

Die Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien – eine Zusammenfassung der deutschen S3-Leitlinie

Prevention of HPV-associated neoplasias by vaccination – short version of the German S3 (level 3) guideline

Autoren

G. Gross¹ L. Gissmann² P. Hillemanns³ H. Ikenberg⁴ A. M. Kaufmann⁵ K. U. Petry⁶ H. Pfister⁷ P. Schneede⁸ A. Schneider⁹ S. Smola¹⁰ für das HPV-Management Forum

¹ Institutsangaben am Ende der Arbeit

Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten wurde gezeigt, dass die Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) vom Hochrisiko-Typ die Entwicklung von Zervixkarzinomen und deren Vorläufern verursacht. Die wichtigsten Hochrisiko-HPV-Typen sind 16 und 18. Diese und weitere Hochrisiko-Typen verursachen auch andere Karzinome der Genitoanalregion und Vorstufen, z.B. Vulva-, Vaginal-, Penis- und Analkarzinome. Darüber hinaus sind HPV für einen Teil der Fälle von Tonsillen- und Kehlkopfkarzinomen verantwortlich. HPV vom Niedrigrisiko-Typ (6 und 11) verursachen Genitalwarzen und Papillomatosen des oberen Respirationstrakts, v.a. des Larynx. Die Entwicklung eines bivalenten (HPV 16 und 18) und eines tetravalenten Impfstoffes (HPV 6, 11, 16 und 18) ermöglicht es Ärzten, die Infektion mit diesen Viren und die Bildung von Krebsvorstufen zu verhindern. Im Falle des tetravalenten Impfstoffes wirkt diese Primärprävention auch gegen die Entstehung von Genitalwarzen. Die S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ richtet sich an Ärzte in Klinik und Praxis, die an der Impfung zur Prophylaxe HPV-induzierter Anogenitalneoplasien beteiligt sind. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die HPV-Impfung gegen die karzinogenen Typen HPV 16 und 18 bei Mädchen von 12–17 Jahren. Die S3-Leitlinie soll helfen, die Impfpflicht umzusetzen und eine möglichst hohe Durchimpfungsrate zu erreichen.

Testverfahren zum Nachweis von HPV

Der Standard zur HPV-Detektion im Abstrich ist der Nachweis viraler DNA. Standardisierte Methoden sind die PCR und der Hybrid-Capture-2-(HC2-) Test. Es hat sich gezeigt, dass eine HPV-Impfung keinen Einfluss auf eine bestehende Infektion hat. Daraus könnte man schließen, dass einer HPV-Impfung ein Test vorausgehen sollte. Dies wird aus folgenden Gründen nicht empfohlen:

- 1) Persistierende HPV-Infektionen sind überwiegend Einzelinfektionen, so dass in den meisten Fällen ein Schutz gegen weitere Impfstofftypen gegeben ist.
- 2) Ein negativer DNA-Test schließt nicht aus, dass eine Frau schon vorher HPV-infiziert war. Die überwundene Infektion bietet keinen sicheren Schutz vor Re-Infektion, die Impfung schon.
- 3) Etwa die Hälfte der HPV-infizierten Frauen serokonvertiert und es bilden sich Antikörper (AK) gegen HPV. Diese AK-Titer sind in den meisten Fällen niedriger als nach erfolgter HPV-Impfung.
- 4) Gegenwärtig ist kein validiertes HPV-Testsystem verfügbar, das einen spezifischen Nachweis impfrelevanter HPV-Typen zu vertretbaren Kosten ermöglicht.
- 5) Eine umfassende HPV-Testung in der Altersgruppe ab 18 Jahren würde zahlreiche passagere Infektionen ohne klinische Bedeutung identifizieren, was zu einer Verunsicherung von Frauen und Ärzten führen würde.
- 6) Gegenwärtig ist kein Testsystem zum serologischen Nachweis der typspezifischen Immunantwort auf die HPV-Impfstofftypen vorhanden.

kurzgefasst

Ein HPV-Test zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung ist gegenwärtig nicht indiziert, da geeignete Testsysteme fehlen und der Test nur mangelnde praktische Konsequenzen hat. Die HPV-Testung ist eine wesentlich Ergänzung der zytologischen Untersuchung für die Prävention des Zervixkarzinoms (S2K-LL der DGGG [3]).

