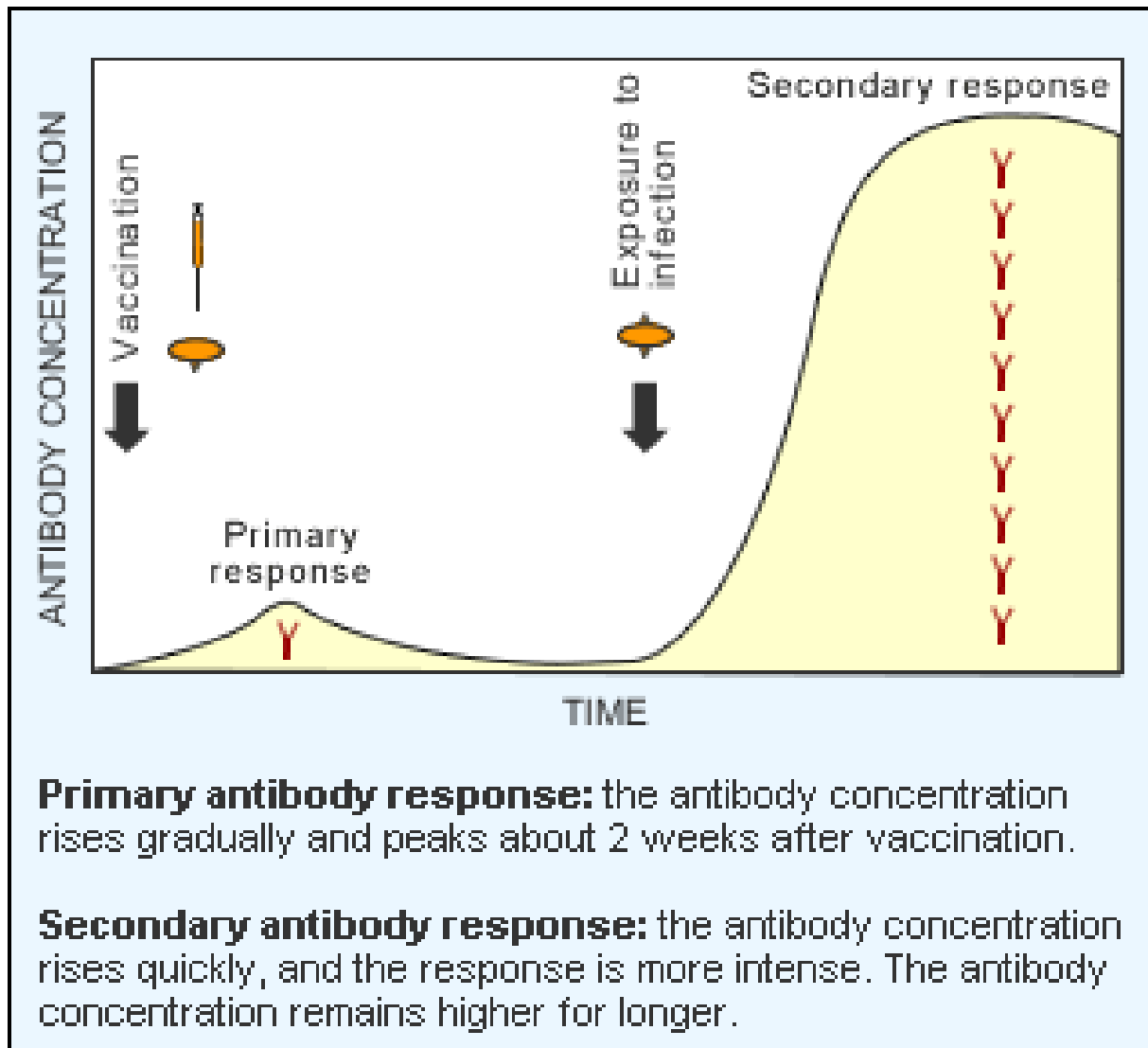
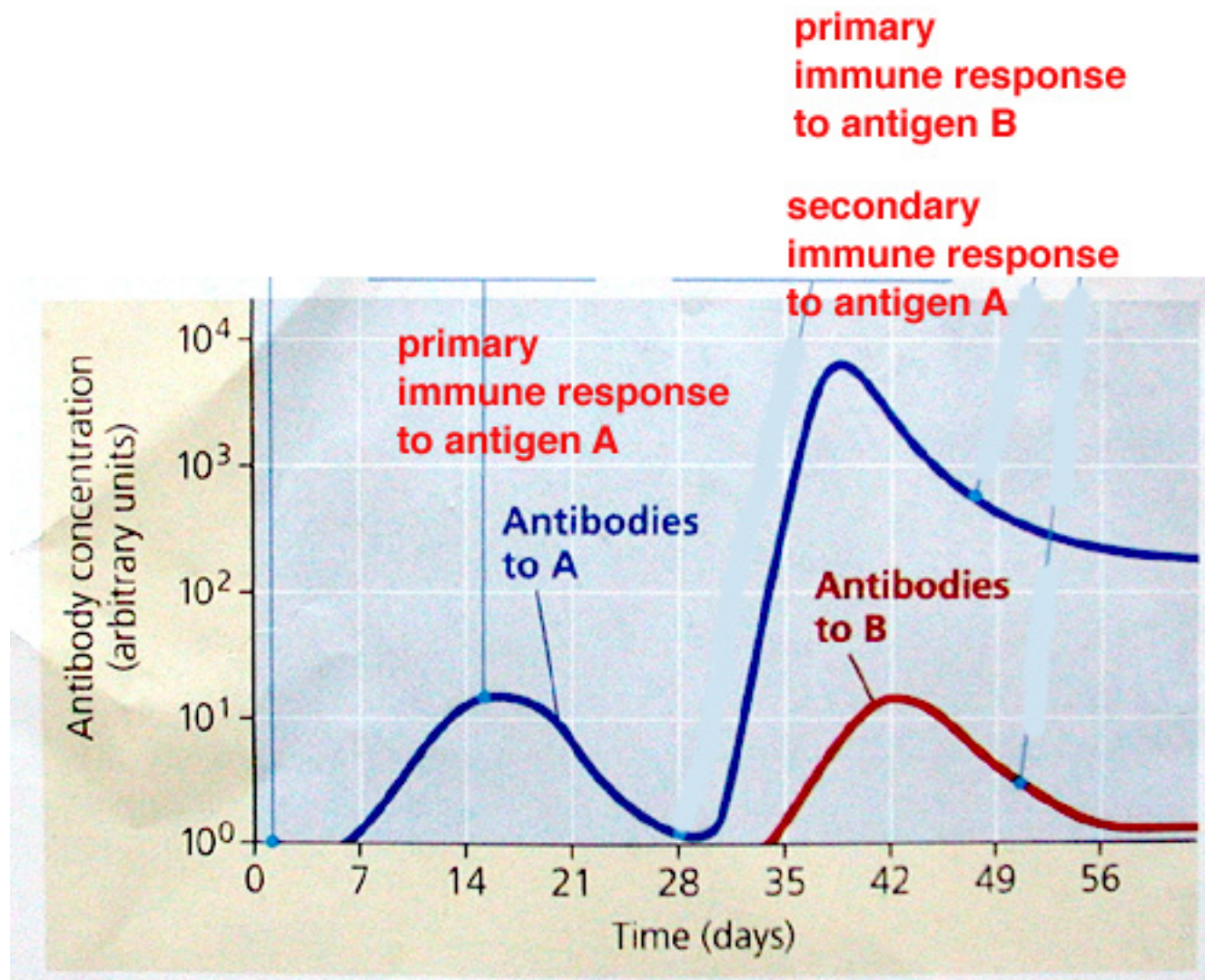
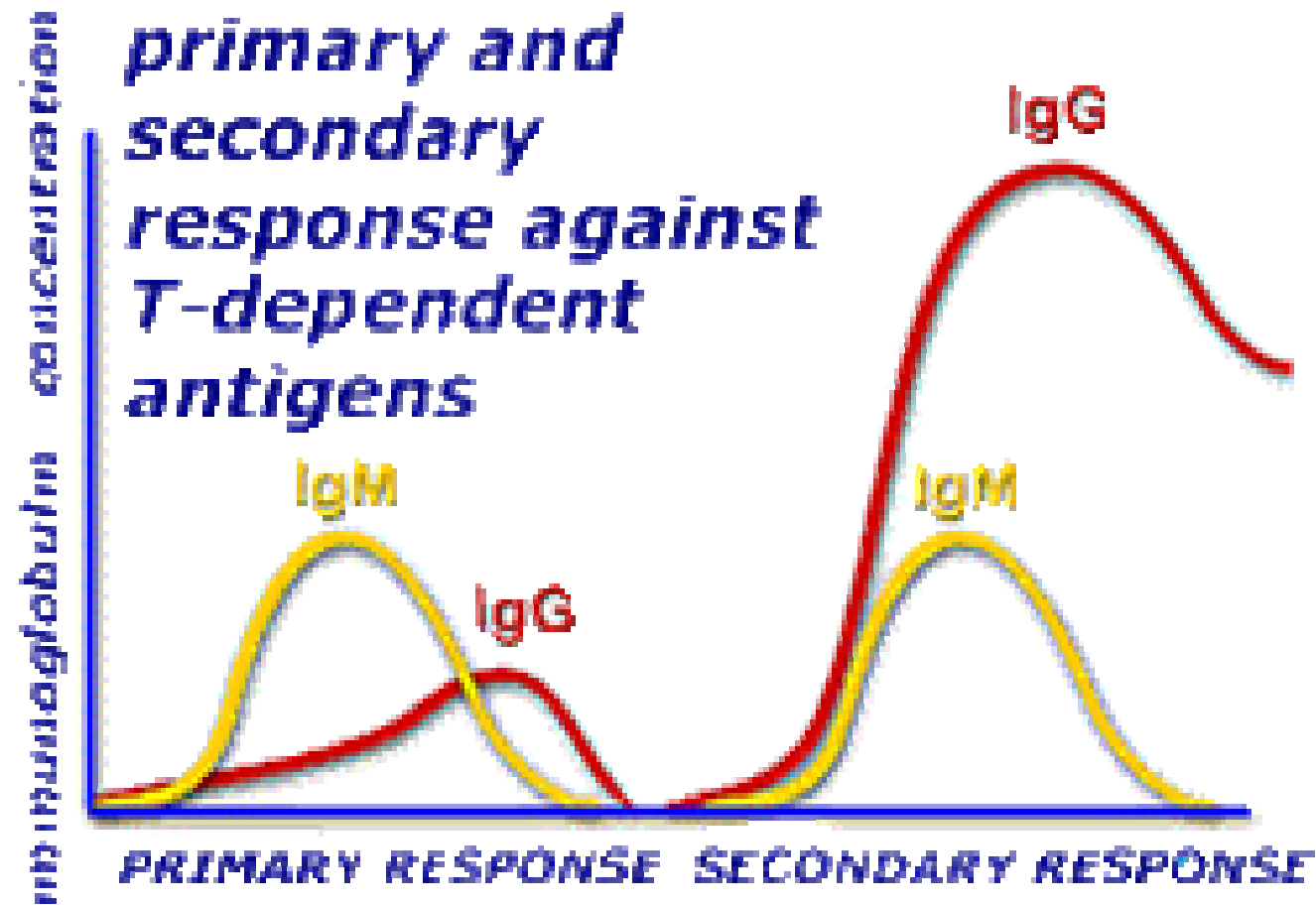


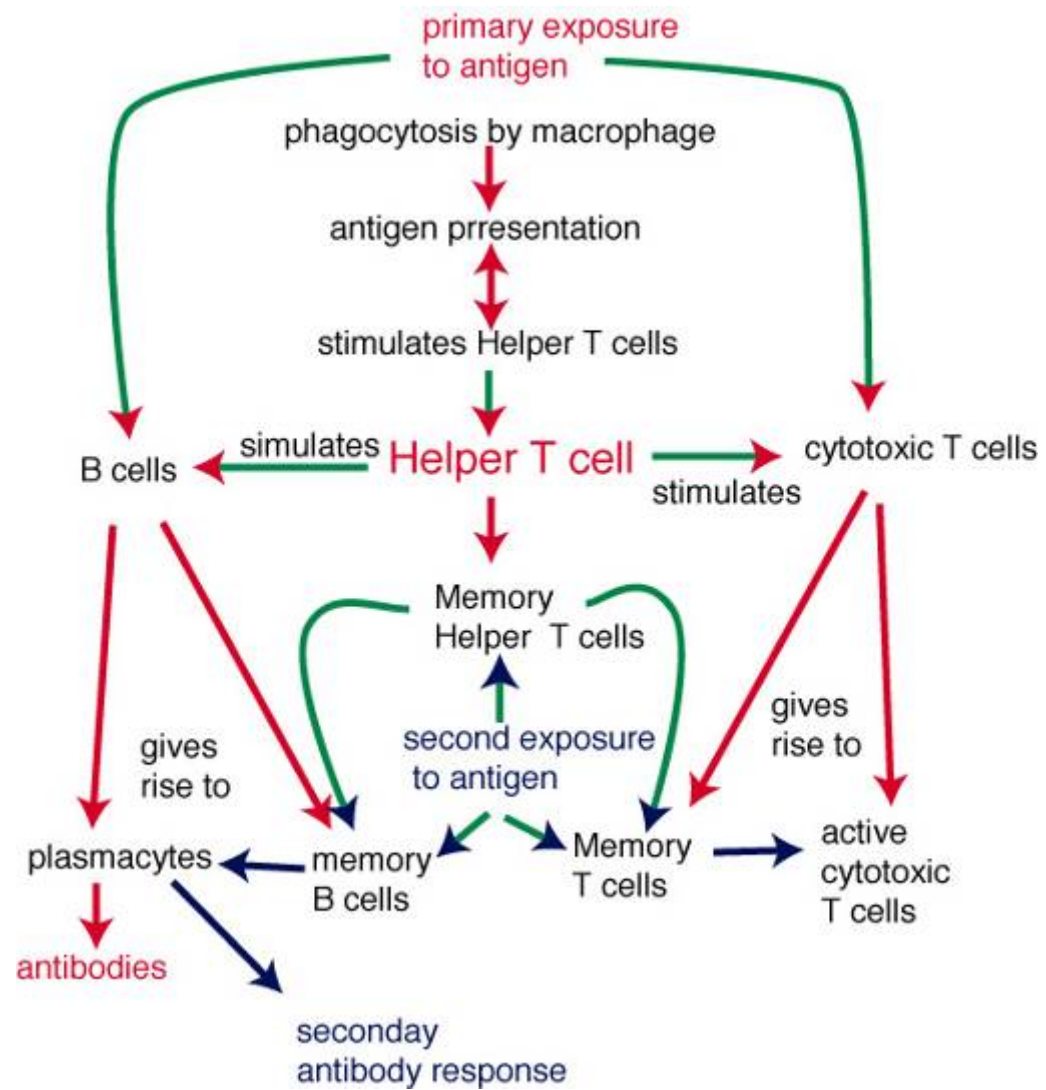
**Immunizálás (stratégiák – passzív,  
aktív, adjuvánsok, lokalizáció,  
deszenzitizálás – hatékonyság  
ellenőrzése, buktatók és  
mellékhatások, példák)**

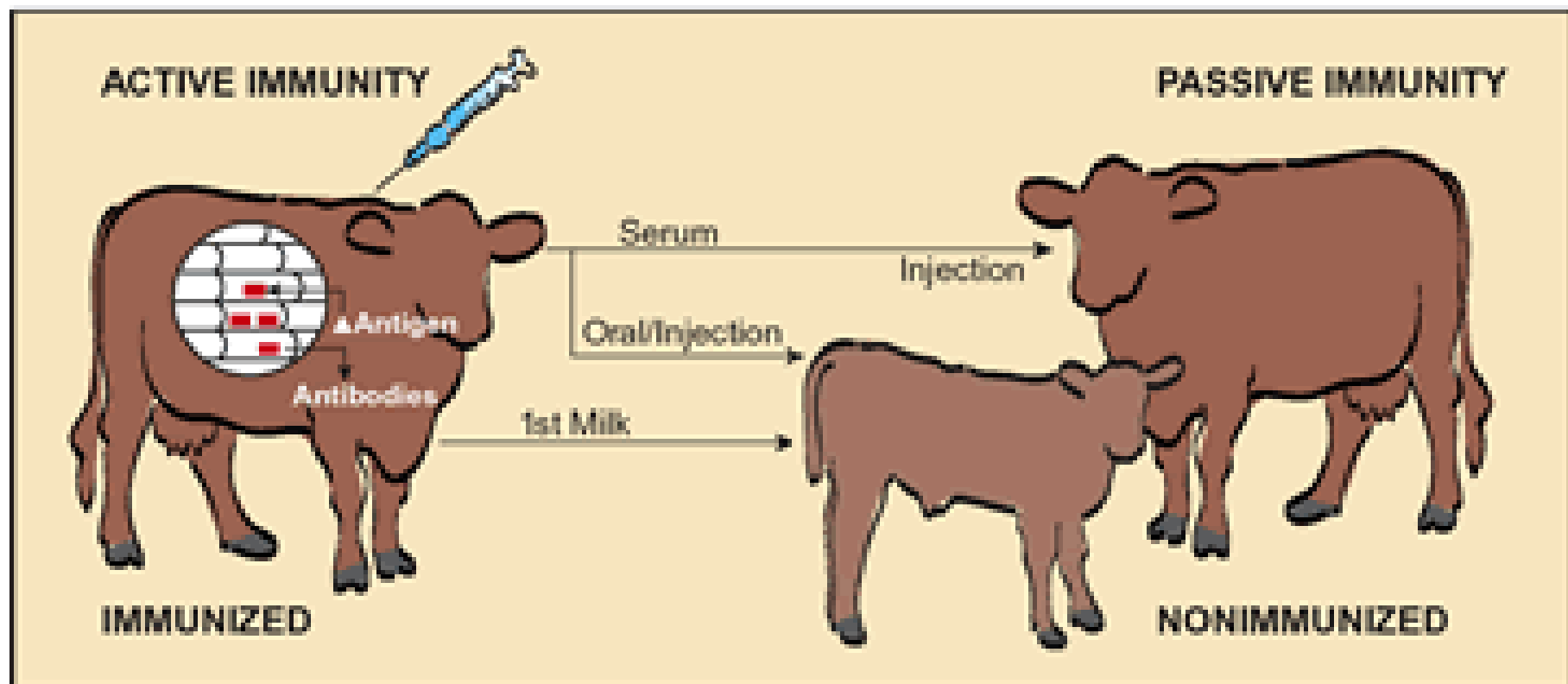
Füst György
















## Advantages and Disadvantages of Passive Immunization

Advantages	Disadvantages
 immediate protection	 no long term protection
	 serum sickness
	 risk of hepatitis and Aids
	 graft vs. host disease (cell graft only)

# Passzív immunizálás I

## **Human Gamma-globulin 16%**

**FSME bulin** (a kullancsok által terjesztett kullancsencephalitis azonnali megelőzésére alkalmas.

Az FSME-- BULIN az expozíciót megelőzően, vagy az expozíciót követő 96 órán belül kullancsencephalitis Endémiás területen elszenvedett kullancscsípés után ajánlott)

**Tetanus immunoglobulin** (Egyrészt fertőzések megelőzésére szolgál minden olyan sérüléssel balesetkor, amikor a seb földdel szennyeződhetett.

Másrészt fertőzés gyógyítására amennyiben a földdel szennyeződött sérülés utáni 6-14. napon tetanusz-gyanús tünetek észlelhetők

**Varicella immunoglobulin (Varitect)** (1. Varicella profilaxisa expozíciót követően: - Negatív varicella előzménnyel bíró gyermekek számára, akik immunszuppressziós,

citosztatikus vagy sugárterápiában részesülnek vagy örökletes immundeficienciában szenvednek.

-Immunkompromittált felnőttek részére, akiket gondos értékelés alapján fogékonynak tartanak és jelentős

-expozíciójuk volt. - Újszülöttek számára, ha az anyánál a bárányhimlő a szülés előtti 5 napon belül vagy a

-szülés utáni időszakban (2 napon belül) alakult ki. - Koraszülötteknek, akik édesanyja varicella negatív

-anamnézisével bír, teljes kórházi tartózkodásuk idejére. A 28. gesztációs hét előtt született vagy 1000

-grammnál kisebb születési súlyú koraszülöttek számára, tekintet nélkül az anyai varicella előzményekre.

-2. Adjuváns terápiaként herpes zoster esetén, különösen immunkompromittált betegek részére és

- disszeminált infekció kockázatának fennállásakor.)



