



HPV IMPFUNG

Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Fragestellung	4
2.1	Wirksamkeit der HPV Impfung	4
2.2	Zielgruppe für die präventive HPV Impfung	4
2.3	HPV Impfung	4
2.4	Alternativen	4
2.5	Auswirkungen auf bestehende Krebsvorsorgeprogramme	4
3	Kurzbericht	5
4	Zusammenfassung	6
4.1	Wirksamkeit der HPV Impfung	6
4.2	Zielgruppe für die präventive HPV Impfung	7
4.3	HPV Impfung	8
4.4	Alternativen	9
4.5	Auswirkungen auf bestehende Krebsvorsorgeprogramme	9
4.6	Kosten	9
4.7	Gesundheitsökonomische Modelle	10
5	Cervixcarcinom und HPV	11
5.1	Rauchen und HPV	12
5.2	Übertragung	12
5.3	HPV-Diagnostik	13
5.3.1	HPV-PCR	13
5.3.2	Hybrid Capture 2 Test	13
5.3.3	Serologischer Nachweis von spezifischen Antikörpern	13
5.4	Dysplasie (CIN)	13

6	Gardasil (ATC Code J07BM01)	15
6.1	Anwendungsgebiet.....	15
6.2	Impfalter	15
6.3	Dauer der Immunisierung.....	15
7	Klinische Studien	16
7.1	Primäre Endpunkte	16
7.2	Prophylaktische Wirksamkeit	16
	Per-Protocol-Efficacy	16
	Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte CIN/ AIS	17
	Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte Läsionen der Vulva und Vagina	17
	Wirksamkeit gegen persistierende HPV 16/18 Infektionen	17
	Auffälliger PAP und HPV negativ	17
7.3	Therapeutische Wirksamkeit.....	18
	Intention-To-Treat Efficacy.....	18
	Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte CIN/ AIS	18
	Wirksamkeit gegen HPV 16, 18 assoziierte CIN/ AIS	18
	Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte VIN 2/3 or VaIN 2/3.....	18
	Seropositiv und PCR positiv.....	18
	Seronegativ und PCR positiv	19
8	Referenzen	20

2 Fragestellung

2.1 Wirksamkeit der HPV Impfung

- Outcome Parameter
- Alter der Studienteilnehmer
- Beobachtungszeitraum
- Wieviele Cervixcarcinome können verhindert werden
- Wieviele Cervixdysplasien können verhindert werden
- Wieviele Condylome können verhindert werden

2.2 Zielgruppe für die präventive HPV Impfung

- Impfalter
- Wer soll geimpft werden
- Übertragungswege von humanen Papilloma Viren
- HPV Typisierung vor Impfung

2.3 HPV Impfung

- Ansprechrate
- Dauer der Immunität
- In welchen Abständen ist eine Auffrischungsimpfung notwendig
- Nebenwirkungen

2.4 Alternativen

Vergleich der HPV Impfung mit anderen Maßnahmen

2.5 Auswirkungen auf bestehende Krebsvorsorgeprogramme

- Kann bei geimpften Frauen auf den jährlichen PAP Abstrich verzichtet werden
- Können die Abstände der PAP Untersuchung verlängert werden
- Kann bei geimpften Frauen auf den HPV Test bei PAP III verzichtet werden

3 Kurzbericht

Gardasil® ist der erste in Europa zugelassene Impfstoff gegen Humane Papillom Viren der Typen 16 und 18, die ungefähr 70% aller Zervixkarzinome verursachen und gegen die HPV-Typen 6 und 11, die annähernd 90% aller Genitalwarzen verursachen. Die Wirksamkeit von Gardasil wurde an erwachsenen Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren untersucht, bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren gibt es nur Daten zur Immunogenität, die Wirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht. Gardasil ist in Europa für Frauen zwischen 16 und 26 Jahren und Kinder und Jugendlichen beiderlei Geschlechts ab 9 Jahren zugelassen.

Nach dreimaliger Immunisierung ist für 16 bis 26 jährige Frauen, die zuvor nicht mit einem HPV Impftyp infiziert waren, innerhalb des medianen Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren eine Wirksamkeit von 100% für das Auftreten von HPV 16 und 18 assoziierten mittel bis hochgradigen Dysplasien der Cervix und von HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierten hochgradige Läsionen der Vulva belegt. Die cervikalen und vulvären intraepithelialen Neoplasien gelten als Surrogatparameter für das Cervix- und Vulvacarcinom. HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte Genitalwarzen werden ebenfalls vollständig verhindert.

Die Wirksamkeit der HPV Impfung in der generellen Studienpopulation ohne Berücksichtigung des HPV-Status, entsprechend der typischen weiblichen Bevölkerung dieser Altersgruppe, ist mit 39% für HPV 16, 18 assoziierte mittel bis hochgradige Dysplasien der Cervix und mit 70% für Läsionen der Vulva und Vagina deutlich geringer.

Die Impfung schützt ausschließlich vor den durch diese HPV Typen verursachten Tumoren. Wenn bereits vor der Impfung eine Infektion mit einem der HPV Impftypen stattgefunden hat, sind Frauen durch die Impfung nicht geschützt, das unterstreicht die Wichtigkeit des Impfzeitpunktes, nämlich vor einer möglichen Exposition gegenüber HPV. Die Impfung erscheint daher in erster Linie für Mädchen und Frauen vor dem ersten sexuellen Kontakt sinnvoll.

Eine zusätzliche Immunisierung von Buben führt nach derzeitigen Erkenntnissen nur zu geringfügig besseren Effekten verbunden mit verhältnismäßig hohen Kosten. Die vollständige Immunisierung kostet in Österreich zurzeit € 624, in Deutschland € 465, in den USA € 275.