HPV-Impfstoffe

Bisher gibt es zwei Präparate als prophylaktische Impfstoffe zur Verhinderung von HPV-Infektionen. Beide basieren auf „virus-like-particles“ (VLPs), also leeren Viruskapseln ohne virale DNA. Diese VLPs sind nicht infektiös, können

Gynäkologie

Schlüsselwörter

- Prophylaktische HPV-Impfung
- S3-Leitlinie
- Kurzfassung
- HPV-Management Forum

Keywords

- vaccination
- German evidence-based medicine guideline
- short-version
- HPV-Management Forum

eingereicht 30. 9. 2009
akzeptiert 19.2.2010

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0030-1253704
Dtsch Med Wochenschr 2010;
135: 1083–1086 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. G. Gross
Universitätsklinik und Poliklinik
für Dermatologie und
Venerologie
Universitätsklinikum Rostock
Strempelstraße 13
18057 Rostock
Tel. 0381/4949701
Fax 0381/4949702
eMail
gerd.gross@med.uni-rostock.de

aber das Immunsystem zur Bildung spezifischer Antikörper stimulieren.

Den in Deutschland seit Oktober 2006 von Sanofi Pasteur MSD vertriebenen Impfstoff Gardasil® hat Merck & Co., Inc. entwickelt [6]. Dieser Impfstoff ist wirksam gegen die Niedrigrisiko-HPV-Typen 6 und 11 und gegen die Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 [6]. Einen bivalenten Impfstoff zur Prävention von HPV 16 und 18 mit der Bezeichnung Cervarix® hat die Firma GlaxoSmithKline entwickelt [7]. Das Präparat ist für die Prävention von HPV-16- und -18-induzierten Krebsvorstufen und zur Prävention des Zervixkarzinoms entwickelt worden. Eine Zulassung seitens der EMEA für die Staaten in der EU besteht seit September 2007.

Primärprävention des Zervixkarzinoms durch die HPV-Impfung

In Deutschland erkranken jährlich etwa 6500 Frauen neu an Gebärmutterhalskrebs [15]. Mehr als 95% aller Zervixkarzinome sind HPV-positiv, wobei HPV 16 bei 50–60% und HPV 18 bei 10–20% der Karzinome nachweisbar sind [19,30]. Der erste Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr, ein zweiter nach dem 60. Lebensjahr. 2004 wurden in Deutschland 1660 Todesfälle auf diese Erkrankung zurückgeführt [27].

Die Wirksamkeit der Impfung hinsichtlich der Verhinderung der HPV-16/18-positiven Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs (CIN) ist bei vor der Impfung HPV-16/18-negativen Frauen belegt. 9 Studien erfüllten die Einschlusskriterien der Leitlinie: 7 randomisierte kontrollierte klinische Studien [10,11,13,17,18,20,28] und 2 Nachbeobachtungsstudien [14,29]. Alle 9 Studien haben eine hohe methodische Qualität (Evidenzgrad A2; Evidenzniveau 1). Die Impfung hat das Potential, mehr als 70% der CIN-Fälle zu verhindern. Das Sicherheitsprofil ist sehr gut (Evidenzniveau 1).

Die Dauer des Impfschutzes für eine 100%-ige Effektivität beträgt laut der S3-Leitlinie mindestens 5 Jahre (Datenlage zum Zeitpunkt der Leitlinien-Veröffentlichung). Für einen längeren Zeitraum lagen zum Zeitpunkt der Leitlinien-Veröffentlichung noch keine Daten vor. Die Probandinnen aus den initialen Effektivitätsstudien werden zur Bestimmung der Impfschutzdauer weiter beobachtet, um die Dauer des Impfschutzes festzustellen.

