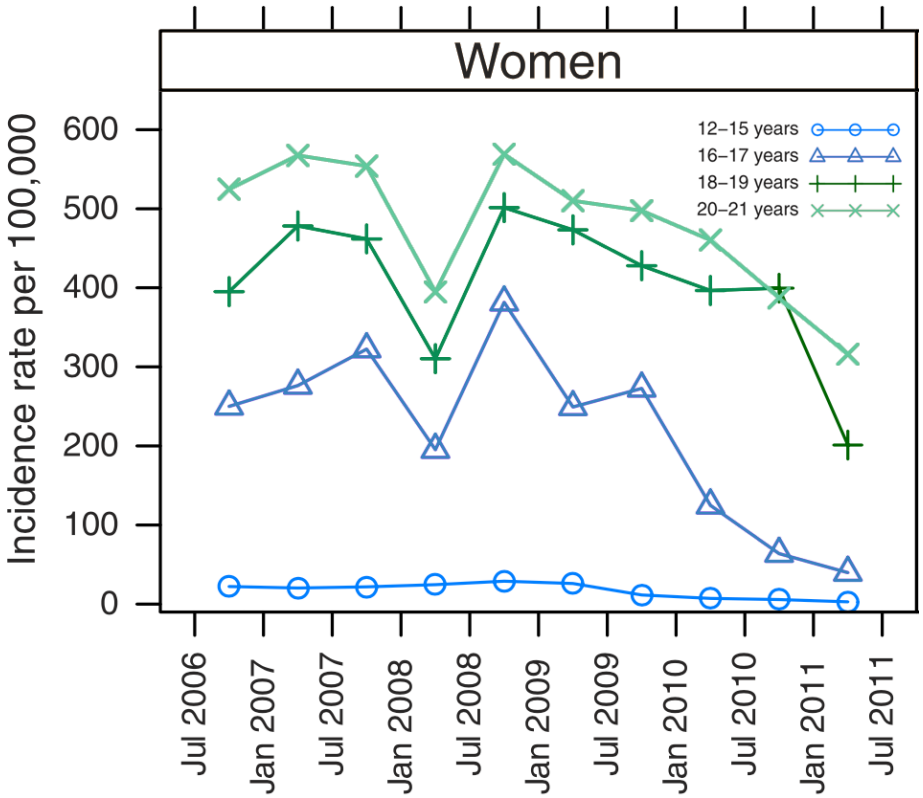
Einführung der HPV4 Impfung in Dänemark 2009 für alle Mädchen im Alter von 12 Jahren und catch-up Programm bis zum 15. Lebensjahr
80% bis 85% Durchimpfungsrate

Untersuchung zur Inzidenz der Genitalwarzen seit 1996 bis 2011 - Danish National Patient Register

Baandrup L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. Sex Transm Dis. 2013;40:130–135.

Inzidenz - Genitalwarzen





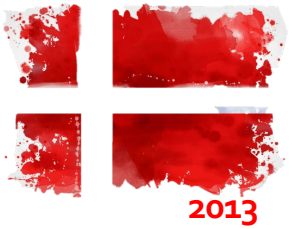
Einführung der HPV4 Impfung in Dänemark 2009 für alle Mädchen im Alter von 12 Jahren und catch-up Programm bis zum 15. Lebensjahr

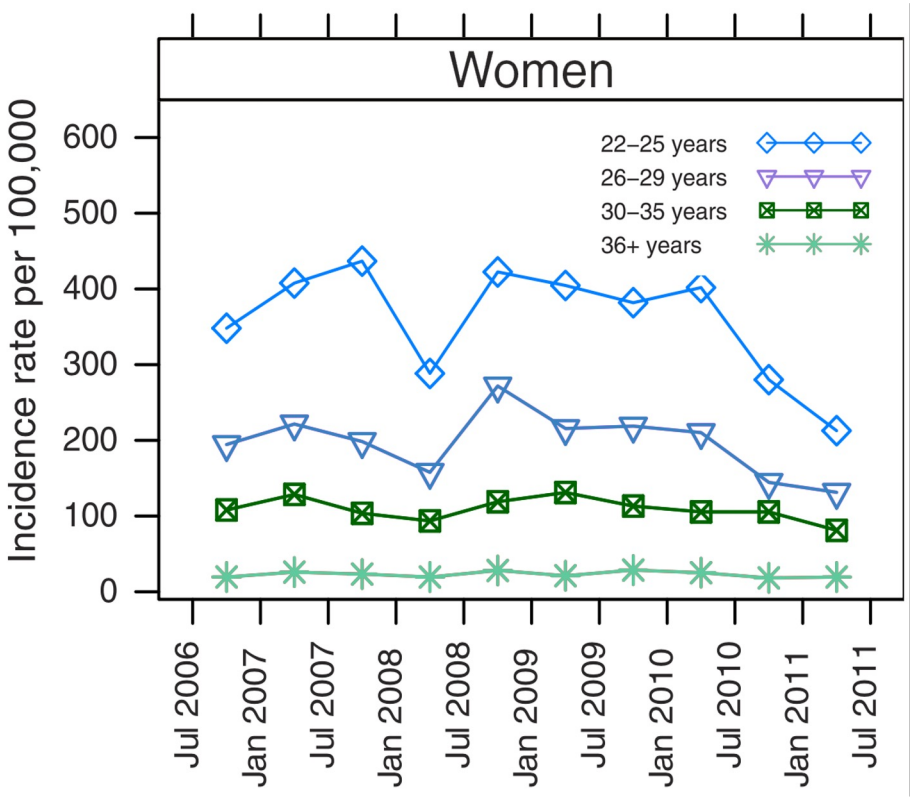
80% bis 85% Durchimpfungsrate

Nahezu **Eliminierung von Genitalwarzen** bis Mitte 2011 bei **Frauen im Alter von 16 bis 17 Jahren**

Baandrup L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. Sex Transm Dis. 2013;40:130–135.

