

Pressemitteilung

HPV-Vierfachimpfstoff - Der Impfstoff zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs ist in der Europäischen Union zugelassen

Brunn am Gebirge, 22. September 2006 – Der HPV-Vierfachimpfstoff, der Gebärmutterhalskrebs verhindern kann, hat die europäische Zulassung erhalten. Um vor Gebärmutterhalskrebs und weiteren Erkrankungen, die durch humane Papillomaviren (HPV) verursacht werden, zu schützen, richtet sich der HPV-Vierfachimpfstoff gegen die vier Virustypen 6, 11, 16 und 18, die zusammen genommen den größten Teil der genitalen HPV-Erkrankungen ausmachen.

In klinischen Studien, an denen mehr als 25.000 Frauen beteiligt waren, schützte der HPV-Vierfachimpfstoff mit einer Wirksamkeit von bis zu 100% vor Gebärmutterhalskrebs, vor präkanzerösen und potenziell präkanzerösen zervikalen Läsionen, vulvären und vaginalen präkanzerösen Läsionen sowie vor Genitalwarzen, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 bzw. 18 hervorgerufen werden.^{1,2} Über die Dauer von fünf Jahren wurde eine hohe und beständige Wirksamkeit beobachtet, und man nimmt an, dass diese eine lange Zeit anhält.³ Frühe Labordaten weisen darauf hin, dass eine Impfung mit dem HPV-Vierfachimpfstoff auch vor einer Infektion mit den HPV-Typen 31 und 45 schützen könnte, gegen die sich der Impfstoff nicht direkt richtet.⁴

Trotz Vorsorge bleibt in Europa^a Gebärmutterhalskrebs nach Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache junger Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren.⁵ Jedes Jahr wird bei rund 33.500 Frauen Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert, und 15.000 Frauen sterben an dieser Erkrankung (das sind 40 Frauen täglich bzw. fast zwei pro Stunde).⁶ Bei hunderttausenden Frauen werden zervikale, vulväre oder vaginale Präkanzerosen diagnostiziert. Genitalwarzen stellen in Europa ein ständig wachsendes Problem dar.

Prof. Margaret Stanley von der Universität in Cambridge, Großbritannien, kommentierte: *„Die Verfügbarkeit des HPV-Vierfachimpfstoffes ist eine großartige Nachricht. Zur rechten Zeit, denn eine Impfung gegen humane Papillomaviren kann viele Frauen vor einem Tod durch Gebärmutterhalskrebs bewahren. Aber auch schon vorher lässt sich ein beachtlicher Teil der präkanzerösen und potenziell präkanzerösen zervikalen Läsionen damit verhindern. Denken Sie einfach an die vielen Frauen, die keine auffälligen Ergebnisse bei der Vorsorgeuntersuchung mehr erhalten werden und die sich keiner engmaschigen ärztlichen Überwachung oder operativen Entfernung dieser Läsionen mehr unterziehen müssen. Das Abzielen auf die vier Typen 6, 11, 16 und 18 verstärkt diesen wichtigen zusätzlichen und frühen Nutzen. Außerdem werden sich weniger Frauen einer entstellenden operativen Entfernung von vulvären Präkanzerosen unterziehen müssen. Der baldige Nutzen wird durch die Prävention des größten Teils der Genitalwarzen vervollständigt, die eine furchtbare Belastung sowohl für die Patienten als auch für die Ressourcen im Gesundheitswesen darstellen.“*

Humane Papillomaviren sind weit verbreitet. Schätzungsweise 70% der sexuell aktiven Menschen kommen irgendwann im Laufe ihres Lebens (häufig als Jugendliche oder junge

^a Europäische Union (25) sowie Island, Norwegen und die Schweiz

Erwachsene) mit den Viren in Kontakt.^{7,8,9} Man nimmt an, dass in Europa bei den HPV-bedingten Erkrankungen insgesamt 75% aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs¹⁰, 95% der Vulva- und Vaginalkarzinome^{11,12}, 70% der präkanzerösen^{13,14} sowie 50% der potenziell präkanzerösen zervikalen Läsionen¹⁵, 80% der präkanzerösen vulvären und vaginalen Läsionen^{11,12,16,17} sowie 90% der Genitalwarzen durch die Typen 6, 11, 16 und 18 verursacht werden.^{18,19}

