

## Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV)

Stand Juni 2007

Eidgenössische Kommission für Impffragen <sup>1</sup>

Arbeitsgruppe HPV-Impfung <sup>2</sup>

Bundesamt für Gesundheit

### 1. Das Wichtigste in Kürze

#### Erreger, Pathogenese, Klinik

Humane Papillomaviren (HPV) sind die häufigsten Erreger sexuell übertragbarer Infektionen. Siebzig bis 80% der sexuell aktiven Bevölkerung infizieren sich im Laufe des Lebens mit HPV. Infektionen mit risikoreichen HPV-Typen können zu dysplastischen Veränderungen der Zervix, der Vagina, Vulva, Anus und im ORL-Bereich und in der Folge zu einem invasiven Karzinom führen. Infektionen mit risikoarmen HPV-Typen führen zu Haut- und anogenitalen Warzen (>90% HPV 6/11). Mit fast einer halben Million Neuerkrankungen pro Jahr, ist das Zervixkarzinom weltweit die zweithäufigste maligne Krebsart bei Frauen nach dem Mammakarzinom. Das Zervixkarzinom ist praktisch zu 100% durch HPV bedingt, wobei HPV 16 und 18 für mehr als 70% der Fälle verantwortlich sind.

#### Epidemiologie

Genitale **HPV-Infektionen** werden vor allem durch Geschlechtsverkehr übertragen. Andere Übertragungswege, wie direkter Hautkontakt oder Schmierinfektionen sind seltener. Bei der Geburt kann es zu Übertragungen von der Mutter auf das Neugeborene kommen. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch und ohne klinische Veränderungen. Die mediane Dauer einer frischen HPV-Infektion beträgt 8 Monate. Persistierende Infektionen mit risikoreichen Typen sind der wichtigste Risikofaktor für präkanzeröse Läsionen und Zervixkarzinom, wobei HPV 16 stärker onkogen wirkt als andere Typen. Eine zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 2/3 (CIN 2 / CIN 3) tritt meist innerhalb von 6 Monaten bis 3 Jahren nach HPV-Infektion auf. Die Entwicklung von einer CIN 2 oder CIN 3 bis zu einem Zervixkarzinom erfolgt in den meisten Fällen über einen Zeitraum von 10 bis 15 Jahren. Die Häufigkeit der HPV-Infektionen steigt mit der Zahl der Sexualpartner. HPV-Infektionen werden am häufigsten bei jungen Frauen diagnostiziert, wobei der Altersgipfel mit rund 38% aller Neuinfektionen zwischen dem 18. und 28. Lebensjahr liegt. Modellberechnungen ergaben, dass in der Schweiz die Inzidenz der HPV-Infektion bei 12-14-Jährigen bei 2% (HPV 16/18: 1%) liegt. Nach diesem Alter steigt die

---

<sup>1</sup> Mitglieder: C. Aebi, Bern; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St. Gallen; H. Binz, Solothurn; D. Desgrandchamps, Baar; M. Gallacchi, Melide; U. Heining, Basel; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Bern; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne.  
Sekretariat: Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impfungen.

<sup>2</sup> Mitglieder: H. Binz, Solothurn; B. Bolliger, St. Gallen; D. Desgrandchamps, Baar; E. Ebnöther, Basel; M. Fehr, Zürich; F. Gurtner, Bern; U. Heining, Basel; S. Heinzl, Bruderholz; S. Jambresic, Bern; L. Matter, Basel; P.-A. Michaud, Lausanne; D. Nardelli, Lausanne; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; H. Zimmermann, Bern.

Inzidenz rasch an und liegt bei den 16-25-Jährigen bei 14-16% (HPV 16/18: 7-9%). Danach nimmt die Inzidenz bis zum Alter von 50 Jahren linear auf 8% (HPV 16/18: 2%) ab.

Man schätzt, dass 5-8% der Screeninguntersuchungen zu einem pathologischen Befund und Krebsverdacht führen und damit weitere Abklärungen notwendig machen. Jedes Jahr wird bei etwa 5'000 Frauen eine **schwere Dysplasie** (CIN 2/3, präkanzeröse Läsion) diagnostiziert, die eine chirurgische Behandlung notwendig machen. Die Inzidenz des **Zervixkarzinoms** hat in der Schweiz seit den 80er Jahren insbesondere aufgrund der Vorsorgeuntersuchungen um 28% von durchschnittlich 440 Fällen / Jahr (1980-83) auf 317 Fälle / Jahr (2000-03) abgenommen. Dieser Rückgang konnte vor allem in der Altersgruppe der 50-79-Jährigen beobachtet werden, während sich bei den <50-Jährigen keine wesentliche Änderung der Inzidenz zeigte. Von 2000-03 betraf ein Viertel der Krebsfälle Frauen unter 40 Jahren, 65% Frauen unter 60 Jahren. Auch die Todesfälle infolge Zervixkarzinoms haben von jährlich 190 (1981-84) auf 88 Todesfälle (2001-03) abgenommen.

**Sexualverhalten - Expositionsrisiko:** In der Schweiz beträgt das mediane Alter beim ersten Geschlechtsverkehr 18,5 Jahre bei beiden Geschlechtern. Der Anteil der Jugendlichen, die vor dem Alter von 15 Jahren bereits Geschlechtsverkehr hatten beträgt bei Mädchen 7% und bei Knaben 13%. Dieser Anteil steigt bei beiden Geschlechtern auf 80% mit 20 Jahren. Diese Daten und die altersspezifische HPV-Inzidenz zeigen deutlich, dass der Nutzen der Impfung vor dem 15. Geburtstag am grössten ist.

## Impfung

Zurzeit ist in der Schweiz ein quadrivalenter Impfstoff (Gardasil<sup>®</sup> von Sanofi Pasteur MSD) zugelassen und auf dem Markt verfügbar. Der Impfstoff enthält die Kapsidproteine L1 der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, die gentechnisch auf Hefezellen hergestellt wurden. Die Zulassung eines bivalenten HPV 16/18-Impfstoffs (Cervarix<sup>®</sup>, GSK) wird im Laufe dieses Jahres erwartet. Die Impfstoffe sind frei von genetischem Material und können keine Infektion oder maligne Veränderung verursachen.

**Immunogenität:** Einen Monat nach der 3. Dosis Gardasil<sup>®</sup> (Zeitpunkt 7 Monate) ist bei  $\geq 99\%$  der 16-23-jährigen geimpften Frauen eine Serokonversion feststellbar. 36 Monate nach der ersten Impfung waren 94% weiterhin seropositiv für HPV 6, 96% für HPV 11, 100% für HPV 16 und 76% für HPV 18. Der zeitliche Verlauf der Antikörpertiter zeigt ein Maximum zum Zeitpunkt 7 Monate, eine Abnahme bis zum Zeitpunkt 18 Monate und danach ein Plateau, welches mindestens bis 5 Jahre nach Impfbeginn anhält. Zum Zeitpunkt 7 Monate waren die Antikörpertiter für alle 4 Typen um den Faktor 7 bis 100 höher als bei Frauen mit einer natürlichen Infektion. Zum Zeitpunkt 36 Monate lagen die HPV-6-, -11- und -18-Antikörper im gleichen Bereich, wie die bei einer natürlichen Infektion, während die HPV-16-Antikörper immer noch um den Faktor 17 höher lagen. Bei 10-15-jährigen Mädchen liegen die Antikörpertiter deutlich höher als bei den 16-23-jährigen Frauen.

**Wirksamkeit:** Bei Frauen im Alter von 15-26 Jahren, die 1) alle drei Impfdosen innerhalb eines Jahres erhalten hatten und die 2) bei Studienbeginn seronegativ und 3) bis 7 Monate nach Studienbeginn auch PCR negativ bezüglich der HPV-Impftypen waren betrug die Wirksamkeit über eine mittlere

Beobachtungszeit von 3 Jahren 98% (86-100%) gegen HPV 16/18 bedingte zervikale intraepitheliale Neoplasien Grad 2/3 (CIN 2/3) oder Adenocarcinoma in situ (AIS) und 100% gegen HPV 6/11/16/18 bedingte Kondylome und vulväre oder vaginale intraepitheliale Neoplasien Grad 2/3 (VIN/VaIN 2/3) (perprotokoll Analyse).

Wurden alle Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, unabhängig vom Infektionsstatus und dem Vorliegen von zervikalen Läsionen bei Studienbeginn berücksichtigt, betrug die Wirksamkeit gegen HPV 16/18 bedingte CIN 2/3 oder AIS 44% (26-58%) und gegen Läsionen durch alle HPV-Typen 17% (1-31%). Die Wirksamkeit in dieser so genannten „Intention-to-treat“-Analyse ist wesentlich geringer als in der perprotokoll Analyse, da dabei auch Frauen eingeschlossen sind, die bereits vor Studienbeginn infiziert worden waren oder bei denen zu diesem Zeitpunkt eine aktuelle Infektion vorlag oder die nur eine oder zwei Impfdosen erhalten hatten. Die Wirksamkeit in der „Intention-to-treat“-Analyse entspricht etwa der Wirksamkeit in der weiblichen Durchschnittsbevölkerung im Alter von 16-26 Jahren, wobei weiter zu berücksichtigen ist, dass Frauen mit mehr als vier bisherigen männlichen Geschlechtspartnern und Frauen mit einem früheren abnormen PAP-Abstrich generell von den Studien ausgeschlossen waren. Bei früherer oder aktueller Infektion mit einem der Impftypen, ist die Impfung gegen diesen HPV-Typ nicht wirksam. Die Impfung induziert auch bei Knaben Antikörper, es gibt aber noch keine Daten, welche die schützende Wirkung dieser Antikörper aufzeigen.

**Unerwünschte Impferscheinungen:** Die Sicherheit von Gardasil® wurde in sieben klinischen Studien mit insgesamt 11'778 geimpften 9-26-jährigen Personen und 9'686 Personen in der Placebogruppe geprüft. Lokale Reaktionen wurden in 20 bis 80% der Geimpften beobachtet, waren aber nur selten schwerer Natur. Unter den systemischen Reaktionen waren Fieber (13%), Übelkeit (7%), Nasopharyngitis (6%), Schwindel (4%) und Durchfall (4%) am häufigsten. Eine schwerere Nebenwirkung wurde bei 102 von den 21'464 in die Studien eingeschlossenen Personen (0,5%) beobachtet. Die häufigsten waren Kopfschmerzen (Gardasil®: 0,03% / Placebo: 0,02%), Gastroenteritis (0,03% / 0,01%), Appendizitis (0,02% / 0,01%) und „pelvic inflammatory disease“ (0,02% / 0,01%). Die Sicherheit der Impfung wurde in den USA durch die Postmarketing-Surveillance bei über 600'000 verabreichten Impfdosen bestätigt.

**Kosten-Nutzen-Analyse:** Gemäss einer von der Firma in Auftrag gegebenen Kosten-Nutzen-Analyse (Kohortenmodell) für die Schweiz ist die HPV-Impfung mit Kosten von Fr. 26 000.-/QALY eine kosteneffiziente Intervention und liegt im Bereich anderer Impfungen. Auch bei Notwendigkeit einer Auffrischimpfung bliebe die Impfung mit Fr. 45 400.-/QALY kosteneffizient. Diese Berechnungen unterschätzen allerdings das Kosten-Nutzen-Verhältnis, da folgende Faktoren nicht berücksichtigt sind: Herdenimmunität, Schutz gegenüber anderen HPV-Typen, Auswirkungen auf andere durch HPV 6, 11, 16 und 18 bedingte Erkrankungen (Vaginal-, Vulva- und Analkarzinome, etc.), sowie die indirekten Kosten. Wird die Herdenimmunität mitberücksichtigt, so verbessert sich das Kosten-Nutzen-Verhältnis um rund den Faktor 3.

## Impfempfehlungen

Die folgenden Empfehlungen der Schweizerischen Kommission für Impffragen (EKIF) und des Bundesamtes für Gesundheit basieren auf einer eingehenden Analyse der Daten zu allen Punkten der Evaluationskriterien:

### 1. Empfohlene Basisimpfung für Adoleszente:

- Impfung der Mädchen im Alter von 11- 14 Jahren (vor dem 15. Geburtstag)
- Nachholimpfungen im Alter von 15-19 Jahren (während 5 Jahren)

### 2. Empfohlene ergänzende Impfung nach der Adoleszenz:

- Empfehlung aufgrund der individuellen Situation
- Alterslimite gemäss Zulassung des Impfstoffs (aktuell 26 Jahre)

**Die Impfung der Knaben wird nicht empfohlen.**

**Impfschema:** 3 Dosen i.m. mit 0, 2 und 6 Monaten. Zwischen 1. und 2. Dosis muss ein Mindestabstand von 1 Monat, zwischen der 2. und 3. Dosis von 3 Monaten eingehalten werden.

**Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen:** Die HPV-Impfung kann gleichzeitig mit der Hepatitis-B- und der dT-/dT<sub>p<sub>a</sub></sub>-Impfung verabreicht werden. Aus Vorsicht ist es allerdings angezeigt, die erste HPV-Dosis nicht gleichzeitig mit der dT-/dT<sub>p<sub>a</sub></sub>-Impfung zu verabreichen.

**Nachholimpfungen** sind mit zunehmendem Alter mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden und einem erhöhten Risiko von gleichzeitig auftretenden Gesundheitsproblemen ohne kausalen Zusammenhang mit der Impfung. Die Abnahme des potentiellen Nutzens und das zunehmende Risiko von gleichzeitig auftretenden Krankheiten ohne kausalen Zusammenhang mit der Impfung erfordert eine individuelle Beurteilung des zu erwartenden Nutzens und der mit einer Impfung verbundenen potentiellen Risiken. Es ist nicht möglich, ein spezifisches Alter zu definieren, ab dem die HPV-Impfung keinen Nutzen mehr hat, dieser hängt primär von der Sexualanamnese und nicht vom Alter der jungen Frauen ab.