Inzidenz - Genitalwarzen

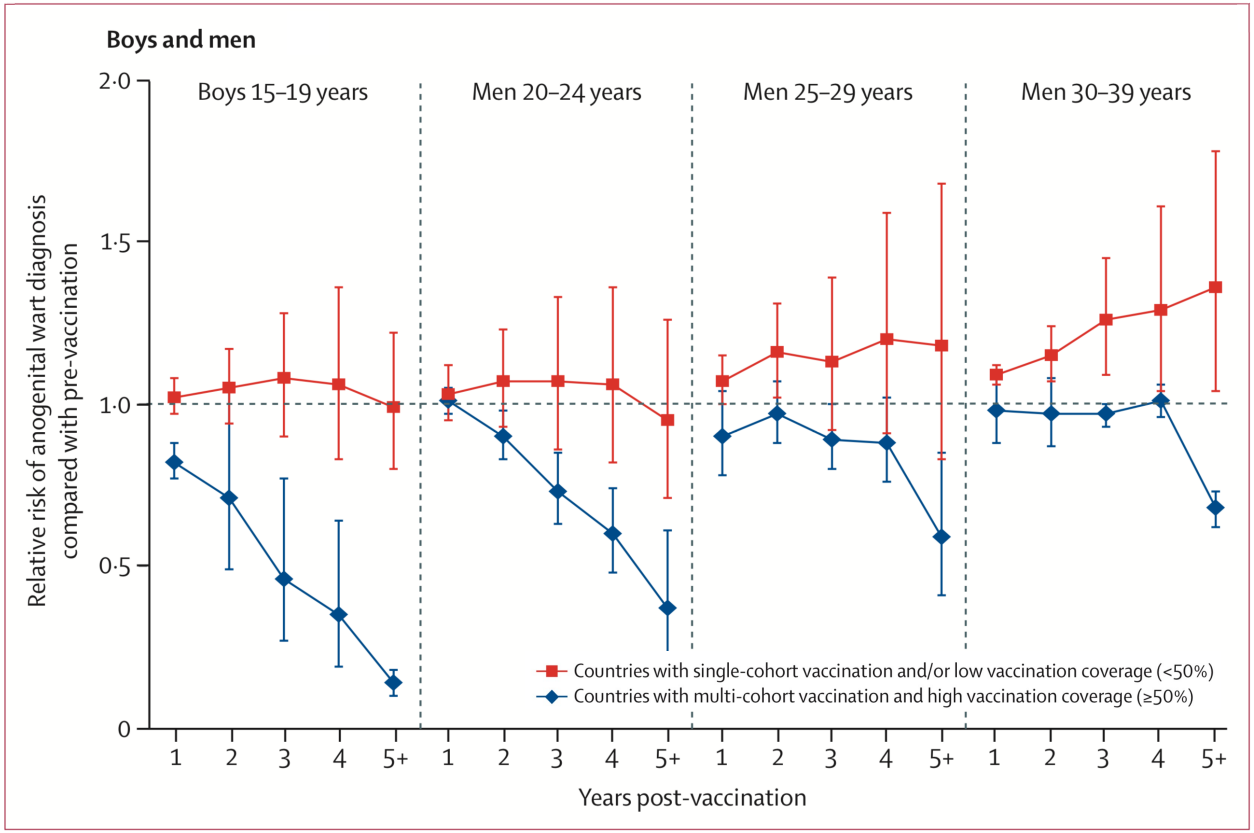




- Nahezu Eliminierung von Genitalwarzen bis Mitte 2011 bei Frauen im Alter von 16 bis 17 Jahren.
- Durchimpfungsratebei Frauen von >85 %.
- Bei Frauen im **Alter von 18 bis 29** Jahren wurde ein **allmählicher**, aber **signifikanter Rückgang** beobachtet
- Kein Rückgang bei Frauen über 36 Jahren

Baandrup L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. Sex Transm Dis. 2013;40:130–135.

Populationseffekt – Genitalwarzen Männer



Risikoreduktion für anogenitale Warzen während 8 Jahre nach Einführung der HPV4 Impfung für Mädchen/Frauen bei Männern:

- Höchste Verminderung bei jungen Männern – bis zum 24. Lebensjahr
- Länder mit Durchimpfungsraten über 50%
- Kein Effekt auf Männerpopulation bei unter 50% Durchimpfungsrate

Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019 Aug 10;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3

ARTICLE

2013

Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness: A Swedish National Cohort Study

Amy Leval, Eva Herweijer, Alexander Ploner, Sandra Eloranta, Julia Fridman Simard, Joakim Dillner, Cecilia Young, Eva Netterlid, Pär Sparén, Lisen Arnheim-Dahlström