„Die Tatsache, dass es lediglich neun Monate gedauert hat, bis der HPV-Vierfachimpfstoff die Marktzulassung erhalten hat, ist für uns der Beweis für die Bedeutung dieses Impfstoffes für die Frauengesundheit sowie für die Überzeugungskraft der aus klinischen Studien resultierenden Daten des Zulassungsdossiers. Erhebungen zeigen, dass Frauen und Ärzte den Nutzen eines Impfstoffs gegen das humane Papillomavirus, der gegen Gebärmutterhalskrebs und weitere HPV-bedingte Erkrankungen schützt, verstehen und erkannt haben. Bestärkt durch die positiven Rückmeldungen, welche wir von den Fachleuten erhalten haben, werden wir jetzt alles in unserer Kraft Stehende tun, damit wir den HPV-Vierfachimpfstoff sobald wie möglich überall in Europa verfügbar machen können“, sagt Didier Hoch, Präsident von Sanofi Pasteur MSD.

Der HPV-Vierfachimpfstoff, ist ein rekombinanter, adsorbierter Impfstoff gegen die vier Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papillomavirus, und für die Immunisierung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 15 Jahren sowie von erwachsenen Frauen zwischen 16 und 26 Jahren zugelassen und indiziert für die Prävention von Zervixkarzinomen (Gebärmutterhalskrebs), hochgradigen Dysplasien der Zervix CIN^b 2/3 (präkanzerösen Läsionen der Zervix), hochgradigen dysplastischen Läsionen der Vulva VIN^c 2/3 (präkanzeröse vulväre Läsionen) und von äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch humane Papillomaviren der Typen 6, 11, 16 bzw. 18 verursacht werden.

Weitere HPV-bedingte Erkrankungen

Als Vorstufe des Zervixkarzinoms kann es zu präkanzerösen Läsionen niedrigen Grades (CIN 1) kommen. Diese Läsionen führen zu auffälligen Ergebnissen in der Krebsvorsorgeuntersuchung und erfordern eine ärztliche Überwachung, bis sie sich entweder zurückbilden oder zu präkanzerösen Läsionen der Zervix höheren Grades, (CIN 2/3) fortschreiten. Sobald eine solche Krebsvorstufe erreicht wird, ist ein operativer Eingriff zu deren Entfernung erforderlich, um die mögliche Progression zu Gebärmutterhalskrebs zu verhindern. Frauen können durch die Vorsorgeuntersuchungen beunruhigt werden, diese als unangenehm oder schmerzhaft empfinden. Das Warten auf die Ergebnisse kann die Patientinnen in Unruhe versetzen, und der Erhalt eines auffälligen Ergebnisses oder die Wiederholung der Untersuchung, bis eine klare Diagnose gestellt werden kann, vergrößern die emotionale Belastung noch zusätzlich.^{20,21} Schätzungen zufolge werden in Europa^d jedes Jahr 554.000 neue Fälle HPV-bedingter CIN 1^{13,22} und 163.000 neue Fälle von CIN 2/3^{15,22} diagnostiziert.

Neben Gebärmutterhalskrebs kann es auch zu äußeren Genitalläsionen kommen, einschließlich Läsionen der Vulva und der Vagina sowie Genitalwarzen. Präkanzerösen der Vulva und der Vagina (höheren Grades, VIN 2/3 bzw. VaIN^e 2/3) können zu Vulva- bzw. Vaginalkarzinom führen.^{18,23} Wenn ein chirurgischer Eingriff zur Entfernung dieser Läsionen als präventive Maßnahme gegen ein mögliches Fortschreiten zu einem Karzinom erforderlich wird, kann das für die

^b Zervikale Intraepitheliale Neoplasie

^c Vulväre Intraepitheliale Neoplasie

^d Die Berechnung basiert auf US-amerikanischen Daten aus dem Jahre 1998 sowie Bevölkerungsdaten von www.PopulationData.net. Die Anzahl der Papillomavirus-bedingten Läsionen wurde wie folgt ermittelt: jährliche Inzidenz der Läsionen multipliziert mit der weiblichen EU-Bevölkerung und Prävalenz der Papillomavirustypen.

^e Vaginale Intraepitheliale Neoplasie

Frau gravierende Auswirkungen haben. Man schätzt, dass in Europa jedes Jahr 30.000 neue HPV-bedingte Fälle von VIN 2/3 bzw. VaIN 2/3^{16,17,24,25} diagnostiziert werden.

