

Nutzen einer generellen HPV-Impfung bei sexuell aktiven Frauen

Value of general human papillomavirus vaccination in sexually active women

Autoren**M. Hampl¹****Institut**¹ Frauenklinik der Universität Düsseldorf

Einleitung

Bis zu 75% der sexuell aktiven Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit HPV [11]. 70–90% der Infektionen heilen ohne klinische Folgen aus [2, 6].

Klinische Folgen der HPV-Infektion

Persistierende HPV-Infektionen können maligne Tumoren der Zervix, der Vagina, der Vulva und des Enddarms sowie anogenitale Warzen (*Condylomata acuminata*) verursachen. Die bedeutendste klinische Manifestation einer HPV-Infektion ist das Zervixkarzinom, das weltweit – nach Brustkrebs – die zweitwichtigste Ursache für Krebssterblichkeit bei Frauen darstellt. In Deutschland erkranken jährlich 6500 Frauen an einem Zervixkarzinom; 1660 Betroffene starben im Jahr 2004 an dieser Krankheit [16]. Der kausale Zusammenhang mit HPV wurde erstmals von Harald zur Hausen im Jahr 1976 postuliert [26] und später durch den Virusnachweis in mehr als 99% der Zervixkarzinome belegt [24]. Außerdem sind ca. 50% der malignen Vulvatumore, 60–65% der Vaginaltumore sowie ca. 85% der Analtumore auf HPV zurückzuführen [15].

Onkogenes Risiko bei HPV-Infektion

Nur eine Minderheit der ca. 120 bekannten HPV-Genotypen sind onkogen. Für die überwiegende Mehrzahl der Zervixkarzinome sind die HPV-Hochrisiko-Genotypen 16 und 18 verantwortlich. Sie sind in 50–60% bzw. 10–20% der Tumore nachweisbar und besitzen das höchste onkogene Potenzial aller HPV-Typen [12, 13]. HPV 16 und 18 spielen auch für die Entwicklung von Vulva-, Vaginal- und Analtumoren eine entscheidende Rolle. Die HPV-Niedrigrisiko-Genotypen 6 und 11 verursachen mehr als 90% der äußeren anogenitalen Warzen [7, 25].

Epidemiologie

Primär wird das HPV-Infektionsrisiko durch den Immunstatus und die Zahl (bzw. das Sexualverhalten) der Sexualpartner bestimmt. Die höchste Prävalenz der HPV-Infektion findet sich bei jungen Frauen im Alter zwischen 17 und 24 Jahren. In einer populationsbasierten dänischen Studie mit > 11000 Frauen wurde HPV bei 50,2% der 20–24-Jährigen in Abstrichuntersuchungen nachgewiesen [9]. Bis zum 40. Lebensjahr fiel die Prävalenz auf ca. 10% und blieb anschließend auf weitgehend konstantem Niveau.

kurzgefasst

Infektionen mit HPV sind sehr häufig. Sie heilen in vielen Fällen symptomlos aus, können aber bei Persistenz zu Genitalwarzen, Gebärmutterhalskrebs und anderen genitalen Tumoren führen.

HPV-Impfstoffe

Die in HPV-Impfstoffen enthaltenen virus-like particles (VLPs) bestehen aus dem Kapsidprotein L1 der HPV. Dieses ist DNA-frei und enthält weder onkogenes noch infektiöses Material. L1-VLPs sind hochimmunogen und induzieren in einer vielfach höheren Konzentration HPV-neutralisierende Antikörper als dies bei einer natürlichen HPV-Infektion der Fall ist.

Derzeit sind zwei prophylaktische HPV-Impfstoffe in Europa zugelassen. Weitere HPV-Impfstoffe – zum Teil auch therapeutische – befinden sich in der frühen klinischen Entwicklung.

