

Die HPV-Impfung

Entwicklung, Wirksamkeit, Kosten-Nutzen-Verhältnis, Impfeempfehlungen

Die Entwicklung der Impfung gegen das humane Papillomavirus (HPV) ist ein enormer Fortschritt in der Frauenheilkunde. Wird die Impfung flächendeckend implementiert, ist mit einem signifikanten Rückgang der Präkanzerosen und Karzinome im unteren Genitaltrakt der Frau wie auch im ORL-Bereich und Ösophagus zu rechnen. Obwohl die Kosten anfänglich recht hoch erscheinen mögen, ist längerfristig mit einer positiven Kosten-Nutzen-Analyse zu rechnen.

SIEGFRIED HEINZL

Die Forschung über die pathogene Wirkung der humanen Papillomaviren wurde intensiviert, nachdem es der Arbeitsgruppe um den deutschen Virologen und Krebsexperten Harald zur Hausen gelungen war, den Zusammenhang zwischen dem Zervixkarzinom und der HPV-Infektion herzustellen (1). So gelang es derselben Arbeitsgruppe einige Jahre später, die Sequenzierung des HPV-Virustyps 16 zu klären (2). Die Idee, eine Impfung gegen das Zervixkarzinom zu entwickeln, war die logische Konsequenz. Das Interesse der Wissenschaftler wuchs, obwohl bekannt war, dass mit der Zytologie und der Kolposkopie sehr gute gynäkologische Früherkennungsmethoden zur Verfügung standen. Diese haben vor allem in der industrialisierten Welt mitgeholfen, die Morbiditäts- und Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms ganz erheblich zu senken: Während 1960 in den USA noch 60 000 Frauen an einem Zervixkarzinom verstarben, waren es 2003 nur mehr 3600 (3)!

Die Entwicklung des ersten Impfstoffs

Dennoch: Die primäre Prävention ist besser als die sekundäre. Dem US-amerikanischen National Institute of Health (NIH) gelang es schliesslich, einen Impfstoff gegen den HPV-Typ 16 zu entwickeln. Typ 16 wurde gewählt, weil die meisten Zervixkarzinome mit diesem Typ infiziert sind (*Abbildung*). Koutsky publizierte 2002 erstmals Daten über die Wirksamkeit eines Impfstoffes gegen den HPV-Typ 16 (4). Es wurden 2392 Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren entweder die HPV-16-VLP-Vakzine oder ein Placebo verabreicht. Nach einer Beobachtungszeit von 17,4 Monaten konnte in der Placebogruppe bei 41 Frauen eine persistierende HPV-Infektion sowie bei 9 Frauen eine HPV-16-assoziierte CIN/SIL nachgewiesen werden. In der Behandlungsgruppe war kein Fall von HPV-16-Infektion oder CIN/SIL bekannt geworden.