Genitalwarzen können erhebliche Ängste auslösen, die sich möglicherweise auf die persönlichen Beziehungen auswirken. Die zurzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten zu ihrer Entfernung sind schmerzhaft, und die Rezidivrate kann hoch sein, da nur die sichtbaren Läsionen entfernt werden, während die Infektion persistiert.^{26,27} Schätzungen zufolge werden jedes Jahr in Europa 250.000 neue Fälle HPV-bedingter Genitalwarzen bei Frauen diagnostiziert.^{f,28}

**Die Typen 6, 11, 16 und 18 sind die häufigsten Typen,
die die Gesundheit von Frauen beeinträchtigen**

Man schätzt, dass humane Papillomaviren der Typen 16 und 18 in Europa jedes Jahr 25.000 neue Fälle von Gebärmutterhalskrebs^{6,10} und 1.900 neue Fälle eines Vulva- oder Vaginalkarzinoms verursachen.^{11,12,29} Des Weiteren nimmt man an, dass die Typen 16 und 18 jedes Jahr in Europa für 112.000 neu auftretende Präkanzerosen der Zervix (höheren Grades, CIN 2/3)^{10,14,22} und für 24.000 neue Fälle von Präkanzerosen der Vulva und der Vagina (höheren Grades, VIN 2/3 und VaIN 2/3) verantwortlich sind.^{12,16,17,24,25,29} Es gibt Hinweise, dass präkanzeröse Läsionen der Vulva und der Vagina (höheren Grades, VIN 2/3 bzw. VaIN 2/3) auch durch die Typen 6 und 11 hervorgerufen werden könnten.¹² Schätzungen zufolge verursachen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 in Europa jährlich 280.000 Fälle von potenziell präkanzerösen Läsionen der Zervix (niedrigen Grades, CIN 1).^{15,22} Diese präkanzerösen Läsionen können zu einer Belastung für die Frauen werden und zur engmaschigen medizinischen Überwachung oder sogar zu chirurgischen Eingriffen führen, bei denen das betroffene Gewebe entfernt wird. Bei der routinemäßigen Vorsorgeuntersuchung kann man nicht unterscheiden, ob die festgestellten Läsionen durch die normalerweise nicht-onkogenen HPV-Typen 6 und 11 bzw. durch die zumeist onkogenen Typen 16 und 18 verursacht sind. Die Patientinnen müssen engmaschig ärztlich überwacht werden, einschließlich wiederholter Abstriche, Kolposkopien⁹ und diagnostischer Biopsien^h. Letztendlich verursachen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 zusätzlich jedes Jahr in Europa bei Frauen 225.000 neue Fälle von Genitalwarzen^{19,28}.

**Bis zu 100 Prozent Wirksamkeit
in Bezug auf die wichtigsten klinischen Endpunkte in großen Studien^A**

In klinischen Studien zeigte der HPV-Vierfachimpfstoff eine hundertprozentige Wirksamkeit in der Prävention zervikaler durch humane Papillomaviren der Typen 16 und 18 bedingter Präkanzerosen (höheren Grades, CIN 2/3)^{i,1} CIN 2/3 ist der obligate Vorläufer des Zervixkarzinoms und der klinisch relevanteste Endpunkt für die Zulassungsbehörden und die Weltgesundheitsorganisation (WHO), um die Wirksamkeit zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs nachzuweisen.³⁰ Die Wirksamkeit des HPV-Vierfachimpfstoffes in der Prävention von durch humane Papillomaviren der Typen 6, 11, 16 und 18 bedingter Präkanzerosen der Vulva (höheren Grades, VIN 2/3)^j lag ebenfalls bei 100%. Auch wenn die Wirksamkeitsergebnisse in der Prävention von Präkanzerosen der Vagina (höheren Grades, VaIN 2/3), die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 verursacht werden, noch keine statistische Signifikanz

^f Die Berechnung basiert auf britischen Daten aus dem Jahre 2002 sowie Bevölkerungsdaten von www.PopulationData.net. Die Anzahl der Fälle von Genitalwarzen bei Frauen in der EU wurde wie folgt ermittelt: die Fälle von Genitalwarzen bei der britischen weiblichen Bevölkerung multipliziert mit der weiblichen EU-Bevölkerung und anschließend dividiert durch die weibliche Bevölkerung Großbritanniens.