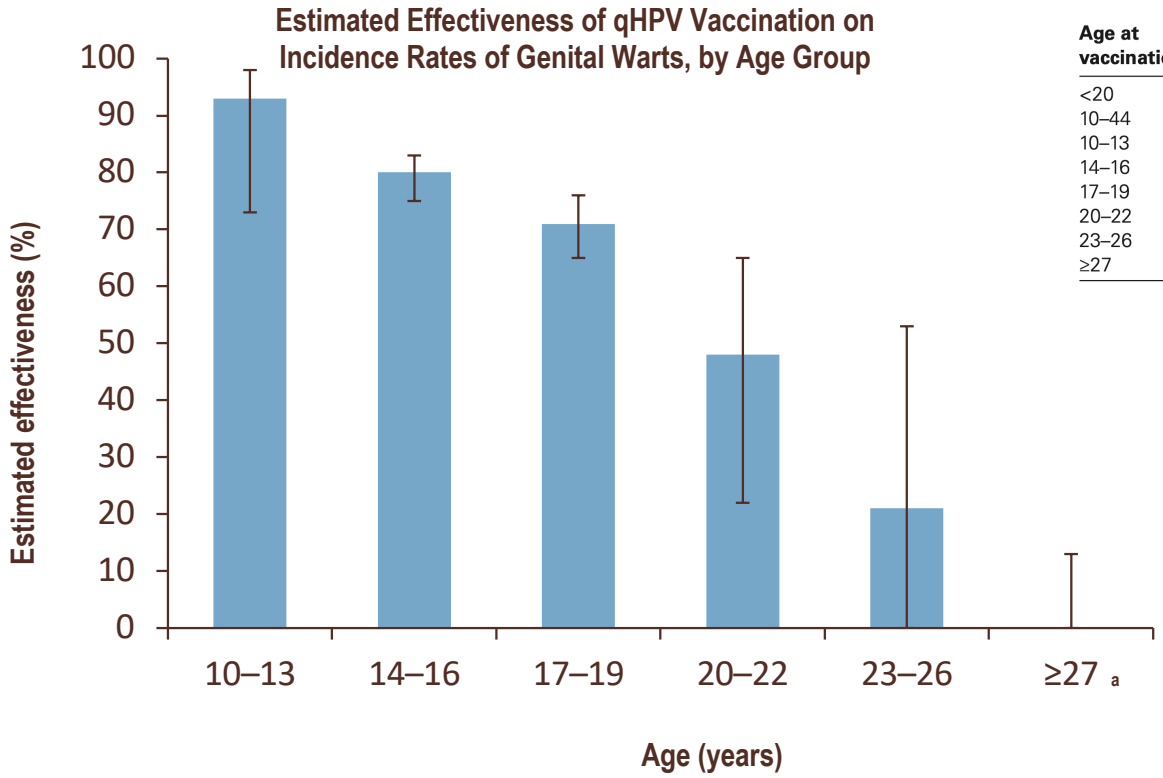
Schwedische Kohortenstudie an über 2,2 Millionen Mädchen und Frauen im Alter von 10-44 Jahren - Zeitraum von 2006 bis 2010

Populationsregister – **Inzidenz Genitalwarzen** in Abhängigkeit von HPV4 Impfung

Leval A et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness: A Swedish National Cohort Study. JNCI 105, Issue 7, 3 April 2013, 469–474, doi.org/10.1093/jnci/djt032

Wirksamkeit – Alter - Genitalwarzen

2013



Age at vaccination, y	Observed number of cases: Vaccinated	Observed number of cases: Not fully vaccinated	Estimated IRR (95% CI)	Estimated effectiveness, % (95% CI)
<20	217	20 795	0.24 (0.21 to 0.27)	76 (73 to 79)
10–44	259	32 918	0.27 (0.24 to 0.30)	73 (70 to 76)
10–13	2	5733	0.07 (0.02 to 0.27)	93 (73 to 98)
14–16	105	14 392	0.20 (0.17 to 0.25)	80 (75 to 83)
17–19	110	19 162	0.29 (0.24 to 0.35)	71 (65 to 76)
20–22	24	15 692	0.52 (0.35 to 0.78)	48 (22 to 65)
23–26	14	10 714	0.79 (0.47 to 1.33)	21 (<0 to 53)
≥27	4	9336	2.32 (0.87 to 6.18)	<0 (<0 to 13)

Höchste Wirksamkeit der HPV4 Impfung bei **unter 14 Jahren** geimpften Mädchen: **93%**

Wirksamkeit der bei Frauen unter 20 Jahre geimpft: **76%**

Wirksamkeit bei Frauen, die im Alter von über 27 Jahren geimpft wurden: **0%**

Leval A et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness: A Swedish National Cohort Study. JNCI 105, Issue 7, 3 April 2013, 469–474, doi.org/10.1093/jnci/djt032