**Auffrischimpfungen** werden gegenwärtig nicht empfohlen, da deren Notwendigkeit zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden kann. Die Beobachtung, dass die Antikörper nach 5 Jahren ein Plateau zeigen, weist darauf hin, dass der Schutz mindestens noch einige weitere Jahre zusätzlich anhalten dürfte.

Die primäre Prävention durch die Impfung ergänzt die sekundäre Prävention (Screening). Die Impfung darf aber keineswegs als Ersatz für das **Screening-Programm** angesehen werden, da rund 25% der Zervixkarzinome durch nicht in der Impfung enthaltene HPV-Typen verursacht werden. Es ist wesentlich, dass die regelmässigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen gemäss den Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe weitergeführt werden.

**Kontraindikationen** sind eine schwere allergische Reaktion auf eine frühere Impfung oder auf einen Impfstoffbestandteil und eine akute schwerere Erkrankung.

**Vorsichtsmassnahmen:** Die Impfung kann bei schwangeren Frauen nicht empfohlen werden, da keine diesbezüglichen Studien beim Mensch vorliegen. Die Impfung stillender Frauen ist möglich. Da aber viele Medikamente in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist bei der Impfung stillender Frauen grundsätzlich Vorsicht angezeigt.

**Kostenübernahme:** Die zuständigen Kommissionen des Bundes, die Eidg. Leistungskommission und die Eidg. Arzneimittelkommission, haben die HPV-Impfung geprüft und in einer ersten Lesung deren Wirksamkeit ebenfalls anerkannt. Die Empfehlung bezüglich der Kostenübernahme hängt im Weiteren von der Wirtschaftlichkeit ab. Diese ist insbesondere auch vom letztlich bestimmten Preis abhängig, was angesichts der aktuellen Preisvorstellungen der Herstellerfirma von ca. CHF 700.- durchaus Sinn macht. Die beiden Kommissionen, die eine beratende Funktion haben, sollen ihre Empfehlungen im Herbst 2007 verabschieden. Der abschliessende Entscheid über die Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung liegt beim Eidgenössischen Departement des Innern.

**Meldung von unerwünschten Impferscheinungen:** Für unerwünschte Impferscheinungen (UIE) besteht eine Meldepflicht der Ärztinnen und Ärzte. Folgende UIE sind umgehend zu melden: potentiell schwerwiegende oder bisher unbekannte UIE, lebensbedrohliche UIE und Todesfälle, sowie allfällige Produktionsfehler. Das Meldeformular kann auf folgender Internetseite herunter geladen werden: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). Die Meldungen sind an eines der fünf Universitätsinstitute für Klinische Pharmakologie und Toxikologie oder an das Pharmakovigilanzzentrum Lugano zu senden.

## 2. Einleitung

Humane Papillomaviren (HPV) sind die häufigsten Erreger sexuell übertragbarer Infektionen. Siebzig bis 80% der sexuell aktiven Bevölkerung infiziert sich im Laufe des Lebens mit HPV [1]. Infektionen mit risikoreichen HPV-Typen können zu dysplastischen Veränderungen der Zervix, der Vagina, Vulva, Anus und im ORL-Bereich und in der Folge zu einem invasiven Karzinom führen. Infektionen mit risikoarmen HPV-Typen führen zu Haut- und anogenitalen Warzen. Mit fast einer halben Million Neuerkrankungen pro Jahr, ist das Zervixkarzinom weltweit die zweithäufigste maligne Krebsart bei Frauen nach dem Mammakarzinom [2]. Das Zervixkarzinom ist praktisch zu 100% durch HPV bedingt, wobei HPV 16 und 18 für mehr als 70% der Fälle verantwortlich sind [3].

Seit Anfang dieses Jahres ist auch in der Schweiz ein quadrivalenter Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 zugelassen. Verschiedene Länder (USA, Kanada, Australien, Frankreich, Deutschland, Italien, Griechenland, Luxemburg, Österreich) haben bereits Empfehlungen herausgegeben, welche eine generelle Impfung aller Mädchen im Alter von 11-14 Jahren, sowie Nachholimpfungen unterschiedlicher Altersgruppen zwischen 12 und 26 Jahren vorsehen.

Die vorliegenden schweizerischen Empfehlungen sind das Ergebnis einer eingehenden Analyse der Situation in der Schweiz, welche von der Arbeitsgruppe HPV-Impfung, der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) und dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) auf der Basis der „Kriterien für die Evaluation neuer Impfstoffe zur Erarbeitung gesamtschweizerischer Empfehlungen“ vorgenommen wurde [4]. Diese Analyse wurde ergänzt durch eine spezifische Kosten-Nutzen-Analyse für unser Land und eine Modellierung der HPV-Seroprevalenz bei Mädchen in der Schweiz.

### 3. Erreger, Pathogenese

Humane Papillomaviren (HPV) sind unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren (dsDNA), welche zu der Familie der Papovaviren gehören. Sie besitzen ein zirkuläres dsDNA Genom (7000-8000 Basenpaare) mit mindestens zwei Kapsidproteinen. Bis anhin wurden über 100 verschiedene HPV-Typen sequenziert. Etwa 30 Typen befallen ausschliesslich die Mukosa des Anogenitalbereichs des Menschen.

**Diagnostik:** HPV-Viren können nicht kultiviert werden. Sie können durch Nukleinsäure-Amplifikation (PCR) in Abstrichen nachgewiesen und typisiert werden. Serologische Untersuchungen sind nicht routinemässig verfügbar.

Die HPV-Typen werden nach ihrer kanzerogenen Pathogenität in zwei Gruppen unterteilt (risikoreiche und risikoarme Typen). Die **risikoarmen HPV-Typen** gelten als wenig pathogen. Sie verursachen vor allem Haut- und Schleimhautwarzen. Die **risikoreichen HPV-Typen** gelten als onkogen und werden mit dem Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom), einem grossen Teil der Vulvakarzinome, Vaginalkarzinome und Analkarzinome in Verbindung gebracht. Bei 99,7% der diagnostizierten Zervixkarzinome werden risikoreiche HPV gefunden, wobei die Typen 16 und 18 in rund 70% der Fälle vorkommen [5,6]. Weitere risikoreiche Typen sind neben anderen 31, 33 und 45. Papillomaviren sind zellspezifisch, d.h. je nach Virustyp infizieren sie entweder Zellen an der Oberfläche von Hauteithelien oder die Mukosa des Anogenital- und ORL-Bereichs (Tabelle 1).

Die risikoreichen Typen verursachen dysplastische Veränderungen der anogenitalen Mukosa, welche als intraepitheliale Neoplasien bezeichnet werden (intraepitheliale Neoplasien der Cervix uteri: CIN, Vulva: VIN, Vagina: VaIN, Anus: AIN). Eine leichte intraepitheliale Neoplasie der anogenitalen Mukosa, zum Beispiel eine CIN 1 kann histologisch nicht von einer Warze (Kondylom) unterschieden werden. Die meisten risikoreichen HPV-Infektionen verursachen vorerst intraepitheliale Neoplasien Grad 1. Nur ein Teil dieser Infektionen geht in höhergradige intraepitheliale Neoplasien über, welche echte Krebsvorstufen darstellen. Neuere histopathologische Einteilungen dieser Hautveränderungen sprechen daher von risikoreichen Läsionen (high risk intraepithelial squamous lesion HSIL), das heisst CIN 2 und CIN 3, versus risikoarme Läsionen (LSIL): Kondylome und CIN 1.

Eine Studie bei 1600 Frauen über Ko-Infektionen mit verschiedenen HPV-Typen zeigte, dass Infektionen mit bestimmten Virustypen solche mit anderen Typen begünstigen [7]. So hatten zum Beispiel Frauen, welche sich während der Studie mit dem HPV 18 infiziert haben, eine 11- bis 18-mal höhere Chance, sich mit den risikoreichen HPV-Typen 31, 39 oder 45 anzustecken, als HPV 18 negative Frauen. Ebenso

hatten Frauen, welche positiv auf HPV 16 oder 18 waren, eine 5- bis 7-mal höhere Wahrscheinlichkeit, sich mit dem risikoreichen Typ 58 anzustecken, als solche ohne HPV 16 oder 18. Dies führte zu der Hypothese, dass eine Impfung gegen die Typen 16 und 18 zusätzlich das Risiko einer Infektion mit anderen HPV-Typen gering halten könnte.

**Tabelle 1: Verschiedene Tumorarten und die auslösenden HPV-Typen [8,9].**

<b>Tumor</b>	<b>Anteil der onkogenen HPV-Typen</b>	<b>Wichtigste auslösende HPV-Typen</b>
Hautwarzen		
Verrucae plantares		1, 2, 4
Verrucae vulgares		2, 4
Verrucae planae juveniles		3, 10
Epidermodysplasia verruciformis		5, 8, 17, 20, 36
Anogenitale Warzen		
Condylomata acuminata	95%	6, 11
Condylomata plana		6, 16, 31
Bowenoide Papulose		16
Schleimhautwarzen		
Papillome an Larynx und Mundschleimhaut		6, 11
Fokale epitheliale Hyperplasie		13, 32
Maligne Tumoren		
Morbus Bowen		selten 2, 16, 34
Penis-, Vulvakarzinom	40%	6, 16, 18
Vaginakarzinom	40%	
Analkarzinom	90%	
Zervixkarzinom	100%	16, 18
Larynxkarzinom	≤12%	selten 16, 18, 30
Zungenkarzinom		selten 2, 16

#### 4. Klinik

Infektionen mit risikoreichen HPV-Typen können zu dysplastischen Veränderungen der Zervix, der Vagina, Vulva, Anus und im ORL-Bereich und in der Folge zu einem invasiven Karzinom führen.

Infektionen mit risikoarmen HPV-Typen führen zu Haut- und anogenitalen Warzen. ORL-Tumore stehen in 15-25% der Fälle mit HPV-Infektionen in Verbindung [10].

Ein risikoreicher HPV-Infekt verläuft in zwei Dritteln der Fälle ohne klinische Zeichen. Bei 30% bildet sich eine intraepitheliale Neoplasie Grad 1 (CIN 1), von denen nur ca. 2% in eine höhergradige intraepitheliale Neoplasie (präkanzeröse Läsion) übergehen. Drei bis 4% der Infizierten entwickelt direkt eine höhergradige intraepitheliale Neoplasie (CIN 2 / 3). Von den CIN 2 und 3 bilden sich 28-54% wieder spontan zurück, 17-25% gehen unbehandelt in ein invasives Karzinom über [11-13]. Die Häufigkeit von HPV 16 und 18 nimmt mit zunehmendem Schweregrad der Läsionen zu. In Europa beträgt die Prävalenz von HPV 16/18 bei ASCUS („atypical squamous cells of undetermined significance“) 19%, bei LSIL 24%, bei HSIL 57% und beim Karzinom 73% (Tabelle 2) [14]. Das Risiko bei einer HPV-16-Infektion innerhalb

von 10 Jahren eine CIN 3 oder ein invasives Karzinom zu entwickeln beträgt 17% und bei einer HPV-18-Infektion 14%. [15,16].

**Tabelle 2: Häufigkeit von HPV-16/18-positiven Abstrichen in Abhängigkeit vom Grad der zervikalen Veränderungen [14].**

	<b>Europa</b>	<b>Welt</b>
ASCUS	19%	8-19% *
LSIL	24%	15-32%
HSIL	57%	41-57%
Karzinom	73%	65-77%

\* vom Alter abhängig: 27% bei 18-24-Jährigen

### **Zervixkarzinom und Vorstufen (CIN)**

Beim Zervixkarzinom treten Symptome, wie unregelmässige Blutungen, Kontaktblutungen erst bei einer gewissen Grösse oder bei Gewebserfall des Tumors auf, Schmerzen in der Regel erst bei Überschreiten der Organgrenzen und bei Einbruch in Nachbarorgane (Blase, Rektum, Beckengefässe). Wegen der reichen Versorgung der Zervix mit Lymphgefässen, kommt es relativ schnell zu lymphogener Metastasierung. Oft folgen Ummauerung und Stenosierung der Uretern, chronische Niereninsuffizienz und Urämie (die häufigste Todesursache bei Zervixkarzinomen). Hämatogene Metastasen (z.B. in Leber, Lungen, Wirbelsäule) treten erst relativ spät auf.

Bei einer CIN 2, CIN 3 oder einer mindestens ein Jahr persistierender CIN 1 ist eine Therapie, meistens eine Konisation (Messer-, Laser- Elektroschlingen-Konisation) angezeigt. Der Eingriff wird meistens unter Spinalanästhesie oder Vollnarkose durchgeführt. Die Behandlung der CIN ist mit einem erhöhten Risiko von Frühgeburten bei späteren Schwangerschaften verbunden [17,18]. In der finnischen Studie mit 25'000 Frauen mit einer CIN-Behandlung betrug das relative Risiko für eine Frühgeburt (<37. Schwangerschaftswoche) im Vergleich zu Frauen ohne Behandlung 1,89 (95%-CI: 1,75-2,04) [17].

