



Effektivität und Sicherheit der HPV-Impfung

Efficacy and Safety of HPV-Vaccination

Jochen Schuler¹, Andreas Sönnichsen²

Frage

Vor einigen Jahren wurde als erste „Impfung gegen Krebs“ die Impfung gegen das Humane Papilloma Virus (HPV-Impfung) in der Europäischen Union zugelassen. Wie ist die aktuelle Datenlage zur Effektivität und Sicherheit der HPV-Impfung? Kann die Impfung generell empfohlen werden? Wer soll geimpft werden und wie oft?

Antwort

Die Effektivität der HPV-Impfung wurde hinsichtlich der Verhinderung von Infektionen mit den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 und zervikalen *intraepithelialen Neoplasien* (CIN) in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesen. Die NNV (*number needed to vaccinate*) zur Verhinderung einer CIN liegt bei ca. 1600. Auch Genitalwarzen werden durch den quadrivalenten Impfstoff effektiv verhindert. Ob die Impfung tatsächlich zu einer Reduktion invasiver Zervixkarzinome führt, ist allerdings unklar. Aufgrund unvollständiger Kreuzimmunität gegen andere onkogene HPV-Typen muss die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung unbedingt beibehalten werden. Nach weit über 50 Mio. verabreichter Impfdosen kann dem Impfstoff ein hohes Maß an Sicherheit attestiert werden. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren extrem selten und nicht sicher kausal mit der Impfung assoziiert. In Anbetracht der funktionierenden Vorsorge ist das invasive Zervixkarzinom in entwickelten Ländern selten geworden. Die Kosten-Nutzen-Relation erscheint daher vor allem in Anbetracht des überbewerteten Impfstoffs negativ. In ärmeren Ländern dürfte die Kosten-Nutzen-Relation deutlich günstiger liegen, nachdem die Hersteller sich bereit erklärt haben, den Impfstoff für einen Bruchteil des hierzulande geforderten Preises abzugeben. Über die Dauer des Impfschutzes nach zweifacher oder dreifacher Impfung herrscht weiterhin Unklarheit.

Question

A few years ago vaccination against Human Papilloma Virus was approved in the European Union as the first „vaccination against cancer“. What is current best evidence regarding the efficacy and safety of the HPV-vaccination? Can it be generally recommended? Who should be vaccinated and how often?

Answer

The efficacy of vaccination against HPV-types 6, 11, 16 and 18 has been shown in several randomised controlled trials regarding the prevention of HPV-infections and cervical intraepithelial neoplasias (CIN). The NNV (*number needed to vaccinate*) is about 1600 to prevent one CIN. Genital warts can also be prevented by the quadrivalent vaccine. It is still unclear, however, whether the vaccination also leads to a reduction of invasive cervical cancer. Due to incomplete cross-immunity against other oncogenic HPV-types regular pap-smears need to be maintained inspite of the vaccination. After far more than 50 million vaccinations applied, a high level of safety can be attributed to the HPV-vaccination. Serious adverse drug events are extremely rare and could not be causally associated to the vaccination with certainty. Considering the overpriced vaccine and the continued necessity of pap-smears, the cost-benefit ratio appears to be negative in developed countries. In developing countries a lower price has been negotiated with the producer which may result in a positive cost-benefit ratio there. Up to now it is unclear how long immunity persists after two or three vaccinations.