4

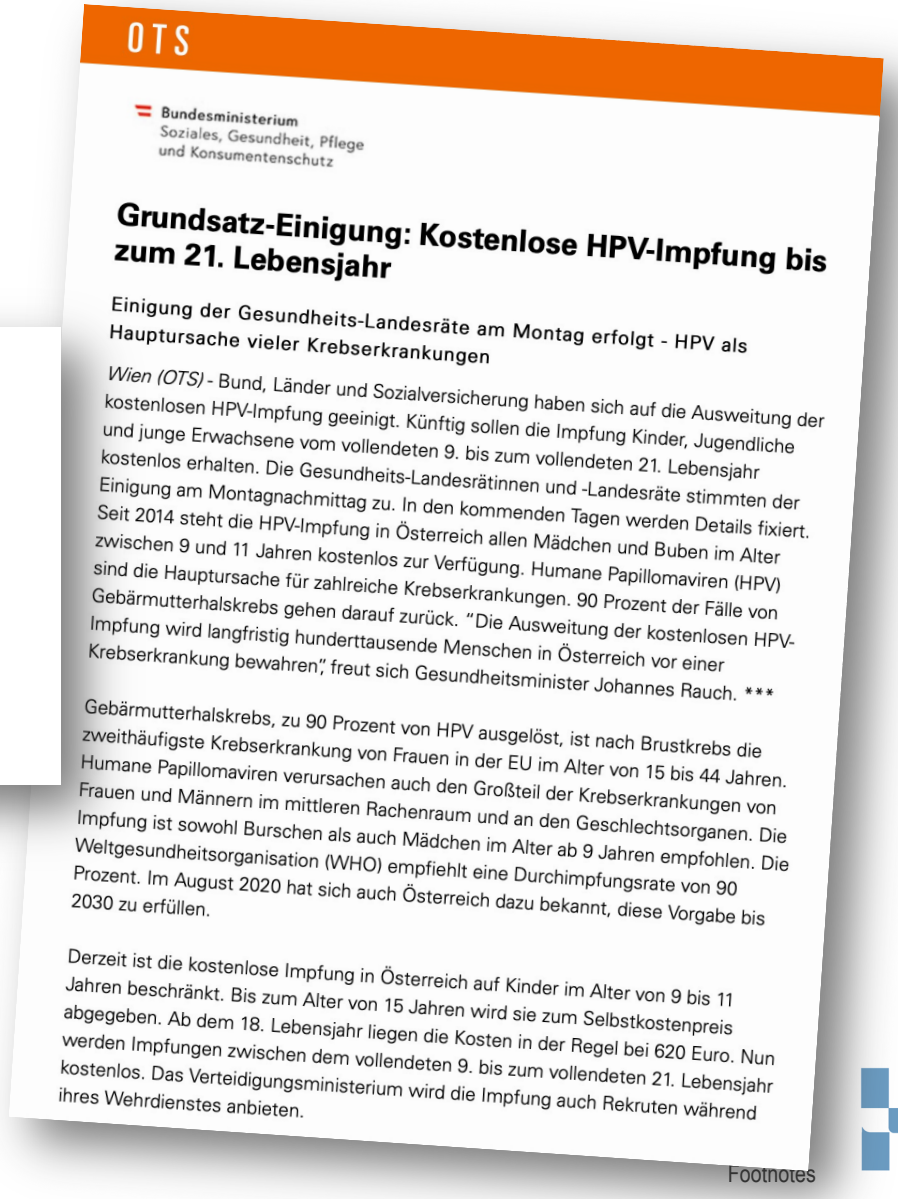
HPV Strategie für Österreich

breaking news

Bundesministerium
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz

Empfehlung HPV (Humane Papillomaviren)-Impfung

Version 2.0 (Stand: 18. November 2022)



OTS

Bundesministerium
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz

Grundsatz-Einigung: Kostenlose HPV-Impfung bis zum 21. Lebensjahr

Einigung der Gesundheits-Landesräte am Montag erfolgt - HPV als Hauptursache vieler Krebserkrankungen

Wien (OTS) - Bund, Länder und Sozialversicherung haben sich auf die Ausweitung der kostenlosen HPV-Impfung geeinigt. Künftig sollen die Impfung Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene vom vollendeten 9. bis zum vollendeten 21. Lebensjahr kostenlos erhalten. Die Gesundheits-Landesrätinnen und -Landesräte stimmten der Einigung am Montagnachmittag zu. In den kommenden Tagen werden Details fixiert. Seit 2014 steht die HPV-Impfung in Österreich allen Mädchen und Buben im Alter zwischen 9 und 11 Jahren kostenlos zur Verfügung. Humane Papillomaviren (HPV) sind die Hauptursache für zahlreiche Krebserkrankungen. 90 Prozent der Fälle von Gebärmutterhalskrebs gehen darauf zurück. "Die Ausweitung der kostenlosen HPV-Impfung wird langfristig hunderttausende Menschen in Österreich vor einer Krebserkrankung bewahren", freut sich Gesundheitsminister Johannes Rauch. ***

Gebärmutterhalskrebs, zu 90 Prozent von HPV ausgelöst, ist nach Brustkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung von Frauen in der EU im Alter von 15 bis 44 Jahren. Humane Papillomaviren verursachen auch den Großteil der Krebserkrankungen von Frauen und Männern im mittleren Rachenraum und an den Geschlechtsorganen. Die Impfung ist sowohl Burschen als auch Mädchen im Alter ab 9 Jahren empfohlen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt eine Durchimpfungsrate von 90 Prozent. Im August 2020 hat sich auch Österreich dazu bekannt, diese Vorgabe bis 2030 zu erfüllen.

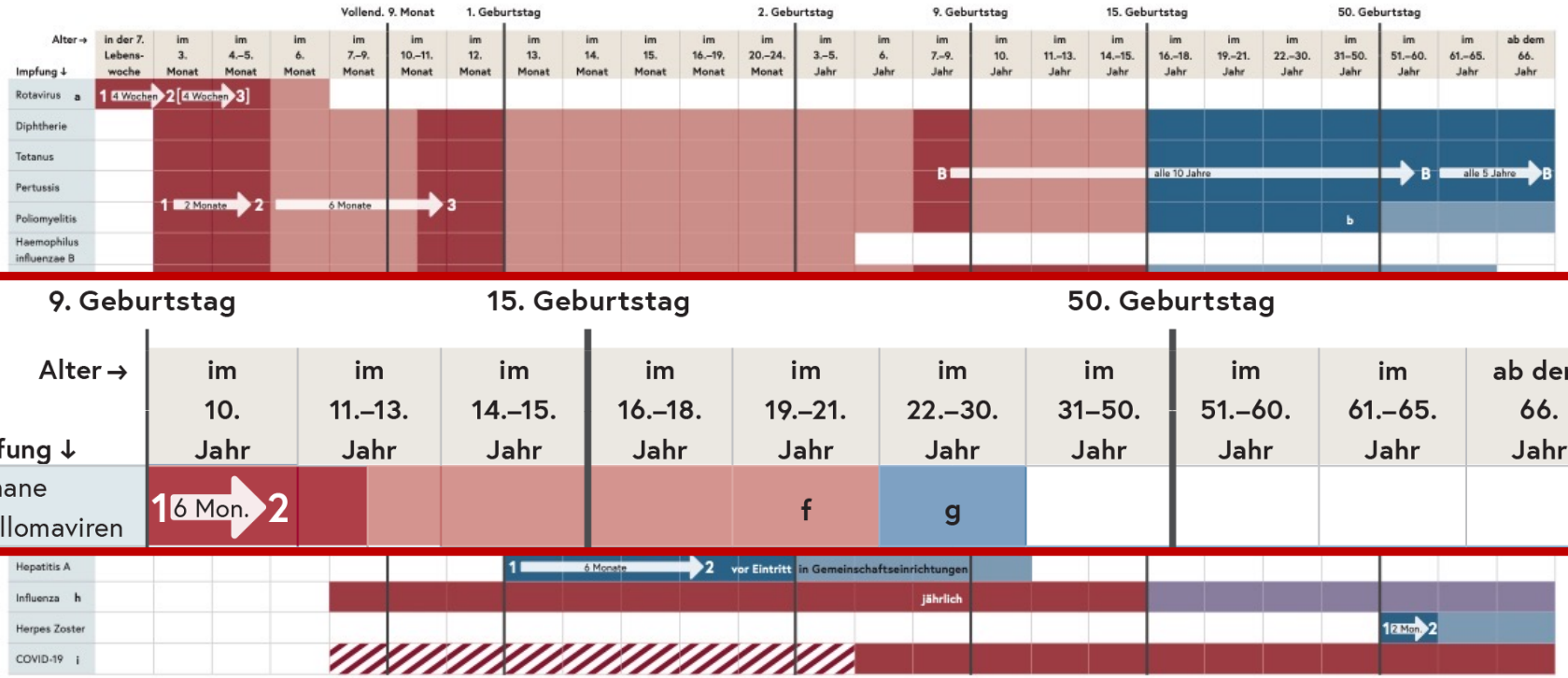
Derzeit ist die kostenlose Impfung in Österreich auf Kinder im Alter von 9 bis 11 Jahren beschränkt. Bis zum Alter von 15 Jahren wird sie zum Selbstkostenpreis abgegeben. Ab dem 18. Lebensjahr liegen die Kosten in der Regel bei 620 Euro. Nun werden Impfungen zwischen dem vollendeten 9. bis zum vollendeten 21. Lebensjahr kostenlos. Das Verteidigungsministerium wird die Impfung auch Rekruten während ihres Wehrdienstes anbieten.