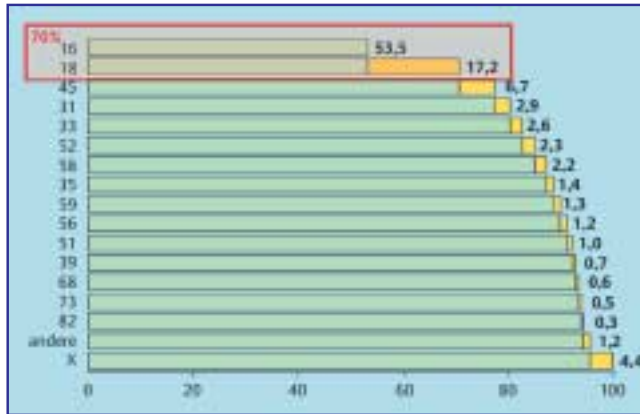
Die heutigen Impfstoffe

In der Folge wurden von der Firma Sanofi Pasteur MSD/Merck sowie von der Firma GlaxoSmithKline (GSK) unterschiedliche Impfstoffe zur Marktreife gebracht. Beide Impfstoffe werden nach demselben Prinzip hergestellt. Den wesentlichen Baustein bildet das L1-Protein der Virushülle. Mittels rekombinanter DNA-Technologie werden diese leeren Viruspartikel beziehungsweise Virus-like Particles (VLP) hergestellt. Für das Immunsystem erscheinen sie wie ein echtes Virus, welches hoch immunogen ist. Da diese VLP kein genetisches Material enthalten, sind sie nicht infektiös, das heisst, sie können keine Infektion oder maligne Zellveränderungen verursachen. Zudem sind die VLP wegen ihrer Immunogenität und ihrer Grösse nicht von echten Papillomaviren zu unterscheiden. Sie bewirken eine sehr hohe Immunantwort und verhindern die primäre Infektion mit dem Virus.

Das von der Firma Sanofi hergestellte Präparat Gardasil®, welches bereits im Handel zur Verfügung steht, ist ein quadrivalenter Impfstoff, welcher gegen die Typen 6, 11, 16 und 18 gerichtet ist. Gardasil® liegt in Spritzampullen vor, welche intramuskulär verabreicht werden. Die Impfung sollte in den Monaten 0, 2 und 6 erfolgen. Das Kapsoid-Protein L1 wird in Hefezellen hergestellt. Es liegt in folgenden Konzentrationen vor: 20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18. Als Adjuvans wird Aluminium-Hydroxy-Phosphat-Sulfat verwendet.

Das von der Firma GlaxoSmithKline produzierte Präparat Cervarix®, dessen Markteinführung bevorsteht, wird ebenfalls i.m. appliziert. Es sollte in den Monaten 0, 1 und 6 injiziert werden. Dabei handelt es sich um einen bivalenten Impfstoff, welcher gegen die Typen 16 und 18 gerichtet ist. Der L1-Kapsoid-Bestandteil wird aus Insektenzellen produziert. Cervarix® enthält je 20 µg HPV-16- und HPV-18-Protein so-

Abbildung: Verteilung der HPV-Typen nach Häufigkeit beim Zervixkarzinom (5)



wie als Adjuvans AS04 und 500 µg Aluminium-Hydroxid und bewirkt damit Immunität.

Bei der Gegenüberstellung der Präparate Gardasil® und Cervarix® (vgl. Tabelle 1) muss beachtet werden, dass die Firmen jeweils eigene – miteinander nicht vergleichbare – Einheiten für die Antikörperkonzentration verwenden. Dabei sind die Abhängigkeiten zwischen Antikörpertiter und Impfstoff sowie der minimal schützende Titer nicht bekannt.

Die Immunogenität von Gardasil® wurde in verschiedenen Studien geprüft, und es konnte in über 99% eine Serokonversion festgestellt werden. Die Immuntiter waren sieben Monate nach der Vakzination deutlich höher als bei jenen ungeimpften Frauen, welche eine natürliche HPV-Infektion durchgemacht hatten. Nach 36 Monaten lagen die HPV-6-, HPV-11- und HPV-18-Antikörper im ähnlichen Bereich wie bei einer natürlichen Infektion, während die HPV-16-Antikörper immer noch deutlich höher lagen.

Zudem konnte gezeigt werden, dass nach Impfung mit Gardasil® bei 10- bis 15-jährigen Mädchen der Antikörpertiter deutlich stärker ansteigt als bei jungen geimpften Frauen. Auch bei Knaben, welche geimpft wurden, konnte ein deutlicher Anstieg des Antikörpertiters festgestellt werden.

Bei der Impfung mit Cervarix® sind die Ergebnisse bezüglich HPV 16 und 18 ähnlich. Die Titer waren sieben Monate nach der Impfung 80- bis 100-mal höher. Der Verlauf des Titers entspricht jenem von Gardasil®. Nach zirka 52 Monaten zeigten die Antikörpertiter für den HPV-16-Typ ein 17-mal höheres, für den HPV-18-Typ ein 18-mal höheres Ergebnis als nach einer natürlichen Infektion (6). Auch

wurde die gleichzeitige Verabreichung von Gardasil® mit einem Hepatitis-B-Impfstoff geprüft (7). Die Anti-HBS-Titer wurden nicht relevant beeinflusst. Deshalb ist laut dem amerikanischen «advisory-comitee on immunization practices» erlaubt, den HPV-Impfstoff Gardasil® mit anderen Impfungen zu kombinieren (12).

