

Diplomarbeit

**Die HPV-Impfung: Ein Meilenstein in der
Bekämpfung des Zervixkarzinoms und seiner
Vorstufen**

eingereicht von:

Carola Mutz

Mat. Nr.: 0312957

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klin. Abteilung für Gynäkologie an der Universitätsfrauenklinik

unter der Anleitung von:

ao. Univ.-Prof. Dr.med. Olaf Reich

Zweitbetreuung

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Christoph Koidl

**(Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen
Universität Graz)**

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Gleich zu Beginn möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer ao. Univ.-Prof. Dr.med. Olaf Reich für die Ermöglichung dieser Diplomarbeit bedanken und für die Freundlichkeit, die er mir stets bei unseren Treffen entgegen gebracht hat.

Besonderer Dank gilt auch meinem Zweitbetreuer Priv.-Doz. Dr.med.univ. Christoph Koidl, der in unglaublicher Geschwindigkeit sich mit meinen Anliegen bezüglich der Diplomarbeit beschäftigte und ich genau weiß, dass das auf keinen Fall selbstverständlich ist.

Ebenso Danken möchte ich meinen Eltern, die mir dieses gesamte Studium erst ermöglicht haben, nicht nur finanziell sondern auch mit ihrer Unterstützung in allen möglichen Lebenslagen. Ein spezielles Dankeschön an meinen Vater, der mir bei jeglichen medizinischen Fragen, wie ein Lexikon mit Rat und Tat zur Seite stand und auch meiner Mutter ein extra Dankeschön, dass sie meine Launen mit so viel Gutmütigkeit ertragen hat.

Eine äußerst wichtige Stellung, nicht nur in meinem Studentenleben, sondern überhaupt, haben meine drei, über alles geliebten Schwestern, die mit mir jede noch so schwere Lebenslage gemeistert, alle Freudenmomente mit mir geteilt haben und einfach immer für mich da waren. Danke!

Auch meinen Freunden möchte ich von ganzen Herzen danken. Nicht nur, dass sie mit mir gemeinsam dieses doch manchmal recht erschöpfende Studium absolviert haben und in jeder Notlage an meiner Seite waren, sondern auch diese wunderbaren 6 Jahre unseres Studentendaseins mit mir gelebt haben!

Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem humanen Papillomvirus, den dadurch hervorgerufenen Erkrankungen und den in den letzten Jahren, neu auf den Markt gekommen, Impfstoffen.

Die humane Papillomvirusinfektion zählt zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen und ist global weit verbreitet. Man unterteilt die Viren aufgrund ihres onkogenen Potentials in eine „low-risk“ und „high-risk“ Gruppe. Die „low-risk“ Gruppe macht man für die Entstehung von genitalen Warzen verantwortlich. Die Viren der „high-risk“ Gruppe haben hohes Potential bösartige Tumoren zu verursachen.

Das Virus befällt die Basalzellschicht der Schleimhäute und kann bei persistierenden Infektionen Dysplasien bis hin zu invasiven Karzinomen herbeiführen. Zur Zellveränderung kommt es aufgrund der vom humanen Papillomvirus produzierten Onkogene und der Beeinflussung von apoptotischen Zellvorgängen.

Zu den häufigsten, durch HPV verursachten Erkrankungen zählen Condylomata acuminata, die zervikalen intraepithelialen Neoplasien und das Zervixkarzinom.

Kondylome werden durch HPV- 6 und 11 verursacht und haben ein sehr geringes Potential zu entarten, bringen jedoch eine hohe psychische Krankheitslast mit sich.

Die intraepithelialen Neoplasien und das Zervixkarzinom werden maßgeblich durch HPV-16 und 18 hervorgerufen.

Das Zervixkarzinom ist der häufigste genitale Tumor weltweit und nach dem Brustkrebs der zweithäufigste bösartige Tumor bei Frauen in Europa.

Im Jahr 2006 wurde erstmals ein prophylaktischer Impfstoff gegen die HPV-Infektion auf den Markt gebracht. Zurzeit unterscheidet man zwischen dem quadrivalentem Impfstoff Gardasil®, der vor den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 schützen soll und dem bivalenten Cervarix® gegen HPV-16 und 18.

Ebenso werden die Unterschiede zwischen den Impfungen und die unterschiedlichen Impfempfehlungen in den verschiedenen Ländern beschrieben.

Abstract

This paper describes the human papilloma viruses (HPV), the diseases caused by these viruses, and the recently available vaccines against the infections due to such viruses.

Infections due to HPV are the most common sexually transmitted diseases with global occurrence. Concerning their oncogenic potential HPV are split into “high risk” and “low risk” groups. The “low risk” group causes genital warts, the “high risk” group has the potential to cause malignant tumors.

HPV infects the basal layer of the genital mucosa and with persistent infection leads to epithelial dysplasia which subsequently can develop into invasive carcinoma. The mechanism of cellular changes is initiated by viral oncogens which alter the cellular events of apoptosis.

The most common diseases caused by HPV are genital warts, cervical intraepithelial neoplasias (CIN), and cervical carcinoma.

Genital warts are caused by HPV 6 and 11 and usually are benign, although they are responsible for considerable medical and psychological stress.

The intraepithelial pre-malignant changes and cervical carcinoma are mainly (70%) caused by HPV-16 and 18. Cervical carcinoma is the most common malignant genital tumour world-wide and in Europe the second most common tumour in women after breast cancer.

A prophylactic vaccine was marketed in 2006. Currently two vaccines are available in many countries: Gardasil®, a tetravalent vaccine, which protects against persistent infection and diseases caused by HPV-types 6, 11, 16, 18, and Cervarix®, a bivalent vaccine, which protects against HPV-16 and 18.

Distinction between the vaccines and different recommendations in various countries are discussed.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
INHALTSVERZEICHNIS	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
EINLEITUNG	1
1. DAS HUMANE PAPILLOMVIRUS	2
1.1. ECKDATEN DER GESCHICHTE.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIE	4
1.3. AUFBAU DES VIRUS.....	8
1.4. ÜBERTRAGUNG DES VIRUS	11
1.5. MALIGNEN TRANSFORMATION DER ZELLEN	12
2. HPV-ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN	16
2.1 ANOGENITALE WARZEN	16
2.1.1. Definition.....	16
2.1.2. Ätiologie.....	16
2.1.3. Epidemiologie	16
2.1.4. Klinische Manifestation	17
2.1.5. Diagnosen und Differentialdiagnosen	18
2.1.6. Therapie	19
2.1.7. Kondylome und Schwangerschaft	20
2.2. LARYNXPAPILLOMATOSE.....	21
2.2.1. Epidemiologie	21
2.2.2. Ätiologie.....	21
2.2.3. Infektionsweg.....	21
2.2.4. Klinische Manifestation	22
2.2.5. Therapie	22
2.2.6. Prognose	23
2.3. DAS ZERVIXKARZINOM UND SEINE PRÄKANZERÖSEN VORSTUFEN	24
2.3.1. CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie	24
2.3.2. Adenocarcinoma in situ und Adenokarzinom der Zervix.....	27
2.3.3. Zervixkarzinom	28
3. DIE HPV-IMPfung	33
3.1. ALLGEMEINES.....	33
3.2. THERAPEUTISCHE ANSÄTZE.....	33
3.3. DER PROBLEMATISCHE WEG ZUR VAKZINIERUNG	34
3.4. GRUNDLAGEN DER PROPHYLAKTISCHEN HPV-VAKZINIERUNG	35
3.5. CERVARIX® GLAXOSMITHKLEIN	37
3.5.1. Zusammensetzung	37
3.5.2. Darreichungsform	37

3.5.3. Klinische Angaben	37
3.5.4. Pharmakodynamische Eigenschaften.....	39
3.5.5. Klinische Studien zu Cervarix®	39
3.6. GARDASIL® SANOFI PASTEUR MSD GMBH	41
3.6.1. Zusammensetzung	41
3.6.2. Darreichungsform	41
3.6.3. Klinische Angaben	41
3.6.4. Pharmakodynamische Eigenschaften.....	43
3.6.5. Klinische Studien	43
3.7. GARDASIL® UND CERVARIX® IM VERGLEICH.....	44
3.7.1. Welche Unterschiede gibt es zwischen Gardasil® und Cervarix®?.....	44
3.7.2. Kreuzimmunität der Impfstoffe?	45
3.7.3. Welcher Impfstoff ist effektiver?.....	45
3.7.4. Effektivität nach dem 26. Lebensjahr?	45
3.7.5. Sind beide Impfstoffe gleichermaßen anerkannt und von Gesundheitsbehörden empfohlen?	46
3.7.6. Konklusion zum Vergleich Gardasil® und Cervarix®.....	46
4. HPV-IMPFPFEHLUNGEN	48
4.1 ALLGEMEINES.....	49
4.2 ÖSTERREICH	49
4.3. DEUTSCHLAND.....	50
4.4. ENGLAND	51
4.5. FRANKREICH.....	51
4.6. USA	51
4.7. KANADA.....	52
4.8. AUSTRALIEN.....	53
5. DISKUSSION	54
6. ABSCHLUSSSTATEMENT	56
CURRICULUM VITAE.....	VII
QUELLENVERZEICHNIS	IX

Glossar und Abkürzungen

AIS	Adenocarcinoma in situ
BCA	Bichloressigsäure
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HPV	Humanes Papillomvirus
HR	High-risk
INF- α	Interferon- α
LCR	Long-control-region
LEEP	Loop electrosurgical excision porcedere
LR	Low-risk
(MLP) ³	Monophosphoyl-lipid A
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Rb	Retinoblastomprotein
STIKO	Ständige Impfkommission
TCA	Trichloressigsäure
VAIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
VLP	Virus-like-particles

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Harald zur Hausen, DKFZ Heidelberg.....	3
Abb. 2 HPV-Typenverteilung	4
Abb. 3 Alter bei ersten Sexualkontakt in Europa	5
Abb. 4 HPV-Häufigkeitsverteilung in Europa	6
Abb. 5 Faktoren der CIN-Entstehung bis hin zum Karzinom	7
Abb. 6 Humanes Papillomvirus.....	8
Abb. 7 HPV-16 Genom.....	9
Abb. 8 Maligne Transformation.....	12
Abb. 9 Koilozyt, HE-Färbung in 200facher Vergrößerung.....	13
Abb. 10 Auswirkungen auf den Zellzyklus	14
Abb. 11 Diagnosen von Genitalwarzen in Kliniken in England und Wales	16
Abb. 12 Condylomata acuminata an den Labien minore und dem Introitus vaginae	18
Abb. 13 Condylomata acuminata an der Eichelbasis	18
Abb. 14 CIN-Stadien.....	25
Abb. 15 Karzinomverteilung.....	29
Abb. 16 Zervixkarzinom Inzidenz.....	30
Abb. 17 Zusammensetzung eines Papillomvirus –VLPs	35
Abb. 18 Wirksamkeit einer monovalenten HPV-16 Immunisierung	36
Abb. 19 Effizienz von Cervarix®.....	40
Abb. 20 Impfstoffprofile.....	40
Abb. 21 Kontrolle der Impfstoffwirkung	42
Abb. 22 Endpunkte der FUTURE-I- und FUTURE-II-Studie	43
Abb. 23 Europäische Länder in denen die HPV-Impfung finanziert wird	48

Einleitung

Diagnose Gebärmutterhalskrebs! Was bedeutet das für die Betroffene? Am Anfang ist sicherlich der Schock über die Erkrankung selbst am größten, denn kaum jemand denkt gleich von Beginn an, an das beschwerliche, schmerzliche und lange Therapieverfahren. Aber was würde passieren, wenn es einen Weg gebe, dieser Diagnose zu entkommen, der Krankheit „zuvorzukommen“. Die Medizin gibt uns Hoffnung!?

Gerade in den letzten Jahren ist dieses Thema, unter anderem durch einen Todesfall von einem österreichischen Mädchen 3 Wochen nach der HPV-Impfung, vermehrt durch die Medien gelaufen und hat durch sehr negative Meldungen viel Aufsehen erregt, vor allem die unterschiedlichen Standpunkte der Experten der Impfung gegenüber. Die Bevölkerung ist sich nicht mehr sicher, ob sie sich über dieses „Wundermittel“ freuen oder Angst davor haben soll. Diese Fragen sind natürlich berechtigt: Wer möchte schon, dass sein Kind nach einer Impfung stirbt!? Doch wie viele Dinge in den Medien entsprechen wirklich der Wahrheit?

Es ist bewiesen, dass das Zervixkarzinom weltweit der zweithäufigste gynäkologische Tumor ist und ebenso, dass die Entstehung des Zervixkarzinoms eine chronische Infektion mit den humanen Papillomviren hohen Risikos (HR-HPV) voraussetzt. Nun haben medizinische Wissenschaftler, nach jahrelangen Forschungen einen Impfstoff entwickelt, der uns genau vor einem Teil dieser HR-Viren schützen soll. Doch wie wirkt diese Vakzine und welche Nebenwirkungen sind zu erwarten, was sagen die Experten in Europa und den USA dazu, welche Krankheiten kann man noch mit diesem Virus in Verbindung bringen und welche Folgen haben sie für uns? Ebenso stellt sich die Frage warum es in den verschiedenen Ländern zu unterschiedlichen Impfeempfehlungen kommt und auch die verschiedenen Impfstoffe verwendet werden. Gibt es wissenschaftliche Daten, dass ein Impfstoff dem anderen überlegen ist? Welche Faktoren beeinflussen die Verwendung der verschiedenen Impfstoffe? Das alles sind Fragen, die ich mir am Anfang meiner Diplomarbeit gestellt habe und nun hoffe, nicht nur mir selbst, ausreichend beantwortet zu haben!

1. Das humane Papillomvirus

1.1. Eckdaten der Geschichte

Im ersten Jahrhundert nach Christus, beschrieb der Römer Celsus in seinem Werk „De Re Medica“ die Klinik von Haut-, Plantar- und Genitalwarzen. Es waren somit die ersten geschichtlichen Erwähnungen HPV-bedingter Erkrankungen.

1843 publizierte Rigioni-Stern in Verona einen Artikel über die Auffälligkeit von sehr geringen Zahlen von Zervixkarzinomen bei unverheirateten Frauen und Nonnen.

1894 zeigten Licht und Variot, dass Wucherungen durch rohes Warzengewebe übertragen werden können.

1907 gelang Cuiffo die erste zweifelsfreie Demonstration der Übertragung von Warzen durch ein bakterienfreies Infiltrat. Dies bewies die virale Herkunft des Verursachers von Warzen.

1932 kam es zur ersten Virusisolierung aus einem Kaninchen.

1949 waren elektronenmikroskopisch virale Partikel in Warzengewebe beschrieben worden¹.

Zur gleichen Zeit fand der amerikanische Gynäkologe Arey spezifische zelluläre Veränderungen in Vorstufen des Zervixkarzinoms², die von Koss und Durfee 1956 erstmals als „koilozytäre Atypien“ bezeichnet wurden³.

Die Demonstration von typischen Papillomaviruspartikeln in Koilozyten von Della Torre et al. 1978³ und von Hills und Laverty 1979³ sicherte den virogenen zytopathischen Effekt, wie es bereits zuvor von Meisels und Fortin³ angenommen wurde.

1974 veröffentlichte zur Hausen erste Berichte über eine mögliche Rolle von Papillomviren bei der Entstehung des Zervixkarzinoms⁴. Er beobachtete eine auffallende epidemiologische Gemeinsamkeit zwischen Zervixkarzinomen und Condylomata acuminata.

Mit Einführung molekularbiologischer Techniken konnte die DNA von individuellen Virusisolaten analysiert und in Vektoren geklont werden⁵. So wurde am Anfang der 80er HPV-6-DNA und das nahe verwandte Genom von HPV-11 geklont⁶. Mit diesen DNAs als molekularen Sonden konnten zum ersten Mal verwandte Sequenzen in Biopsien von Zervixkarzinomen nachgewiesen werden.⁵

Kurz darauf wurden die beiden häufigsten „High-risk-HPV-Typen“ HPV-16 und 18 geklont⁷.

2006 kam es zur Zulassung von Gardasil®, dem ersten prophylaktischen Impfstoff gegen HPV-6, 11,16 und 18.

2007 kam in Europa ein zweiter prophylaktischer Impfstoff, gegen die HR-Viren 16 und 18, Namens Cervarix® auf den Markt.

2008 erhielt Harald zur Hausen für seine Arbeiten rund um das humane Papillomvirus den Nobelpreis für Medizin.

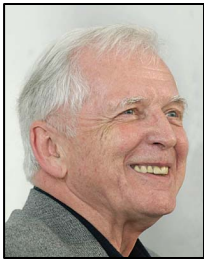


Abb. 1 Harald zur Hausen, DKFZ Heidelberg⁸

1.2. Epidemiologie

Die HPV-Infektion zählt zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen weltweit. Die Inzidenz ist vor allem in den letzten 50 Jahren um ein vielfaches angestiegen, was auf das veränderte Sexualverhalten der Bevölkerung zurückzuführen ist.

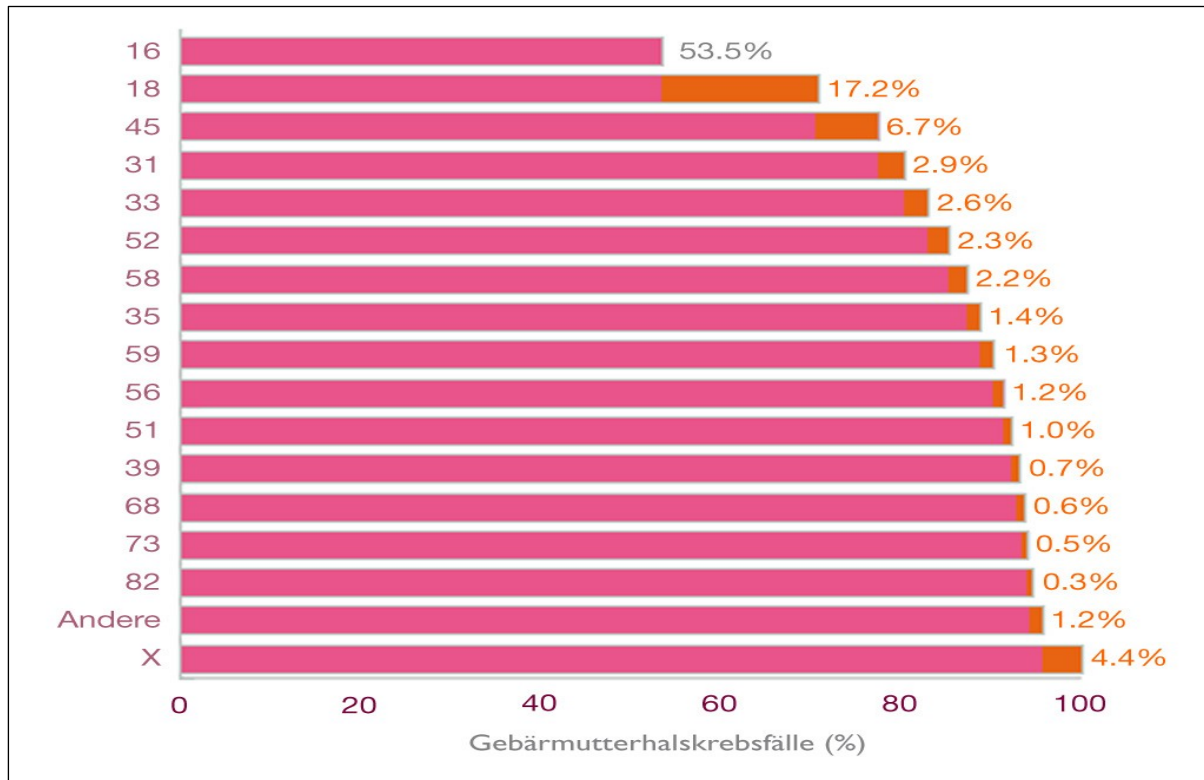


Abb. 2 HPV-Typenverteilung⁹

HPV können beim Menschen, zahlreichen Säugetieren und auch bei bestimmten Vögeln, Warzen und Papillome sowie maligne Tumore hervorrufen¹⁰.

