

Zwei Jahre nach der Zulassung: der HPV-Vierfachimpfstoff zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs und anderen HPV-bedingten Erkrankungen im Genitalbereich wird den Erwartungen gerecht

Brunn am Gebirge, 25. September 2008: 30 Jahre nach der Entdeckung, dass humane Papillomviren (HPV) Gebärmutterhalskrebs verursachen können, 15 Jahre nach Beginn der Entwicklung eines Impfstoffs gegen HPV und 2 Jahre nach der Zulassung des HPV-Vierfachimpfstoffes (gegen die HPV-Typen 6, 11, 16, 18 gerichtet) – gibt es umfassende Impfprogramme, die dem Schutz vor Gebärmutterhalskrebs sowie weiteren HPV-bedingten Erkrankungen dienen, und deren Nutzen für die Frauen sichtbar zu werden beginnt.

Weltweit wurde der HPV-Vierfachimpfstoff inzwischen in mehr als 100 Ländern zugelassen, und 30 Millionen Dosen^a wurden ausgeliefert. Dies ist ein Beleg für die große Unterstützung, die der HPV-Vierfachimpfstoff von Fachgesellschaften¹, Arzneimittel- und Gesundheitsbehörden, Ärzten, Müttern und Töchtern erhält.

In 18 von 19 europäischen Ländern^b, in denen Sanofi Pasteur MSD den HPV-Vierfachimpfstoff vermarktet, gibt es offizielle Impfempfehlungen für die Impfung gegen HPV, und in 15 dieser Länder werden die Impfkosten bereits jetzt erstattet oder es liegen Pläne für die Kostenerstattung vor. Des Weiteren haben die USA, Australien, Neuseeland und Kanada Empfehlungen für die Impfung ausgesprochen und erstatten die Impfkosten.

Die Impfung von bis dato mehr als 2 Millionen Mädchen und jungen Frauen könnte in Zukunft tausende Leben retten

Zu den ersten Ländern, in denen HPV-Impfprogramme umgesetzt wurden, gehören Deutschland, Frankreich und Belgien. Bis zum Sommer 2008 haben in Deutschland ca. 1,32 Millionen Mädchen und junge Frauen die Impfung mit HPV-Vierfachimpfstoff begonnen, in Frankreich 800.000 und in Belgien 195.000.^c

Ohne Berücksichtigung der Mädchen und jungen Frauen, die sich seit Sommer 2008 haben impfen lassen oder die sich in Zukunft noch impfen lassen werden, können laut Modellrechnungen allein durch diese bis zum Sommer 2008 durchgeführten Impfungen zukünftig in Deutschland 2.600, in Frankreich 1.300 und in Belgien 500 Leben gerettet werden, die ansonsten dem Gebärmutterhalskrebs zum Opfer fallen würden (ein Leben pro 400 bis 600 geimpfter Personen). Zudem könnten nach diesen Schätzungen in Zukunft durch die Impfung in Deutschland 11.000, in Frankreich 5.600 und in Belgien 1.400 Fälle von Gebärmutterhalskrebs vermieden werden (ein Fall pro 120 bis 140 Geimpfter). Hinzu kommen in Deutschland bis zu 93.000, in Frankreich bis zu 58.500 und in Belgien bis zu

^a bis Ende Juni 2008, davon 18 Millionen Dosen in den USA, 6,5 Millionen Dosen in Westeuropa (siehe b) sowie 3,7 Millionen Dosen in Australien

^b Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Italien, Liechtenstein, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien. Lediglich in Finnland wurde bislang keine Empfehlung für die HPV-Impfung ausgesprochen. Lediglich Österreich, Finnland und Norwegen haben bislang nicht über die Finanzierung der Impfung entschieden.