Wirksamkeitsstudien

Sowohl für Gardasil® wie auch Cervarix® liegen mittlerweile gross angelegte Studien vor (8–11). Zur Beurteilung der prophylaktischen Wirksamkeit wurden zwei Gruppen unterschieden:

- Bei der ersten handelt es sich um die «per protocol efficiency (PPE)»-Gruppe, welche alle Fälle beinhaltet, welche korrekt nach Impfplan geimpft wurden, welche vor und nach der dritten Impfdosis HPV-negativ waren und deren Wirksamkeit ab dem 7. Monat nach Impfung beurteilt wurde.

- Bei der zweiten handelt es sich um die «(modified) intention to treat ((M)ITT)»-Gruppe. Diese Probandinnen erhielten mindestens eine Impfung, ihr HPV-Status war unbekannt, oder der PAP-Test war vor Beginn negativ oder suspekt. Zur Beurteilung der Studienergebnisse wurde als sogenannter Surrogatmarker die Entstehung von Präkanzerosen (CIN bzw. SIL) benützt. Dies wird von der FDA wie auch der WHO empfohlen (12).

Für den Impfstoff Gardasil® wurden kürzlich die neuesten Daten vorgelegt: In den Future-I- und Future-II-Studien wurden mehr als 17 000 Frauen aufgenommen (13–15). In der Future-I-Studie konnte nach dreijähriger Beobachtungszeit in der Impfgruppe (n = 2241) in keinem Fall eine Präkanzerose der Zervix, welche durch HPV 6, 11, 16 oder 18 verursacht werden, nachgewiesen werden. In der Placebogruppe (n = 2258) waren es immerhin 65 Fälle. Auch bezüglich Läsionen der Vulva und Vagina sowie Genitalwarzen war die Impfung effektiv. In der Verumgruppe (n = 2261) wurde kein Fall, in der Placebogruppe (n = 2269) 60 Fälle nachgewiesen. In der Future-II-Studie war nach ebenfalls dreijähriger Beobachtungszeit ein 98%-iger Schutz bei Präkanzerosen der Zervix (CIN II/III) festzustellen. Im behandelten Kollektiv (n = 5305) wurde 1 Fall von CIN III beobachtet, im Placebokollektiv (n = 5260) waren es dagegen 42 Fälle. Bei dem einen Fall von CIN III in der Verumgruppe der Studie

Tabelle 1: Gegenüberstellung der zwei Impfstoffe

	Quadrivalenter Impfstoff	Bivalenter Impfstoff
Präparat	Gardasil®	Cervarix®
Applikationsart	0,5 ml i.m.	0,5 ml i.m.
Applikationszeitpunkt	0, 2, 6 Monate	0, 1, 6 Monate
Impfstoff	tetravalentes HPV 6, 11, 16, 18 VLP LI-Kapsid-Bestandteil	bivalentes HPV 16, 18 VLP LI-Kapsid-Bestandteil
Herstellung	Hefe	Insektenzellen
Konzentration	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18
Adjuvanz	Aluminium-Hydroxy-Phosphat-Sulfat	Aluminium-Hydroxid und AS04 (Monophosphoryl-Lipid A)
Wirksamkeit CIN	100	100
Wirksamkeit Condyloma ac.	100	0
Hersteller	Sanofi Pasteur MSD Merck	GlaxoSmithKline (GSK)

handelt es sich um eine Frau, bei der bei Studienbeginn und bei fünf Nachbeobachtungskonsultationen eine Infektion mit HPV 52 vorlag. Der humane Papillomavirus Typ 16 wurde nur bei einem dieser Besuche nachgewiesen. Dies lässt die Vermutung zu, dass dieser CIN-III-Fall durch HPV 52 verursacht worden sein könnte. Aufgrund der ausgezeichneten Ergebnisse dieser Studien empfahl das zuständige «data und safety monitoring board», dass die Frauen in der Placebogruppe ebenfalls mit Gardasil® geimpft werden. In verschiedenen Ländern wurde mit der Impfung der Placebogruppen begonnen.

