



DEUTSCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.



HESSISCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.



Schneller als das Virus

Informationen für Lehrer zur Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs

Einleitung

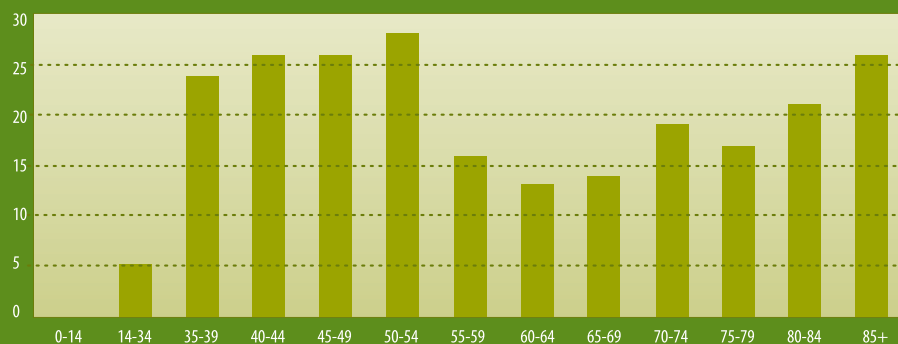
In Deutschland erkrankten nach Hochrechnungen der Dachdokumentation Krebs am Robert Koch-Institut auf der Basis von Krebsregisterdaten im Jahr 2004 etwa 6.200 Frauen an Gebärmutterhalskrebs und über 1.600 starben daran. Weltweit sind es ca. 500.000 Frauen, die jährlich an Gebärmutterhalskrebs erkranken. Ein erster Häufigkeitsgipfel findet sich bei Frauen zwischen 35 und 55 Jahren, was im Vergleich zu anderen Krebsarten sehr früh ist. Nach einem vorübergehenden Rückgang steigt die Erkrankungshäufigkeit später erneut an (Abb. 1).

Gebärmutterhalskrebs ist in Deutschland nach Brustkrebs die zweithäufigste krebserkrankende Todesursache junger Frauen unter 45 Jahren. Vor der Einführung des gesetzlichen Früherkennungsprogramms im Jahre 1971 zählte das Zervixkarzinom in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen (Abb. 2). Mittlerweile ist es jedoch durch das Angebot der regelmäßigen Abstrichuntersuchung sowie die frühzeitige Behandlung von Krebsvorstufen auf Platz 11 zurückgedrängt worden. Allerdings ist die Erkrankungsrate im europäischen Vergleich noch immer relativ hoch (Abb. 3).

Seit 2006 besteht die Möglichkeit einer Impfung als Präventionsmaßnahme. Im Rahmen der Aufklärungskampagne der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Hessischen Krebsgesellschaft e. V. zum Thema „Gebärmutterhalskrebs“ möchten wir Ihnen im Folgenden einen Überblick der Erkrankung im Allgemeinen, ihre Ursachen sowie die Möglichkeiten zur Früherkennung und Vorsorge geben.

Schätzung der Neuerkrankungsrate in Deutschland 2004

Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen

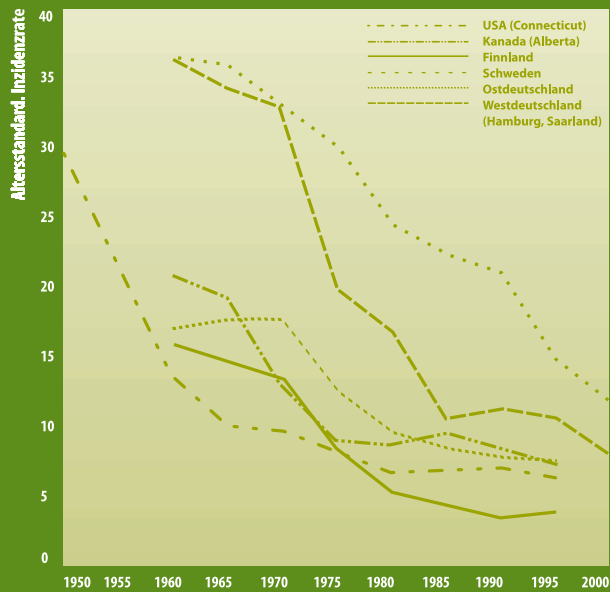


Quelle: nach RKI 2008

Abb. 1



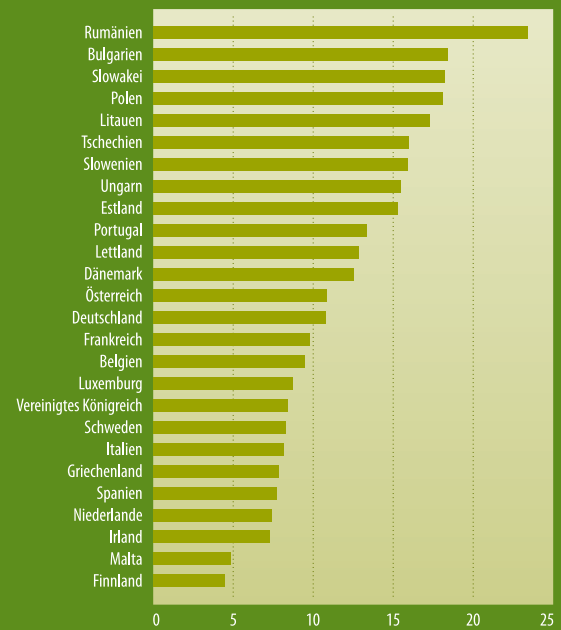
Zeitliche Entwicklung der Inzidenz an Gebärmutterhalskrebs*
in den Kalenderjahren 1950 bis 2000



*Quelle: nach Caner in Five Continents Vol. I - VIII, Devesa et al. 1987 (Daten für USA 1947-50); Krebsatlas der DDR, 1994 (Daten für 1961)

Abb. 2

Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in der EU 2002
Neuerkrankungen pro 100.000 (Weltstandard)