Das humane Papillomvirus ist weit verbreitet und spezifisch. 70% der sexuell aktiven Bevölkerung infizieren sich im Laufe ihres Lebens mindestens einmal mit HPV, was zu einer Zahl zwischen 16 und 30 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr alleine in Europa führt¹¹.

Das Risiko einer Neuerkrankung für eine leichtgradige prä-maligne Veränderung (CIN I) ist dort mit einer Inzidenz von 1,2/1000 angegeben¹¹. Die Inzidenz für eine höhergradige zervikale Neoplasie (CIN II-III) liegt bei 1,5/1000¹¹.

Die meisten Infektionen verschwinden innerhalb eines Jahres. Es gibt aber gewisse Faktoren, die das Vorkommen einer HPV-Infektion beeinflussen können.

So spielt die **Immunitätslage** bei persistierenden HPV-Infektiven eine wichtige Rolle. Es wurde in einigen Studien gezeigt, dass bei immunsupprimierten Nierentransplantatpatienten eine 17-mal höher Inzidenz an HPV-Infektionen vorliegt als bei nicht immunsupprimierten Personen. Auch bei HIV-Infizierten ist die Inzidenz für chronische HPV-Infektionen weit über dem Durchschnitt der Normalbevölkerung. Allerdings spielt hier nicht nur die verminderte Abwehrlage eine Rolle, sondern auch das Sexualverhalten der Personen.

Ebenso hat das **Rauchen** einen negativen Effekt auf die Immunität und trägt auch zu einer erhöhten Inzidenz von Infektionen bei.

Auch das **Alter** ist bei der Infektionsrate zu berücksichtigen. Die höchste Rate an genitalen HPV-Infektionen wurde bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren gefunden. So liegt sie bei Frauen unter 30 Jahren bei bis zu 25% und bei über 30-Jährigen nur noch bei 8%. Die sinkende Prävalenz von HPV bei älteren Frauen könnte auf einen biologischen Effekt zurück zu führen sein, indem eine gewisse Immunität besteht, die die Infektionen limitiert oder gar eliminiert. Der Altersgipfel liegt also zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr.

Eine weitere, wenn nicht sogar die wichtigste Rolle spielt das **Sexualverhalten**. In aller ersten Linie handelt es sich bei einer genitalen HPV-Infektion um eine sexuell übertragene Erkrankung. Die Infektionsrate hängt also sehr stark mit der Anzahl der Sexualpartner, der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und mit der Präsenz von Genitalwarzen beim Partner, zusammen.

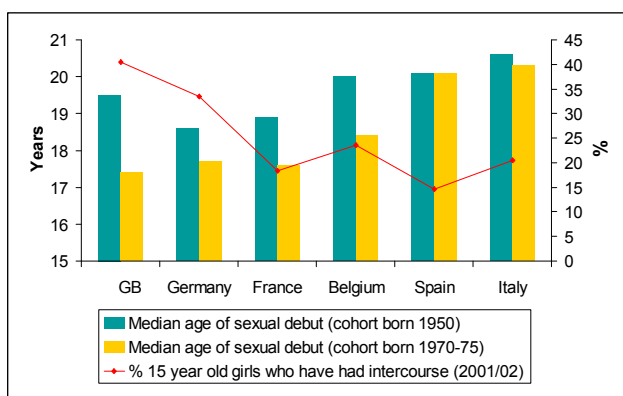


Abb. 3 Alter bei ersten Sexualkontakt in Europa¹²

Ebenso wird in einigen Studien behauptet, dass es eine höhere Rate an HPV-Infektionen bei schwangern Frauen geben soll. Dies wurde aber in einer Gegenstudie, bei der die Rate der Infektionen bei Schwangeren und Nicht-Schwangeren gleich war, zum größten Teil widerlegt⁵.

Zusätzlich zum Alter und der Immunitätslage hängt die Prävalenz der HPV-Infektion von **sozialer Schicht, Kulturkreis** und **Bevölkerungsgruppe** ab.

Es entwickeln nur 5-10% der chronisch Infizierten unter dem Einfluss von Kofaktoren eine persistierende Infektion. Kommt es im Zusammenhang mit der Infektion zu einer CIN I oder CIN II tritt in 50-60% der Fälle eine spontane Regression ein und in 14-22% geht die Veränderung in ein Carcinoma-in-situ über. Bei einer CIN III ist das Risiko einer Progression der Läsion bei etwa 64%¹¹.

Bei etwa 1% aller Patientinnen mit einer „high risk“ HPV-Infektion kommt es nach unterschiedlich langer Latenz zu einem invasiven Zervixkarzinom. Bis zur Entwicklung eines invasiven Karzinoms vergehen rund 10 Jahre.

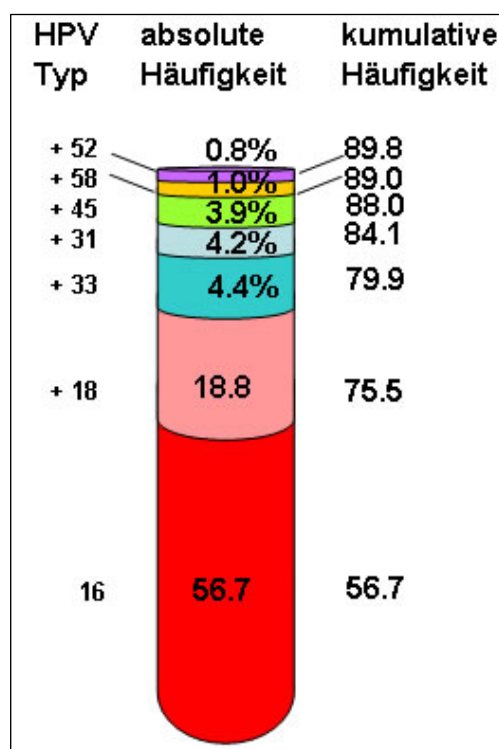


Abb. 4 HPV-Häufigkeitsverteilung in Europa¹³

Bei Männern steht weit weniger Information über HPV zur Verfügung, da es keine regelmäßigen regulären Vorsorgeuntersuchungen in diesem Bereich gibt. Zusätzlich ist der Nachweis schwierig, da es sich oft um winzige kleine Läsionen am Penis handelt, die nur durch eine Peniskopie und einen „Essigsäuretest“ nachgewiesen werden können¹⁴.

Es ist bewiesen, dass unbeschnittene Männer ein höheres Risiko einer HPV-Infektion haben als Beschnittene. Eine Beschneidung senkt auch die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Infektion.

Man muss aber davon ausgehen, dass wenn ein Partner HPV-positiv ist, der Zweite zu 75% ebenfalls infiziert ist.

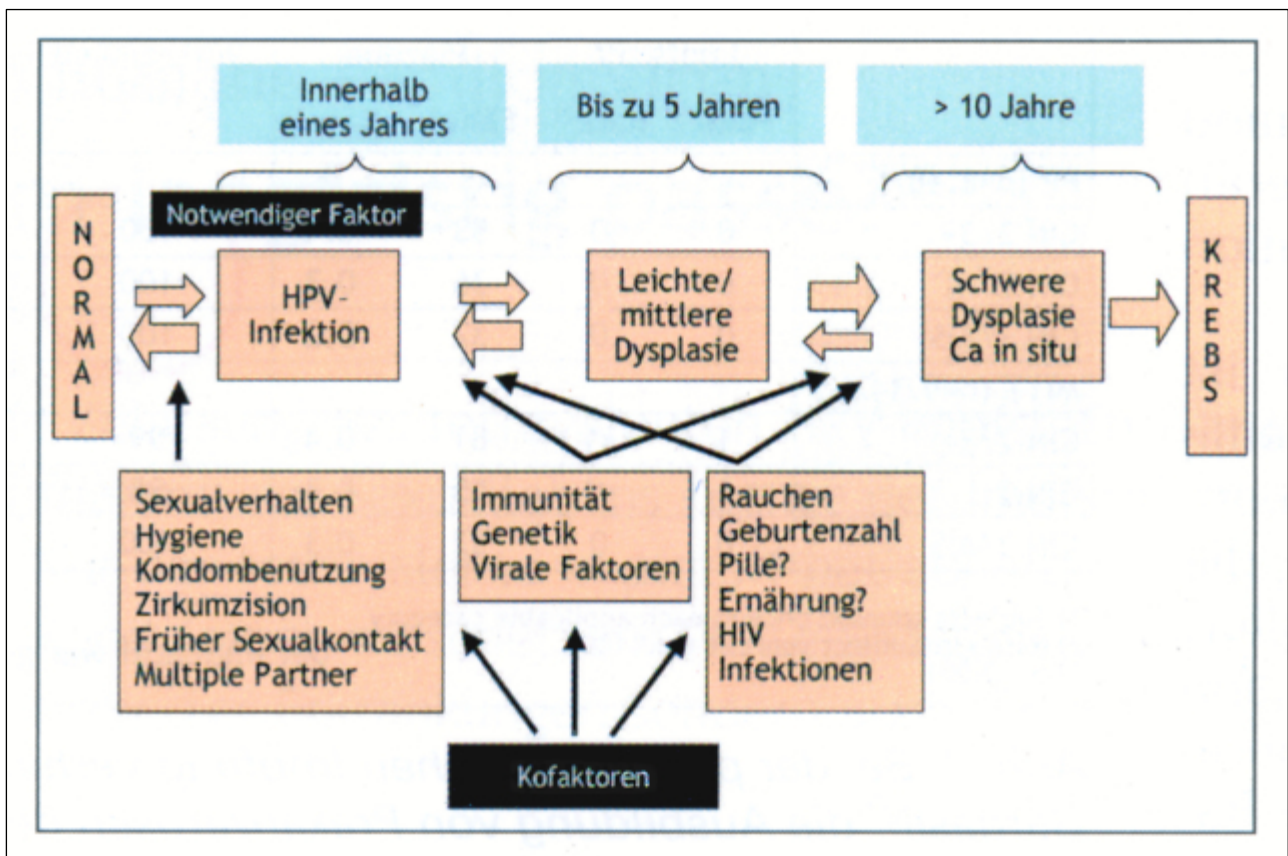
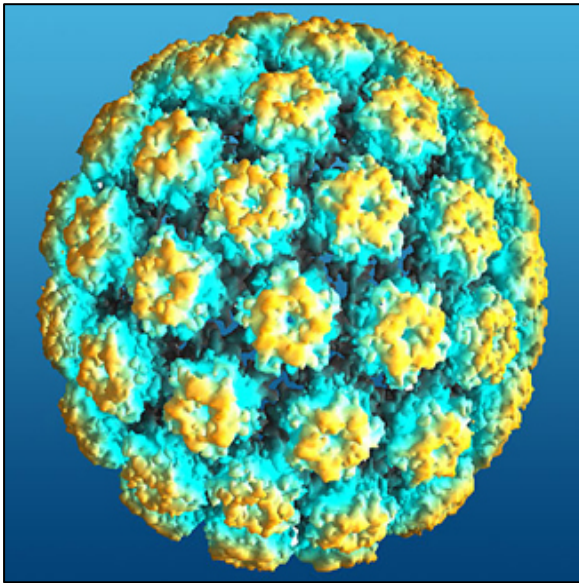


Abb. 5 Faktoren der CIN-Entstehung bis hin zum Karzinom¹⁵

1.3. Aufbau des Virus

Das humane Papillomvirus zählt zur Familie der Papillomaviridae und bis zum heutigen Tagen sind bereits rund 140 unterschiedliche HPV-Typen bekannt. Die Grundstruktur aller Papillomviren ist sich grundsätzlich sehr ähnlich.

Abb. 6 Humanes Papillomvirus¹⁶



Es handelt sich um ein doppelsträngiges (ds) DNA Virus mit einer Größe von ca. 55nm, hat ein zirkuläres virales Genom von rund 8000 Basenpaaren und besitzt ein ikosaedrisches Proteinkapsid, welches aus 72 pentameren Capsomeren besteht. Da die Kapsidproteine nicht spezifisch sind, unterscheidet man die Typen auf Basis der DNA-Sequenz im Speziellen der L1-, E6- und E7-Gensequenzen.

Das HPV-Genom kann in drei Regionen unterteilt werden: eine „early region“, eine „late region“ und eine „long control region“.

Die „early region“ besteht aus etwa 4500 Basenpaaren und ist verantwortlich für die Plasmid-Replikation, die Regulation der Transkription, die Transformations-Aktivität und übernimmt somit die regulatorische Funktion. In ihr befinden sich sechs virale Gene¹¹.

Die Gene E1 und E2 sind für die Transkription und DNA-Replikation des Virus zuständig. E4 trägt indirekt zur Replikation des Virusgenoms bei, E5 spielt eine wichtige Rolle bei der Zelltransformation und interagiert mit dem Zellmembranwachstumsfaktor. **E6** und **E7**, die als Onkogene gelten, werden durch E2 kontrolliert. Sie sind für die Virusreplikation, die Immortalisierung und Transformation der infizierten Zelle von Bedeutung.

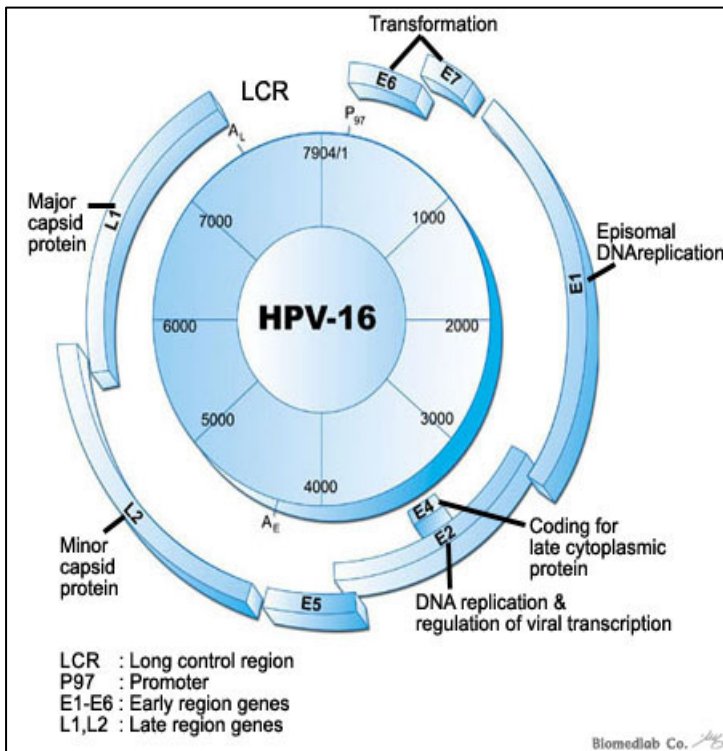


Abb. 7 HPV-16 Genom¹⁷

Das humane Papillomvirus ist strikt epitheliotrop, was so viel heißt, dass es nur die Haut und Schleimhäute befällt.

Man kann die humanen Papillomviren grob in drei klinische Gruppen unterteilen.

Die **mukokutane Gruppe**, mit Befall von Haut und Mundschleimhaut, die **Epidermodysplasia-verruciformis-Gruppe** und die **anogenitale Gruppe**.

Zur letzt genannten Gruppe zählen ca. 40 verschiedene Typen, die aufgrund ihres onkogenen Potentials (Vorkommen in prämaligen und malignen Läsionen) in zwei Gruppen eingeteilt werden¹¹. Man unterscheidet zwischen „**low-risk**“ (LR) und „**high-risk**“ (HR) Typen.

Die HPV-Typen **6, 11, 42, 43 und 44** haben ein recht niedriges Risiko eine maligne Erkrankung zu verursachen und zählen zur LR-HPV-Gruppe. Sie sind die Hauptursache für **genitale Warzen** und können auch zu **papillomatöse Veränderungen** im Respirationstrakt führen.

Hingegen haben die Typen **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82** ein hohes onkogenes Potential und gehören somit der HR-Gruppe an, welche für prä-maligne und maligne Läsionen der Cervix uteri verantwortlich ist. Dazu zählen zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN), vaginale intraepitheliale Neoplasien

Der späte Bereich (late region), welcher aus rund 2500 Basenpaaren besteht, kodiert die zwei viralen Strukturproteine. Das Hauptprotein **L1** und das Nebenprotein **L2**, welche im Verhältnis 30:1 stehen.

Die restlichen 1000 Basenpaare bilden die LCR (Long control region), die zwischen den beiden bereits genannten Regionen liegt. Hier liegen der Ursprung der Replikation und die Kontrollelemente für die Transkription und Replikation.

(VAIN), vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN), auch sämtliche anogenitalen Karzinome und im Besonderen das Zervixkarzinom.

1.4. Übertragung des Virus

Es handelt sich bei der HPV-Infektion um eine Kontaktinfektion, die meist durch direkten Hautkontakt, zum Beispiel beim Geschlechtsverkehr, stattfindet und ist anders als die anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen in der Regel nicht durch Körperflüssigkeiten übertragbar. Die Verwendung einer Kondoms kann das Risiko der Infektion zwar verringern aber nicht vollständig verhindern.

Weiters kann es durch eine Schmierinfektion, wie etwa bei gemeinsamem Baden oder kontaminierte Gegenstände zur Infektion kommen.

HPV-Infektionen haben eine Inkubationszeit von mehreren Wochen bis Monaten. Das Virus dringt durch winzige Mikroläsionen in das Epithel ein und infiziert die Basalzellschicht des Epithels. Nur durch eine Infektion der Basalzellschicht kann es zu einer persistierenden Infektion kommen, denn würde das Virus nur eine oberflächlichere, nicht mehr teilungsfähige Zellschicht befallen, würde es lediglich zu einer transienten Infektion kommen, da die Viren im Rahmen des normalen Zellturnovers, aus dem reifenden Plattenepithel „ausgewaschen“ würden¹⁸.