# Passzív immunizálás II

- **CMV immunglobulin (Cytotect)** (a cytomegalovirussal (CMV) történt fertőzést követő betegség megelőzésére alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknek az immunrendszere gyógyszeresen gátolt, elsősorban szervátültetések után. )
- **Hepatitis B immunglobulin (Aunativ) (Hepatect)** (A hepatitis B (májgyulladás) megelőzésére, fertőzött anyagokkal való kontaktus után, mint például vér, plazma, szérum; A hepatitis B megelőzése hepatitis B-antigén hordozó édesanyák újszülöttjeinél. A hepatitis B megelőzése olyan személyeknél, akik nem tudnak kiépíteni elegendő védelmet a fertőzéssel szemben, és folytonos fertőzési veszélynek vannak kitéve
- **Rabies immunglobulin** (a veszettség megelőzésére, olyan embereknél, akik a vírusfertőzés veszélyének vannak kitéve, pl. állatokkal foglalkozók, vagy olyan helyekre utazók, ahol a veszettség előfordul, azoknak az embereknek a kezelésére, akik valószínűleg veszettség vírussal fertőzött állatokkal érintkeztek (lásd az alábbiakban).
- **RSV immunglobulin (Palivisumab)** Magas rizikójú csecsemők (koraszülött vagy krónikus tüdőbetegségben szenvedők) respiratory syncytial virus fertőzésének megelőzésére

# Adjuvánsok

- Hatékonyság vs. reaktivitás, CFA
- Lokális és szisztémás mellékhatások
- Hatásmechanizmus legtöbb esetben nem vagy csak részlegesen ismert (aluminium sók, alum)
- FDA csak az alum adjuváns használatát hagyta eddig jóvá(screening)
- Ideális adjuváns: biztonságos, jól tolerálható, erősen növeli az antigénnel szembeni immunválaszt, sokáig nem szívódik fel, de aztán degradálódik, olcsó és a szervezet nem fejleszt ki ellene immunválaszt

# A leggyakrabban használt adjuvánsok

**Table 1.** A range of human adjuvants under development with comparative features.

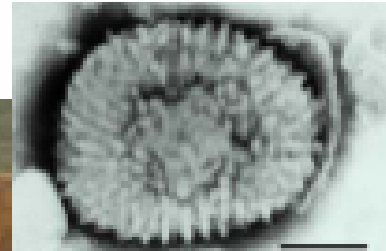
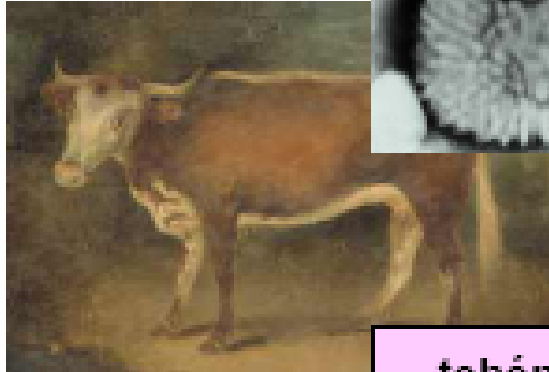
Adjuvant	Mechanism of action	Induction auto-immunity/allergy	IgG1	IgG2	IgE	CD4 T Cells	CD8 T Cells	Induction inflammatory cytokines	Reactogenicity
Alum	APC death	+	+++	+/-	++	++	-	++	++
MF59	APC apoptosis	++	++++	+/-	-	++	-	++	++++
CpG	TLR9	++	++	+++	-	++++	++++	++++	+++
LPS/MPL	TLR4	++	++++	+++	-	++++	++++	++++	++++
Oil emulsions	Irritant	+	++++	+++	-	++++	++	++	++++
Liposomes	Antigen delivery	-	++++	+++	-	+++	++	++	+++
QS21	Irritant	++	++	+++	-	+++	+++	++++	++++
Advax	Adaptive immune stimulant	-	++++	+++	-	+++	+++	-	-

(References to Table 1: (1, 3, 11, 18, 19, 21, 28, 73, 74, 101–103, 115–127))

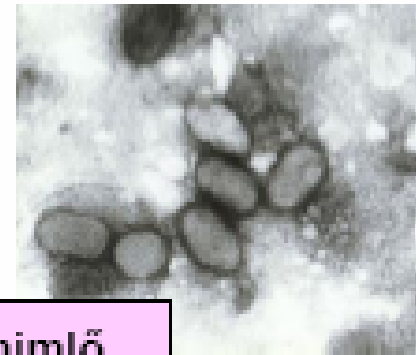
# A vakcináció két fő típusa

- Védőoltások (preventív vakcinák)
- Terápiás vakcinák (az immunválasz erősítésére egy már bekövetezett állapot esetén)
  - Fertőző betegségek: HIV, malária
  - Rosszindulatú daganatok

## Edward Jenner 1749-1823



tehén himlő



feketehimlő

# NÉHÁNY A VÉDŐÖLTÁSSAL MEGELŐZHETŐ FERTŐZŐ BETEGSÉG, A VÉDŐÖLTÁSOK HATÁSA A JÁRVÁNYOKRA

- Gyermekbénulás (polyomyelitis)
- Szamárköhögés (pertussis)
- Torokgyík (diftéria)
- Tetanusz
- Kanyaró (morbilli)
- B típusú fertőző májgyulladás (hepatitis B)

# GYERMEKBÉNULÁS (POLYOMYELITIS, POLIO)



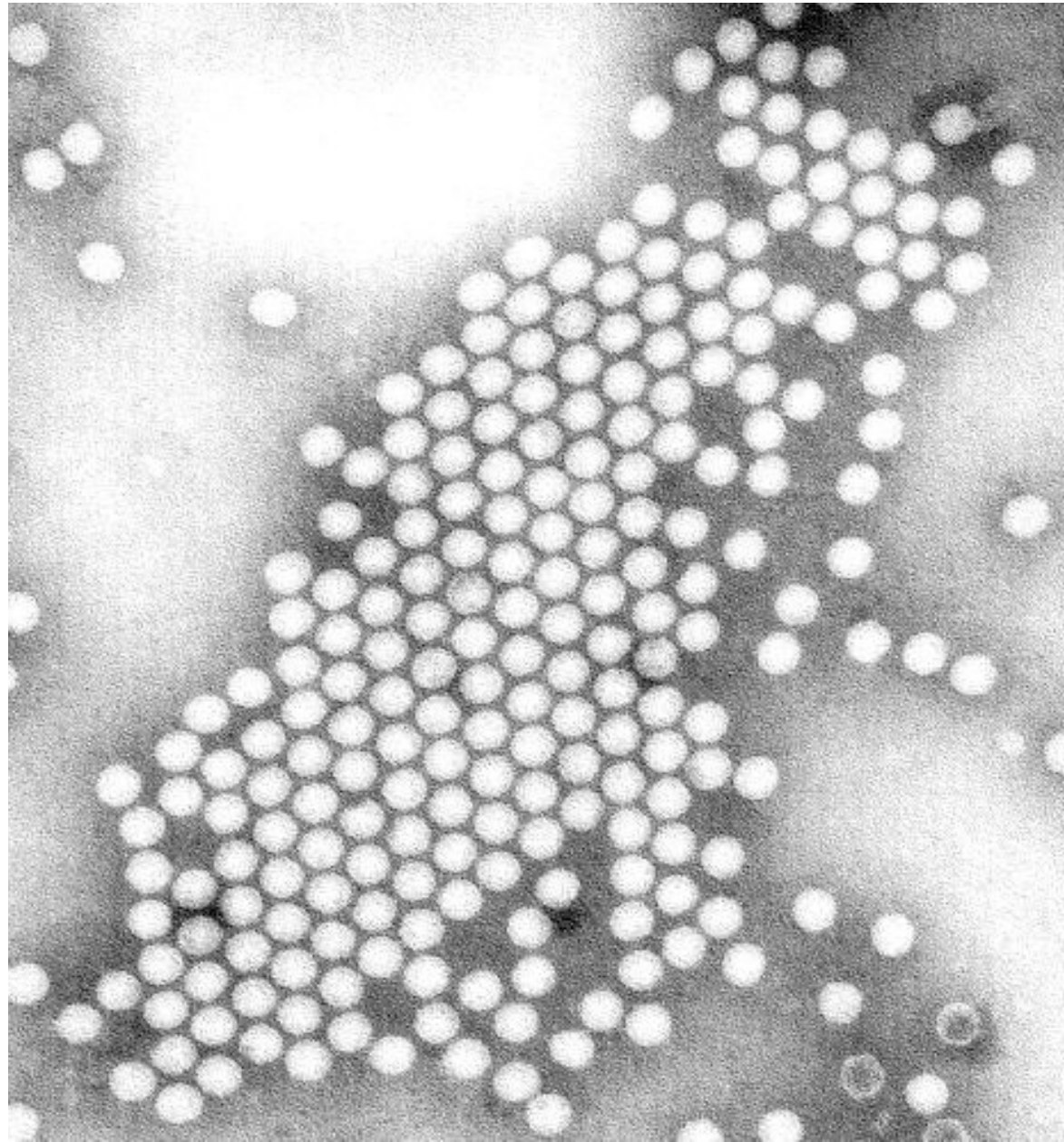
View of the ward from the Los Angeles County Hospital during the influenza epidemic of 1918. Courtesy of Walter F. Dill, Jr.



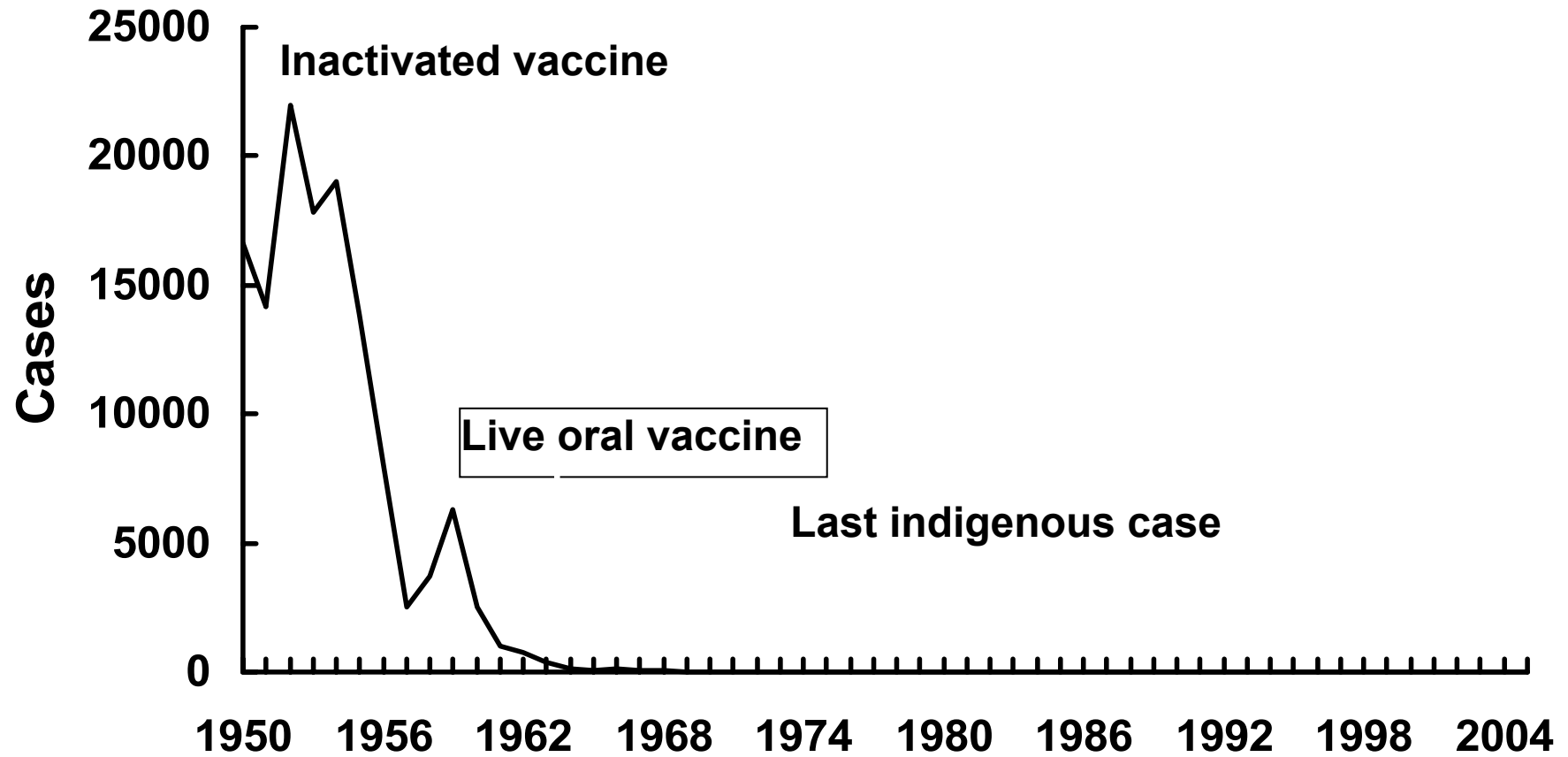








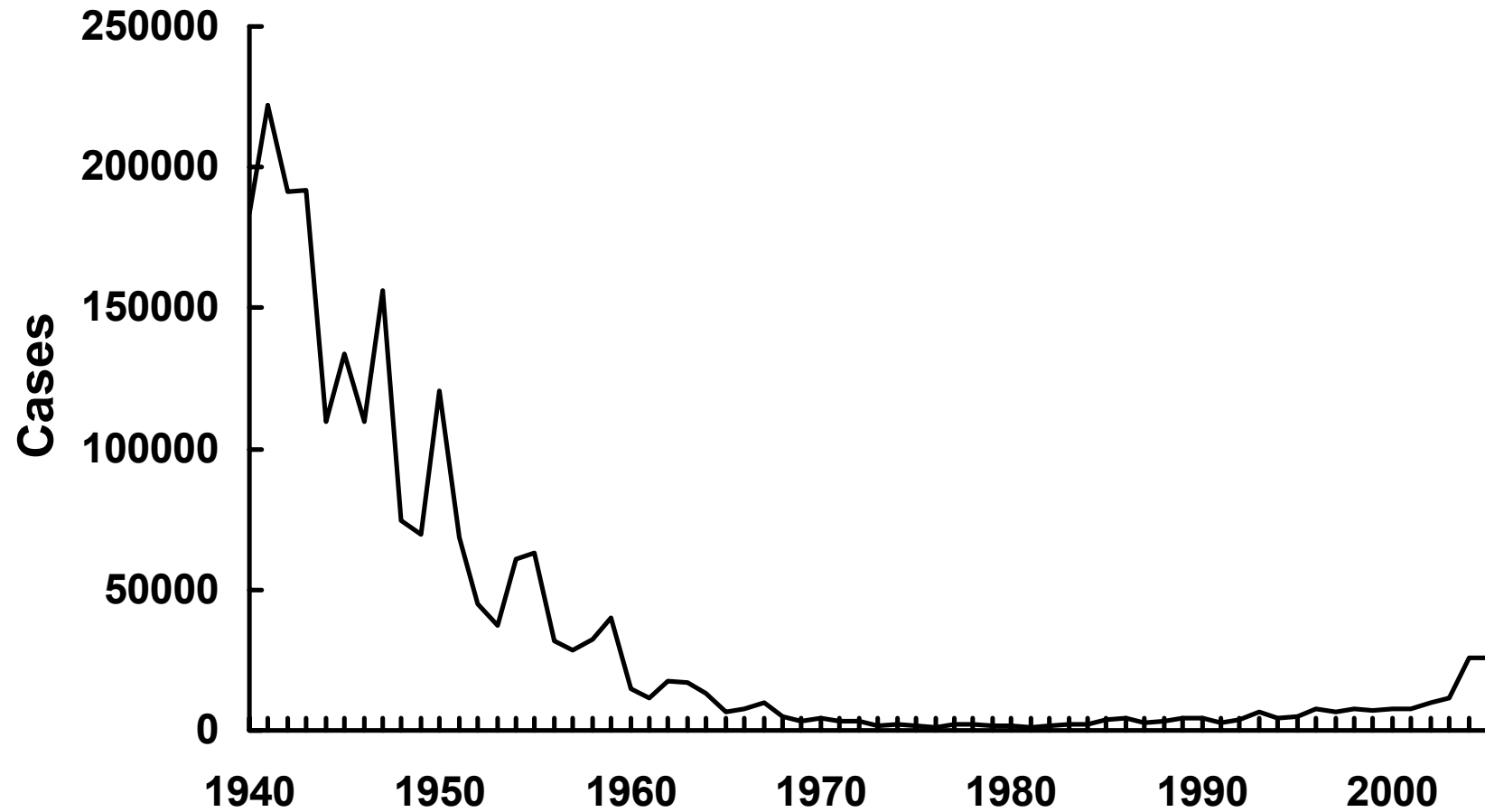
# Poliomyelitis—United States, 1950-2005



# SZAMÁRKÖHÖGÉS (PERTUSSIS)

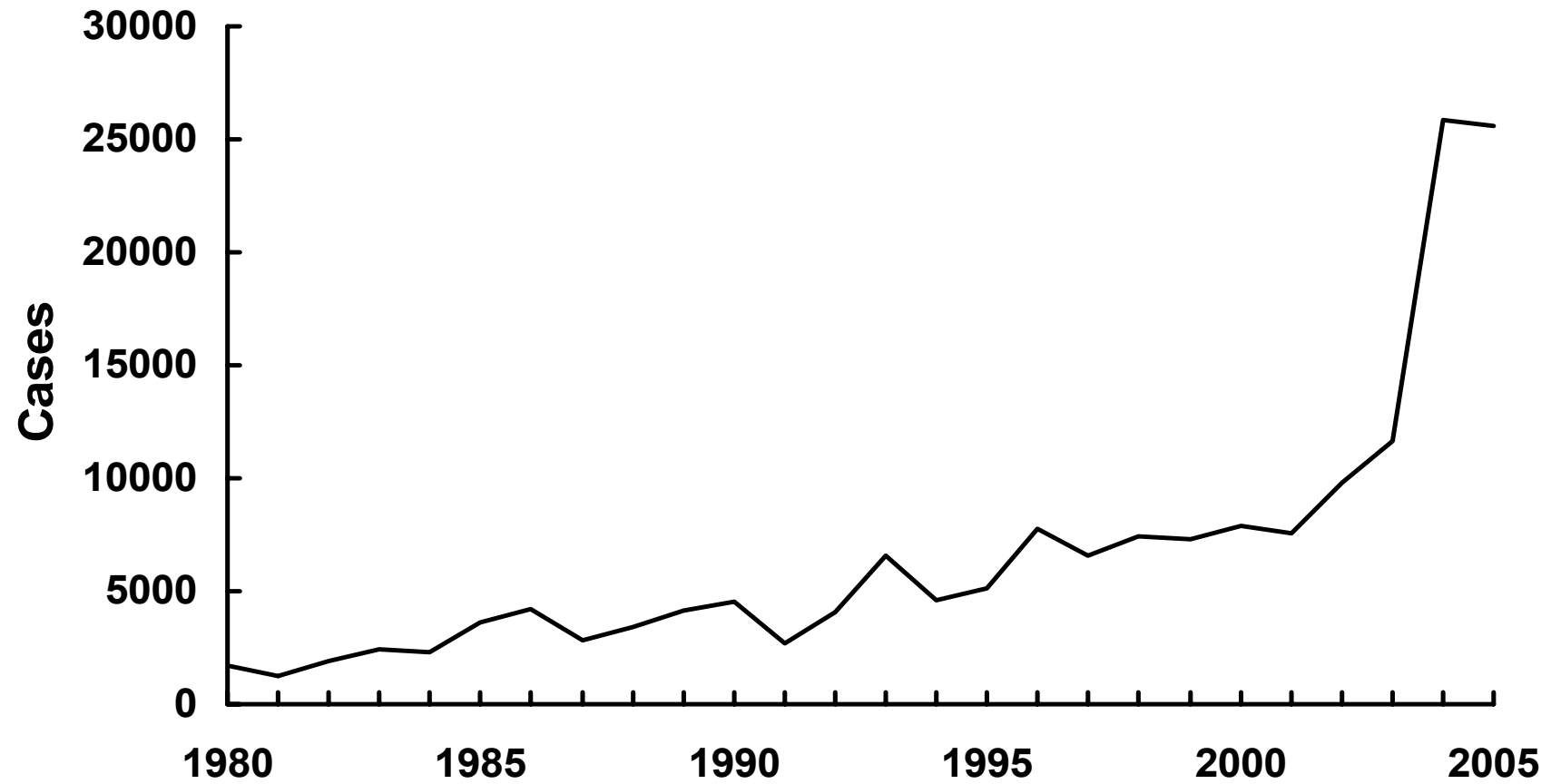


# Pertussis—United States, 1940-2005





# Pertussis—United States, 1980-2005



# TOROKGYÍK (DIFTÉRIA)



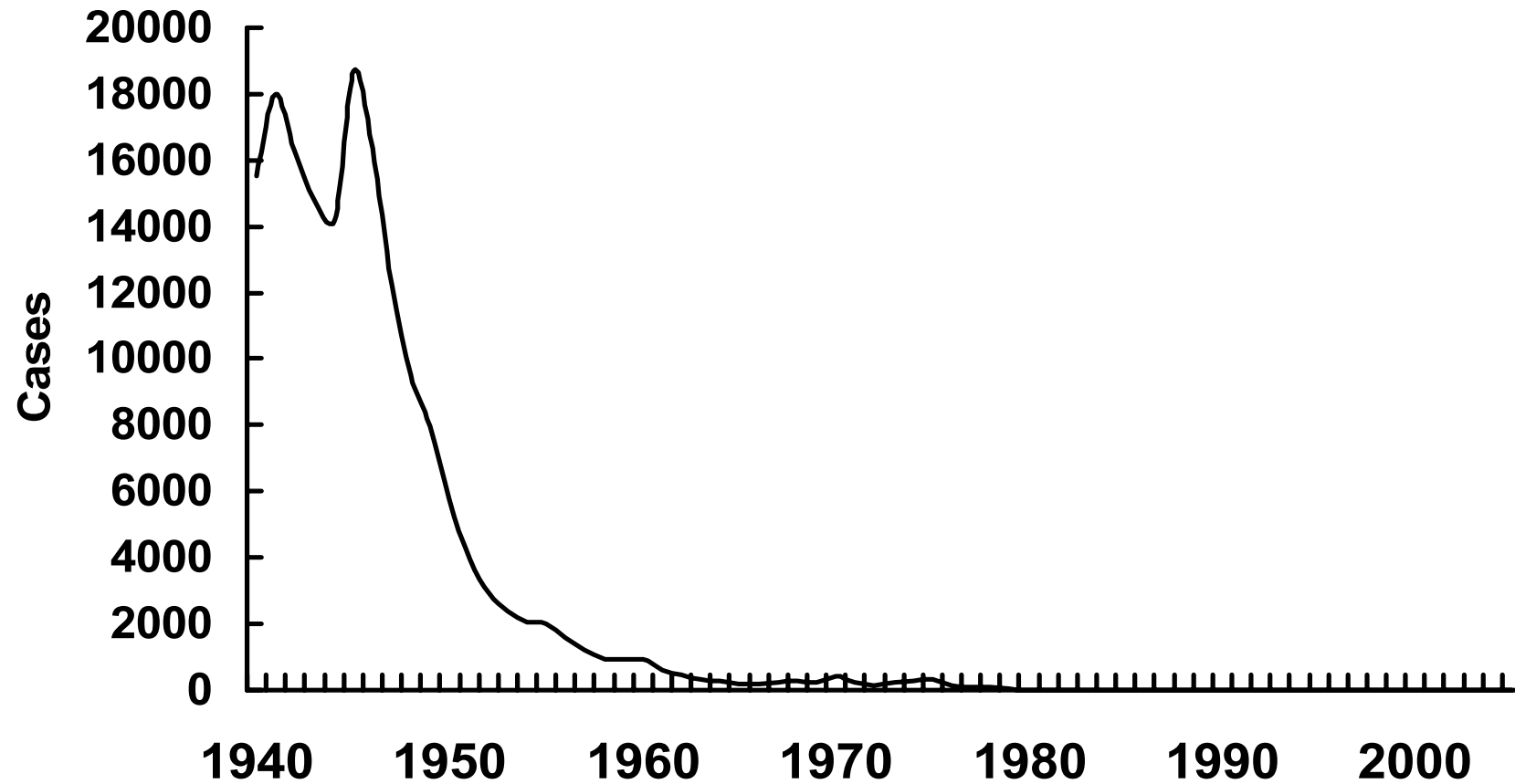
**10 y/o boy with  
severe diphtheria**

- ◆ conjunctivitis
- ◆ pharyngeal membrane
- ◆ bull neck
- ◆ severe myocarditis
- ◆ all vaccines contraindicated