¹ Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin, Paracelsus Medizinische Universität, Salzburg

² Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Witten/Herdecke

Evidenz / Evidence	Evidenzgrad / Grade of Evidence	
HPV-assoziierte CIN werden durch die auf dem Markt befindlichen HPV-Impfstoffe verhindert.	1b	Mehrere große RCTs
Die HPV-Impfung ist hinsichtlich schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen sicher.	2b	Mehrere sehr große Register-/Kohortenstudien

Hintergrund

Im Jahr 2006 wurde der erste HPV (Humanes Papilloma Virus)-Impfstoff (Gardasil®, Sanofi-Pasteur-MSD) zunächst in den USA und kurze Zeit darauf auch in Europa und in vielen anderen Ländern der Welt zugelassen. Zum ersten Mal war es gelungen, einen „Impfstoff gegen Krebs“ zu entwickeln und zur Marktreife zu bringen. Es handelt sich um eine gentechnisch rekombinant hergestellte Totvakzine aus virusartigen Partikeln, welche die relevanten Antigene tragen und Immunität gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 induzieren. HPV 6 und 11 sind Verursacher genitaler Warzen (Condylomata acuminata), während HPV 16 und 18 für etwa 70 % der Zervixkarzinome verantwortlich sind [1]. Es gibt etwa 120 weitere HPV-Typen, von denen mindestens 10–20 sowohl Warzen als auch Karzinome hervorrufen können. Es gibt erste Hinweise, dass zumindest gegen einige der onkogenen HPV-Typen durch die Impfung eine Kreuzimmunität induziert werden könnte [2]. So fand sich in einer Follow-up-Studie geimpfter Frauen eine niedrigere Rate an zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) als aufgrund der epidemiologischen Häufigkeit von HPV 16 und 18 eigentlich zu erwarten gewesen wäre. Als Erklärung fanden die Autoren der Studie eine unerwartet niedrige Rate von Infektionen mit den onkogenen HPV-Typen 45 und 31.

Die Zulassung von Gardasil® erfolgte im Wesentlichen aufgrund der sogenannten Future-Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass die Infektionsrate mit den HP-Viren vom Typ 6, 11, 16 und 18 durch die quadrivalente Impfung erheblich verringert werden konnte und es dadurch zu einem signifikanten Rückgang an zervikalen Dysplasien kam [3, 4]. Kurze Zeit darauf erfolgte die Zulassung eines zweiten, bivalenten Impfstoffs gegen HPV 11 und 18 (Cervarix®, Glaxo-Smith-Kline), der nur gegen diese beiden kanzerogenen Typen gerichtet ist.

Die Impfung ist allerdings nach wie vor nicht ganz unumstritten. Zum einen schützt sie selbst unter der Annahme einer (partiellen) Kreuzimmunität nicht gegen alle karzinogenen HP-Viren. Das Zervixkarzinom kann also selbst bei einer bevölkerungsweiten Impfbeteiligung nicht vollständig durch die Impfung verhindert werden. Da das längste Follow-Up geimpfter Frauen aus den Future-Studien maximal neun Jahre beträgt und diese noch überwiegend nicht in dem Alter sind, in dem sie ein Zervixkarzinom entwickeln (Erkrankungsgipfel 5. Lebensdekade), kann frühestens in 10–20 Jahren eine sichere Aussage getroffen werden, ob die HPV-Impfung auch tatsächlich die Inzidenz von Zervixkarzinomen senkt (obgleich diese Annahme sehr plausibel erscheint). Zum anderen wurde die Befürchtung geäußert, dass es durch die Impfung zu einer unkalkulierbaren Verschiebung des Vorkommens der unterschiedlichen HPV-Typen kommen könnte, dass also die durch die Impfung nicht erfassten HPV-Erkrankungen zunehmen. Als drittes kritisches Argument gegen die Impfung wird die Befürchtung angeführt, dass geimpfte Frauen vermehrt der Meinung sein könnten, dass die Krebsfrüherkennungsuntersuchung mithilfe des Zervixabstrichs durch die Impfung entbehrlich geworden sei. Dem ist aber nicht so, da eben nicht alle karzinogenen Viren durch die Impfung erfasst werden. Es könnte also indirekt durch eine reduzierte Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung sogar zu einem Anstieg der Karzinomfälle kommen. Auch wird von manchen – eher religiös motivierten Gruppen – befürchtet, dass junge Frauen den Impfschutz als Einladung zu früher und ungeschützter sexueller Aktivität missverstehen könnten. Möglicherweise ist hierdurch eine Beobachtung in einer kürzlich erschienenen australischen Studie zu erklären, in der unter HPV-Geimpften eine sehr deutliche Zunahme von Chlamydien-Serokonversionen beobachtet wurde:

um 37,8 % bei Frauen unter 21 Jahren und um 46,4 % bei jungen, heterosexuellen Männern [5]. Zudem kam es nach Einführung der Impfung vor allem in Japan und Australien zu einigen ungeklärten Todesfällen, wodurch die Sicherheit der Impfung kontrovers diskutiert wurde. Es stellt sich also die Frage nach der derzeitigen Evidenzlage hinsichtlich Effektivität und Sicherheit der Impfung. Des Weiteren müssen Fragen nach der Kosteneffektivität, der Dauer des Impfschutzes und der Anzahl der erforderlichen Impfungen beantwortet werden.

Effektivität der HPV-Impfung

Die sich bereits in den FUTURE-Studien abzeichnende Verhinderung zervikaler Dysplasien wurde in der 2009 veröffentlichten PATRICIA-Studie bestätigt [6]: Nach im Mittel 35 Monaten wurden bei den 8040 Geimpften nur fünf Fälle von HPV-16/18-DNA nachgewiesen, während es in der Kontrollgruppe (n = 8080) 91 Fälle waren. Die Effektivität der Impfung lag also bei 94,5 %. Absolut betrachtet, müssen etwa 1600 Frauen geimpft werden, um eine CIN zu verhindern.

Erst kürzlich konnten neue Effektivitätsdaten zur HPV-Impfung vorgelegt werden, die sich allerdings auf die Verhinderung genitaler Warzen beschränken: In Australien wurde bereits 2007 ein schul- und gemeindebasiertes nationales Impfprogramm aufgelegt, das bis 2010 zu einer Durchimpfung von 73 % der Schulmädchen geführt hat. Eine große Registerstudie zur Inzidenz von Genitalwarzen konnte nun einen Rückgang von jährlich 11,5 % (2007) auf 0,85 % (2011) für Frauen unter 21 Jahren, und von 11,3 % auf 3,1 % bei Frauen zwischen 21–30 Jahren nachweisen. Dieses Resultat wird dem Erfolg der Impfkampagne zugeschrieben [5].

Wie bereits erwähnt, beschränken sich die Effektivitätsdaten bez. der Verhinderung von Zervix-Karzinomen

nach wie vor auf die Reduktion zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN). Ob sich dies tatsächlich in einer nennenswerten Reduktion von Fällen mit invasivem Zervixkarzinom niederschlagen wird, ist bisher unbekannt. Insbesondere für Länder, in denen das Zervixkarzinom aufgrund funktionierender Vorsorgemaßnahmen (regelmäßiger PAP-Abstrich und Entfernung von CIN) selten ist, kann postuliert werden, dass der Effekt der Impfung gering ausfallen wird.

Sicherheit der HPV-Impfung

In den USA wurden mittlerweile > 56 Millionen Impfdosen appliziert. In keinem einzigen Fall konnte bisher ein unmittelbarer kausaler Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und Tod nachgewiesen werden. Nach einer Analyse des US-amerikanischen *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) sind unerwünschte Impfreaktionen auf die HPV-Impfung sehr selten [7]. Auf 100.000 HPV-Impfdosen entfallen 54 Berichte (0,54 % über „AEFI“ (*adverse effects following immunization*; unerwünschte Effekte nach einer Impfung). Darunter fallen (nach Häufigkeit) Synkopen (8,2/100.000), lokale Reizungen an der Impfstelle (7,5), Schwindel (6,8), Übelkeit (5,0), Kopfschmerzen (4,1), Hypersensitivitätsreaktionen (3,1), Urticaria (2,6) und diverse andere sehr seltene Reaktionen (alle $\leq 0,2/100.000$). Über schwerwiegende AEFI wie Thrombembolien, Autoimmunerkrankungen, Guillain-Barré-Syndrom, Anaphylaxie und Tod wurde insgesamt bei 0,8/100.000 Impfungen berichtet. Von den 32 Todesfällen (0,1/100.000 Geimpfte) konnten nur 24 verifiziert werden. Von diesen traten 14 nach ausschließlicher HPV-Impfung auf; bei den übrigen waren zusätzlich weitere Impfungen simultan appliziert worden. Nur vier der Todesfälle hatten keine plausible anderweitige Erklärung, wobei auch bei diesen ein sicherer Zusammenhang mit der HPV-Impfung nicht nachgewiesen werden konnte. Die berichtete Todesrate unterscheidet sich nicht signifikant von der unabhängig von der Impfung erwarteten Todesrate aus ungeklärter Ursache.