Aufgrund der Präferenz für proliferativ aktives Epithel ist die zervikale Transformationszone ideal für das HPV.

Zusätzlich kann es während der Geburt zu einer Übertragung von der Mutter auf das Kind kommen, was einerseits beim Kind zu Anogenitalwarzen aber auch sehr selten zur durchaus gefährlichen Larynxpapillomatose führen kann. Die Infektion des Neugeborenen scheint sowohl von sichtbaren als auch von subklinischen HPV-Infektionen des mütterlichen Genitale ausgehen zu können¹⁹.

Es existieren unterschiedliche Berichte über die Prävalenz von HPV-Infektionen bei Kindern. So beträgt die Detektionsrate von HPV-DNA in oralen Abstrichen von Neugeborenen zwischen 4 und 87%¹⁹. Die Übereinstimmung der gefundenen HPV-Typen bei Neugeborenen und ihren Müttern liegt zwischen 57 und 69%, was nahe legt, dass auch andere Infektionsquellen in der frühen Postnatalperiode bestehen²⁰.

1.5. Maligne Transformation der Zellen

Wichtig ist hier gleich am Anfang zwischen den verschiedenen HPV-Typen zu unterscheiden. Es ist möglich, dass nicht alle Typen von HPV den gleichen Mechanismus zur Transformation verwenden. Allen gemeinsam ist die Replikation ausschließlich im Wirtszellkern.

Hier beschäftigen wir uns hauptsächlich mit den anogenitalen Typen wobei der Schwerpunkt in der Gruppe der High-risk-Viren liegt.

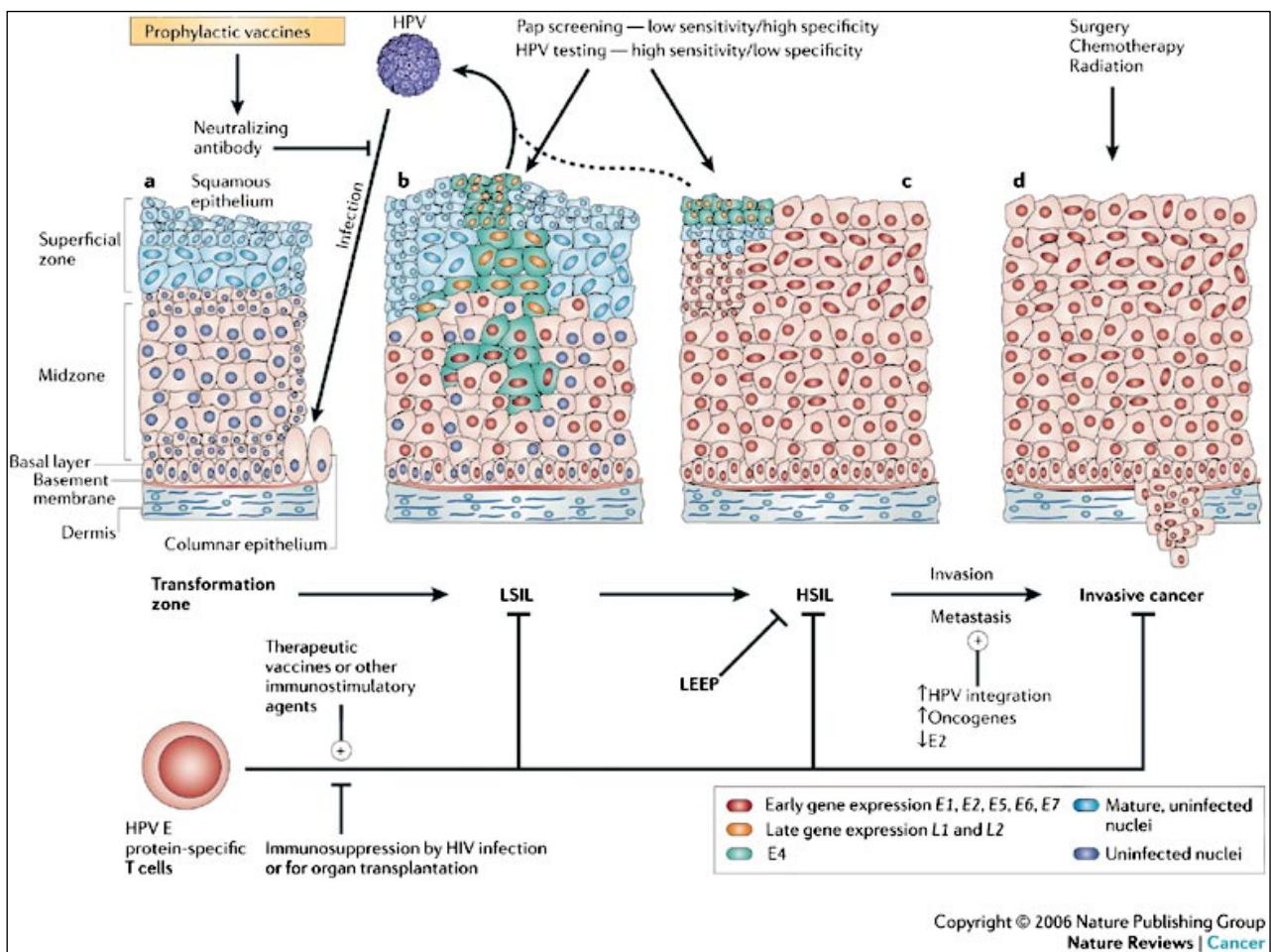


Abb. 8 Maligne Transformation²¹

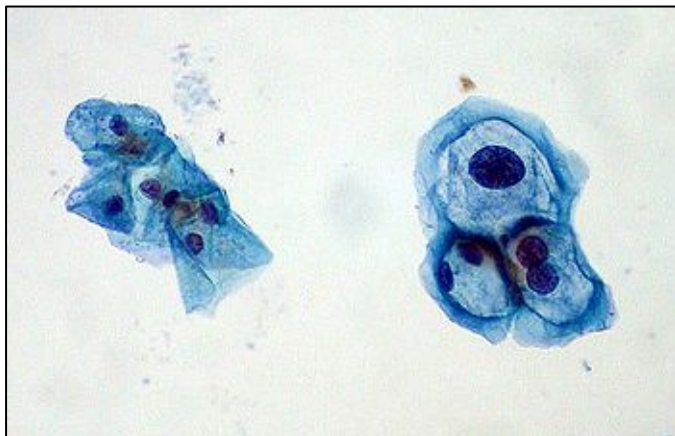
Das Papillomvirus dringt über kleinste Schleimhautverletzungen ein und infiziert die Basalzellschicht des Epithels. Heparansulfat-Proteoglykane und $\alpha 6$ -Integrin werden als mögliche Virusrezeptoren auf den Basalzellen vermutet²².

Latente HPV-Infektionen führen zu keinerlei morphologische Auffälligkeiten, sondern sind ausschließlich mit molekularbiologischen Methoden nachzuweisen¹⁸. In einigen Zellen kommt es zur Replikation von Papillomviren und schließlich zur Freisetzung von reifen Partikeln im Bereich der superfiziellen Epithelschichten mit abgeschilferten Epithelresten¹¹. Das Genom der benignen HPV ist typischerweise separiert von der Wirtszellen DNA und vermehrt sich als eine Art extrachromosomales Plasmid.

Über bislang nicht eindeutig aufgeklärte Mechanismen, möglicherweise eine Schwäche der T-Zell-vermittelten Immunabwehr, können auch transiente HPV-Infektionen in ein sog. „produktives“ Stadium der Infektion übergehen²³. Ab hier ist die Infektion auch morphologisch nachweisbar, da es aufgrund der gesteigerten Zellproliferation zu Architekturstörungen oder durch das Vorkommen von Koilozyten zu einer gesteigerten Virusreplikation kommt.

Im Gegensatz zu der LR-Gruppe produzieren die HR-Typen vermehrt virale Onkogene, im besondern die Proteine E6 und E7. Die konstante Exposition beider Onkogene ist Voraussetzung für die Entstehung einer malignen Transformation.

Das Stadium, in dem es zwar zu einer ausgeprägten Vermehrung des Virus kommt,



aber noch zu keiner Expression viraler Onkogene, entspricht im histologischen Schnitt einer leichtgradigen zervikalen Läsion (CIN I). Hier kann man Koilozyten, bei denen es sich um blasig angeschwellte Zellen handelt, finden.

Abb. 9 Koilozyt, HE-Färbung in 200facher Vergrößerung²⁴

Werden konstant E6 und E7, die ihrerseits durch E2 reguliert werden, in den Zellen exprimiert, kann es zu einer malignen Transformation kommen. Es entstehen dysplastische Zellen, die sich in weitere Folge zu höhergradigen dysplastischen Zellveränderungen entwickeln können. Maßgeblich sind daran die Onkogene E6 und

E7 beteiligt, auch wenn die genaue Interaktion der Onkogene die zur Transformation führen, noch nicht komplett verstanden wird.

Sicher ist, dass das E6 an das Tumorsuppressorprotein p53 bindet, und dessen eigentliche Funktion ausschaltet. In normalen Zellen ist dieses Protein für die Zuführung von geschädigten Zellen zur Apoptose oder für einen Wachstumsstopp dieser Zellen verantwortlich. Diese Eigenschaft wird durch E6 beeinträchtigt und so kann es leichter zur Entstehung von Mutationen kommen. E6 übt außerdem einen antiapoptotischen Effekt durch Degradierung des Proteins Bak aus und aktiviert die Telomerase²⁵.

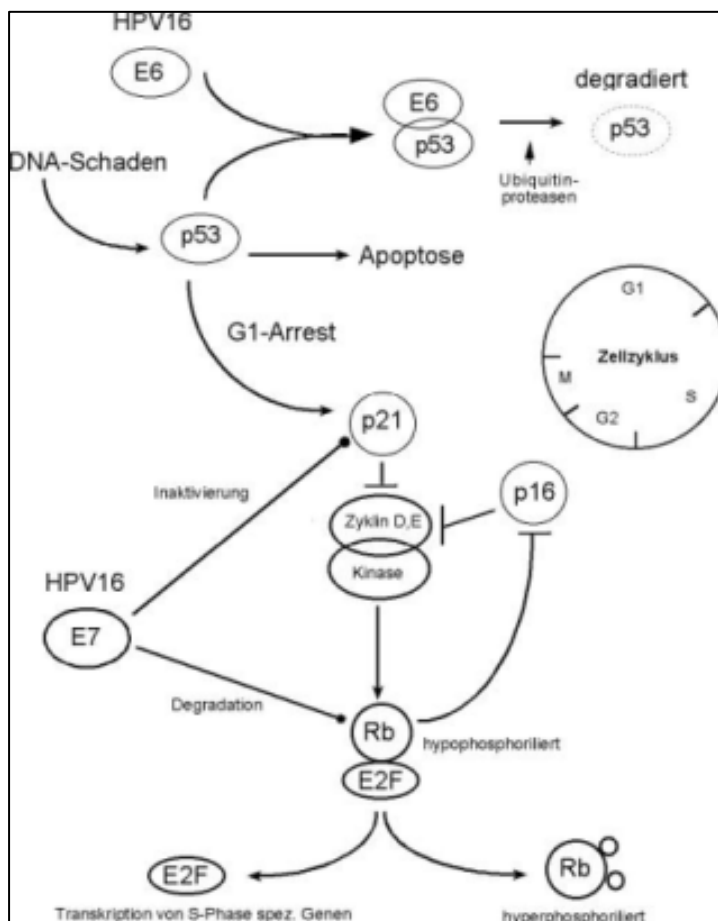


Abb. 10 Auswirkungen auf den Zellzyklus²⁶

E7 interagiert mit einer ganzen Reihe von Proteinen, die den Zellzyklus beeinflussen, und spielt somit die Hauptrolle im Transformationsprozess. Es verbindet sich mit dem Retinoblastomprotein pRb und führt damit zur Auflösung des Retinoblastomprotein-E2F-Transkriptionsfaktor-Komplexes, was wiederum zum Ausbleiben der apoptotischen Prozesse führt. Zusätzlich verbindet es sich auch noch mit dem

Retinoblastomgenprodukt, woraufhin es zur Freisetzung des Transkriptionsfaktors E2F kommt. Dies führt zu einer unkontrollierten und erhöhten Zellproliferation, was schließlich zum Tumorwachstum beiträgt.

Durch diesen Prozess wird zusätzlich das Zellprotein p16^{INK4a} vermehrt gebildet, das ein Inhibitor der zyklinabhängigen Kinase ist und im Zytoplasma und Zellkern der humanen Zervixepithelzellen gebildet wird. Das zelluläre Protein spielt eine entscheidende Rolle in der Retinoblastomprotein (Rb)-vermittelten strengen Kontrolle des Zellzyklus in der Zellproliferation (G1-S)¹¹. Das durch die zyklinabhängige Kinase phosphorylierte Retinoblastomgenprodukt verbindet sich normalerweise mit dem E2F-Transkriptionsfaktor und ermöglicht somit die Expression S-Phase-spezifischer Proteine. In normalen Zellen würde die Freisetzung dieses E2F-Transkriptionsfaktors zur Freisetzung von p16^{INK4a} führen und dies wiederum zur Hemmung der zyklinabhängigen Kinase. Wird aber das Onkogen E7 produziert, wird die Funktion von p16^{INK4a} aufgehoben und es kommt somit zu einer Vermehrung jenes Proteins, was auch diagnostisch genutzt werden kann.

Zusätzlich interagiert E7 auch mit p21, das ebenfalls ein Inhibitor der zyklinabhängigen Kinase ist und in der Kontrolle des Zellzyklus eine wesentliche Rolle spielt. Es unterdrückt in seiner Funktion unter anderem das Tumorwachstum.

2. HPV-assoziierte Erkrankungen

2.1 Anogenitale Warzen

2.1.1. Definition

Kondylome sind durch HPV verursachte plattenepitheliale Proliferationen mit meist papillärem Aufbau²⁵.

2.1.2. Ätiologie

Wie bereits bekannt ist das humane Papillomvirus für die Entstehung der auch so genannten „Feigwarzen“ verantwortlich. Im speziellen ist hier von den Subtypen 6 und 11, welche der „low-risk“-HPV-Gruppe angehören, die Rede. Sie haben ein sehr geringes onkogenes Potential und daher ist eine maligne Entartung eher unwahrscheinlich. Es ist nachhaltig bewiesen, dass sie für mehr als 90% der Kondylome verantwortlich sind.

2.1.3. Epidemiologie

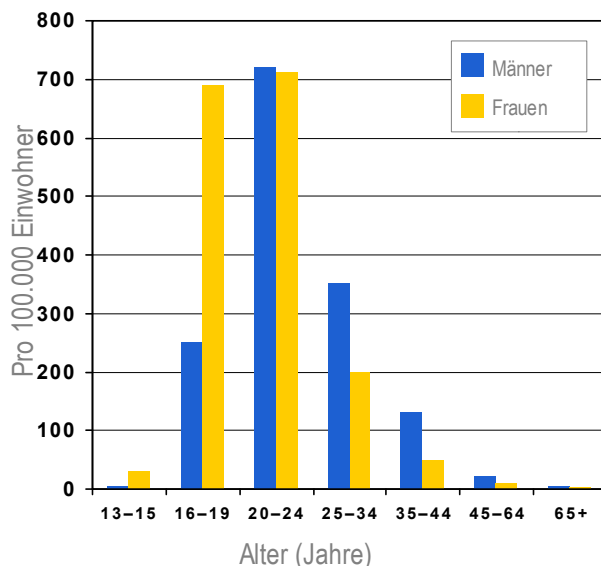


Abb. 11 Diagnosen von Genitalwarzen in Kliniken in England und Wales¹²

Genitale Warzen sind die meist verbreitete virale sexuell übertragene Erkrankung weltweit, da in etwa ein Drittel der sexuell aktiven Bevölkerung mit einen oder

mehreren HPV-Typen infiziert ist. In den Vereinigten Staaten ist die Zahl der HPV-Infizierten mindestens dreimal so groß, wie die, der Herpes genitalis Erkrankten.

Etwa 1% bis 2% der sexuell aktiven Bevölkerung hat klinisch sichtbare Kondylome. Die Prävalenz von Condylomata acuminata ist nicht in allen Bevölkerungsschichten gleich, so haben Leute mit niedrigerem sozialen Standart ein weitaus höheres Vorkommen als jene die der gehobereren Schicht angehören.

In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz stetig gestiegen, was auf ein geändertes Sexualverhalten der Bevölkerung zurück zuführen ist. Von 1966 bis 1984 hat sich die Zahl der Infektionen in den Vereinigten Staaten in etwa versiebenfacht¹⁸.

Die Inkubationszeit ist schwierig zu definieren. Die meisten Infektionen sind latent oder subklinisch und exophytische Warzen können Wochen, Monate oder sogar Jahr nach der Ansteckung mit dem Virus auftreten.

2.1.4 Klinische Manifestation

Sie können prinzipiell im gesamten anogenitalen Bereich auftreten und sind typischerweise multifokal. Bevorzugt betroffen sind bei der Frau der Introitus vaginae, die Vulva, die Perianalregion, der Damm und die Zervix. Beim Mann sind Prädilektionsstellen der gesamte Penis, die Perianalregion, das Perionium und, auch wenn etwas seltener, das Skrotum. Man unterscheidet verschiedene Typen von anogenitalen Warzen.

1. Die „klassischen“ Condylomata acuminata sind karfiolartige Läsionen die man üblicherweise auf den Schleimhäuten vorfindet. Sie haben ein ausgeprägtes klinisches Erscheinungsbild, das durch ihr erhabenes weiches fleischiges und gut vaskularisiertes Aussehen geprägt ist. Durch Verschmelzung einiger kleinerer Warzen können sie eine beträchtliche Größe erreichen.
2. Die keratotischen Genitalwarzen haben eine verdickte und verhornte Oberfläche. Sie ähneln gewöhnlichen Warzen der Haut. Einige der keratotischen Kondylome werden durch die HPV-Subtypen 1 und 2 verursacht.

3. Der dritte Typ ist die feine papilläre Warze, eine exophytische Läsion ohne das blumenkohlartige Aussehen der *Condylomata acuminata*. Sie wächst auch eher auf keratotischen Hautstellen, so wie etwa dem Penischaft.
4. Als letztes sind noch die flachen Kondylome zu erwähnen, die eigentlich subklinische Läsionen darstellen und mit dem bloßen Auge nicht zu erkennen sind. Sie sind häufig an der Zervix lokalisiert.

Die meisten Kondylome bleiben klinisch asymptomatisch, können aber auch zu Juckreiz, Brennen, Ausfluss und Blutungen führen. Selten jedoch kann es bei okkulten vulvo-vaginalen Kondylomen zu Dyspareunie kommen. Bei sehr großen Warzen können obstruktive Symptome an den Urethra, der Vagina und dem Rektum auftreten.