Footnotes

Impfplan Österreich 2023

Bundesministerium
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz

Weiterführende Informationen finden Sie im Impfplan Österreich 2023 (siehe www.sozialministerium.at/impfplan).



Legende

- Impfung empfohlen kostenfrei
- Impfung möglich kostenfrei
- Nachholimpfung empfohlen kostenfrei
- Impfung empfohlen nicht kostenfrei
- Nachholimpfung empfohlen nicht kostenfrei
- Impfung empfohlen teilweise kostenfrei

1 1. Dosis
2 2. Dosis
3 3. Dosis
B Boosterimpfung
PNC 13-, 15- o. 20-valente Pneumokokkenimpfung
23 23-valente Pneumokokkenimpfung

Hinweis:
Individuelle Indikationen können zu abweichenden Empfehlungen oder Impfschemata führen.

Zeitangaben innerhalb der Pfeile entsprechen empfohlenen Intervallen. Empfehlungen zu Darstellungszwecken teils vereinfacht. Details siehe Kapitel der jeweiligen Impfung bzw. entsprechende Fachinformation.

Prinzipiell sollte jede der empfohlenen Impfungen bei Versäumnis ehestmöglich nachgeholt werden.

a Bis zur vollendeten 24. (Rotarix, 2 Dosen) bzw. vollendeten 32. Lebenswoche (RotaTeq, 3 Dosen)
b Nach Grundimmunisierung und mindestens zwei Auffrischungsimpfungen im Erwachsenenalter weitere Impfungen nur bei Indikation.
c Auffrischung ab dem vollendeten 7. Lebensjahr
d Bei Erstimpfung ab dem 1. Geburtstag 2. Impfung frühestmöglich, mit Mindestabstand 4 Wochen
e Impfschema abhängig von Alter und Impfstoff
f Ab 01.02.2023 bis zum vollendeten 21. Lebensjahr kostenfrei, 2 Dosen
g 3-Dosen-Schema ab dem vollendeten 21. Lebensjahr
h Bei Erstimpfung von Kindern bis zum vollendeten 9. Lebensjahr 2 Impfungen im Abstand von mindestens 4 Wochen. Danach 1 jährliche Impfung ausreichend; kostenfreie Impfungen im Rahmen des kostenfreien Impfkonzepts 2022/2023. Öffentliches Impfprogramm Influenza ab der Saison 2023/2024: http://www.sozialministerium.at/oeip
i Impfschema siehe Impfplan Kapitel COVID-19

Irrtümer, Druck- und Satzfehler vorbehalten.

Österreich

Ab **1. Februar 2023**:

Ausdehnung des kostenfreien HPV-Impfangebots im Rahmen des kostenfreien Kinderimpfprogramms des Bundes, der Bundesländer und der Sozialversicherungs-träger auf das **vollendete 21. Lebensjahr** im Schema 1+1 auszudehnen.

Footnotes

Impfempfehlung

Bundesministerium
Arbeit, Soziales, Gesundheit
und Konsumentenschutz

Generell empfohlen und im kostenfreien Impfprogramm – Gardasil 9®

Zwei Dosis Impfschema

Vollendetes 9. bis 21. Lebensjahr

Drei Dosis Impfschema

Ab dem 21. Lebensjahr

Footnotes

Impfempfehlung

Bundesministerium
Arbeit, Soziales, Gesundheit
und Konsumentenschutz

Generell empfohlen und im kostenfreien Impfprogramm – Gardasil 9®

4. Schulstufe für Mädchen und Buben

- Vollendetes 9. bis vollendetes 12. Lebensjahr
- Es gilt das Datum der 1. Impfung
- Durchführung: Schulärzte, Pädiater, Gesundheitseinrichtungen
- 2 Dosen im Abstand von 6-12 Monaten (0 – 6-12 Monate)