^c Zahlen aus Deutschland bis Ende Mai 2008, Zahlen aus Frankreich und aus Belgien bis Ende Juni 2008

18.300 Fälle vermiedener Läsionen der Zervix^d (ein Fall pro 10 bis 15 Geimpfter) und in Deutschland bis zu 119.000, in Frankreich bis zu 64.000 und in Belgien bis zu 7.400 Fälle von vermiedenen Genitalwarzen (ein Fall pro 10 bis 25 Geimpfter).

„Gebärmutterhalskrebs entwickelt sich mitunter erst Jahre nach einer Infektion mit HPV. Daher wird eine durch die Impfung bedingte Verringerung der Erkrankungshäufigkeit erst in einigen Jahren spürbar werden. Wenn wir aber die Leben von erwachsenen Frauen in der Zukunft retten möchten, müssen wir bereits heute den Ursachen dieser Erkrankung bei Mädchen und jungen Frauen vorbeugen“ meint dazu Professor Peter Hillemanns, Gynäkologe an der Medizinischen Hochschule Hannover. *„Außerdem dürfen wir nicht vergessen, dass wir durch die Impfung auch präkanzeröse Läsionen der Zervix, der Vulva und der Vagina sowie Genitalwarzen verhindern können – allesamt Erkrankungen, die bereits viel früher auftreten als Gebärmutterhalskrebs. Indem wir diese Erkrankungen verhindern, können wir schon früh viel Leid, emotional belastende Ungewissheit, ärztliche Folgebehandlungen und chirurgische Eingriffe verhindern.“*

Die engmaschige Überwachung und Prüfung bestätigen das gute Sicherheitsprofil

Wie bei Impfstoffen üblich, prüfen die zuständigen Behörden regelmäßig Meldungen über unerwünschte Ereignisse, die nach der Impfung mit dem HPV-Vierfachimpfstoff beobachtet wurden. Bei bislang weltweit mehr als 30 Millionen ausgelieferten Dosen wurde noch kein kausaler Zusammenhang zwischen der Impfung und irgendeinem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis festgestellt. Die Melderate für diese Ereignisse ist nicht höher als die Melderate, die in einer ungeimpften Population zu erwarten wäre.

Die US-amerikanischen Arzneimittel- und Gesundheitsbehörden FDA und CDC, die deutsche Bundesregierung und die französischen Behörden haben erst kürzlich das günstige Sicherheitsprofil des HPV-Vierfachimpfstoffes und die Impfeempfehlungen bestätigt.^{2,3,4,5}

Dass nach einer Impfung unerwünschte Ereignisse bis hin zu schweren Erkrankungen oder sogar Todesfällen beobachtet werden, ist leider unvermeidlich – und zwar deshalb, weil schwere Erkrankungen auch auf natürliche Weise auftreten und Menschen auch auf natürliche Weise sterben, unabhängig davon, ob sie geimpft wurden oder nicht. Ob ein Impfstoff ein beobachtetes Ereignis tatsächlich kausal verursacht hat oder ob das Ereignis bloß zufällig nach der Impfung aufgetreten ist, kann nur durch eingehendere Untersuchungen festgestellt werden. Da Impfstoffe bei gesunden Menschen angewendet werden, wird ihre Sicherheit sowohl durch die zuständigen Behörden als auch durch die Hersteller besonders streng überwacht und geprüft.

„Die Einführung eines neuen Impfstoffs wird immer von Fragen zum Nutzen und zur Sicherheit begleitet, und diese Fragen bestimmen letztlich auch die Akzeptanz des Impfstoffs. Das war schon bei den allerersten Impfstoffen der Fall und ist heute nicht anders. Jedes Mädchen und jede Frau hat das Recht, eine informierte Entscheidung über die HPV-Impfung zu treffen. Daher sind wir bereit und gewillt, kritische Fragen zu unserem HPV-

^d Zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 1, 2 oder 3 (CIN 1-3).

"Vierfachimpfstoff zu beantworten" meint dazu Patrick Poirot, Vize-Präsident Medical and Scientific Affairs von Sanofi Pasteur MSD.