2.1.5. Diagnosen und Differentialdiagnosen

Abb. 12 *Condylomata acuminata* an den Labien minore und dem Introitus vaginae²⁷



Die meisten Kondylome sind mit dem bloßen Auge sichtbar, es handelt sich um eine Blickdiagnose. Für sehr kleine Läsionen kann ein Vergrößerungsglas sehr hilfreich sein, und ein Kolposkop erleichtert die Betrachtung der Vagina und der Zervix.

Differentialdiagnostisch gibt es eine nicht zu geringe Anzahl an Möglichkeiten, die aber nicht außer Acht gelassen werden sollten, da die Therapieformen sehr unterschiedlich sind. Sie reichen von mikroglandulärer Papillomatosis, Mollusculum contagiosum, *Condylomata lata*, Naevi über Dysplasien bis zum invasiven Karzinom.



Abb. 13 *Condylomata acuminata* an der Eichelbasis²⁸

2.1.6. Therapie

Ein nicht geringer Teil der Warzen verschwindet mit der Zeit von selbst, jedoch ist gerade bei jenen die Rezidivrate besonders hoch, so dass eine therapeutische Intervention in den meisten Fällen indiziert ist.

Da Kondylome bei Frauen meist mit vaginalem Fluor einhergehen, steht im Vordergrund die Abklärung und Therapie des Ausflusses. Danach hängt die Behandlung der Warzen von einer Vielzahl von Faktoren ab.

Bei kleinsten Läsionen ist Podophyllotoxin ein Mittel der Wahl. Es handelt sich um ein Zytostatikum, das die Zellteilung verhindert indem es die mitotische Spindel in der Metaphase beeinflusst. Zusätzlich zerstört es die kleinsten Blutgefäße des Kondyloms und stimuliert die Interleukinproduktion. Das Medikament kann lokale Reaktionen, wie Schwellung, Erythem und Erosionen hervorrufen und sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Eine zusätzliche Option ist die Verwendung des Immunmodulator Imiquimod®. Er induziert eine Interferon- und Zytokinfreisetzung und stimuliert sowohl die humorale als auch die zellvermittelte Immunantwort. Der große Vorteil gegenüber Podophyllotoxin ist, dass man auch große Kondylome, die die Größe von 10cm² überschreiten, behandeln kann. Ebenfalls ist die Rezidivrate bei Anwendung von Imiquimod® zwischen 5% und 19% deutlich geringer als gegenüber anderen Therapieoptionen. Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung ist das Erythem, das aber nur zu einem sehr geringen Prozentsatz zu ernsthaften Komplikationen führt. Allerdings ist auch die risikofreie Verwendung während der Schwangerschaft nicht geprüft.

Sollten die medikamentösen Therapien versagen, kann man chirurgische Behandlungsmöglichkeiten in Betracht ziehen. In diesem Bereich gibt es die Kryotherapie, die chirurgische Excision, die Elektrochirurgie und die Laserdestruktion. Auch hier ist es von der Lokalisation und der Größe des Kondyloms abhängig für welche der jeweiligen Therapieoptionen man sich entscheidet.

Die Entscheidung, welche Therapieform man nun endgültig wählt, hängt von vielen Faktoren ab. Es kommt sehr häufig auch zu Kombinationen der unterschiedlichen Therapieoptionen, da dadurch oft die besten Ergebnisse erzielt werden können.

2.1.7. Kondylome und Schwangerschaft

Da einige Behandlungsmethoden aufgrund von Risiken auszuschließen sind, sollten topische Substanzen, wie die Säuren Trichloressigsäure/Bichloressigsäure (TCA/BCA), oder Kryochirurgie angewendet werden. Die Indikation zur Behandlung genitaler Warzen bleibt die gesamte Schwangerschaft hindurch gleich. Vor allem bei großen Läsionen am Scheideneingang oder der großen Schamlippen, ist eine aggressive Vorgehensweise indiziert, da sie zur Behinderung der vaginalen Geburt führen können. Eine primäre Section ist nur bei sehr großen, obstruktiven Kondylomen angezeigt. Obwohl die Larynxpapillomatose bei Kindern mit dem gleichen HPV-Serotyp wie Genitalwarzen assoziiert sind, schätzt man das Risiko auf weniger als 0,04% und somit ist eine primäre Section aus diesem Grund nicht empfohlen²⁹.

2.2. Larynxpapillomatose

2.2.1. Epidemiologie

Die Larynxpapillomatose ist der häufigste gutartige Tumor des Larynx³⁰. Sie kann im Kindes oder Erwachsenenalter auftreten und so unterscheidet man die juvenile, aggressive von der adulten, weniger aggressiven Form.

Die juvenile Form, definiert durch eine Erstdiagnose bis zum 12. Lebensjahr, tritt als Erstmanifestation meist zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr auf. Sie ist insgesamt häufiger als die adulte Form mit einer Inzidenz von 4,3/100000/Jahr. Das Verhältnis zwischen Buben und Mädchen beträgt 2:1.

Bei der adulten Form liegt der Altersgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei hier deutlich mehr Männer betroffen sind (4:1). Die Inzidenz beträgt 1,8/100000/Jahr.

2.2.2. Ätiologie

Wie auch die Kondylome, wird die Larynxpapillomatose hauptsächlich von den HPV-Subtypen 6 und 11 verursacht, ebenso von den HPV-Typen-16 und 18. Die Infektion mit dem Subtyp-11 zeigt einen wesentlich aggressiveren Verlauf als diejenige mit Subtyp-6³¹.

2.2.3. Infektionsweg

Der genaue Übertragungsmechanismus ist bisher nicht bekannt. Die juvenile Form der rezidivierenden Papillomatose wird in engen Kontakt mit einer HPV-Infektion des mütterlichen Genitaltrakts gebracht³⁰. Vor allem während vaginalen Entbindungen bei Erstgebärenden, kommt es aufgrund der langen Geburtsphase zu einer verlängerten Virusexposition. Auch sind frische HPV-Infektionen weit ansteckender als chronische. Es spielen aber noch andere Faktoren wie, Immunität des Kindes und die Viruslast eine Rolle. Da eine prophylaktische Sectio bei allen Kondylompatientinnen enorme Kosten verursachen würde und man die Übertragung so auch nicht vollständig verhindern kann, hat sich die Routine-Sektio auf diesem Gebiet nicht durchgesetzt.

Die adulte Form hingegen wird auf oralen Sexualverkehr zurückgeführt³⁰.

Von einigen retro- und prospektiven Studien konnte eine vertikale Infektion von Mutter auf Kind abgeleitet werden.

2.2.4. Klinische Manifestation

Die Manifestation einer laryngealen HPV-Infektion kann in 3 verschiedene Typen eingeteilt werden³⁰.

1. Das Vorhandensein von HPV-DNA in makroskopisch gesunder Schleimhaut ohne klinische Symptome.
2. Die Infektion mit prämaligen oder malignen Schleimhautveränderungen ohne Persistenz einer klinischen Papillomatose.
3. Die richtige klinisch manifeste Larynxpapillomatose.

Die Krankheit imponiert meist durch zunehmende Heiserkeit, Stridor und Dyspnoe. Oftmals werden diese Symptome bei Kindern als Asthma oder Krupp fehlgedeutet³⁰. Aufgrund der Seltenheit und der langsamen Progression der Erkrankung wird bei manchen Kindern erst im Rahmen eines akuten Notfalls die Erstdiagnose gestellt³². Das Auftreten der klinischen Symptome hängt von der Lokalisation der einzelnen Papillome ab, jedoch sind zum Zeitpunkt der Diagnose schon meist die Stimmlippen betroffen.

In seltenen Fällen, bei Kindern allerdings häufiger, kann es zu einer extralaryngealen Manifestation kommen. Hier sind meist die Mundhöhle, Bronchien oder die Trachea betroffen.

2.2.5. Therapie

Da bis dato noch keine medikamentösen Therapieoptionen bekannt sind ist bei der Larynxpapillomatose die chirurgische Intervention die eigentliche Therapie der Wahl. In diesem Bereich ist die Laserchirurgie der konventionellen Chirurgie vorzuziehen, da es zu weniger Verletzungen im Bereich des Larynx kommt und die Narbenbildung geringer ist.

Wegen der häufigen Rezidiventwicklung, versucht man, mit Medikamenten wie INF- α und Virustatika die chirurgische Therapie zu unterstützen, jedoch sind die genauen

Wirkungsweisen und deren Effizienz noch nicht ausreichend in Studien untersucht, sondern meist nur an einem kleinen Patientenkollektiv erprobt worden.

2.2.6. Prognose

Die Larynxpapillomatose ist eine Erkrankung mit sehr unterschiedlichen Verläufen. Manche Patienten zeigen eine spontane Remission, andere leiden unter einer rezidivierenden Papillomatose, welche wiederholte operative Interventionen über Jahre erfordert³².

Die Rezidivrate ist bei der juvenilen Form deutlich höher als bei der adulten. Auch das Rezidivintervall ist sehr viel kürzer.

Eine maligne Transformation ist in einigen Fällen beschrieben worden, allerdings ist diese sehr selten und in der Literatur wird dies nur bei 3–7% der Patienten angegeben³⁰.

2.3. Das Zervixkarzinom und seine präkanzerösen Vorstufen

2.3.1. CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie

2.3.1.1. Epidemiologie

Die meisten Infektionen mit dem humanen Papillomvirus finden zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr statt. Innerhalb eines Jahres kommt es bei 80% der Infizierten zu einer spontanen Remission, bei den verbleibenden 20% mit persistierender Infektion können sich im Laufe der Jahr Dysplasien und zervikale intraepitheliale Neoplasien bilden.

CIN I-Läsionen sind die häufigsten klinischen Manifestationen einer zervikalen HPV-Infektion und weisen eine hohe Remissionsrate auf²³. In bis zu 60% der Fälle verschwinden sie ohne Behandlung. Die restliche Zahl der CIN I bleibt entweder als solche bestehen oder schreitet zu einer CIN II oder CIN III vor. Auch bei den CIN II-Läsionen kommt es bis zu einem gewissen Prozentsatz zur Remission, allerdings ist das Risiko der Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms erheblich.

2.3.1.2. Ätiologie

Für die Entstehung einer CIN kommen sowohl high- als auch low-risk-HPV-Typen in Frage. Natürlich führen die low-risk-Typen eher zu den leichteren Neoplasie, als die high-risk-Viren. Eine Frau mit einer persistierenden Hochrisiko-HPV-Infektion entwickelt 30-mal häufiger eine CIN III, als eine Frau bei der keine high-risk-DNA nachgewiesen werden kann²³.

2.3.1.3. Definition

Die CIN ist eine Dysplasie des Plattenepithels der Zervix, die durch zelluläre Atypie und Architekturstörungen gekennzeichnet ist. Die Architekturstörung kommt in Form einer Proliferation atypischer basaloider Zellen und einer Ausreifungsstörung des Epithels zum Ausdruck²⁵. Sie wird in Abhängigkeit vom Ausmaß der Proliferation der atypischen Zellen in drei Kategorien unterteilt.

- **CIN I:** geringgradige Dysplasie, die nur das basale Drittel der Epithelhöhe betrifft.
- **CIN II:** mittelgradige oder mäßige Dysplasie, die bis ins mittlere Drittel der Epithelhöhe reicht.
- **CIN III:** das Carcinoma insitu und hochgradige oder schwere Dysplasie, die bis in das oberflächennahe Drittel eindringt oder die gesamte Epithelhöhe befällt.

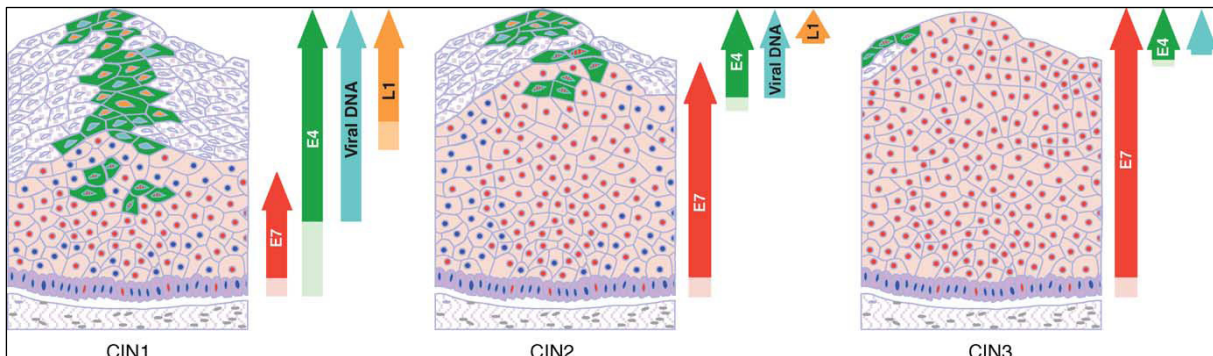


Abb. 14 CIN-Stadien³³

2.3.1.4. Diagnose

Die zytologische Diagnostik nach Papanicolaou des Zervix- und Portioabstrichs ist die wichtigste Methode zur Früherkennung von Präkanzerosen²⁵. Die Einführung dieser Untersuchungsmethode konnte die Inzidenz des Zervixkarzinoms deutlich senken. Nach dem Papanicolaou-Schema wird die Zytologie in den Stufen 0-5 eingeteilt.

In den letzten Jahren kamen weitere diagnostische Elemente im Sinne von molekularen Testmethoden, zur Untersuchung der HPV-DNA zum Einsatz. Gemeinsam mit der zytologischen Diagnostik bilden sie die optimale Einheit zur Zervixkarzinom-Früherkennung.

2.3.1.5. Klinische Manifestation

In den meisten Fällen verläuft die CIN asymptomatisch. Aufgrund der hohen Progressionsrate wird die CIN III als obligate Präkanzerose angesehen²⁵.

2.3.1.6. Therapie

Die therapeutische Intervention hängt stark vom Ausmaß der zytologischen und histologischen Graduierung ab. Da eine Großzahl der CIN I sich spontan zurückbilden ist hier Zuwarten mit fortlaufenden Kontrollen indiziert. Auch bei der CIN II ist die Remissionsrate recht hoch und man kann einen gewissen Zeitraum lang die Patientinnen halbjährlich zytologisch, kolposkopisch und eventuell bioptisch kontrollieren. Nach einer gewissen Zeitspanne ist jedoch eine spontane Rückbildung unwahrscheinlich und eine therapeutische Intervention ist angezeigt.

Die Standardtherapie bei CIN III ist die Konisation. Hier unterscheidet man die Elektrokonisation von der Messerkonisation. Meist sind diese Therapieoptionen für ein kuratives Vorgehen ausreichend, sollte es sich aber um eine sehr ausgeprägte Neoplasie handeln, kann auch eine Hysterektomie in Betracht gezogen werden.

Mögliche Komplikationen sind im Rahmen einer Nachblutung oder einer erhöhten Neigung zu Aborten und Frühgeburten durch Zervixinsuffizienz zu erwarten.

2.3.1.7. Prognose

Nach einer Konisation oder Hysterektomie mit nachfolgend negativen zytologischen Untersuchungen ist in 1-2% der Fälle mit einem CIN-Rezidiv in der Zervix bzw. im Scheidenstumpf zu rechnen²⁵. Man nimmt bei einem Rezidiv eher an, dass es sich um eine neue Läsion handeln könnte.

2.3.2 Adenocarcinoma in situ und Adenokarzinom der Zervix

2.3.2.1. Inzidenz des AIS und des Adenokarzinom der Zervix

Das AIS und das Adenokarzinom der Zervix haben eine weit geringere Inzidenz als das Plattenepithelkarzinom der Zervix, allerdings ist es dennoch der zweithäufigste Subtyp der Zervixkarzinome³⁴. Der Altersgipfel des Adenokarzinom liegt um das 45. Lebensjahr, kann aber auch auf einen weit verstreuten Zeitraum hin vorkommen³⁴. Im Unterschied zum Plattenepithelkarzinom, dass durch die relativ guten Vorsorgeuntersuchungen in der Inzidenz gleich geblieben ist, stieg die Rate der Adenokarzinome im selben Zeitraum an^{35, 36, 37}. Inzwischen sind in den Vereinigten Staaten 20% der Zervixkarzinome Adenokarzinome³⁸.

2.3.2.2. Ätiologie des AIS und des Adenokarzinom der Zervix

Lange Zeit war man sich über die ätiologischen Hintergründe des Adenokarzinom im Unklaren und sie sind auch bis heute noch nicht völlig geklärt. In englischen Studien wurde gezeigt, dass Frauen die nach dem Jahr 1950 geboren sind eine höhere Inzidenz an Adenokarzinomen der Zervix aufweisen als jene die vor diesem Jahr geboren wurden³⁹. Man führte diese Entwicklung auf ein geändertes Sexualverhalten zurück³⁵. Dadurch kam es bei den Frauen zu einer höheren Anzahl an HPV-Infektionen, wodurch man annahm, dass auch dieser Tumor unter einer Mitbeteiligung des humanen Papillomvirus entsteht³⁵. Heute weiß man, dass das HPV zu den wichtigsten Risikofaktoren des Adenokarzinom der Zervix zählt⁴⁰.

Gleich wie beim Zervixkarzinom sind auch für die Entstehung des Adenokarzinoms maßgeblich die HPV-Typen 16 und 18 verantwortlich⁴¹. Zusammengefasst sind HPV-16 und 18 an der Entstehung von 80% der Adenokarzinome beteiligt⁴².

2.3.2.3. Klinische Manifestation

Bei den meisten Patienten treten Symptome wie abnormale vaginale Blutungen, Ausfluss oder Beckenschmerzen auf, jedoch haben auch einige Betroffenen gar keine Symptome und werden zufällig aufgrund von positiven Pap-Test diagnostiziert³⁴.

2.3.2.4. Therapie

Zur Behandlung des Andenokarzinoms stehen chirurgische Therapiemöglichkeiten, Radiotherapie, Chemotherapie oder eine Kombination aus allen drei genannten Verfahren zur Verfügung.

Zu den chirurgischen Therapiemöglichkeiten zählen Konisation, Kryotherapie, Laserchirurgie oder LEEP zur Verfügung. In einigen Fällen kann eine Hysterektomie mit Entfernung des Uterus, der Zervix, einem Teil der Vagina und einer Salpingo-oophorektomie notwendig sein³⁴. Ebenso kann die Entfernung der tumornahen Lymphknoten indiziert sein.

2.3.3. Zervixkarzinom

2.3.3.1. Geschichte

1878 kam es erstmals durch den Gynäkologen Johann Veit und den Pathologen Carl Ruge zur Beschreibung des Zervixkarzinoms als eigenständiges Krankheitsbild. Bis dahin wurde nicht zwischen Endometrium- oder Zervixkarzinom unterschieden. Im selben Jahr kam es auch zur ersten wissenschaftlich fundierten und reproduzierbaren Gebärmutterentfernung mittels Bauchschnitt durch Wilhelm Alexander Freund in Breslau. Ein Jahr später, 1879, führte Vincenz Czerny die erste vaginale Hysterektomie in Heidelberg durch.