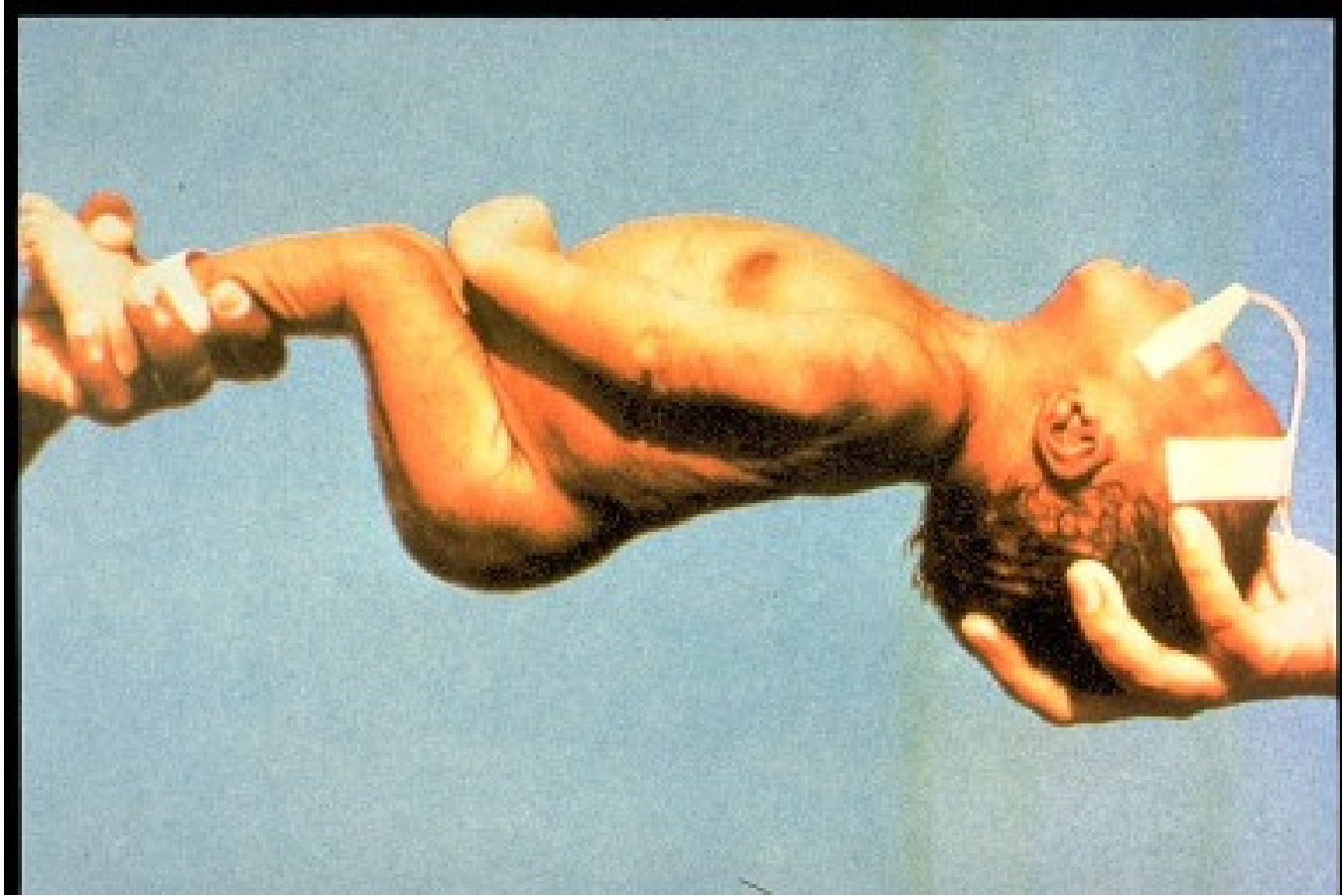




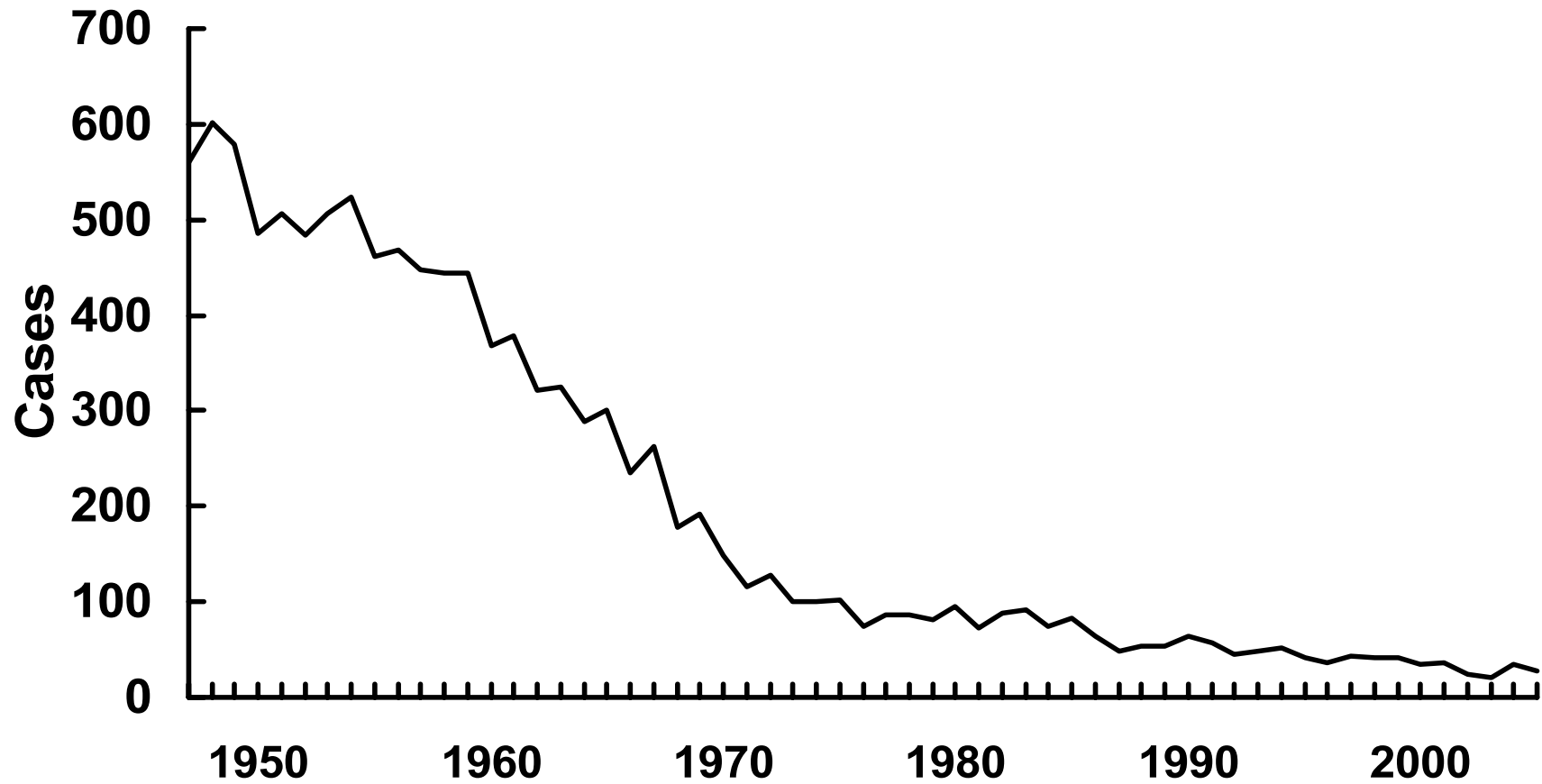
# Diphtheria - United States, 1940-2005



**TETANUSZ**



# Tetanus—United States, 1947-2005





The titers of diphtheria-antitoxin-IgG in various age-groups. Titters are expressed as U/mL with medians (IQ ranges).

Age-groups	Control subjects	MG patients	SLE patients	TOTAL
<30	0.45 (0.25-0.75)	0.4 (0.18-0.89)	0.33 (0.12-0.82)	0.43 (0.18-0.81)
30-39	0.33 (0.14-0.47)	0.205 (0.07-0.49)	0.18 (0.10-0.39)	0.23 (0.11-0.43)
40-49	0.15 (0.07-0.30)	0.165 (0.07-0.22)	0.13 (0.07-0.19)	0.14 (0.07-0.25)
50-59	0.08 (0.04-0.17)	0.135 (0.05-0.31)	0.07 (0.04-0.18)	0.08 (0.04-0.18)
60-69	0.07 (0.05-0.17)	0.05 (0.02-0.20)	0.08 (0.03-0.25)	0.07 (0.03-0.19)
≥70	0.045 (0.03-0.14)	0.04 (0.02-0.16)	0.12 (0.04-0.50)	0.05 (0.03-0.17)

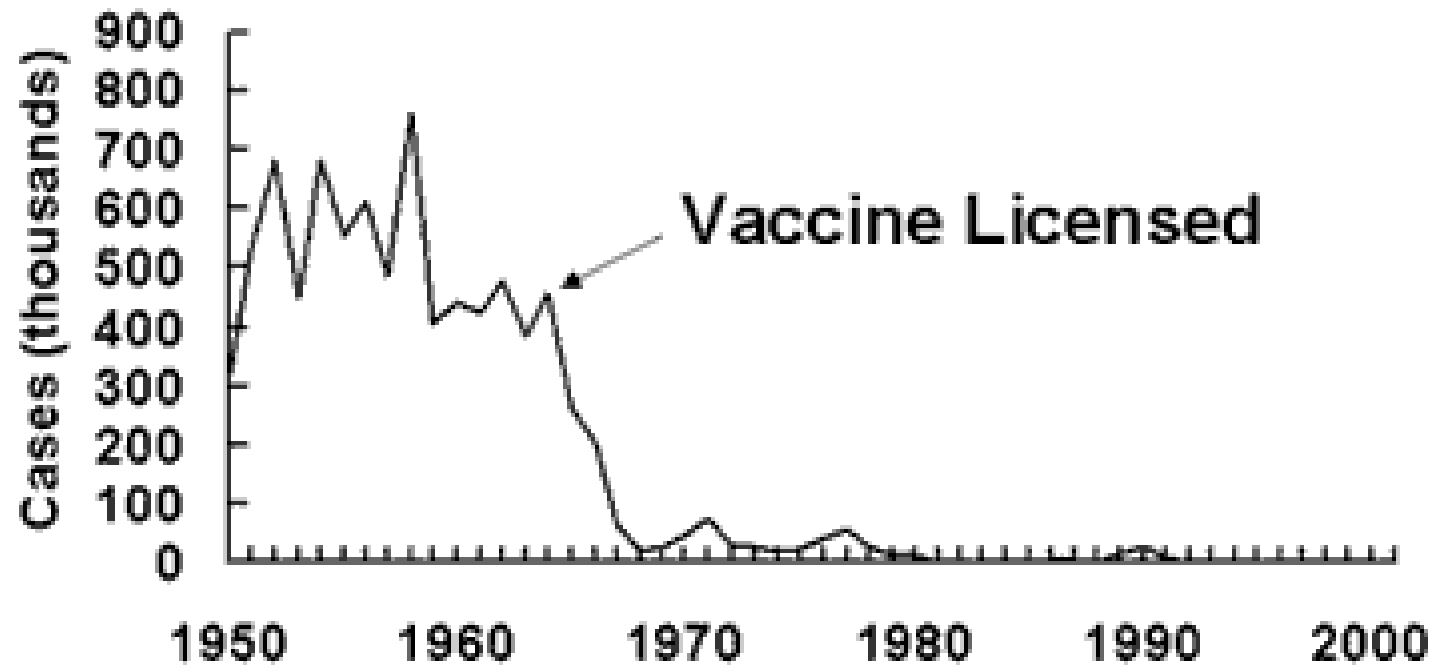
The titers of tetanus-antitoxoid-IgG in various age-groups. The titers expressed as U/mL, with medians (IQ ranges)

Age-groups	Control subjects	MG patients	SLE patients	TOTAL
<30	1.05 (0.39-2.13)	3.08 (1.47-4.31)	1.275 (0.76-1.91)	1.42 (0.64-3.08)
30-39	0.93 (0.43-2.97)	0.825 (0.36-2.80)	0.81 (0.33-1.59)	0.83 (0.37-2.35)
40-49	1.78 (0.52-2.98)	0.8 (0.54-1.56)	1.06 (0.51-2.41)	1.09 (0.53-2.69)
50-59	1.33 (0.34-2.65)	2.065 (0.37-3.06)	0.98 (0.48-1.93)	1.23 (0.46-2.39)
60-69	0.795 (0.25-1.61)	0.69 (0.38-1.40)	0.53 (0.24-2.50)	0.69 (0.25-1.69)
≥70	0.33 (0.12-1.42)	0.93 (0.23-1.73)	0.47 (0.07-1.72)	0.5 (0.12-1.585)

# KANYARÓ (MORBILLI)



## Measles—United States, 1950-2001

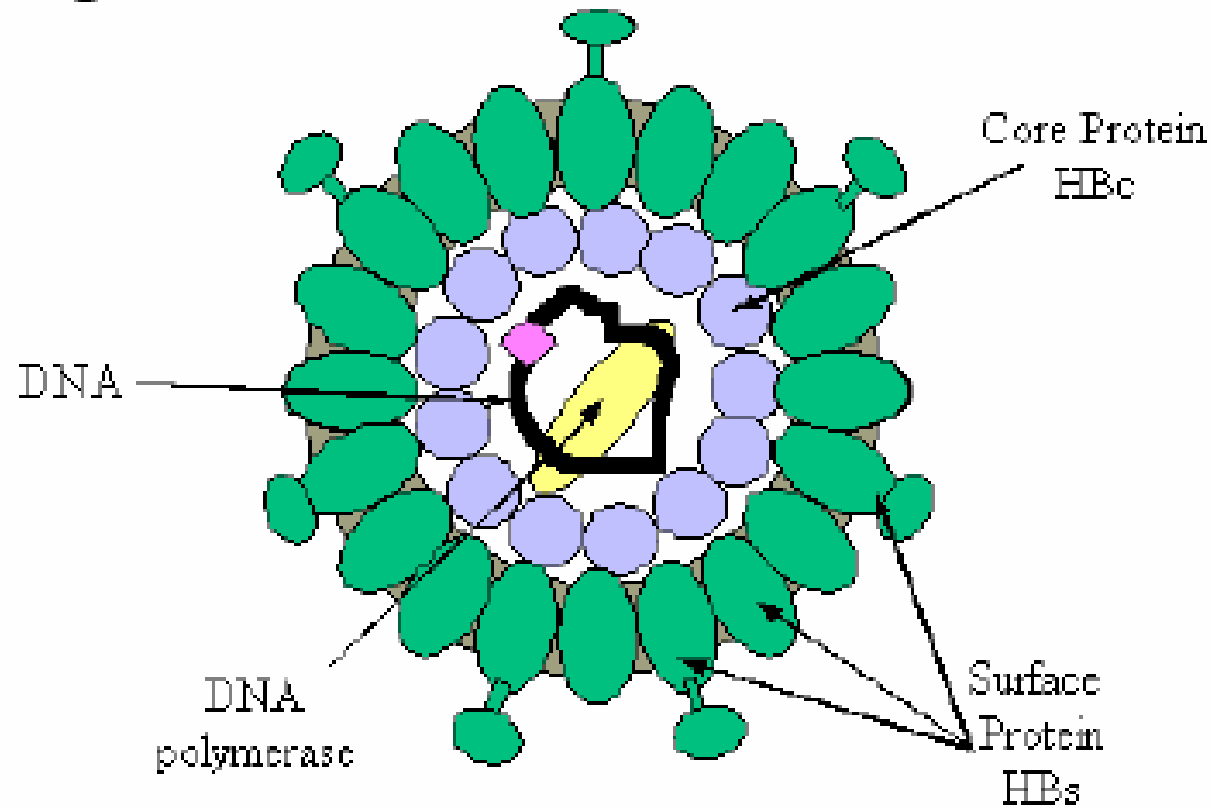


# B TÍPUSÚ JÁRVÁNYOS MÁJGYULLADÁS (HEPATITIS B)

# Hepatitis B

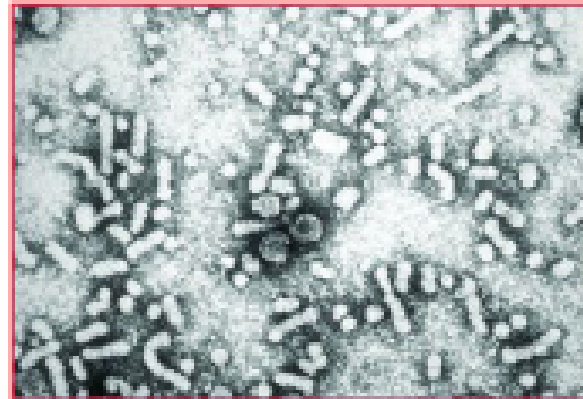
**Kórokozó:** Hepatitis B vírus

**kettős héjjal körülvett DNS vírus: belső magból és külső burokból áll.**



## **Terjedése:**

**elsősorban vírussal fertőzött vérrel,  
vérkészítményekkel, testvéladékokkal, ill.  
szexuális úton, anyáról csecsemőre is  
terjed.**