HPV-Impfung und Früherkennungsuntersuchungen ergänzen sich

Zwar deckt der HPV-Vierfachimpfstoff diejenigen HPV-Typen ab, die ca. 70 % aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs in Europa verursachen⁶, allerdings können nicht alle Fälle von Gebärmutterhalskrebs allein durch die Impfung verhindert werden.

Daher müssen alle Frauen dafür sensibilisiert werden, dass es auch weiterhin erforderlich sein wird, Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung durchführen zu lassen. Zugleich muss beachtet werden, dass im Rahmen von Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung Gebärmutterhalskrebs nicht verhindert wird, sondern lediglich bereits vorliegende präkanzeröse Läsionen aufgespürt und dann chirurgisch entfernt werden. Es ist jedoch nicht garantiert, dass wirklich alle dieser Läsionen gefunden werden.

Daher können durch die Kombination von Impfung und Früherkennung Leben gerettet werden, die sonst dem Gebärmutterhalskrebs zum Opfer fallen würden, und Leid, emotional belastende Ungewissheit, ärztliche Folgebehandlungen und chirurgische Eingriffe können vermieden werden.

###

Erläuterung der Modellrechnung zu den zukünftigen Auswirkungen der HPV-Impfung

Für jede Erkrankung wurde die Anzahl an Personen, die geimpft werden müssen, um bei einer Person das Auftreten der betreffenden Erkrankung zu verhindern (Number Needed to Vaccinate, NNV) mit Hilfe eines validierten und veröffentlichten mathematischen Modells geschätzt.^{7,8,9} In diesem Modell wurden folgende Annahmen vorausgesetzt: 100 %-iger Wirksamkeit des Impfstoffes; Abschluss des kompletten Impfschemas mit drei Dosen bei allen Mädchen und jungen Frauen, die die Impfung begonnen haben⁶; lebenslange Dauer des Impfschutzes. Die Gesamtmenge der bei geimpften Personen vermiedenen Ereignisse (z) wurde errechnet, indem die Anzahl der geimpften Personen (y)¹⁰ durch die NNV (x) dividiert wurde: $z=y/x$

EU-Indikation für den HPV-Vierfachimpfstoff

Der HPV-Vierfachimpfstoff ist ein Impfstoff zur Prävention von Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva und Vagina), Zervixkarzinomen und äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch die Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Die Indikation beruht auf dem Nachweis der Wirksamkeit des HPV-Vierfachimpfstoffes bei erwachsenen Frauen von 16 bis 26 Jahren und dem Nachweis der Immunogenität des HPV-Vierfachimpfstoffes bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren. Die protektive Wirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Der HPV-Vierfachimpfstoff sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

Informationen zu Sanofi Pasteur MSD

Sanofi Pasteur MSD kann als Gemeinschaftsunternehmen auf die Innovationen und die Erfahrungen von Sanofi Pasteur – der Impfstoff-Sparte von Sanofi-Aventis – und von Merck & Co. zurückgreifen. Sanofi Pasteur MSD ist das einzige Unternehmen in Europa, das sich ausschließlich auf Impfstoffe

⁶ Die Zahlen können geringer ausfallen, wenn nicht alle Mädchen und jungen Frauen, die die Impfung begonnen haben, alle drei Impfdosen erhalten. Die aktuellen, in Deutschland und Frankreich beobachteten Compliance-Raten (>97-100 % für die zweite Impfdosis, fast 90 % für die dritte Impfdosis⁶) deuten darauf hin, dass sich diese Schätzungen in einer angemessenen Größenordnung bewegen.

spezialisiert hat. Weltweit arbeiten erfahrene Forschungsteams von Sanofi Pasteur und Merck & Co für Sanofi Pasteur MSD an der Entwicklung neuer Impfstoffe für Europa, die darauf abzielen, den Impfschutz auf weitere Krankheiten auszudehnen und bestehende Impfstoffe zu perfektionieren, um so die Verträglichkeit, die Wirksamkeit und die Akzeptanz von Impfungen zu verbessern.