Die HPV-Impfung wird in einem 3-Dosen-Schema innerhalb von 6–12 Monaten appliziert. Die S3-Leitlinie empfiehlt, die HPV-Impfung im Alter von 9–16 Jahren durchzuführen. Sie sollte möglichst vor dem ersten Sexualkontakt vollständig abgeschlossen sein. Für einen frühen Beginn der Impfung sprechen:

- ▶ geringeres Risiko einer bereits erfolgten HPV-Exposition
- ▶ höhere Immunogenität bei Jüngeren bei vergleichbarer Sicherheit und Verträglichkeit
- ▶ die Erreichbarkeit der Zielgruppe (Impfschemakompatibilität)

Mädchen und Frauen über 17 Jahren sollten mit dem Arzt in einem Gespräch die Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung diskutieren und auf dieser Basis eine Entscheidung treffen. Mit steigendem Alter, der Anzahl der Partner und deren Sexualverhalten erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer bestehenden oder abgelaufenen HPV-Infektion. Damit verringert sich der erwartete Nutzen der Impfung. Eine eindeutige und allgemeine Empfehlung kann

für diese Gruppe nicht gegeben werden. Zur Behandlung einer bereits bestehenden CIN ist eine HPV-Impfung nutzlos.

Primärprävention anderer HPV-assoziiertes anogenitaler Läsionen mit hohem Risiko

HPV-assoziierte präinvasive Neoplasien des unteren Anogenitaltrakts sind wesentlich seltener als solche der Cervix uteri und können in absteigender Häufigkeit bei der Frau die Vulva (VIN), und die Vagina (VaIN) und häufiger den Analkanal (AIN) befallen. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Impfung gegenüber VIN/VaIN erfüllten 2 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie [11,16], wobei eine Studie die andere mit einschließt. Somit ergibt sich für die VIN/VaIN ein Evidenzniveau 2. Das verminderte Auftreten von VaIN/VIN wurde bislang nur in den Studien mit dem tetravalenten Impfstoff als Endpunkt gezeigt. In diesen kommt es zu einer signifikanten Verminderung des Auftretens von VaIN/VIN-Läsionen. Die Impfung hat das Potential, rund 40% der invasiven Vaginal- und Vulvakarzinome zu verhindern [21].

Primärprävention von Genitalwarzen bei Mädchen und jungen Frauen

Niedrigrisikotypen wie HPV 6 und 11 verursachen Genitalwarzen (Condylomata acuminata). Dies ist die weltweit häufigste virale sexuell übertragene Krankheit. Experten schätzen, dass in Deutschland rund 1% aller Personen zwischen 15 und 49 Jahren davon betroffen sind. Genitalwarzen sind benigne, können aber körperlich und psychisch sehr beeinträchtigen. Zur Wirksamkeit der Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff erfüllten 3 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie [11,28,29]. Dabei handelt es sich um 2 Initial- [11,28] und eine Nachbeobachtungsstudie [29], die einen Teil der Studienpopulation der Vorgängerstudie umfasst. Alle 3 Studien wurden mit einem Evidenzgrad A2 bewertet (Evidenzniveau 1). Zur Wirksamkeit der tetravalenten Impfung zur Verhinderung von Genitalwarzen bei Mädchen und jungen Frauen liegen somit ausreichende Daten vor. Trotz fehlender klinischer Studien bei Mädchen von 9–16 Jahren ist aufgrund überzeugender immunologischer Daten eine Impfung dieser Altersgruppe zum Schutz vor Condylomata acuminata dringend zu empfehlen.

Primärprävention anderer HPV-assoziiertes Läsionen

Zur Wirksamkeit der Impfung gegen HPV-6, -11-, -16-, -18-assoziiertes Läsionen wie Larynxpapillomatosen, Kopf-Hals-Tumoren, Penis- und Analkarzinome liegen keine Belege vor. Diese Fragestellungen wurden bislang in Studien nicht untersucht. Es ist aber davon auszugehen, dass diese anderen Läsionen, welche durch vom Impfstoff abgedeckte HPV-Typen verursacht werden, ebenfalls durch die Impfung verhindert werden können. Dieser Effekt wird sich erst viele Jahre nach Einführung der Impfung nachweisen lassen. Analkarzinome und die Vorläuferläsionen (AIN) sind ein besonderes klinisches Problem bei HIV-infizierten Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten. Angesichts der Häufigkeit von AIN bei diesen Patienten sollte die Wirksamkeit der prophylaktischen HPV-Vakzine in geeigneten klinischen Studien untersucht werden.