**A fertőzés reservoárjai világszerte az idült HBV  
hordozók.**

**A HBV prevalencia jelentős földrajzi eltéréseket  
mutat.**

**Inkubációs idő:** 8-24 hét

**Lefolyása:** icterus az esetek 15-20 %-ában

**80 %** gyógyul, akut mortalitás **0,5 %**

**20 %** krónikus hepatitisbe megy át:

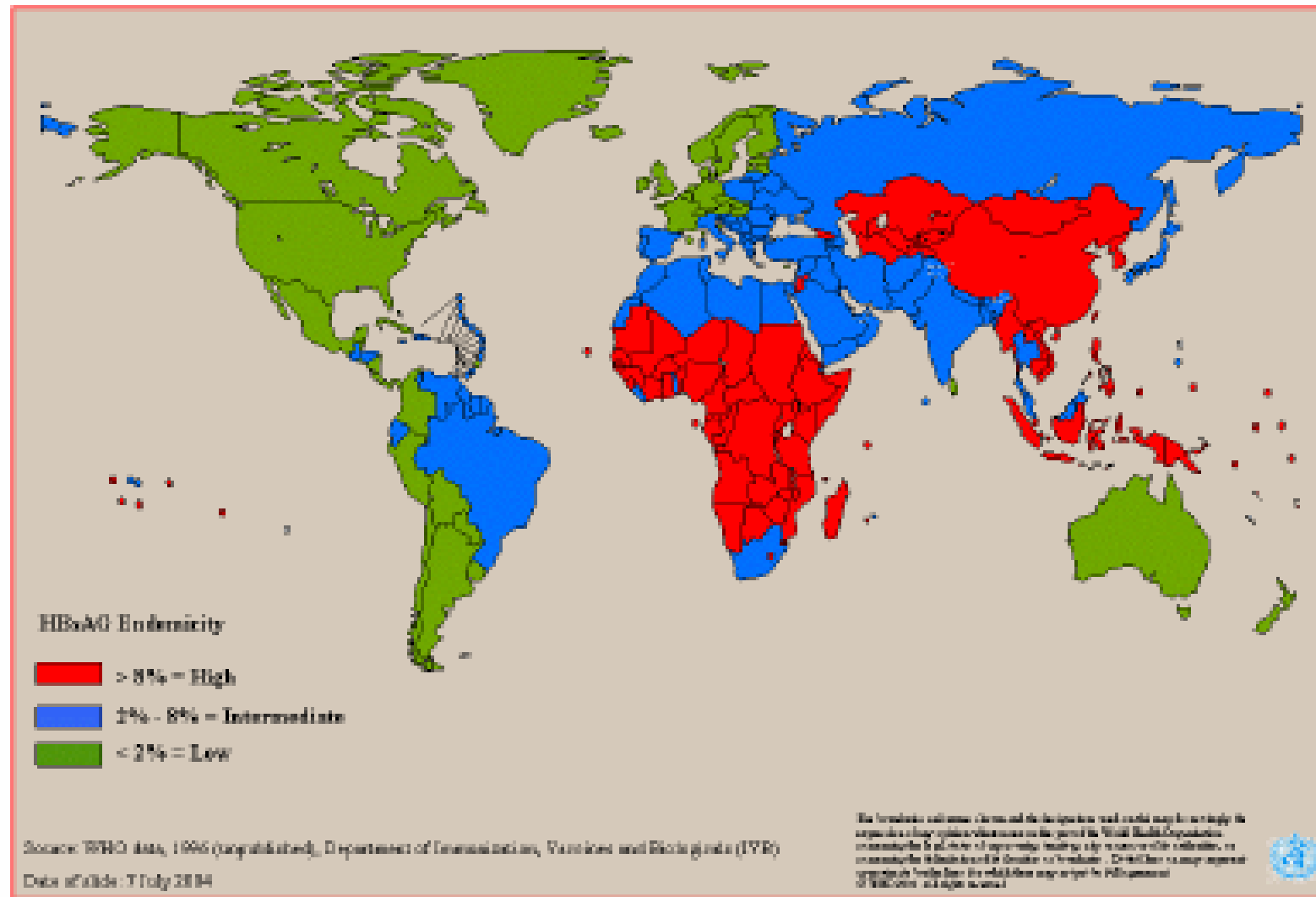
- krónikus perzisztáló
- krónikus agresszív hepatitis
- tünetmentes vírushordozó

**Megelőzés:** - anamnézis

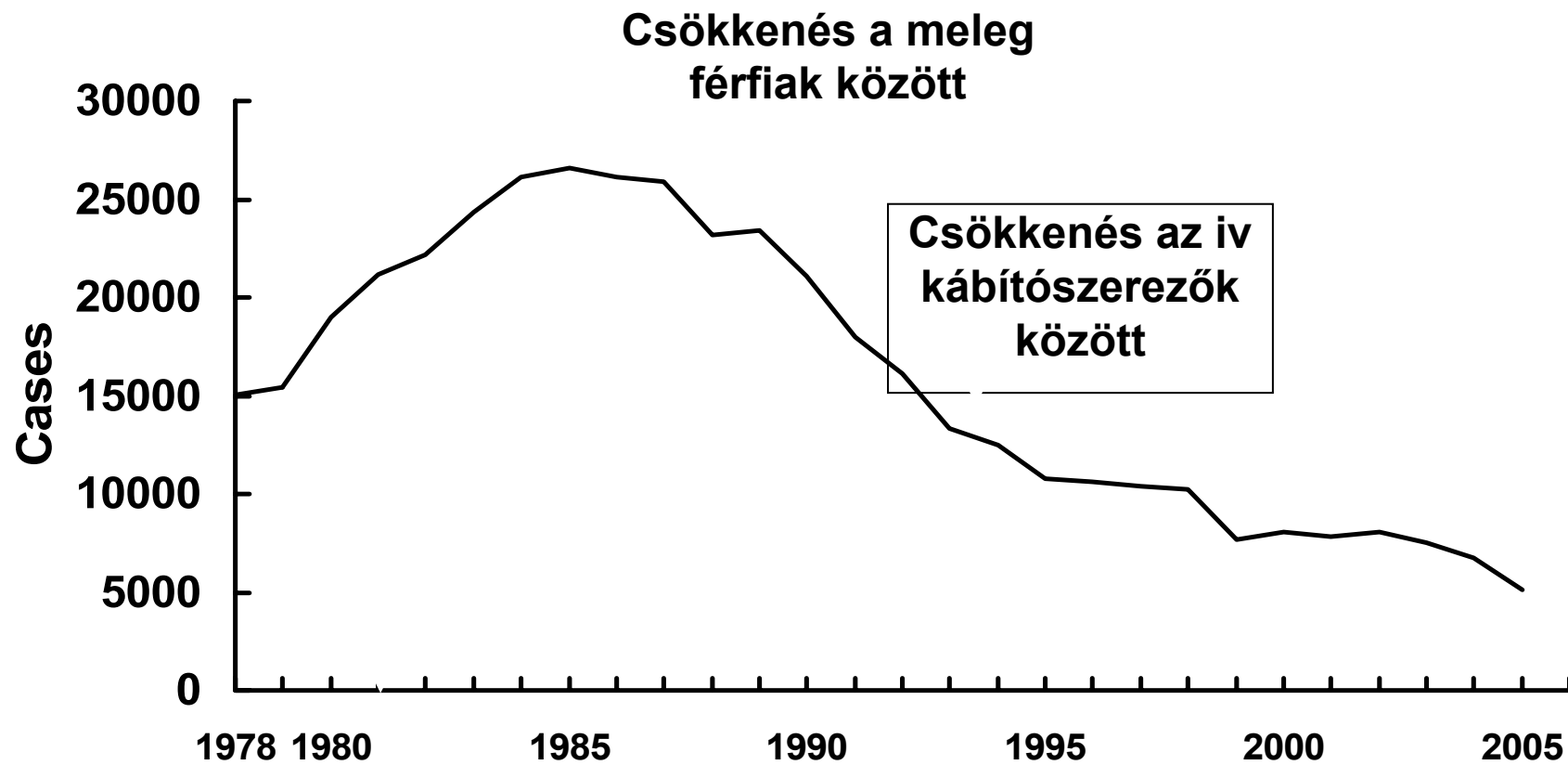
- rizikócsoportba tartozó donor elutasítása
- szűrővizsgálatok
- aktív védőoltás



# Hepatitis B prevalencia



# Hepatitis B—United States, 1978-2005

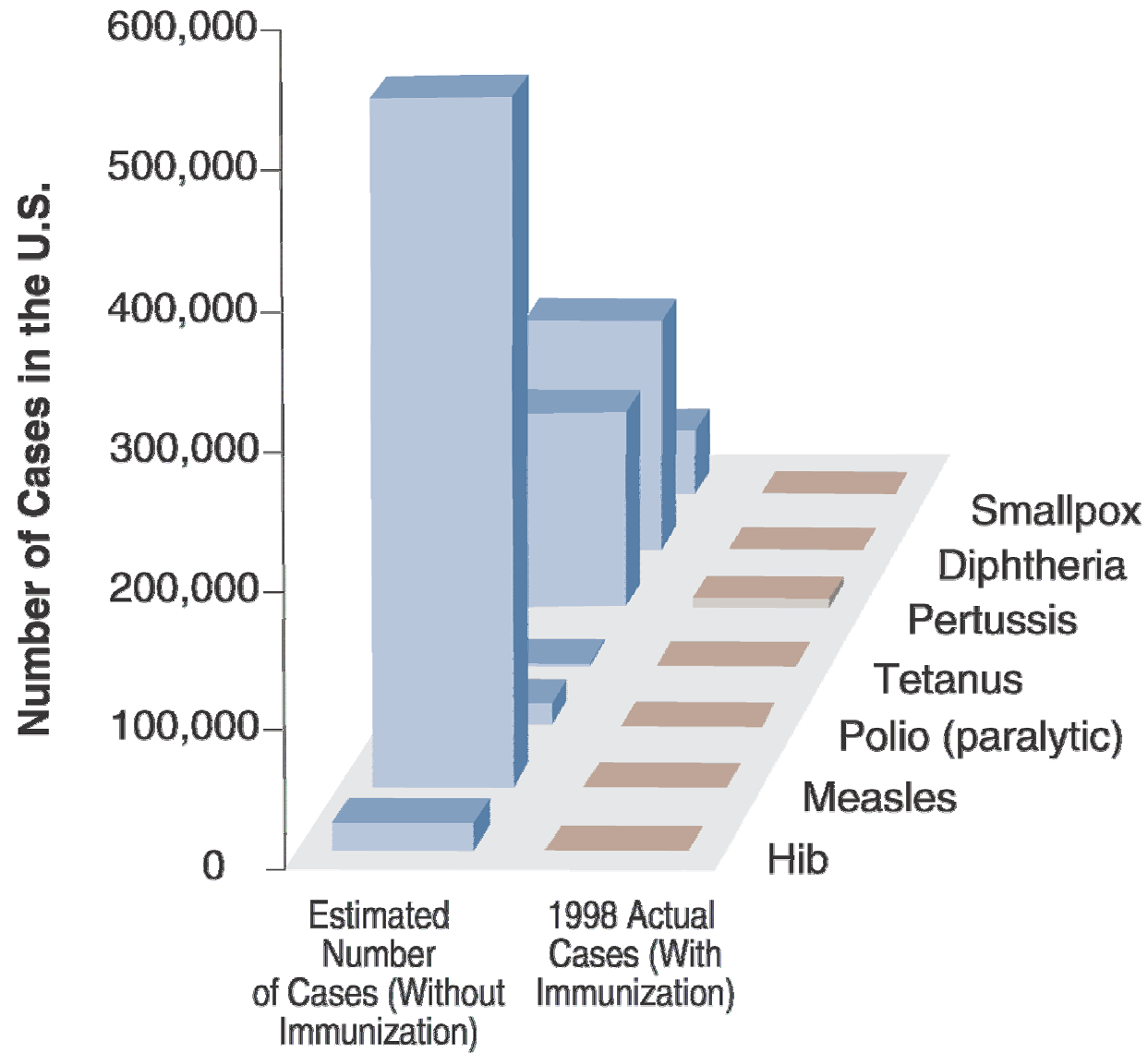


## Néhány heveny fertőző betegség alakulása Magyarországon

	1932	1952	1982	1992	2004
<b>VA</b> Typhus abdominalis hastifusz	22.200 2.700	1.611 62	10 1	1 0	1 0
<b>VA</b> Diftéria torokgyík	19.475 1.522	2.073 58	0 0	0 0	0 0
<b>A</b> Scarlatina vörheny	16.399 249	19.882 29	13.149 0	4.196 0	3.355 0
<b>A</b> Dysenteria vérhas	5.404 944	8.771 265	7.243 5	5.224 4	239 1
<b>V</b> Poliomyelitis gyermekbénulás	391 71	500 29	0 0	0 0	0 0
<b>V</b> Morbilli kanyaró	29.592 320	23.747 180	2.521 0	14 0	6 0
<b>A?</b> Iatrogén fertőzések yatros = orvos			5.826 83	4.860 25	>1.000 12

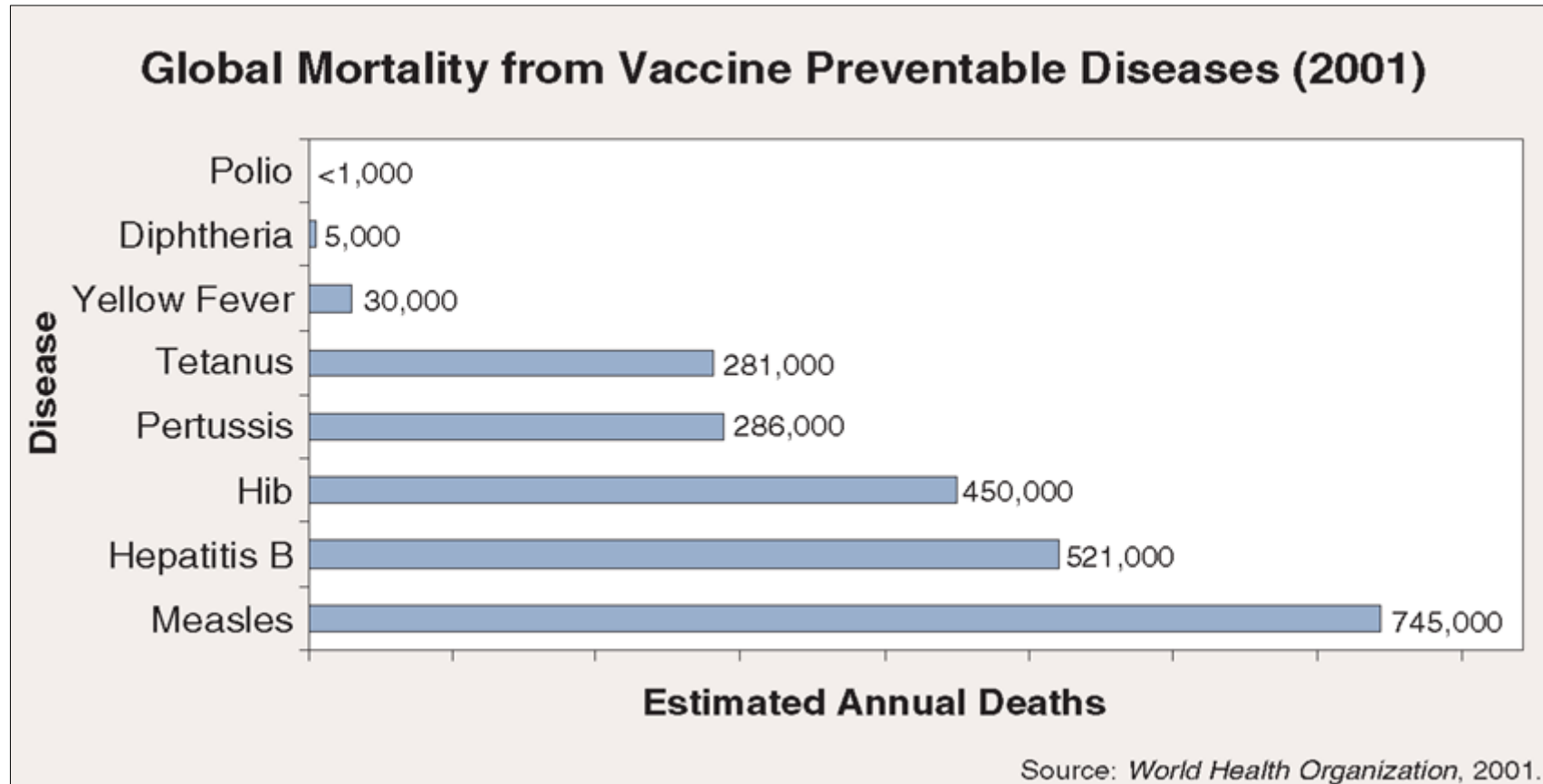
**V** védőoltás      **A** antibiotikum

## Cases of Vaccine-Preventable Diseases With and Without Immunization, United States



Adapted from MMWR, April 2, 1999, Vol. 48, No. 12.

# DE A VILÁGON MÉG MA IS 2,3 MILLIÓ EMBER HAL MEG VÉDŐOLTÁSSAL MEGELŐZEHETŐ BETEGSÉGEKBEN



# EGY KUDARC ÉS EGY SIKERTÖRTÉNET

A HIV/AIDS ÉS HPV VAKCINA

# HIV FERTŐZÉS - AIDS

- Néhány alapvető tudnivaló
- A HIV elterjedése a világon
- HIV/AIDS Magyarországon
- Milyen eszközeink vannak a HIV járvány megállítására
- Próbálkozások védőoltás kidolgozására – az eddigi kudarcok
- Milyen új úton indulhatunk el – valós remények