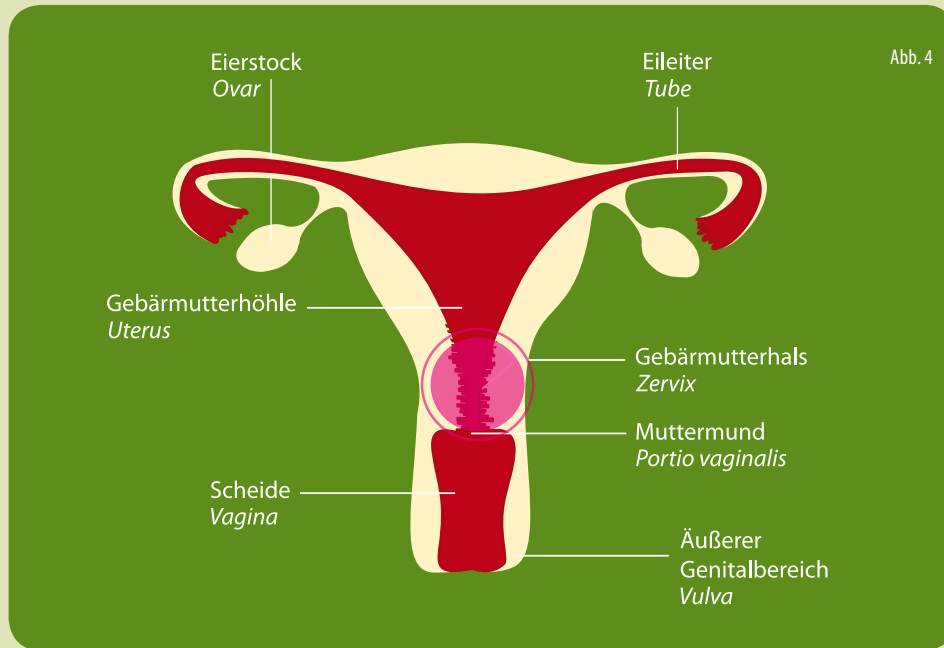


Quelle: nach GLOBOCAN-Schätzung 2002

Abb. 3

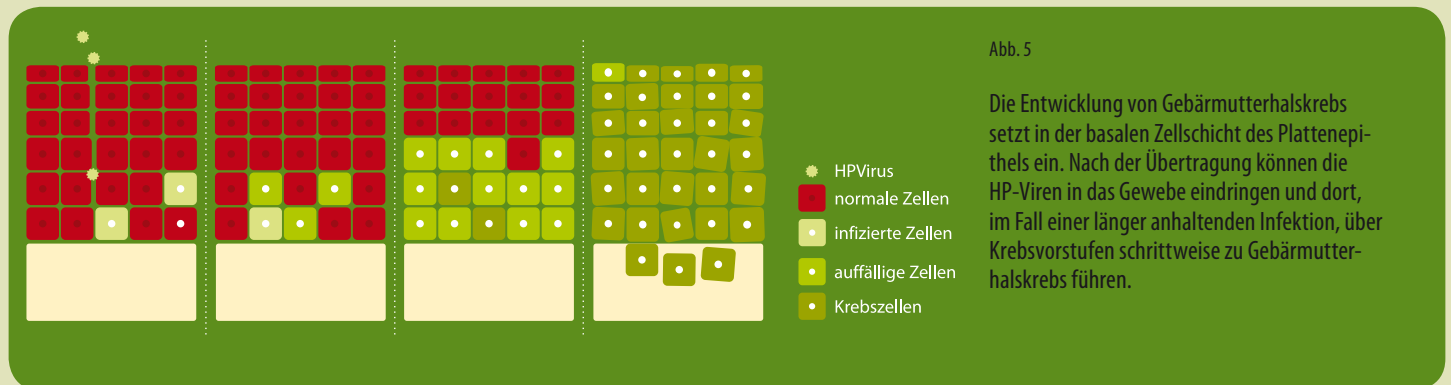


Gebärmutterhals und Gebärmutterhalskrebs



Die Gebärmutter (Uterus) befindet sich hinter der Harnblase und vor dem Darm im kleinen Becken der Frau. Der obere, breite Anteil besteht aus dem sogenannten Körper (Corpus uteri), der rund zwei Drittel der gesamten Gebärmutter ausmacht. Das untere Drittel besteht aus einem schmalen Halsstück (Zervix uteri), das mit dem unteren Muttermund in den oberen Scheidenbereich ragt (Abb. 4).

Im äußeren und von der Scheide aus sichtbaren Bereich ist der Gebärmutterhals von Plattenepithel überzogen. Der innere Anteil, der Zervixkanal, ist mit Zylinderepithel ausgekleidet, das schleimbildende Drüsenzellen enthält. Die Übergangzone ist der Bereich, in dem Platten- und Zylinderepithel aufeinandertreffen. Sie verschiebt sich im Laufe des Lebens in den Zervixkanal hinein und ist besonders stark von Umbauvorgängen betroffen. In diesem Bereich entstehen die meisten Gebärmutterhalskarzinome und ihre Vorstufen. Sie gehen in 80 % – 90 % vom Plattenepithel aus (Plattenepithelkarzinome). Mit einem Anteil von ca. 15 % wesentlich seltener sind Adenokarzinome, die im Drüsenepithel entstehen.



Die Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs setzt in der basalen Zellschicht des Plattenepithels ein. Nach der Übertragung können die HP-Viren in das Gewebe eindringen und dort, im Fall einer länger anhaltenden Infektion, über Krebsvorstufen schrittweise zu Gebärmutterhalskrebs führen.

Ursachen des Zervixkarzinoms

Die entscheidende Ursache von Gebärmutterhalskrebs sind bestimmte Typen der Humanen Papillomviren (HPV), die Zellen im Genitalbereich infizieren können. Humane Papillomviren (HPV) können hier einerseits gutartige, genitale Warzen (Feigwarzen) und andererseits Krebsvorstufen (Dysplasien, Cervicale Intraepitheliale Neoplasien, CIN) verursachen, aus denen sich mit der Zeit Krebs entwickeln kann. Bisher sind weit über 100 HPV-Typen bekannt, von denen etwa 40 die Haut oder Schleimhaut im Genitalbereich und am After infizieren (Abb. 5). Entsprechend ihrer Fähigkeit, Krebs auszulösen, erfolgt eine Einteilung der genitalen HPV-Typen in zwei Gruppen:

Hoch-Risiko-HPV-Typen (High-Risk-HPV, HR-HPV) sind bei mehr als 99 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs im Tumorgewebe nachweisbar. Die Mehrheit der Gebärmutterhalskrebserkrankungen (ca. 70 %) wird durch nur zwei HR-HPV-Typen hervorgerufen:

HR-HPV-16 und HR-HPV-18 (Abb. 6). Es gilt heute als gesichert, dass eine Infektion mit HR-HPV eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms darstellt.