Soeben wurde ein weiterer umfassender Review zur Sicherheit des Impf-

stoffes publiziert, der sich auf die Daten der vorhandenen randomisierten Studien sowie auf Surveillance-Daten über inzwischen viele Millionen applizierte Impfdosen stützt. Der Bericht attestiert dem Impfstoff ein hohes Maß an Sicherheit und stellt fest, dass sich die Nebenwirkungen im Wesentlichen auf lokale Schmerzen an der Einstichstelle beschränken [8].

Kosten und Kosteneffektivität der Impfung

Wiederholt wurden die Herstellerfirmen wegen des als überhöht empfundenen Preises der HPV-Impfung kritisiert. Das trifft sowohl für die quadrivalente als auch für die bivalente Impfung zu. Die Impfung kostet in Deutschland 156,19 € (Gardasil®) bzw. 129,46 € (Cervarix®) und in Österreich 190,65 € bzw. 146,15 €. Nach derzeitiger Empfehlung sind drei Impfdosen für einen kompletten Schutz erforderlich. Es wird allerdings diskutiert, ob auch zwei Impfungen ausreichenden Schutz verleihen (s.u.). In Deutschland werden die Kosten für die Impfung für Mädchen/Frauen zwischen 12 und 26 Jahren übernommen, in Österreich, wo die teure Impfung bisher privat bezahlt werden musste, sollen ab Februar 2014 die Kosten für je zwei Impfdosen bei Jungen und Mädchen der vierten Volksschulklasse von Staat und Sozialversicherung übernommen werden.

In einer kürzlich publizierten Studie zur Kosteneffektivität wird festgestellt, dass die hohen Kosten einer bevölkerungsweiten Impfung nicht gerechtfertigt sind. Dies bezieht sich vor allem auf die fortbestehende Notwendigkeit der Vorsorgemaßnahmen (nur 70 % der Zervixkarzinome werden durch die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen verursacht) [9]. Allerdings wurden weder die Verhinderung genitaler Warzen noch Effekte einer möglichen Kreuzimmunität in diese Kostenanalyse einbezogen.

In ärmeren Ländern dürfte die Situation durchaus anders sein: Zum einen ist eine höhere Durchseuchung mit unterschiedlichen HPV-Virus-Typen anzunehmen, zum anderen gibt es vielerorts keine wirkungsvolle und lückenlose Vorsorgeuntersuchung und Behandlung von CIN. Die Kosten-Nutzen-Rela-