# Mode of Transmission

Sexual contact



Sharing of needles



Pregnancy or Breastfeeding



Blood transfusions





# Prevention



Sharing of needles



Exposures to infected blood

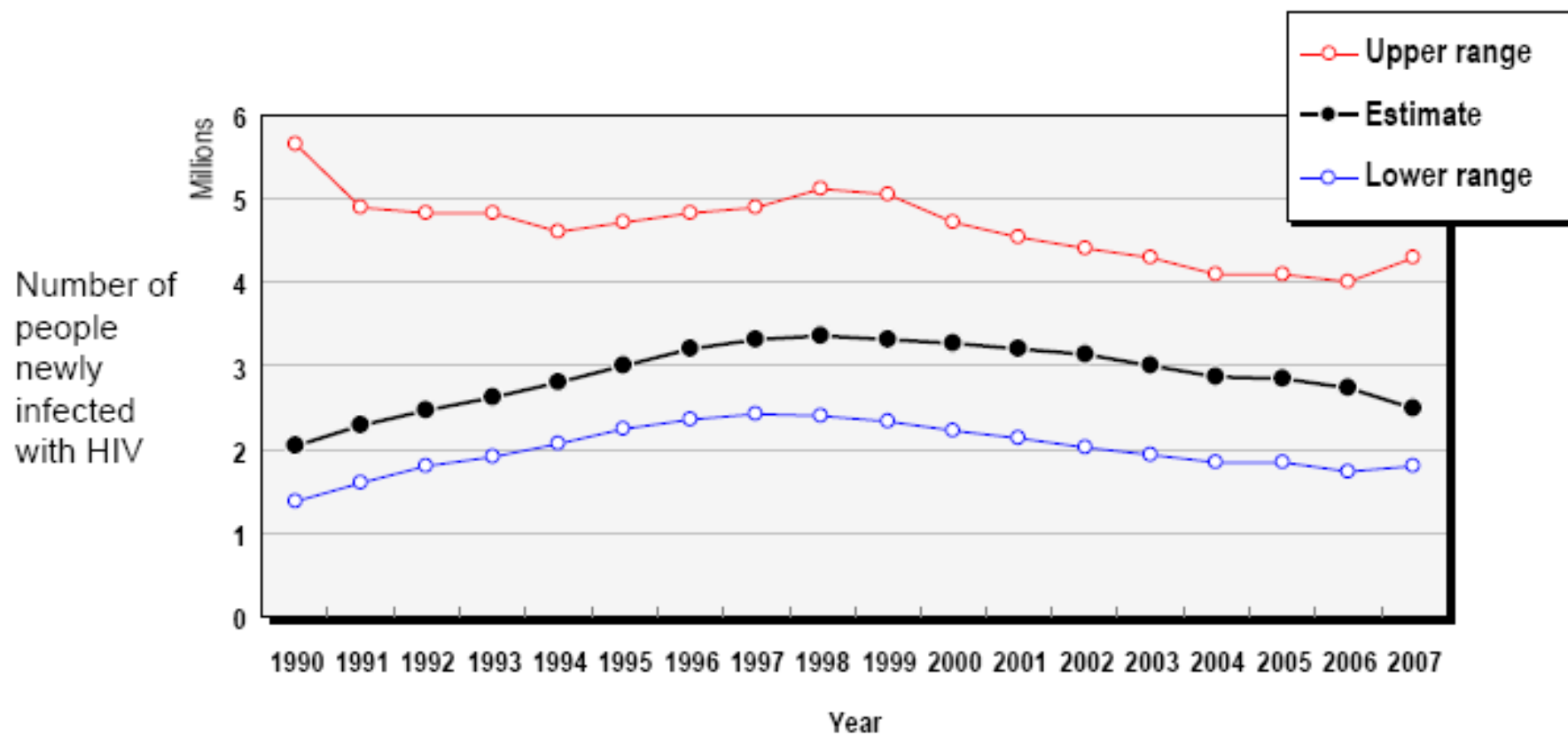


Knowledge is power

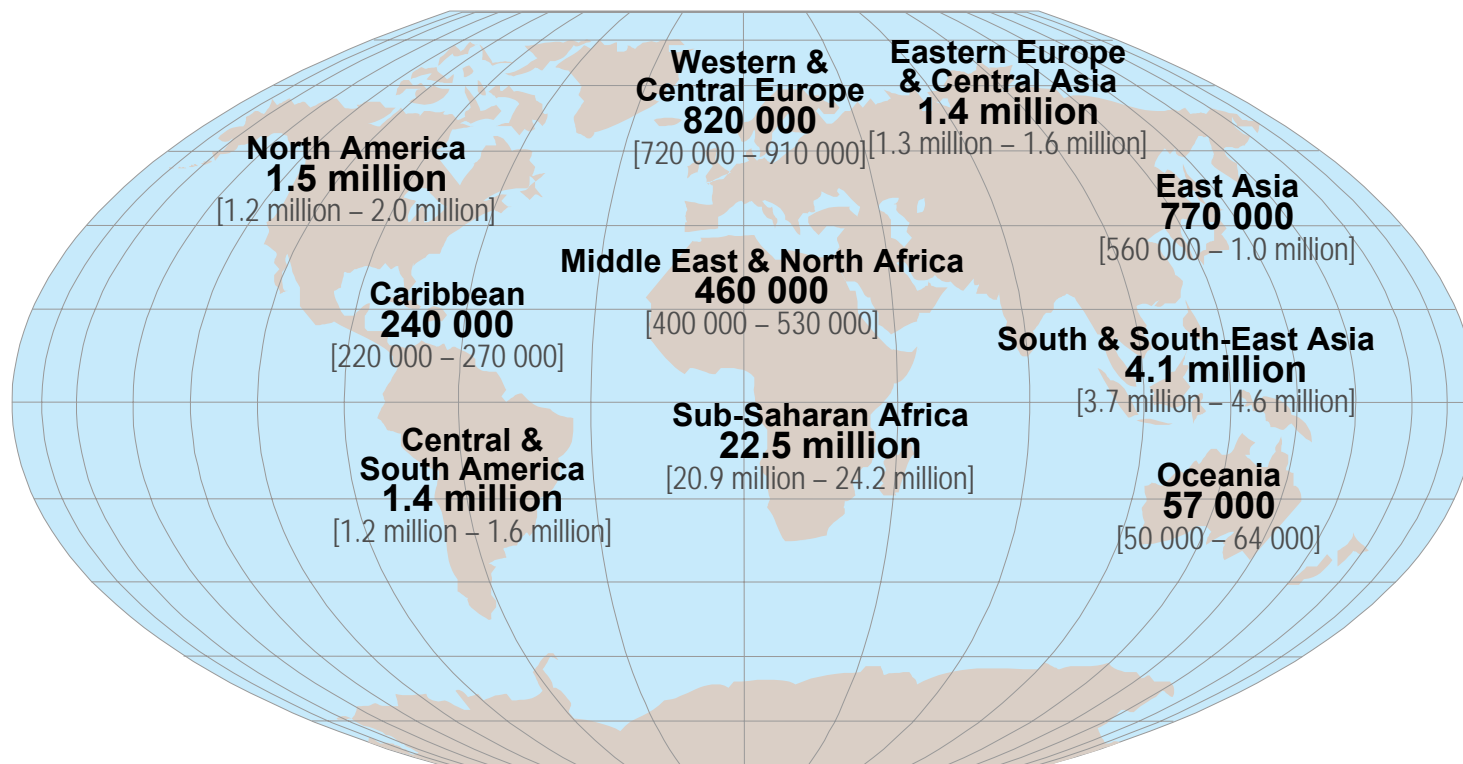


Safe sex practices

# Estimated number of people newly infected with HIV globally, 1990–2007



# Adults and children estimated to be living with HIV | 2009



**Total: 33.3 million** [31.4 million – 35.3 million]

# Estimated number of adults and children newly infected with HIV | 2009



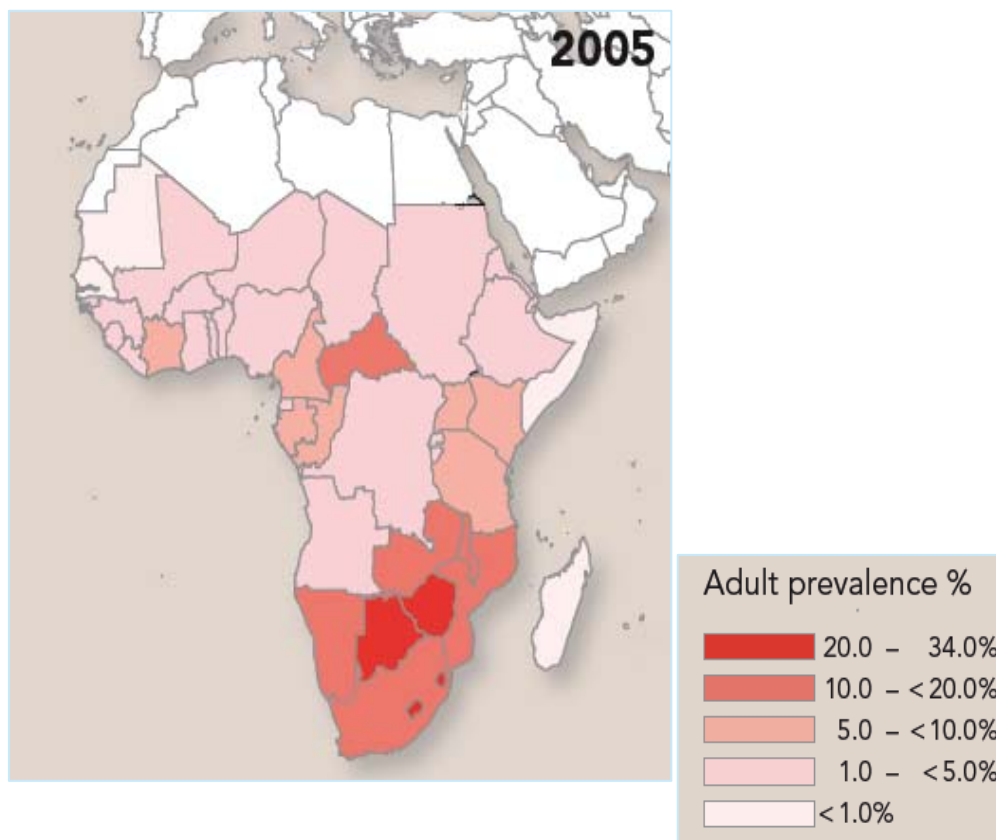
**Total: 2.6 million** [2.3 million – 2.8 million]

# Estimated adult and child deaths from AIDS | 2009

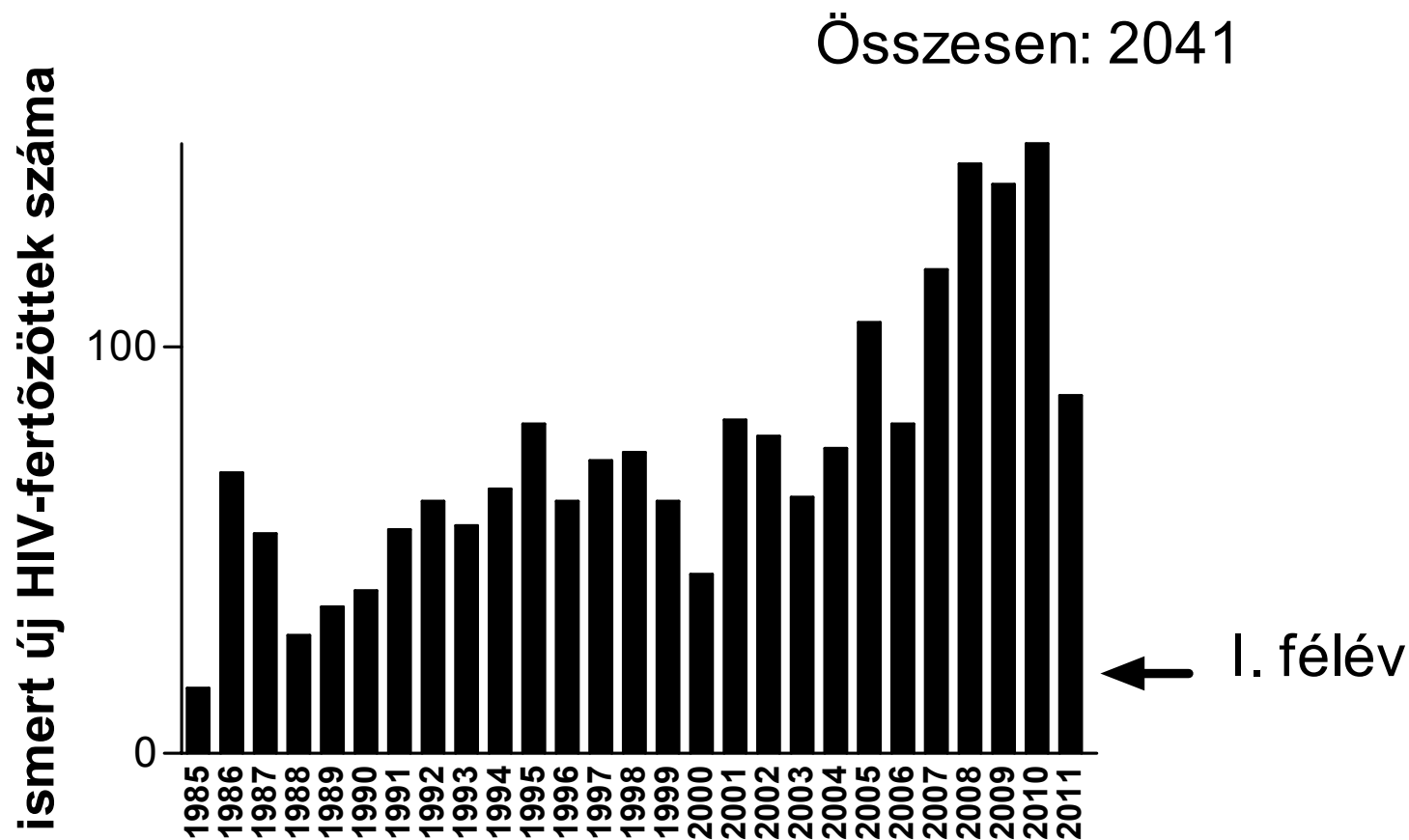


**Total: 1.8 million** [1.6 million – 2.1 million]

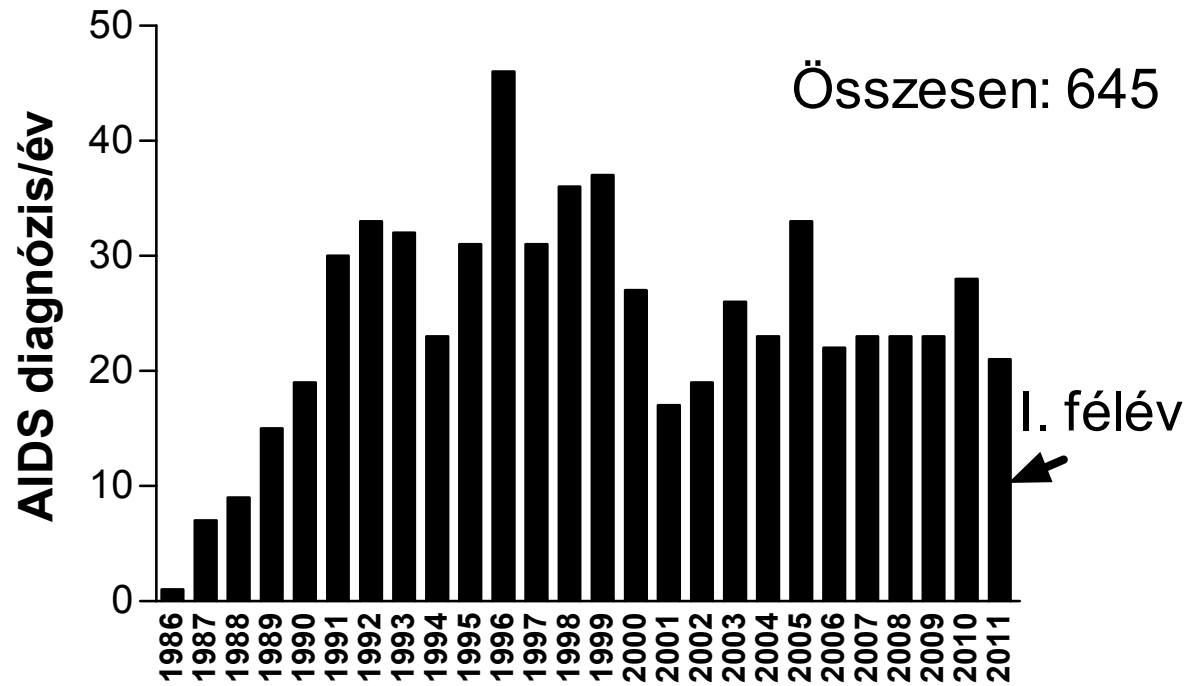
## HIV prevalence (%) in adults in Africa, 2005



# HIV fertőzések Magyarországon: Regisztrált HIV fertőzöttek



# HIV fertőzések Magyarországon: AIDS esetek





# HOGYAN LEHET A HIV JÁRVÁNYT MEGÁLLÍTANI?

- Az életmód  
megváltoztatásával
- Védőoltás  
segítségével

# A HIV JÁRVÁNY MEGÁLLÍTÁSA AZ ÉLETMÓD MEGVÁLTOZTATÁSÁVAL

- A HIV az esetek túlnyomó többségében nemi élet és kábítószerelés útján terjed, a fertőzés elkerülhető lenne, ha
- MINDENKI későn kezdené a nemi életet és ezután hűséges párkapcsolatban élne
- VAGY HA NEM, akkor biztonságosan (MINDEN EGYES ALKALOMMAL gumióvszer használatával) élné nemi életét
- SENKI SE használna iv. kábítószer
- VAGY HA MÉGIS, akkor az iv. kábítószerelés SOHASEM használnák ugyanazt a tűt és fecskendőt

# DE

- A való élet tényei!
- A gumióvszer fogamzásgátló is,

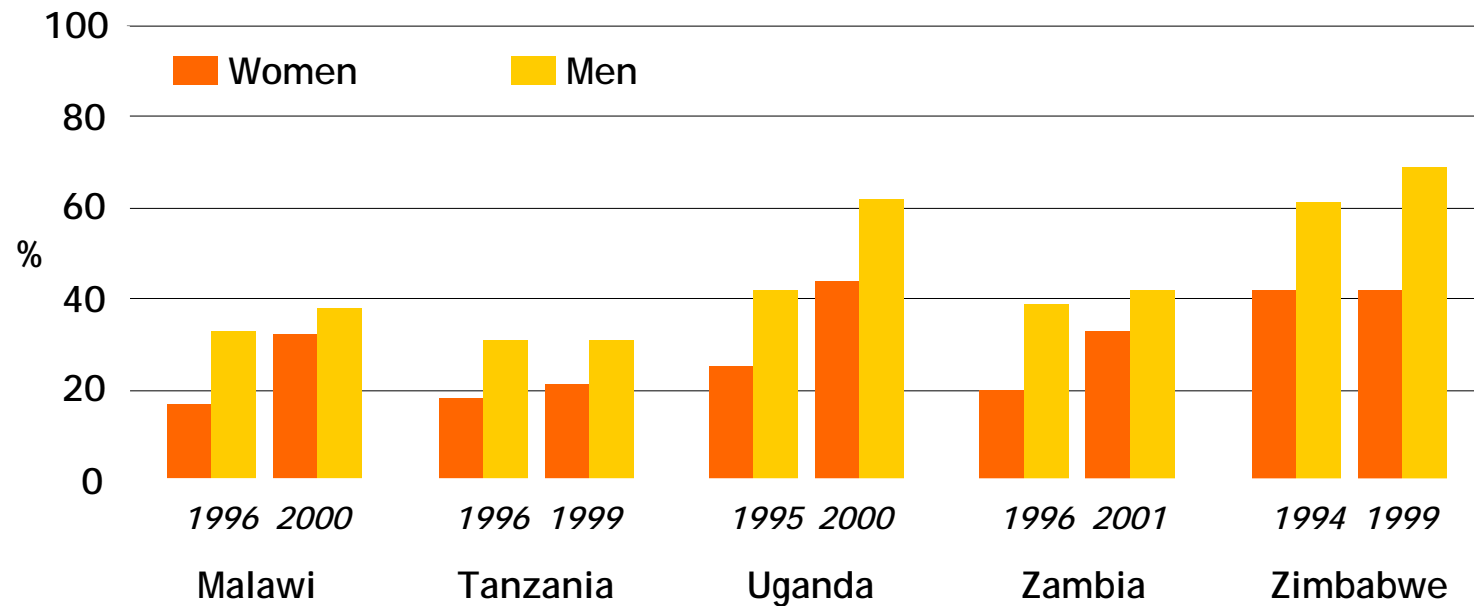
Politikai

Vallási vonatkozások

## A már nemi életet élő kanadai férfiak és nők százalékaránya

<b>Életkor</b>	<b>Férfi</b>	<b>Nő</b>
<b>&lt;15</b>	<b>9.7</b>	<b>9.1</b>
<b>15</b>	<b>21.8</b>	<b>21.9</b>
<b>16</b>	<b>39.7</b>	<b>38.7</b>
<b>17</b>	<b>57.6</b>	<b>53.5</b>
<b>18</b>	<b>75.1</b>	<b>66.7</b>
<b>19</b>	<b>81.2</b>	<b>74.7</b>
<b>20</b>	<b>83.6</b>	<b>79.3</b>

# A kondomhasználat gyakorisága a 15-24 éves, az elmúlt évben házasságon kívüli szexuális kapcsolatot létesítő férfiak és nők között



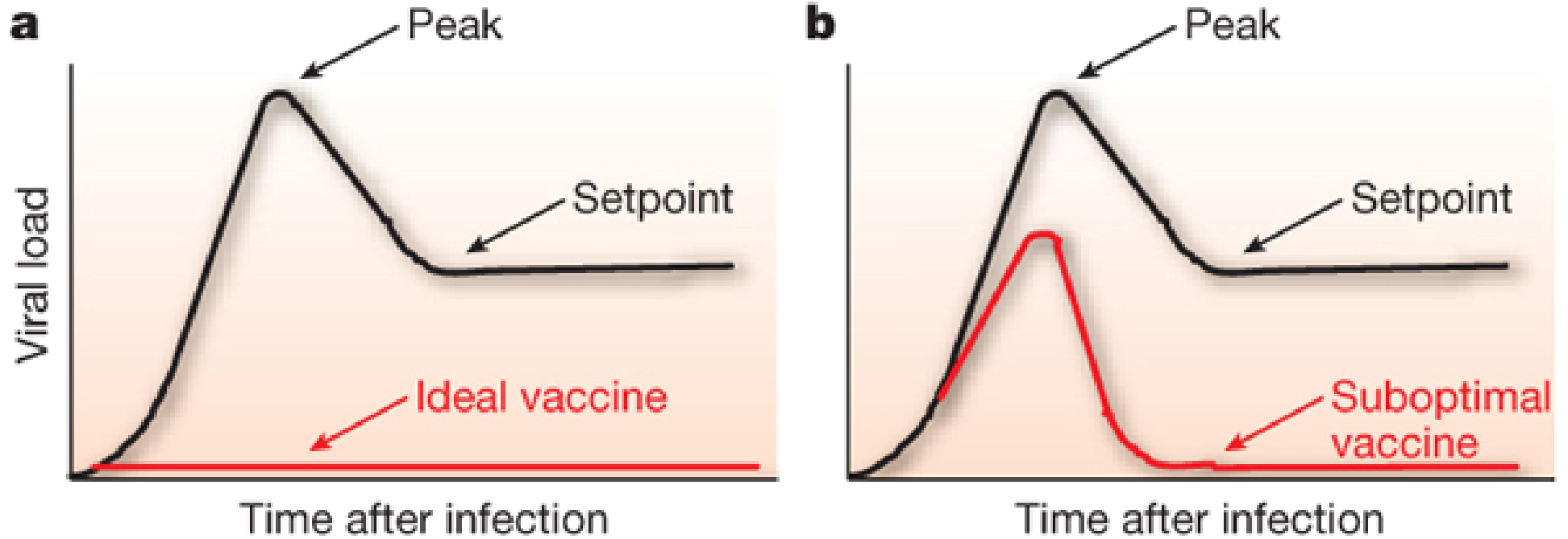
Source: DHS data 1994-2001

2004 Report on the Global AIDS Epidemic (Fig 20)

# ITT MÁR CSAK AZ IMMUNOLÓGIA SEGÍTHET: A HIV JÁRVÁNY MEGÁLLÍTÁSA VÉDŐOLTÁSSAL

- A HIV vakcináció eddigi története kudarcok története, de van ok az optimizmusra, mert
  1. LÉTEZIK VÉDETTség A HIV FERTŐZÉSSEL SZEMBEN
  2. Mind jobban megismerjük a HIV elleni immunválasz természetét, a régi káros dogmák talán háttérbe szorúlnak
  3. A vakcinációs kutatásba egyre jobban bevonulnak a hatékony bioinformatikai módszerek

Goals of an HIV-1 vaccine.



# Az eddigi 3. fázisú (tömeges kipróbálás) vakcina kipróbálások kudarcra I

**AIDSVAX B/B, rekombináns B szubtypusu vakcina, USA-Kanada-Hollandia, 5009, főleg hx ffi, eredmények: 2003**

	Placebo (inf/total)	Vaccine (inf/total)	Vaccine efficacy (95% CI)
All volunteers	98/1679 (5.8%)	191/3330 (5.7%)	3.8% (-22.9 to 24.7)
Whites and Hispanics	81/1508 (5.4%)	179/3003 (6.0%)	-9.7% (-42.8 to 15.7)
Black/Asian/other	17/171 (9.9%)	12/327 (3.7%)	66.8% (30.2 to 84.2)*
Black	9/111 (8.1%)	4/203 (2.0%)	78.3% (29.0 to 93.3)†
Asian	2/20 (10.0%)	2/53 (3.8%)	68.0% (-129.4 to 95.5)
Other	6/40 (15.0%)	6/71 (8.5%)	46.2% (-67.8 to 82.8)



## Az eddigi 3. fázisú (tömeges kipróbálás) vakcina kipróbálások kudarcra II.

**AIDS/VAX B/E, rekombináns B szubtypusu vakcina, Bangkok, Thaiföld,  
2545 iv. drogos. 50% vakcina, 50% placebo injekció**

**HIV-fertőzés**

**Vakcináltak: 105**

**Placeboval oltottak: 106**

**Évi infekciós ráta MINDKÉT csoportban: 3,1%**

**Nincs különbség a két csoport között a fertőzöttek**

**viral load-jában**

**CD4+ sejtszámában**

# Folyamatban lévő 3. fázisú vakcina kipróbálás

- Vakcina: live canarypox virus vector ALVAC combined with VaxGen's genetically engineered HIV surface protein gp120.
- Résztvevő tervezett száma: 16000
- Kezdet: 2003. szeptember
- Várható eredmény: több AIDS kutató előre jelzi a valószínű kudarcot (gp120)
- 2007. szeptemberében nyilvánvalóvá vált, hogy az oltóanyag hatástalan, a kipróbálást le kellett állítani

# HIV vaccine failure prompts Merck to halt trial

- An HIV vaccine being developed by Merck has apparently failed, causing the company to halt a large and once-promising clinical trial last week.
- Merck's STEP vaccine used a mixture of components from three weakened adenoviruses to carry three synthetically produced HIV genes. The hope was that each gene would stimulate an immune response against the virus, as earlier trials had suggested.
- The latest trial began in 2004 and enrolled 3,000 people considered to be at high risk of infection. But a group of 741 volunteers who received the vaccine saw 24 HIV infections, compared with the control group of 762 people who saw 21 infections. Furthermore, the vaccine did not reduce the amount of HIV in the bloodstream of those infected.