Niedrig-Risiko-HPV-Typen (Low-Risk-HPV, LR-HPV)

werden praktisch nie bei Gebärmutterhalskrebs gefunden. HPV-6 und weniger häufig HPV-11 sind aber Hauptverursacher (ca. 90 %) von (gutartigen) Warzen im Genitalbereich (Feigwarzen, spitze Kondylome). Infektionen mit HPV-Typen, die für die Entstehung von

Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind, verlaufen meist ohne spürbare Symptome. Bei der überwiegenden Mehrzahl der infizierten Frauen heilen sie innerhalb von 6 bis 24 Monaten von selbst aus, ohne je bemerkt worden zu sein. Nur in wenigen Fällen kommt es zu einer länger anhaltenden (persistierenden) Infektion, die über Gewebeeränderungen (Dysplasien) schrittweise zu Gebärmutterhalskrebs führen kann (Abb. 7). Zwischen der Infektion und der Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs liegen meist mehr als zehn Jahre, wodurch in der Regel gute Chancen bestehen, Krebsvorstufen zu entdecken und durch einen kleinen örtlichen Eingriff im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchung dauerhaft zu entfernen.

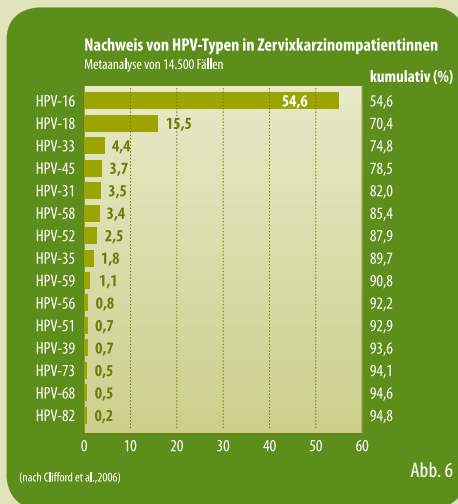
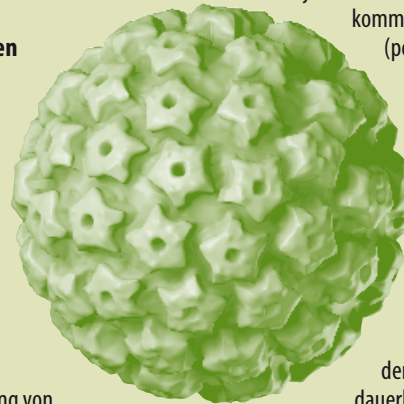


Abb. 6

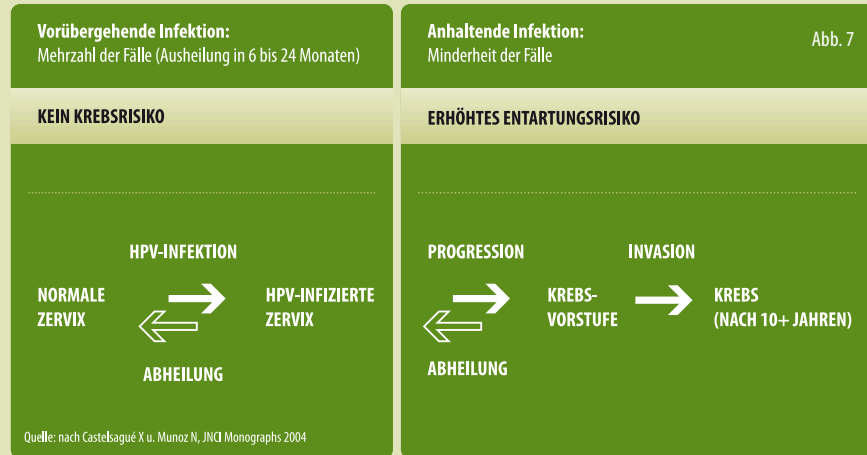


Abb. 7

Verbreitung der Humanen Papillomviren (HPV)

Humane Papillomviren sind weit verbreitet und werden durch sexuellen Kontakt, vorwiegend durch Geschlechtsverkehr, übertragen (IARC/Monograph Vol. 90). Im Laufe ihres Lebens infizieren sich schätzungsweise 75 bis 80 % aller Frauen und Männer irgendwann einmal mit genitalem HPV (Weaver 2006). In Anbetracht dieser Häufigkeit und der Tatsache, dass jeder Infizierte die Viren durch genitalen Kontakt auf einen anderen Menschen übertragen kann, ist eine vorübergehende HPV-Infektion demnach als ganz normale Folge sexueller Aktivität anzusehen. Da sich die HPV-Viren im gesamten Genitalbereich aufhalten können, bieten Kondome keinen sicheren Schutz vor einer Infektion (Vaccarella 2006, Weaver 2006). Trotzdem können sie das Risiko einer HPV-Infektion zumindest verringern und schützen zudem vor anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen. Das Immunsystem bekämpft die meisten HPV-Infektionen, die notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs, in der Regel erfolgreich. Verschiedene Einflussfaktoren können jedoch diese Fähigkeit der „Selbstheilung“ beeinflussen und das Risiko der Krebsentstehung zusätzlich erhöhen (Begleit- oder Kofaktoren). In epidemiologischen Untersuchungen an Patientinnen mit Zervixkarzinom und großen Gruppen gesunder Frauen wurden folgende Kofaktoren identifiziert:

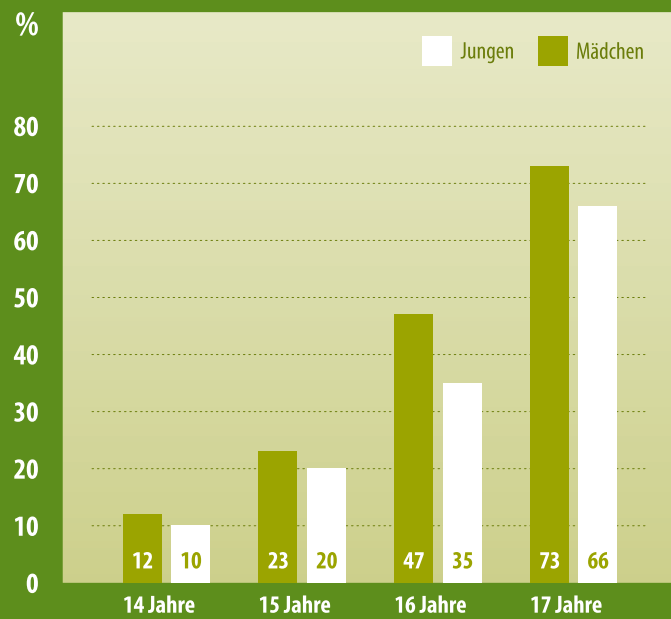
- Rauchen: Bei Raucherinnen lassen sich die krebserregenden Abbauprodukte von Tabakrauch vermehrt in der Schleimhaut des Gebärmutterhalses nachweisen. Studien haben außerdem gezeigt, dass HPV-Infektionen bei Raucherinnen länger bestehen bleiben. Insgesamt gilt es als gesichert, dass mit HR-HPV infizierte Raucherinnen (auch Ex-Raucherinnen) ein höheres Risiko haben, an einem Zervixkarzinom zu erkranken als infizierte Frauen, die niemals geraucht haben.
- Es gibt Hinweise darauf, dass eine zusätzliche Infektion im Genitalbereich mit anderen sexuell übertragbaren Erregern wie Chlamydien und Herpes simplex 2 zur Krebsentstehung beitragen kann, wenn bereits eine Infektion mit HR-HPV besteht. Kondome reduzieren die Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung mit solchen zusätzlichen Krankheitserregern.
- Auch mit HR-HPV infizierte Frauen, die viele Schwangerschaften hatten, und Frauen, die in jungen Jahren Kinder geboren haben, tragen ein etwas erhöhtes Erkrankungsrisiko. Dabei scheint das Risiko generell mit jeder ausgetragenen Schwangerschaft anzusteigen und ist statistisch nach fünf Geburten höher als nach ein bis zwei Geburten.
- Hormonelle Verhütungsmittel („Pille“), über einen längeren Zeitraum (mehr als 5 bis 10 Jahre) eingenommen, erhöhen ebenfalls leicht das Risiko, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, allerdings nur wenn bereits eine HR-HPV-Infektion vorliegt.
- Besonders gefährdet sind HR-HPV-infizierte Frauen, die auch HIV infiziert sind oder, beispielsweise nach einer Organtransplantation, das Immunsystem unterdrückende Medikamente einnehmen müssen. Da ihr Immunsystem geschwächt ist, kann es eine HPV-Infektion oft nicht erfolgreich bekämpfen.

Quelle: nach www.zervita.de



Koituserfahrung

Anteile in den Altersgruppen



Quelle: Jugendsexualität (BZgA 2006)

Früherkennung

Vorstufen und Frühformen des Zervixkarzinoms verursachen keine Beschwerden. Treten Symptome wie Schmerzen oder blutiger Ausfluss auf, ist die Erkrankung meist schon weiter fortgeschritten und schwieriger zu behandeln. Im Mittel vergehen mehr als zehn Jahre, bis aus einer Krebsvorstufe ein invasiver Krebs wird. Untersuchungen zur Früherkennung von Veränderungen am Gebärmutterhals sind einfach durchführbar. Sie ermöglichen meistens, Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs rechtzeitig zu erkennen. Bei der Krebsfrüherkennung entdeckte Vorstufen lassen sich mit einer kleinen Operation in der Regel dauerhaft entfernen, wodurch die Entwicklung zum gefährlichen, invasiven Krebs verhindert werden kann. Gebärmutterhalskrebs gehört daher zu den wenigen Tumorarten, die man schon vor der eigentlichen Krebsentstehung behandeln und in frühen Stadien heilen kann.

Bei der Früherkennung nimmt der sogenannte Pap-Test, der nach seinem Erfinder, dem Arzt George Papanicolaou (1883 – 1962) benannt ist, eine besondere Rolle ein. Dabei untersucht der Arzt die äußeren und inneren Geschlechtsorgane und entnimmt sowohl vom Muttermund als auch aus dem Gebärmutterhalskanal mit einem Bürstchen einen Zellabstrich. Diese Abstriche werden dann mikroskopisch untersucht und entsprechend beurteilt. Ein abnormer Abstrichbefund bedeutet nur in den seltensten Fällen, dass eine Krebsvorstufe oder gar Krebs vorliegt. In Deutschland erfolgt die Beurteilung nach der Münchener Nomenklatur II, die von der Deutschen Gesellschaft für Zytologie 1989 festgelegt wurde. Dabei wird unterschieden:

- Pap I bedeutet unauffälliger Befund, Routinekontrolle in einem Jahr.
- Pap II bedeutet, dass vereinzelt abnorme und entzündliche, aber nicht schwerwiegend veränderte Zellen vorliegen. Sind die Veränderungen ausgeprägter, kann eine Entzündungsbehandlung oder hormonelle Behandlung sinnvoll sein. Der Zusatz „k“ oder „w“ sagt aus, dass der Abstrich nicht beurteilbar ist und kurzfristig kontrolliert oder wiederholt werden muss.
- Pap III bedeutet schwerere Zellveränderungen, die aber eine Unterscheidung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen, so dass auch ein Karzinom nicht sicher auszuschließen ist. Je nach Befund wird der Abstrich kurzfristig kontrolliert oder eine Untersuchung des Gebärmutterhalses unter Verwendung einer Lupe vergrößert (Kolposkopie) mit feingeweblicher Abklärung (Biopsie) durchgeführt. Bei Pap III D liegen leichte bis mäßiggradige Veränderungen vor (Dysplasien), die einer CIN 1 oder 2 entsprechen können.