tion könnte sich also wesentlich günstiger darstellen. Gerade in armen Ländern wurde aber bisher aufgrund der Kosten der Impfung nur ein kleiner Bruchteil der weiblichen Bevölkerung geimpft. Dies soll sich nun ändern: Die von der *Bill Gates Foundation* 1999 gegründete GAVI-Alliance (Global Alliance for Vaccines and Immunisation), die sich für die Verfügbarkeit von kostengünstigen Impfstoffen in armen Ländern einsetzt, hat für die HPV-Impfstoffe mit den Firmen den sensationell wirkenden Preis von 4,50 \$ (Gardasil®) bzw. 4,60 \$ (Cervarix®) pro Impfdosis für diese Länder ausgehandelt [10]. Der Preis gilt zunächst für einige Modellprojekte, soll aber später auf alle Länder mit niedrigem Einkommen, vor allem in Afrika und Asien ausgedehnt werden. Für Lateinamerika hatte die *Pan American Health Organization* schon vor Jahren einen Preis von 13 \$ pro Impfdosis ausgehandelt. Während die GAVI das Verhandlungsergebnis als großen Erfolg verkündet, sprechen Kritiker davon, dass die Firmen nach wie vor fast 500 % gegenüber dem vermuteten Herstellungspreis von ca. 1 \$ pro Impfdosis verdienen. Die Firmen bestreiten dies aber, und sprechen von einem Verkaufspreis der bis auf wenige Cent dem Herstellungspreis entspricht. Zum Vergleich: Eine Dosis Masernimpfstoff kostet in der Herstellung ca. 25 Cents [11].

So erfreulich die Preisreduktion für die armen Länder ist, so unfassbar ist die Gewinnspanne der Pharmariesen in Europa, wo die Gesundheitssysteme durch Gewinnmargen von über 3000 % belastet werden. Auch der hohe Preis spielt eine wesentliche Rolle in der Kosten-Nutzen-Analyse, die möglicherweise in Ländern mit gut funktionierenden Vorsorgemaßnahmen – wie oben beschrieben – negativ ausfällt.

Anzahl der erforderlichen Impfungen und Dauer des Impfschutzes

Eine deutliche Kostenreduktion könnte natürlich auch durch eine Reduktion der erforderlichen Impfdosen erzielt werden. Bisher werden für einen ausreichenden Impfschutz durchweg drei Impfungen empfohlen (s.u.). In einer kürzlichen publizierten Studie aus Kanada, wo die HPV-Impfung in den

Schulen durchgeführt wird und die Impfquote über 80 % liegt, wurde untersucht, ob zwei Impfdosen mit dem quadrivalenten Impfstoff zu ähnlichen Serokonversionsraten und anhaltenden Impftitern führen wie die empfohlene Dreifach-Impfung [12]. 520 gesunde Mädchen zwischen 9 und 13 Jahren und 310 Frauen zwischen 16 und 26 Jahren mit maximal vier Sexualpartnern während ihres Lebens wurden zu diesem Zwecke in die Studie eingeschlossen. Die Mädchen wurden je zur Hälfte in zwei Gruppen randomisiert: für zwei Impfungen (0 und 6 Monate) bzw. für drei Impfungen (0, 2 und 6 Monate, erste Vergleichsgruppe). Die Frauen (zweite Vergleichsgruppe) erhielten alle die vom Hersteller vorgeschriebene dreifache Impfung, weil die immunologische Reaktion bei Frauen bekannterweise weniger stark ist als bei Mädchen. Die HPV-Antikörperspiegel wurden nach 7, 24 und bis zu 36 Monaten überprüft. Primäres Studienziel war der Nachweis, dass die Zweifachimpfung bei den Mädchen einer Dreifachimpfung nicht unterlegen ist. Hierzu wurden die Antikörperspiegel (geometric mean titer, GMT) in allen drei Gruppen nach 7, 18, 24 und 36 Monaten verglichen.

Nach sieben Monaten stand von 767 der 820 eingeschlossenen Mädchen und Frauen eine Serumprobe zur Verfügung (92,4 %). Bis auf zwei Teilnehmerinnen fand bei allen Geimpften eine Serokonversion statt. Der mittlere GMT gegen HPV-16 betrug bei den Mädchen mit zwei Impfdosen im Mittel 7344 mMU/mL und gegen HPV-18 1169 mMU/mL. Bei den Mädchen mit drei Impfdosen betragen die korrespondierenden GMT 3545 mMU/mL und 664 mMU/mL. Die Unterschiede waren nicht signifikant (primärer Studienendpunkt). Dies galt auch für die Antikörper-Bildung gegen HPV 6 und 11. Die GMT-Werte waren bei den Mädchen mit Zweifachimpfung um 1,77- bis 2,24-fach höher als bei der zweiten Vergleichsgruppe, den Frauen mit Dreifachimpfung.