Zervixkarzinome werden operativ entfernt und/oder mit Radio- und/oder Chemotherapie behandelt. Komplikationen nach einer Behandlung ergeben sich wegen der engen topographischen Beziehung zwischen dem unteren Harntrakt und den inneren Genitalien. Dabei ist zwischen frühen Komplikationen (meist operativ bedingt) und Spät komplikationen (überwiegend als Folgen der Radiotherapie) zu unterscheiden. Die Übergänge zwischen den beiden sind jedoch fließend. Zu den Frühkomplikationen gehören insbesondere Inkontinenz und gestörte Blasensensibilität infolge operativer mechanischer Faktoren und Störungen der Blaseninnervation [19]. Aufgrund von Zellschädigungen können bis zu 40 Jahre nach der Behandlung Spätfolgen in Form von Ureterstenosen und –nekrosen, vesiko-urethraler Reflux, Strahlenzystitis (unter Umständen mit konsekutiver Schrumpfblass mit Neigung zur Fistelbildung) und Urethralstenosen auftreten [19].

## **Vulva- und Vaginalkarzinome und Vorstufen (VIN und VaIN)**

Cirka 40% der Vulva- und Vaginalkarzinome sind durch eine Infektion mit onkogenen HPV-Viren bedingt [20]. HPV bedingte Vulvakarzinome treten tendenziell bei jüngeren Frauen auf [9]. Eine vulväre intraepitheliale Neoplasie kann ihnen vorausgehen. Vaginalkarzinome sind selten.

Ein Drittel der Frauen mit VIN erleiden Rezidive ein Jahr nach der ersten Behandlung und 14% aller Frauen mit VIN müssen auch 5 Jahre nach Erst-Therapie noch wegen Rezidiven weitere Prozeduren über sich ergehen lassen. Trotz wiederholter Therapie erkranken 3,7% dieser Frauen an einem invasiven Karzinom. Ab einer gewissen Eindringtiefe müssen bei der Operation eines Vulvakarzinoms auch die Leistenlymphknoten entfernt werden, da die Gefahr, dass diese Tumor-befallen sind, steigt. Falls befallene Leisten-Lymphknoten vorliegen, müssen die Becken-Lymphknotenstationen bestrahlt werden. Hauptkomplikation der operativen Therapie sind Bein-Lymphödeme, welche in fast 50% der operierten Patientinnen auftreten und teils invalidisierend sind.

## **Analkarzinom**

Analkarzinome sind zu 80-90% Folge einer Infektion mit onkogenen HPV-Viren [21]. Anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) kommen vor, der Verlauf dieser Läsionen ist aber weniger klar als bei CIN. Die Therapie besteht bei kleineren Tumoren in der Exzision, bei grösseren Tumoren in der Bestrahlung kombiniert mit einer Chemotherapie.

## **Kehlkopf-Papillomatose des Kleinkindes**

Neugeborene können sich während der Geburt mit HPV-Viren aus dem mütterlichen Genitaltrakt infizieren. Die Larynxpapillomatose wird durch HPV 6 und 11 verursacht und ist eine äusserst mühsam zu behandelnde Krankheit. Die meisten Kinder müssen mehrmals in Narkose mit Laser behandelt werden, da die Warzen im Kehlkopf zu Atemnot führen und 14% dieser Kinder benötigen vorübergehend eine Tracheotomie. Die Larynx-Papillomatose ist selten (4,7 auf 100'000 Geburten) [22].

## **Anogenitale Warzen (Condylomata acuminata)**

Sichtbare Condylomata acuminata sind bei ca. 1% der sexuell aktiven Bevölkerung nachweisbar und sind die häufigsten benignen Tumoren des äußeren Anogenitalbereichs [23]. Sie sind zu über 90% durch HPV 6 und 11 verursacht [24]. Die Läsionen sind Stecknadelkopf bis mehrere Zentimeter grosse Papeln rötlicher, grau-bräunlicher oder weißlicher Farbe. Sie treten meistens in Vielzahl auf und neigen zur Beetbildung. Gelegentlich können sich riesenhafte Tumorkonglomerate ausbilden (Condylomata gigantea). Bei der Frau sind mit abnehmender Häufigkeit Perineum, Vagina, Anus, Cervix und Urethra betroffen, beim Mann der Penis (Präputium). Die Inkubationszeit genitaler Warzen beträgt 3-4 Monate (6 Wochen bis 2 Jahre) [25]. Genitale Warzen sind in erster Linie ein kosmetisches Problem, können aber zu psychischen Belastungen führen. Kondylome können spontan verschwinden (20-30%). Die Behandlung der Genitalwarzen erfolgt lokal und kann schwierig und schmerzhaft sein. Zur Behandlung stehen verschiedene Therapien zur Verfügung: Kryotherapie, Lasertherapie und Elektrokauterisation,

gegebenenfalls unterstützt durch lokale Immunmodulatoren und zytotoxische Agentien. Da nur befallenes Gewebe behandelt wird und Viren oft im gesund erscheinenden Gewebe überleben können, kommt es während den ersten 3 Monaten nach der Behandlung in 25% der Fälle zum Wiederauftreten der Warzen.

## 5. Epidemiologie

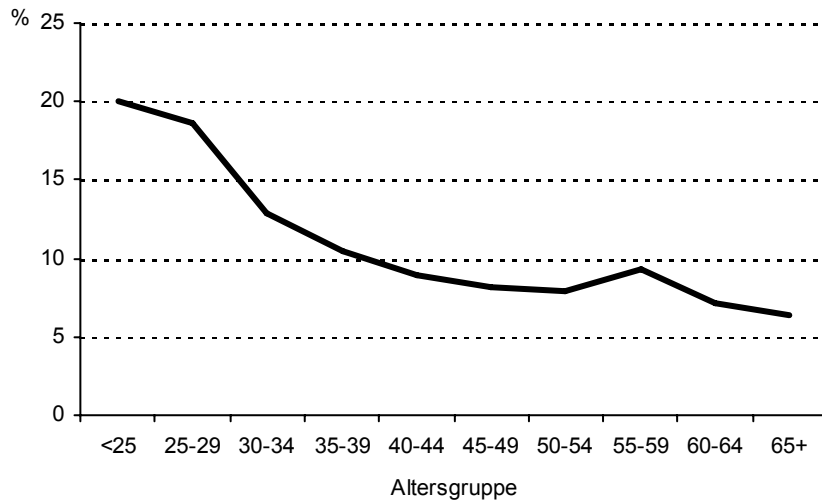
### Infektionen durch humane Papillomaviren (HPV)

Genitale HPV-Infektionen werden vor allem durch Geschlechtsverkehr übertragen. Andere Übertragungswege, wie direkter Hautkontakt oder Schmierinfektionen sind seltener. Bei der Geburt kann es zu Übertragungen von der Mutter auf das Neugeborene kommen. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch und ohne klinische Veränderungen. Die mediane Dauer einer frischen HPV-Infektion beträgt 8 Monate. Bei 70% der frischen HPV-Infektionen ist nach 1 Jahr keine DNA mehr nachweisbar, bei 90% nach 2 Jahren. Persistierende Infektionen mit risikoreichen Typen sind der wichtigste Risikofaktor für präkanzeröse Läsionen und Zervixkarzinom, wobei HPV 16 stärker onkogen wirkt als andere Typen [9]. Eine CIN 2/3 tritt meist innerhalb von 6 Monaten bis 3 Jahren nach HPV-Infektion auf (Median: 14 Monate) [26]. Die Entwicklung von einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN 2 und CIN 3) bis zu einem Zervixkarzinom erfolgt in den meisten Fällen über einen Zeitraum von 10 bis 15 Jahren.

Die Häufigkeit der HPV-Infektionen steigt mit der Zahl der Sexualpartner [27]. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen, steigende Zahl von Schwangerschaften, zunehmendes Alter, andere STI, Immunsuppression und Langzeitanwendung von Kontrazeptiva [9]. Das Risiko einer HPV-Infektion ist bei sexuell aktiven Personen vom Alter beim ersten sexuellen Kontakt sowie bei Frauen von der Anzahl Schwangerschaften abhängig. Obwohl Männer und Frauen gleichermaßen für HPV-Infektionen empfänglich sind, haben Frauen ein wesentlich höheres Risiko der Entwicklung einer HPV-assoziierten Malignität im Genitalbereich.

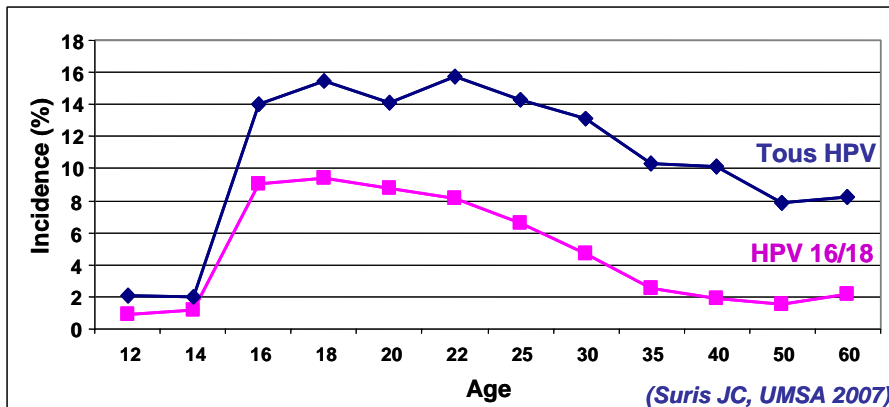
Siebzig bis 80% der sexuell aktiven Männer und Frauen infizieren sich im Laufe des Lebens mit HPV [1]. HPV-Infektionen kommen am häufigsten bei jungen Frauen vor, wobei der Altersgipfel mit rund 38% aller Neuinfektionen zwischen dem 18. und 28. Lebensjahr liegt. Ab dem 30. Altersjahr sinkt die Inzidenz stark [28]. In ihrer Publikation aus dem Jahr 2005 zeigten Petignat et al die Inzidenz der HPV-Infektionen verschiedener Altersgruppen in der Schweiz basierend auf in der Romandie gesammelten Daten. Sie untersuchten 7254 Frauen, wovon 830 im Abstrich positiv auf einen der 13 untersuchten risikoreichen HPV-Typen getestet wurden. Zwanzig Prozent der Neuinfektionen traten bei Frauen unter 25 Jahren statt, 18% bei den 25-29-Jährigen (Abbildung 1).

**Abbildung 1: Die Altersverteilung der HPV-Neuinfektionen bei Frauen in der Schweiz [nach 28].**



Modellberechnungen haben ergeben, dass in der Schweiz die Inzidenz der HPV-Infektion bei 12-14-Jährigen bei 2% (HPV 16/18: 1%) liegen dürfte [persönliche Mitteilung J-C Surís, Lausanne]. Nach diesem Alter steigt die Inzidenz rasch an und liegt bei den 16-25-Jährigen bei 14-16% (HPV 16/18: 7-9%). Danach nimmt die Inzidenz bis zum Alter von 50 Jahren linear auf 8% (HPV 16/18: 2%) ab (Abbildung 2).

**Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz der HPV-Infektionen in der Schweiz nach Alter [persönliche Mitteilung J-C Surís, Lausanne]**



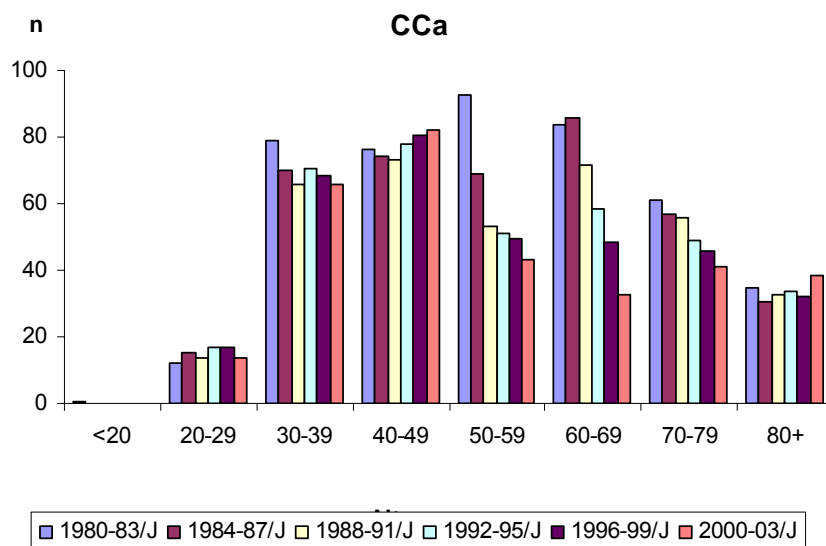
## Zervixkarzinom und Vorstufen (CIN)

Mit fast einer halben Million Neuerkrankungen pro Jahr, ist das Zervixkarzinom weltweit die zweithäufigste maligne Krebsart bei Frauen [2]. Gut organisierte Screening-Programme und Vorsorgeuntersuchungen führen in entwickelten Ländern weiterhin zu einer sinkenden Inzidenz bei den Zervixkarzinomen [29]. In Entwicklungsländern jedoch fehlt es vor allem an finanziellen Mitteln, um die Vorsorge effektiv umzusetzen. So bestehen heutzutage grosse regionale Unterschiede bei der Inzidenz

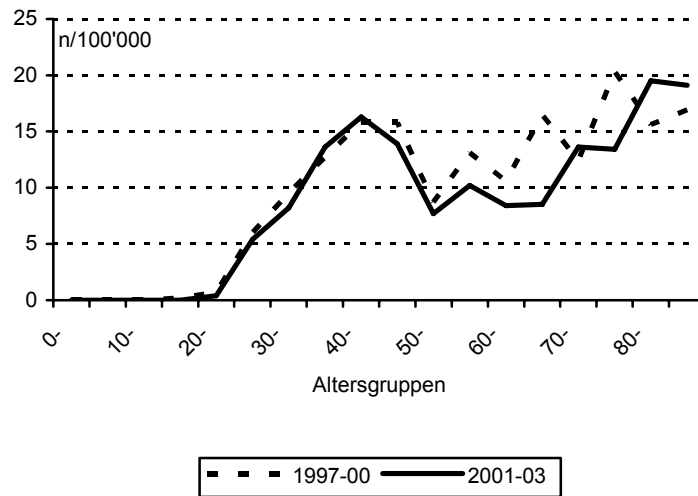
des Zervixkarzinoms, etwa 80% aller Fälle kommen in Entwicklungsländern vor. Die höchsten Inzidenzraten werden in Lateinamerika und in der Sub-Sahara-Region Afrikas registriert [2]. In Ländern mit einem Zervixkarzinom-Früherkennungsprogramm ist die Belastung des Gesundheitswesens aufgrund von verdächtigen Krebsabstrichen gross.