Die Impfung schützt nicht vor den weniger häufigen HPV Hochrisiko Typen (andere als 16 und 18), daher behält das Cervixscreening seine Wichtigkeit in der Erkennung von präkanzerösen Läsionen. Daten zu Dauer der Immunisierung, zu einem möglichen Serotypen Replacement sowie Langzeitstudien zum klinischen Nutzen in der Zielgruppe fehlen.

Autorin: Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH

4 Zusammenfassung

Im September 2006 hat EMEA (European Medicines Agency) den Impfstoff Gardasil¹ zugelassen. Ein weiterer Impfstoff Cervarix² ist in Zulassung. Beide Impfstoffe enthalten die beiden wichtigsten onkogenen HPV Typen, 16 und 18, Gardasil® enthält zusätzlich die Typen 6 und 11 und ist zur Prävention des Zervixkarzinoms, präkanzeröser Läsionen und Genitalwarzen, verursacht durch Humane Papillomavirus (HPV) Typen 6, 11, 16 und 18 zugelassen.

Gardasil ist ein rekombinanter quadrivalenter Impfstoff, effektiv gegen die HPV-Typen 16 und 18, die ungefähr 70% aller Zervixkarzinome verursachen und gegen die HPV-Typen 6 und 11, die annähernd 90% aller Genitalwarzen verursachen.

4.1 Wirksamkeit der HPV Impfung

Der Beurteilung der Wirksamkeit liegen die Informationen zugrunde, die von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) als Grundlage der Zulassung angegeben werden. 12 klinische Studien wurden im Zulassungsprozess bei EMA vorgelegt.

Die Wirksamkeit der HPV Impfung bei HPV naiven Frauen nach 3 Impfungen im Alter von 16 bis 26 Jahren (per protocol efficacy) liegt für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte cervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) jeglichen Schweregrades bzw. Adenocarcinoma in situ bei 95 %, für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte CIN 3, die unmittelbare Vorstufe des invasiven Zervixkarzinoms bzw. Adenocarcinoma in situ bei 100%.

Die Wirksamkeit der HPV Impfung bei HPV naiven Frauen nach 3 Impfungen im Alter von 16 bis 26 Jahren liegt für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte hochgradige Läsionen der Vulva (VIN 2/3) bei 100 %, Die Wirksamkeit gegen hochgradige Läsionen der Vagina (VaIN 2/3) erreichte keine statistische Signifikanz.

Die Wirksamkeit der HPV Impfung bei HPV naiven Frauen nach 3 Impfungen im Alter von 16 bis 26 Jahren liegt für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte Genitalwarzen bei 100%. Die Wirksamkeit der HPV Impfung in der generellen Studienpopulation, bei Frauen ohne Berücksichtigung des entsprechenden HPV-Status an Tag 1, die mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten, im Alter von 16 bis 26 Jahren, liegt für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte cervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) jeglichen Schweregrades bzw. Adenocarcinoma in situ bei 46%, für HPV 16, 18 assoziierte CIN 2/3 or AIS 39%.

27% der Frauen waren zu Studienbeginn entweder seropositiv oder PCR positiv gegen einen HPV Impftyp, die Prävalenz von HPV-Infektionen und -Erkrankungen in dieser Gruppe entsprechen annähernd der Prävalenz in der weiblichen Gesamtbevölkerung. Bei Frauen, die am Tag 1 bereits mit den entsprechenden

Impfstoff-HPV-Typen infiziert waren, wurde keine Wirksamkeit des Impfstoffs festgestellt.

Das durchschnittliche Alter der Frauen in den Wirksamkeitsstudien war 20 Jahre, die medianen Beobachtungszeiträume in den Studien mit klinischen Endpunkten liegen zwischen 2 und 3 Jahren.

Durch die Impfung können, wenn alle Frauen, die geimpft werden, HPV negativ sind 70% der Cervixcarcinome verhindert werden. Die Impfung schützt nur gegen zwei der highrisk HPV Typen, die für 70% der Cervixcarcinome verantwortlich sind, gegen die übrigen 30% gibt es keinen Schutz, daher behält das Cervixcarcinomscreening seine Wichtigkeit in der Erkennung von präkanzerösen Läsionen.

4.2 Zielgruppe für die präventive HPV Impfung

Die Wirksamkeit von Gardasil wurde an erwachsenen Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren untersucht, die protektive Wirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht. Für Kinder und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren gibt es nur Daten zur Immunogenität. Aus der Vergleichbarkeit der Immunogenität wird abgeleitet, dass die Wirksamkeit von Gardasil auf 9- bis 15-jährige Mädchen übertragbar ist.³ In Europa ist der Impfstoff zugelassen für Kinder und Jugendliche von 9 bis 15 Jahren beiderlei Geschlechts und erwachsene Frauen von 16 bis 26 Jahren, während in den USA die Zulassung auf Mädchen und Frauen zwischen 9 und 26 Jahren beschränkt ist.

Hoch Risiko Humane Papillomaviren verbreiten sich überwiegend durch die sexuelle Aktivität. Frauen sind durch die Impfung nicht geschützt, wenn sie bereits vor der Impfung mit einem der HPV Typen infiziert sind - das unterstreicht die Wichtigkeit des Impfzeitpunktes - nämlich vor einer möglichen Exposition gegenüber HPV, das heißt vor Aufnahme sexueller Aktivität.

Zwischen dem 9. Lebensjahr und der Aufnahme sexueller Aktivität wäre der ideale Impfzeitpunkt, da eine bereits stattgefunden HPV-Infektion mit Hoch Risiko HPV Typen selten oder kaum vorliegt.

Das Beraterkomitee (Advisory Committee on Immunization Practices ACIP)⁴ empfiehlt die Immunisierung gegen HPV in erster Linie für 11 bis 12 jährige Mädchen, sie kann aber ab dem 9. Lebensjahr erfolgen und eine Catch up Impfung für 13 bis 26 jährige, idealerweise vor einer potentiellen HPV Exposition durch Sexualkontakt.