1898 entwickelte der österreichische Gynäkologe Ernst Wertheim eine radikale Operationsmethode, die später von dem Amerikaner Joe Vincent Meigs weiterentwickelt wurde.

1908 entwickelte der österreichische Gynäkologe Walther Schauenstein, der auch in Graz wirkte, die bis heute gültige These der stufenweisen Pathogenese des Zervixkarzinoms.

1925 wurde mit der Kolposkopie, das erste Früherkennungsverfahren des Gebärmutterhalskrebses von Hans Hinselmann entwickelt.

1928 erarbeitete der griechische Arzt George Nicolas Papanicolaou mit dem Pap-Test ein weiteres Verfahren zur Frühdiagnostik dieses Tumors⁴³.

In den 70er Jahren kam es zur Einführung von Zervixkarzinomscreeningprogrammen.

1974 veröffentlichte Harald zur Hausen erste Berichte über eine mögliche Rolle von Papillomviren beim Zervixkarzinom¹⁰.

2006 wurde der erste prophylaktische Impfstoff gegen humane Papillomviren, die Hauptursache des Zervixkarzinoms, zugelassen.

2.3.3.2. Epidemiologie des Zervixkarzinoms

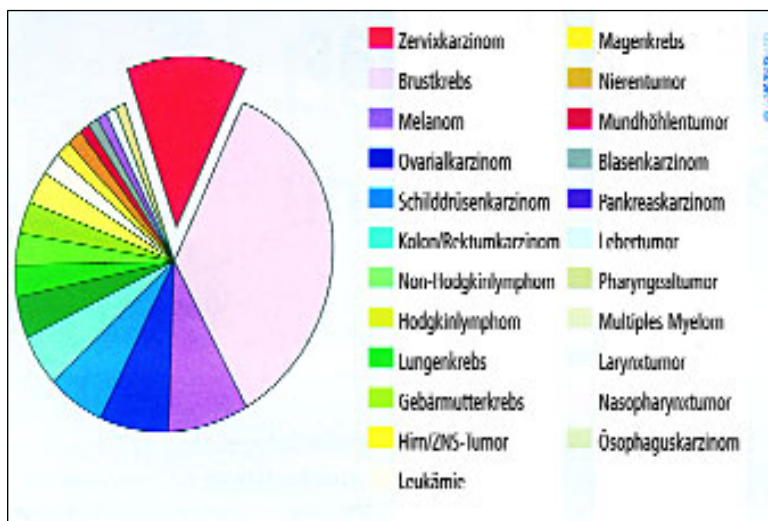


Abb. 15 Karzinomverteilung⁴⁴

Das Zervixkarzinom ist der häufigste genitale Tumor weltweit, davon handelt es sich in etwa 90% der Fälle um Plattenepithelkarzinome. Die restlichen 10% sind Adenokarzinome.

Nach dem Brustkrebs ist das Zervixkarzinom der zweithäufigste bösartige Tumor bei Frauen in Europa.

Jährlich erkranken etwa 500.000 Frauen weltweit an einem Zervixkarzinom, wobei die Inzidenz besonders in weniger entwickelten Ländern aufgrund fehlender

Screening-Programme besonders hoch ist¹¹. Trotz der Screeningprogramme kommt es in Europa jährlich zu rund 33.000 Neuerkrankungen mit Gebärmutterhalskrebs. Im Jahr 2002 starben in Europa 14.638 Frauen an einem Zervixkarzinom⁴⁵.

Die Inzidenz in Europa hängt stark mit der Screening-Rate zusammen. So erkrankten in Finnland bei einer Screeningrate von 93% zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr 3,6 von 100.000 Frauen und in Österreich, wo die Screeningrate bei 50% liegt immerhin 10,1 von 100.000 Frauen. Ganz anders sieht es in Ländern wie zum Beispiel Kolumbien, ohne wirkliches Screening aus. Hier liegt die Inzidenz bei 45/100000/Jahr. Besonders hoch ist die Inzidenz bei Prostituierten und Drogenabhängigen, dagegen ist sie bei Nonnen und jüdischen Frauen wiederum sehr niedrig.

Der Altersgipfel liegt um das 40. beziehungsweise um das 60. Lebensjahr.

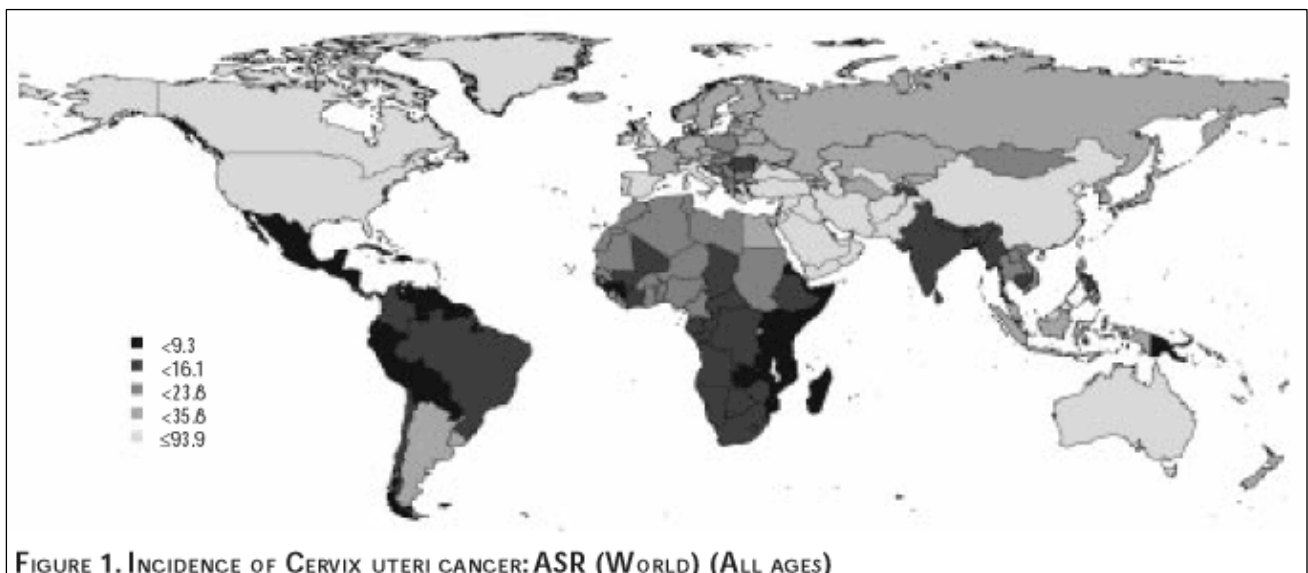


Abb. 16 Zervixkarzinom Inzidenz⁴⁶

2.3.3.3. Ätiologie

Das humane Papillomvirus ist maßgeblich an der Entstehung des Zervixkarzinom beteiligt. Besonders die high-risk-Typen 16 und 18. Allerdings bedarf es für die Entstehung noch andere Risikofaktoren wie Nikotinabusus, langjährige orale Kontrazeptiva, frühe Menarche, chronische Chlamydien-Zervicitis und Multiparität. Auch Immunsuppression, ein niedriger Sozialstatus, Promiskuität und früher Beginn der sexuellen Aktivität erhöhen das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken.

2.3.3.4. Diagnose und Morphologie

Prinzipiell wird die Diagnose des Zervixkarzinoms durch eine Biopsie verifiziert, allerdings wird man schon durch die Screeniguntersuchungen wie dem Pap-Test oder durch eine Kolposkopie auf die Veränderung aufmerksam gemacht. Auch hier spielen molekulare Testmethoden, wie PCR, und histologische Untersuchungen eine wesentliche Rolle.

Bei den meisten Tumoren handelt es sich um exophytisch wachsende und exulzerierte Knoten.

2.3.3.5. Klinische Manifestation

In den frühen Stadien entwickelt das Zervixkarzinom sehr selten klinische Symptome. Bei fortgeschrittenen Karzinomen kommt es häufig zu postkoitalen vaginalen Blutungen, azyklischen Metrorrhagien, Menorrhagien, abnormen Fluor, Dysurie und Pollakisurie aufgrund rezidivierender Harnwegsinfekte. In einem noch weiter fortgeschrittenen Stadium kann es zusätzlich zu Obstipation, Lymphödemen, Kreuzschmerzen aufgrund der parametranen Infiltration und Becken- und/oder Tiefenbeinvenenthrombosen kommen.

2.3.3.6. Prognose

Die Prognose ist sehr stark vom Tumorstadium abhängig. Hierbei spielen die Infiltration des Parametriums und die Lymphknotenmetastasen die wichtigste Rolle. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist im Stadium I mit 90-95% sehr gut und sinkt auf 30% im Stadium III²⁹.

2.3.3.7. Therapie

So wie die Prognose, ist auch die Therapie stark vom Tumorstadium abhängig. Prinzipiell ist eine operative Sanierung in den Stadien I-IIb möglich.

Das Stadium Ia (Mikrokarzinom) kann noch mit einer einfachen Konisation entfernt werden.

In den Stadien Ib-IIb kommt es zur radikalen Hysterektomie nach Wertheim-Meigs. Es werden der Uterus, die Parametrien und die retroperitonealen Lymphknoten entfernt. Die Eierstöcke werden bei prämenopausalen Patientinnen üblicherweise belassen, da die Metastasierung in diese Region äußerst selten ist. So behält die Patientin ihre körpereigene Hormonproduktion.

Zu einer kombinierten, begleitenden Radiochemotherapie kommt es im Stadium III-IV. Es handelt sich um eine externe Radiotherapie kombiniert mit einer Chemotherapie gefolgt von einer Brachytherapie, die typischerweise bei älteren Patientinnen angewandt wird.

3. Die HPV-Impfung

3.1. Allgemeines

Seit der Erkenntnis, dass ein infektiöses Agens für die Entstehung von genitalen Warzen und dem Zervixkarzinom verantwortlich ist, versuchten Wissenschaftler auf der ganzen Welt einen Impfstoff herzustellen. Die Basis für die Impfstoffentwicklung geht auf den Nachweis und die Sequenzierung von HPV-16 beim Zervixkarzinom zurück, die Dürst, Gissmann und Ikenberg in der Arbeitsgruppe von zur Hausen vom Deutschen Krebsforschungszentrum 1983 publiziert haben, und die dann vom amerikanischen National Institute of Health zum Impfstoff entwickelt wurde¹¹.

Prinzipiell ist zwischen einem therapeutischen und einem prophylaktischem Ansatz zu unterscheiden. Bei den bis dato zugelassenen Impfstoffen handelt es sich um prophylaktische Impfungen, da auf dem Gebiet der therapeutischen Ansätze noch keine anschaulichen Ergebnisse erzielt wurden.

Auch arbeitet man an so genannten chimären Impfstoffen, die eine prophylaktische und therapeutische Wirkung vereinen.

3.2. Therapeutische Ansätze

In den vergangenen Jahre wurde bisher mehrfach versucht, einen therapeutischen Impfstoff herzustellen, jedoch ohne überzeugenden Erfolg, da es unwahrscheinlich ist, dass eine Antikörper-vermittelte Immunantwort allein fähig ist, bereits infizierte Zellen zu vernichten. Therapeutische Impfstoffe müssten in der Lage sein CD8+ zytotoxische T-Zellen zu stimulieren um die infizierten Zellen zu entdecken und zu attackieren.

Diese Impfstoffe triggern die zellvermittelte Immunantwort des Körpers um gegen die Proteine E6 und E7 zu reagieren, was zu einer Intervention während des Infektionszyklus führen würde.

Von einem therapeutischen Impfstoff erhofft man sich eine Regression von präkanzerösen und kanzerösen Läsionen, Kontrolle über metastasierte Tumoren, und/oder Rezidivverhinderung von Zervixkarzinomen nach der Behandlung⁴⁷.

In Tierversuchen konnte eine Tumorsuppression nach therapeutischer Vakzinierung gezeigt werden.

3.3. *Der problematische Weg zur Vakzinierung*

Nach der Erkenntnis der viralen Genese des Zervixkarzinoms lag der Gedanke einer Impfstoffentwicklung sehr nahe. Die prinzipielle Grundlage zur Entwicklung eines Impfstoffes, ist die genaue Kenntnis des natürlichen Verlaufs der Infektion und der ausgelösten Immunreaktion, was im Falle der HPV-Infektion nicht lückenlos gegeben war. Die ausgesprochene Epithelotropie der Papillomviren, ihre Speziespezifität und die extreme lokale Begrenztheit der Infektion machte die Gewinnung von Viruspartikeln aus infiziertem Gewebe, insbesondere der Virustypen, die mit Zervixkarzinomen assoziiert sind, sehr schwer⁴⁸.

Auch die experimentelle Erzeugung echter Viruspartikel war, auf nur einige wenige HPV-Typen begrenzt, möglich und somit fehlte es zunächst an viralem Material zur Aufklärung der Immunreaktion.

Über Umwege gelang die Erzeugung der so genannten virus-like-particles (VLPs) und ermöglichte in Folge serologische Nachuntersuchungen. Mit molekularbiologischen Methoden konnten Teile der Erbinformation von HPV, in diesem Fall des Gens für das Haupt-Hüllprotein L1, in das Genom anderer Viren eingeschleust werden²⁹. Mit solchen rekombinanten Ersatzviren, die keine so hohe Gewebsspezifität besitzen, ließen sich dann geeignete Zellkulturen infizieren²⁹.

In Zellkulturen wurden größere Mengen an HPV-Hüllproteinen erzeugt, die sich dank eines bestehenden Self-assembly-Mechanismus zu leeren Virushüllen, strukturell gleich den VLPs, zusammenlagerten. Sie waren ideal zur Erforschung der antikörpervermittelten Immunreaktion auf HPV. Dank der VLPs erkannte man, dass eine HPV-Infektion eine HPV-typenspezifische Antikörperbildung hervorruft. Allerdings dauert es im Mittel fast ein Jahr vom Infektionszeitpunkt ab, bis HPV-Antikörper nachgewiesen werden können⁴⁹.

Dieses Verhalten ist sehr ungewöhnlich, da bei anderen Virusinfektionen eine Reaktion meist binnen weniger Wochen erfolgt. Man führte das beim humanen Papillomvirus auf seine epithelbeschränkten Infektionsherde zurück. Somit werden den entsprechenden immunkompetenten Zellen innerhalb des Gewebes die viralen Antigene nur in sehr geringem Ausmaß präsentiert²⁰.

Diese Antikörper haben offenbar nur noch einen sehr bescheidenen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass typenspezifische Antikörper gegen eine Wiederansteckung mit dem gleichen Virustyp schützen können⁵⁰.

Dank der VLP fand man nicht nur eine Möglichkeit zur Erforschung der Immunantwort sondern auch eine denkbare Strategie zur Vakzinierung.

3.4. Grundlagen der prophylaktischen HPV-Vakzinierung

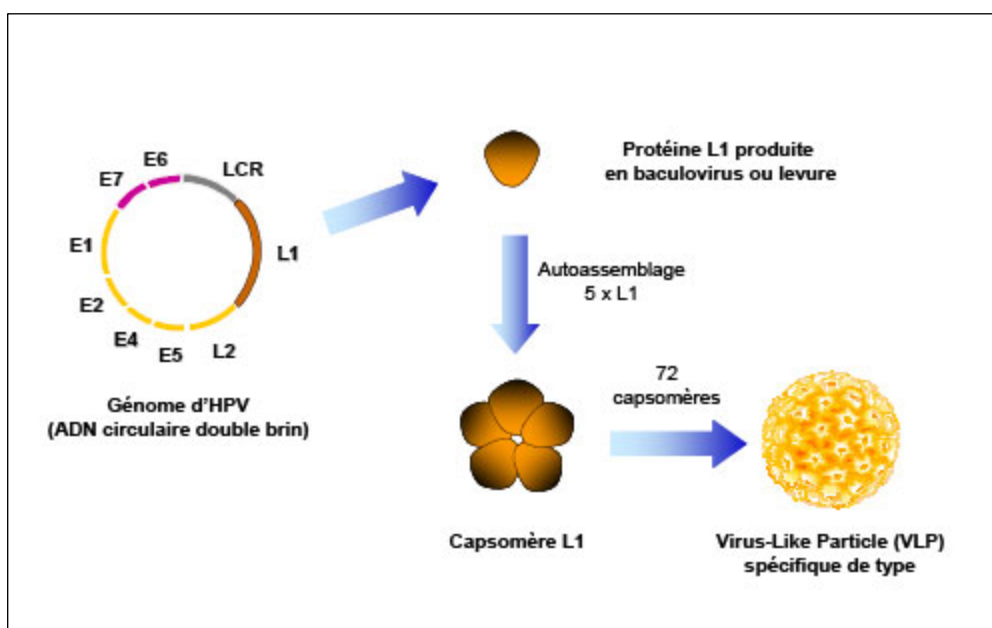


Abb. 17 Zusammensetzung eines Papillomvirus –VLPs⁵¹

Die Hauptaufgabe des prophylaktischen Impfstoffes ist es, das Immunsystem auf eine eventuelle HPV-Infektion vorzubereiten. Dieser Effekt basiert auf der Induktion von neutralisierenden Antikörpern, die gegen das Hauptstrukturprotein L1 der humanen Papillomviren gerichtet sind. Somit ist auch der entscheidende Baustein des Impfstoffes das L1-Protein aus der Virusoberfläche.

Der Impfstoff ist aus so genannten VLPs zusammengesetzt. Dabei handelt es sich um synthetische, leere Virushüllen, die aus dem Strukturprotein L1 bestehen und rekombinant hergestellt werden⁶. Ein VLP setzt sich aus 72 Kapsomeren zusammen, die ihrerseits von fünf L1-Proteinen gebildet werden. Das L1 Protein lagert sich spontan zu leeren Viruspartikeln zusammen und diese sind aufgrund ihrer Größe und Immunogenität nicht von echten Papillomvirionen zu unterscheiden. Dadurch, dass

sie bei der intramuskulären Injektion, besser als bei der natürlich verlaufenden HPV-Infektion, dem Immunsystem präsentiert werden und für echte Viren gehalten werden, ist eine sehr hohe humorale Immunantwort gegeben. Die Titer der Antikörper nach der prophylaktischen Impfung sind ungleich höher gegenüber jenen bei der natürlichen Infektion⁴⁹.

Damit das Eindringen des Virus in die Zervixepithelzellen verhindert wird, sind Anti-HPV-Antikörper im Vaginalsekret notwendig, da eben dort der Infektion vorgebeugt werden kann⁵². Durch Transsudation von Antikörpern direkt in das Vaginalsekret und durch Transsudation von Antikörpern aus dem mesenchymalen Gewebe in die unteren Schichten des Epithels am Gebärmutterhals kann die Neutralisierung von HPV-Partikeln vor der Infektion der Zelle erfolgen⁵³.