Unter einer CIN (Zervikale intraepitheliale Neoplasie) versteht man Zellveränderungen am Gebärmutterhals, die als Vorstufe des Zervixkarzinoms gelten. Hier folgen zunächst Abstrichkontrollen und Kolposkopie alle drei Monate, bei fehlender Rückbildung nach einem Jahr die Abklärung durch Gewebeeentnahme. Zusätzlich kann ein HPV-Test zur Differentialdiagnose durchgeführt werden. Dieser wird dann auch von den Krankenkassen bezahlt.

- Pap IVa bedeutet hochgradige Zellveränderungen mit Verdacht auf eine schwere Dysplasie, bei Pap IVb sind auch ein Carcinoma in situ (Karzinom, das noch nicht invasiv wächst) oder ein invasives Karzinom nicht auszuschließen. Beide Befunde erfordern Abstrichkontrolle, Kolposkopie und feingewebliche Abklärung.
- Bei Pap V sind Zellen eines invasiven Karzinoms nachweisbar. Auch hier ist die feingewebliche Sicherung erforderlich.

Überall dort, wo diese Abstrichuntersuchung als Reihenuntersuchung eingeführt wurde, ist die Zahl der Erkrankungen an Zervixkarzinom sehr stark zurückgegangen, je nach Organisation und Qualität des Programms um bis zu 80 % (IARC 2005).

In Deutschland ist der Pap-Test seit 1971 Teil des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms. Frauen ab dem Alter von 20 können ihn einmal jährlich kostenlos durchführen lassen.

HPV-Test zur Früherkennung ?

Eine Infektion mit den häufigsten HP-Viren ist mit einem Test nachweisbar. Der Test erkennt Erbmateriale der Viren. Da sich nach aktuellem Wissensstand kein Gebärmutterhalskrebs ohne eine HPV-Infektion entwickelt, könnte ein HPV-Test dazu beitragen, das individuelle Erkrankungsrisiko besser einzuschätzen. Ist bei einer Frau keine HPV-Infektion nachzuweisen, besteht ein sehr geringes Risiko, in den nächsten fünf Jahren zu erkranken (Kjaer S. et al. 2006, Dillner 2008). Liegt eine HPV-Infektion vor und bleibt diese länger als ein Jahr bestehen, ist das Risiko höher. Im Falle eines doppelt positiven Ergebnisses folgen engmaschige Kontrollen. Vor allem bei jungen Frauen ist eine HPV-Infektion sehr häufig, verschwindet allerdings normalerweise von selbst wieder. Ein Test bei Frauen unter 30 Jahren erscheint nicht sinnvoll, da zu viele vorübergehende Infektionen gefunden würden, die kein Erkrankungsrisiko darstellen und nur zu einer unnötigen Beunruhigung führen. Ab einem Alter von 30 Jahren wird der Test jedoch in Kombination mit dem Pap-Abstrich zur Abschätzung des individuellen Erkrankungsrisikos empfohlen. Der HPV-Test ist derzeit nicht Bestandteil der Krebsfrüherkennungsuntersuchung. Er wird jedoch zur Abklärung von unklaren bzw. anhaltenden geringgradigen zytologischen Veränderungen sowie zur Kontrolle nach erfolgter Therapie von Krebsvorstufen oder eines Zervixkarzinoms und innerhalb klinischwissenschaftlicher Studien eingesetzt.



Vorbeugende Impfung gegen Humane Papillomviren

Bisher wurden zwei Impfstoffe gegen HPV entwickelt, die vor einer Infektion mit den zwei häufigsten Krebs verursachenden HPV-Typen (HPV-16 und 18) schützen sollen. Beide Impfstoffe bestehen aus virusähnlichen Partikeln, die gentechnisch hergestellt werden. Sie entsprechen den Eiweißstoffen, aus denen die Virushülle besteht, enthalten aber keine Erbinformation der Viren. Die Impfstoffe können daher keine Infektion bzw. Folgeerkrankungen auslösen. Die zur Prüfung der Impfstoffe durchgeführten Studien schlossen rund 50.000 Mädchen und Frauen ein. Im Rahmen der Studien verhinderten die Impfstoffe anhaltende Infektionen mit HPV-16 und HPV-18 zu 90 bis 100 %. Durch diese Viren verursachte Krebsvorstufen traten in der bisherigen Nachbeobachtungszeit von sechseinhalb Jahren im Falle des Zweifachimpfstoffes und mehr als fünf Jahren bei dem Vierfachimpfstoff in 90 - 100% nicht auf. Wie lange der Impfschutz über

diesen Zeitraum hinaus anhält, muss weiter untersucht werden. Der Vierfachimpfstoff verhinderte zudem zuverlässig die Entstehung von (gutartigen) genitalen Warzen (Feigwarzen, fachsprachlich spitze Kondylome, *Condylomata accuminata*) durch HPV-6 und 11, da der Impfstoff auch vor diesen beiden Virentypen schützt, die 90 % aller Fälle von genitalen Warzen verursachen (Harper et al 2006, Koutsky et al 2005, Mao et al 2006, Saslow et al 2007, Sattler et al 2005, Villa et al 2005, Villa et al 2006). Beide Impfstoffe waren in den Studien sehr gut verträglich. Die häufigste Nebenwirkung war eine lokale Reaktion in Form einer Rötung und leichten Erwärmung an der Einstichstelle. Bei einer von zehn geimpften Frauen wurde eine vorübergehende Temperaturerhöhung beobachtet. Im weiteren Verlauf von fünf Jahren Nachbeobachtung wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit gesundheitlicher Störungen zwischen Geimpften und Nichtgeimpften festgestellt.



