

# HPV-Vakzination

Siegfried Heinzl

Frauenklinik, Kantonsspital Bruderholz



## Quintessenz

- Das Zervixkarzinom ist weltweit stark verbreitet, in industrialisierten Ländern jedoch deutlich zurückgegangen.
- Der Zusammenhang zwischen Zervixkarzinom und HPV-Infektion gilt als gesichert.
- 80% aller Frauen machen in ihrem Leben eine HPV-Infektion durch.
- Bei wenigen Frauen kommt es jedoch zur Ausbildung von Präkanzerosen und Karzinomen des unteren Genitaltraktes.
- Neuerdings stehen Impfstoffe gegen die HPV-Infektion zur Verfügung.
- Die Wirksamkeit gegen die entsprechenden Typen ist sehr hoch, die Nebenwirkungen gering und meist leichten Grades.
- Nachdem viele Länder Empfehlungen publiziert haben, liegen nun auch für die Schweiz Empfehlungen vor.
- Der Preis des Impfstoffes ist zurzeit sehr hoch.
- Der Entscheid zur Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenversicherung ist im November 2007 gefällt worden.

## Summary

### HPV vaccination

- *Cervical cancer is very widespread worldwide, although its prevalence has declined sharply in industrialised countries.*
- *The association between cervical cancer and HPV infection is regarded as definite.*
- *80% of women have contracted an HPV infection once in their lives.*
- *However, few women develop precancerous lesions and cancer of the lower genital tract.*
- *Vaccines against HPV infection have recently become available.*
- *They are highly effective against the relevant HPV types and their side effects are minor and usually mild.*
- *In the wake of many countries which have published recommendations, Switzerland has now embarked on the same course.*
- *The vaccine is currently very costly.*
- *The decision on coverage of the cost by compulsory sickness insurance has been made in November 2007.*

Das Zervixkarzinom gilt weltweit als das zweithäufigste Karzinom der Frau. Geographisch gibt es jedoch sehr grosse Unterschiede. Während in den Drittweltländern das Zervixkarzinom nach wie

vor an zweiter Stelle liegt, ist es in den Industrienationen erfreulicherweise auf die siebte Stelle gefallen [1]. Dies hängt einerseits mit der Einführung der Vorsorgeuntersuchungen wie Kolposkopie und Zytologie und andererseits mit der verbesserten Hygiene, dem Körperbewusstsein sowie dem Ausbau des Gesundheitswesens im Allgemeinen zusammen. So sind in den USA 1960 noch 60 000 Frauen an einem Zervixkarzinom verstorben, während es 2003 nur noch 3700 Frauen waren. Auch in der Schweiz sind die Inzidenz wie auch die Mortalität deutlich zurückgegangen. Das Screeningprogramm führt jedoch sehr häufig zu einer ausserordentlichen Belastung und zu Ängsten bei den Frauen. Auch werden oftmals unnötige Behandlungen der Krebs-Vorstufen durchgeführt. Dies bedingt erhebliche Kosten im Gesundheitswesen.

Die Entstehung des Zervixkarzinoms steht in engem Zusammenhang mit dem Sexualverhalten. Verschiedenste Krankheitserreger werden für die Auslösung des Gebärmutterhalskrebses verantwortlich gemacht. Im Vordergrund stand lange Zeit das Herpes-Virus. Auch das Adeno- und Zytomegalievirus wurde beschuldigt, ebenso *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Neisseriae gonorrhoeae* und die Chlamydien. Auch die Spermien wurden für die Auslösung eines Zervixkarzinoms in Betracht gezogen ([2]. Harald zur Hausen gelang es erstmals in den siebziger Jahren, den Zusammenhang zwischen humanen Papillomaviren und dem Zervixkarzinom herzustellen [3]. Die Entstehung läuft über einen mehrstufigen Prozess ab. Zu Beginn steht die Infektion mit onkogenen HPV-Viren. Kommt es zu einer Virus-Persistenz, findet eine Integration der HPV-DNA ins Genom der Wirtszelle statt. Die Folge ist eine Transformation der Zelle. Es kommt zur Expression viraler Onkogene (E6, E7) und zur Inaktivierung zellulärer Suppressorgene (p53, pRb). Die Folge ist die unkontrollierte Zellteilung [9]. Dies alles findet jedoch nur statt, wenn Co-Faktoren, die vor allem die Körperabwehr beeinflussen bzw. die Immunsuppression verstärken, mitwirken. Diskutiert werden vor allem Nikotin, die verschiedenen Genitalinfekte, die Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern sowie der Mangel an Vitaminen nebst vielem anderem.