Zusätzlich enthalten die VLPs keinerlei HPV-DNA und sind somit weder infektiös noch haben sie ein onkogenes Potential.

Bis dato wurde davon ausgegangen, dass keine Kreuzprotektivität auf diesem Bereich zu erwarten ist, doch neuste Studien lassen vermuten, dass es zwischen bestimmten HPV-Typen doch zu einer solchen kommen kann.

Im Moment sind zwei verschiedene Impfstoffe am Markt zugelassen.

Es handelt sich um den quadrivalenten Impfstoff Gardasil® von Sanofi Pasteur MSD GmbH und den bivalenten Impfstoff Cervarix® von GlaxoSmithKlein-Arzneimittel.

Endpunkte	Placebo n=765	HPV-16- Vakzine n=768	Wirksamkeit der Impfung (%)	95% Konfidenz- Intervall (%)	p-Wert
pers. HPV-16- Infektion u. CIN	41	0	100	90,0 - 100	<0,001
pers. HPV-16- Infektion	32	0	100	-	-
HPV-16 - CIN1	5	0	100	-	-
HPV-16 - CIN2/3	4	0	100	-	-

Abb. 18 Wirksamkeit einer monovalenten HPV-16 Immunisierung⁵⁴

3.5. Cervarix® GlaxoSmithKlein

3.5.1. Zusammensetzung

Es handelt sich um einen bivalenten Impfstoff gegen die high-risk HPV-Typen 16 und 18. Eine Dosis des Impfstoffs enthält 20 µg des L1-Protein des humanen Papillomvirus Typ-1 adjuvantiert mit AS04, 50 µg 3-O-desacyl-4'-monophospholipid A (MPL)³ und adsorbiert an wasserhaltiges Aluminiumhydroxyd (Al (OH)₃). L1-Protein ist in Form von nicht-infektiösen VLPs, hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionssystems, für das Hi-5 Rix4446-Zellen, die aus Trichoplusia ni gewonnen werden, verwendet werden, vorhanden⁵⁵. Dieselbe Zusammensetzung gilt für das L-Protein des humanen Papillomvirus Typ-18. Weitere Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

3.5.2. Darreichungsform

Es handelt sich um eine Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Die Suspension ist eine trübe, weiße Substanz. Bei Lagerung kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden⁵⁵.

3.5.3. Klinische Angaben

3.5.3.1. Anwendungsgebiet

Der Impfstoff ist zur Prävention von prä-malignen Läsionen der Zervix und des Zervixkarzinoms, hervorgerufen durch die HPV-Typen 16 und 18. Die Indikation in Europa beruht auf dem Nachweis der Wirksamkeit bei Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren nach Impfung mit Cervarix® und auf der Immunogenität des Impfstoffes bei Mädchen und Frauen im Alter von 10 bis 25 Jahren⁵⁵.

3.5.3.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Als Impfschema werden 0, 1 und 6 Monate empfohlen. Ob und wann eine Auffrischungsimpfung benötigt wird ist noch nicht bekannt, man nimmt allerdings an, dass der Impfschutz mindestens 7,5 Jahre besteht.

Sobald man die erste Teilimpfung erhalten hat, ist es empfohlen auch die weiteren Dosen gemäß dem Impfschema zu verabreichen.

3.5.3.3. Warnhinweise

Cervarix darf auf keinen Fall intravasal oder intradermal verabreicht werden. Über mögliche Gefahren einer subkutanen Injektion stehen keine Daten zur Verfügung.

In der Impfempfehlung wird darauf hingewiesen, dass die Impfung kein Ersatz für die regelmäßige gynäkologische Vorsorgeuntersuchung ist, da auch nur 70% der Zervixkarzinome durch HPV-16 und 18 verursacht werden. Auch werden keine HPV-assoziierten Läsionen verhindert, wenn die Frau schon vor der Impfung infiziert gewesen sein sollte.

Bei Personen, die an einer eingeschränkten Immunantwort, wie z.B. HIV-Infizierte, leiden, ist anzunehmen dass keine ausreichende Immunantwort induziert werden kann und somit kein Schutz erzeugt wird.

Da keine Daten über die Wirkung des Impfstoffs auf einen Feten bekannt sind, wird während der Schwangerschaft von einer Impfung abgeraten.

3.5.3.4. Nebenwirkungen

In einer Studie mit 30.000 Probanden wurden die Nebenwirkungen untersucht. Am häufigstes kam es zu Schmerzen an der Einstichstelle, wobei die Mehrzahl der Reaktionen nur mild und nicht lange andauernd war.

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Myalgien und die bereits erwähnten Schmerzen an der Einstichstelle, durch Rötung und Schwellung. Ebenso wurde nach Verabreichung der Impfung bei einigen Testpersonen Müdigkeit beobachtet. Unter sehr häufigen Nebenwirkungen versteht man Beschwerden die bei > 1/10 Leuten auftreten.

Häufige Nebenwirkungen bedeuten $>1/100$ und $<1/10$. Zu ihnen zählen gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen, dermatologische Erscheinungen, wie Pruritus, Hautausschlag und Urtikaria. Des Weiteren kam es häufig zu Arthralgien und Fieber über 38 Grad. Eher selten kam es zu Infektionen der oberen Atemwege und Schwindel.

3.5.4. Pharmakodynamische Eigenschaften

Auf diesen Punkt wurde bereits grundsätzlich im Kapitel „Grundlagen der prophylaktischen Vakzinierung“ eingegangen und daher hier nicht mehr erneut besprochen.

3.5.5. Klinische Studien zu Cervarix®

Es wurden zwei doppelblinde, kontrollierte, randomisierte klinische Phase 2- und 3-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit durchgeführt. Es nahmen insgesamt 19.778 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren daran teil.

In der Phase 2-Studie wurden nur Frauen aufgenommen, die DNA-negativ für die onkogenen Typen HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 waren. Zusätzlich mussten sie seronegativ für HPV-16 und 18 sein und eine normale Zytologie haben. Der primäre Endpunkt war es die Wirksamkeit von Cervarix® in Bezug auf Neuinfektionen zu zeigen. Die Nachbeobachtungszeit in dieser Gruppe dauerte 18 bis maximal 27 Monate.

In der Phase 3-Studie wurde bei den Frauen weder auf die Seronegativität noch auf den HPV-DNA-Status geachtet. Hier war der primäre Endpunkt die Wirksamkeit mit HPV-16 und/oder HPV-18 assoziierten CIN II+-Läsionen⁵⁵.

Das Ergebnis der Phase 2-Studie zeigte dass eine 100%ige Serokonversion für HPV-16 und eine 99,7%ige für HPV-18 erzielt werden konnte. Die Serumtiter waren bis ums 100fache höher als bei einer natürlichen Infektion. Es konnte ein 91,6%iger Schutz gegen eine Erstinfektion mit HPV-16/18 erreicht werden¹¹. Es zeigten sich ein 100%ige Wirksamkeit gegen persistierende Infektionen und ein 100%iger Schutz vor histologisch bestätigten CIN.

Der Impfstoff wurde am 20. September 2007 zugelassen. Inhaber der Zulassung ist GlaxoSmithKline Biologicals s. a.

Study	Phase 2 Final analysis (combined 001/007 study)	Phase 3 Interim analysis (008 study)	
Population randomised (age 15–25 years)	N=1,113 (001) (776 in 007 extended follow up)	N=18,644	
Mean duration of follow up to date	6.4 years	15 months	
Criteria for analysis	Lesions containing HPV 16/18	Lesions containing HPV 16/18 (primary endpoint analysis)	Lesions considered causally related to HPV 16/18* (clinical case assignment)
Cases of CIN II+ – Control arm	9 (n=553)	21 (n=9,325)	20
Cases of CIN II+ – Cervarix® arm	0 (n=560)	2 (n=9,319)	0
% Efficacy	100% ⁶⁴ (95% CI:33; 100)	90.4% ^{1,41} (97.9% CI:53.4; 99.3)	100% ^{1,41} (97.9% CI:74.2; 100)

*This analysis excluded 3 cases of pre-cancerous lesions which were not considered to be causally associated with HPV 16/18 infections acquired during the trial. (The 2 cases in the Cervarix® arm were caused by HPV 58 as seen in previous cytology. In 1 case in the control arm, HPV 16 was acquired prior to the trial)^{1,41}

Abb. 19 Effizienz von Cervarix®⁵⁶

Table 1: Vaccine profiles.

Manufacturer	HPV 16/18 vaccine Cervarix™		HPV 6/11/16/18 vaccine Gardasil™	
	GlaxoSmithKline		MSD	
Volume	per dose	0.6 mL	Per dose	0.5 mL
Adjuvant	AS04: Al(OH) ₃ MPL®	Aluminium 500 µg 50 µg	hydroxy sulphate	225 µg
Antigens	L1 HPV 16 L1 HPV 18	20 µg 20 µg	L1 HPV 6 L1 HPV 11 L1 HPV 16 L1 HPV 18	20 µg 40 µg 40 µg 20 µg
Expression system	Hi-5 Baculovirus		Yeast	
Schedule	Intramuscular	0, 1, 6 mths	Intramuscular	0, 2, 6 mths

Abb. 20 Impfstoffprofil⁵⁷

3.6. Gardasil® Sanofi Pasteur MSD GmbH

3.6.1. Zusammensetzung

Es handelt sich um einen quadrivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Im Gegensatz zu Cervarix® wirkt dieser Impfstoff nicht nur gegen die onkogenen Viren 16 und 18, sondern auch gegen die Typen 6 und 11, die für einen Großteil der Kondylome verantwortlich sind.

Eine Dosis Gardasil® enthält 20 µg humanes Papillomvirus Typ-6 mit L1-Protein in Form von VLPs, hergestellt in Hefezellen mittels rekombinanter DNA-Technologie und adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans, ebenfalls 20 µg des HPV-18 L1-Protein in derselben Zusammensetzung und jeweils 40 µg des HPV-11 und 16 L1-Proteins. Des Weiteren ist Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80, Natriumborat und Wasser für Injektionszwecke enthalten.

3.6.2. Darreichungsform

Es handelt sich um einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze, die nach gründlichem Schütteln eine weiße, trübe Flüssigkeit enthält.

3.6.3. Klinische Angaben

3.6.3.1. Anwendungsgebiet

Sein Verwendungsgebiet beinhaltet die Prävention hochgradiger präkanzeröser Läsionen der Zervix und der Vulva, des Adenocarcinoma in situ⁵⁸, des Zervixkarzinoms und äußerer Genitalwarzen. Klinische Studien zeigten eine zuverlässige Wirksamkeit bei Frauen und Mädchen im Alter von 9 bis 26 Jahren. Bei Knaben im Alter zwischen 9 und 15 Jahren wurde ebenso eine Wirkung nachgewiesen.

Persistierende Infektion, CIN or Genitalwarzen (GW) bei der letzten Visite

Endpunkt	Plazebo Fälle	Vakzin Fälle	Vakzin Effektivität	95% Konfidenzintervall	P-Wert
HPV 6/11/16/18 Infxn, CIN, or GW	36	4	90%	71-97%	<10 ⁻³
HPV 6-assoziert	13	0	100%		
HPV 11-assoziert	3	0	100%		
HPV 16-assoziert	21	3	86%		
HPV 18-assoziert	9	1	89%		

□ Vakzin Fälle:

- ➔ HPV 16: 3 Fälle einmal positiv bei letzter Visite
- ➔ HPV 18: 1 Fall an persistierender HPV 18-infection

Abb. 21 Kontrolle der Impfstoffwirkung⁵⁹

3.6.3.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Teilimpfungen werden in einem Abstand von 0, 2 und 6 Monaten gegeben. Wie bei Cervarix® ist nicht bekannt, ob oder wann es eine Auffrischungsimpfung geben sollte.

3.6.3.3. Warnhinweise

Die Warnhinweise von Gardasil® sind im Grunde genommen vergleichbar mit jenen von Cervarix®.

3.6.3.4. Nebenwirkungen

Zur Wirkungsweise von Gardasil gab es 5 klinische Studien, von denen 4 placebokontrolliert waren. In den 4 placebokontrollierten Studien wurden alle Teilnehmer über die Verträglichkeit über einen Zeitraum von 14 Tagen nach der jeweiligen Dosis befragt. Zu einem Abbruch der Studienteilnahme, aufgrund von Nebenwirkungen, kam es nur zu einem sehr geringen Prozentsatz.

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen (>1/10) zählen Fieber, Schmerzen an der Injektionsstelle, aufgrund Erythem und Schwellung. Selten kam es zu Urtikaria und noch seltener zu Bronchospasmen.

3.6.4. Pharmakodynamische Eigenschaften

Auch bei Gardasil wurde bereits im Kapitel „Grundlagen der prophylaktischen Vakzinierung“ eingegangen.

3.6.5. Klinische Studien

Wie bereits erwähnt wurden 4 klinische, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studien durchgeführt, mit dem Endpunkt die protektive Wirksamkeit gegenüber HPV-6, 11, 16 und 18 assoziierten Läsionen, von Gardasil® zu überprüfen. Hier wurde im Gegensatz zu Cervarix® kein Screening auf HPV vor der Studienteilnahme durchgeführt.

Es wurde gezeigt, dass die persistierenden HPV-Infektionen und den damit verbundenen Erkrankungen um 90% reduziert wurden. Zusätzlich zeigte sich, dass der Impfstoff zu 100% zervikale Präkanzerosen, ausgelöst durch HPV-16 und 18, verhindert¹¹.

Die Serokonversionsrate 1 Monat nach der 3. Teilimpfung betrug gegenüber allen HPV-Typen mehr als 99%⁶⁰.

Effektivität von Gardasil in klinischen Studien					
FUTURE I	Vakzine		Placebo		Effektivität (%)
	n	Fälle	n	Fälle	
CIN oder höhergradig	2.240	0	2.258	37	100
Kondylome, vaginale/vulväre Neoplasien	2.261	0	2.279	40	100
FUTURE II					
kombinierter Endpunkt	5.301	0	5.258	21	100

Tab. 2: Endpunkte der FUTURE-I- und FUTURE-II-Studie

Abb. 22 Endpunkte der FUTURE-I- und FUTURE-II-Studie⁶¹

Der quadrivalente Gardasil-Impfstoff wurde am 20. September 2006 zugelassen. Inhaber der Zulassung ist Sanofi Pasteur MSD SNC.

3.7. Gardasil® und Cervarix® im Vergleich

Jacob Bornstein veröffentlichte 2009 einen Artikel, in dem er anhand einer retrospektiven Studie einige Fragen zu den beiden Impfstoffen in Punkto Effektivität und Kreuzimmunität behandelte. Heraus kam ein Vergleich der beiden Impfstoffe.

Bei der 25. internationalen Papillomviren Konferenz in Malmö im Mai 2009 wurde die ersten Daten einer direkten Head-to-Head Studie (HPV-010) von GlaxoSmithKline® zwischen Gardasil® und Cervarix® bekannt gemacht. Besondere Beachtung wurde, der durch die Impfung induzierten Immunantwort, der Anzahl der neutralisierenden Antikörper und den Memory B-Zellen, geschenkt. Diese Faktoren sind maßgeblich daran beteiligt, wie gut und wie lange die Impfung vor HPV-Infektionen und den dazu gehörigen Erkrankungen schützt⁶². Diese Studie zeigte, dass in allen Altersgruppen die Level der neutralisierenden Antikörper bei Cervarix® bei HPV-16 mehr als doppelt so hoch und bei HPV-18 sogar sechs mal höher waren als bei Gardasil®.⁶¹ Ebenso rief Cervarix® dreimal mehr B-Gedächtniszellen für HPV-16 und 18, die bei neuerlichem Kontakt mit den Viren die Antikörperproduktion wieder starten, hervor als Gardasil⁶³.

3.7.1. Welche Unterschiede gibt es zwischen Gardasil® und Cervarix®?

Der quadrivalente Impfstoff wirkt direkt gegen HPV-6 und 11, welche für die genitalen Warzen verantwortlich gemacht werden, sowie gegen HPV-16 und 18, die prä-maligne und maligne Läsionen der Zervix, Vulva, Vagina und des Oropharynx verursachen.⁶⁴

Der bivalente Impfstoff Cervarix® ist gegen HPV-16 und HPV-18. Er enthält zusätzlich zum Aluminiumhydroxyd als Adjuvans AS04, das im Vergleich zu dem bei Gardasil® verwendeten alleinigen Aluminiumhydroxyd, eine weitaus schnellere und intensivere Immunreaktion hervorruft. AS04 ist, wie bereits erwähnt ein Monophospholipid A von der Zellwand der Salmonella Minnesota Bakterien. Dieses biologische Material verbindet sich mit Aluminiumhydroxid und bindet an den toll-like-Rezeptor 4 der Antigen-präsentierenden Zellen. Das wiederum führt zu einer schnelleren und ausgeprägteren Immunantwort gegenüber dem Vakzin⁶⁵. So kommt

es nach der Verabreichung von Cervarix® zu einem höheren Level von Antikörpern, als im Vergleich zu Gardasil®. Man assoziierte die Höhe der Antikörper mit der Effektivität des Impfstoffes. In einer Studie wurde bewiesen, dass 18 Monate nach der Verabreichung der dritten Dosis von Gardasil® es im Vergleich zu Cervarix®, zu einem Abfall der Antikörper kam^{66, 67}, wohingegen der Antikörperspiegel bei Cervarix® für mindestens 6 Jahre gesichert war^{64, 68}. Auch nach dieser Erkenntnis beurteilte man 6 Jahre nach Einführung von Kontrollstudien, dass beide Impfstoffe ähnlich effizient sind, trotz der unterschiedlichen Antikörperlevel^{69,70,71}.

3.7.2. Kreuzimmunität der Impfstoffe?

Der bivalente Impfstoff produziert nachweislich auch Antikörper gegen HPV-45, HPV-31 und HPV-52, die für knapp 10% der malignen Zervixläsionen verantwortlich sind^{72,73}. Man nimmt an dass diese Kreuzreaktivität nicht nur aufgrund des potenten Adjuvans, sondern auch auf einer Modifikation (35 Aminosäuren wurden vom C-Terminals des L1 Protein entfernt) des L1 Proteins des VLP im bivalenten Impfstoff, beruht⁵². Die Kreuzimmunität gegen diese Stämme erreicht allerdings keine 100%⁷⁴ und der Schutz sinkt mit der Zeit⁶⁴.

Bei Gardasil® kam es nur mit dem HPV-Typ-31 zu einer Kreuzimmunität^{55,75}.

3.7.3. Welcher Impfstoff ist effektiver?

Die Effektivität von Cervarix® gegen CIN II, verursacht durch HPV-18 wurde lange Zeit nicht in Phase III Studien überprüft sonder nur jene, hervorgerufen durch HPV-16^{65, 68}. Im Gegensatz dazu wurde bei Gardasil® die Effektivität gegenüber allen 4 HPV-Typen in klinischen Studien bewiesen^{63, 71,76,77}. Allerdings konnte im März 2009 nach Begutachtung, der bis dato fehlenden Studien, durch die FDA auch die Effektivität von Cervarix® gegen HPV-18 offiziell belegt werden⁷⁸.