kurzgefasst

Die Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 verursachen etwa 70% aller Gebärmutterhalskrebsfälle in Europa. Außerdem sind sie verantwortlich für 80% aller HPV-bedingten Vulva- und Vaginalkarzinome und für 70% aller HPV-bedingten präkanzerösen Läsionen der Vulva und der Vagina. Die Niedrigrisiko-HPV-Typen 6 und 11 verursachen mehr als 90% aller Warzen im Genital- und Analbereich (Condylomata acuminata). Die HPV-Impfung kann in Europa in Zukunft bis zu 70% aller Zervixkarzinome verhindern.

Gegenanzeigen

Die Impfung wird intramuskulär verabreicht, wobei 3 Dosen à 0,5 ml Impfstoff vollständig injiziert werden. Die Menge an Antigenen in beiden Impfstoffen (tetravalenter und bivalenter Impfstoff) ist vergleichbar. Die Verabreichung einer höheren Dosis erzielte keine grundlegende Verbesserung der Immunantwort [9]. Beide Impfstoffe werden in jeweils drei Dosen verabreicht. Nach initialer Impfdosis nach etwa einem Monat (Cervarix®) bzw. einem oder zwei Monaten (Gardasil®) sowie nach sechs Monaten wird der Impfzyklus vervollständigt. Auf jeden Fall sollte die zweite Dosis zwischen dem zweiten und sechsten Monat und die dritte innerhalb eines Jahres verabreicht werden. Spezifische Gegenanzeigen gegen eine HPV-Impfung gibt es laut den Zulassungsunterlagen für beide Impfstoffe in Deutschland nicht [25,12]. Die Impfung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da noch keine ausreichenden Daten vorliegen, die Unbedenklichkeit belegen. Stillenden Frauen können die HPV-Impfstoffe verabreicht werden.

Sekundärprävention des Zervixkarzinoms

Die HPV-Impfung ist hochwirksam. Die jährliche Krebsfrüherkennungsuntersuchung bleibt aber unverändert wichtig, da die HPV-Impfstoffe nicht alle HPV-Typen abdecken. Mit Hilfe der Untersuchungen müssen Krebsvorstufen erkannt werden, die von anderen als den durch die Impfung abgedeckten HPV-Typen verursacht werden. Eine aktuelle, in der S3-Leitlinie noch nicht berücksichtigte Umfrage in Deutschland, Dänemark, Frankreich, Portugal, Spanien und Schweden berichtet, dass Frauen nach Einführung der HPV-Impfung weiterhin an den Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen oder dies möglicherweise sogar häufiger als vor der Einführung der Impfung tun [23]. 81% der Mütter von Töchtern im Alter von 9 – 17 Jahren, die die Impfung kannten, gingen mindestens alle 3 Jahre zur Früherkennungsuntersuchung – verglichen mit 70% der Mütter, die die Impfung nicht kannten. Grund dafür scheint zu sein, dass Frauen sich intensiver mit dem Thema Prävention des Gebärmutterhalskrebses befassen.

kurzgefasst

Die Kombination von Primärprävention mittels der HPV-Impfung und Sekundärprävention mittels Krebsvorsorge ist die beste Strategie gegen Gebärmutterhalskrebs.

Sicherheitsprofil der HPV-Impfung

Sieben Studien, die die Einschlusskriterien der Leitlinie erfüllten, erfassten die Rate der unerwünschten Wirkungen der HPV-Impfung [10, 11, 13, 14, 17, 20, 28]. Die US-amerikanische Arz-

neimittel- und Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration), die CDCs (Centers for Disease Control) und die deutsche Bundesregierung haben das günstige Sicherheitsprofil bestätigt [2, 5]. Die CDCs publizierten ihre Einschätzung im August 2009 im Journal of the American Medical Association [26]. Hintergrund ist, dass die Meldung einer Erkrankung nach einer Impfung einen zeitlichen aber keinen kausalen Zusammenhang bedeutet. Nach jedem medizinischen Eingriff – auch nach einer Impfung – können zufällig auftretende Erkrankungen beobachtet werden, die in der Zielpopulation normalerweise vorkommen. Nur durch eine kontinuierliche Evaluierung kann beurteilt werden, ob das Ereignis durch die Impfung verursacht wurde oder nur zufällig nach der Impfung aufgetreten ist. Die Autoren des Beitrages kommen zu dem Schluss, dass die meisten gemeldeten unerwünschten Ereignisse mit den vor der Zulassung gewonnenen Daten sowie mit der bei der Anwendung anderer Impfstoffe beobachteten Häufigkeit übereinstimmen.