Die Antikörperspiegel sanken zwischen dem 7. und 18. Monat in allen

drei Gruppen ab und bildeten dann ein Plateau bis zum Ende der Verlaufsbeobachtung nach 36 Monaten. Dabei war das Antikörperviveau der Mädchen generell höher als das der Frauen. Über 99 % der Geimpften blieben nach 36 Monaten seropositiv gegenüber HPV 16, 6 und 11. Nur bei den HPV 18-GMT fanden sich Unterschiede. Hier sank die Seropositivitätsrate bei Mädchen mit zwei Impfungen auf 86 %, während sie bei Mädchen mit drei Impfdosen 95 % und bei Frauen mit drei Impfungen 79 % betrug. Nach dieser Studie ist also bei Impfungen unter 14 Jahren möglicherweise eine Zweitimpfung ausreichend.

Die Studie wirft auch etwas Licht auf die Frage nach der Dauer des Impfschutzes, ohne diese aber letztendlich zufriedenstellend zu beantworten. Nach 36 Monaten scheint auf jeden Fall noch ein ausreichender Impfschutz zu bestehen, wobei aber bereits ein Absinken der Titer zu beobachten ist. Ob der Impfschutz also auch nach 10 oder 20 Jahren noch ausreichend ist, weiß heute niemand zu sagen.

Aktuelle Empfehlungen

Die Ständige Impfkommission in Deutschland (STIKO) und der Oberste Sanitätsrat in Österreich empfehlen seit 2007 bzw. 2006 die Impfung gegen onkogene HPV-Typen für alle 12- bis 17- (Deutschland) bzw. 9- bis 15- (Österreich) jährigen Mädchen sowie alle jungen Frauen, möglichst vor dem ersten Sexualkontakt. Darüber hinaus wird in Österreich seit 2009 auch die Impfung von Jungen als sinnvoll bezeichnet, um eine Unterbrechung der Infektionskette bzw. eine ausreichende Herdenimmunität zu erreichen [13, 14].

Trotz dieser Empfehlung und der Kostenübernahme der Impfung für Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren durch die gesetzlichen Krankenkassen ist die Impfquote in Deutschland mit geschätzten 35–40 % relativ niedrig. Zudem wird ein Rückgang der Impfbereitschaft beobachtet: Während etwa 40 % aller Mädchen des Geburtsjahrganges

1991 einen HPV-Impfschutz besitzen sollen, sind es im Jahrgang 1995 angeblich nur noch 22 % und im Jahrgang 1996 nur noch 12 % [15]. In Österreich, wo der teure Impfstoff bisher privat bezahlt werden musste, liegt die Impfquote deutlich unter 5 % [16].