Eine zusätzliche Immunisierung von Buben führt nach derzeitigen Erkenntnissen nur zu geringfügig besseren Effekten verbunden mit verhältnismäßig hohen Kosten.

Würden nur erwachsene Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren geimpft werden ohne Vorkenntnis des HPV - Status, unter der Voraussetzung, dass die HPV Infektionsrate

der Studienpopulation der österreichischen vergleichbar ist, beträgt die prophylaktische Wirksamkeit für die Verhinderung der Vorstufen des für HPV 16, 18 assoziierten Cervixcarcinoms (CIN 2/3/AIS) 39%. In diesem Szenario ließen sich von 100 Cervixcarcinomen durch die alleinige Impfung ohne Screening nur 28 verhindern. Unter der Voraussetzung, dass keine HPV Infektion mit HPV Typ 16 oder 18 vor der Impfung vorliegt, wie in der per protocol Analyse der Studien, ließen sich durch die alleinige Impfung ohne Screening 70 von 100 Cervixcarcinomen verhindern.

Eine Testung mittels Hybrid Capture 2 Test vor der Impfung ist keine Option. Die HPV-HR DNA Testung ist eine qualitative Untersuchung auf low risk oder high risk – Typengruppe, eine Identifikation des exakten HPV-Typs ist nicht möglich. Ein positives high risk Testergebnis würde keine Gewißheit bringen, dass eine Infektion mit den HPV Impftypen stattgefunden hat. Im Falle einer Infektion mit anderen HR HPV Typen als 16 oder 18 wäre eine Impfung trotz positivem Ergebnis indiziert.

4.3 HPV Impfung

Für HPV-Impfstoffe kann bisher keine schützende Mindest-Antikörperkonzentration festgelegt werden.⁵ Insgesamt betragen die Serokonversionsraten 1 Monat nach der 3. Impfdosis über alle untersuchten Altersgruppen der Gardasil-Gruppe 99,9 % für anti-HPV 6; 99,8 % für anti-HPV 11; 99,8 % für anti-HPV 16 und 99,6 % für anti-HPV 18. Nach weiteren 30 Monaten betragen die Serokonversionsraten für Typ 16, 11, 6 über 90%, für Typ 18 76%.⁶ Die mittleren Antikörpertiter nehmen bis Monat 24 ab und bleiben dann mindestens weitere 12 Monate auf stabilem Niveau.

Die Dauer des Antikörperschutzes ist unbekannt. In den Studien wurden Frauen 35 Monate beobachtet, jenseits dieses Zeitraumes gibt es keine Erkenntnisse. Ob eine Auffrischungsimpfung erforderlich ist, kann derzeit nicht gesagt werden.

Weitere Studien sind notwendig, um die Dauer des Impfschutzes hinaus zu ermitteln und zu klären, ob bzw. wann Auffrischungsimpfungen erforderlich sind.

Ungeklärt ist bisher die Frage eines möglichen Serotypen Replacements, es zeigt sich, dass die Erkrankungsinzidenz von nicht in der Impfung enthaltenen HPV Typen um 5,5% häufiger in der Impfgruppe auftritt als in der Placebogruppe. Diesbezüglich ist eine Überwachung im Rahmen eines Risiko Management Plans vorgesehen.⁷

Nebenwirkungen des Impfstoffes Gardasil betreffen Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Schmerz in 83% gegenüber Placebo in 73%, Rötung und Juckreiz. Systemische Nebenwirkungen betreffen Bronchospasmus, Urticaria und unspezifische Arthritis.

4.4 Alternativen

Ein direkter Vergleich der HPV Impfung mit anderen Methoden wie der Verwendung von Kondomen existiert nicht, in den Studien wurde die Impfung gegen Placebo verglichen. Kondome schützen vor sexuell übertragbaren Erkrankungen, die über die Samenflüssigkeit übertragen werden. Kondome sind nach derzeitigem Kenntnisstand nicht HPV-Viren durchlässig. Neben der sexuellen Übertragung der HPV Infektionen wird auch die Übertragung durch Hautkontakt diskutiert. Kondome schützen nicht so umfassend vor HPV Infektionen wie etwa vor Gonorrhoe oder Chlamydien.

Eine Meta Analyse⁸ von 20 Studien aus dem Jahr 2002 konnte keine Effektivität von Kondomen zur Protektion von HPV Infektionen nachweisen. Die Daten stammen allerdings zumeist aus Querschnittsuntersuchungen. In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie⁹ senkte die ständige Anwendung männlicher Kondome unter erstmals sexuell aktiven Frauen das Risiko von cervikalen und vulvovaginalen HPV Infektionen.

4.5 Auswirkungen auf bestehende Krebsvorsorgeprogramme

Der Impfstoff schützt nicht vor bereits bestehenden HPV-Infektionen und auch nicht vor den nicht im Impfstoff enthaltenen Typen, daher ist das Screening zur Früherkennung eines Zervixkarzinoms weiterhin essentiell, auf den PAP Abstrich kann daher nicht verzichtet werden. Die empfohlenen Intervalle zwischen den PAP Abstrichen differieren, internationalen Empfehlungen entsprechend sollte der Papanicolaou-Test alle drei Jahre erfolgen, nach zwei bis drei initialen Untersuchungen in einem Abstand von einem Jahr mit unauffälligem Ergebnis. In der VU Neu¹⁰ ist das empfohlene Screeningintervall bis zum 40. Lebensjahr alle 3 Jahre, danach alle 2 Jahre. Eine Ausdehnung der Intervalle zwischen den empfohlenen Intervallen ist derzeit rational nicht begründbar.

Im Falle eines PAP III trotz Impfung kann auf den HPV Test im Rahmen der Triage¹¹ nicht verzichtet werden, da weiterhin mittels HPV-HR DNA Test zwischen low risk und high risk Typengruppe unterschieden werden soll, in der high risk Typengruppe werden neben den HPV Typen 16 und 18 weitere 11 potenziell karzinogene HPV Typen erfasst.