Für den Impfstoff Cervarix® liegen derzeit die Ergebnisse der Studie von Harper von 2004 und die Folgestudie von 2006 vor (10, 11). In der ersten Studie betrug der Beobachtungszeitraum der teilnehmenden 1113 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren 27 Monate. In der Studie von 2006 wurden 776 Frauen 4½ Jahre nachkontrolliert. Die Impfung war gegenüber persistierenden HPV-16- und HPV-18-Infektionen in der PPE-Analyse zu 100% und in der ITT-Analyse zu 87,5% wirksam. Die Wirksamkeit gegenüber pathologischen, zytologischen Befunden (ASCUS und mehr) betrug in der ITT-Analyse 92,9%.

So lässt sich festhalten, dass beide Impfstoffe, sofern sie entsprechend dem Protokoll angewandt werden, eine sehr hohe Wirksamkeit aufweisen. Die Wirksamkeit in der ITT-Analyse ist geringer, da diese Frauen bereits vor Studienbeginn infiziert waren (bzw. eine aktuelle Infektion vorlag). Idealerweise sollte deshalb vor Beginn der sexuellen Aktivität geimpft werden.

Dauer des Impfschutzes

Für Gardasil® liegen Daten bis 60 Monate nach Impfbeginn – im Mittel 40 Monate – vor. Für Cervarix® sind es bis 52 Monate nach Impfbeginn – im Mittel 48 Monate (11, 17). In einer Studie konnte Olsson zeigen, dass bei Frauen, welche vor fünf Jahren mit Gardasil® geimpft wurden, nach erneuter Exposition mit den Impfstoffantigenen ein starkes Immungedächtnis vorlag (16). Die Antikörperkonzentration überstieg die Immunantwort, die unmittelbar nach der Grundimmunisierung beobachtet wurde. Dies bestätigt die Annahme, dass ein langfris-

Tabelle 2:

Wirksamkeit für Gardasil® 60 Monate (Mittel: 40 Monate) und für Cervarix® 52 Monate nach Impfbeginn (Mittel: 48 Monate) (11, 17)

Endpunkte*	Gardasil®		Cervarix®	
	PPE**	ITT***	PPE**	ITT***
	n = 235 + 232	n = 266 + 263	n = 414 + 385	n = 481 + 470
Persistierende Infektion	96,6%	93,5%	96,0%	94,4%
CIN I–III	100%	100%	100%	
Condylomata ac.	100%	100%		
=> ASCUS (HPV 16/18)				95,7%
=> LSIL (HPV 16/18)				92,6%

*Gardasil®: HPV-6/11/16/18-bedingte Infektionen und Läsionen; Cervarix®: HPV-16/18-bedingte Infektionen und Läsionen

**PPE = Per-Protocol-Efficiency-Analyse

***ITT = Intention-to-Treat-Analyse

tiger Schutz zu erwarten ist (vgl. hierzu Tabelle 2).

Wirksamkeit gegen andere HPV-Typen

Die Wirksamkeit gegen die im Impfstoff gerichteten Typen ist belegt. Bei Cervarix® wurde eine Kreuzimmunität mit dem Typ 45 und 31 festgestellt (11). Während gegen den Typ 45 eine Wirksamkeit von 94,2% festgestellt wurde, war sie gegen den Typ 31 mit 54,5% deutlich schwächer. Auch bei Gardasil® wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Deshalb wurde eine Erweiterung der Indikation bei den zuständigen Behörden beantragt (31).

Nebenwirkungen

Impfnebenwirkungen sind relativ selten und nur leichten Grades. Vergleicht man die lokalen Nebenwirkungen bei Gardasil® mit einem Placebo, in welchem auch das Impfadjuvans (Al) enthalten war, sind die Unterschiede nicht sehr gross. Werden sie jedoch mit einem Placebo verglichen, welches nur NaCl enthält, sind sie deutlicher (vgl. Tabelle 3) (18). Die systemischen Nebenwirkungen sind ebenfalls nicht sehr unterschiedlich (Tabelle 4) (18). Ein ähnliches Bild stellt sich bei der Anwendung von Cervarix® dar.