Kontakt:

Sanofi Pasteur MSD
2345, Brunn am Gebirge
Campus 21, Europaring F11/402
Tel: + 43 – 1 866 70 – 22 200
Fax: + 43 – 1 866 70 – 22 204

Ansprechpartner:

Anfragen Medizin: Dr. Astrid Dworan-Timler
Anfragen Marketing: Mag. Bernhard Prager
e-mail: bprager@spmsd.com

[http://](http://www.spmsd.at) www.spmsd.at

Diesen Text finden Sie zum Download unter: <http://www.spmsd.at/presse>

Bei Veröffentlichung freuen wir uns über ein Belegexemplar:

Antworten auf die am häufigsten gestellten kritischen Fragen zum HPV-Vierfachimpfstoff

Kann der HPV-Vierfachimpfstoff wirklich Gebärmutterhalskrebs verhindern?

Ja. In klinischen Studien konnten durch die Impfung mit dem HPV-Vierfachimpfstoff 98-100 % aller durch die HPV-Typen 16 und 18 bedingten präkanzerösen Läsionen der Zervix (CIN2/3, AIS^f) verhindert werden.^{9,11} Diese Läsionen sind unmittelbare Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs.

Es wäre ethisch nicht vertretbar gewesen, den Schutz vor Gebärmutterhalskrebs selbst zu untersuchen, da dies bedeutet hätte, zuzulassen, dass Frauen der Placebogruppe an Gebärmutterhalskrebs erkranken.

Allerdings liefern Programme zur Krebsfrüherkennung den Nachweis, dass durch die Verringerung präkanzeröser Läsionen der Zervix langfristig die Inzidenz an Gebärmutterhalskrebs vermindert wird.

Wieso sollte man sich impfen lassen, wenn es Programme für die Krebsfrüherkennung gibt, die sowieso weiterhin genutzt werden müssen?

In der Prävention von Gebärmutterhalskrebs ergänzen sich die Impfung und die Krebsfrüherkennung gegenseitig. Während zum einen nicht alle krebsauslösenden HPV-Typen durch die Impfung abgedeckt werden, kann Gebärmutterhalskrebs zum anderen nicht durch Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung verhindert werden. Im Rahmen der Früherkennung werden präkanzeröse Läsionen aufgespürt und dann chirurgisch entfernt, wobei jedoch nicht garantiert werden kann, dass wirklich alle dieser Läsionen gefunden werden.

Daher können durch die Kombination von HPV-Impfung und Früherkennung Leben gerettet werden, die sonst dem Gebärmutterhalskrebs zum Opfer fallen würden. Zudem kann Frauen durch die HPV-Impfung das Leid, die emotional belastende Ungewissheit, die ärztlichen Folgebehandlungen und die chirurgischen Eingriffe erspart werden, die mit präkanzerösen Läsionen und ihrem potenziellen Fortschreiten zu Gebärmutterhalskrebs verbunden sind.

Trotz Früherkennungsuntersuchungen wird in Europa^h jedes Jahr bei rund 37.800 Frauen Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert, und jedes Jahr sterben 17.000 an dieser Erkrankung. Gebärmutterhalskrebs bleibt nach Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache junger Frauen (15 bis 44 Jahre) in Europa.¹²

Wurden die Entwicklung und die Zulassung von HPV-Vierfachimpfstoff zu eilig vorangetrieben?

Wir wünschen, wir wären noch schneller gewesen. Es hat allein 20 Jahre Forschungsarbeit erfordern, den Zusammenhang zwischen Gebärmutterhalskrebs und HPV nachzuweisen und mit der Entwicklung eines Impfstoffs zu beginnen. Die klinischen Studien zum HPV-Vierfachimpfstoff haben noch einmal 10 Jahre gedauert.