Gardasil® ist ein tetravalenter Impfstoff, der VLPs der HPV-Hochrisikotypen 16 und 18 sowie die für genitale Warzen hauptverantwortlichen Niedrigrisikotypen 6 und 11 enthält. Seit September 2006 ist der tetravalente Impfstoff in Europa zur Prävention

Immunologie, Infektiologie

Schlüsselwörter

- ▶ humane Papillomaviren (HPV)
- ▶ Zervixkarzinom
- ▶ Kondylome
- ▶ HPV-Impfung

Keywords

- ▶ human papillomavirus (HPV)
- ▶ cervical cancer
- ▶ condyloma
- ▶ HPV vaccination

eingereicht 11.11.2008
akzeptiert 29.1.2009

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1220218
Dtsch Med Wochenschr 2009;
134: S95–S99 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Priv. Doz. Dr. med. Monika Hampl

Frauenklinik der Universität
Düsseldorf

Moorenstr. 5

40225 Düsseldorf

Tel. 0211/8119-887

Fax 0211/8119-843

eMail

hampl@med.uni-duesseldorf.de

Tab. 1 Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs gegen HPV (6, 11, 16, 18)-assoziierte Morbidität: Endauswertung der randomisierten Doppelblindstudie nach 4-jährigem Follow-up [10].

CIN oder AIS	Vakzine (n = 7864)		Placebo (n = 7865)		Wirksamkeit (%)	95%-Konfidenzintervall	
	Anzahl der Frauen mit Läsionen (n)	Rate	Anzahl der Frauen mit Läsionen (n)	Rate			
CIN1	7	0,0	170	0,7	95,9	91,4	– 98,4
CIN2	0	0,0	71	0,3	100,0	94,7	– 100,0
CIN3	2	0,0	63	0,3	96,8	88,1	– 99,6
AIS	0	0,0	7	0,0	100,0	30,9	– 100,0
Extragenitale Läsionen	Vakzine (n = 7900)		Placebo (n = 7902)		Wirksamkeit (%)	95%-Konfidenzintervall	
	Anzahl der Frauen mit Läsionen (n)	Rate	Anzahl der Frauen mit Läsionen (n)	Rate			
Kondylome	2	0,0	193	0,8	99,0	96,2	– 99,9
VIN1 oder VaIN1	0	0,0	28	0,1	100,0	85,9	– 100,0
VIN2/3 oder VaIN2/3	0	0,0	23	0,1	100,0	82,6	– 100,0

Rate: Inzidenzrate pro 100 Personenjahre
 CIN: zervikale intraepitheliale Neoplasie, AIS: Adenocarcinoma in situ, VIN: vulväre intraepitheliale Neoplasie, VaIN: vaginale intraepitheliale Neoplasie

von Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva, Vagina) und Zervixkarzinomen sowie von äußeren Genitalwarzen zugelassen, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 hervorgerufen werden. Die Zulassung des Impfstoffs beruht auf dem Wirksamkeitsnachweis bei Frauen im Alter von 16–26 Jahren bzw. dem Nachweis der Immunogenität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9–15 Jahren.

Der bivalente Impfstoff Cervarix® enthält VLPs der HPV-Hochrisikotypen 16 und 18. Dieser Impfstoff ist seit September 2007 in Europa zur Prävention prä-maligner Läsionen der Zervix und von Zervixkarzinomen, die durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht werden, zugelassen.

Beide Impfstoffe schützen nicht vor anderen bakteriellen und viralen Geschlechtskrankheiten (z.B. Herpes genitalis, Lues, Gonorrhoe, HIV- und Chlamydien-Infektion).

Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs in placebokontrollierten Studien