Vor allem in armen Ländern ohne strukturierte Früherkennungsuntersuchungen mittels Zervix-Abstrich sollte die HPV-Impfung verstärkt durchgeführt werden. Dies wird durch die jetzt ausgehandelte Preisreduktion erleichtert. Die derzeitige Datenlage zur Effektivität und Sicherheit der HPV-Impfung ist in Anbetracht des potenziellen Nutzens ausreichend für eine generelle Empfehlung, obwohl unser Wissen hinsichtlich der Langzeiteffektivität gerade hinsichtlich des Zervix-Karzinoms noch unzureichend ist und durch weitere Registerstudien ergänzt werden sollte. In Anbetracht der nachweislichen Verhinderung genitaler Warzen sollte der quadrivalenten Impfung der Vorzug gegeben werden. Verlässliche Untersuchungen zur Kosteneffektivität sind unbedingt erforderlich, sowohl in Ländern mit als auch ohne effiziente Vorsorgemaßnahmen. Der in Deutschland und Österreich gültige Preis für die Impfung kann in Anbetracht der vermuteten Herstellungskosten und der in den vergangenen Jahren bereits erzielten Gewinne der Pharmamultis nur als skandalös bezeichnet werden. Eine Möglichkeit zur Kostendämpfung stellt die Reduktion der Impfdosen von drei auf zwei bei jungen Mädchen dar. Allerdings kommt es möglicherweise auch bei jungen Mädchen nach nur zwei Impfungen zu einem rascheren Verlust des Schutzes gegen HPV-18, sodass die Zweifachimpfung vor allem bei schlechter Verträglichkeit der Impfung in Betracht kommt. Nach bisherigem Kenntnisstand müssen erwachsene Frauen in jedem Fall drei Dosen erhalten, um ausreichende Titer zu erzielen. Bisher ist unbekannt, ob beispielsweise nach 10 Jahren eine Auffrischimpfung erforderlich wird, oder ob der Impfschutz lebenslang bestehen bleibt.

Literatur

- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890–907
- Harper DM, Franco EL, Wheller CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–1255
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. For Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–1943
- The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927
- Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346: f2032
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. 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 women. *Lancet* 2009; 374: 301–314
- Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750–757
- Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf* 2013; 36: 393–412
- Wilyman J. HPV vaccination programs have not been shown to be cost-effective in countries with comprehensive Pap screening and surgery. *Infect Agent Cancer* 2013; 8: 21
- Global Alliance for Vaccines and Immunisation: Millions of girls in developing countries to be protected against cervical cancer thanks to HPV vaccine deals. <http://www.gavialliance.org/library/news/press-releases/2013/hpv-price-announcement/> (letzter Zugriff am 18.09.2013)
- McNeil DG. Cancer vaccines get price cut in poor nations. *The New York Times*, May 9, 2013. http://www.nytimes.com/2013/05/10/health/prices-cut-for-hpv-cervical-cancer-vaccines-for-neediest.html?pagewanted=all&_r=0 (letzter Zugriff am 18.09.2013)
- Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women. *JAMA* 2013, 309, 1793
- http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Ausgabenlinks/12_07.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 18.09.2013)
- <http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/3/3/6/CH1100/CMS1327680589121/impfplan2013.pdf> (letzter Zugriff am 18.09.2013)
- http://www.krebsgesellschaft.de/ip_pat_tdm_201304_hpv_leitartikel_229355.html (letzter Zugriff am 18.09.2013)
- http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf (letzter Zugriff am 18.09.2013)



DEGAM-Leitlinien frei im Netz

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) stehen frei im Internet zur Verfügung. Die wissenschaftlich fundierten und vor der Veröffentlichung in Praxen erprobten DEGAM-Leitlinien richten sich nicht nur an Hausärzte, sondern auch an Patienten und Praxismitarbeiter. Neben der Langversion gibt es eine Kurzfassung als laminierte, zweiseitige Tischkarte im A5-Format. Mehrere tausend Leitlinien-Sets werden in Praxen und Universitäten in der täglichen Arbeit mit Patienten eingesetzt. Alle Module können auf der DEGAM-Leitlinien-Homepage (<http://leitlinien.degam.de>) oder auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://leitlinien.net/>) bei Bedarf heruntergeladen und ausgedruckt werden.

Kontakt:

Philipp Gehring
DEGAM-Bundesgeschäftsstelle
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Telefon: 069 65007245
Fax: 069 68974602
E-Mail: presse@degam.de
Homepage: www.degam.de

Dr. phil. Anja Wollny
DEGAM-Geschäftsstelle „Leitlinien“
c/o Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsmedizin Rostock
Doberaner Str. 142
18057 Rostock
Telefon: 0381 4942484
Fax: 0381 4942482
E-Mail: degam.leitlinien@med.uni-rostock.de