3.7.4. Effektivität nach dem 26. Lebensjahr?

Beide Impfstoffe sind in Europa bis zu dem Alter von 26 Jahren zugelassen. Es stellt sich also die Frage, wie es danach aussieht. HPV-Infektionen kommen, wie auch die meisten anderen sexuell-übertragbaren Erkrankungen, gehäuft bei jungen Leuten

vor. Jedoch bemerkte man einen Anstieg der Infektionen bei Frauen über 40, was auf die wachsenden Scheidungsrate und neue Sexualpartner zurückzuführen ist⁷⁹. Studien zeigten, dass man auch mit einer effizienten Wirkung nach dem 26. Lebensjahr rechnen kann^{80,81,82}.

3.7.5. Sind beide Impfstoffe gleichermaßen anerkannt und von Gesundheitsbehörden empfohlen?

Bis vor kurzem war nur Gardasil® von der FDA in den Vereinigten Staaten und Kanada für Mädchen und Frauen im Alter von 9 bis 26 Jahren zugelassen und vom Advisory Committee on Immunization Practices of the Center of Disease Control empfohlen, obwohl der Erzeuger derzeit um eine Bewilligung bei Frauen bis zu 45 Jahren ansucht⁸³.

Gardasil® wurde in mehr als 100 Ländern, unter ihnen Australien, Kanada, USA, Dänemark, Frankreich, usw. für Mädchen ab dem 11. Lebensjahr zugelassen^{59,84,85}. Es zeigte sich auch eine positive Kosten-Nutzen-Relation in Ländern mit einer niedrigen Zervixkarzinominzidenz⁸⁶.

Im Juni 2008 wurde Cervarix®, obwohl damals von der FDA in den USA noch nicht zugelassen, in 67 Ländern, darunter die 27 Mitglieder der Europäischen Union, Mexiko, Australien, Singapur und die Philippinen, zugelassen⁶². In einigen Ländern auch für eine Altersgruppe jenseits der 26. So zum Beispiel in Australien ist der Impfstoff bis zum 45. Lebensjahr zugelassen. Ebenfalls wurde es vom britischen Gesundheitsministerium als Impfung der Wahl ins Impfprogramm bei 12- und 13-jährigen Mädchen aufgenommen⁸⁷.

2009 kam es nun auch zu einer Zulassung durch die FDA in den Vereinigten Staaten und Kanada.

3.7.6. Konklusion zum Vergleich Gardasil® und Cervarix®

Beide Impfstoffe sind sicher und haben eine nachgewiesene Wirkung gegen höhergradige CIN, verursacht durch HPV-16 und HPV-18, wenn sie vor der ersten Exposition des Virus verabreicht werden.

Gardasil® bietet auch einen Schutz gegen Condylomata acuminata und niedergradige CIN, die aufgrund von HPV-6 und 11 Infektionen entstehen⁶².

Cervarix® hat ein höheres Potential zusätzlich von Infektionen mit HPV-45, 31 und 52 zu schützen⁶².

Die Immunantwort, der Level der neutralisierenden Antikörper und die Anzahl der B-Gedächtniszellen sind bei Cervarix® weit stärker ausgeprägt als in Fall von Gardasil®. Dies hat einen Einfluss auf die Wirkdauer der Impfung und wurde kürzlich durch eine Studie von GlaxoSmithKline® belegt.

Zusammengefasst kann man dennoch sagen, dass jeder Impfstoff für sich, seine Vor- und Nachteile mit sich bringt.

4. HPV-Impfempfehlungen

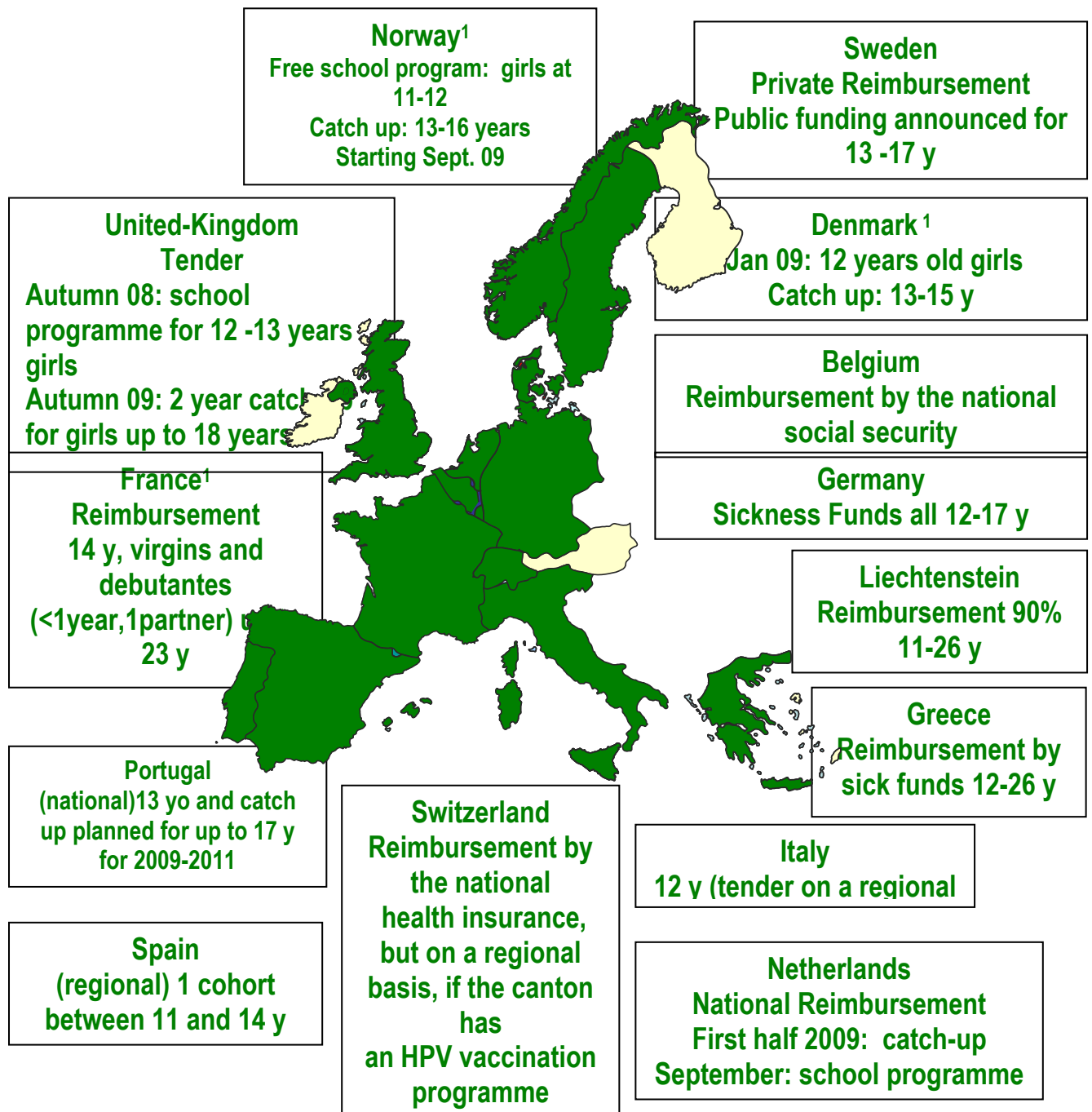


Abb. 23 Europäische Länder in denen die HPV-Impfung finanziert wird⁹²

4.1 Allgemeines

Am 20. September 2006 wurde dem Impfstoff Gardasil®, gegen die vier Subtypen HPV-6, 11, 16 und 18, nach der Prüfung im Ausschuss für Humanarzneimittel bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung durch die Europäische Kommission erteilt⁸⁸

Des Weiteren wurde im September 2007 dem zweiten Impfstoff, Cervarix® die Zulassung der Europäischen Kommission erteilt⁸⁸.

Die beiden Impfstoffe sind zu unterschiedlichen Preisen erhältlich, auch sind die Preise eines Impfstoffes in den verschiedenen Ländern variabel.

4.2 Österreich

Am 21. November 2006 wurden im Impfausschuss des österreichischen obersten Sanitätsrates die prophylaktischen Impfstoffe gegen onkogene Papillomviren in den Impfplan für das Jahr 2007 aufgenommen. Anders als anfangs in den USA sind in Österreich seit Anfang an beide Impfstoffe, sowohl Cervarix® als auch Gardasil®, auf dem Markt.

Die Immunisierung sollte vor dem Eintritt ins sexuell aktive Alter von Mädchen und Frauen durchgeführt werden⁸⁹. Auch die Impfung von Knaben und männlichen Jugendlichen wird als sinnvoll betrachtet um die Infektionskette tatsächlich unterbrechen zu können⁸⁹. Zu betonen ist, dass bei Knaben jener Impfstoff, der ebenso gegen die Kondylom-verursachenden Viren wirkt, zu empfehlen ist⁸⁹.

Die Impfung wird ab dem neunten Lebensjahr im einem Impfschema 0, 2 und 6 Monaten angeraten. Man geht von einer guten Wirksamkeit bei allen Personen, die noch keinen Kontakt mit jenen, vom Impfstoff abgedeckten humanen Papillomviren, hatten. Bei bereits infizierten Personen ist kein therapeutischer Effekt zu erwarten, trotzdem wird eine der Impfung vorhergehende HPV-Testung nicht empfohlen⁸⁹.

Auch bereits bestehende Schleimhautläsionen sind kein Ausschlussgrund für die Impfung. Der Arzt sollte aber die betreffende Person über eine mögliche verminderte Schutzwirkung der Impfung aufklären. Es besteht die große Wahrscheinlichkeit, dass die Person nicht mit allen Stämmen, gegen welche die Impfung wirksam ist, infiziert ist und somit zumindest ein Teilnutzen erzielt werden kann.

Die Notwendigkeit, in welchen Abstand oder ob überhaupt Auffrischungsimpfungen vorgenommen werden sollten, ist noch nicht völlig geklärt und es gilt weitere Informationen abzuwarten.

In Österreich ist keine wirkliche bevorzugte Tendenz zu einen der beiden Impfstoffe hin, zu erkennen. Nur bei Knaben wird eine Verwendung von Gardasil® empfohlen, da in diesem Bereich auch die HPV-Typen gegen Kondylome, abgedeckt werden.

Derzeit ist die Finanzierung der Impfung in den verschiedenen Bundesländer unterschiedlich geregelt. Die meisten Bundesländer sehen keine Finanzierung der Impfung vor und somit ist die Impfung aus der eigenen Tasche zu bezahlen. Einige jedoch unterstützten in extra geförderten Impfaktionen, die Finanzierung mit einem Kostenbeitrag.

4.3. Deutschland

In der 56. Sitzung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am 27. und 28. Februar 2007, sprach sie sich für eine generelle Impfeempfehlung gegen humane Papillomviren für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren aus⁹⁰.

Auch hier spricht man sich für die Ausführung einer Grundimmunisierung mittels 3 Dosen des jeweiligen Impfstoffes, vor Beginn der sexuellen Aktivität aus. Man erhofft sich mit der Einführung der HPV-Impfung auch Lücken bei anderen Impfgebieten zu schließen⁹⁰.

Bei der Festlegung der Altergrenzen wurden von der STIKO zusätzlich zu klinischen Studienergebnissen über Immunität und Verträglichkeit auch andere Aspekte berücksichtigt⁸⁸. Zu diesen zählen der Zeitpunkt der ersten sexuellen Kontakte, der Synergieeffekt der Inanspruchnahme bereits vorhandener Impfeempfehlungen, die Bereitschaft der Mädchen zur Aufklärung über sexuell übertragbare Erkrankungen und der Zeitpunkt des ersten Frauenarztbesuches und somit der Erreichbarkeit der Zielgruppe⁸⁸.

Als primäres Impfziel gilt die Reduktion der Krankheitslast durch den Gebärmutterhalskrebs⁹⁰.

4.4. England

In Großbritannien kam es im Oktober 2007 durch das Gesundheitsministerium zur Abgabe einer Impfeempfehlung gegen HPV. Die Immunisierung sollte bevorzugt zwischen dem 12. und 13. Lebensjahr erfolgen, doch wird auch empfohlen Mädchen bis zum 18. Lebensjahr zu impfen⁹¹.

Allerdings wurde im Jahr 2008 nur der bivalente Impfstoff Cervarix® von Gesundheitsministerium bestellt und somit war auch nur jener erhältlich.

Die Finanzierung der Impfung haben die Privatpersonen außerhalb des staatlichen Impfprogramms selbst zu tragen, da die Kosten nicht von der Gesundheitsbehörde übernommen werden.

4.5. Frankreich

Im März 2007 empfahl das französische Gesundheitsministerium die HPV-Impfung für Mädchen im Alter von 14 bis 23 Jahren. Die staatliche Krankenversicherung übernahm die Finanzierung für die Gardasil®-Impfung bei den Mädchen des empfohlenen Alters.

4.6. USA

Im Vergleich zu Europa, gibt es in den USA doch einige Unterschiede im Bezug auf die Impfeempfehlung. Der größte Unterschied liegt darin, dass bis vor kurzen in den USA nur der quadrivalente Impfstoff Gardasil® zugelassen war.

Am 8. Juni 2006 wurde Gardasil® von der Food and Drug Administration (FDA), als Impfstoff zur Vorbeugung gegen Gebärmutterhalskrebs und andere durch HPV verursachte Erkrankungen zugelassen⁹². Das empfohlene Alter für die Impfung ist um das 12. und 13. Lebensjahr. Die Impfung selbst ist für Frauen im Alter von 9 bis 26 Jahren befürwortet.

Auch hier ist man der Meinung, dass der ideale Zeitpunkt für die Impfung vor Beginn der sexuellen Aktivität gegeben ist, da man dadurch den größten Erfolg im Bezug auf eine Verhinderung der Infektion erzielen könnte. Sollte dieser Moment allerdings verabsäumt worden sein, sehen auch die Behörden in den USA, dass die Chance,

dass eine Frau mit allen vier in der Impfung vorhandenen HPV-Typen infiziert sein könnte als sehr gering und befürworteten die Impfung auch nach bereits stattgefundenen Geschlechtsverkehr.

Es gibt keine Zulassung des Impfstoffes für Jungen oder Männer. Obwohl bereits Studien zur Verträglichkeit bei Knaben im Alter von 9-15 Jahren durchgeführt wurden, ist man sich über die Effektivität in diesem Bereich noch nicht im klaren⁹².

Das amerikanische Gesundheitsministerium übernimmt die Kosten der Impfung für alle Mädchen bis zu einem Alter von 18 Jahren und versucht somit die Annahme der Bevölkerung der Impfung gegenüber zu steigern, da die Gesundheitskosten mit einer hohen Durchimpfungsrate erheblich gesenkt werden könnten, da auch in den USA die Behandlung von Gebärmutterhalskrebs enorme Kosten mit sich bringt⁹².

Im Bezug auf das Impfschema, die Dosis und die Grundimmunisierung stimmen die Angaben von den amerikanischen und europäischen Behörden vollkommen überein. Im März 2009 kam es schließlich nach Begutachtung der Studienergebnisse über Cervarix® durch die FDA auch zur Zulassung dieses Impfstoffes.

4.7. Kanada

Im Juli 2006 wurde Gardasil®, in die vom Gesundheitsministerium herausgegebene Impfeempfehlung aufgenommen⁹³. Zu diesem Zeitpunkt war Cervarix® in Nordamerika noch nicht zugelassen. Man empfahl Mädchen in einem Alter zwischen 9 und 26 Jahren zu impfen. Den größten Erfolg versprach man sich, indem man die Immunisierung vor Beginn des Sexuallebens durchführte. Bei Frauen die das 26-Lebensjahr bereits überschritten haben, ist derzeit auch noch keine Empfehlung abgegeben; es gibt jedoch schon etliche Studien, um die Wirkungsweise und Verträglichkeit in dieser Altersgruppe zu testen⁹³.

Anders als in Österreich wird auch die Immunisierung von jungen Knaben nicht empfohlen, da man sich über die Effizienz dieses Unternehmens noch nicht im Klaren ist.

In eigentlich allen kanadischen Provinzen kommt es zu einer Finanzierung durch die staatliche Krankenversicherung⁹³.

4.8. Australien

In Australien wurde die Impfung, wie auch in Kanada und den USA, bereits 2006 in die Impfempfehlungen aufgenommen. Auch hier wurde ausschließlich Gardasil® verwendet. Die Impfung wird Frauen und Mädchen in dem Alter von 12-26 Jahren empfohlen, jedoch werden vor allem in Australien Studien in Bezug auf eine Verabreichung nach dem 26. Lebensjahr durchgeführt⁹⁴. Bis jetzt kam es allerdings noch zu keiner öffentlichen Empfehlung.

Das australische Gesundheitsministerium veranlasste eine spezielle Impfkation. Seit Einführung der Impfung übernahm der Staat die Finanzierung der Impfungen für alle Mädchen und Frauen im Alter von 12 bis 26 Jahren. Ab Juni 2009 wurde nur noch den Mädchen zwischen 12 und 13 Jahren die Impfung gezahlt und alle anderen müssen sich nun die Impfung selbst finanzieren. Mit diesem Plan wollte man speziell auf die Zielgruppe der Mädchen, die noch nicht sexuell aktiv sind eingehen, da man sich hier den größten Benefit der Impfung erwartet.

5. Diskussion

Zwei verschiedene Hersteller, zwei verschiedenen Impfungen und viele unterschiedliche Meinungen welche der beiden Impfstoffe vorzuziehen ist.

Die wissenschaftliche Seite sagt uns, dass beide Impfstoffe wirksam und gut verträglich sind. Dennoch ist jeder der beiden Impfstoff in gewissen Bereichen dem anderen überlegen.

Gardasil® hat den großen Vorteil, dass es nicht nur gegen die beiden onkogenen Viren HPV-16 und 18, sondern auch gegen die Genitalwarzen verursachenden HPV-6 und 11 wirksam ist. Die Krankheitslast der Genitalwarzen ist sehr erheblich und auch die dadurch verursachten Kosten sind nicht zu vernachlässigen, auch wenn sie natürlich nicht an jene, die durch die Zervixkarzinome verursacht werden, heranreichen.

Ein entscheidender Nachteil ist dabei allerdings, dass der quadrivalente Impfstoff verständlicherweise teurer ist als der bivalente.