Die Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs wurde in 3 randomisierten und doppelblinden Studien evaluiert, die im Design weitgehend identisch waren: einer Phase-IIb-Studie sowie 2 Phase-III-Studien (FUTURE-I- bzw. FUTURE-II-Studie) [23, 4, 20]. Insgesamt wurden mehr als 18000 Frauen im Alter von 16–26 (durchschnittlich ca. 20) Jahren unabhängig vom HPV-Status randomisiert und erhielten 3 Dosen des tetravalenten Impfstoffs oder Placebo. In der Mehrzahl waren die Frauen sexuell aktiv und hatten Erfahrung mit 0–4 (median 2) Sexualpartnern [1]. Ausgeschlossen waren Frauen mit bekannter Vorerkrankung und Behandlung im anogenitalen Bereich. Primäres Studienziel war es, nachzuweisen, dass der tetravalente Impfstoff die Entwicklung folgender Läsionen bei Frauen, die zum Zeitpunkt der ersten Immunisierung bezüglich der HPV-Impfstofftypen naiv waren, verhindert: Mit HPV 16 und 18 assoziierte zervikale präkanzeröse Läsionen (zervikale intraepitheliale Neoplasie [CIN] 2 und 3 bzw. Adenocarcinoma in situ [AIS]), Zervixkarzinome bzw. mit HPV 6, 11, 16 oder 18 assoziierte äußerliche genitale Läsionen (Kondylome, vulväre intraepitheliale Neoplasie [VIN] 2/3, vaginale intraepitheliale Neoplasie [VaIN] 2/3).

Frauen, die bis zum Abschluss der Impfung HPV-16/18-negativ waren, bot der tetravalente Impfstoff laut kombinierter Auswertung der 3 Studien nach 3- bzw. 4-jährigem Follow-up einen nahezu vollständigen Schutz vor HPV-16/18-assoziierten CIN2/3, AIS, VIN und VaIN bzw. vor mit HPV 6 oder 11 assoziierten Kondylomen [8, 10]. Laut Endauswertung nach 4 Jahren [10] entwickelten lediglich 2 von 7864 immunisierten Frauen, aber 110 von 7865 Frauen der Placebogruppe eine HPV-16/18-assoziierte CIN ≥ 2 [10]. Bei 0 vs. 7 Frauen wurde ein HPV-16/18-assoziiertes AIS diagnostiziert. Der Schutz durch den tetravalenten Impfstoff betrug vor HPV-16/18-assoziierten

- ▶ \geq CIN2: 98,2%,
- ▶ AIS: 100%,
- ▶ \geq VIN2: 100%,
- ▶ \geq VaIN2: 100%.

Bei 2 Frauen der Impfgruppe, dagegen bei 193 Frauen der Placebogruppe traten Kondylome auf. Die Effektivität der Impfung betrug 99,0% (Tab.1).

Für den bivalenten Impfstoff liegen Daten aus einer Phase-II-Studie mit 776 Probandinnen über 6,4 Jahre und einer Phase-III-Studie mit 18644 Probandinnen über durchschnittlich 15 Monate vor. Auch hier waren sexuell aktive Frauen eingeschlossen. In diesen Studien zeigte der Impfstoff eine Wirksamkeit von 90–100% gegen CIN2/3 und AIS [5, 18].

Gleichzeitig konnte in den Studien zu den HPV-Impfstoffen gezeigt werden, dass diese sicher sind und Nebenwirkungen nicht häufiger auftraten als bei anderen empfohlenen Impfstoffen auch (v.a. Schmerzen an der Einstichstelle, Grippesymptomatik, Schwächegefühl etc.). Besonders die Häufigkeit von Autoimmunerkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, Diabetes mellitus, Guillain-Barré-Syndrom) war im Vergleich zur Background-Inzidenz dieser Erkrankungen in der entsprechenden Alterspopulation nicht erhöht [19, 22].

Wie lange die Impfwirkung anhalten wird, ist bislang unklar, die bisherigen Daten belegen eine Wirksamkeit für mindestens 5 Jahre.

Tab. 2 PCR-Status von 21049 Frauen bezüglich HPV (6, 11, 16, 18) bei Einschluss in Studien mit tetravalentem Impfstoff bzw. einem monovalentem HPV-16-Impfstoff in Abhängigkeit von der Zahl der Sexualpartner [14].