Anmerkung zur Diskussion Todesfälle nach der HPV-Impfung: Die vielfach in den Medien diskutierten Todesfälle in Österreich und Deutschland, die bei zwei Mädchen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung auftraten, sind von den zuständigen Behörden (in Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut PEI, in Österreich: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit AGES) eingehend untersucht und dokumentiert worden. Laut PEI fanden sich keine Anhaltspunkte für einen ursächlichen Zusammenhang des Todes mit der vorausgegangenen Impfung. Als Todesursache wird von einem „plötzlichen ungeklärten Tod“ ausgegangen. 2006 gab es in Deutschland in der Altersgruppe der 15-20-jährigen 58 Todesfälle unklarer Ursache. Darunter 22 weibliche Personen; die Gesamtzahl weiblicher Personen in dieser Altersgruppe war 2.32 Millionen. Bei 2.1 Millionen Impfdosen (ca. 700.000 Geimpften) müsste es rein statistisch 5-7 Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang geben. Weitere Informationen

erhalten sie auf der Website des Paul-Ehrlich-Instituts (www.pei.de) und von ZERVITA (<http://www.zervita.de>, (Aktuelle Meldung)). Informationen zu den ebenfalls über die Medien verbreiteten Fällen von ernsthaften Nebenwirkungen nach der HPV-Impfung, wie Nervenentzündungen und Lähmungserscheinungen, die typisch für das so genannte Guillain-Barré-Syndrom (GBS) sind, erhalten Sie beim Paul-Ehrlich-Institut oder beim Center for Disease Control (CDC <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/HPV-/downloads/HPV-gardasil-gbs.pdf>). Nach bisherigem Kenntnisstand konnte kein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms und der Verabreichung des Impfstoffes festgestellt werden. Statistisch erkranken 1 – 2 von 100.000 Menschen in der 2. Lebensdekade an dieser Erkrankung, so dass damit gerechnet werden muss, dass Erkrankungen wie z. B. das Guillain-Barré-Syndrom in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung einer Impfung auftreten.

Mädchen sollten am besten vor dem ersten sexuellen Kontakt geimpft werden, denn der Impfschutz ist nur dann sicher wirksam, wenn noch keine Infektion mit den HPV-Impftypen stattgefunden hat. Für einen optimalen Impfschutz sind drei Injektionen des Impfstoffs in den Oberarm innerhalb von 6 Monaten erforderlich. Dies kann durch den Hausarzt, den Kinderarzt oder Frauenarzt geschehen. Ein HPV-Test vor der Impfung wird nicht empfohlen. Bei sexuell aktiven jungen Frauen sind HPV-Infektionen sehr häufig und überwiegend nur kurz andauernd, so dass sich der „Infektionsstatus“ von heute auf morgen ändern kann (Saslow et al. 2007). Darüber hinaus weist der HPV-Test nur die Virus-DNA, nicht aber die Antikörper nach, was bedeutet, dass unter Umständen trotz negativem HPV-Testergebnis Antikörper einer früher durchgemachten Infektion vorhanden sind. Im Umkehrschluss bedeutet ein positives Testergebnis nicht unbedingt ein Ausschlusskriterium für die Impfung. Die Antikörperbildung nach natürlicher Infektion geschieht zum einen nur lokal (Schleimhaut des Gebärmutterhalses), zum anderen fällt der Antikörpertiter nach natürlicher Infektion sehr viel niedriger aus als nach der Impfung. Zusammengefasst bedeutet dies, dass eine HPV-Impfung im Alter von 12 – 17 Jahren unabhängig vom HPV-Testergebnis empfohlen wird.

Die ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) hat Ende März 2007 die Empfehlung für eine generelle Impfung aller Mädchen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren (bis zum 18. Geburtstag) gegen Humane Papillomviren (Typen 16, 18) ausgesprochen (Robert Koch-Institut 2007). Die STIKO bewertet Nutzen und Risiken von Impfstoffen und erteilt je nach Sachlage bundesweit Empfehlungen für deren Einsatz. Die

Impfempfehlung für diese Zielgruppe beruht zum Einen auf den Ergebnissen der Studien zu den Impfstoffen, zum Anderen auf Daten zum Sexualverhalten von Mädchen und jungen Frauen in Deutschland (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2006). Da die meisten Mädchen über 18 bereits sexuelle Kontakte haben und schon infiziert sein könnten, wurde die obere Altersgrenze für die generelle Impfempfehlung hier gesetzt. Die Impfung soll die Entstehung von durch Infektion mit HPV-16 und 18 ausgelöstem Gebärmutterhalskrebs verhindern, die für 70 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind. Sie kann die Pap-Abstrichuntersuchung (Pap-Test) aber nicht



ersetzen, denn etwa 30 % der Zervixkarzinome werden durch andere HPV-Typen als 16 und 18 verursacht, gegen die die im Jahr 2009 verfügbaren Impfstoffe nicht wirksam sind. Eine regelmäßige Teilnahme an den Früherkennungsuntersuchungen ist also ab dem Alter von 20 Jahren auch für geimpfte Frauen erforderlich.

Kostenerstattung

Die gesetzlichen Krankenkassen erstatten die Kosten für die HPV-Impfung von Mädchen und jungen Frauen zwischen 12 und 17 Jahren, einige auch außerhalb dieser Altersgrenzen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) der Ärzte und Krankenkassen hat im Juni 2007 die Aufnahme der HPV-Impfung in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen beschlossen.

Die Impfung ist mit Wirkung vom 1. Juli 2007 in die Richtlinie über Schutzimpfungen aufgenommen worden, die den Anspruch auf Schutzimpfungen für gesetzlich Versicherte gemäß § 92 SGB V regelt. Bei privaten Krankenversicherungen ist entscheidend, ob und welche Schutzimpfungen der jeweilige Vertrag einschließt. In der Regel werden die Kosten für die von der Ständigen Impfkommission am RKI empfohlenen Impfungen übernommen.

Und die Jungs?