Epidemiologische Studien zeigen, dass die HPV-Infektion wahrscheinlich die häufigste sexuell

übertragene Infektion ist [4]. Sie tritt endemisch in der jungen, sexuell aktiven Bevölkerung auf. Die Prävalenz ist vor allem vom Alter, von der sexuellen Aktivität, der Immunitätslage und von anderen Faktoren abhängig. So werden sich vier Fünftel aller Frauen im Laufe ihres Lebens, vorwiegend in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter, infizieren. Die Infektion ist zumeist transient und nach acht bis vierzehn Monaten nicht mehr nachweisbar. Der Übertragungsweg findet zumeist sexuell statt, es sind jedoch auch andere Infektionswege möglich. Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter ab.

Klinisch verläuft die Infektion meist asymptomatisch. Über neunzig Prozent heilen spontan innert Monaten aus. Bei rund über einem Prozent kommt es zur Ausbildung von Condylomata acuminata. Bei ungefähr 4% kommt es zu einer intraepithelialen Neoplasie bzw. squamösen intraepithelialen Läsionen im Bereich des unteren Genitals. Nur 0,01% entwickeln ein invasives Karzinom. Man kann davon ausgehen, dass fast alle Präkanzerosen und vor allem Karzinome der Zervix wie auch von Vulva und Vagina HPV-relevant sind. Bei rund 50–80% der low-grade-, bei 80–90% der high-grade-SIL (Squamöse Intraepitheliale Läsion) sowie bei über 99% der Karzinome gelingt der HPV-DNA-Nachweis. Dies ist auch der Grund, warum der HPV-DNA-Nachweis in der Routinediagnostik nicht empfohlen wird.

Nachdem Nachweis und Sequenzierung von HPV 16 bei Zervixkarzinom der Arbeitsgruppe von zur Hausen gelungen war, war die Entwicklung des Impfstoffes eine konsequente Folge. Grundsätzlich unterscheiden wir zwischen zwei Impfstoffen: der prophylaktischen Impfung, welche die Infektion überhaupt verhindert, und der therapeutischen Impfung im Sinne einer Immuntherapie, welche die erkrankten Zellen eliminieren sollte. Bei der zur Diskussion stehenden Impfung handelt es sich um eine reine prophylaktische Impfung. Laura Koutsky hat 2002 erstmals Daten publiziert, welche zeigten, dass mit der Impfung HPV-Infektionen und in der Folge Präkanzerosen verhindert werden können [5].

In der Zwischenzeit wurden zwei Impfstoffe entwickelt: Gardasil® der Firma Sanofi Pasteur MSD, das gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 gerichtet ist, steht bereits zum Gebrauch zur Verfügung. Cervarix® der Firma GlaxoSmithKline, welches gegen die Typen 16 und 18 gerichtet ist, sollte in den nächsten Monaten in den Handel kommen. Mittlerweile wurden sehr viele Studien durchgeführt und deren Ergebnisse publiziert [6, 7]. Bei der Beurteilung der prophylaktischen Wirksamkeit wurden zwei Gruppen unterschieden: Zum einen die PPE-Gruppe (per protocol efficiency), die Fälle beinhaltet, welche korrekt nach Impfplan geimpft wurden und vor und nach der dritten Impfdosis HPV-negativ waren sowie deren Wirksamkeit ab dem siebten Monat beurteilt wurde. Zum anderen wurde die MITT-Gruppe (modified

intention to treat) gebildet. Diese Probanden erhielten mindestens eine Impfung; der HPV-Status war unbekannt oder der PAP-Test war vor Beginn negativ oder suspekt. Zur Beurteilung der Studienresultate wurde die Entstehung von Präkanzerosen (Cervikale Intraepitheliale Neoplasie = CIN bzw. Squamöse Intraepitheliale Läsion = SIL) als Surrogatmarker benützt. Alle Studien zeigen eine hohe Wirksamkeit [17–19]. Auch die erst kürzlich publizierte FUTURE-II-Studie bestätigte die ausgezeichneten Ergebnisse [20] für die zervikalen Läsionen und jene von Garland für die anogenitalen Läsionen. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich der Titer über fünf Jahre kaum verändert. Bei den Analysen war auffällig, dass neun- bis fünfzehnjährige Mädchen eine deutlich bessere Immunantwort zeigten als die 16- bis 26jährigen Frauen [23]. Die Immuntiter waren bei den jungen Mädchen doppelt so hoch.