Kosten-Nutzen-Analysen

Der Erfolg einer Impfung ist von der Impfstrategie abhängig. Würde flächendeckend geimpft, so würden theoretisch die Zervixkarzinome um 80%, die CIN II/III um 70%, die CIN I um 50%, die VIN/VAIN um 80%, die Vulva- und Vaginalkarzinome um 95% und die Condylomata acuminata um 90% zurückgehen (19–22).

Ob dieser Rückgang auch wirtschaftlich sinnvoll ist, wurde in Kosten-Nutzen-Analysen in den USA wie auch in England untersucht (23). Ohne an dieser Stelle auf die Details einzugehen zu wollen, soll das Fazit der englischen Untersuchung genannt werden: Wenn 80% der Frauen der Zielgruppe in das Impfprogramm einbezogen werden, werden längerfristig 88% der durch HPV-16/18 bedingten Zervixkarzinome, CIN II/III und CIN I sowie 92% der durch HPV-6/11 bedingten genitalen Warzen verhindert werden können. Ganz wesentlich ist dabei, dass möglichst viele Frauen in das Impfprogramm einbezogen werden. Werden nämlich nur 50% der Zielgruppe geimpft, wird das Zervixkarzinom von bisher 5 pro 100 000 auf maximal 1 pro 100 000 zurückgehen. Können wir dagegen 90% in das Impfprogramm aufnehmen, so könnte die Inzidenz des Zervixkarzinoms bei 0 pro 100 000 Fällen liegen. Der Erfolg wäre jedoch erst in 50 bis 60 Jahren möglich.

Für die Schweiz wurde ein konkretes Modell errechnet: Wenn 41 200 Mädchen im Alter von elf Jahren geimpft werden, würde das Zervixkarzinom von 264 auf 100, würden die Zervixkarzinomtodesfälle von 76 auf 29 und die CIN-III-Fälle von 3059 auf 1694 zurückgehen. Dies sind doch erfreuliche Aussichten (24).

Impfempfehlungen

Nachdem die amerikanische FDA Gardasil® als wirksam beurteilt hatte, wurde der Impfstoff in vielen Ländern zugelassen. Es gibt jedoch von Land zu Land unterschiedliche Impfstrategien. So wurde von der deutschen Impfkomm-

Tabelle 3:

Lokale Nebenwirkungen nach Gardasil®, Plazebo mit Adjuvans (AI) und reinem Plazebo (plus NaCl)

Nebenwirkung	Gardasil® (n = 5088) in %	Plazebo (AI) (n = 3470) in %	Plazebo (NaCl) (n = 320) in %
Schmerzen	83,9	75,4	48,6
mild/moderat	81,1	74,1	48,0
schwer	2,8	1,3	0,6
Schwellung	25,4	15,8	7,3
mild/moderat	23,3	15,2	7,3
schwer	2,0	0,6	0
Erythem	24,6	18,4	12,1
mild/moderat	23,7	18,0	12,1
schwer	0,9	0,4	0

Tabelle 4:

Allgemeine Nebenwirkungen nach Gardasil® und Plazebo mit Adjuvans

	Gardasil® (n = 5088) %	AI-Plazebo (n = 3790) %
Fieber (Pyrexie)	13,0	11,2
Übelkeit	6,7	6,6
Nasopharyngitis	6,4	6,4
Schwindel	4,0	3,7
Diarrhö	3,6	3,5
Erbrechen	2,4	1,9
Myalgien	2,0	2,0
Husten	2,0	1,5
Zahnschmerzen	1,5	1,4
Infekt obere Luftwege	1,5	1,5
Malaise	1,4	1,2
Arthralgien	1,2	0,9
Schlaflosigkeit	1,2	0,9
Verstopfte Nase	1,1	0,9

Tabelle 5:

Der vorgeschlagene obligatorische Impfplan für adoleszente Mädchen (gemäss EKIF und BAG)

Alter	Basisimpfungen	Ergänzende Impfungen
11 bis 14 Jahre	HBV (1) plus	HPV (1)
+ 2 Monate	dT(pa) plus	HPV (2)
+ 6 Monate	HBV (2) plus	HPV (3)
11 bis 15 Jahre	VZV (1)* plus Nachholimpfung MMR* plus Men C (1)	
+ 1 Monat	VZV (2)* plus Nachholimpfung MMR*	

*im Falle fehlender Immunität

mission die Impfung der 12- bis 17-jährigen Mädchen empfohlen (25).