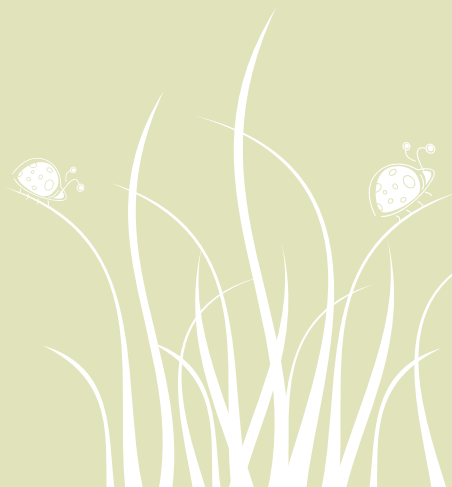
Derzeit wird die Impfung für Jungen nicht empfohlen und ist für junge Männer nicht zugelassen. In Studien wird untersucht, ob sie ebenfalls von einer Impfung profitieren und so auch vor den möglichen Folgeerkrankungen einer HPV-Infektion wie Peniskarzinom und Karzinom am After (Analkarzinom) geschützt werden können. Sicher ist, dass auch bei Jungen die Impfung zu einer starken Immunantwort mit Anstieg des Antikörpertiters führt. Da junge Männer die potenziellen Überträger der HP-Viren sind, und auch im Hinblick auf eine vollständige Durchimpfungsrate könnte die Impfung für alle sexuell aktiven Personen sinnvoll sein.

Wo bekomme ich weitere Informationen ?

Weitere Informationen erhalten Sie bei der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (www.krebsgesellschaft.de) und der Projektgruppe ZERVITA (www.zervita.de und www.zervita-girl.de). Individuelle Fragen beantworten die kostenfreie Telefonhotline (0800 4203040 täglich von 8 bis 20 Uhr) sowie der E-Mail-Service des Krebsinformationdienstes (krebsinformationsdienst@dkfz.de).

Zusätzliche Informationen sind auf den folgenden Seiten erhältlich:

- European Medicines Agency (www.emea.europa.eu)
- Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de)
- Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov)
- Robert Koch Institut (www.rki.de)
- Projektgruppe ZERVITA (www.zervita.de, www.zervita-girl.de)





Glossar

Abstrichuntersuchung

Siehe Pap-Test

Adenokarzinom

Bösartiger Tumor, der aus Drüsenzellen hervorgegangen ist; feingewebliche Beschreibung.

Antikörper

Eiweißstoffe (protein) die natürlicherweise als Immunantwort gebildet werden, um eingedrungene Fremdkörper (Antigene) abzuwehren.

Auffrischimpfung

Da der Impfschutz bei einigen Impfungen nach einer gewissen Zeit nachlässt, muss er durch erneute Verabreichung einer Dosis wieder aufgefrischt werden (Booster).

Basalmembran

Zellschicht, die Oberflächen oder Hohlräume bedeckende Zellschichten (Oberflächenepithel) „nach unten“ gegenüber dem Bindegewebe und den Gefäßen abgrenzt.

Biopsie

Fachbegriff für die Entnahme und Untersuchung von Material (meist Gewebe) aus einem lebenden Organismus.

Booster

Engl.: Verstärkung, siehe Auffrischimpfung

Carcinoma in situ

Vorstufe eines Karzinoms; schwere Zellveränderungen, aber noch nicht invasiv, d. h. nicht die Basalmembran überschreitend.

Chlamydien

Bakterien, die beim Menschen insbesondere Erkrankungen der Schleimhäute im Augen-, Atemwegs- und Genitalbereich auslösen mit teilweise schwerwiegenden Folgen wie Erblindung oder Unfruchtbarkeit.

CIN

Zervikale intraepitheliale Neoplasie; Zellveränderungen (Dysplasien) am Gebärmutterhals, die als Vorstufe des Zervixkarzinoms (Präkanzerose) gelten; Einteilung in drei Gruppen: CIN 1 = leichte Dysplasie, CIN 2 = mittelschwere Dysplasie, CIN 3 = schwere Dysplasie/ Carcinoma in situ.

Differenzialkoloskopie

Lupenuntersuchung der sichtbaren Anteile des Gebärmutterhalses (Koloskopie) mit gezielter Entnahme von Gewebeproben aus allen verdächtig erscheinenden Bereichen.

Ektozervix, ektozervikal

Äußere Anteile des Gebärmutterhalses, außerhalb des Gebärmutterhalskanals, mit der Koloskopie gut beurteilbar.

Endozervix, endozervikal

Innere Anteile der Zervix, im Gebärmutterhalskanal gelegen; mit der Koloskopie nicht oder kaum beurteilbar.

Herpes simplex 2 (HSV-2)

DNA-Virus, zur Gruppe der Herpesviren gehörig. Kann Krankheiten bei Menschen und Wirbeltieren verursachen. HSV-2 ist Verursacher von Genitalherpes. HSV-1 kann dagegen Lippenbläschen oder Genitalherpes verursachen.

HPV-Test

Test zum Nachweis von Humanen Papillomviren (HPV) im Zervixabstrich. Der meist verwendete Hybrid-Capture-II-Test (HC II-Test) kann Hochrisiko-HPV-Typen (HR-HPV) von Niedrigrisiko-HPV-Typen (LR-HPV) unterscheiden, aber nicht einzelne Virustypen identifizieren.

Humane Papillomviren (HPV)

Gruppe von DNA-Viren, die Zellen der Haut und verschiedener Schleimhäute befallen und diese zu unkontrolliertem Wachstum treiben können; über 100 Typen sind bekannt; sogenannte Niedrigrisiko-Typen verursachen vorwiegend harmlose Genitalwarzen, Hochrisiko-Typen können bei anhaltender Infektion Gebärmutterhalskrebs auslösen.

Invasives Karzinom

Karzinom, das invasiv wächst, d. h. die Basalmembran durchbrochen hat und in tiefer liegendes Gewebe eindringt.

Karzinom

Bösartiger Tumor, der von Deckgeweben (Epithelien), d. h. Haut, Schleimhaut oder Drüsengewebe, ausgeht. Karzinome werden nach dem Erscheinungsbild der Zellen und der Herkunft weiter unterschieden (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom etc.).

Kolposkop

Speziell für gynäkologische Untersuchungen entwickeltes Untersuchungsmikroskop zur Beurteilung der Scheide und des äußeren Muttermundes mit sechs- bis vierzigfacher Vergrößerung.

Kolposkopie

Untersuchung der Scheidenschleimhaut (griech.: Scheide = Kolpos) und äußerem Muttermund mit dem Kolposkop.

Konisation

Operativer Eingriff am Gebärmutterhals; Ausschneidung eines Gewebekegels, der einen Teil der Portio und des Zervikalkanals umfasst.