Ein offenes Problem ist die Dauer des Impfschutzes. Bisher liegen Studien vor, welche einen Impfschutz von über fünf Jahren bei Gardasil® und fast fünf Jahre bei Cervarix® aufweisen [19, 22]. Grundsätzlich ist es ja so, dass die Dauer des Impfschutzes zum Zeitpunkt der Zulassung selten oder gar nicht bekannt ist, und für viele Impfstoffe fehlen auch heute noch jegliche Angaben. Die Dauer des Impfschutzes wird üblicherweise empirisch festgelegt. Andererseits liegen Modelle zum Antikörperabfall vor, wobei man davon ausgeht, dass im schlimmsten Fall die Wirksamkeit zwölf bis zweiunddreissig Jahre anhält, im besten Fall lebenslang [24]. Auch wurde die simultane Impfung gegen Hepatitis B und Gardasil® geprüft [23]. Dies ist möglich und führt zu keiner Einschränkung der Impfung. Bei den Analysen konnte auch gezeigt werden, dass der Impfstoff nicht nur gegen Typen 16 und 18 wirksam ist, sondern dass auch eine Kreuzreaktion gegen die Typen 31 und 45 entsteht [19]. Dies erhöht die Wirksamkeit um rund 10%. Auch liegen Angaben vor, welche eine Serokonversion bei älteren Frauen aufzeigen [25]. Diese Ergebnisse müssen aber noch bestätigt werden.

Die Nebenwirkungen sind relativ selten und wenn, dann nur leichten Grades. Vergleicht man die Nebenwirkungen bei Gardasil® mit einem Placebo, in welchem auch das Impfadjuvanz enthalten war, so sind die Unterschiede marginal. Werden sie jedoch verglichen mit einem Placebo, welches nur NACL enthält, dann sind sie deutlicher. Grundsätzlich sind bis jetzt jedoch keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bekannt geworden.

Gegen welche Erkrankungen ist die HPV-Impfung wirksam? Im gynäkologischen Bereich könnten wir eine Senkung der Zervixkarzinome von 75%, der schwergradigen Präkanzerosen um 70%, der leichtgradigen Präkanzerosen um 50% erreichen. Ebenso würden die Vulva- und Vaginalkarzinome um rund 95%, die Präkanzerosen um 80% zurückgehen. Auch könnten die genitalen Kondylome um 90% reduziert werden.

Es sind aber auch andere Läsionen, welche durch die HPV-Impfung positiv beeinflusst werden. So ist ein Rückgang des Peniskarzinoms, der Condylomata acuminata beim Mann und des Analkarzinoms bei Frau und Mann wahrscheinlich. Auch könnten Larynxpapillome der Kinder sowie Karzinome im ORL-Bereich wie auch das Oesophaguskarzinom reduziert werden. Die Erfolgsrate der Impfung ist natürlich von dem Teilnehmerkreis und der Impfstrategie abhängig. Wie wir schon aus anderen Untersuchungen der Präventivmedizin wissen, ist es unbedingt erforderlich, den Teilnehmerkreis so gross wie möglich zu halten. Es gibt Berechnungen, die zeigen, dass wenn rund 50% der möglichen Betroffenen geimpft werden, wir das Zervixkarzinom von bisher 5 auf 100 000 auf maximal 1 auf 100 000 senken können. Nehmen wir jedoch 90% in das Impfprogramm auf, so können wir das Zervixkarzinom in die Nähe von 0 pro 100 000 bringen. Der Erfolg wäre jedoch erst in 50–60 Jahren möglich [37]. Aus diesem Grunde wäre es sinnvoll, alle jungen Mädchen – eventuell im Rahmen der Hepatitis-Impfung – während der Schulzeit zu impfen.