In den bisher durchgeführten Studien brachen nur sehr wenige Probandinnen (0,2%) die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Anzahl der Abbrüche war vergleichbar zwischen Verum- und Placeboarm. Schwerwiegende Nebenreaktionen durch die Impfstoffe sind nicht beobachtet worden.

Lokale Reaktionen an der Einstichstelle waren Schmerz, Rötung und Schwellung (> 10% der Probandinnen), Juckreiz und Einblutungen waren bei 1–10% der Probandinnen zu beobachten. Systemische Nebenreaktionen waren Fieber, Kopfschmerz und Übelkeit. Eine Körpertemperatur über 37,8°C war bei etwa 10% und über 38,9°C bei ca. 1% der Probandinnen messbar.

Geplante Aktualisierung der S3-Leitlinie mit aktuellen Daten zur HPV-Impfung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) hat Mitte August 2009 ihre Empfehlung für eine HPV-Impfung aller Mädchen im Alter von 12–17 Jahre nach Berücksichtigung aktueller Studien erneut bestätigt [24]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Berufsverband der Frauenärzte empfehlen die Impfung gegen die Hochrisiko-HPV 16 und 18 nachdrücklich [4]. Eine Empfehlung der Impfung zur Vorbeugung von Genitalwarzen wird von der STIKO nach wie vor nicht ausgesprochen.

Eine nach dem Erscheinen der S3-Leitlinie publizierte Beobachtungsstudie aus Australien belegt eindeutig den hohen Nutzen der Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff gegen Genitalwarzen. Sie wurde auf der 25. Internationalen Papillomavirus-Konferenz im Mai 2009 in Malmö (Schweden) vorgestellt. In der Studie wurde der Anteil diagnostizierter Genitalwarzen mit der Gesamtzahl der Diagnosen sexuell übertragbarer Erkrankungen im „Melbourne Sexual Health Centre“ vor und nach der Einführung eines umfassenden Impfprogramms mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff verglichen. Ein Jahr nach Einführung des Impfprogramms ging dieser Anteil um 48% bei Frauen unter 28 Jahren zurück. In der Studienregion liegt die Impfquote bei der Zielgruppe inzwischen bei 65–75% [8]. Diese wichtigen Effekte aus Beobachtungen in der Praxis, neue Ergebnisse der Phase-III-Studien mit dem bivalenten Impfstoff sowie die aktuellsten Daten zur Sicherheit der HPV-Impfstoffe, 3 Jahre nach Zulassung, sind Anlass für das HPV-Management Forum, ein aktuelle Aktualisierung der S3-Leitlinie vorzunehmen.

Konsequenz für Klinik und Praxis

Die beste Strategie gegen Gebärmutterhalskrebs ist die Kombination aus Primärprävention mittels HPV-Impfung und Sekundärprävention über Krebsvorsorge.

Die Leitlinie empfiehlt den frühen Beginn der prophylaktischen HPV-Impfung von Mädchen im Altersbereich von 9–16 Jahren. Ein HPV-Test zur Entscheidungsfindung ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht indiziert, da geeignete Testsysteme fehlen und der Test nur mangelnde praktische Konsequenzen hat. Die Impfung wird auch 3 Jahre nach Zulassung von der STIKO und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe als wirksam und sicher eingestuft.

Bei hoher Impfquote wird der große Nutzen der Impfung eindeutig belegt. Der in Australien erzielte Rückgang von Genitalwarzen, ein Jahr nach der Einführung des Impfprogramms um 48% bei Frauen unter 28 Jahren wurde bei einer Impfquote von 65–70% erreicht.