⁹ Visuelle Untersuchung der Zervix zur Bestimmung der Ursache von auffälligen Befunden, die zum Beispiel bei der Vorsorgeuntersuchung gefunden wurden.

^h Eine Biopsie ist die Entnahme einer Gewebeprobe (Zellen der Zervix) für eine Untersuchung unter dem Mikroskop zur Unterstützung der Diagnose.

ⁱ 95% KI [92,9; 100]

^j 95% KI [41,4; 100]

erreicht haben, so wurden doch kein Fall in der Impfstoffgruppe aber fünf Fälle in der Placebogruppe beobachtet.

In der sog. Future I-Studie², in der Zervixläsionen sämtlicher Schweregrade (CIN 1 bis CIN 3) als koprimärer Endpunkt galten, zeigte der HPV-Vierfachimpfstoff eine hundertprozentige Wirksamkeit in der Prävention potenziell präkanzeröser, durch humane Papillomaviren der Typen 6, 11, 16 bzw. 18 bedingter Zervixläsionen (niedrigen Grades, CIN1)^k sowie eine Wirksamkeit von 93,1% in der kombinierten Analyse verschiedener klinischer Studien^l. In der Future I-Studie, in der äußere Genitalläsionen einen koprimären Endpunkt darstellten, zeigte der HPV-Vierfachimpfstoff hinsichtlich der Prävention von durch HPV 6, 11, 16 bzw. 18 verursachten Genitalwarzen^m eine ebenfalls 100%-ige Wirksamkeit sowie eine Wirksamkeit von 98,9% in der kombinierten Analyse verschiedener klinischer Studienⁿ.

Das klinische Studienprogramm des HPV-Vierfachimpfstoffes für Phase II und III umfasst ca. 30.000 Probanden aus 33 Ländern der Welt.

Mögliche Ausdehnung der protektiven Wirkung des HPV-Vierfachimpfstoffes

Im Rahmen einer Laboruntersuchung^B induzierte der HPV-Vierfachimpfstoff die Bildung von Antikörpern, die mit den humanen Papillomavirustypen 31 und 45 kreuzreagierten und sogar das Potenzial zeigten, diese zu neutralisieren, bevor es zu einer Zellinfektion kommt (Kreuzneutralisation). Dies lässt vermuten, dass die Impfung mit dem HPV-Vierfachimpfstoff auch eine Infektion mit HP-Virustypen verhindern könnte, gegen die der Impfstoff nicht direkt gerichtet ist. Die Typen 31 und 45 sind mit den HPV-Typen 16 und 18 eng verwandt und verursachen 8 bis 9% aller Zervixkarzinome.¹⁰ Klinische Studien mit relevanten Endpunkten werden zeigen, ob sich die Kreuzneutralisation auch auf die Prävention von Erkrankungen übertragen lässt, die durch Virustypen verursacht werden, gegen die sich der Impfstoff nicht direkt richtet (Kreuzprotektion). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind für keinen Impfstoff gegen humane Papillomaviren Daten veröffentlicht worden, die eine klinische Kreuzprotektion belegen.

Informationen zu dem HPV-Vierfachimpfstoff

Der HPV-Vierfachimpfstoff wurde von Merck & Co. Inc. und Sanofi Pasteur MSD entwickelt. In Europa wird der Impfstoff durch Sanofi Pasteur MSD vertrieben werden. Der HPV-Vierfachimpfstoff wurde ebenfalls schon in Mexiko, in den USA, in Australien, in Kanada, Neuseeland und in Brasilien zugelassen. Merck hat die Zulassung des HPV-Vierfachimpfstoffes **auch in einer Reihe weiterer Länder in der ganzen Welt beantragt.**

Am 29. Juni 2006 empfahl der Beratungsausschuss für Impfungen ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) der US-Bundesbehörde CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) die Routineimpfung 11- bis 12-jähriger Mädchen mit dem HPV-Vierfachimpfstoff sowie eine Impfung 13- bis 26-jähriger Mädchen und Frauen, die noch nicht geimpft wurden. Weiterhin können 9- und 10-jährige Mädchen nach Ermessen ihres Arztes mit dem HPV-Vierfachimpfstoff geimpft werden. Das ACIP stellte fest, dass vor der Impfung kein Pap-Test^o bzw. eine Untersuchung auf humane Papillomaviren erforderlich sind. Gleichzeitig sprach das ACIP die Empfehlung aus, dass Frauen ungeachtet der Tatsache, ob sie vorher einen auffälligen Pap-Test,

^k 95% KI [84,1; 100]

^l 95% KI [81,4; 98,2]

^m 95% KI [86,4; 100]

ⁿ 95% KI [93,7; 100]

^o Nach seinem Erfinder, George Papanicolaou, benannt.

einen positiven HPV-Test bzw. Genitalwarzen hatten oder nicht, den HPV-Vierfachimpfstoff bekommen können.