Nachdem der Impfstoff Gardasil® von der FDA als wirksam beurteilt worden war, wurde er zuerst in Mexiko, dann kurz darauf in den USA zugelassen [8]. Zwischenzeitlich sind sehr viele Länder dieser Empfehlung gefolgt, haben jedoch unterschiedliche Impfstrategien erlassen. So wurde von der deutschen Impfkommision die Impfung von 12- bis 17jährigen empfohlen [9]. Auch wenn alle Länder etwas unterschiedliche Angaben machen, so entsprechen sie im Wesentlichen den Zulassungsbedingungen von Swissmedic vom 15. November 2006. Dabei wird die Gardasil®-Impfung von 9- bis 15jährigen empfohlen und sogenannte Catch-up-Impfungen von 16 bis 26 Jahren. Schon sehr früh hat sich die eidgenössische Kommission für Impffragen [10] des Problems angenommen und eine entsprechende Arbeitsgruppe gegründet. Am 18. Juni 2007 wurden die Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren publiziert (BAG 2007) (Tab. 1 [↔](#)).

**Tabelle 1. Empfehlung der Eidg. Kommission für Impffragen (EKIF) und des Bundesamtes für Gesundheit (BAG).**

**Empfohlene Basis-Impfung für Adoleszente**

- a) Impfung der Mädchen im Alter von 11–14 Jahren, vor dem 15. Geburtstag
- b) Nachholimpfungen im Alter von 15–19 Jahren

**Empfohlene ergänzende Impfung nach der Adoleszenz**

- a) Empfehlung aufgrund der individuellen Situation
- b) Alterslimite gemäss Zulassung des Impfstoffes, aktuell 26 Jahre

Die Impfung der Knaben wird nicht empfohlen.

Im Vordergrund stehen momentan die relativ hohen Kosten des Impfstoffes. Der Impfstoff Gardasil® allein kostet pro Dosis 236,85 Franken. Wenn noch die Beratungs- und Impfkosten dazugerechnet werden, entstehen gesamthaft Kosten von rund 800–900 Franken. Werden die Kosten von den obligatorischen Krankenkassen nicht übernommen, so kommt es zu einer «Zweiklassen-Medizin». Dies würde dazu führen, dass die am meisten gefährdeten Personen sich die Impfung nicht leisten können. Eine «Zweiklassenmedizin» gilt es auf alle Fälle zu verhindern. Wegen der am Anfang nötigen Catch-up-Impfungen würden primär hohe Kosten entstehen. Nachher würden sich die Kosten, wenn immer nur noch ein Jahrgang geimpft werden müsste, deutlich reduzieren. Ein Problem ist, dass in der Schweiz keine genaue volkswirtschaftliche Kosten-Nutzen-Rechnung vorliegt. Die Zahlen sind nur grob geschätzt worden. Grundsätzlich kann aber festgehalten werden, dass am Anfang hohe Kosten entstehen, der Nutzen aber erst langfristig wirksam wird. In den USA rechnet man, dass langfristig eine Kostenersparnis von 2,25–4,6 Mrd. US-Dollar jährlich möglich ist.

Ein weiteres Problem ist, dass die präventive Impfung vor Eintreten der psychosexuellen Reife sinnvoll ist. Dabei ist mit elterlichen und ärztlichen Hemmungen und Widerständen zu rechnen. Auch befürchten konservative Kreise Auswirkungen auf das Sexualverhalten. Deshalb ist eine Aufklärung bzw. Information aller gesellschaftlich relevanten Gruppen unbedingt erforderlich.

Ganz wichtig ist es festzuhalten, dass für die nächsten mindestens 30 Jahre die Vorsorgeuntersuchungen trotz der Impfung nötig sind [38, 39]. Somit sind Stellungnahmen von Versicherungsvertretern zu diesem Thema, vor allem auch, wenn sie nicht medizinischen Kriterien entsprechen, entbehrlich. Erst langfristig ist mit einer Änderung des Vorsorgeablaufes zu rechnen. Auch sollte man mit den Impfungen ausserhalb der Zulassungsbreite von 9 bis 26 Jahren zurückhaltend sein. «Off-label-use» sollte nur nach Evidenz durchgeführt werden. Auch wenn es Hinweise gibt, dass die Wirksamkeit über 26 Jahre möglich ist, ist die nötige Datenlage noch zu gering.