Die Swiss Medic hatte die Impfung der 9- bis 15-Jährigen und sogenannte Catch-up-Impfungen bei 16- bis 26-jährigen Frauen empfohlen (26). Die eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das BAG haben am 18. Juni 2007 folgende Empfehlungen erlassen (27):

1. Empfohlene Basisimpfung für Adolescenten
 - a) Impfung der Mädchen im Alter von 11 bis 14 Jahren, vor dem 15. Geburtstag
 - b) Nachholimpfungen im Alter von 15 bis 19 Jahren
2. Empfohlene ergänzende Impfung nach der Adoleszenz

a) Empfehlung aufgrund der individuellen Situation

b) Alterslimite gemäss Zulassung des Impfstoffes, derzeit 26 Jahre.

Die Impfung der Knaben wird nicht empfohlen.

Die HPV-Impfung sollte gemäss diesen Empfehlungen in den obligatorischen Impfplan (28) aufgenommen werden, der Ablauf ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Die Kosten

Die Frage der Kostenübernahme ist leider noch nicht geklärt. Das Bundesamt für Gesundheit respektive das Eidgenössische Departement des Inneren sollte in den nächsten Monaten eine entsprechende Entscheidung treffen. Die Impfung kann nur erfolgreich sein, wenn die Kosten von der obligatorischen Krankenkasse übernommen werden. Der Impfstoff Gardasil® allein kostet pro Dosis 236.85 Schweizer Franken. Dazu kommen noch Beratungs- und Impfkosten, was je nach Kanton zirka 800 bis 900 Franken an Gesamtkosten ausmachen würde.

Wird die Impfung von den Krankenkassen nicht übernommen, würde eine Zweiklassenmedizin entstehen. Dies gilt es auf alle Fälle zu verhindern, zumal gerade die HPV-induzierten Erkrankungen vermehrt bei sozial Schwachen auftreten. Ein weiteres Problem ist, dass am Anfang wegen der zusätzlichen Catch-up-Impfungen sehr hohe Kosten entstehen. Wenn einmal die ganze Population durchgeimpft wäre und dann nur mehr ein Jahrgang geimpft werden müsste, würden die jährlichen Kosten deutlich reduziert.

Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass am Anfang hohe Kosten entstehen, der Nutzen aber erst langfristig spürbar wird. In den USA rechnet man damit, dass langfristig eine Kostenersparnis von 2,25 bis 4,6 Milliarden Dollar jährlich möglich ist (29).

Weitere gesellschaftliche Aspekte

Als schwierig kann es sich erweisen, dass die präventive Impfung schon vor Eintreten der psychosexuellen Reife der Mädchen appliziert werden sollte. Dabei ist mit elterlichen, aber auch ärztlichen Hemmungen und Widerständen zu rechnen.

nen (30). Auch befürchten konservative Kreise Auswirkungen auf das Sexualverhalten. Deshalb ist eine Aufklärung respektive Information aller gesellschaftlich relevanten Gruppen unbedingt erforderlich. Auch muss die Bevölkerung über den Sinn der Impfungen im Allgemeinen wie auch der HPV-Impfung im Besonderen informiert werden – gerade um einer immer wieder kolportierten Impfmüdigkeit entgegenzuwirken.

Die Frage, ob durch die Impfung die gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen überflüssig werden, kann zum jetzigen Zeitpunkt ganz klar verneint werden. Wie jüngste Kosten-Nutzen-Modelle aufgezeigt haben, sind die ersten Auswirkungen frühestens in 10, grössere erst in 30 Jahren möglich. Deshalb ist erst längerfristig mit einer Änderung des Vorsorgeablaufes zu rechnen.