Das HPV-Management Forum ist eine Arbeitsgemeinschaft der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. und setzt sich aus den Autoren dieses Beitrags sowie aus den Mitgliedern der erweiterten Konsensgruppe zusammen: N. Becker (Heidelberg), N. H. Brockmeyer (Bochum), H. Grundhewer (Berlin), J. P. Klußmann (Köln), N. Winter-Koch (Bobingen), I. Kopp (Marburg), P. Wutzler (Jena).

Autorenerklärung: Finanziert hat die Leitlinienerstellung die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). Eine inhaltliche Beeinflussung fand nicht statt.

GG, LG, HI, AMK, HP, KUP, PS haben Honorare der Firmen GlaxoSmithKline und Sanofi Pasteur MSD erhalten. PH hat Honorare mehrerer Firmen erhalten, die im Bereich HPV, Zervixkarzinom, Molekulardiagnostik, Zytologie und Vakzine tätig sind. AS und SS erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Institutsangaben

- 1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Rostock
- 2 Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
- 3 Medizinische Hochschule Hannover
- 4 MVZ für Zytologie und Molekularbiologie, Frankfurt am Main
- 5 Klinik für Gynäkologie mit Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie, Campus Benjamin Franklin
- 6 Frauenklinik, Klinikum der Stadt Wolfsburg
- 7 Institut für Virologie, Klinikum der Universität zu Köln (AöR), Köln
- 8 Urologische Klinik, Klinikum Memmingen
- 9 Klinik für Gynäkologie mit Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie, Campus Benjamin Franklin
- 10 Institut für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Literatur

- 1 Arbeitsgruppe HPV-Management-Forum der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. S3-Leitlinie der Arbeitsgruppe HPV-Management-Forum der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 2008; 17: 128–171
- 2 Centers for Disease Control <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm> (Stand: 06. August 2009)
- 3 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion 2008 und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. *AWMF, 015/027: 1–63*

- 4 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Stellungnahme zur HPV-Impfung: http://www.dggg.de/_download/unprotected/dggg_hpv_stm.pdf (Stand 18. August 2009)
- 5 Deutscher Bundestag. Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage von [...] Bündnis90/Die Grünen, 16/9302, 13.06.2008 http://www.bundestag.de/presse/hib/2008_06/2008_173/11.html (Stand: 06. August 2009)
- 6 European Medicines Agency. Gardasil, European Public Assessment Report, EPARs for authorised medicinal products for human use 2006, Revision 4, Published 07/09/07 URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm> (Stand: 3.8.2009)
- 7 European Medicines Agency. Cervarix, European Public Assessment Report, EPARs for authorised medicinal products for human use 2007, Published 03/10/2007 URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm> (Stand: 3.8.2009)
- 8 Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC et al. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 499–502
- 9 Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine* 2004; 22: 2943–52
- 10 FUTURE II STUDY GROUP. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927
- 11 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–1943
- 12 GlaxoSmithKline. Fachinformation Cervarix, September 2007 URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep> (Stand: 03.08.2009)
- 13 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–1765
- 14 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: followup from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–1255
- 15 Jahn I, Eberle A, Niehues C et al. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gebärmuttererkrankungen. Heft 37. Robert Koch-Institut, 2007
- 16 Joura EA, 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 vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–1702
- 17 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645–1651
- 18 Mao C, Koutsky LA, Ault KA et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18–27
- 19 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–527
- 20 Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–2170
- 21 Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030–3044
- 22 Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24: S11–S25
- 23 Perrin M, Melinand C, Darras A. Survey of European women's intention to undergo cervical smear testing. 25th International Papillomavirus Conference (IPVC). Malmö, Sweden, May 8–14, 2009
- 24 Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2009; 32: 319–338
- 25 Sanofi Pasteur MSD. Fachinformation Gardasil, August 2007 URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep> (Stand: 03.08.2009)
- 26 Slade BA et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant. *Vaccine JAMA* 2009; 302: 750–757
- 27 Statistisches Bundesamt. *Gesundheitswesen, Todesursachen in Deutschland 2004. Fachserie 12 / Reihe 4, Statistisches Bundesamt, 2005*
- 28 Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271–278
- 29 Villa LL, Costa RL, 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: 1459–1466
- 30 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–19