Nature, September 27, 2007

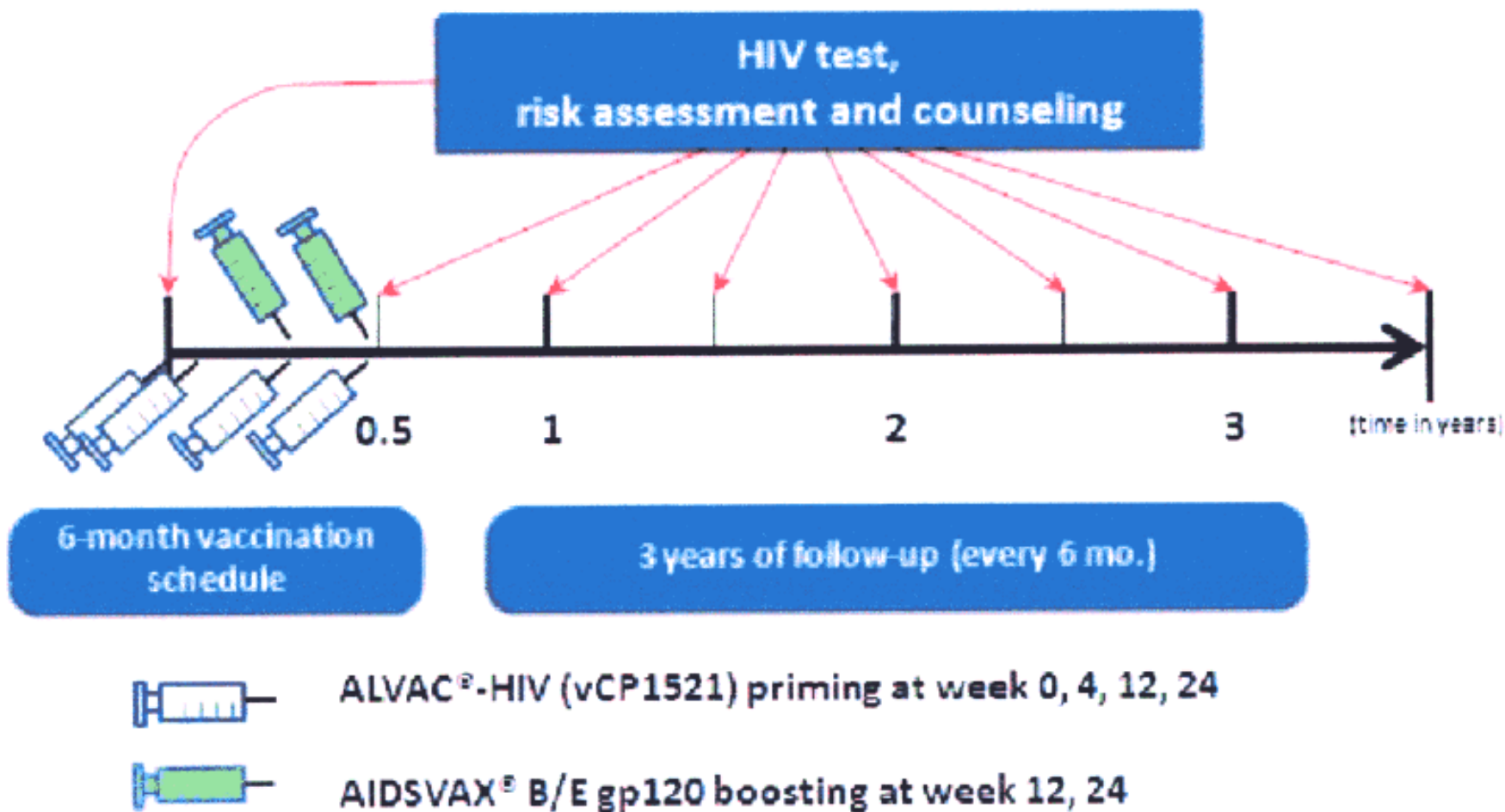
*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

Vaccination with ALVAC and AIDSVAX  
to Prevent HIV-1 Infection in Thailand

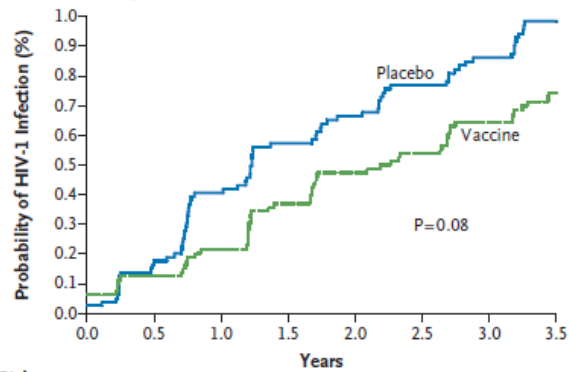
Supachai Rerks-Ngarm, M.D., Punnee Pitisuttithum, M.D., D.T.M.H., Sorachai Nitayaphan, M.D., Ph.D., Jaranit Kaewkungwal, Ph.D., Joseph Chiu, M.D., Robert Paris, M.D., Nakorn Premisri, M.D., Chawetsan Namwat, M.D., Mark de Souza, Ph.D., Elizabeth Adams, M.D., Michael Benenson, M.D., Sanjay Gurunathan, M.D., Jim Tartaglia, Ph.D., John G. McNeil, M.D., Donald P. Francis, M.D., D.Sc., Donald Stablein, Ph.D., Deborah L. Birx, M.D., Supamit Chunsuttiwat, M.D., Chirasak Khamboonruang, M.D., Prasert Thongcharoen, M.D., Ph.D., Merlin L. Robb, M.D., Nelson L. Michael, M.D., Ph.D., Prayura Kunasol, M.D., and Jerome H. Kim, M.D.,  
for the MOPH-TAVEG Investigators\*

2009 október 20

# Vaccination and Follow-up Schedule

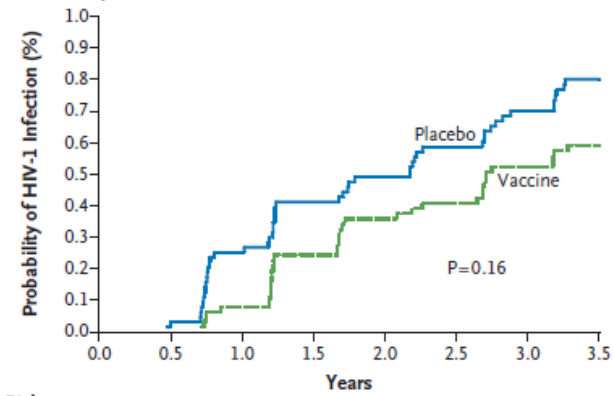


**A Intention-to-Treat Analysis**



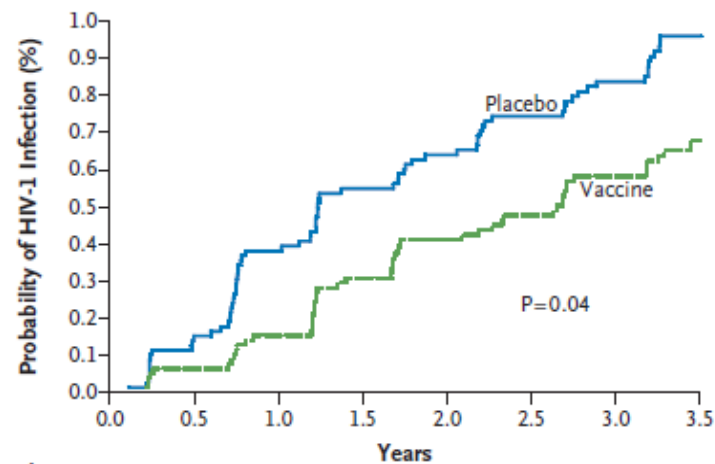
No. at Risk					
Placebo	8200	7775	7643	7441	7325
Vaccine	8202	7797	7665	7471	7347
Cumulative No. of Infections					
Placebo		32	52	67	76
Vaccine		17	37	50	56

**B Per-Protocol Analysis**

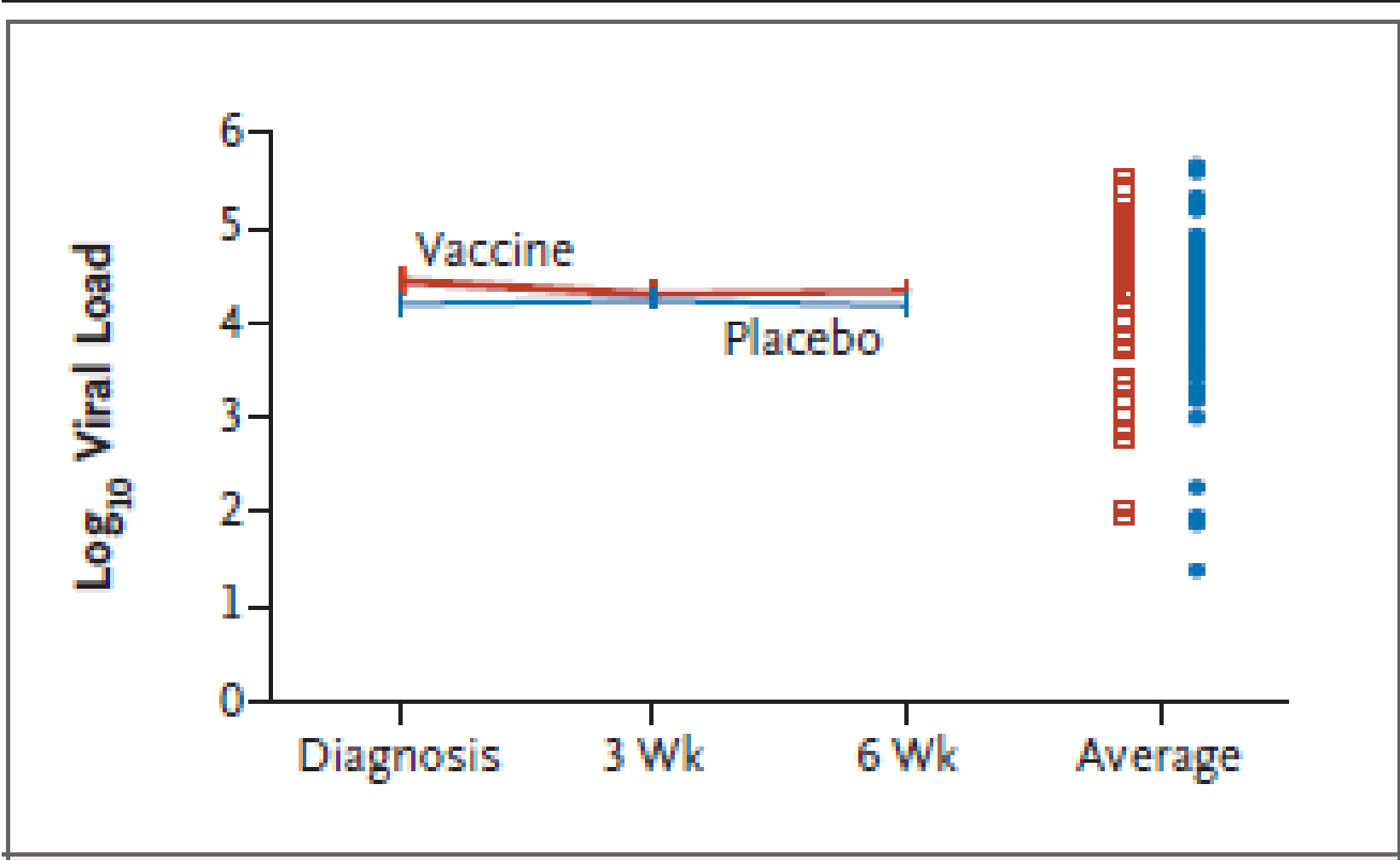


No. at Risk					
Placebo	6366	6283	6220	6089	6002
Vaccine	6176	6140	6068	5958	5874
Cumulative No. of Infections					
Placebo		16	31	44	50
Vaccine		5	22	32	36

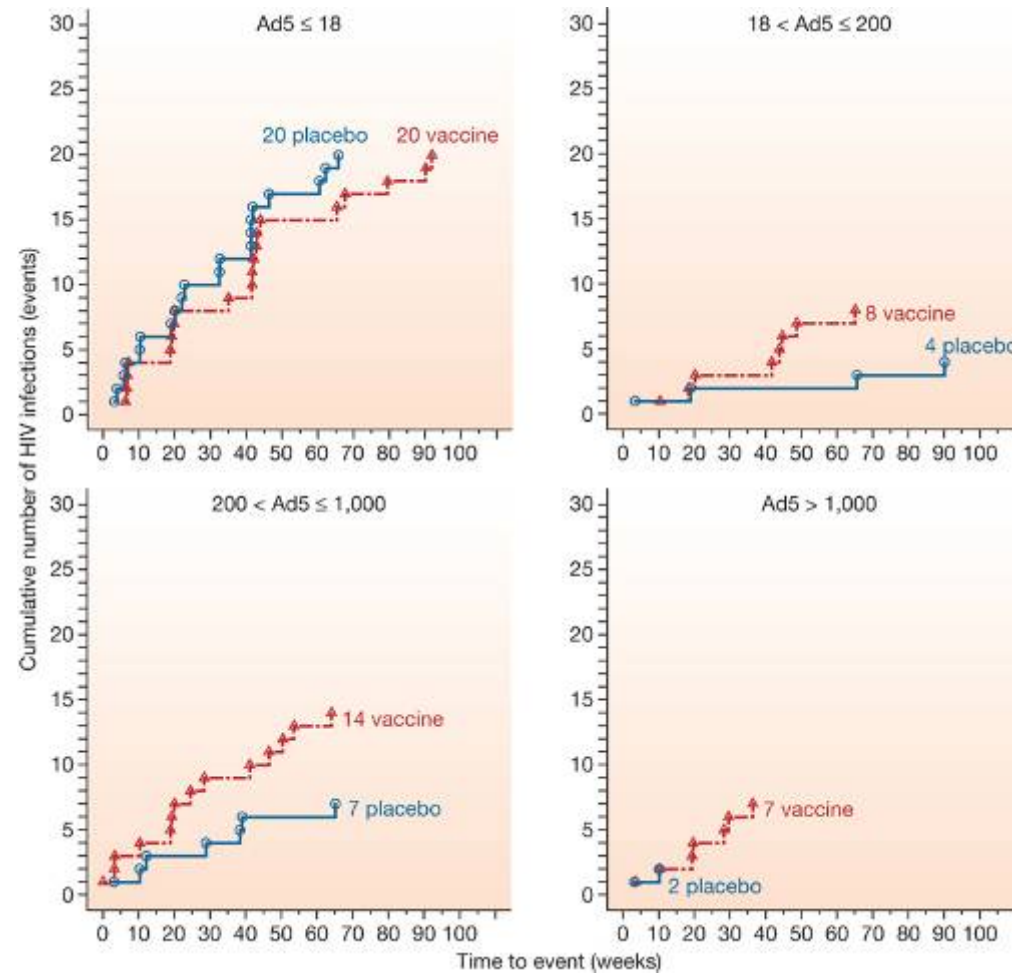
**C Modified Intention-to-Treat Analysis**



No. at Risk					
Placebo	8198	7775	7643	7441	7325
Vaccine	8197	7797	7665	7471	7347
Cumulative No. of Infections					
Placebo		30	50	65	74
Vaccine		12	32	45	51



Cumulative HIV-1 infections in men enrolled in the STEP study stratified by pre-existing Ad5-specific neutralizing antibody titre.





# LÉTEZIK VÉDETTség A HIV FERTŐZÉSSEL SZEMBEN

## •EU

Európai Unió

Exposed uninfected  
(fertőzésnek kitett, de nem  
fertőződött)

# Az EU egyének különböző csoportjai

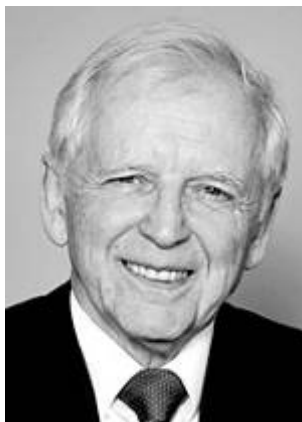
- HIV fertőzött anyák nem-fertőzötten született újszülöttjei
- HIV fertőzött férfiakkal vagy nőkkel rendszeresen nemi életet élő és nem-fertőződött partnerek (thaiföldi özvegyek)
- Nagy HIV fertőzöttségű országokban védekezés nélkül dolgozó prostituáltak
- HIV fertőzött férfiakkal rendszeresen nemi életet élő és nem-fertőződött férfiak
- HIV fertőzött iv. kábítószeresek kábítószeres nem-fertőződött partnerei
- HIV-vel szennyezett eszközzel balesetet szenvedett, de és nem-fertőződött egészségügyi dolgozók

# Az EU egyének különböző csoportjai

- HIV fertőzött anyák nem-fertőzötten született újszülöttjei
- HIV fertőzött férfiakkal vagy nőkkel rendszeresen nemi életet élő és nem-fertőződött partnerek
- **Nagy HIV fertőzöttségű országokban védekezés nélkül dolgozó prostituáltak**
- HIV fertőzött férfiakkal rendszeresen nemi életet élő és nem-fertőződött férfiak
- HIV fertőzött iv. kábítószeresek kábítószeres nem-fertőződött partnerei
- HIV-vel szennyezett eszközzel balesetet szenvedett, de és nem-fertőződött egészségügyi dolgozók

# HUMÁN PAPIILLOMA VÍRUS ELLENI VÉDŐOLTÁS

HATÉKONY, A MÉHNYAK RÁK  
KIALAKULÁSÁT GÁTLÓ ANTITESTEK  
KÉPZŐDÉSÉT INDÍTJA EL, A KLINIKAI  
HATÉKONYSÁG LEMÉRÉSÉHEZ MÉG  
NEM TELT EL ELÉG IDŐ, DE A KEZDET  
EREDMÉNYEK NAGYON BIZTATÓAK



Harald zur Hausen: Orvosi Nobel díj, 2008,  
annak a bizonyításáért, hogy a HPV okozza  
a méhnyakrákot

# **Amire a természet nem volt képes, avagy hogyan véd a méhnyakrák elleni védőoltás ?**

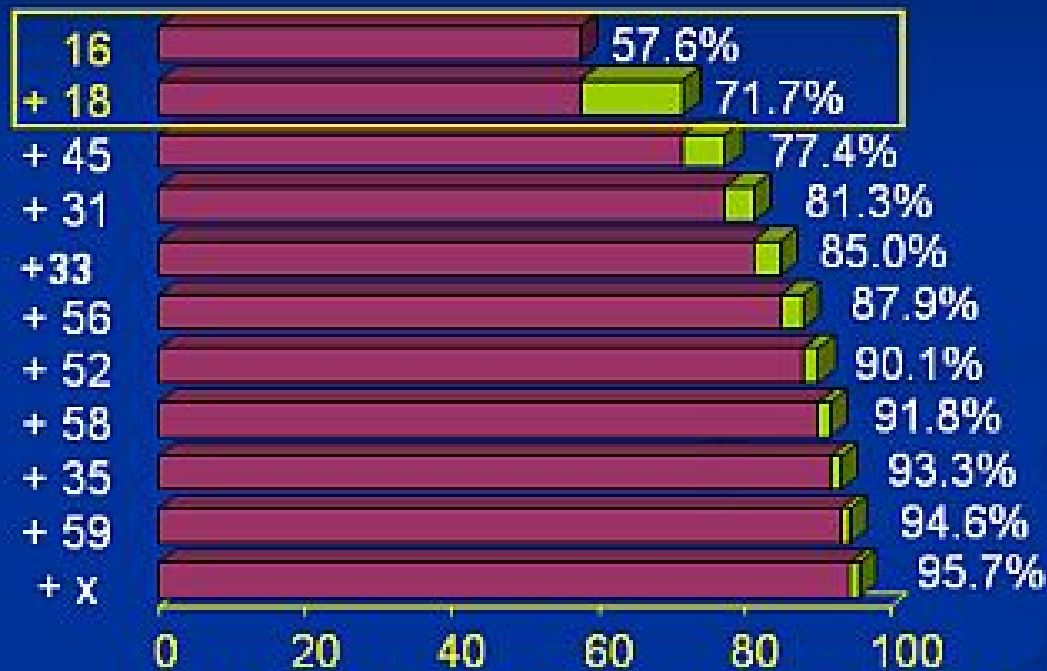
Koiss Róbert dr.

Főv. Szent István Kh.  
Nőgyógy. Onkoloszt.