Nachhol-Impfungen

- Im Rahmen des Kinderimpfprogramms des Bundes, der Bundesländer und der Sozialversicherungsträger für alle bis zum **vollendeten 21. Lebensjahr**
- 2 Dosen im Abstand von 6-12 Monaten (0 – 6-12 Monate)
- Die Impfung wird auch älteren Mädchen und Buben bzw. Frauen und Männer bis zum vollendeten 30. Lebensjahr unbedingt empfohlen – 3 Dosen: 0 – 2 Monat – 8 bis 10 Monate

Footnotes

Impfempfehlung

Bundesministerium
Arbeit, Soziales, Gesundheit
und Konsumentenschutz

Generell empfohlen und im kostenfreien Impfprogramm – Gardasil 9®

Frauen nach Konisation

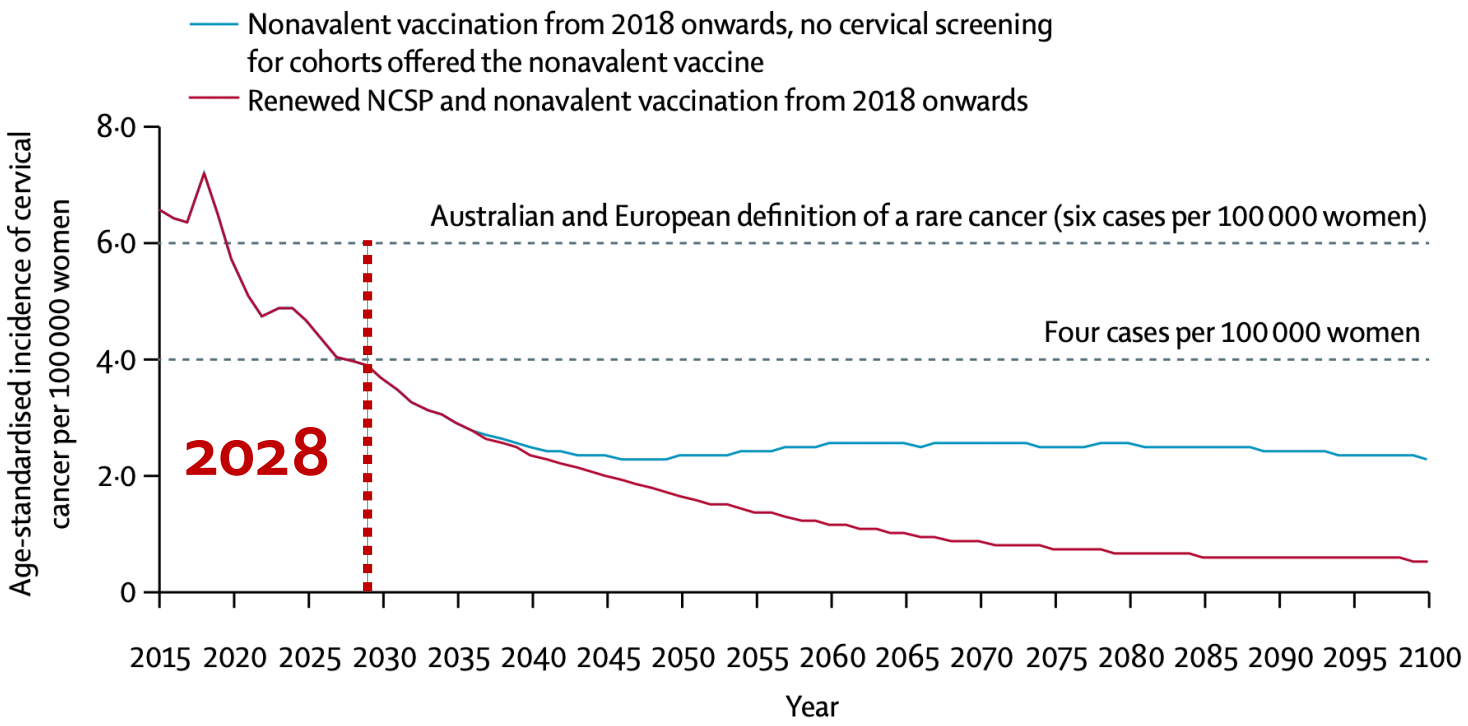
- Österreichische Gesundheitskasse (ÖGK), die Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter, Eisenbahnen und Bergbau (BVAEB) und die Sozialversicherungsanstalt der Selbständigen (SVS) übernehmen für Frauen nach Konisation wegen hochgradiger zervikaler intraepithelialer Dysplasien (HSIL bzw. CIN 2-3) **bis zum 45. Lebensjahr** die Kosten für die HPV-Impfung

Footnotes

5

HPV-freie Zukunft?