Merck arbeitet aktiv daran, die Verfügbarkeit des HPV-Vierfachimpfstoffes für Entwicklungsländer zu beschleunigen. Im Dezember 2005 gab Merck eine Zusammenarbeit mit dem Council of Medical Research in Indien zur Untersuchung des HPV-Vierfachimpfstoffes bekannt. Merck arbeitet außerdem zusammen mit PATH (*Program for Appropriate Technology in Health*) und der Gates Foundation an der Entwicklung von Impfprogrammen, die die Einführung des HPV-Vierfachimpfstoffes in den ärmsten Ländern erleichtern sollen. Merck wird den Entwicklungsländern unsere neuen Impfstoffe, zu denen auch der HPV-Vierfachimpfstoff zählt, zu dramatisch niedrigen Preisen zur Verfügung stellen.

Einzelheiten zu Studien

A Die Wirksamkeit des HPV-Vierfachimpfstoffes wurde in vier placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phase II und III bewertet. Die erste Phase II-Studie untersuchte die HPV 16-Komponente des HPV-Vierfachimpfstoffes (Protokoll 005, n=2.391), und die zweite bewertete sämtliche Komponenten des HPV-Vierfachimpfstoffes (Protokoll 007, n=551). Die Phase III-Studien untersuchten den HPV-Vierfachimpfstoff bei 5.442 (FUTURE I bzw. Protokoll 013) und 12.157 Probanden (FUTURE II bzw. Protokoll 015). Zusammengenommen wurden in diesen vier Studien 20.541 Frauen im Alter zwischen 16 und 26 Jahren (bei Studieneinschluss) bewertet, die in drei Studien 3 Dosen des tetravalenten Impfstoffs gegen das humane Papillomavirus (Typen 6, 11, 16, 18) am Tag 1 der Studie sowie nach 2 und 6 Monaten erhalten hatten und in einer Studie 3 Dosen des monovalenten Impfstoffes gegen HPV Typ 16 am Tag 1 der Studie sowie nach 2 und 6 Monaten erhalten hatten. Zu bestimmten festgelegten Zeitpunkten während der Studie wurden die Frauen untersucht und Tests durchgeführt, um das Vorhandensein humaner Papillomaviren bzw. von Zervixläsionen zu prüfen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug für Protokoll 005 4,0 Jahre, für Protokoll 007 3,0, für FUTURE I 2,4 und FUTURE II 2,0 Jahre.

Future: Females United To Unilaterally Reduce Endo & Ecto cervical disease

B Diese Studie untersuchte, ob die Serumantikörper von Probandinnen, die in klinischen Studien mit dem HPV-Vierfachimpfstoff, also mit den VLP (virus-like particles) des humanen Papillomavirus geimpft wurden, mit den VLP von HPV-Typen, die mit den Impfstoff-HPV-Typen 16 und 18 verwandt sind, kreuzreagieren und in der Lage sind, diese zu binden. Diese Seren stammten von 10 Frauen, die man mit dem HPV-Vierfachimpfstoff geimpft hatte und die nach der dritten Impfung im Monat 7 Antikörperkonzentrationen aufwiesen, die etwa den GMT^p der Probandinnen entsprachen, die in der Immunogenitätsstudie nach Protokoll 007 eingeschlossen waren. Der HPV-Vierfachimpfstoff induzierte die Bildung von Antikörpern, welche mit den VLP der HPV-Typen 31, 45, 52 und 58, die mit den Impfstoff-HPV-Typen verwandt sind, kreuzreagieren und sich an diese binden. Unter Verwendung eines so genannten Pseudoviron-Neutralisations-Tests (pseudoviron (= PsV) neutralisation assay) bewertete man in dieser Studie die Fähigkeit der durch die Impfung dem HPV-Vierfachimpfstoff gebildeten Serumantikörper, eine Infektion durch Pseudoviren von mit den Impfstoff-HPV-Typen verwandten HPV-Typen zu neutralisieren. Auf diese Weise kann man den Schutz vor einer Infektion, der durch die Impfung erzielt wird, direkt messen. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass bei 10 der 10 geimpften Probandinnen der HPV-Typ 18 neutralisiert wurde, bei acht von 10 das Pseudoviron des HPV-Typs 31 sowie bei sechs von 10 der Typ 45 des humanen Papillomavirus.