Anzahl der Sexualpartner (n)	n	HPV (6, 11, 16, 18)-naiv n (%)	Nachweis ≥ 1 Impftypen n (%)	Nachweis ≥ 2 Impftypen n (%)	Nachweis ≥ 3 Impftypen n (%)	Nachweis aller Impftypen n (%)
Keine Angabe bzw. 0	1240	1216 (98, 0)	24 (1, 9)	1 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
1	6621	6125 (92, 5)	496 (7, 5)	51 (0, 7)	1 (0, 0)	0 (0, 0)
2	5032	4322 (85, 9)	710 (14, 4)	87 (1, 7)	3 (0, 0)	0 (0, 0)
3	4091	3299 (80, 6)	792 (19, 3)	140 (3, 4)	9 (0, 2)	0 (0, 0)
4	3491	2585 (74, 0)	906 (25, 9)	151 (4, 3)	12 (0, 3)	0 (0, 0)
> 4	574	405 (70, 6)	169 (1, 2)*	40 (7, 0)	8 (1, 4)	1 (0, 2)

*die Prozentzahl in der Originalarbeit ist falsch. Es müssten 29,4% sein.

kurzgefasst

Die HPV-Impfung zeigt bei HPV-negativen Frauen eine bis zu 100%ige Wirksamkeit gegen Erkrankungen durch die HPV-Typen 6,11,16 und 18 bzw. 16 und 18.

Empfehlungen der STIKO

Aufgrund der guten Wirksamkeit empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut eine generelle Impfung gegen HPV 16 und 18 für alle Mädchen im Alter von 12–17 Jahren [16]. Das Impffalter begründet die STIKO mit epidemiologischen Daten, denen zufolge die meisten Mädchen bis zum Alter von 17 Jahren sexuell aktiv werden und unter 12 Jahren in der Regel kein Expositionsrisiko besteht. Obwohl viele Mädchen mit 17 noch nicht sexuell aktiv sind, sah die STIKO von einer generellen Impfeempfehlung für höhere Altersgruppen als nicht begründbar ab. Ausschlaggebend war die Unsicherheit zum Zeitpunkt der Empfehlung über den Schutzeffekt einer Impfung nach einer bereits erfolgten Infektion.

Eine Impfung von Jungen wird diskutiert, ist aber derzeit nicht empfohlen [16].

Seit kurzem existiert auch eine S3-Leitlinie zur „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“, die sich mit den häufigsten Fragen rund um die HPV-Impfung beschäftigt [17].

Impfung sexuell aktiver Frauen

Neue Untersuchungen der FUTURE-II-Studiengruppe bestätigen, dass auch sexuell aktive Frauen mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Impfung profitieren [14, 21].

So ergibt sich aus einer Analyse [14], dass die weit überwiegende Mehrzahl der sexuell aktiven Frauen im Alter von 16–26 Jahren nicht mit HPV 6, 11, 16 bzw. 18 infiziert sind und daher von einer Impfung einen uneingeschränkten Nutzen haben. 72% der über 21 000 Frauen, die am Entwicklungsprogramm des tetravalenten Impfstoffs (bzw. eines monovalenten HPV-16-Impfstoffs) teilgenommen hatten, waren sowohl nach serologischen als auch nach PCR-Kriterien HPV (6, 11, 16, 18)-naiv. Selbst bei Frauen, die bereits 4 Sexualpartner hatten, ließ sich mit hoher Wahrscheinlichkeit (74%) keiner dieser HPV-Typen nachweisen (Tab.2). Waren Frauen mit HPV infiziert, dann in der Regel nur mit 1 der Typen 6, 11, 16 oder 18, sodass durch den tetravalenten Impfstoff ein Schutz vor den anderen HPV-Typen zu erwarten ist. Lediglich bei 2,2% aller Probandinnen fanden sich Infektionen mit mehr als 1 der HPV-Typen und nur bei 1 Frau mit allen 4 HPV-Typen [14].

Tab. 3 Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs gegen HPV (6, 11, 16, 18)-assoziierte Läsionen bei Frauen mit ausgeheilte Vorinfektion durch die gleichen Impftypen (seropositiv, PCR-negativ) [3].