In diesem Zeitraum sind hunderttausende Frauen an Gebärmutterhalskrebs gestorben, und viele weitere mussten unter präkanzerösen Läsionen der Zervix, der Vulva und der Vagina sowie Genitalwarzen leiden, die hätten verhindert werden können.

^f CIN 2/3 = zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 2/3; AIS = *Adenocarcinoma in situ*.

^g 95 %-KI: 94-100 für HPV 16 ; 93-100 für HPV 18; Werte der kombinierten Analyse von vier Studien der klinischen Phasen II und III (HPV-Vierfachimpfstoff-Gruppe: n = 8.493; Placebo-Gruppe: n = 8.464) mit zwei verschiedenen Studienpopulationen mit Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren, die bei Rekrutierung und nach Abschluss der Impfung mit drei Impfdosen (Tag 1, Monat 2 und Monat 6) in Studienpopulation 1 naiv gegenüber den vier durch den HPV-Vierfachimpfstoff abgedeckten HPV-Typen und in Studienpopulation 2 naiv gegenüber diesen vier sowie zehn weiteren HPV-Typen waren; die mittlere Beobachtungsdauer betrug bis zu vier Jahre ab Beginn der Impfung.

^h Europäische Union (EU-27) plus Island, Norwegen und die Schweiz.

Waren die klinischen Studien zum HPV-Vierfachimpfstoff zum Zeitpunkt der Zulassung bereits abgeschlossen?

Es gibt bei Impfstoffen keine Standarddauer für klinische Studien. Wenn die Wirksamkeit eines Impfstoffes gegen eine bestimmte Erkrankung nachgewiesen wurde, evaluieren unabhängige Zulassungsbehörden die entsprechenden Daten und können dann die Zulassung für den Impfstoff erteilen oder verweigern.

Der HPV-Vierfachimpfstoff hat zwei Jahre nach dem Beginn groß angelegter klinischer Studien der Phase III eine gute Wirksamkeit gezeigtⁱ. Nach strenger Prüfung der Daten aus diesen Studien haben die Zulassungsbehörden^j die Zulassung für den HPV-Vierfachimpfstoff erteilt.

Die hohe und dauerhafte Wirksamkeit des HPV-Vierfachimpfstoffes wurde durch weiterführende Beobachtungen bestätigt. In Anbetracht dieser dauerhaften und hohen Wirksamkeit und auf Anraten des unabhängigen Datenprüfungsausschusses wurden auch die Frauen der Placebogruppe geimpft, damit sie nicht noch länger ungeschützt blieben. Dies geschah, noch bevor einige dieser Frauen das vierte Studienjahr beendet hatten.¹³

Ist Gebärmutterhalskrebs wirklich eine so große Bedrohung für die Gesundheit von Frauen? Wie wahrscheinlich ist eine Infektion mit HPV?

Jedes Jahr wird in Europa^h bei rund 37.800 Frauen Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert, und 17.000 Frauen sterben an dieser Erkrankung. Das sind 47 Frauen pro Tag bzw. fast zwei pro Stunde. Diese Frauen verdienen unseren vollen Einsatz. Trotz Früherkennungsuntersuchungen bleibt Gebärmutterhalskrebs nach Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache junger Frauen (15 bis 44 Jahre).¹²

Zwar heilt die Infektion bei 90 % aller infizierten Frauen von alleine ab,¹⁴ doch ist HPV sehr weit verbreitet. So kommen 70 % aller sexuell aktiven Personen im Laufe ihres Lebens mit HPV in Kontakt.^{15,16,17} Zudem können Ärzte nicht vorhersagen, welche Infektionen von alleine abheilen und welche zu einem Zervixkarzinom fortschreiten.

Wie lange hält der Impfschutz an? Ist eine Auffrischimpfung erforderlich?