Zusammenfassend ist folgendes festzuhalten: Die HPV-Impfung ist ausserordentlich wirksam gegen die entsprechenden HPV-Typen. Kreuzreaktionen sind bekannt und erweitern dadurch das Spektrum. Der Impfschutz ist mindestens fünf Jahre, wahrscheinlich viel länger, gegeben. Die Nebenwirkungen sind äusserst gering. Die Impfung ist im Kindes- bzw. Jugendalter am wirksamsten. Kombinationsimpfungen, vor allem mit Hepatitis, sind möglich. Personen, welche bereits mit HPV in Kontakt gekommen sind, profitieren möglicherweise – jedoch in geringerer Masse – von der Impfung. Auch Personen, welche das Impfschema nicht genau eingehalten haben, können mit einem – etwas geringeren – Schutz rechnen. Der

Gesamterfolg ist von der Impfstrategie abhängig. Die Impfkosten sind zurzeit zu hoch und müssen deutlich gesenkt werden. Die Entscheidung des Bundesamtes für Gesundheit bzw. des EDI bezüglich der Kostenübernahme ist am 21. November 2007 in einer neuen Verordnung zusammengefasst worden (siehe Kasten).

**Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV) (Änderung vom 21. November 2007)**

Art. 12 a Prophylaktische Impfungen

Die Versicherung übernimmt die Kosten für folgende prophylaktischen Impfungen unter den folgenden Voraussetzungen:

*Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV)*

1. Gemäss den Empfehlungen des BAG und der EKIF vom Juni 2007 (BAG-Bulletin Nr. 25, 2007)
  - a. Generelle Impfung der Mädchen im Schulalter

- b. Impfung der Mädchen und Frauen im Alter von 15–19 Jahren. Diese Bestimmung gilt bis zum 31. Dezember 2012.

2. Impfung im Rahmen von kantonalen Impfprogrammen, die folgende Minimalanforderungen erfüllen:

- a. Die Informationen der Zielgruppen und deren Eltern/gesetzlichen Vertretung über die Verfügbarkeit der Impfung und die Empfehlungen des BAG und der EKIF ist sichergestellt.
- b. Der Einkauf des Impfstoffs erfolgt zentral.
- c. Die Vollständigkeit der Impfungen (Impfschema gemäss Empfehlungen des BAG und der EKIF) wird angestrebt.
- d. Die Leistungen und Pflichten der Programmträger, der impfenden Ärztinnen und Ärzte und der Krankenversicherer sind definiert.
- e. Datenerhebung, Abrechnung, Informations- und Finanzflüsse sind geregelt.

3. Auf dieser Leistung wird keine Franchise erhoben.

**Empfohlene Literatur**

- zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977;78:1–30
- Bachmann A, Zottler K, Ifner T, Fehm T, Nauth A, Hornung R. et al. HPV-Infektion und Zervixkarzinom – eine Übersicht: Aktuelles zur Diagnostik und prophylaxe. *Geburtsh Frauenheilkunde.* 2007;67:438–42.
- Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Early Release.* 2007;(March 12):1–24.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102:3–8.
- 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.
- Villa LL, Costa RLR, 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;6:271–8.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C 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.
- The FUTURE II study group: Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861–68.
- Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Inf Dis.* 2007;13:28–41.
- ACS: American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:7–28.

Die vollständige numerierte Literaturliste können Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch) einsehen.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. Siegfried Heinzl  
Chefarzt Frauenklinik  
Kantonsspital Bruderholz  
CH-4101 Bruderholz  
[siegfried.heinzl@ksbh.ch](mailto:siegfried.heinzl@ksbh.ch)