CIN oder AIS	Vakzine (n = 1243)		Placebo (n = 1283)		Wirksamkeit (%)	95%-Konfidenzintervall	
	Anzahl der Frauen mit Läsionen (n)	Rate	Anzahl der Frauen mit Läsionen (n)	Rate			
CIN1	0	0,0	6	0,1	100,0	12,7	– 100,0
CIN2	0	0,0	1	0,0	100,0	< 0	– 100,0
CIN3	0	0,0	3	0,1	100,0	< 0	– 100,0
AIS	0	0,0	1	0,0	100,0	< 0	– 100,0
Extragenitale Läsionen	Vakzine (n = 1268)		Placebo (n = 1301)		Wirksamkeit (%)	95%-Konfidenzintervall	
	Anzahl der Frauen mit Läsionen (n)	Rate	Anzahl der Frauen mit Läsionen (n)	Rate			
Kondylome	0	0,0	7	0,2	100,0	28,3	– 100,0
VIN1 oder VaIN1	0	0,0	1	0,0	100,0	< 0	– 100,0
VIN2/3 oder VaIN2/3	0	0,0	2	0,0	100,0	< 0	– 100,0

Rate: Inzidenzrate pro 100 Personenjahre
CIN: zervikale intraepitheliale Neoplasie, AIS: Adenocarcinoma in situ, VIN: vulväre intraepitheliale Neoplasie, VaIN: vaginale intraepitheliale Neoplasie

Frauen, die vor der Immunisierung bereits mit 1–3 HPV-Impfstofftypen infiziert sind, werden durch den tetravalenten Impfstoff vor Neoplasien infolge Infektion mit den restlichen HPV-Impfstofftypen geschützt. Dies zeigte eine Analyse [21] der kombinierten FUTURE-I- und FUTURE-II-Studiendaten von 4722 Frauen, die bei Studieneinschluss mit mindestens 1 HPV-Impftyp infiziert waren. Der Schutz durch die Impfung vor CIN2/3 und AIS infolge basal nicht nachweisbarer HPV-Impfstofftypen betrug 100%. Externe Vaginal- oder Vulvaläsionen wurden zu 94% verhindert.

Impfung nach Ausheilung einer HPV-Vorinfektion

Letztlich profitieren auch Frauen, die eine Infektion mit einem der 4 HPV-Impfstofftypen durchgemacht, das Virus aber eliminiert haben (seropositiv, PCR-negativ) von dem tetravalenten Impfstoff. Dies liegt daran, dass die serologisch nachweisbaren natürlich erworbenen Antikörper keinen ausreichenden Schutz vor einer erneuten Infektion bieten. Diese Schlussfolgerung erlauben die Verlaufsdaten von 2526 Frauen (15% der gesamten Population der Zulassungsstudien [4,20,23]), bei denen basal Antikörper gegen einen bzw. mehrere der HPV-Impfstofftypen 6, 11, 16 oder 18 vorlagen, der PCR-Test aber negativ war. Im Verlauf der Beobachtung über durchschnittlich 44 Monate wurden 11 Fälle einer CIN oder AIS bzw. 10 Fälle einer anogenitalen HPV-Läsion in der Plazebogruppe festgestellt, jedoch kein Fall bei den mit dem tetravalenten Impfstoff immunisierten Frauen. Der Schutz vor Erkrankungen durch rezidivierende Infektionen mit HPV 6, 11, 16 oder 18 betrug 100% (Tab.3), [3].

kurzgefasst

Auch sexuell aktive Frauen, die bereits Kontakt zu HPV hatten bzw. eine Infektion durchgemacht haben, profitieren von der HPV-Impfung.