Sanofi Pasteur MSD GmbH ist das einzige Unternehmen in Europa, das sich auf die Herstellung und den Vertrieb von Impfstoffen spezialisiert hat. Dabei kann der Impfstoffexperte auf die Produktinnovationen und die Forschungserfahrungen von Sanofi Pasteur (Frankreich) und Merck & Co. Inc. (USA) zurückgreifen. Beide Anteilseigner halten je 50 Prozent am Gemeinschaftsunternehmen Sanofi Pasteur MSD. Weltweit arbeiten Forscherteams an der Entwicklung neuer Impfstoffe für Europa. Dabei stehen zwei Ziele im Vordergrund: Zum einen die Ausdehnung des Impfschutzes auf Krankheiten, gegen die es bisher keinen Impfstoff gibt. Zum anderen die Verbesserung bestehender Impfstoffe, um die Verträglichkeit, Wirksamkeit und die Akzeptanz von Impfungen zu optimieren.

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

p GMT: Geometric mean titers

Ansprechpartner:

Anfragen Medizin: Dr. Astrid Dworan-Timler

Anfragen Marketing: Mag. Bernhard Prager

e-mail: bprager@spmsd.com

<http://www.cervicalcancermediacenter.com>

<http://www.spmsd.at>

Referenzen:

- 1 Skjeldestad FE and Koutsky L for the Merck Phase III HPV Vaccine Steering Committee (FUTURE II). Phase III trial of prophylactic quadrivalent HPV 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine: Prevention of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 including adeno- and squamous-cell carcinoma *in situ* (CIS). Abstract presented at the Infectious Diseases Society of America. 7 October 2005. San Francisco, USA.
- 2 Ferris D for FUTURE I investigators. Efficacy of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine for prevention of pre-cancerous cervical dysplasia and external genital lesions (EGL). Abstract presented at the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 16–19 September 2005. Washington DC, USA.
- 3 Villa LL et al. Efficacy of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Types 6/11/16/18 L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine Through Up to 5 Years of Follow-Up, EUROGIN meeting, Oral presentation, 26 April 2006, Paris, France
- 4 Smith JF et al. HPV-Vierfachimpfstoff™ Antibodies Cross-Neutralize Infection of Vaccine Type-Related HPV Types, Oral presentation, 3rd September 2006, International Papillomavirus Conference (IPC), Prague, Czech Republic.
- 5 Ferlay J, Bray F, Pisani P et al, editors. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5. version 1.0. IARC Press, Lyon 2001.
- 6 Ferlay J, Bray F, Pisani P et al, editors. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5. version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
- 7 Koutsky LA. Epidemiology of genital Human Papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3–6.
- 8 Koutsky LA et al. Epidemiology of genital Human Papillomavirus infection. *Epidemiology Rev* 1988;10 :122-63.
- 9 Syrjänen K et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical cancer Papillomavirus infections in a non selected Finnish female population. *Sex Transm Dis* 1990; 17:15-19.
- 10 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.
- 11 Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263–270.
- 12 Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ et al. Cofactors with Human Papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1516–1523.
- 13 Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101–105.
- 14 Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A et al. Detection and typing of Human Papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:3176–3184.
- 15 Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al. Human Papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157–1164.
- 16 van Beurden M, ten Kate FJW, Smits HL et al. Multifocal intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active Human Papillomavirus. *Cancer* 1995;75:2879–2884.
- 17 Hording U, Junge J, Poulson H et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995;56:276–279.
- 18 Wieland U, Pfister H. papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncologic role. In: Gross, Barasso EDS. Human Papillomavirus Infection: A clinical atlas. Ullstein Mosby 1997; p1-18.
- 19 Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;11:598–603.
- 20 Crombie IK, Orbell S, Johnston G et al. Women's experiences at cervical screening. *Scott Med.* 1995; 40:81–82.
- 21 French DP, Maissi E and Marteau TM. Psychological costs of inadequate cervical smear test results. *Br J Cancer* 2004; 91:1887-1892.
- 22 Insinga RP, Glass AG and Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105–113.
- 23 Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2 :342-350.
- 24 Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363–369.