# HPV-Vakzination

Siegfried Heinzl

Frauenklinik, Kantonsspital Bruderholz

## Literatur

- 1 World Health Organisation (WHO): Incidence, mortality and survival database; 2002, [www.who.int/cancer](http://www.who.int/cancer).
- 2 Ferlay et al. Editors. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0 IARC Cancer-Base No.5. Lyon. IARC Press 2004.
- 3 Wingo P. et al.: Cancer statistics, *Cancer J. for Clinicians* 1995,45, 8–30.
- 4 American Cancer Society (ACS), *Cancer Facts & Figures*, Atlanta (2006).
- 5 Schw. Krebsregister zit bei: Onco Suisse. Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2005-2010; [www.oncosuisse.ch](http://www.oncosuisse.ch).
- 6 Rigoni-Stern D.: Fatti statistici relativi alle malattie cancerose. *Giornale per servire la progressione della patologia e della terapeutica* 1842, 2: 507–517.
- 7 Fenoglio C. and Lefkowitz J: HSV II and Neoplasia of the Lower Genital Tract In: Grundmann E. (ed.): *Cancer of the uterine cervix* Gustav Fischer Verlag (1985).
- 8 zur Hausen H.: Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977; 78: 1–30.
- 9 Bachmann A., Zottler K., Iftner T., Fehm T., Nauth A., Hornung R. et al.: HPV-Infektion und Zervixkarzinom – eine Übersicht: Aktuelles zur Diagnostik und prophylaxe. *Geburtsh Frauenheilkunde* 2007, 67: 438–442.
- 10 Bonnez W, Reichmann RC. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1630.
- 11 Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3):1-10.
- 12 Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Early Release* 2007 (March 12):1-24.
- 13 Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102:3-8.
- 14 Schlecht N. et al.: Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia *JAMA* 2002; 286: 3106–3114.
- 15 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 geographic regions. *Proc Nat Acad Sci* 1983, 80: 3812–3815.
- 16 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.
- 17 Villa LL, Costa RLR, 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;6:271-8.
- 18 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A et al. (2004). 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.
- 19 Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. (2006). 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.
- 20 The FUTURE II study group: Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861–68
- 21 Garland Suzanne M.D., Mauricio Hernandez-Avila, M.D., Cosette M. Wheeler, Ph.D., Gonzalo Perez, M.D., Diane M. Harper, M.D.: Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928-43.
- 22 Villa LL, Costa RLR, 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. *Brit J Cancer* 2006; 95:14959-66.
- 23 EMEA. Gardasil, European Public Assessment Report (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>)
- 24 Ferris D. G.: Prophylactic Efficacy of a Quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Women With Virologic Evidence of HPV Infection. Eurogin, Paris, April 2006.
- 25 Schwarz T.F: Data presented at the 42 nd annual meeting of the ASCO, Atlanta (GA), 2006.
- 26 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 <http://www.fda.gov/cber/label/HPVmer060806LB.pdf>.
- 27 Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM *et al.* A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263–270.
- 28 Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ *et al.* Cofactors with Human Papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1516–1523.
- 29 Clifford GM, Smith JS, Aguado T *et al.* Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89, 101–105.
- 30 Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A *et al.* Detection and typing of Human Papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3176–3184.
- 31 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.
- 32 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.

- 33 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.
- 34 Monsonogo J, Breugelmanns G, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* 2007; 35:107-13.
- 35 Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101:645-52.
- 36 D'Souza Gypsyamber, Aimee R. Kreimer, Raphael Viscidi, Michael Pawlita, Carole Fakhry, Wayne M. Koch: Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1944-56.
- 37 Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Inf Dis* 2007; 13:28-41
- 38 ACS: American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. Saslow D, Castle PE, Cox JT *et al.* *CA Cancer J Clin* 2007 (Jan/Feb);2007, 57: 7-28.
- 39 Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen. *Epidemiologisches Bulletin* Nr 12, März 2007.
- 40 Swissmedic: Zulassung eines neuen Impfstoffes: Gardasil, *Swissmedic Journal* 2007, 01, 12 – 13.
- 41 Bundesamt für Gesundheit. Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2007. Richtlinien und Empfehlungen Nr. 21. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007.
- 42 St[è]ve consultants, LARGERON N. Rapport sur l'impact medico-economique de Gardasil en Suisse. Lyon, 2 avril 2007.
- 43 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.
- 44 Hürlimann R.: Prävention vor Eintreten der psycho-sexuellen Reife? Umgang mit elterlichen und ärztlichen Hemmungen und Widerständen. SGGG-Kongress Lugano,30. Juni 2007.

*Korrespondenz:*

*Prof. Dr. Siegfried Heinzl  
Chefarzt Frauenklinik  
Kantonsspital Bruderholz  
CH-4101 Bruderholz  
siegfried.heinzl@ksbh.ch*