In neusten Studien von der Firma GlaxoSmithKline® wird auf eine medizinische Überlegenheit von Cervarix® gegenüber Gardasil® hingewiesen. Durch das zusätzliche Adjuvans AS04 kommt es zu einer weit ausgeprägteren Immunantwort, die Level der neutralisierenden Antikörper übersteigen jene von Gardasil® um ein Vielfaches. Auch die Gedächtniszellen werden stärker ausgebildet. Dies alles beeinflusst die Wirkungsdauer der Impfung und ist von entscheidender Bedeutung, nicht nur medizinisch sondern auch finanziell.

Bei Cervarix® ist wieder der Nachteil, dass man in gewisser Weise etwas Respekt vor dem „neuen“ Agens hat, da die Langzeitauswirkungen noch nicht gänzlich geklärt sind.

Nun stehen wir vor demselben Problem wie am Anfang meiner Arbeit. Warum wird in einem Land Cervarix®, wie zum Beispiel in England, und im anderen Land Gardasil® verwendet. Diese Frage ist äußerst komplex zu beantworten, da unglaublich viele Faktoren daran beteiligt sind.

Meiner Meinung nach hatte Gardasil®, das in weit mehr Ländern verwendet wird als Cervarix®, den Vorteil, dass es als erster prophylaktischer Impfstoff gegen HPV überhaupt auf den Markt kam. Cervarix® kam erst ein Jahr später und da hatte Gardasil® schon fast die Welt „erobert“.

Auch spielt wie immer die Politik eine entscheidende Rolle, hier besonders im Sinne der Finanzierung. Das Gesundheitssystem musste sich zwischen dem teureren Gardasil® und dem weniger populären Cervarix® entscheiden. In diesem Punkt oblag es jedem Land selbst, die Entscheidung zu treffen.

Einen weiteren, allerdings relativ neuen Aspekt bringt die gerade veröffentlichte Studie von GlaxoSmithKline®, dass die Anwendung von Cervarix® einen medizinischen und in weiterer Sicht auch einen finanziellen Vorteil mit sich bringt. Verwendet man einen Impfstoff, der eine längere Wirkungsdauer besitzt, kann man eine erneute Impfung hinauszögern und spart somit auch in finanzieller Hinsicht.

Auch wird es durch die Zulassung in den USA von Cervarix® durch die FDA zu einem neuen Kampf um die Vormachtstellung auf dem Markt kommen und es ist zu hoffen, dass durch das vermehrte Konkurrenzverhalten sich die Preise der Impfung für den Verbraucher besser werden.

Alles in allem kann man sagen, dass beide Impfungen entscheidend zum Kampf gegen das Zervixkarzinom und seinen Vorstufen beitragen und es aus medizinischer Sicht keine wirklichen „Sieger“ gibt. Wie sich die Lage auf dem Markt verändert, gilt es abzuwarten und zu beobachten.

6. Abschlussstatement

Nachdem ich mich nun einige Zeit mit dem Virus und natürlich der Impfung beschäftigt habe, konnte ich mir in gewisser Hinsicht eine recht ausgeprägte Meinung über das gesamte Thema bilden, und möchte sie auch hier abschließend mitteilen.

Natürlich wusste ich schon vor Beginn meiner Arbeit, dass die HPV-Infektion und das Zervixkarzinom sehr häufig und weit verbreitet sind, doch war ich schlussendlich wirklich erstaunt als ich die Gesamtzahlen sah. Das enorme Ausmaß ist einfach überwältigend und fast nicht zu glauben. Ebenso finde ich die Auswirkungen auf die Gesundheitskosten erschreckend.

Mein Wissen über die Impfung entsprach ungefähr dem, gegenüber den Krankheiten und ich dachte mir: „Nett, dass es da jetzt auch eine Impfung gibt“ aber an das, was das wirklich bedeuten könnte, habe ich nicht gedacht.

Natürlich ist meine Meinung von den Fachinformationen, die ich mir im Laufe der letzten Zeit durchgelesen, habe beeinflusst. Sollten aber diese Studienergebnisse der Wahrheit entsprechen, kann ich keine Frau verstehen, die lieber das Risiko auf sich nimmt, an einem vielleicht tödlichen Krebs zu erkranken, als die relativ geringen möglichen Nebenwirkung der Impfung in Kauf zu nehmen. Noch mehr als an mich selbst würde ich als Mutter an meine Kinder denken, die wahrscheinlich noch weit mehr davon profitieren werden als ich. Ich verstehe allerdings auch die Sorge der Eltern bezüglich der Nebenwirkungen, wenn man in der Zeitung liest, dass junge gesunde Mädchen infolge der Impfung verstorben sind. Nur stellt sich hier auch wieder einmal die Frage, wie viele der Fakten aus den Medien der Wahrheit entsprechen. Es ist nicht das erste Mal, dass es bei Einführung neuer Arzneimittel zu Panikmache seitens der Medien kommt.

Ein weiterer Punkt, der mir in diesem Bereich mehrfach als Argument gegen die Impfung erbracht wurde, sind die doch recht hohen Kosten pro Teilimpfung. Ich hatte Glück und mir wurde die Impfung von meinen Eltern finanziert, aber ich kann

verstehen, dass man nicht einfach so rund 600 Euro zur Verfügung hat. Hier finde ich wäre es am Gesundheitsministerium sich eine Finanzierungsstrategie zu überlegen, auch wenn ich natürlich weiß, wie schlecht die finanzielle Lage in diesem Bereich ist. Vielleicht ist doch irgendwo ein befriedigender Kompromiss zu finden.

Meiner Meinung nach ist die HPV-Impfung tatsächlich ein Meilenstein in der Geschichte und hat ihre Anerkennung auf allen Gebieten verdient. Und ich hoffe, dass viele Karzinome durch „drei kleine Einstiche“ verhindert werden können.

Curriculum vitae

Name: **Carola Mutz**
Geburtsdatum: **1. Mai 1985**
Staatsbürgerschaft: **Österreich**



Familie

Vater: Univ.-Prof. Dr.med.univ. Ingomar Mutz
Mutter: Dr.med.univ. Carmen Mutz
Geschwister: 3 Schwestern, 1 Halbbruder

Ausbildung

1989-1991 Kindergarten in St. Marein im Mürztal
1991-1995 Volksschule in St. Marein im Mürztal
1995-2003 Bundesgymnasium in Bruck an der Mur
Juni 2003 Matura mit gutem Erfolg
Oktober 2003 Inskription an der Medizinischen Universität Graz für Humanmedizin
Oktober 2004 Einstieg in den 2ten Abschnitt des Studiums
Oktober 2008 Einstieg in den 3ten Abschnitt des Studiums

Spezielle Studienmodule

Jänner 2005 Klinisch-topografische Anatomie der Kopf-Hals-Region
März 2006 Hypnose und erweiterte Kommunikation im ärztlichen Bereich
November 2006 Individualmedizin und Gesundheitsplanung
November 2007 Gesundheits- und Medizinökonomie
November 2007 Case-based learning in Klinik und Praxis

Famulaturen

- September 2005** LKH Bruck/Mur, Unfallchirurgie, Prim. Univ.-Prof. Dr. Schweighofer
- September 2006** LKH Leoben, Gynäkologie und Geburtshilfe, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ralph
- Juli 2007** LKH Leoben, Gynäkologie und Geburtshilfe, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ralph
- August 2007** LKH Leoben, Kinder- und Jugendheilkunde, Prim. Univ.-Prof. Dr. Kerbl
- Februar 2008** LKH Leoben, Anästhesie, Prim. Dr. Engler
- März 2008** LKH Bruck/Mur, Unfallchirurgie, Prim. Univ.-Prof. Dr. Schweighofer

Quellenverzeichnis

- ¹ Strauss MJ, Shaw Ew, Bunting H, Melnick JL (1949) "Crystalline" virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proc Soc Exp Biol Med* 72:46
- ² Arey JE (1949) The vaginal smear: precancer cell studies using a modified technique. *AM J Ovstet Gynecol* 58: 1205-1219
- ³ Koss LG, Durfee GR (1956) Unusual patterns of squamous epithelium of uterine cervix: cytologic and pathologic study of Koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci* 63: 1235-1261
- ⁴ zur Hausen (1998) Papillomviren als Krebserreger. *Geburtsh Frauenheilk* 58, 291-6
- ⁵ M. Müller, L. Gissmann (2007) Prophylaktische und therapeutische HPV-Impfstoffe. *Hautarzt* 58:483-488
- ⁶ de Villiers EM, Gissmann L, zur Hausen H (1981) Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. *J Virology* 40(3): 932-935
- ⁷ Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H et al. (1984) A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *Embo J* 3 (5):1151-1157
- ⁸ <http://www.uni-heidelberg.de/presse/news08/pm281006-2hausen1.jpg> 6.Juni.2009
- ⁹ <http://www.gebaermutterhalskrebs.ch/PortalData/4/Resources/bilder/zeichnungen/Inzidenz.jpg> 23.Juni 2009
- ¹⁰ I. Mutz (2005) Grundlagenpapiers für das HPV – Konsensusmeeting
- ¹¹ P. Hillemanns (2007) HPV-Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie, *GebFra-Refresher*
- ¹² *CD R Weekly*: 2001; 11
- ¹³ <http://www.ranchi.com/nathhospital/fogsi/images/hpv.jpg> 6. Juni 2009
- ¹⁴ F. Prohaska (2009) <http://www.frauenarzt-marburg.de/hpv.htm> 25.Mai 2009
- ¹⁵ http://www.gynteam-huenfeld.de/assets/images/Zervixca_3b.jpg 6. Juni 2009
- ¹⁶ http://kirstyne.files.wordpress.com/2008/02/hpv_small.jpg 6. Juni 2009
- ¹⁷ <http://www.dnachip-link.com/Eng/library/images/hpv16.jpg> 6.Juni.2009
- ¹⁸ K. Sotlar (2008) Die Infektion mit humanen Papillomaviren. *Pathologe [Suppl 2]* 29:153-156
- ¹⁹ Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (2001) *Der Urologe [A]*; 40:511-520
- ²⁰ Syrjanen S, Puranen M (2001) *Crit Rev Oral Biol Med.*;11(2):259-74
- ²¹ <http://www.nature.com/nrc/journal/v6/n10/images/nrc1973-f2.jpg> 6. Juni 2009
- ²² Evander M, Frazer IH, Payne et al. (1997) Identification of the alpha6 intergrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol* 71: 2449-2456
- ²³ Doorbar J (2006) Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 110: 525-541
- ²⁴ http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/85/ThinPrep_Pap_smear_HP.V.jpeg/350px-ThinPrep_Pap_smear_HP.V.jpeg 6. Juni 2009
- ²⁵ Böcker, Denk, Heitz (2004) *Pathologie*. Urban & Fischer 39.3: 931-938
- ²⁶ http://www.uhrmacherinstitut.de/uploads/pics/hpv16kl_01.png 6. Juni 2009
- ²⁷ <http://www.genitalwartsrelief.com/content/pictures/3.jpg> 6. Juni 2009
- ²⁸ <http://www.genitalwartsrelief.com/content/pictures/4.jpg> 6. Juni 2009
- ²⁹ Genital human papillomavirus infections. Number 193- June 1994 (replaces No. 105, June 1987). *AGOG technical bulletin. Int J Gynaecol Obstet* 1994; 46: 339-45.
- ³⁰ M. Andratschke, C. Betz, A. Leunig (2008) Larynxpapillomatose Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Der Pathologe HNO* 56:1190–1196
- ³¹ Gerein V, Rastorguev E, Gerein J et al. (2005) Incidence, age at onset and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 392–394
- ³² Derkay CS (2001) Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 111: 57–69
- ³³ Doorbar: *J Clin Virol* 32S (2005) S7-S15
- ³⁴ <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>.
- ³⁵ Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. (2004) Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. *Cancer* ;100:1035–44.
- ³⁶ Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. (2005) Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ;14:2191–9.
- ³⁷ Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, et al. (2005) Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ;14:677–86.

- ³⁸ Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. (2000) The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* ;78:97–105.
- ³⁹ http://www.cancer.org/docroot/NWS/content/update/NWS_1_1xU_Women_Born_Since_1950s_Are_at_Higher_Risk_for_Rare_Type_of_Cervical_Cancer.asp 29.Juni 2009
- ⁴⁰ A Withworth (2006) HPV Infection a Top Risk Factor for Cervical Adenocarcinoma Worldwide, *Study Says, JNCI*)(5):291
- ⁴¹ Hildesheim A, Berrington W. (2006) Etiology and Prevention of Cervical Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*; 98:292-293
- ⁴² Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* ;348:518–27.
- ⁴³ <http://de.wikipedia.org/wiki/Zervixkarzinom>
- ⁴⁴ <http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2006/09/bilder/epidemiologie.jpg> 23.Juni 2009
- ⁴⁵ Ferlay et al, editors. *Globocan (2002): Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0 IARC Cancer-Base No.5*. Lyon. IARC Press,
- ⁴⁶ <http://www.scielosp.org/img/revistas/spm/v45s3/3a06f01.gif> 6. Juni 2009
- ⁴⁷ PATH (2000) HPV vaccines, promise and challenges, www.path.org
- ⁴⁸ Grubert T.A, Friese K (2003) Impfung gegen HPV, *Gynäkologe* 36:313-322
- ⁴⁹ Carter JJ (2000) The natural history of HPV 18 responses following incident HPV infections, 18th International Papillomavirus Conference, Barcelona
- ⁵⁰ Wideroff L, Schiffman MH, Hooper R et al. (1996) Epidemiologic determinants of seroreactivity to human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in cervical HPV-16 DNA-positive and-negative women. *J Infect Dis* 174:937-943
- ⁵¹ <http://acces.inrp.fr/acces/vie/sante/reponse-immunitaire/comprendre/pageaccueilvaccins/vaccins-anti-hpv/arrivee-de-cervarix-sur-le-marche-francais/schemavaccinvp.jpg> 6. Juni 2009
- ⁵² Poncelet S, Cambron P, Giannini S, et al. (2007) Induction of cervical mucosal HPV IgG in women 15–55 years old following systemic vaccination with Cervarix, the HPV 16/18 AS04 vaccine candidate. Paper presented at: IPC; Beijing, China. Abstract.
- ⁵³ http://www.rki.de/clin_091/nn_264978/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/12__07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/12_07.pdf 26.Juni 2009
- ⁵⁴ Koutsky et al.(2002) *N Engl J Med* ; 347:1645-51
- ⁵⁵ Cervarix® (2008) GlaxoSmithKline Fachinformation
- ⁵⁶ http://www.cervarix.co.uk/images/table_diagram.jpg 6. Juni 2009
- ⁵⁷ <http://journals.prous.com/journals/dot/20074310/html/dt430737/images/tab01.gif> 6. Juni 2009
- ⁵⁸ <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf> 27.Juni 09
- ⁵⁹ Villa L.L. et al. (2005) <http://oncology.thelancet.com>.
- ⁶⁰ Gardasil® (2006) Sanofi Pasteur MSD GmbH Fachinformation
- ⁶¹ http://www.universimed.com/images/artikel/va010608_tab2.jpg 6. Juni 2009
- ⁶² http://www.gsk.ca/english/html/media-centre/docs-pdf/Press_Release_Cervarix_May_2009_ENG.pdf 27.Juni.09
- ⁶³ Einstein M et al. (2009) Comparative evaluation of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus vaccines. Abstract presented at the 25th International Papillomavirus Conference (IPV) Malmo, Sweden
- ⁶⁴ Bornstein J. Human (2007) Papillomavirus vaccine: the beginning of the end for cervical cancer. *Isr Med Assoc J*;9:156–158.
- ⁶⁵ Bornstein J (2009) The HPV vaccines-which to prefer? *Obstet Gynecol Surv.* 64(5):345-50.
- ⁶⁶ The FUTURE II study group (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med* ;356:1915–1927.
- ⁶⁷ Schwarz TF, Leo O (2008) Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol Oncol* ;110:S1–S10.
- ⁶⁸ Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. (2007) Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 viruslike particle (VLP) vaccine. *Vaccine* ;25:4931–4939.
- ⁶⁹ Bosch FX, et al. (2006) HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine*;24:S1–S262.
- ⁷⁰ Harper MD (2008) Impact of vaccination with Cervarix on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecol Oncol* ;110:S11–S17.

-
- ⁷¹ Bosch FX, Castelsague X, de San Jose S (2008) HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer*;98:15–21.
- ⁷² Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. (2007) Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus like particle vaccine against infection with HPV 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double blind, randomized controlled trial. *Lancet*;369:2161–2170.
- ⁷³ Jenkins D (2008) A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol*;110:S18–S25.
- ⁷⁴ Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. (2007) Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 like particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet*;369:1693–1702.
- ⁷⁵ Brown D; for the FUTURE study group (2007) HPV type 6/11/ 16/18 vaccine: first analysis of cross protection against persistent infection, CIN and AIS caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); Chicago, IL.
- ⁷⁶ Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al; for the FUTURE I investigators (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med*;356:1928–1943.
- ⁷⁷ Ault KA; FUTURE II Study group (2007) Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus –like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*;369:1861–1868.
- ⁷⁸ J Paavonen, P Naud, J Salmerón, et al. (2009) Efficacy of human papillomavirus (HPV)- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young woman. *The Lancet*, Vol 374, 9686:301-314
- ⁷⁹ de Sanjose´ S, Diaz M, Castellsague´ X, et al. (2007) Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*;7:453–459.
- ⁸⁰ Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, et al. (2008) Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust*;188:238–242.
- ⁸¹ Luna J; Future III study group. (2007) Safety, efficacy, immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil) in women aged 24–45. In: 24th International Papillomavirus Congress;Beijing, China.
- ⁸² Schwartz T, Descamps D (2007) Immune Response in Women up to 55 Years of Age Vaccinated With Cervarix, the HPV-16/18 L1 ASO4 Vaccine Candidate. Presented at: EURGIN; October 4–6; Monaco, France.
- ⁸³ Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al.(2007) Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*;56:1–24.
- ⁸⁴ Bosch FX, Castelsague X, de San Jose S (2008) HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer*;98:15–21.
- ⁸⁵ Kane MA (2008) Human papillomaviruses (HPV) vaccines: implementation and communication issues. *J Fam Plann Reprod Health Care*;34:3–4.
- ⁸⁶ Ginsberg GM, Fisher M, Ben-Shahar I, et al. (2007) Cost utility analysis of vaccination against HPV in Israel. *Vaccine*;25: 6677–6691.
- ⁸⁷ Department of Health. HPV vaccine recommends for NHS immunization programme. 2007. Available at: <http://nds.coi.gov.uk/environment/>
- ⁸⁸ <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/093/1609302.pdf> 26.Juni 2009
- ⁸⁹ http://www.baxter.at/upload/medialibrary/impfplan_2009_final.pdf 26.Juni 2009
- ⁹⁰ http://www.rki.de/clin_091/nn_264978/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/12__07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/12_07.pdf 26.Juni 2009
- ⁹¹ Firmeninformation SanofiPasteur 2008
- ⁹² <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5602.pdf> 29.Juni 2009
- ⁹³ <http://www.canceradvocacy.ca/reportcard/2008/HPV> 27.Juli 2009
- ⁹⁴ <http://www.immunise.health.gov.au>