Insgesamt leben in der Schweiz etwa 1500 Frauen, welche von einer invasiven Form des zervikalen Karzinoms betroffen sind. Zusätzlich werden jährlich etwa 300 neue Fälle diagnostiziert. Man schätzt, dass auf jedes invasive Zervixkarzinom etwa zehn Fälle von Muttermundkrebs kommen, welche lokal begrenzt sind [30]. In der Schweiz hat die Inzidenz des Zervixkarzinoms seit den 80er Jahren insbesondere aufgrund der Vorsorgeuntersuchungen um 28% von durchschnittlich 440 Fällen / Jahr (1980-83) auf 317 Fälle / Jahr (2000-03) abgenommen [31]. Dieser Rückgang konnte vor allem in der Altersgruppe der 50-79-Jährigen beobachtet werden, während sich bei den <50-Jährigen keine wesentliche Änderung der Inzidenz zeigte (Abbildung 3). Von 2000-03 betraf ein Viertel der Fälle Frauen unter 40 Jahren, 65% Frauen unter 60 Jahren. Die altersspezifische Inzidenz in den Jahren 1997-2003 ist in Abbildung 4 dargestellt und zeigt einen ersten Gipfel im Alter von 40-44 Jahren, danach eine Abnahme und das Maximum bei den ≥80-Jährigen [31]. Deutliche Unterschiede waren 1993-96 bei der Inzidenz nach Kantonen festzustellen und dürften zumindest teilweise auf die unterschiedliche Umsetzung des Screening-Programms zurückzuführen sein (GR 13,7/100'000; SG/AR/AI: 11,2; ZH: 10,6; D: 10,2; NE: 7,9; GE: 6,6; VS: 6,3; BS/BL: 4,5).

**Abbildung 3: Zervixkarzinom in der Schweiz 1980-2003: durchschnittliche jährliche Inzidenz nach Altersgruppen [31]**



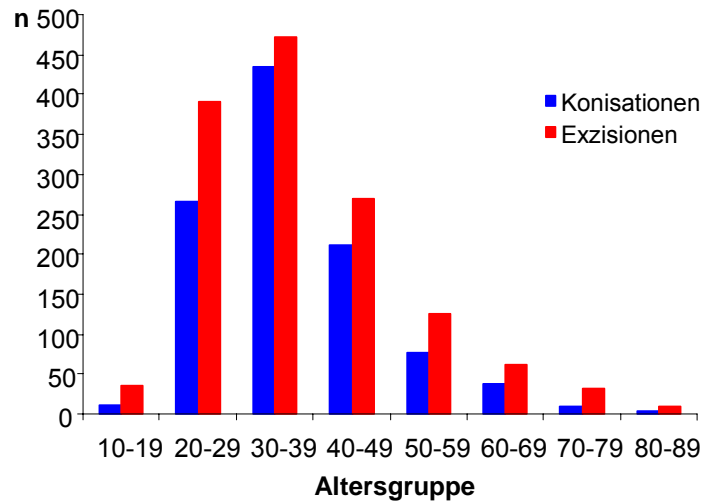
**Abbildung 4: Zervixkarzinom in der Schweiz: durchschnittliche jährliche Inzidenzrate nach Altersgruppen, 1997-00 und 2001-03 [31]**



Die Daten der Schweizerischen Krebsregister zeigen eine kontinuierliche Abnahme der Todesfälle infolge Zervixkarzinoms von jährlich 190 (1981-84) auf 88 Todesfälle (2001-03) [31]. In der Periode 2001-03 traten 70% der Todesfälle bei über 60-jährigen Frauen auf, 5% bei unter 40-Jährigen. Auch bei der Mortalität sind deutliche Unterschiede zwischen den Kantonen feststellbar (1,4-5,2 / 100'000, 1999-03). Daten aus den USA zeigen, dass 52% der Zervixkarzinome im frühen lokalen Stadium diagnostiziert werden, 34% werden entdeckt nach dem sich der Krebs auf regionale Lymphknoten ausgebreitet hat und 9% nach der bereits erfolgten Metastasierung (5% Stadium unbekannt) [29]. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 92% bei Frauen, bei denen das Zervixkarzinom im frühen lokalen Stadium diagnostiziert wird, 56% bei Entdeckung im regionalen Stadium und 15% bei Diagnose nach erfolgter Metastasierung [29].

Basierend auf Erhebungen der Krebsregister Genf und St. Gallen wird die Häufigkeit der CIN 3 (schwere Dysplasien und Carcinoma in situ) für die Schweiz mit durchschnittlich 1'800 Fällen pro Jahr angegeben (2000-04) [persönliche Mitteilung S. Ess, VSKR, St. Gallen]. Die altersspezifische Inzidenz zeigt einen spitzen Gipfel bei den 25-34-Jährigen. Gemäss der Statistik 2005 der Arbeitsgemeinschaft der Schweizerischen Frauenkliniken (ASF), welche rund 30-40% der Frauenkliniken abdeckt, werden pro Jahr 705-1075 CIN 2 und 3 diagnostiziert und mittels Konisation/Exzision behandelt. Hochgerechnet heisst dies, dass in der Schweiz jährlich rund 3000 Konisationen/Exzisionen durchgeführt werden. In der Medizinischen Spitalstatistik (Vollständigkeit rund 94%) wurden im 2004 1049 Konisationen als Hauptbehandlungen (1218 inkl. 1. und 2. Nebenbehandlung) und 1394 Exzisionen als Hauptbehandlungen (2106 inkl. 1. und 2. Nebenbehandlung) registriert (Abbildung 5). Die 1394 Exzisionen unterteilten sich in 1044 Kauterisationen, 45 Kryochirurgie, 13 Marsupialisationen und 292 sonstige Exzisionen.

**Abbildung 5: Konisationen und Exzisionen in der Schweiz 2004 nach Altersgruppen, nur Hauptbehandlungen (n=1049 / 1394, Medizinische Spitalstatistik, BFS).**



### **Vulva- und Vaginalkarzinome und Vorstufen (VIN und VaIN)**

Gemäss der Statistik 2005 der Arbeitsgemeinschaft der Schweizerischen Frauenkliniken (ASF) werden 53-75 Vulvakarzinome pro Jahr behandelt. Hochgerechnet bedeutet dies, dass in der Schweiz jährlich etwa 180 Vulvakarzinome behandelt werden, wobei jede Vulvektomie einer Hospitalisation von mindestens 10 Tagen bedarf. Vaginalkarzinome sind selten. Im 2003 wurden in den USA 0,7 Fälle / 100'000 Frauen erfasst [9]. Das mediane Alter dieser Frauen betrug 69 Jahre. Auf die Schweiz umgerechnet wären dies etwa 25-30 Fälle pro Jahr.

Die Inzidenz der VIN ist am ansteigen und betrug nach dem Krebsregister des Kantons Waadt 1998 1,3 Erkrankungen auf 100'000 Frauen pro Jahr [32]. Für die Schweiz würde dies etwa 45-50 Fälle pro Jahr bedeuten. Das Durchschnittsalter liegt bei 47 Jahren [33]. Gemäss der Statistik 2005 der Arbeitsgemeinschaft der Schweizerischen Frauenkliniken (ASF) werden 84 bis 110 VIN pro Jahr behandelt. Auf die Schweiz hochgerechnet sind dies 280 Fälle pro Jahr. Ein Drittel der Frauen mit VIN erleiden ein Jahr nach der ersten Behandlung Rezidive und 14% aller Frauen mit VIN müssen 5 Jahre nach Ersttherapie weiter behandelt werden, da die VIN rezidivieren [33]. Trotz wiederholter Therapie erkrankten 3,7% dieser Frauen an einem invasiven Vulvakarzinom.

### **Analkarzinome**

Zur Häufigkeit des Analkarzinoms liegen keine schweizerischen Daten vor. In den USA beträgt die Inzidenz 1,6 Fälle / 100'000 Frauen (Männer: 1,3/100'000) [9]. Auf die Schweiz umgerechnet würde dies bei den Frauen etwa 50 Fällen pro Jahr bedeuten.

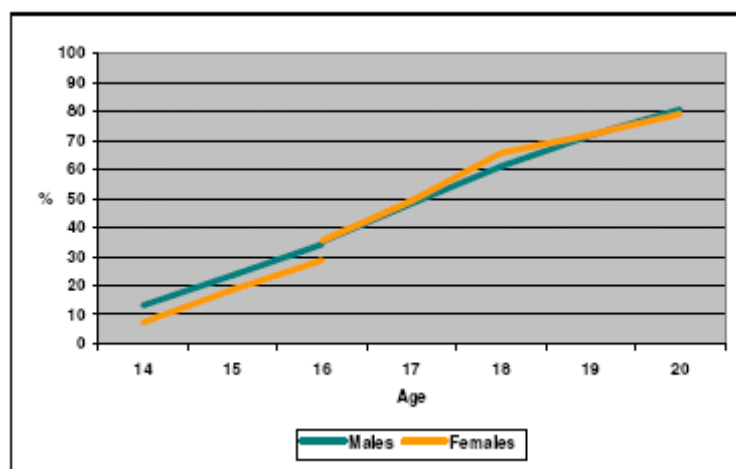
## Anogenitale Warzen

Auch die Häufigkeit der Kondylome ist in der Schweiz nicht bekannt. Eine Schätzung aufgrund einer deutschen und einer französischen Studie ergibt für die Schweiz eine Inzidenz von etwa 200 / 100'000 oder etwa 6'000 Fälle pro Jahr bei Frauen [34,35]. Am höchsten ist die Inzidenz in der Altersgruppe der 20-24-Jährigen mit 630 Fällen / 100'000.

## Sexualverhalten - Expositionsrisiko

Bei bereits infizierten Personen ist die Impfung nicht wirksam. Um vom vollen Nutzen der Impfung profitieren zu können, ist es daher wichtig, diese vor Beginn der sexuellen Aktivität zu verabreichen. In der Schweiz beträgt das mediane Alter beim ersten Geschlechtsverkehr 18,5 Jahre bei beiden Geschlechtern. [36,37]. Der Anteil der Jugendlichen, die vor dem Alter von 15 Jahren bereits Geschlechtsverkehr hatten beträgt bei Mädchen 7% und bei Knaben 13% (Abbildung 6). Dieser Anteil steigt bei beiden Geschlechtern auf 80% mit 20 Jahren. In den letzten 20 Jahren ist die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs bei Jugendlichen relative stabil geblieben [38]. Die Anzahl der Sexualpartner hat hingegen bei den 17-20-Jährigen seit 1993 abgenommen [38,39]. Gaben 1993 noch rund 30% an, im letzten Jahr 3 oder mehr Partner gehabt zu haben, nahm dieser Anteil bis 2000 auf rund 10% (Knaben: 12%, Mädchen: 5%) ab. Gleichzeitig nahm der Anteil jener mit einem Partner von 20% auf 40% zu. Diese Daten und die altersspezifische HPV-Inzidenz (s. oben) zeigen deutlich, dass der Nutzen der Impfung vor dem 15. Geburtstag am grössten ist.

**Abbildung 6: Anteil der sexuell aktiven Adoleszenten in der Schweiz nach Alter [36,37]**



## 6. Prävention

### Kondome

Obwohl Kondome gegen sexuell übertragbare Krankheiten wie HIV oder Hepatitis B schützen, ist ihre Wirkung gegen HPV-Infektionen umstritten. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass HPV auch durch Haut-zu-Haut-Kontakte übertragen werden, wobei direkter Geschlechtsverkehr nicht zwingend ist. So wies eine Studie bei 602 Studentinnen keinen signifikanten Schutz vor HPV-Infektionen durch Kondomgebrauch auf [40]. Eine andere Studie mit 82 Studentinnen ergab hingegen, dass ein konsequenter Gebrauch von Kondomen das Risiko einer HPV-Infektion bis zu 70% reduzieren kann [41]. Die Forscher führten dies vor allem auf einen zielgerichteteren Aufbau ihrer Studie zurück. Diese Studie bei amerikanischen Studentinnen lässt sich allerdings nicht ohne weiteres auf die Schweiz übertragen. So weist die in den letzten 10 Jahren in der Schweiz beobachtete Inzidenz der HIV-Infektion leider auf einen ungenügenden Gebrauch von Kondomen hin; dies zudem bei einem relativ schlecht übertragbaren Virus.