Im Rahmen der 5-jährigen Beobachtung von Patientinnen, die an einer klinischen Studie teilgenommen hatten, zeigte der HPV-Vierfachimpfstoff eine hohe und dauerhafte Wirksamkeit.^k Dies deutet darauf hin, dass der Impfschutz lange vorhält.¹⁸ Zudem wurde gezeigt, dass HPV-Vierfachimpfstoff das immunologische Gedächtnis induziert^l, was unter Experten als ein deutlicher Hinweis auf einen dauerhaften Impfschutz gilt.¹⁹

Wir werden die geimpften Teilnehmerinnen der Studien der klinischen Phase III noch viele Jahre lang beobachten. Diese Beobachtungen haben bereits Jahre vor der ersten Einführung eines Impfprogramms in der klinischen Praxis begonnen und werden daher rechtzeitig Hinweise dafür liefern, ob eine Auffrischimpfung erforderlich ist.

Wie bei jedem Impfstoff gilt auch bei dem HPV-Vierfachimpfstoff, dass man die Impflinge bis an ihr Lebensende beobachten müsste, um wirklich mit Sicherheit sagen zu können, wie lange der

ⁱ bezogen auf den Schutz vor präkanzerösen Läsionen der Zervix, Vulva und Vagina sowie Genitalwarzen, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 bedingt sind.

^j einschließlich der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA), der *European Medicines Agency* (EMA) sowie Swissmedic

^k Klinische Phase II; 551 Frauen (Verum und Placebo) wurden nach Beginn der Impfung drei Jahre lang beobachtet; eine Untergruppe von 241 Frauen (Verum und Placebo) wurde weitere zwei Jahre beobachtet.

^l Das Immunsystem hat sich die Impfstoff-HPV-Typen „gemerkt“, weshalb erwartet werden kann, dass unabhängig von der im Blut nachgewiesenen Antikörperkonzentration im Falle einer erneuten Exposition gegenüber diesen Virustypen auch noch Jahre später ein Impfschutz besteht.

Impfschutz vorhält. Es wäre ethisch nicht vertretbar, den Schutz, den eine Impfung bietet, zu verwehren, nur um das herauszufinden. Bei Impfstoffen besteht der allgemein akzeptierte Ansatz darin, das Impfprogramm in die Praxis umzusetzen, sobald belastbare Beweise für einen dauerhaften Impfschutz vorliegen, und die Impflinge im Laufe der Zeit regelmäßig zu untersuchen.

Ist die Impfung mit HPV-Vierfachimpfstoff trotz der Berichte über unerwünschte Ereignisse sicher?

Wie bei Impfstoffen üblich, prüfen die zuständigen Behörden regelmäßig Meldungen über unerwünschte Ereignisse, die nach der Impfung mit HPV-Vierfachimpfstoff beschrieben wurden. Bei bislang weltweit mehr als 30 Millionen ausgelieferten Dosen wurde noch kein kausaler Zusammenhang zwischen der Impfung und irgendeinem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis festgestellt. Die Melderate für diese Ereignisse ist nicht höher als die Melderate, die in einer ungeimpften Population zu erwarten wäre.

Die US-amerikanischen Arzneimittel- und Gesundheitsbehörden FDA und CDC, die deutsche Bundesregierung und die französischen Behörden haben erst kürzlich das günstige Sicherheitsprofil des HPV-Vierfachimpfstoff und die Impfeempfehlungen bestätigt.^{2,3,4,5}

Dass nach einer Impfung unerwünschte Ereignisse bis hin zu schweren Erkrankungen oder sogar Todesfällen beobachtet werden, ist leider unvermeidlich – und zwar deshalb, weil schwere Erkrankungen auch auf natürliche Weise auftreten und Menschen auch auf natürliche Weise sterben, unabhängig davon, ob sie geimpft wurden oder nicht.^m Ob ein Impfstoff ein beobachtetes Ereignis tatsächlich kausal verursacht hat oder ob das Ereignis bloß zufällig nach der Impfung aufgetreten ist, kann nur durch eingehendere Untersuchungen festgestellt werden. Da Impfstoffe bei gesunden Menschen angewendet werden, wird ihre Sicherheit sowohl durch die zuständigen Behörden als auch durch die Hersteller besonders streng überwacht und geprüft.