4.6 Kosten

Eine Fertigspritze Gardasil kostet €208 in Österreich, €155 in Deutschland.¹² Für die Grundimmunisierung (3 Injektionen) fallen Kosten von €624 an, in den USA kosten drei Injektionen \$360 (€ 275)¹³ deutlich weniger als die Hälfte in Österreich.

4.7 Gesundheitsökonomische Modelle

In allen Modellrechnungen wird auf die unsichere Datenlage verwiesen. Die empfohlenen Strategien sind nur unter den getroffenen Annahmen gültig und betreffen HPV16/18 Impfstoffe. Großen Einfluss auf die Ergebnisse hatten die Annahmen zur Wirksamkeit des Impfstoffes, zur Dauer des Impfschutzes und zur Durchimpfungsrate. Der maximale Nutzen an Lebenserwartung, bei dem gleichzeitig die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr unter 50.000 US\$ liegen, wurde in jenen Präventionsvarianten erreicht, wo zusätzlich zur Impfung von Mädchen im Alter von 12 Jahren das Erstalter für das Zervix-Screening bei 24 bis 25 Jahren liegt und die Screeningfrequenz alle 2 bis 3 Jahre beträgt. Hingegen führte eine Impfung kombiniert mit hoher Screeningfrequenz und niedrigem Erstalter zwar zu geringfügig höherer prognostizierter Reduktion der Inzidenz, jedoch mit enormen Mehrkosten pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr verglichen mit der nächst besten Strategie. Impfung alleine wird im Vergleich zur Kombination mit Screening ebenfalls als nicht kosteneffektiv eingestuft. Eine zusätzliche Immunisierung von Buben führt nach derzeitigen Erkenntnissen nur zu geringfügig besseren Effekten verbunden mit verhältnismäßig hohen Kosten.^{14,15,16,17,18,19,20}

5 Cervixcarcinom und HPV

Humanpathogene Papillomaviren (HPV) sind Verursacher von Malignomen des oberen Nasen-Rachenraums und der Genitalorgane. Man unterscheidet mehr als 100 verschiedene Typen des Papillomvirus, in der Gruppe der humanpathogenen Papillomaviren finden sich ca. 35 HPV-Serotypen, für die eine genitale Infektion beschrieben ist. HPV sind DNA Viren, die mehrschichtiges Plattenepithel infizieren. und bei den infizierten Zellen eine unkontrolliertes tumorartiges Wachstum verursachen. Aufgrund ihrer Assoziation mit der Entstehung von Tumoren wird eine Klassifikation in „high-risk“ und „low-risk“ Typen vorgenommen.²¹

Epidemiologische, pathologische und molekulare Daten haben HPV als überwiegende Ursache des Zervixkarzinoms identifiziert.²² Neuere Daten, unter Verwendung sensitiver Methoden zum HPV Nachweis zeigen, dass über 99,7% der Zervixkarzinome HPV DNA positiv sind.^{23,24} HPV 16 ist für mehr als 50% der in Studien untersuchten Karzinome verantwortlich. Cervixcarcinom wird durch Infektion mit einer Reihe von high risk HPV Typen verursacht. Ungefähr 70 % aller Gebärmutterhalskrebsarten werden von den HPV-Typen 16 und 18 verursacht. Viren der Niederrisikogruppe, vor allem HPV 6 und 11, rufen gutartige anogenitale Kondylome und orale Papillome hervor, etwa 90 % aller Genitalwarzen von den HPV-Typen 6 und 11.

Eine persistierende Infektion der Zervix mit Hochrisiko HPV ist die Voraussetzung für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms.²⁵ Weltweit wird die Prävalenz von genitalen HPV Infektionen bei erwachsenen Frauen auf 326 Millionen geschätzt, dies steht einer jährlichen Inzidenz von ca. 493.000 neuen Fällen von Zervixkarzinomen weltweit gegenüber,²⁶ das Zervixkarzinom ist demnach eine seltene Folge der HPV Infektion.

Der Altersschwerpunkt bei der Erstinfektion mit Hochrisiko HPV liegt zwischen 15 und 25 Jahren. Die Punktprävalenz unter sexuell aktiven jungen Frauen liegt bei 20 bis 25%.²⁷ Bei über 30-jährigen beträgt sie immer noch bis 8 %. Wiederholte Testungen bei Teenagern über einen 3-Jahreszeitraum hat eine kumulative Prävalenz von 44% (95% CI, 40 - 48) ergeben.²⁸ Infektionen mit einem oder mehreren HPV Subtypen sind möglich, die sich im Zeitverlauf auch ändern können.

Zahlen zu den Infektionsraten bei Männern gibt es nicht, Ursache für den Mangel an Zahlenmaterial ist das Nicht-Vorhandensein regulärer Vorsorgeuntersuchungen bei Männern.

Die HPV-Infektion heilt häufig innerhalb von Monaten bis hin zu 18 Monaten ab, die generelle Immunitätslage der Frau spielt hierbei eine wichtige Rolle. Die Regression einer HPV Infektion hängt von Faktoren ab, die bisher nicht bekannt sind.^{29,30,31} Die Chance einer länger als 3 Jahre persistierenden Infektion der Zervix mit Hochrisiko

HPV auf spontane Rückbildung ist gering und erhöht das Risiko der Entwicklung einer high grade squamous intraepithelial lesion.³²

Im Gegensatz zur Erstinfektion liegt der Altersschwerpunkt bei Diagnose eines Zervixkarzinoms bei nicht gescrenten Frauen zwischen 35 und 50 Jahren. Weniger als 0.2% der Zervixkarzinome treten bei Frauen unter 25 Jahren auf. Diese Daten zeigen, dass die Entwicklung der HPV Infektion zum Karzinom langsam verläuft, dies bestätigen auch epidemiologische Langzeitstudien.³³

Das Lebenszeitrisiko eines Zervixkarzinoms bei Infektion mit Hochrisiko HPV variiert innerhalb verschiedener geographischer Regionen zwischen 1 zu 15 bis 1 zu 100.³⁴

5.1 Rauchen und HPV

Die Ergebnisse einer Fall Kontroll Studie³⁵ case-control study zeigen einen synergistischen Effekt zwischen Rauchen, hier vor allem die Dauer des Rauchens, HPV 16 Infektion und HPV 16 Viruslast in der Entwicklung von cervikalen intraepithelialen Neoplasien. Die Persistenz und Progression von Hochrisiko HPV Infektion scheint bei Raucherinnen und Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden, häufiger zu sein.