### Screening

Die am weitesten verbreitete und zuverlässigste Methode zur Früherkennung ist der 1943 entwickelte **PAP-Test**, benannt nach dem Arzt G.N. Papanicolaou. In den meisten Europäischen Ländern wird sexuell aktiven Frauen eine Untersuchung alle ein bis fünf Jahre empfohlen. Der PAP-Test hat sich in der Schweiz seit den siebziger Jahren durchgesetzt. PAP-Untersuchung werden in der Schweiz im 3-Jahres-Rhythmus, bei Vorliegen von Risikofaktoren jährlich empfohlen [42]. Obwohl in der Schweiz die Anzahl gelegentlich untersuchter Frauen höher liegt, beträgt der Anteil der regelmässig untersuchten lediglich 50% [42]. In vielen Fällen wird die Untersuchung zu oft durchgeführt. Andererseits deutet die Anzahl der im Spätstadium entdeckten invasiven Formen vom Zervixkarzinom darauf hin, dass in manchen Fällen die PAP-Untersuchung zu selten oder gar nicht stattfindet. Befragungen in der Schweiz haben gezeigt, dass die Deckungsrate bei den Früherkennungsmassnahmen bei Ausländerinnen und Frauen der niedrigeren sozialen Schichten tiefer liegt als bei Schweizerinnen und Führungskräften. In der Schweiz werden jährlich etwa 1-1,2 Mio. Screening-Test durchgeführt mit Kosten von mindestens 150 Mio. CHF [30]. Gemäss den Empfehlungen wären maximal 520'000 Untersuchungen pro Jahr notwendig [30].

## 7. Impfung

### Impfstoffe

Gegenwärtig ist in der Schweiz, wie in vielen anderen Ländern, erst Gardasil<sup>®</sup> von Sanofi Pasteur MSD (SPMSD) zugelassen. Für den anderen Impfstoff Cervarix<sup>®</sup> von GlaxoSmithKline (GSK) wird die Zulassung im Laufe dieses Jahres erwartet.

Beide Impfstoffe sind mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt. Antigen ist das Kapsidprotein L1, welches in Hefezellen (Gardasil<sup>®</sup>), respektive Insektenzellen (Cervarix<sup>®</sup>) hergestellt wird und virusähnliche Partikel (VLP) bildet. Die Impfstoffe sind frei von genetischem Material und können daher keine Infektion oder maligne Zellveränderungen verursachen.

**Gardasil<sup>®</sup>** enthält 20 µg HPV-6-, 40 µg HPV-11-, 40 µg HPV-16- und 20 µg HPV-18-L1-Protein und als Adjuvans Aluminiumhydroxyphosphatsulfat (225 µg Al). Weitere Inhaltsstoffe sind Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80 und Natriumborat.

**Cervarix<sup>®</sup>** enthält je 20 µg HPV-16- und HPV-18-L1-Protein und das AS 04-Adjuvans (50 µg 3-O-Desacyl-4'-Monophosphoryl-Lipid-A (MPL) und 500 µg Aluminiumhydroxid). Weitere Inhaltsstoffe sind Natriumchlorid und Natriumdihydrogenphosphatdihydrat.

### Immunogenität

Zu beachten ist, dass die beiden Firmen SPMSD und GSK jeweils eigene, nicht miteinander vergleichbare Einheiten für die Antikörperkonzentrationen verwenden. Die Korrelation zwischen Antikörpertiter und Impfschutz und insbesondere der minimal schützende Titer sind nicht bekannt.

Daten zur Immunogenität von **Gardasil<sup>®</sup>** sind aus verschiedenen doppel-blinden, randomisierten, Placebo kontrollierten Phase II- und III-Studien bei 16-26-jährigen Frauen [43] und 9-15-jährigen weiblichen und männlichen Personen [44] verfügbar. Zum Zeitpunkt 7 Monate (1 Monat nach der 3. Dosis) war bei  $\geq 99\%$  der Studienteilnehmerinnen eine Serokonversion feststellbar. Von knapp 200 geimpften Frauen waren 36 Monate nach der ersten Impfung mit Gardasil<sup>®</sup> 94% seropositiv für HPV 6, 96% für HPV 11, 100% für HPV 16 und 76% für HPV 18 [45]. Der zeitliche Verlauf der Antikörpertiter zeigte ein Maximum zum Zeitpunkt 7 Monate (einen Monat nach der dritten Impfung), eine Abnahme bis zum Zeitpunkt 18 Monate und danach ein Plateau, welches mindestens bis 5 Jahre nach Impfbeginn anhielt. Zum Zeitpunkt 7 Monate waren die Antikörpertiter für alle 4 Typen um den Faktor 7 bis 100 höher als bei Frauen mit einer natürlichen Infektion [43]. Zum Zeitpunkt 36 Monate lagen die HPV-6-, -11- und -18-Antikörper im gleichen Bereich, wie die bei einer natürlichen Infektion, während die HPV-16-Antikörper immer noch um den Faktor 17 höher lagen.

Eine weitere Studie zeigte, dass die Impfung mit Gardasil<sup>®</sup> bei jüngeren Mädchen und Jungen höhere Antikörpertiter bewirkte, als bei jungen Frauen. So entsprach bei 10-15-Jährigen der Titer nach der zweiten Dosis ungefähr jener nach der dritten Dosis bei 16-23-jährigen Frauen [44,46].

Die Impfung induziert auch bei Knaben Antikörper, es gibt aber noch keine Daten, welche die schützende Wirkung dieser Antikörper aufzeigen [44,46].

Einen Monat nach der dritten Impfung mit **Cervarix**<sup>®</sup> (drei Impfungen im Monat 0, 1 und 6) war bei allen Frauen eine Serokonversion bezüglich HPV 16 und bei 99,7% bezüglich HPV 18 nachweisbar (n=350) [47]. Zum Zeitpunkt 7 Monate waren die durch die Impfung induzierten HPV-Antikörpertiter um den Faktor 80 bis 100 höher als bei Frauen mit einer natürlichen HPV-16/18-Infektion. Nach 18 Monaten wiesen alle Studienteilnehmerinnen Antikörper gegen HPV 16 und HPV 18 auf. Der zeitliche Titerverlauf entspricht jenem von Gardasil<sup>®</sup> und zeigt ebenfalls ein Plateau ab dem 18. Monat. Nach 51-53 Monaten waren alle getesteten Frauen (n=40) weiterhin positiv bezüglich HPV 16 und 18 [48]. Die Antikörpertiter waren zu diesem Zeitpunkt noch um den Faktor 17 (HPV 16) respektive 14 (HPV 18) höher als nach einer natürlichen Infektion.

Die **gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfungen** wurde bisher nur für die Hepatitis-B-Impfung geprüft. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoff (3 Dosen, 0-1-6 Monate) und Gardasil<sup>®</sup> wurden die Anti-HBs-Titer nicht signifikant beeinflusst [46]. Allerdings wurden bei gleichzeitiger Verabreichung etwas niedrigere HBs-Ak-Titer beobachtet (GMT 535 vs. 792 mIE/ml). Eine allfällige klinische Bedeutung dieser niedrigeren Titer ist nicht bekannt [46]. Das amerikanische ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) hat Empfehlungen für die Verwendung vom quadrivalenten HPV Impfstoff (Gardasil<sup>®</sup>) herausgegeben, in welchen sie eine gleichzeitige Impfung mit anderen im gleichen Alter angezeigten Impfungen (dT, MCV-C) als problemlos einstufen. Diesbezügliche Studien sind am Laufen.

## **Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von **Gardasil**<sup>®</sup> wurde in vier Phase-II- und -III-Studien bei insgesamt 8487 Frauen im Alter von 16-23 (-26) Jahren geprüft [9,43,45,49-51]. Die kombinierten Wirksamkeiten in der perprotokoll Analyse dieser vier Studien sind in Tabelle 3 zusammengestellt [9]. In der perprotokoll Analyse wurden nur Frauen berücksichtigt, die 1) alle drei Impfdosen innerhalb eines Jahres erhalten hatten und die 2) bei Studienbeginn seronegativ und 3) bis 7 Monate nach Studienbeginn auch PCR negativ bezüglich der HPV-Impftypen waren. Die mediane Beobachtungszeit von 3 Studien (n=7732) betrug 1,9 Jahre, die der vierten Studie (n=755) 3,9 Jahre. Die Wirksamkeit betrug 89% gegen persistierende HPV-6/11/16/18-Infektionen (positive PCR in mindestens zwei Proben im Abstand von 4 Monaten). Die Wirksamkeit betrug 100% gegen HPV 16 oder 18 bedingte CIN 2/3 oder AIS (Adenocarcinoma in situ), 95,2% gegen HPV 6/11/16/18 bedingte CIN 1 oder schwereren Läsionen und 98,9% vor HPV 6/11/16/18 bedingten Kondylomen. Zusätzlich konnte ein Schutz von 100% vor HPV 16/18 bedingten VIN 1-3 (vulväre intraepitheliale Neoplasien) und VaIN 1-3 (vaginale intraepitheliale Neoplasien) beobachtet werden [9].

**Tabelle 3: Wirksamkeit von Gardasil®: Kombinierte perprotokoll Analyse der Daten aus vier Studien [9,43,45,49-51]**

Endpunkte	Impfung		Placebo		Wirksamkeit (%)	95%-KI <sup>1)</sup>
	n	Fälle	n	Fälle		
Persistierende HPV-6/11/16/18-Infektionen	235	4	233	35	89	70-97
HPV 16 oder 18 bedingte CIN 2/3 oder AIS <sup>2)</sup>	8487	0	8460	53	100,0	92,9-100,0
HPV 6/11/16/18 bedingte CIN 1, CIN 2/3 oder AIS	7858	4	7861	83	95,2	87,2- 98,7
HPV 6/11/16/18 bedingte Kondylome	7897	1	7899	91	98,9	93,7-100,0

<sup>1)</sup> 95%-Konfidenzintervall

<sup>2)</sup> Adenocarcinoma in situ

Im Mai 2007 publizierte Studien über einen mittleren Zeitraum von 3 Jahren bestätigten die sehr hohe Wirksamkeit von Gardasil® [52,53]. In der perprotokoll Analyse betrug die Wirksamkeit gegen HPV 16/18 bedingte CIN 2/3 oder AIS 98% (86-100%) und gegen HPV 6/11/16/18 bedingte Kondylome und VIN/VaIN 2/3 100% (Tabelle 4).

In der „Intention-to-treat“-Analyse, welche alle Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, unabhängig vom Infektionsstatus und dem Vorliegen von zervikalen Läsionen bei Studienbeginn berücksichtigte, betrug die Wirksamkeit gegen HPV 16/18 bedingte CIN 2/3 oder AIS 44% (26-58%) und gegen Läsionen durch alle HPV-Typen 17% (1-31%) [52,53]. Die Wirksamkeit in der „Intention-to-treat“-Analyse ist wesentlich geringer als in der perprotokoll Analyse, da auch Frauen eingeschlossen sind, die bereits vor Studienbeginn infiziert worden waren oder bei denen zu diesem Zeitpunkt eine aktuelle Infektion vorlag oder die nur eine oder zwei Impfdosen erhalten hatten. Die Wirksamkeit in der „Intention-to-treat“-Analyse entspricht etwa der Wirksamkeit in der weiblichen Durchschnittsbevölkerung im Alter von 16-26 Jahren, wobei weiter zu berücksichtigen ist, dass Frauen mit mehr als vier bisherigen männlichen Geschlechtspartnern und Frauen mit einem früheren abnormen PAP-Abstrich generell von den Studien ausgeschlossen waren [45]. Bei Studienbeginn wiesen insgesamt 27% der Frauen Zeichen einer früheren oder aktuellen Infektion mit HPV-Impftypen auf [9].

**Tabelle 4: Wirksamkeit von Gardasil® gegen durch HPV 16/18, HPV 6/11/16/18 oder irgendeinen HPV-Typ bedingte Läsionen [52,53]**

Endpunkte	Studien- population	Impfung		Placebo		Wirksamkeit	
		N	Fälle	N	Fälle	%	(95%-KI)
<b>HPV 16/18 bedingte Läsionen</b>							
CIN 2/3 od. AIS	PP	5305	1	5260	42	98	(86-100)
	ITT	6087	83	6080	148	44	(26-58)
	ITT, alle Typen	6087	219	6080	266	17	(1-31)
CIN 2	PP	5305	0	5260	28	100	(86-100)
	ITT	6087	41	6080	96	57	(38-71)
	ITT, alle Typen	6087	149	6080	192	22	(3-38)
CIN 3	PP	5305	1	5260	29	97	(79-100)
	ITT	6087	57	6080	104	45	(23-61)
	ITT, alle Typen	6087	127	6080	161	21	(<0-38)
AIS	PP	5305	0	5260	1	100	(<0-100)
	ITT	6087	5	6080	7	28	(<0-82)
	ITT, alle Typen	6087	5	6080	8	37	(<0-84)
HPV 16	PP	4559	1	4408	35	97	(84-100)
	ITT	6087	77	6080	132	42	(22-56)
HPV 18	PP	5055	0	4970	11	100	(6100)
	ITT	6087	6	6080	29	79	(49-93)
<b>HPV 6/11/16/18 bedingte Läsionen</b>							
Kondylome	PP	2261	0	2279	48	100	(92-100)
	ITT	2723	21	2732	86	76	(61-86)
	ITT, alle Typen	2723	55	2732	111	51	(32-65)
VIN / VaIN 2/3	PP	2261	0	2279	9	100	(49-100)
	ITT	2723	5	2732	13	62	(<0-89)
	ITT, alle Typen	2723	17	2732	23	26	(<0-63)

Zur Wirksamkeit von **Cervarix®** liegen gegenwärtig die Ergebnisse einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo kontrollierten Studie mit 1113 Frauen im Alter von 15-25 Jahren über einen Beobachtungszeitraum von 27 Monaten vor [47]. Die Wirksamkeit gegen persistierende HPV 16/18 bedingte Infektionen (positive PCR in mindestens zwei Proben im Abstand von 6 Monaten) betrug in der perprotokoll Analyse (366 Geimpfte, 355 Kontrollen) 100% (76,8-100%) und in der „Intention-to-treat“-Analyse (560 Geimpfte, 553 Kontrollen) 87,5% (64,6-95,6%). Die Wirksamkeit gegen zytologische Abnormitäten (≥ASCUS) betrug in der „Intention-to-treat“-Analyse 92,9% (70,0-98,3%).