Autorenerklärung: Die Autorin erklärt, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma hat, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Glossar

HPV	= humanes Papillomavirus
VLP	= virus-like particle
CIN	= zervikale intraepitheliale Neoplasie
AIS	= Adenocarcinoma in situ
VIN	= vulväre intraepitheliale Neoplasie
VaIN	= vaginale intraepitheliale Neoplasie
STIKO	= Ständige Impfkommission
PCR	= Polymerase-Kettenreaktion

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die HPV-Impfung erlaubt eine hocheffektive Prophylaxe der mit HPV assoziierten Morbidität und Mortalität.
- ▶ Die aktuellen STIKO-Empfehlungen sehen nur bei Mädchen im Alter von 12–17 Jahren eine generelle Impfung vor. Idealerweise soll diese vor Beginn der sexuellen Aktivität erfolgen.
- ▶ Neue Ergebnisse implizieren, dass die HPV-Impfung nicht nur auf Mädchen im Alter von 12–17 Jahren beschränkt werden sollte. So wurde gezeigt, dass sexuell aktive Frauen im Alter von 16–26 Jahren in der Regel keine Infektion oder eine Infektion mit nur einem der HPV-Impfstofftypen aufweisen. Diese Frauen haben ein hohes Erkrankungsrisiko für die anderen Virus-Typen und könnten durch die Impfung gegen diese Infektionen geschützt werden. Diese Schlussfolgerung gilt gleichermaßen für Frauen, die eine Infektion durchgemacht und das Virus eliminiert haben (HPV-DNA-negativer Abstrich).
- ▶ Auch HPV-DNA-negative, aber seropositive Frauen profitieren von der Impfung, da HPV-Antikörper nach einer überstandenen Infektion offensichtlich keinen ausreichenden Schutz vor einer Reinfektion bieten.
- ▶ Diese Ergebnisse implizieren den Nutzen einer generellen Impfung bei sexuell aktiven Frauen.
- ▶ Zu beachten ist, dass die Impfung nur gegen die beiden aggressivsten onkogenen HPV-Typen gerichtet ist. Da ca. 30% der Zervixkarzinome nicht von der Impfung abgedeckt sind, ist die jährliche Krebsfrüherkennung unbedingt beizubehalten.

Literatur

- 1 Barr E, Sings HL. Prophylactic HPV vaccines: New interventions for cancer control. *Vaccine*, 2008;doi:10.1016/j.vaccine.2008.07.056
- 2 Evander M, Edlund K, Gustafsson A et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1026–1030
- 3 Ferris D, Garland S for the Quadrivalent HPV Vaccine Investigators. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. Kuala Lumpur (Malaysia): 13th International Congress on Infectious Diseases, 19.–22. Juni 2008
- 4 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–1943
- 5 Harper et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 158–159
- 6 Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423–438
- 7 Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004; 55: 319–331
- 8 Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez C, Koutsky LA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11, 16,18)L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–1702
- 9 Kjaer SK, Breugelmans G, Munk J, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 123: 1864–1870
- 10 Lacey CJN for the Gardasil Phase III Investigators. Continued efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 VLP vaccine in preventing cervical or external genital disease: 4 years of follow-up. Lissabon, Portugal: 20th European College of Obstetrics and Gynecology, 4.–8. März 2008
- 11 Melnikow J, Nuovo J, Willan AR et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727–735
- 12 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Study Group: Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–527
- 13 Munoz N, Bosch FX, Castellsagué X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278–285
- 14 Paavonen J and the FUTURE II Study Group. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1623–1634
- 15 Parkin DM, Bray F. Chapter Two: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S11–25
- 16 Robert-Koch-Institut. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2007; 12: 97–103
- 17 Pathirana D, Hillemanns P, Petry K-U, Becker N, Brockmeyer NH, Erdmann R et al. S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. *Chemother J* 2008; 17: 120–128
- 18 Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70
- 19 Siegrist CA et al. Human Papillomavirus Immunization in adolescent and young adults. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007; 26 (11): 979–84
- 20 The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927
- 21 The FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007; 196: 1438–1446
- 22 Verstraeten et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvant vaccines. *Vaccine*, 2008, Oct 7 (published online ahead)
- 23 Villa LL, Costa RLLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271–278
- 24 Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–19
- 25 Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB et al. External genital warts; diagnosis, treatment and prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (Suppl 2): S210–224
- 26 zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36: 794