- Gelöscht:**
- 1 . Ferlay J, Bray F, Pisani P et al, editors. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5. version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.¶
 - 2 . Crombie IK, Orbell S, Johnston G et al. Women's experiences at cervical screening. *Scott Med.* 1995; 40:81–82¶
 - 3 . French DP, Maissi E and Marteau TM. Psychological costs of inadequate cervical smear test results. *Br J Cancer* 2004;91:1887-1892.¶
 - 4 . Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157–1164¶
 - 5 . Insinga RP, Glass AG and Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105–113.¶
 - 6 . Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101–105.¶
 - 7 . Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-350¶
 - 8 . Wieland U, Pfister H. papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncologic role. In: Gross, Barasso EDS. Human Papillomavirus Infection: A clinical atlas. Ullstein Mosby 1997; p1-18.¶
 - 9 . Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363–369.¶
 - 10 . Jones RW. Vulval intraepithelial neoplasia: Current perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:393–402.¶
 - 11 . Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263–270¶
 - 12 . van Beurden M, ten Kate FJW, Smits HL et al. Multifocal intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer* 1995;75:2879–2884¶
 - 13 . Hording U, Junge J, Poulson H et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995;56:276–279¶
 - 14 . McMillan A. The management of difficult anogenital warts. *Sex Transm Dis* 1999; 75: 192-194¶
 - 15 . Clinical Effectiveness Group (Association for Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases. National guideline for the management of anogenital warts http://www.bashh.org/guidelines/2002/hpv_03_02b.pdf (last visit 16 June 2005)¶
 - 16 . UK Health Protection Agency. CDR Weekly 2003;3(44)¶
 - 17 . Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1516–1523¶
 - 18 . Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J (... [1]

-
- ²⁵ Jones RW. Vulval intraepithelial neoplasia: Current perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:393-402.
- ²⁶ McMillan A. The management of difficult anogenital warts. *Sex Transm Dis* 1999; 75: 192-194
- ²⁷ Clinical Effectiveness Group (Association for Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases. National guideline for the management of anogenital warts http://www.bashh.org/guidelines/2002/hpv_0302b.pdf (last visit 16 June 2005).
- ²⁸ UK Health Protection Agency. *CDR Weekly* 2003;3(44).
- ²⁹ Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents (GIS). Volume VIII. p606-611.
- ³⁰ Pagliusi SR and Aguado MT. Efficacy and other milestones for Human Papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23:569-578.

- 1 Ferlay J, Bray F, Pisani P et al, editors. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5. version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
- 2 Crombie IK, Orbell S, Johnston G et al. Women's experiences at cervical screening. *Scott Med.* 1995; 40:81–82
- 3 French DP, Maissi E and Marteau TM. Psychological costs of inadequate cervical smear test results. *Br J Cancer* 2004;91:1887-1892.
- 4 Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157–1164
- 5 Insinga RP, Glass AG and Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105–113.
- 6 Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101–105.
- 7 Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-350
- 8 Wieland U, Pfister H. papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncologic role. In: Gross, Barasso EDS. Human Papillomavirus Infection: A clinical atlas. Ullstein Mosby 1997; p1-18.
- 9 Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363–369.
- 10 Jones RW. Vulval intraepithelial neoplasia: Current perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:393–402.
- 11 Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263–270
- 12 van Beurden M, ten Kate FJW, Smits HL et al. Multifocal intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer* 1995;75:2879–2884
- 13 Hording U, Junge J, Poulson H et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995;56:276–279
- 14 McMillan A. The management of difficult anogenital warts. *Sex Transm Dis* 1999; 75: 192-194
- 15 Clinical Effectiveness Group (Association for Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). National guideline for the management of anogenital warts http://www.bashh.org/guidelines/2002/hpv_0302b.pdf (last visit 16 June 2005)
- 16 UK Health Protection Agency. *CDR Weekly* 2003;3(44)
- 17 Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1516–1523
- 18 Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. cancer incidence in five continents (GIS). Volume VIII. p 606-611
- 19 Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A et al. Detection and typing of human papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:3176–3184.