## A méhnyakrák morbiditása, mortalitása

- **470.000** új eset évente
- **230.000** nő hal meg cervix cc. miatt évente  
Ezen esetek több, mint 80 %-a fejlődő országokat érinti
- Magyarországon **1200** új eset/év
- Magyarországon még mindig **580** nő hal meg cervix cc. miatt

## A HPV típusok előfordulása cervix cc.-ban

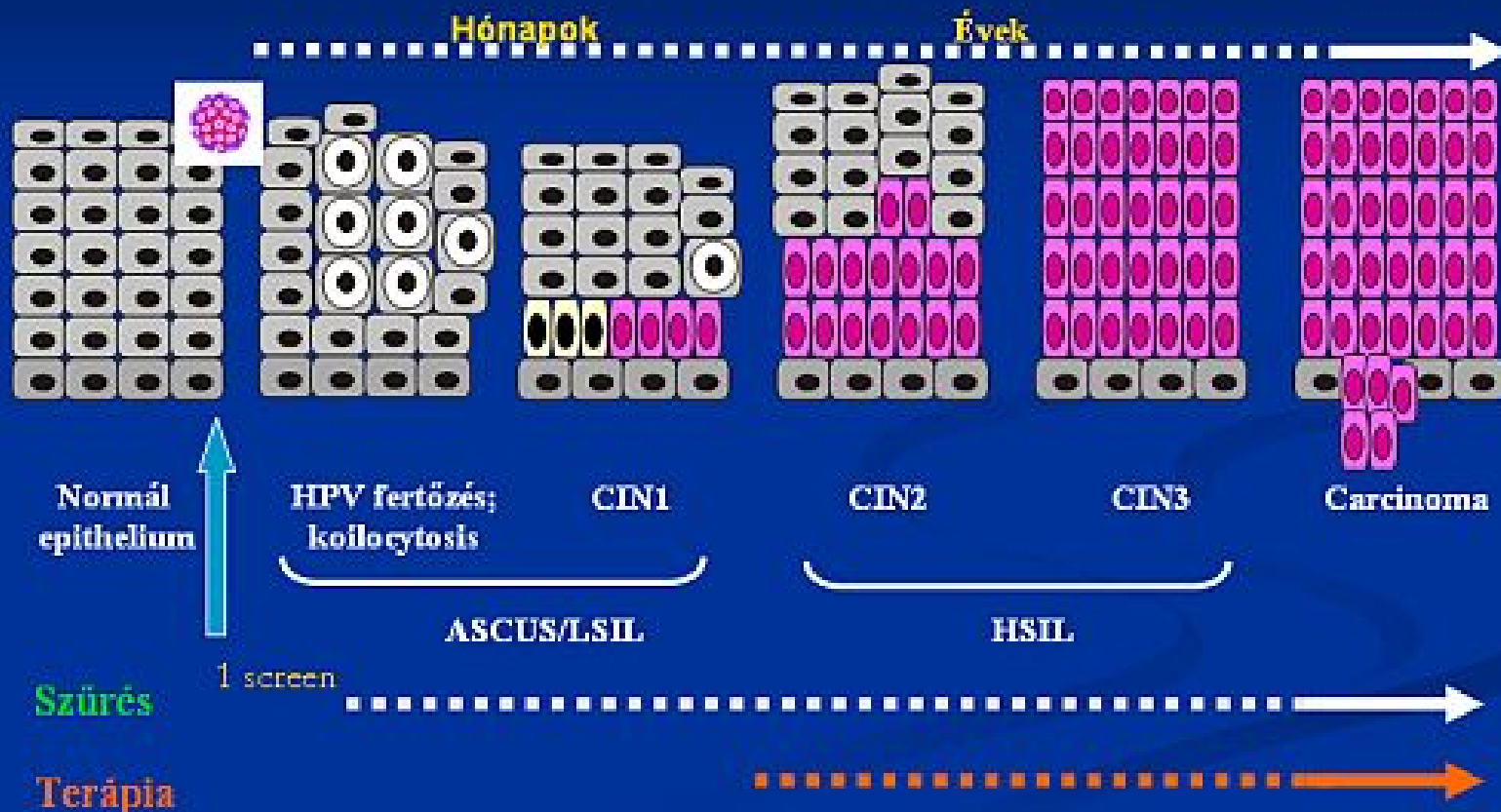


A high-risk HPV fertőzés aránya a cervix cc.-ban

**HPV 16/18 a méhnyakrákok 72%-ban kimutatható**

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. International Agency for Research on Cancer  
Multicenter Cervical Cancer Study Group. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–27.

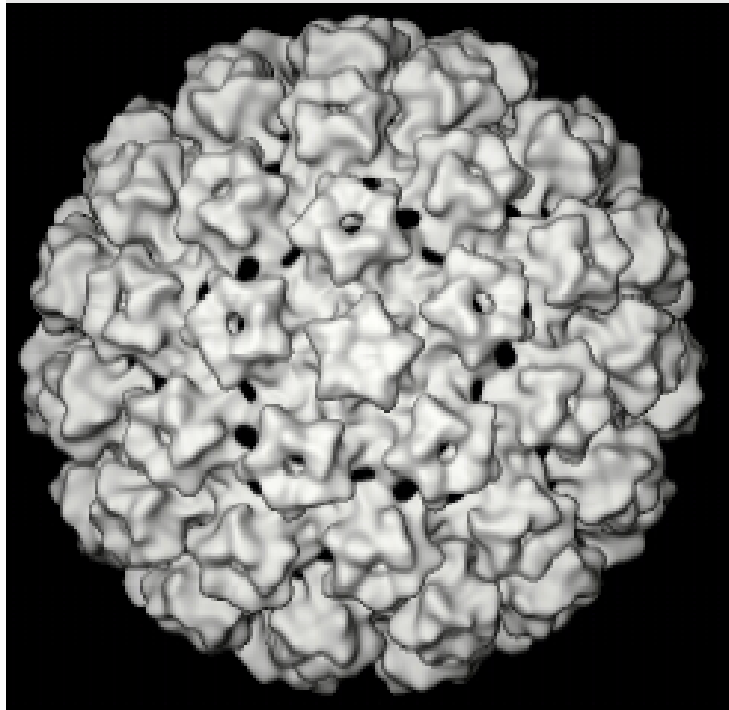
# A méhnyakrák pathogenezeise





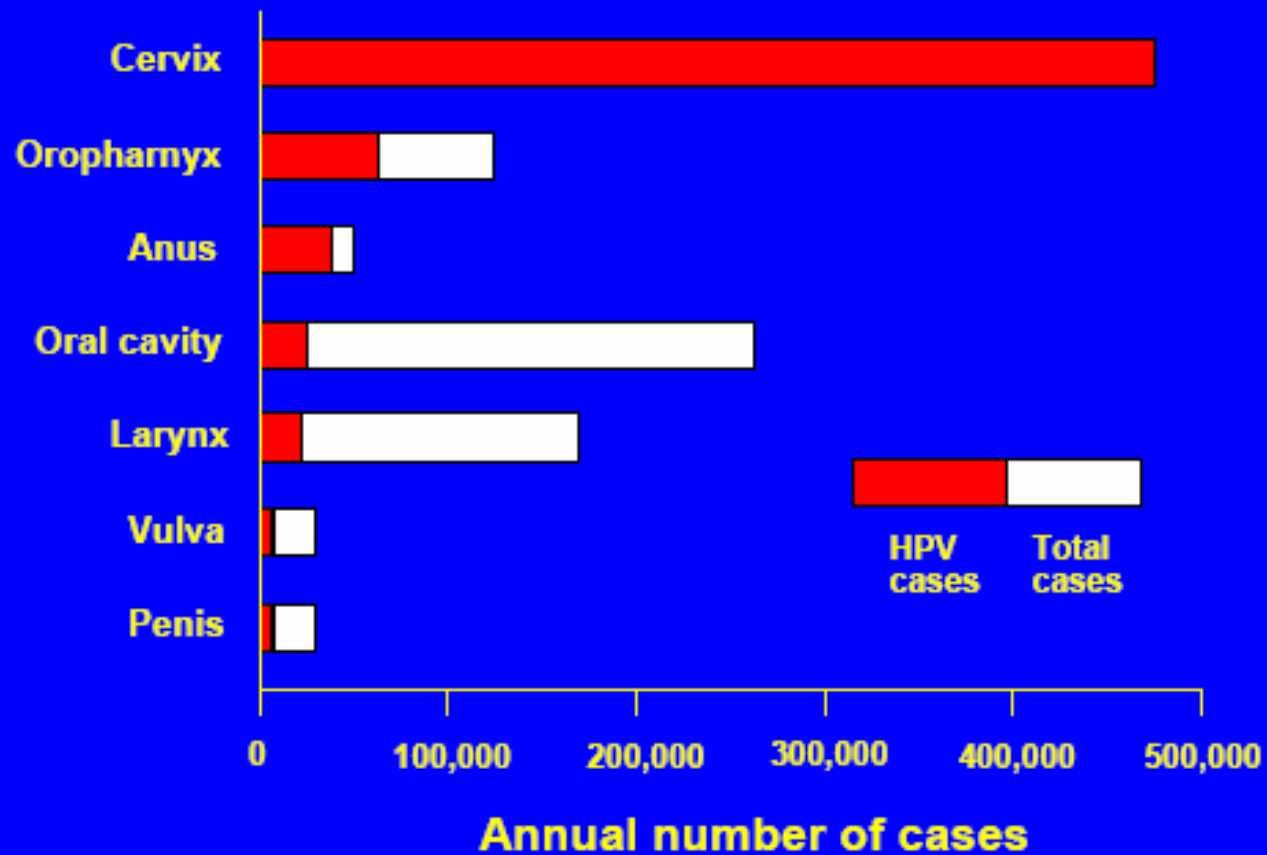
# HPV Vaccines to Prevent Cervical Cancer

John Schiller, National Cancer Institute, NIH, USA

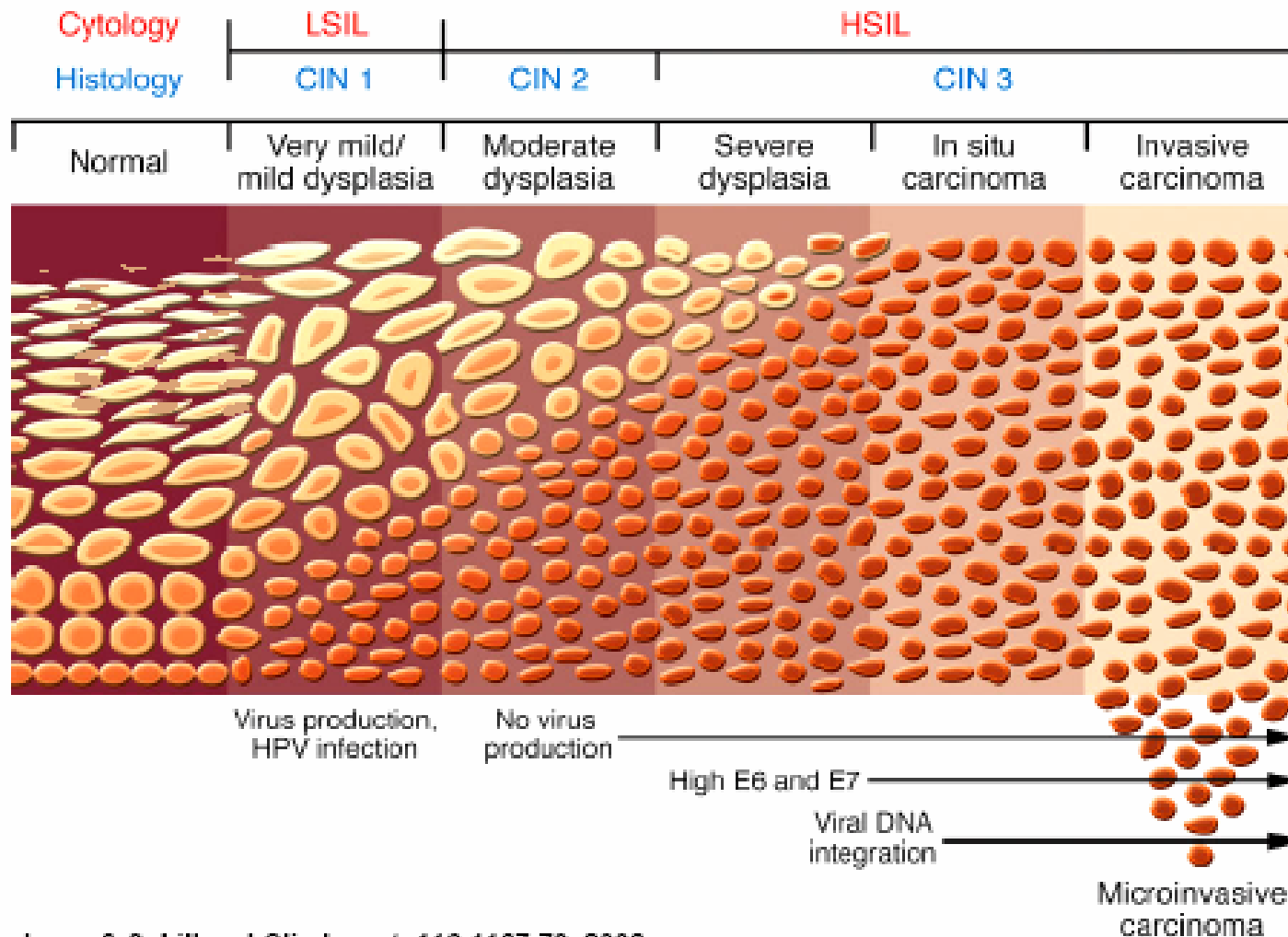


- HPV and Cancer
- Current Vaccine
- 2nd Generation Vaccines
- Other Interventions to Prevent HPV Infections

## Incidence and Distribution of Cancers Attributable to HPV

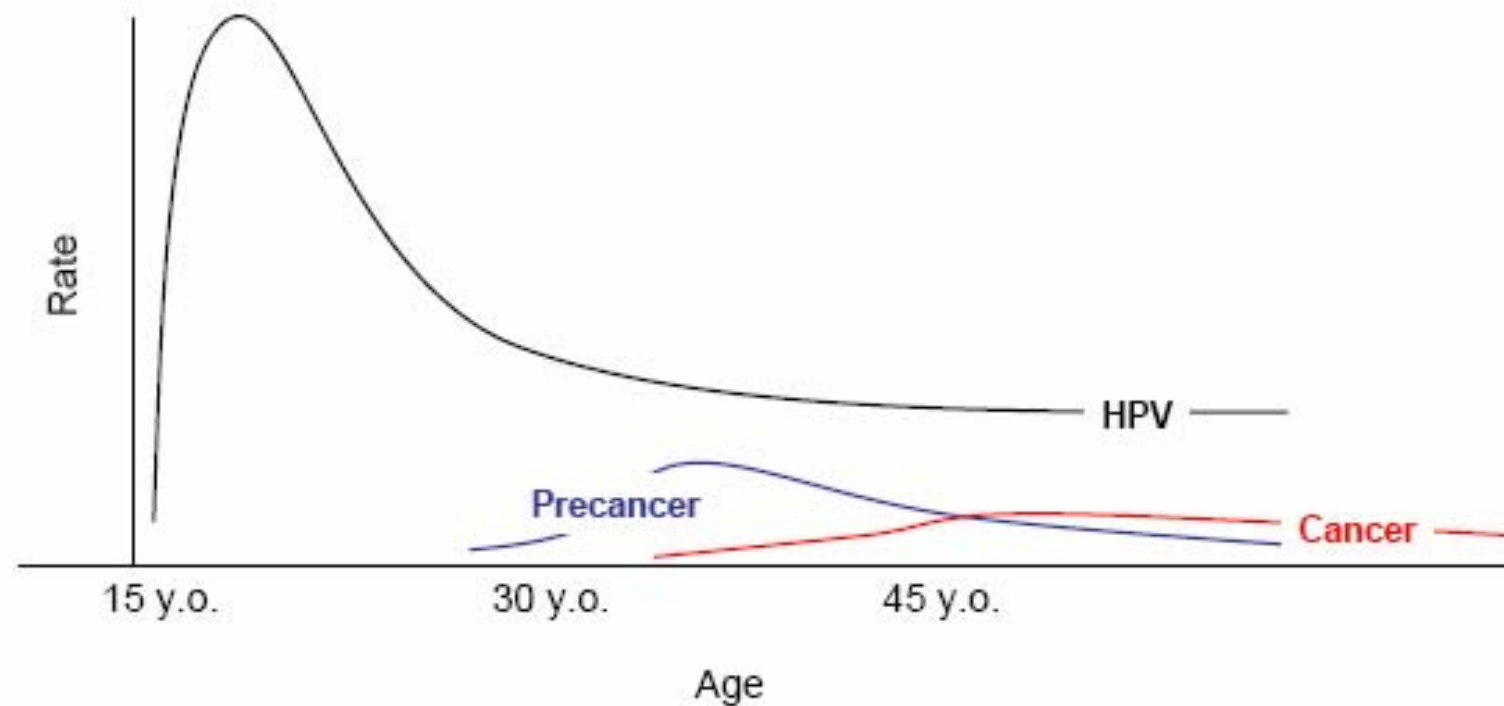


# Precursor lesions for cervical cancer

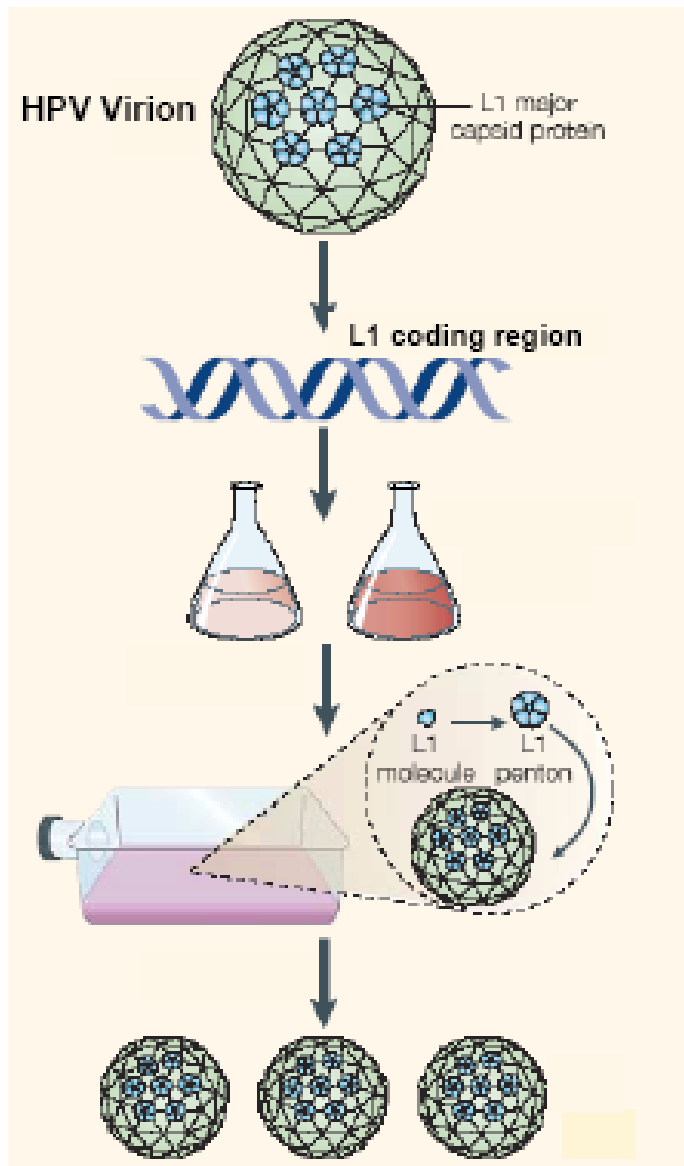


From Lowy & Schiller, J Clin Invest, 116:1167-73, 2006

## Time Line of Cervical HPV Infections And Progression to Cancer



**Lifetime incident of genital HPV infection >80% in U.S.**



## Prophylactic HPV Vaccines Are L1 Virus Like Particles (VLPs)

L1 Insertion in Baculovirus Expression Vector

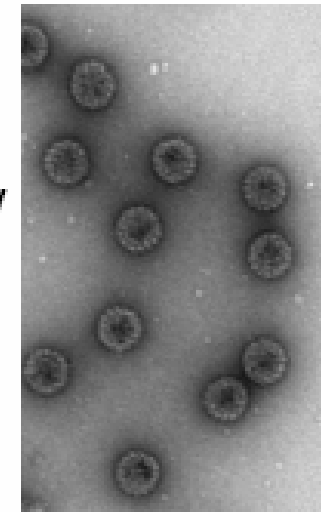
Production in Insect Cells

Spontaneous assembly of L1 into VLPs

Induce high titers of virion neutralizing antibodies

Non-infectious, Non-oncogenic

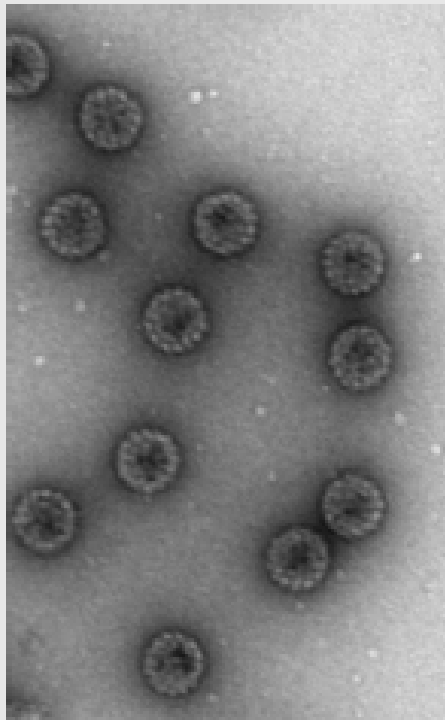
HPV16 L1 VLPs



Reinhard Kirnbauer et al. PNAS 1992

# VLP Vaccination in Animal PV Models Implicate Antibodies as Immune Effectors

(Cottontail Rabbit PV, Bovine PV 4, Canine Oral PV)