5.2 Übertragung

Hoch Risiko humane Papillomaviren verbreiten sich durch die sexuelle Aktivität, aber die Möglichkeit einer nicht sexuellen Übertragung bleibt umstritten.³⁶ In einer Studie³⁷ bei 603 Studentinnen der Universität in Washington-Staat zeigte die ständige Anwendung männlicher Kondome mit einem neuen Partner einen nicht signifikanten Trend zugunsten eines Schutzes vor der Infektion, in mehreren Studien^{38,39,40,41,42} konnten Kondome keinen protektiven Effekt zeigen. Auch jeder nicht penetrierende sexuelle Kontakt war bei Frauen, die bisher keinen Geschlechtsverkehr hatten, mit einem gering erhöhten Infektionsrisiko assoziiert, Gründe dafür könnte eine Übertragung durch Hautkontakt sein. Eine Meta Analyse⁴³ von 20 Studien aus dem Jahr 2002 konnte keine Effektivität von Kondomen zur Protektion von HPV Infektionen nachweisen. Die Daten stammen allerdings zumeist aus Querschnittsuntersuchungen. In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie⁴⁴ konnte gezeigt werden, dass die ständige Anwendung männlicher Kondome unter erstmals sexuell aktiven Frauen das Risiko von cervikalen und vulvovaginalen HPV Infektionen senkt.

Eine Studie weist die Übertragung von HPV von HPV-positiven Müttern auf ihre Neugeborenen nach, das zu einer persistenten Infektion bei Kindern führen kann. Die Tatsache, dass die Mutter die Infektionsquelle für das Kind ist, ist durch DNA Sequenzierung bestätigt worden.⁴⁵

5.3 HPV-Diagnostik

Für den Nachweis der Papillomavirus-Infektion in Zervixabstrichen und -biopsien stehen zwei Nachweisverfahren zur Verfügung, die Polymerase Kettenreaktion (PCR) mit Konsensusprimern und ein Sandwich-Hybridisierungsverfahren.

5.3.1 HPV-PCR

Mit Hilfe molekularbiologischer Methoden kann nachgewiesen werden, ob es sich um HPV-DNA und um welchen Typ es sich handelt.

5.3.2 Hybrid Capture 2 Test

Das Standardverfahren zum Nachweis von HPV-HR DNA ist derzeit der Hybrid Capture 2 Test (HC-2, Digene, Gaithersburg, USA). Der HC-2 Test ist standardisiert, gut reproduzierbar und derzeit als einziger Test von der amerikanischen Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) für HPV-HR Bestimmungen zugelassen. Der Nachweis erfolgt qualitativ, eine Identifikation des exakten HPV-Typs ist nicht möglich, sondern es werden "low-risk" (6, 11, 42, 43, 44) und "high-risk" (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) HPV-Genotyp-Gruppen (HR HPV bzw. LR HPV) nachgewiesen.

5.3.3 Serologischer Nachweis von spezifischen Antikörpern

Mittels ELISA-Test⁴⁶ können typenspezifische und großteils auch virusneutralisierende Antikörper nachgewiesen werden.

5.4 Dysplasie (CIN)

Zwischen den einzelnen Graden der CIN besteht kein prinzipieller biologischer Unterschied, da alle direkt invasiv werden können, und zwar mit abnehmender Differenzierung immer häufiger.

Bei histologisch gesicherter CIN 1 oder leichter Dysplasie sind spontane Rückbildungen in 55%^{47,48,49,50,51,52} der Fälle zu erwarten, davon mehr als die Hälfte innerhalb von zwölf Monaten. 11% zeigen eine Progression zu CIN 3.

Bei CIN 2, mäßige Dysplasie, sind Rückbildungen in bis zu 40% der Fälle zu erwarten und eine Persistenz bzw. Progression in circa 60%. 20% zeigen eine Progression zu CIN 3.

Bei CIN 3, schwere Dysplasie des Plattenepithels oder in situ Carcinom, sind spontane Rückbildungen nur in 10–32% der Fälle zu erwarten, 30–75% der Läsionen entwickeln sich ohne Behandlung zu einem invasiven Karzinom.^{53,54,55}

6 Gardasil (ATC Code J07BM01)

6.1 Anwendungsgebiet

Gardasil ist ein Impfstoff aus gereinigten L1-Proteinen für 4 Typen des humanen Papillomvirus (Typen 6, 11, 16 und 18) zur Prävention von hochgradigen Dysplasien der Zervix (CIN¹ 2/3), Zervixkarzinomen, hochgradigen dysplastischen Läsionen der Vulva (VIN² 2/3) sowie von äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch die Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden.⁵⁶

6.2 Impfalter

Die Wirksamkeit von Gardasil wurde an erwachsenen Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren und seine Immunogenität, das heißt die Fähigkeit des Impfstoffs, eine Abwehrreaktion des Immunsystems gegen diese Viren zu bewirken, bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren untersucht. Die protektive Wirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht. Das durchschnittliche Alter der Frauen in den Wirksamkeitsstudien war 20 Jahre.