Auch sollte man mit den Impfungen bei Frauen ausserhalb der «Zulassungsbreite 9 bis 26 Jahre», zurückhaltend sein. «Off label use» sollte nur nach Evidenz erfolgen. Auch wenn es Hinweise gibt, dass die Effektivität der Impfung über das 26. Lebensjahr der Frau hinaus möglich ist, ist die Datenlage dazu derzeit noch zu ungesichert.

Fazit

Es ist eine der vornehmsten ärztlichen Aufgaben, vor allem junge Menschen vor schweren Erkrankungen zu bewahren. Dies ist mit der Einführung der HPV-Impfung sicherlich möglich. So sollten alle Entscheidungsträger – Gesundheitsbehörden, Krankenkassen, Pharmaindustrie und auch die Familien einen Beitrag leisten, damit diese Impfung für adoleszente Mädchen eingeführt und zum Erfolg gebracht werden kann. ■



Prof. Dr. med. Siegfried Heinzl
Chefarzt Frauenklinik
Kantonsspital
4101 Bruderholz
E-Mail: siegfried.heinzl@ksbh.ch

Quellen:

1. zur Hausen H: Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977; 78: 1–30.
2. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H: A Papillomavirus DNA from a cervical cancer and its prevalence in cancer biopsy samples from different

geographics regions. *Proc Nat Acad Sci* 1983, 80: 3812–3815.

3. American Cancer Society (ACS), *Cancer Facts & Figures*, Atlanta (2006).
4. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al.: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645.
5. Hillemanns P, Mehlhorn G, Rinnau F et al.: HPV-Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: R1–R28.
6. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al.: Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571–83.
7. European Medicines Agency (EMA). Gardasil, European Public Assessment Report. 15/01/2007 Gardasil-H-C-703-N-02. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm
8. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al.: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005, 6: 271–8.
9. Mao C et al.: Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun; 107 (6): 1425.
10. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG et al.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–65.
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al.: Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–55.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56 (RR02): 1–26.
13. The Future II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–27.
14. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–42.
15. Joura E, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al.: Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–1702.
16. Olsson SE et al.: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931–4939.

17. Villa LL, Costa RLP, Petta CA et al.: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human Papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95(11): 1459–66.
18. Food and Drug Administration: Product approval information-licensing action [package insert]. Gardasil (quadrivalent human papillomavirus types 6,11,16,18). Merck & Co., Whitehouse Station, NJ. Available at www.fda.gov/cber/label/HPVmer-060806LB.pdf.
19. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al.: Human Papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1157–1164.
20. van Beurden M, ten Kate FJW, Smits HL et al.: Multifocal intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active Human Papillomavirus. *Cancer* 1995; 75: 2879–2884.
21. Hording U, Junge J, Poulson H et al.: Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 276–279.
22. Monsonego J, Breugelmans G, Boueé S et al.: Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénietaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* 2007; 35: 107–113.
23. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP: Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Inf Dis* 2007; 13: 28–41.
24. Stève consultants, Largeron N: Rapport sur l'impact médico-économique de Gardasil en Suisse. Lyon, 2 avril 2007.
25. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen. *Epidemiologisches Bulletin* Nr 12, März 2007.
26. Swissmedic: Zulassung eines neuen Impfstoffes: Gardasil. *Swissmedic Journal* 2007, 01: 12–13.
27. Bundesamt für Gesundheit. Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2007. Richtlinien und Empfehlungen Nr. 21. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007.
28. Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2007. Richtlinien und Empfehlungen Nr. 8. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007.
29. Fleurence R, Dixon J, Milanova T, Beusterien K: Review of the economic and quality of life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet. Gynecol* 2007, 196: 206–212.
30. Hürlimann R.: Prävention vor Eintreten der psycho-sexuellen Reife? Umgang mit elterlichen und ärztlichen Hemmungen und Widerständen. SGGG-Kongress, Lugano, 30. Juni 2007.
31. Pressemitteilung der Sanofi-Pasteur-MSD vom 18. Juni 2007.