Können andere krankheitsverursachende HPV-Typen die Nische, die von den durch die Impfung abgedeckten HPV-Typen hinterlassen wird, besetzen?

Experten halten dies für sehr unwahrscheinlich. Im Gegensatz zu einigen anderen Viren wie z.B. dem Grippe-Virus, von dem in jeder Grippe-Saison neue Stämme auftreten, sind humane Papillomviren recht stabil²⁰.

Im Rahmen der klinischen Studien zu dem HPV-Vierfachimpfstoff wurden keine Hinweise darauf gefunden, dass andere HPV-Typen die entstandene Nische besetzen.

Literatur

-
- ¹ d. h. die *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) <http://www.sfog.se/PDF/FIGO%20committee%20HPV%20Ethical.pdf>; die *European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia* (EUROGIN) <http://www.eurogin.com/2007/EUROGIN2007Roadmap.pdf> und das *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) http://www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/vaccination_cervical_cancersac9a0207.pdf
- ² <http://www.fda.gov/cber/safety/gardasil071408.htm>
- ³ <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>
- ⁴ Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage von [...] Bündnis90/Die Grünen, 16/9302, 13.06.2008, http://www.bundestag.de/aktuell/hib/2008/2008_173/11.html
- ⁵ <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/cp-gardasil-072008.htm>

^m Unabhängig von einer Impfung verstirbt in Europa jährlich ca. einer von 100.000 Jugendlichen an einer „unbekannten oder nicht näher bezeichneten“ Todesursache (Europäische Union (EU-27): 0,85 bis 0,93 in der Altersgruppe der 10- bis 19-jährigen, berechnet nach Eurostat <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/>)

-
- ⁶ Clifford GM, Smith JS, Plummer M *et al.* Human Papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63–73.
- ⁷ Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ* 2007;177(5):464-8.
- ⁸ Annemans L. *et al.* Cost-effectiveness Evaluation of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics*. zur Veröffentlichung angenommen.
- ⁹ Bergeron C *et al.* Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2008;24:10-19.
- ¹⁰ Schätzung auf der Grundlage von: Deutschland: Disease Analyser, IMS Health (Beobachtung von Impfungen bei Allgemeinmedizinern, Gynäkologen und Kinderärzten); Frankreich: Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS), Pressemitteilung vom 15. Juli 2008; Belgien: THALES, CEGEDIM (Beobachtung von Impfungen bei Allgemeinmedizinern)
- ¹¹ Joura EA *et al.* Sustained protection by quadrivalent HPV (type 6, 11, 16, 18) vaccine through 4 years against HPV 6/11/16/18-related cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 (CIN2/3) and adenocarcinoma in situ (AIS) of the cervix; *Vorgestellt auf dem 19. International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) vom 5. bis 8. Februar 2008 in Paris, Frankreich.*
- ¹² Ferlay J, Bray F, Pisani P *et al.* (Hrsg.). *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer Base No.5. Version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
- ¹³ Sanofi Pasteur MSD, interne Daten
- ¹⁴ Pagliusi SR and Aguado MT. *Vaccine* 2004; 25:569-578
- ¹⁵ Koutsky LA. *Am J Med* 1997; 102:3-8
- ¹⁶ Koutsky LA *et al.* *Epidemiol Rev* 1998; 10:122-163
- ¹⁷ Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S *et al.* *Sex Transm Dis* 1990; 17:15-19
- ¹⁸ Villa LL, Costa RLP, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen O-E *et al.* High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human Papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95(11): 1459-66
- ¹⁹ Olsson SE *et al.* Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-4939.
- ²⁰ Bernard HU The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomavirus, Review. *J Clin Virol* 2005;32S:I-6