**Dauer des Impfschutzes:** Ein Subset der 16-23-jährigen Studienteilnehmerinnen der Gardasil®-Studien (235 Geimpfte, 233 Kontrollen) wurde bis 5 Jahre nach Studienbeginn weiterverfolgt (mittlere

Beobachtungszeit 40 Monate) [51]. Die Wirksamkeit gegen HPV 6/11/16/18 bedingte persistierende Infektionen betrug 95,6% (83,3-99,5%), gegen HPV 6/11/16/18 bedingte CIN 1-3 100% (<0,0%-100%) und gegen HPV 6/11/16/18 bedingte Kondylome 100% (<0,0-100,0%) (Tabelle 5). Weitere Studien zur längerfristigen Wirksamkeit von Gardasil<sup>®</sup> sind im Gange. Die Wirksamkeiten von Cervarix<sup>®</sup> in der Nachfolgestudie über eine mittlere Beobachtungszeit von 48 Monaten sind ebenfalls in der Tabelle 5 aufgeführt und liegen in der gleichen Grössenordnung wie für Gardasil<sup>®</sup> [48].

**Tabelle 5: Wirksamkeit (%) bis 60 Monate nach Impfbeginn für Gardasil<sup>®</sup> (Mittel: 40 Mt.) und bis 52 Monate nach Impfbeginn für Cervarix<sup>®</sup> (Mittel: 48 Mt.) [48,51]**

Endpunkte <sup>1)</sup>	Gardasil		Cervarix	
	PPE <sup>2)</sup>	ITT <sup>3)</sup>	PPE <sup>2)</sup>	ITT <sup>3)</sup>
	n= 235 + 233	n= 266 + 263	n= 414 + 385	n= 481 + 470
Persistierende Infektionen	95,6 (83,3-99,5)	93,5 (82,5-98,3)	96,0 (75,2-99,9)	94,4 (78,2-99,4)
CIN 1-3	100,0 (<0,0-100,0)	100,0 (30,8-100,0)	100,0 (42,4-100,0)	
Kondylome	100,0 (<0,0-100,0)	100,0 (<0,0-100,0)		
≥ ASCUS (HPV 16/18)				95,7 (83,5-99,5)
≥ LSIL (HPV 16/18)				92,6 (70,5-99,2)

<sup>1)</sup> Gardasil: HPV 6/11/16/18 bedingte Infektionen/Läsionen; Cervarix: HPV 16/18 bedingte Infektionen/Läsionen

<sup>2)</sup> PPE = perprotokoll Analyse

<sup>3)</sup> ITT = "Intention-to-treat"-Analyse

**Wirksamkeit gegen nicht im Impfstoff enthaltene HPV-Typen:** In der Nachfolgestudie mit Cervarix<sup>®</sup> wurde auch die Wirksamkeit bezüglich anderen HPV-Typen geprüft [48]. In der „Intention-to-treat“-Analyse ergab sich bei PCR negativen Frauen bei Studienbeginn eine Wirksamkeit gegen inzidente Infektion mit HPV 45 von 94,2% (63,3-99,9%) und gegen HPV 31 von 54,5% (11,5-77,7%). Gegen HPV 33, 52 und 58 konnte hingegen keine Wirksamkeit beobachtet werden. Eine entsprechende Analyse aus den Gardasil<sup>®</sup>-Studien scheint in die gleiche Richtung zu gehen. Detaillierte Ergebnisse sind aber noch nicht verfügbar.

## Nebenwirkungen

Zu beachten ist, dass in den klinischen Studien zu beiden Impfstoffen als Placebo meistens das jeweilige Adjuvans (Gardasil: Aluminiumhydroxyphosphatsulfat, Cervarix: Aluminiumhydroxid + MPL) verwendet wurde.

Die Sicherheit von **Gardasil<sup>®</sup>** wurde in sieben klinischen Studien mit insgesamt 11'778 geimpften 9-26-jährigen Personen und 9'686 Personen in der Placebogruppe geprüft [54]. Bei einem Subset (5'088 Geimpfte, 3'790 Kontrollen) wurden mittels einer Meldekarte während 14 Tagen nach jeder Impfung detaillierte Informationen erhoben.

**Lokale Reaktionen** wurden in 20 bis 80% der Geimpften beobachtet, waren aber nur selten schwerer Natur (Tabelle 6). Die Differenzen in der Häufigkeit waren dabei zwischen den beiden Placebos grösser als zwischen Impfstoff und Al-Placebo.

**Tabelle 6: Lokale Nebenwirkungen von Gardasil<sup>®</sup> und verschiedenen Placebos [54]**

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

Die unerwünschte systemische Erscheinungen mit einer Häufigkeit von >1% sind in Tabelle 7 aufgeführt. Zwischen Gardasil<sup>®</sup> und Aluminium-Placebo wurden nur geringe Unterschiede gefunden [54].

Vergleichsdaten mit einem NaCl-Placebo liegen nicht vor. Die Häufigkeit der Erscheinungen nahm von Dosis zu Dosis leicht zu. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit der Hepatitis-B-Impfung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur alleinigen Verabreichung der beiden Impfstoffe [54].

Von den in die Impfstudien mit Gardasil einbezogenen 21'464 Personen wurde bei 102 (0,5%) eine schwere Nebenwirkung angegeben. Die häufigsten waren Kopfschmerzen (Gardasil<sup>®</sup>: 0,03% / Placebo: 0,02%), Gastroenteritis (0,03% / 0,01%), Appendizitis (0,02% / 0,01%) und „pelvic inflammatory disease“ (0,02% / 0,01%). Insgesamt wurden 17 Todesfälle (0,08%) beobachtet [54]. Die Gründe für diese Todesfälle sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Keiner dieser Todesfälle wurde als durch die Impfung bedingt beurteilt.

In den klinischen Studien mit Gardasil wurden bei den Teilnehmenden über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren neu aufgetretene Krankheiten evaluiert. Die Häufigkeiten von neuen Symptomen / Diagnosen, welche potentiell für eine systemische Autoimmunerkrankung sprechen, sind in Tabelle 9 zusammengestellt [54]. Unter den Geimpften wurden total 9 Fälle beobachtet, bei den Kontrollen 3 (OR = 2,4 (0,67-9,11)).

**Tabelle 7: Gardasil®: unerwünschte systemische Erscheinungen mit einer Häufigkeit von >1% nach Impfung und Placebo (AI) [54]**

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

**Tabelle 8: In den Impfstudien mit Gardasil® beobachtete Todesfälle [54]**

	Gardasil® (n = 11813)	Placebo (AI) (n = 9701)
Verkehrsunfall	4	3
Medikamentenüberdosierung / Suizid	1	2
Lungenembolie / tiefe Venenthrombose	1	1
Sepsis	2	
Pankreas-Ca	1	
Arrhythmie	1	
Asphyxie		1
<b>Total</b>	<b>10 (0,08%)</b>	<b>7 (0,07%)</b>

**Tabelle 9: Klinische Studien mit Gardasil®: Personen mit neuen Symptomen / Diagnosen, welche potentiell für eine systemische Autoimmunerkrankung sprechen [54]**

Potentielle Autoimmunerkrankung	Gardasil® (n = 11'813)	Placebo (AI) (n = 9'701)
<b>Spezifische:</b>		
Juvenile Arthritis	1	0
Rheumatoide Arthritis	2	0
Systemischer Lupus erythematodes	0	1
<b>Anderer:</b>		
Arthritis	5	2
Reaktive Arthritis	1	0

Die FDA (Food and Drug Administration) hat den Hersteller zu weiterführenden Untersuchungen und Studien bezüglich den Wirkungen und Nebenwirkungen von Gardasil<sup>®</sup> verpflichtet. Der erste dieser Berichte über den Zeitraum 1.6.-30.11.2006 (ca. 675'000 Geimpfte) ergab keine wesentlichen Befunde, die das Sicherheitsprofil von Gardasil<sup>®</sup> beeinflussen würden. Neu wurden Synkopen zur Liste der Nebenwirkungen beigefügt. Im Beobachtungszeitraum waren 12 Fälle von Synkopen und 2 Fälle von vasovagalen Synkopen erfasst worden.

Die lokalen und systemischen unerwünschte Erscheinungen von Cervarix<sup>®</sup> sind in Tabelle 10 aufgeführt [47]. Eine Lokalreaktion wurde 94% der Geimpften beobachtet. Mindestens eine systemische Reaktion wiesen 86% auf, am häufigsten Kopfschmerzen (62%) und Müdigkeit (58%). Eine Frau brach die Impfung ab, wegen eines nicht durch die Impfung bedingten Spontanabortes.

**Tabelle 10: Nebenwirkungen von Cervarix<sup>®</sup> [47]**

	<b>Impfung (n=531) %</b>	<b>Placebo (n=538) (AI + MPL) %</b>	<b>p</b>
<b>Schwere Reaktionen</b>			
Impfbedingt	-	-	...
Während ganzer Studiendauer *	4,0	3,5	0,636
<b>Lokalreaktionen **</b>			
Schmerzen	93,4	87,2	0,0006
Schwellung	34,3	21,0	<0,0001
Rötung	35,6	24,3	0,0001
Gesamt ***	94,0	87,7	0,0004
<b>Systemische Reaktionen **</b>			
Müdigkeit	58,0	53,7	0,175
Gastrointestinale	33,5	32,0	0,602
Kopfschmerzen	62,3	61,2	0,706
Juckreiz	24,5	20,3	0,106
Hautausschlag	11,3	10,0	0,552
Erhöhte Temperatur ****	16,6	13,6	0,172
Gesamt ***	86,3	85,9	0,860
<b>Studienabbruch</b>			
Wegen nicht schwerer Reaktion	0,0	0,6	0,249
Wegen schwerer Reaktion	0,1	0,0	0,497

\* Teilnehmerinnen, die während der ganzen Studienzeit eine schwere Nebenwirkung meldeten. (Monat 0-27)

\*\* Teilnehmerinnen, die innerhalb von 7 Tagen nach Impfung eine spezifische Nebenwirkung meldeten.

\*\*\* Teilnehmerinnen, die innerhalb von 30 Tagen mindestens ein Symptom meldeten.

\*\*\*\* Orale Temperatur >37.5°C; kein Fieber >39.0°C wurde gemeldet.

**Zeitliche Koinzidenz:** Wenn eine grosse Zahl von Personen geimpft werden, muss damit gerechnet werden, dass in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung eine ganze Reihe von unerwünschten Befunden oder auch Todesfälle festgestellt werden. Dies gilt insbesondere auch für junge Frauen und Autoimmunerkrankungen, wie sie schon in Zusammenhang mit der breiten Einführung der Hepatitis-B-Impfung zu langdauernden und wie sich in der Folge zeigte als ungerechtfertigt erweisenden Auseinandersetzungen über die Sicherheit der Impfung geführt hatten. Die natürliche Häufigkeit solcher Ereignisse, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung zu erwarten ist, wurde vor Einführung der HPV-Impfung für Jugendliche und Erwachsene in Kalifornien erfasst. So muss z.B. damit gerechnet werden, dass bei einer Durchimpfung von 80% innerhalb von 6 Wochen nach Impfung bei 11 von 100'000 geimpften Adoleszenten und bei 151 von 100'000 geimpften jungen Frauen natürlicherweise eine Hospitalisation wegen einer Autoimmunerkrankung zu erwarten ist, ohne dass ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung besteht. Dieses Risiko ist bei jungen Frauen signifikant höher als bei Jugendlichen für alle berücksichtigten Autoimmunerkrankungen [55].

### **Kosten-Nutzen-Verhältnis**

Um die ökonomischen Auswirkungen der HPV-Impfung zu evaluieren wurden zwei Arten von Studien durchgeführt. Beim Kohorten-Modell nach Myers (basierend auf einem Markow-Modell) wird eine Kohorte verfolgt und die Auswirkungen der Impfung bei den Geimpften ohne Berücksichtigung der Herdenimmunität analysiert [56]. Beim „transmission model“ (population dynamic model) werden die Auswirkungen auf die Geimpften und auf deren Sexualkontakte analysiert und damit die Herdenimmunität berücksichtigt. In den USA und in England wurden Analysen nach beiden Modellen durchgeführt [57,58]. Dabei zeigte sich, dass das Kosten-Nutzen-Verhältnis beim „transmission model“ um ca. den Faktor 3 besser ausfällt als beim Kohortenmodell. Für England ergab sich ein Kosten-Nutzen-Verhältnis von £ 17'576 / QALY (quality adjusted life years) nach dem Kohortenmodell und von £ 8'700 / QALY nach dem „transmission model“ [58]. Gemäss dem dynamischen Modell würden in England bei einer Durchimpfung von 80% längerfristig 88% der durch HPV 16/18 bedingten Zervixkarzinome, CIN 2/3 und CIN 1, sowie 92% der durch HPV 6/11 bedingten genitalen Warzen verhindert.