- VLPs induce high titers of type-restricted virion neutralizing antibodies, all of which recognize conformation-dependent epitopes\*
- Vaccination with VLPs of animal PVs\*\* induces type-specific protection from experimental infection with high dose virus
- Protection can be passively transferred\*\* in serum antibodies
- No regression of established lesions\*\*
- No HPV or sexual transmission model

\* Kirnbauer PNAS 1992

\*\*Breitburd J.Virol. 1995

## Consistency of Antibody Response to VLPs

Percent of Women Serocoverting to Individual HPV VLPs in Merck Quadravalent VLP Vaccine Gardasil\*

HPV6	99.8%
HPV11	99.8%
HPV16	99.8%
HPV18	99.5%

\*4666 women vaccinated 3 times by intramuscular injection

## **Three Phase III Trials Are in Progress**

<b><u>Sponsor</u></b>	<b><u>VLP Types</u></b>	<b><u>Trial Sites</u></b>	<b><u>Enrolled</u></b>
<b>NCI:</b>	<b>HPV16, 18</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>7,500</b>
<b>GSK:</b>	<b>HPV16, 18</b>	<b>Multicentric</b>	<b>18,000</b>
<b>Merck:</b>	<b>HPV16, 18, 6, 11</b>	<b>Multicentric</b>	<b>25,000</b>

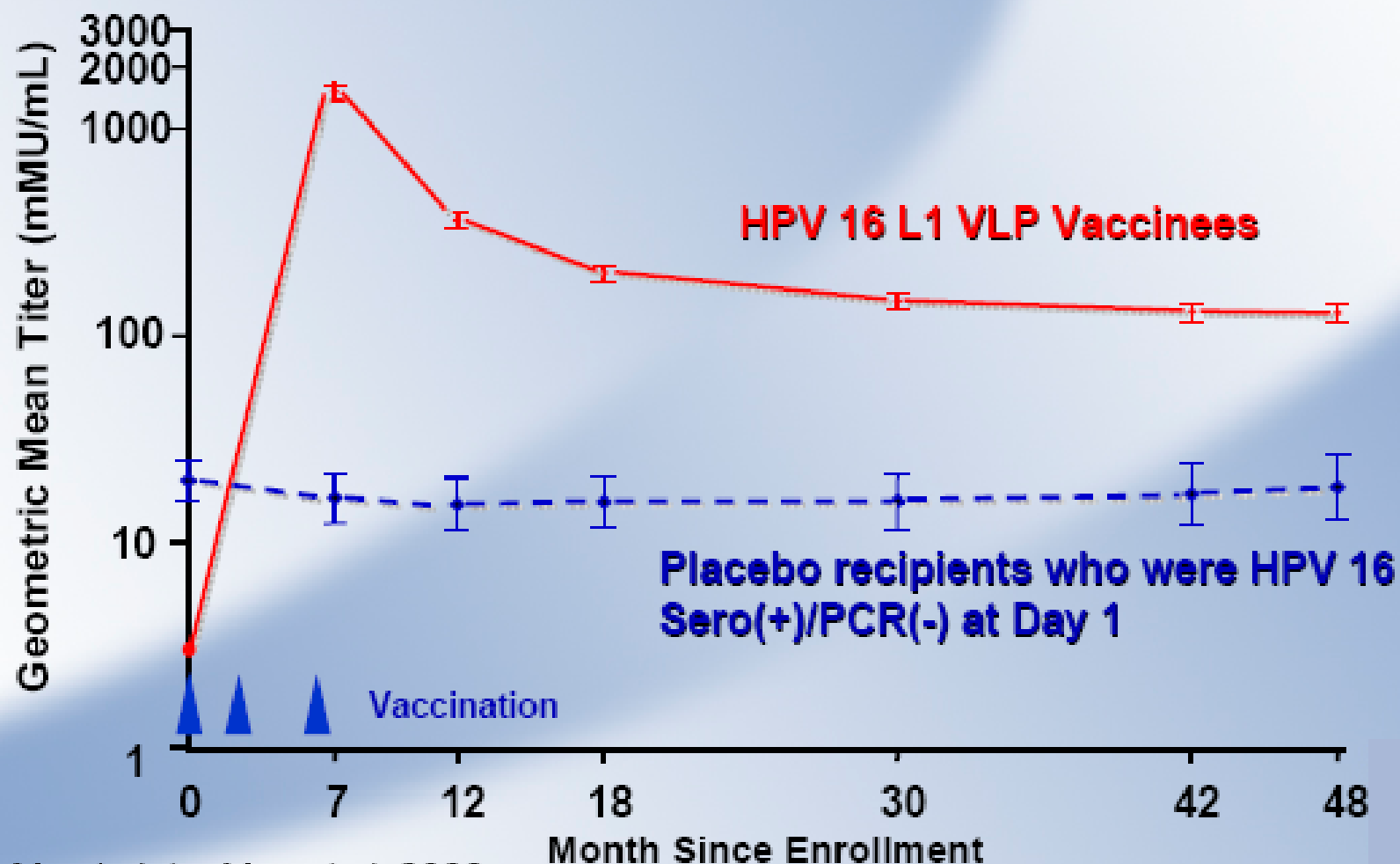
**Women followed for several years**

**Virologic Endpoint: Persistent Cervical HPV DNA**

**Clinical Endpoint: Intermediate and High Graded  
Cervical Dysplasia (CIN 2/3)**

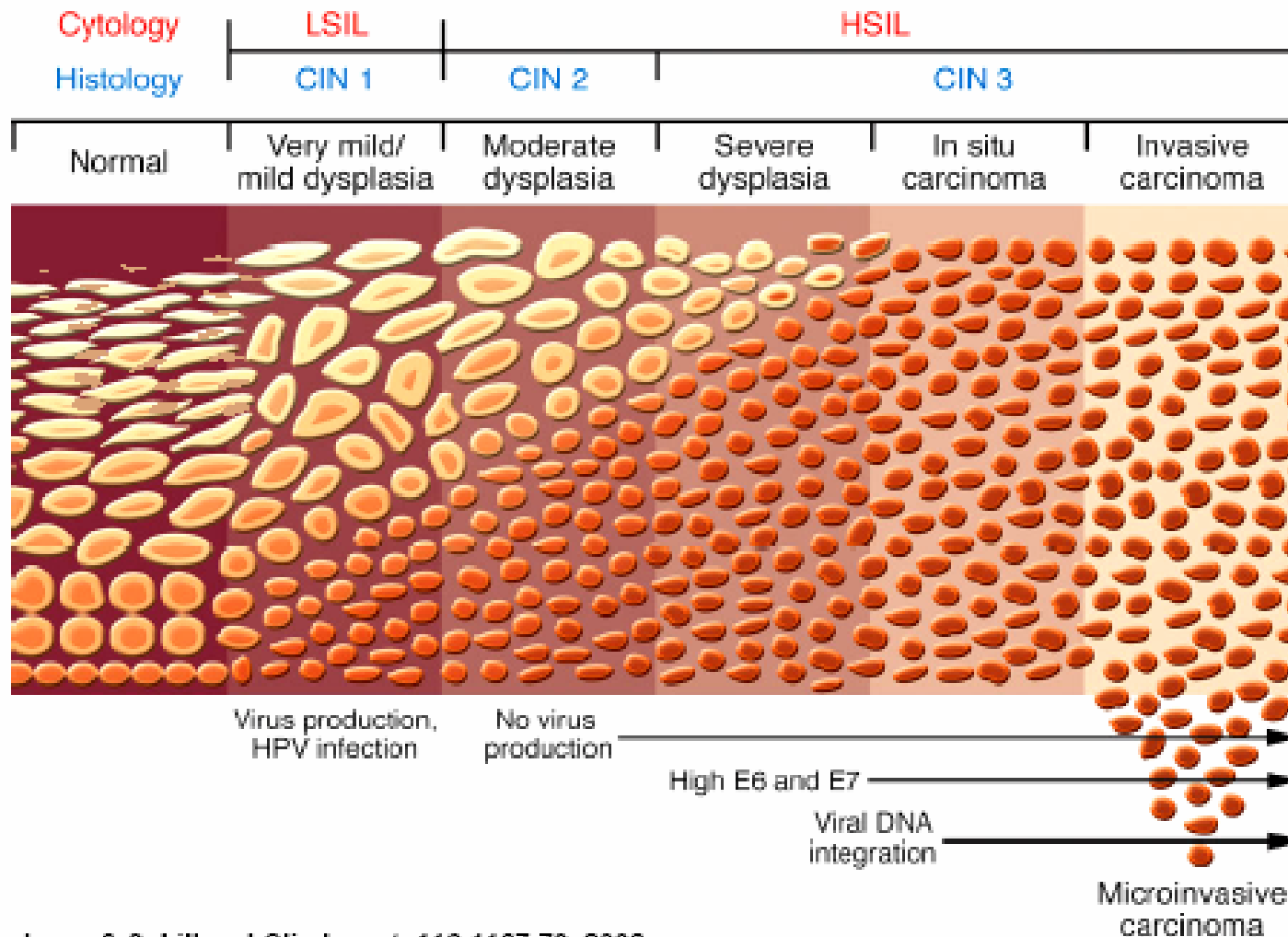


## Protection After Plateau of VLP Antibody Titers Suggests Long Term Protection



Merck data, Mao et al. 2006

# Precursor lesions for cervical cancer

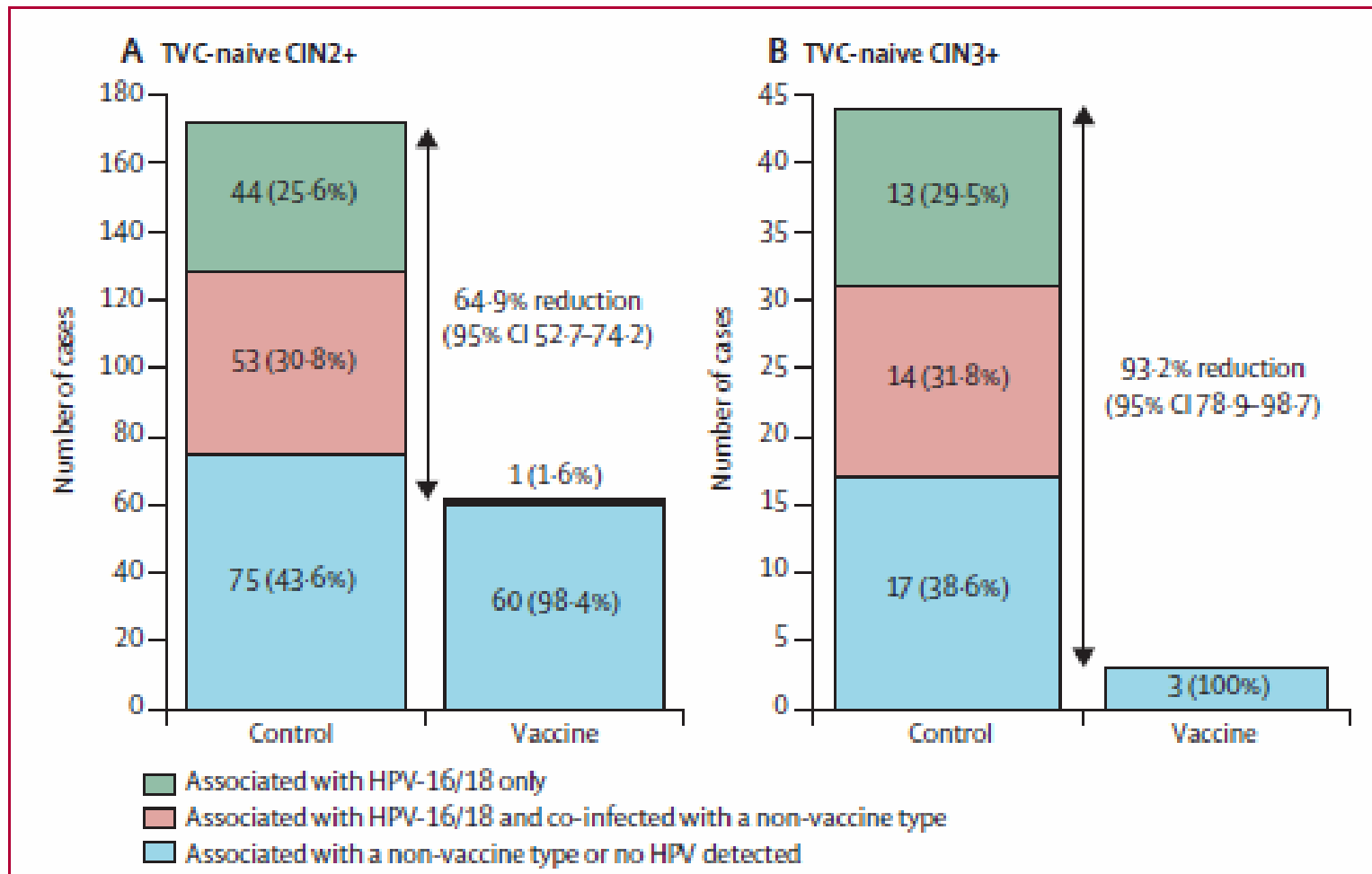


From Lowy & Schiller, J Clin Invest, 116:1167-73, 2006

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

Lancet Oncol 2012; 13: 89-99

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



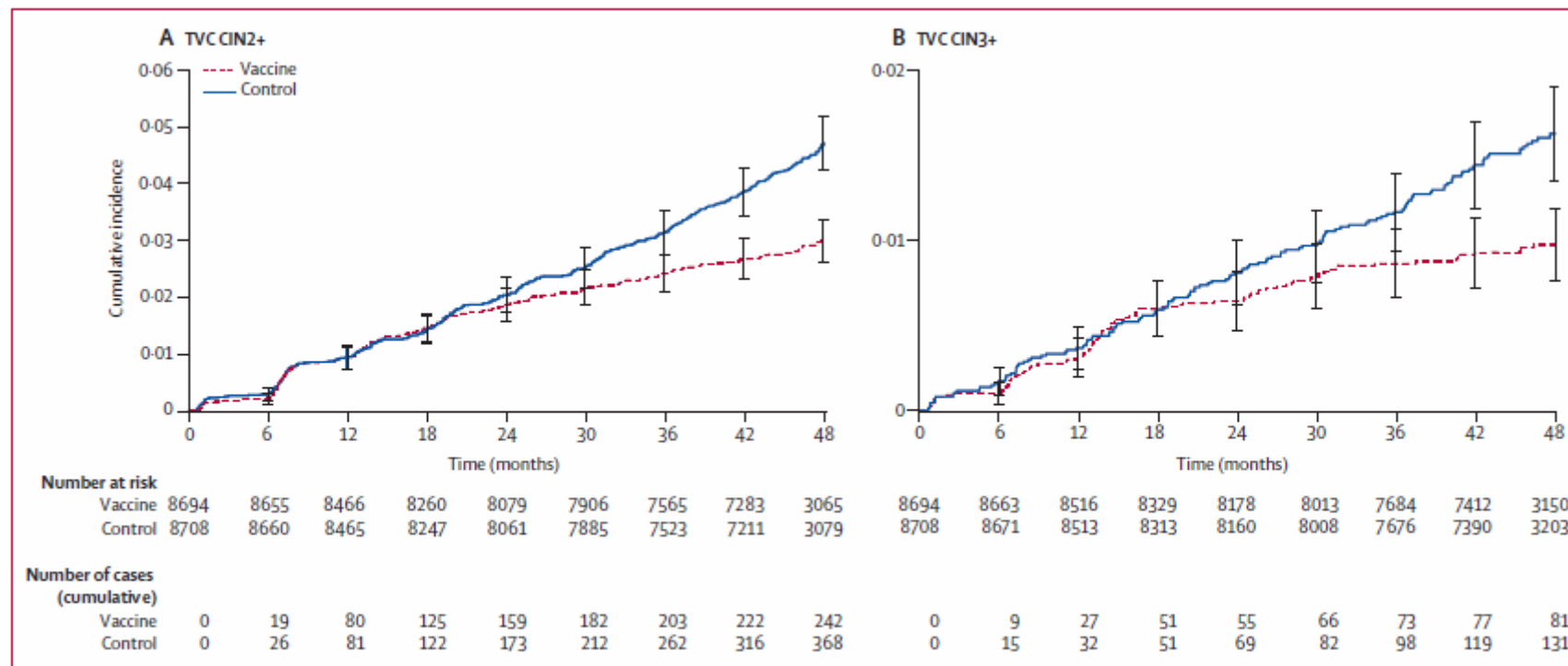
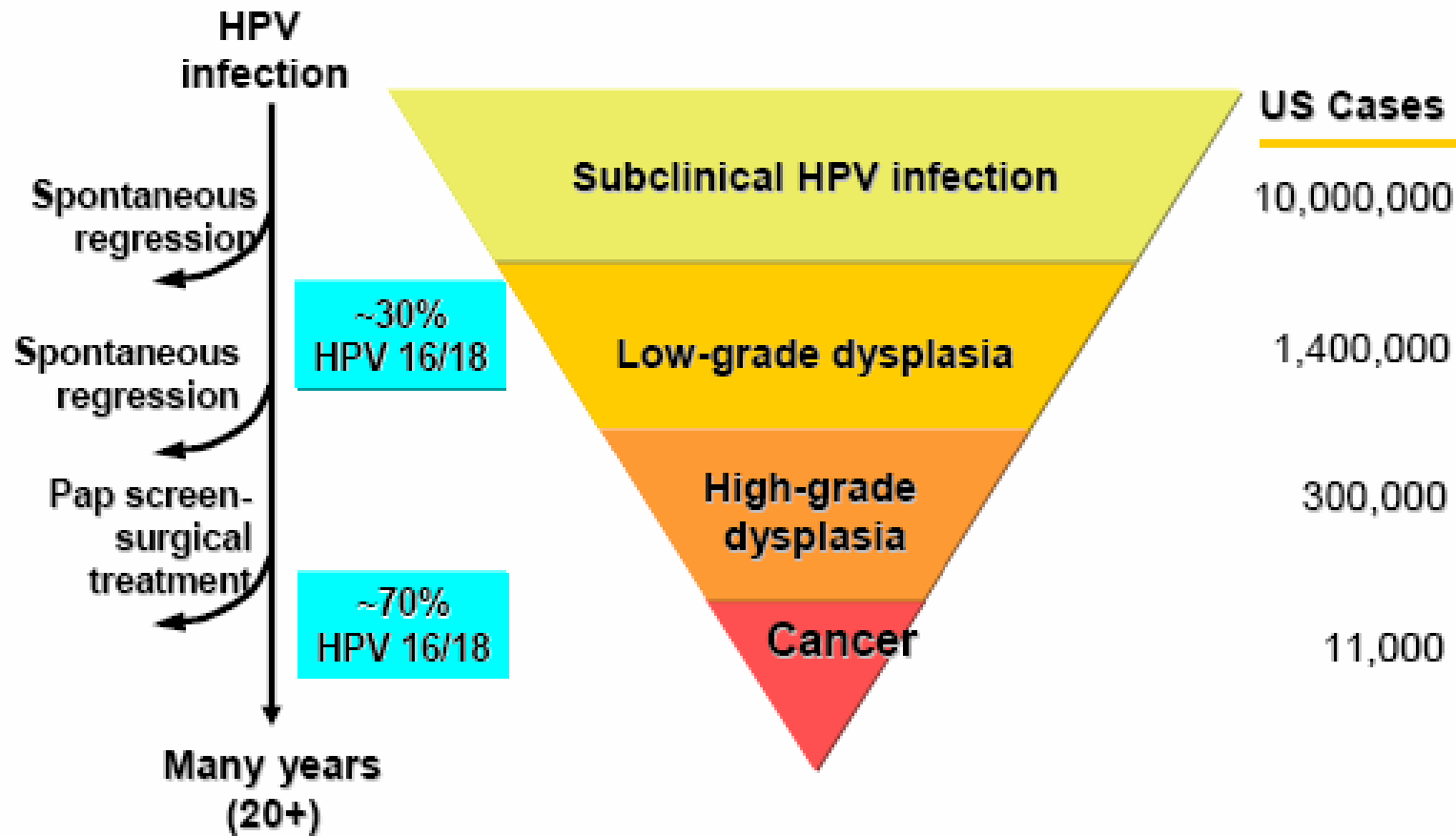


Figure 6: Cumulative incidence of CIN2+ (A) and CIN3+ (B) irrespective of HPV DNA in the lesion in the TVC

# Potential Impact of the Vaccines in the US



\*The number of US cases and percentages attributed to each disease category are estimates.

## **Managing Expectations**

**If VLP vaccine protection is predominantly type specific:**

- **It will prevent most high-grade cervical dysplasias, and cervical cancer, but cancers rates will not decrease for many years**
- **It will not prevent many of the low-grade cervical abnormalities that appear soon after infection and are routinely detected in Pap screens**
- **Women, and healthcare providers, need to know that the vaccine may be working, even if many vaccinated women develop low-grade Pap smear abnormalities or HPV DNA positivity**

## **Conclusions: HPV VLP Vaccine Efficacy**

- **VLP vaccines are highly effective at protection against a spectrum of cervical HPV endpoints from incident infection to high grade precancer.**
- **A VLP vaccine is also highly protective against lesions of the external genitalia in women.**
- **Protection is type-restricted/type-specific, consistent with protection being antibody mediated.**
- **Duration of protection is unknown, but strong protection at 3.5 years, after antibody levels have reached a plateau, is very encouraging.**