Gardasil kann ab neun Jahren, sowohl Mädchen als auch Knaben verabreicht werden, in drei Einzeldosen, wobei zwischen der ersten und der zweiten Dosis zwei Monate und zwischen der zweiten und dritten Dosis vier Monate Wartezeit einzuhalten sind. Sollte ein hiervon abweichendes Impfschema erforderlich sein, so ist zwischen der ersten und zweiten Dosis eine Wartezeit von mindestens einem Monat und zwischen der zweiten und dritten Dosis eine Wartezeit von mindestens drei Monaten einzuhalten und alle Dosen sind innerhalb von einem Jahr zu verabreichen.⁵⁷

6.3 Dauer der Immunisierung

Bezüglich der Dauer der Immunisierung kann keine endgültige Aussage getroffen werden. Ob eine Auffrischimpfung erforderlich ist, ist derzeit noch nicht bekannt, die Beobachtungszeiträume der Studien sind zu kurz.

Die medianen Beobachtungszeiträume in den Studien mit klinischen Endpunkten liegen zwischen 1,7 und 3 Jahren.

¹ CIN: cervical intraepithelial neoplasia

² VIN: vulvar intraepithelial neoplasia

7 Klinische Studien

Die folgenden Informationen beruhen auf den Informationen, die von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) als Grundlage der Zulassung angegeben werden. 12 klinische Studien wurden im Zulassungsprozess bei der EMA vorgelegt. Die Studien FUTURE (Female United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) I (Protocol 013; n=5,442) und II (Protocol 015; n=12,157) sind beim New England Journal of Medicine eingereicht, aber nicht publiziert. Die Daten der Studien sind der Scientific Discussion der EMA⁵⁸ entnommen. Die Wirksamkeit von Gardasil wurde in 4 placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phasen II und III bewertet, insgesamt 20.541 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren wurden in die Studien inkludiert (11.813 HPV Impfungen/ 9.701 Placebo)

Vor Studieneinschluss bzw. vor der Impfung in den Phase II und III Studien wurde kein Screening auf eine vorbestehende HPV-Infektion durchgeführt, Frauen wurden unabhängig von ihrem HPV Status oder PAP (Papanicolau) Testresultat inkludiert.

7.1 Primäre Endpunkte

Zu den primären Endpunkten für den Nachweis der protektiven Wirksamkeit zählten HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte Läsionen der Vulva und Vagina (Genitalwarzen, VIN³, VaIN⁴) sowie CIN⁵ jeglichen Schweregrades und HPV 16 bzw. 18 assoziierte CIN 2/3 und AIS⁶.

Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) Grad 2/3 (mittel- bis hochgradige Dysplasien) wurden in den klinischen Studien als Surrogatmarker für das Zervixkarzinom verwendet, entsprechend einem PAP IV in der PAP Klassifikation 2005.⁵⁹ CIN 3 gilt allgemein als unmittelbare Vorstufe des invasiven Zervixkarzinoms. VIN 3 ist ein wichtiger Risikofaktor für Vulvakarzinome bei jungen prämenopausalen Frauen, die mit onkogenen HPV-Typen infiziert sind.

7.2 Prophylaktische Wirksamkeit

Per-Protocol-Efficacy

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für die Per-Protocol-Efficacy (PPE)-Gruppe durchgeführt. Das sind die Probanden, die innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss alle 3 Impfungen erhalten hatten, bei denen keine

³ VIN: vulva intraepithelial neoplasia

⁴ VaIN: vaginal intraepithelial neoplasia

⁵ CIN: cervical intraepithelial neoplasia

⁶ AIS: Cervical Adenocarcinoma In situ

schwerwiegenden Prüfplanverletzungen vorlagen und die vor der 1. Impfdosis bis 1 Monat nach der 3. Impfdosis (definiert als Besuch in Monat 7) negativ für die entsprechenden HPV Typen waren. Nur 64% bis 84% von allen Studienteilnehmern, abhängig vom HPV Typ, wurden in die PPE Kohorte eingeschlossen. Die Wirksamkeit wurde beginnend ab dem Besuch in Monat 7 berechnet.

Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte CIN/ AIS

In der kombinierten Auswertung aller Studien betrug die Wirksamkeit von Gardasil für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte CIN ⁷ /AIS	95,2 % (95 % KI: 87,2; 98,7)
für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte CIN 1	93,1 % (95 % KI: 81,4; 98,2)
für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte CIN 3/AIS	100% (95% KI: 84,8; 100)
für HPV 16, 18 assoziierte CIN 2/3/AIS	100% (95% KI: 92,9; 100)

Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte Läsionen der Vulva und Vagina

In der integrierten Auswertung von 3 Studien⁶⁰ war die Wirksamkeit von Gardasil für HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte hochgradige Läsionen der Vulva (VIN 2/3) 100 % (95 % KI: 41,4; 100,0). Die Wirksamkeit von Gardasil gegen hochgradige Läsionen der Vagina (VaIN 2/3) erreichte keine statistische Signifikanz.

Wirksamkeit gegen persistierende HPV 16/18 Infektionen

In der Studie, die nur die HPV 16 L1-VLP-Komponente von Gardasil untersuchte,⁶¹ betrug die Wirksamkeit gegen persistierende HPV 16 Infektionen betrug 93,3 % (95 % KI: 79,1; 98,7). Eine persistierende Infektion wurde definiert als eine Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten (d. h. mindestens 2 positive Proben in einem Zeitabstand von mindestens 12 Monaten). In einer Studie⁶² war die Wirksamkeit von Gardasil gegen persistierende Infektionen durch HPV 16 oder 18 100 % (95 % KI: 43,3; 100,0).

Auffälliger PAP und HPV negativ

13 % der Studienpopulation hatten einen auffälligen Pap-Test am Tag 1, der den Verdacht auf eine CIN nahe legte. Die Wirksamkeit war bei Probanden, die einen auffälligen PAP-Test an Tag 1 aufwiesen und zu diesem Zeitpunkt negativ für die entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen waren, unvermindert hoch.