Eine Kohorten-Analyse, welche soweit verfügbar schweizerische Daten verwendete, wurde kürzlich von st[è]ve consultants im Auftrag von SPMSD unter Mitwirkung der EKIF-Arbeitsgruppe „HPV-Impfung“ und Supervision durch Prof. Szucs, Zürich durchgeführt [58]. Die Berechnungen basierten auf folgenden Annahmen: Impfstoffkosten: Fr. 237.-/Dosis, Konsultation: Fr. 45.-, Durchimpfung bei 11-Jährigen: 80%, Impfwirksamkeit: 95%, Dauer der Wirksamkeit: lebenslang oder Booster nach 10 Jahren, Diskontsatz: Kosten: 3%, Nutzen: 1,5%.

Abbildung 7 zeigt die gute Übereinstimmung zwischen der durch das Modell berechneten altersspezifischen Inzidenz und der tatsächlichen Inzidenz des Zervixkarzinoms in der Schweiz.

**Abbildung 7: Durch das Modell berechnete und beobachtete altersspezifische Inzidenz des Zervixkarzinoms in der Schweiz [58]**

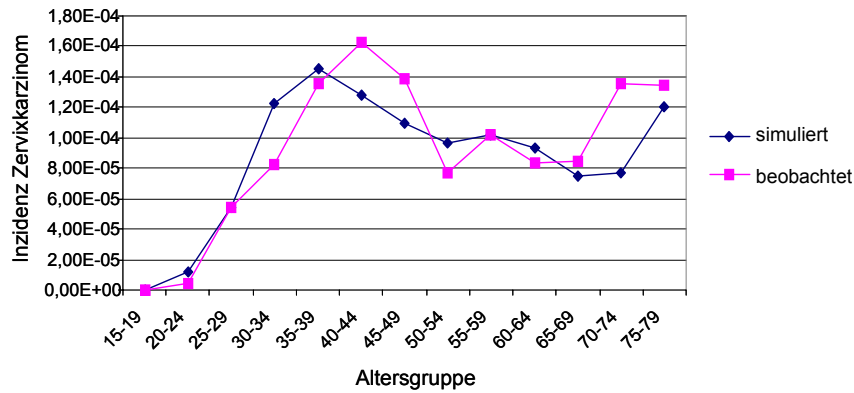
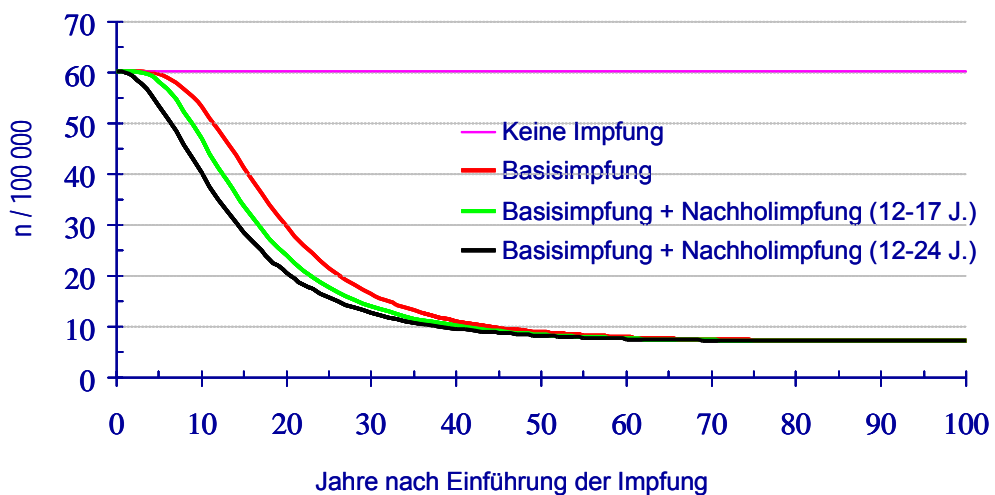


Abbildung 8 zeigt die Auswirkungen verschiedener Impfstrategien auf die Inzidenz der durch HPV 16/18 bedingten CIN 2/3. Unter Berücksichtigung der Herdenimmunität lässt sich längerfristig die Häufigkeit der CIN 2/3 und des Zervixkarzinoms durch die Impfung um 88% reduzieren. Nachholimpfung haben zur Folge, dass der erwünschte Effekt früher eintritt und stärker ausfällt. Durch eine Nachholimpfung der 12-24-jährigen Mädchen und Frauen während 5 Jahren würden sich über einen Zeitraum von 20 Jahren zu den 156 verhinderten Fällen durch die Basisimpfung der 11-Jährigen zusätzlich 522 Fälle von Zervixkarzinom verhindern lassen (Abbildung 8).

**Abbildung 8: Auswirkungen verschiedener Impfstrategien auf die Inzidenz der durch HPV 16/18 bedingten CIN 2/3 [58]**



Die Analyse nach dem Kohortenmodell ergab, dass durch die Impfung einer Kohorte von 41'200 11-jährigen Mädchen mit Gardasil während der Lebenszeit dieser Kohorte 164 Fälle von Zervixkarzinomen (-

62%), 47 Todesfälle durch Zervixkarzinome (-62%), 1'365 CIN 3 (-45%), 1'493 CIN 2 (-43%), 1'348 CIN 1 (-18%) und 2'141 genitale Warzen (-66%) verhindert werden können.

**Mit Kosten von Fr. 26'000.-/QALY ist die HPV-Impfung eine sehr kosteneffiziente Intervention.**

Auch bei Notwendigkeit einer Auffrischimpfung bleibt die Impfung mit Fr. 45'400.- / QALY kosteneffizient. Wenn 30% der Mädchen durch den schulärztlichen Dienst geimpft werden (Impfstoff: Fr. 187.-/Dosis, Verabreichung: 15.-/D.), sinken die die Kosten auf Fr. 23'150.-/QALY. Wenn 2 Dosen gleichzeitig mit der HB-Impfung verabreicht werden, beträgt das Kosten-Nutzen-Verhältnis Fr. 22'400 / QALY. Wird der Diskontsatz für den Nutzen auf 0% gesetzt, beträgt das Kosten-Nutzen-Verhältnis noch Fr. 13'000.- / QALY. Gemäss Prof. Szucs, Zürich, wäre dies durchaus gerechtfertigt, um die klinischen Auswirkungen der Impfung längerfristig nicht zu unterschätzen.

Diese Berechnungen unterschätzen das Kosten-Nutzen-Verhältnis, da folgende Faktoren nicht berücksichtigt sind: Herdenimmunität, Schutz gegenüber anderen HPV-Typen (insbesondere HPV 45 und HPV 31), Auswirkungen auf andere durch HPV 6, 11, 16 und 18 bedingte Erkrankungen (Vaginal-, Vulva- und Analkarzinome, etc.), sowie die indirekten Kosten.

Wie oben angeführt, unterschätzt das Kohortenmodell das Kosten-Nutzen-Verhältnis etwa um den Faktor 3. Das heisst, dass das Kosten-Nutzen-Verhältnis effektiv etwa Fr. 8'700.- / QALY betragen dürfte. Die HPV-Impfung kann daher auch im Vergleich mit anderen Impfungen als sehr kosteneffizient angesehen werden (generelle Hepatitis-B-Impfung der Jugendlichen: Fr. 12'380.- / gewonnenes Lebensjahr, Impfung gegen Meningokokken C (1 Dosis mit 12 Monaten): Fr. 28'000.- / QALY [59,60].

Die Kosten für das aktuelle Screening in der Schweiz betragen schätzungsweise Fr. 117-183 Mio. pro Jahr. Die Behandlung der HPV bedingten Erkrankungen (Zervixkarzinom und Vorstufen, genitale Warzen) erfordert jährlich rund Fr. 24 Mio. Die Kosten für eine generelle Impfung der 11-jährigen Mädchen in der Schweiz belaufen sich auf Fr. 20 Mio./Jahr oder 11-17% der Screening-Kosten. Die Nettokosten der Impfung (Impfkosten minus Kosten der verhinderten Erkrankungen) betragen längerfristig Fr. 10 Mio. pro Jahr oder 5-9% der Screening-Kosten. Durch eine relativ geringe Abnahme bei den nicht selten zu häufig durchgeführten Screeninguntersuchungen liesse sich die HPV-Impfung sogar kostenneutral einführen. Mittelfristig sind die Empfehlungen zum Screening an die veränderten Voraussetzungen anzupassen.

## **8. Impfempfehlung**

Die folgenden Empfehlungen der Schweizerischen Kommission für Impffragen (EKIV) und des Bundesamtes für Gesundheit basieren auf einer eingehenden Analyse der Daten zu allen Punkten der Evaluationskriterien [4].

### 1. Empfohlene Basisimpfung für Adoleszente:

- Impfung der Mädchen im Alter von 11- 14 Jahren (vor dem 15. Geburtstag)
- Nachholimpfungen im Alter von 15-19 Jahren (während 5 Jahren)

### 2. Empfohlene ergänzende Impfung nach der Adoleszenz:

- Empfehlung aufgrund der individuellen Situation
- Alterslimite gemäss Zulassung des Impfstoffs (aktuell 26 Jahre).

**Die Impfung der Knaben wird nicht empfohlen.**

#### Impfschema:

Die HPV-Impfung wird intramuskulär verabreicht und erfordert 3 Dosen nach dem Schema 0, 2 und 6 Monate. Zwischen 1. und 2. Dosis muss ein Mindestabstand von 1 Monat, zwischen der 2. und 3. Dosis von 3 Monaten eingehalten werden.

**Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen:** Die HPV-Impfung kann gleichzeitig mit der Hepatitis-B-Impfung verabreicht werden. Aufgrund der gegenwärtigen immunologischen Kenntnisse sieht das amerikanische „Advisory Committee on Immunization Practices“ (ACIP) auch die gleichzeitige Verabreichung mit der dT-/dT<sub>pa</sub>-Impfung vor [9]. Aus Vorsicht ist es allerdings angezeigt, die erste HPV-Dosis, bei welcher gegebenenfalls eher Interferenzen zu erwarten sind, nicht gleichzeitig mit der dT-/dT<sub>pa</sub>-Impfung zu verabreichen. Aus den gleichen Gründen soll auch die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C, welche eine einzelne Dosis erfordert, nicht gleichzeitig mit der HPV-Impfung verabreicht werden. Für die Basisimpfungen ergibt sich ohne VZV-Impfung eine zusätzliche Konsultation. Ist auch die VZV-Impfung indiziert, eine Impfung gegen Meningokokken C angezeigt oder eine MMR-Nachholimpfung notwendig, ergeben sich eine bis zwei weitere zusätzliche Konsultationen. Die Integration der Impfung in den Schweizerischen Impfplan ist in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Integration der HPV-Impfung in den Schweizerischen Impfplan**

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

\* im Falle fehlender Immunität [61]

**Nachholimpfungen** sind mit zunehmendem Alter mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden und einem erhöhten Risiko von gleichzeitig auftretenden Gesundheitsproblemen ohne kausalen Zusammenhang mit der Impfung. Die Abnahme des potentiellen Nutzens und das zunehmende Risiko von gleichzeitig auftretenden Krankheiten ohne kausalen Zusammenhang mit der Impfung erfordert eine individuelle Beurteilung des zu erwartenden Nutzens und der mit einer Impfung verbundenen potentiellen Risiken. Es ist nicht möglich, ein spezifisches Alter zu definieren, ab dem die HPV-Impfung keinen Nutzen mehr hat, dieser hängt primär von der Sexualanamnese und nicht vom Alter der jungen Frauen ab. Es ist auch nicht möglich, das Alter, bis zu dem der Impfstoff aktuell zugelassen ist (26 Jahre für Gardasil) als obere Alterslimite für eine Impfeempfehlung zu betrachten. Beide Hersteller führen gegenwärtig Studien durch, welche einen Gebrauch der Impfung bis zum Alter von 50 Jahren oder noch länger ermöglichen sollen.

In den klinischen Studien zur Wirksamkeit der HPV-Impfung wurden junge Frauen mit mehr als vier früheren Sexualpartnern ausgeschlossen. Dieser Indikator, welcher von der amerikanischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe berücksichtigt wurde, stellt ein objektiveres Mittel zur Beurteilung der individuellen Impfindikation dar als das Alter. Dies setzt aber ein Vertrauensverhältnis zwischen der Frau und dem impfendem Arzt voraus. Eine adäquate Entscheidung kann daher nur im Rahmen einer individualisierten Impfung vom Typ « ergänzende Impfung » getroffen werden.

Ausgehend von der bisher nachgewiesenen Dauer der Wirksamkeit von 5 Jahren kam die Lausanner Forschergruppe auf Grund der Modellrechnungen aktuell zu folgender Empfehlung: Impfung der 12-jährigen Mädchen und Nachholimpfungen bis zum Alter von 22 Jahren [persönliche Mitteilung J-C Surif, Lausanne]. Eine weitere Ausdehnung des Zeitraums für die Nachholimpfungen (bis 25 Jahre) würde nur einen äusserst geringen zusätzlichen Nutzen erbringen.

**Auffrischimpfungen** werden gegenwärtig nicht empfohlen, da deren Notwendigkeit zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden kann. Die Beobachtung, dass die Antikörper nach 5 Jahren ein Plateau zeigen, weist darauf hin, dass der Schutz mindestens noch einige weitere Jahre zusätzlich anhalten dürfte.