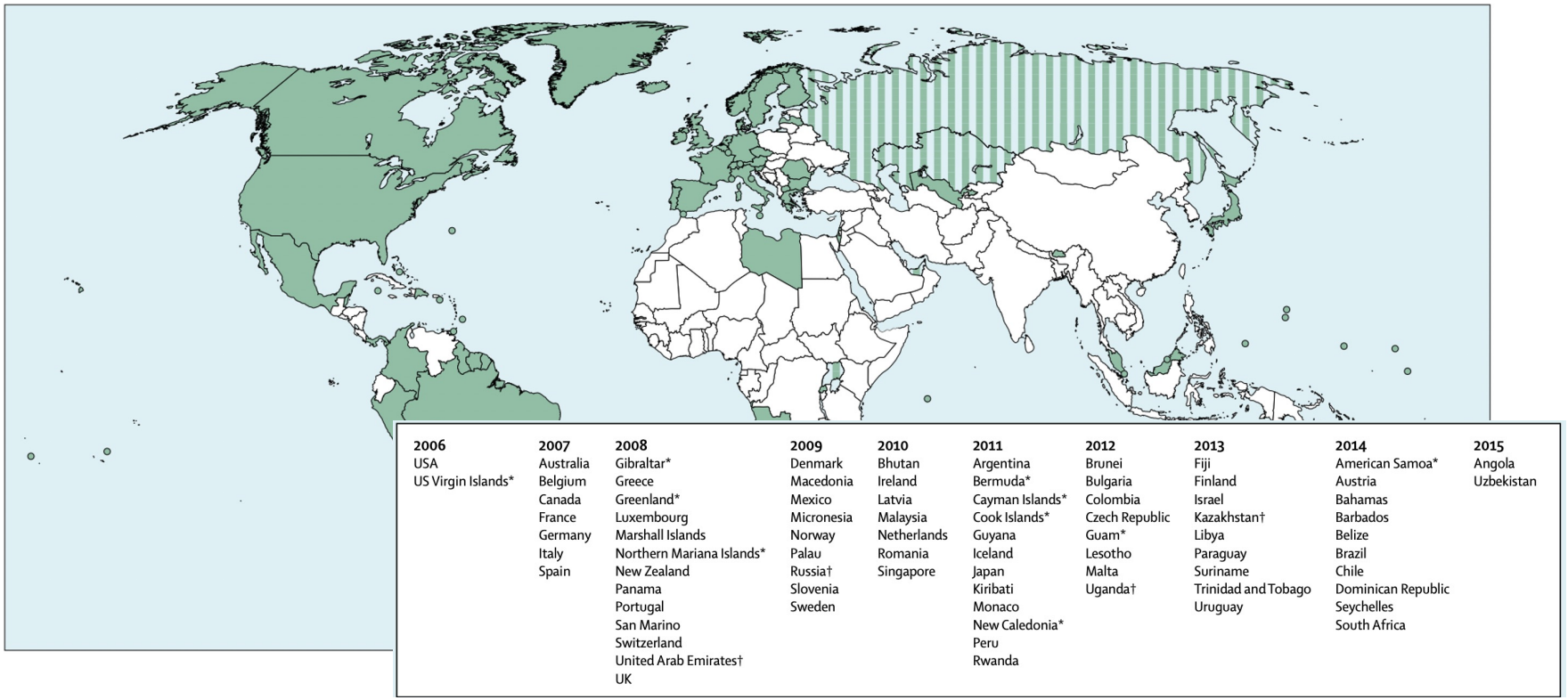
Australien – Elimination des CC



Inzidenz von Zervixkarzinom wird voraussichtlich bis 2028 unter eine potenzielle Eliminationsschwelle von weniger als 4/100 000 Frauen pro Jahr sinken

Hall MT et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. Lancet Public Health 2019 Jan;4(1):e19-e27. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X.