⁷ CIN jeglichen Schweregrades

7.3 Therapeutische Wirksamkeit

27% der kombinierten Studienpopulation waren zu Studienbeginn entweder seropositiv oder PCR positiv gegen einen HPV Impftyp, wobei HPV 16 mit 11% am häufigsten und HPV 11 mit 2% am seltensten vorlag.

Intention-To-Treat Efficacy

Die modifizierte Intention-To-Treat (MITT 3)-Gruppe sind Frauen, die ohne Berücksichtigung des entsprechenden HPV-Status an Tag 1 mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten. Erkrankungsfälle wurden ab 1 Monat nach der 1. Dosis gezählt. Bei Studieneinschluss glich die Prävalenz von HPV-Infektionen und -Erkrankungen in dieser Gruppe annähernd der Prävalenz in der weiblichen Gesamtbevölkerung.

Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte CIN/ AIS

In der kombinierten Auswertung aller Studien⁶³ betrug die Wirksamkeit von Gardasil für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte CIN⁸/AIS 46,4 % (95 % KI: 35,2; 55,7)

Wirksamkeit gegen HPV 16, 18 assoziierte CIN/ AIS

Für HPV 16/18 assoziierte CIN 2/3 oder AIS 39,0% (95 % KI 23,3; 51,7)
für HPV 16/18 assoziierte CIN3/AIS 36,3% (95 % KI 15,7; 52,0)

Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte VIN 2/3 or VaIN 2/3

für HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte VIN 2/3 oder VaIN 63,7% (95% KI < 0; 91,6)

Seropositiv und PCR positiv⁶⁴

Bei Frauen, die am Tag 1 bereits mit den entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen infiziert waren, wurde keine Wirksamkeit des Impfstoffs festgestellt. Allerdings zeigt sich nach einem durchschnittlichen Follow-up von 24 Monaten, dass durch die Impfung CIN 2/3 Läsionen und AIS, die durch HPV-Typen hervorgerufen werden, für welche die Probandin zum Zeitpunkt der Impfung naiv war, zu 100% verhindert werden.

⁸ CIN jeglichen Schweregrades

Seronegativ und PCR positiv⁶⁵

Für einen potentiellen therapeutischen Benefit der Impfung bei kürzlich erworbener HPV Infektion (PCR positiv) ohne entsprechende Antikörper (seronegativ) mit einem HPV Impftyp wurden 1,565 von 18,150 Frauen ausgewertet, die seronegativ und PCR positiv am Tag 1 hinsichtlich relevanter HPV Impftypen waren.

Unter 798 Geimpften und 767 Placebo Empfängerinnen gab es einen Trend zugunsten einer Reduktion in der Inzidenz von CIN⁹/AIS verglichen mit Placebo, die Wirksamkeit war 27% (95% KI: < 0; 47).

⁹ CIN jeglichen Schweregrades

8 Referenzen

- ¹ Gardasil® Sanofi Pasteur MSD
- ² Cervarix® GlaxoSmithKline
- ³ Sanofi Pasteur MSD; Fachinformation Gardasil Stand September 2006, [http://www.spmsd.de/fachportal/content/e5/e32/e3018/FI20Gardasil2009-2006_SRZ-V2\[1\].pdf](http://www.spmsd.de/fachportal/content/e5/e32/e3018/FI20Gardasil2009-2006_SRZ-V2[1].pdf) aufgesucht am 6.12.2006
- ⁴ Center for Disease Control and Prevention ACIP Provisional Recommendations for the Use of Quadrivalent HPV Vaccine. Juni 2006. http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/hpv.pdf
- ⁵ Sanofi Pasteur MSD; Fachinformation Gardasil Stand September 2006, [http://www.spmsd.de/fachportal/content/e5/e32/e3018/FI20Gardasil2009-2006_SRZ-V2\[1\].pdf](http://www.spmsd.de/fachportal/content/e5/e32/e3018/FI20Gardasil2009-2006_SRZ-V2[1].pdf) aufgesucht am 6.12.2006
- ⁶ Villa L L 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; 6:271-8
- ⁷ EMEA, scientific discussion, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>
- ⁸ Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis *Sex Transm Dis.* 2002 Nov;29(11):725-35
- ⁹ Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2645-54.
- ¹⁰ Informationsunterlage „Chancen und Nutzen der neuen Vorsorgeuntersuchung inklusive Beschreibung der medizinischen Interventionen für Nichtmediziner“ Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger Wien, 30.05.2005
- ¹¹ Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri AGK (Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie in der ÖGGG), AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie in der ÖGGG)
- ¹² Arzneitelegramm 12/2006
- ¹³ Tanne J, *BMJ* 2006;333:114
- ¹⁴ Ingrid Zechmeister, HPV-Impfung, Unterschiedliche Strategien. HTA Newsletter September 2006/Nr. 50, S 3.
- ¹⁵ Hughes JP, Garnett GP, Koutsky LA (2002) The theoretical population level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology* 13:631–639.
- ¹⁶ Taira AV (2004) Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 10: 1915–1923
- ¹⁷ Kulasingam SL, Myers ER (2003) Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 290:781–789.
- ¹⁸ Sanders GD, Taira AV (2003) Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 9: 37–48.
- ¹⁹ Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, et al. (2004) Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 96: 604–615
- ²⁰ Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, et al. (2006) Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: Mathematical modelling analyses. *PLoS Med* 3(5): e138.
- ²¹ Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.
- ²² Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ.* 2001;164:1017-25.
- ²³ Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsague X, de Sanjose S, Moreno V, Puig-Tintore LM, Smith PG, Munoz N, zur Hausen H. Papillomavirus research update: highlights of the

- Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol.* 2001 Mar;54(3):163-75.
- ²⁴ Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006 Aug 21;24S3:S1-S10.
- ²⁵ Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12-9.
- ²⁶ Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine.* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S251-61
- ²⁷ Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423–8.
- ²⁸ Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271):1831-6.
- ²⁹ Knowles G, O'Neil BW, Campo MS. Phenotypical characterization of lymphocytes infiltrating regressing papillomas. *J Virol.* 1996 Dec;70(12):8451-8
- ³⁰ Selvakumar R, Schmitt A, Iftner T, Ahmed R, Wettstein FO. Regression of papillomas induced by cottontail rabbit papillomavirus is associated with infiltration of CD8+ cells and persistence of viral DNA after regression. *J Virol.* 1997 Jul;71(7):5540-8.
- ³¹ Christof Alexander Gänzler, Inaugural-Dissertation. http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=963972197&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=963972197.pdf aufgesucht am 1.12.2006
- ³² Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):277-84.
- ³³ Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):3-13. Review.
- ³⁴ Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-9. Review.
- ³⁵ Gunnell A S, Tran T N, Torrang A, Dickman P W, Sørensen P, Palmgren J, Ylitalo N. Synergy between Cigarette Smoking and Human Papillomavirus Type 16 in Cervical Cancer In situ Development Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(11). November 2006
- ³⁶ Sonnex C, Strauss S, Gray JJ, Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts *Sexually Transmitted Infections* 1999 Oct;75(5):317-9:
- ³⁷ Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students *Am J Epidemiol* 2003 Feb 1;157(3):218-26:
- ³⁸ Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423–8.
- ³⁹ Burk RD, Ho GYF, Beardsley L, et al. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis* 1996;174:679–89.
- ⁴⁰ Davidson M, Schnitzer PG, Bulkow LR, et al. The prevalence of cervical infection with human papillomaviruses and cervical dysplasia in Alaska Native women. *J Infect Dis* 1994;169:792–800.
- ⁴¹ Jamison JH, Kaplan DW, Hamman R, et al. Spectrum of genital human papillomavirus infection in a female adolescent population. *Sex Transm Dis* 1995;22:236–43.
- ⁴² Young TK, McNicol P, Beauvais J. Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian aboriginal and non-aboriginal women. *Sex Transm Dis* 1997;24:293–8
- ⁴³ Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis *Sex Transm Dis.* 2002 Nov;29(11):725-35
- ⁴⁴ Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006 Jun

22;354(25):2645-54.

⁴⁵ Rice PS, Cason J, Best JM, Banatvala JE. High risk genital papillomavirus infections are spread vertically Rev Med Virol 1999 Jan-Mar;9(1):15-21:

⁴⁶ HeimK, Christensen ND, Hoepfl R, Wartusch B, Pinzger G, Zeimet A, Baumgartner P, Kreider JW, Dapunt O. Serum IgG, IgM, and IgA reactivity to human papillomavirus types 11 and 6 virus-like particles in different gynecologic patient groups. J Infect Dis. 1995 Aug;172(2):395-402

⁴⁷ http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/zervix/839_06_DANNECKER.pdf. aufgesucht am 4.12.2006

⁴⁸ Heinzl S, Szalmay G, Jochum L, Roemea V (1982) Observations on the development of dysplasia. Acta Cytol 26: 453–456

⁴⁹ Nasiell K, Roger V, Nasiell M (1986) Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. Obstet Gynecol 67: 665–669

⁵⁰ Montz FJ, Monk BJ, Fowler JM, Nguyen L (1992) Natural history of the minimally abnormal Papanicolaou smear. Obstet Gynecol 80: 385

⁵¹ Holowaty P, Miller AB, Rohan R, To T (1999) Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst 91: 252

⁵² Falls RK (1999) Spontaneous resolution of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in a private practice population. Am J Obstet Gynecol 181: 278

⁵³ Kolstad P, Klem V (1979) Long-term follow-up of 1121 cases of Carcinoma in situ. Obstet Gynecol 48: 125–133

⁵⁴ Kottmeier HL (1961) Evolution et traitement des epitheliomas. Revue Francaise de Gynecologie et d'Obstetrique 56: 821–826

⁵⁵ Syrjänen K, Kataja V, Yliskoski M, Saarikoski S, Chang F (1992) Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. Obstet Gynecol 79: 675–682

⁵⁶ Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>. aufgesucht am 28.11.2006

⁵⁷ Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) GARDASIL, Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. EMEA 9/2006

⁵⁸ Scientific Discussion, EMEA 2006,

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>. aufgesucht am 28.11.2006

⁵⁹ Leitlinien der ÖGZ zur Nomenklatur und zervixzytologischen Befundwiedergabe, Vorstandsbeschluss der ÖGZ vom 23.05.2005.

⁶⁰ P 007 Phase IIb quadrivalent HPV Types 6,11, 16,18 L1 VLP vaccine versus Placebo

P 013 Phase III efficacy study quadrivalent HPV Types 6,11, 16,18 L1 VLP vaccine versus Placebo

P 015 Phase III quadrivalent HPV Types 6,11, 16,18 L1 VLP vaccine 3 vaccine lots

⁶¹ P 005 Phase IIb HPV 16 VLP vaccine versus Placebo

⁶² P 007 Phase IIb quadrivalent HPV Types 6,11, 16,18 L1 VLP vaccine versus Placebo

⁶³ P 005 Phase IIb HPV 16 VLP vaccine versus Placebo

P 007 Phase IIb quadrivalent HPV Types 6,11, 16,18 L1 VLP vaccine versus Placebo

P 013 Phase III efficacy study quadrivalent HPV Types 6,11, 16,18 L1 VLP vaccine versus Placebo

P 015 Phase III quadrivalent HPV Types 6,11, 16,18 L1 VLP vaccine 3 vaccine lots

⁶⁴ Olsson S E für die FUTURE II Studiengruppe, Abstract for EUROGIN 2006 Paris, Post-Infection Prophylaxis of a Quadrivalent HPV (TYPES 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Combined Analysis

⁶⁵ Olsson S E für die FUTURE II Studiengruppe, Abstract for EUROGIN 2006 Paris, Post-Infection Prophylaxis of a Quadrivalent HPV (TYPES 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Combined Analysis