Die Immunogenität bei 11-15-Jährigen **Knaben** entspricht jener bei Mädchen. Zurzeit liegen aber keine Daten zur Wirksamkeit der Impfung bei Knaben und jungen Männern vor. Eine Impfeempfehlung, mit der Absicht die Männer zu schützen, ist daher im gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Damit gezeigt werden kann, dass die Impfung der Männer zum Schutz der Frauen beiträgt, muss nachgewiesen werden, dass die Impfung nicht nur vor Erkrankung sondern auch vor Übertragung schützt. Auch diesbezügliche Daten liegen gegenwärtig nicht vor.

Die Erfahrungen mit der Hepatitis-B-Impfung zeigen, dass bei Verabreichung der Impfung durch den **schulärztlichen Dienst** im Allgemeinen deutlich höhere Durchimpfungsraten erreicht werden können. Den Kantonen wird daher sehr empfohlen die Verabreichung der HPV-Impfung im Rahmen des schulärztlichen Dienstes entsprechend ihren Möglichkeiten zu fördern. Dies ist umso wichtiger, damit auch den Frauen aus niedrigeren sozialen Schichten, welche schon bei den Screeninguntersuchungen benachteiligt sind, ein gleicher Zugang zur Impfung gewährleistet werden kann.

Die Impfung darf keineswegs als Ersatz für das **Screening-Programm** angesehen werden, da rund 25% der Zervixkarzinome durch nicht in der Impfung enthaltene HPV-Typen verursacht werden. Es ist wesentlich, dass die regelmässigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen gemäss den Empfehlungen weitergeführt werden [42].

### **Kontraindikationen**

- Schwere allergische Reaktion auf eine frühere Impfung oder auf einen Impfstoffbestandteil.
- Akute schwerere Erkrankung (Abstand 1-2 Wochen).

### **Vorsichtsmassnahmen**

**Schwangerschaft:** Die Impfung kann bei schwangeren Frauen nicht empfohlen werden, da keine diesbezüglichen Studien beim Mensch vorliegen. Wird eine Frau schwanger bevor eine vollständige Impfung verabreicht wurde, sollen die restlichen Dosen nach der Schwangerschaft verabreicht werden. Bei unabsichtlicher Impfung während der Schwangerschaft sind keine Massnahmen notwendig. Dosen bis zum 300-fachen des menschlichen Impfstoffs führten bei weiblichen Ratten zu keinen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fötus [54]. Im Rahmen der klinischen Studien mit Gardasil wurden 2'266 Frauen schwanger (Gardasil: 1115, Placebo: 1151). Bei 40 Frauen (Gardasil, 3,6%) und 41 Frauen (Placebo, 3,6%) wurden während der Schwangerschaft schwere unerwünschte Befunde festgestellt (fehlender Geburtsfortschritt, abnorme Kindslage, Kopf-Becken-Missverhältnis, drohender Abort, vorzeitiger Blasensprung, Präeklampsie, Hyperemesis). Bei den Geimpften wurden 15 kongenitale Anomalien beobachtet, in der Placebogruppe waren es 16. Bei Geimpften mit geschätztem Beginn der Schwangerschaft innerhalb von 30 Tagen nach Impfung wurden 5 Fälle von kongenitalen Anomalien (Pylorusstenose, kongenitales Megakolon, kongenitale Hydronephrose, Hüftdysplasie, Klumpfuss) festgestellt im Vergleich mit keiner in der Placebogruppe. Bei Beginn der Schwangerschaft >30 Tage nach Impfung waren es 10 Fälle bei Geimpften und 16 in der Placebogruppe. Die Art der kongenitalen Anomalien entsprach jener, die üblicherweise bei Schwangeren im Alter von 16-26 Jahren beobachtet werden [54].

**Stillen:** Die Impfung stillender Frauen ist möglich [9]. Da aber viele Medikamente in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist bei der Impfung stillender Frauen grundsätzlich Vorsicht angezeigt. Es ist nicht bekannt, ob die Impfantigene oder Antikörper in die Milch ausgeschieden werden. Während den klinischen Studien mit Gardasil® wurden 500 stillende Frauen geimpft, 495 stillende Frauen erhielten das Placebo [54]. Insgesamt wurden bei 17 Säuglingen von geimpften Müttern (3,4%) und bei 9 Säuglingen aus der Placebogruppe (1,8%) ein schwerer unerwünschter Befund festgestellt. Keiner dieser Fälle wurde von den Untersuchern als durch die Impfung bedingt beurteilt. Akute respiratorische Erkrankungen innerhalb 30 Tage nach Impfung wurden bei Säuglingen geimpfter stillender Mütter häufiger beobachtet (n = 6, 1,2%) als bei Säuglingen der Kontrollgruppe (n = 2, 0,4%). Die anderen unerwünschten Befunde waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

## Kostenübernahme

Die zuständigen Kommissionen des Bundes, die Eidg. Leistungskommission und die Eidg. Arzneimittelkommission, haben die HPV-Impfung geprüft und in einer ersten Lesung deren Wirksamkeit ebenfalls anerkannt. Die Empfehlung bezüglich der Kostenübernahme hängt im Weiteren von der Wirtschaftlichkeit ab. Diese ist insbesondere auch vom letztlich bestimmten Preis abhängig, was angesichts der aktuellen Preisvorstellungen der Herstellerfirma von ca. CHF 700.- durchaus Sinn macht. Die beiden Kommissionen, die eine beratende Funktion haben, sollen ihre Empfehlungen im Herbst 2007 verabschieden. Der abschliessende Entscheid über die Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung liegt beim Eidgenössischen Departement des Innern.

## Meldung von unerwünschten Impferscheinungen

Für unerwünschten Impferscheinungen (UIE) besteht eine Meldepflicht der Ärztinnen und Ärzte. Folgende UIE sind umgehend zu melden: potentiell schwerwiegende oder bisher unbekannte UIE, lebensbedrohliche UIE und Todesfälle, allfällige Produktionsfehler. Das Meldeformular kann auf folgender Internetseite herunter geladen werden: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). Die Meldungen sind an eines der fünf Universitätsinstitute für Klinische Pharmakologie und Toxikologie oder an das Pharmakovigilanzzentrum Lugano zu senden. Diese Institute leiten die eingegangenen Meldungen an das Schweizerische Heilmittelinstitut weiter, welches die Daten in einer zentralen Datenbank erfasst und analysiert. Dringliche Meldungen sind gleichzeitig auch an Swissmedic zu senden.

Es wird empfohlen, für die Meldungen von UIE weiterhin auch die nachfolgenden Richtlinien zu berücksichtigen [62]:

**Zu melden sind**, unabhängig von der Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs, grundsätzlich alle schwereren Reaktionen / Ereignisse, die:

- innerhalb von 8 Wochen nach einer Impfung auftreten und
- der Hauptanlass für eine Arztkonsultation sind und
- nicht eindeutig durch eine andere Ursache bedingt sind.

**Zu melden sind insbesondere** ausgeprägte Lokalreaktionen, systemische Reaktionen, Organreaktionen (z.B. Neuritis, Arthritis, Thrombopenie), Reaktionen, die von einer Hospitalisation, von bleibenden Schädigungen oder vom Tod gefolgt sind, sowie alle in der Fachinformation (Arzneimittelkompendium der Schweiz) aufgeführten Ereignisse.

**Nicht zu melden** sind leichtere Reaktionen wie Fieber <39°C, begrenzte Lokalreaktionen, Exantheme (Masern, Röteln), leichte Kopfschmerzen oder Schwindelgefühle, ausser es wird eine unübliche Häufung solcher Reaktionen beobachtet.

## Literatur

- 1 Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology* 2005;32:16-24.
- 2 World Health Organisation (WHO). Incidence, mortality and survival database. Report of the Consultation on Human Papillomavirus vaccines, World Health Organization Geneva, April 2005. [www.who.int/cancer](http://www.who.int/cancer)
- 3 Munoz N, Castellsagué X, Berrington de González, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl3):1-10.
- 4 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impfungen. Impfpfehlungen in der Schweiz: Empfehlungskategorien. *Bull BAG* 2005;Nr.45:817-21.
- 5 Wallboomers JM, Jakobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
- 6 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *NEJM* 2003;348:518-27.
- 7 Méndez F, Muñoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJC. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis* 2005;192:1158-65.
- 8 Hillemanns P, Thaler C et al. Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie – Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik der CIN noch aktuell? *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1997;37:179-91.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56 (RR02):1-26.
- 10 McKraig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papilloma-virus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998;20:250-65.
- 11 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;357:1831-6.
- 12 Östor AG., Natural history of cervical intraepithelial neoplasia - a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
- 13 Syrjänen KJ. Biological behaviour of cervical intraepithelial neoplasia. In: Franco E, Monsonog J, eds. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science, 1997:93-108.
- 14 Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24:53 (Suppl 3): S26-34.
- 15 Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health*. Dec 2005;37(Suppl):S10-16.
- 16 Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl. Cancer Inst* 2005;97:1066-71.
- 17 Jacobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007;109:309-13.
- 18 Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-98.
- 19 Gellrich J, Hakenberg OW, Oehlschlager S, Wirth MP. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. *Oncology* 2003;26:334-40.
- 20 Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1996;87:59-64.
- 21 Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999;59:753-7.
- 22 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.
- 23 Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
- 24 Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In Gross, Barasso Eds. *Papilloma virus infection: A clinical atlas*. Ullstein Mosby. 1997. p1-18.
- 25 Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2006:1841-56.
- 26 Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infections. *J Inf Dis* 2005;191:731-8.
- 27 Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis* 2006;33:502-8.
- 28 Petignat P, Faltin D et al. Age-Related Performance of Human papillomavirus testing used as an adjunct to cytology for cervical carcinoma screening in a population with a low incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 2005;105:126-32.

- 29 Ries LAG, Harkins D, Krapcho M et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2003. National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site 2006.  
<http://seer.cancer.gov/staffacts/html/cervix.html>
- 30 Oncosuisse. Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2005-2010; [www.oncosuisse.ch](http://www.oncosuisse.ch)
- 31 Vereinigung Schweizerischer Krebsregister (VSKR). Statistics of Cancer Incidence 1985 – 2004. Geneva, February 2007.  
<http://www.asrt.ch/>
- 32 Levi F, Raymond L, Schüler G et al. Krebs in der Schweiz: Fakten, Kommentare. Schweiz Krebsliga 1-64, 1998.
- 33 Fehr MK, Dedes KJ, Heinzl S, Mueller MD, Baumann M, Fink D. Development of invasive disease in 433 women treated for high-grade anogenital intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2006;24:266.
- 34 Giesecking F, Petry KU, Hillemanns P, Germé M, Littlewood KJ, Bénard S, Breugelmans JG. Incidence, prevalence and costs of treating genital warts in the pre-HPV vaccine era in Germany. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, Florence, November 2005.
- 35 Monsonogo J, Breugelmans 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.
- 36 Narring F, Tschumper A, Inderwildi Bonivento L, et al. Santé et styles de vie des adolescents âgés de 16 à 20 ans en Suisse (2002). SMASH 2002 : Swiss multicenter adolescent study on health 2002. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive; Bern: Institut für Psychologie; Bellinzona: Sezione sanitaria; 2003.
- 37 Kuendig H, Kuntsche EN, Delgrande JM, Schmid H. Enquête sur les comportements de santé des élèves de 11 à 16 ans. Une statistique descriptive des données nationales de 2002. Lausanne: ISPA, 2003.
- 38 Balthasar H, Spencer B, Addor V. Indicateur de santé sexuelle et reproductive en Suisse: Module pour le site de l'Observatoire de la santé. Lausanne : Institut universitaire de médecine sociale et préventive. 2003.
- 39 Dubois-Arber F, Jeannin A, Konnings E, Paccaud F. Increased condom use without other major changes in sexual behaviour among the general population in Switzerland. *Am J Public Health* 1997;87:558-66.
- 40 Winer RL, Lee S-K, 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;157:218-226.
- 41 Winer RL et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *NEJM* 2006;354:2645-54.
- 42 Schweizerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (SGGG). Kommission Qualitätssicherung. Guideline zum Vorgehen bei suspektem und positivem zytologischem Abstrich der Cervix uteri. *Schweizerische Ärztezeitung* 2004;8585:2305-2301.
- 43 Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-83.
- 44 Block SL, Nolan T, Sattler C et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-45.
- 45 Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005, 6:271-8.
- 46 European Medicines Agency (EMA). Gardasil, European Public Assessment Report. 15/01/2007 Gardasil-H-C-703-N-02.  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>
- 47 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757-65.
- 48 Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
- 49 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *NEJM* 2002;347:1645-51.
- 50 Mao C et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1425.
- 51 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;95:1459-66.
- 52 The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *NEJM* 2007;356:1915-27.
- 53 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *NEJM* 2007;356:1928-42.
- 54 Food and Drug Administration (FDA). 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>

- 55 Siegrist CA, Lewis E, Escola J, Evans S, Black S. Predicting vaccine scares following HPV immunization: a cohort study to define risks of coincidental associations with autoimmune diseases. Presentation at the 25<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Porto, Portugal, May 2-4, 2007. <http://www.kenes.com/ESPID/>
- 56 Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158 –71.
- 57 Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Inf Dis* 2007;13:28-41
- 58 St[è]ve consultants, LARGERON N. Rapport sur l'impact medico-economique de Gardasil en Suisse. Lyon, 2 avril 2007.
- 59 Zurn P, Danthine JP. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien in der Schweiz. *Soz Präventivmed* 1998;43(Suppl 1):S61-4.
- 60 Jaccard Ruedin H, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003;21:4145-52.
- 61 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter gegen Röteln, Masern, Mumps und Varizellen. Richtlinien und Empfehlungen Nr. 20 (ehemals Supplementum XX). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2006.
- 62 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2007. Richtlinien und Empfehlungen Nr. 8. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007.