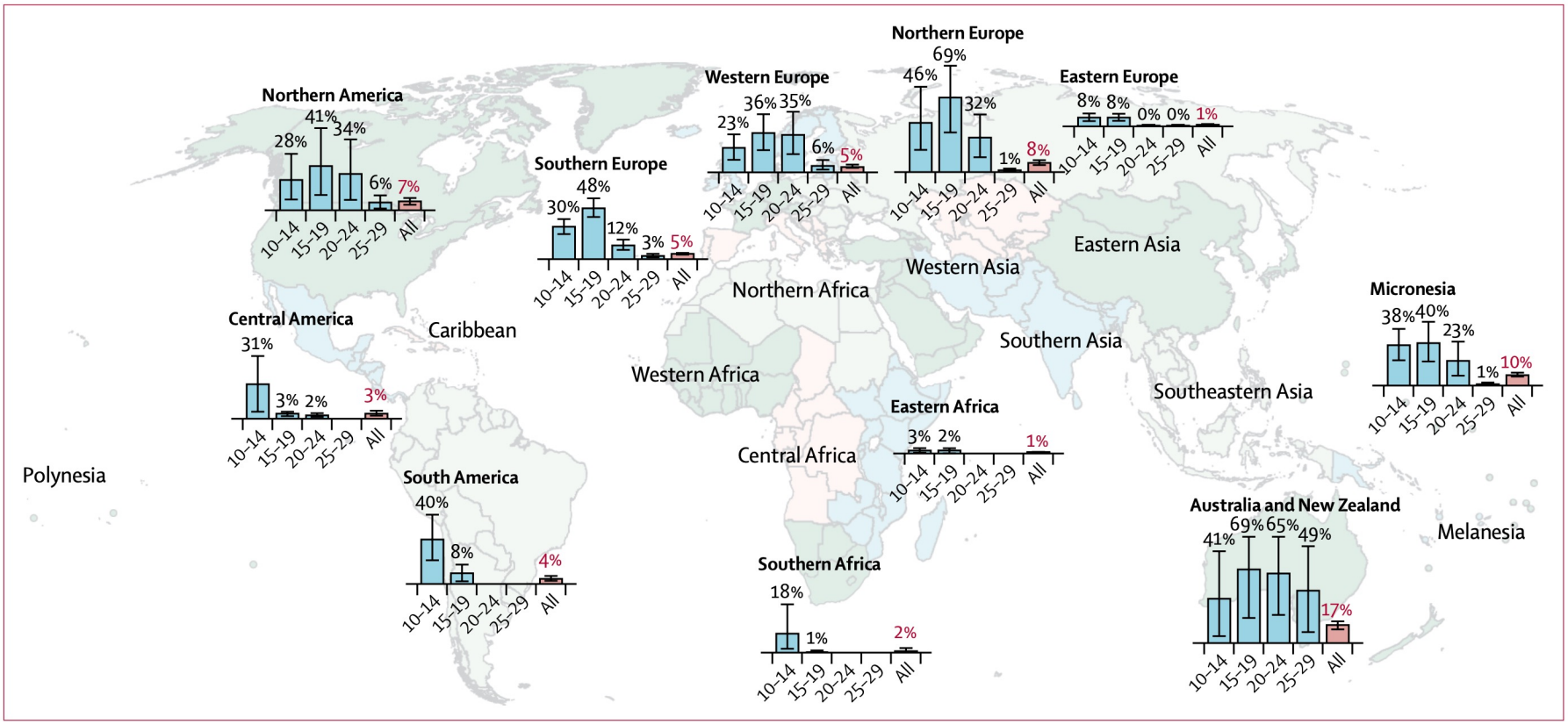
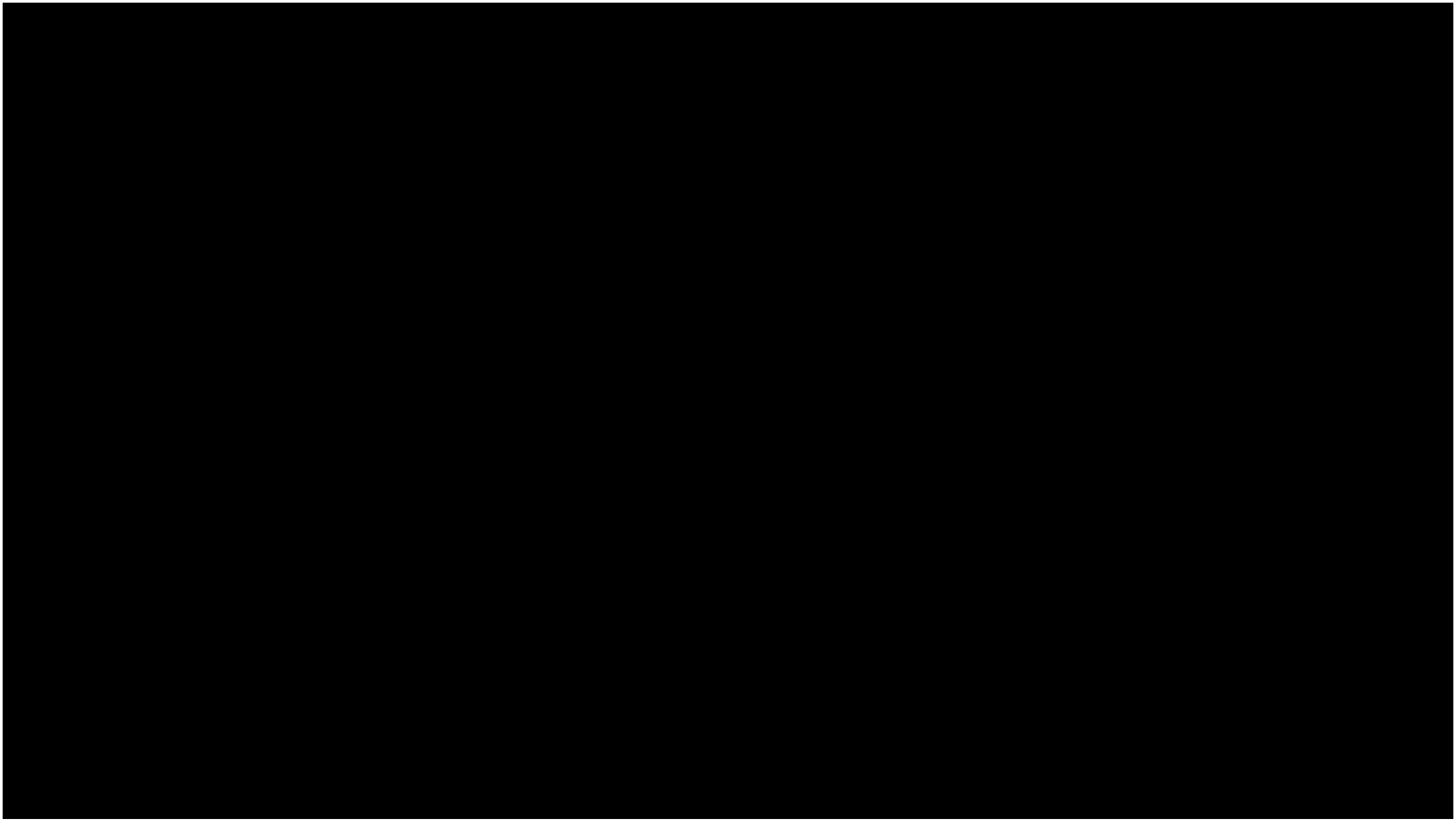
HPV Impfung weltweit



2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
USA	Australia	Gibraltar*	Denmark	Bhutan	Argentina	Brunei	Fiji	American Samoa*	Angola
US Virgin Islands*	Belgium	Greece	Macedonia	Ireland	Bermuda*	Bulgaria	Finland	Austria	Uzbekistan
	Canada	Greenland*	Mexico	Latvia	Cayman Islands*	Colombia	Israel	Bahamas	
	France	Luxembourg	Micronesia	Malaysia	Cook Islands*	Czech Republic	Kazakhstan†	Barbados	
	Germany	Marshall Islands	Norway	Netherlands	Guyana	Guam*	Libya	Belize	
	Italy	Northern Mariana Islands*	Palau	Romania	Iceland	Lesotho	Paraguay	Brazil	
	Spain	New Zealand	Russia†	Singapore	Japan	Malta	Suriname	Chile	
		Panama	Slovenia		Kiribati	Uganda†	Trinidad and Tobago	Dominican Republic	
		Portugal	Sweden		Monaco		Uruguay	Seychelles	
		San Marino			New Caledonia*			South Africa	
		Switzerland			Peru				
		United Arab Emirates†			Rwanda				
		UK							

Bruni L et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. Lancet Glob Health. 2016 Jul;4(7):e453-63. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30099-

HPV Impfung weltweit



Bruni L et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. Lancet Glob Health. 2016 Jul;4(7):e453-63. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30099-