Krebsfrüherkennung

Krebs-Früherkennungsuntersuchungen, oft umgangssprachlich auch Krebsvorsorge-Untersuchungen genannt, haben zum Ziel, Krebsvorstufen oder eine Krebserkrankung in einem frühen Stadium zu erkennen und zu behandeln. Dadurch sollen die Chancen auf eine Heilung vergrößert werden.

Kryotherapie

Vereisungstherapie, Kältetherapie; an der Zervix: Vereisung eines verdächtigen Bezirks mit Hilfe einer auf den Gefrierpunkt herunter gekühlten kleinen Metallplatte.

Papillome

Durch Humane Papillomviren verursachte gutartige Wucherungen der Haut und Schleimhaut („Warzen“).

Pap-Test

Zellabstrich vom Muttermund (Portio) und aus dem Gebärmutterhalskanal (Zervikalkanal) im Rahmen der Früherkennung, der mikroskopisch auf Zellveränderungen untersucht wird, die auf Krebsvorstufen hinweisen können. Der Name geht zurück auf den Anatomen George Papanicolaou, der die Methode bereits in den 1940er Jahren in den USA entwickelt hat.

Plattenepithel

Gewebezellart, die aus einer oder mehreren Zellschichten besteht und äußere und innere Körperoberflächen bedeckt. Ein Plattenepithel verhornt an der äußeren Haut, nicht aber an den Schleimhäuten. Die Bezeichnung rührt von der abgeflachten Form der Deckzellen.

Plattenepithelkarzinom

Bösartiger Tumor, der aus Zellen des Plattenepithels entstanden ist. Feingewebliche (histologische) Beschreibung.

Portio vaginalis

Muttermund, der sich in die Scheide öffnende Teil des Gebärmutterhalses (Zervix uteri); im Bereich der Portio liegt die Grenze zwischen dem Plattenepithel der Vagina und dem Drüsenepithel des Zervikalkanals (Transformationszone).

Präkanzerose

Krebsvorstufe, fortgeschrittene Zellveränderung

Transformationszone

Bereich der Portio vaginalis, in dem das Plattenepithel der Portio und das Zylinderepithel des Zervikalkanals aufeinandertreffen und ineinander übergehen. Typischer Entstehungsort von Krebsvorstufen der Zervix.

Zervikalkanal

Gebärmutterhalskanal

Zervix uteri, Zervix

Gebärmutterhals

Zervixkarzinom

Gebärmutterhalskrebs

Zylinderepithel

Schleimhauttyp im Zervikalkanal mit hoch aufgebauten (zylinderförmigen), Schleim bildenden Zellen.



Literatur

URSACHEN DES ZERVIXKARZINOMS

Appleby P et al (2006) Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalyses of individual data on 13.541 women with carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 118 (6): 1481-95 PubMed

Berrington de Gonzalez A et al (2007) Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix : Collaborative reanalysis of individual data on 8.097 women with squamous cell carcinoma and 1.374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 120 (4): 885-91 PubMed

Bosch FX et al (2003) Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31:3-13 PubMed

Brown DR et al (2005) A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 191:182-192 PubMed

Castellsague X et al (2003) The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex* 45 (3): 345-53 PubMed

Cogliano V et al (2005) Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* Vol 6 (4): 204 PubMed

De Villiers EM et al (2004) Classification of Papillomaviruses. *Virology* 324: 17-27 PubMed

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale. Stand: 2008 <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II-na/015-027.htm>

Dillner J, et al (2008) Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337

Duerr A et al (2006) Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis* 42 (6): 855-61 PubMed

Dunne EF et al (2007) Prevalence of HPV-Infection Among Females in the United States. *JAMA* 297 (8): 813-9 PubMed

Evander M et al (1995) Human papillomavirus infections is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 171:1026-1030 PubMed

Gillison M (2004) Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 31: 744-754 PubMed

IARC (2005) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90 Human Papillomaviruses. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol90-names.php>

Kagawa R et al (2006) Histological features of human papilloma virus 16 and its association with the development and progression of anal squamous cell carcinoma. *Surg Today* 36 (10): 885-91 PubMed

Lehtovirta P et al (2006) Prevalence and risk factors of squamous intraepithelial lesions of the cervix among HIV-infected women – a long term follow-up study in a low-prevalence population. *Int J STD AIDS* 17(12):831-4 PubMed

Munoz N et al (2002) Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet* Vol 359 (9312): 1093-1101 PubMed

Munoz N et al (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518-527 PubMed

Munoz N et al (2004) Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 111: 278-285 PubMed

Palefsky J (2006) Chapter 5 HPV-Infections and HPV-associated neoplasia in immunocompromised women. *Int J Gynaecol Obstet* 94 Suppl 1: 56-64 PubMed

Riethdorf S et al (2004) p16INK4A expression as biomarker for HPV-16- related vulvar neoplasias. *Hum Pathol* 35(12): 1477-83

Riva E et al (2007) Markers of human papillomavirus and their correlation with cervical dysplasia in human immunodeficiency virus-positive women. *Clin Mikrobiol Infect* 13 (1): 94-7 PubMed

Schiffman M et al (2003) Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31: 14-9 PubMed

Senba M et al (2006) The prevalence of human papillomavirus genotypes in penile cancers from northern Thailand. *J Med Virol* 78 (10): 1341-6

Tran N et al (2007) Role of human papillomavirus in the etiology of head and neck cancer. *Head Neck* 29 (1): 64-70 PubMed

UICC (2006) Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16.563 women with cervical carcinoma and 33.542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 119:1008-24 PubMed

Vaccarella S et al (2006a) Sexual behaviour, condom use and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (2):326-33 PubMed

Vaccarella S et al (2006b) Reproductive Factors, Oral contraceptive Use, and Human Papillomavirus Infection: Pooled Analysis of the IARC HPV-Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (11):2148-2153 PubMed

Van Howe RS (2007) Human papillomavirus and circumcision: a meta-analysis. *J Infect* 54 (5): 490-6 PubMed

Varnai AD et al (2006) HPV-in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV-analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. *Int J Colorectal Dis* 21 (2): 135-42 PubMed

Winer RL et al (2003) Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 157 (3): 218-26 PubMed

Winer RL et al (2006) Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med* 354(25):2645-54 PubMed

Weaver BA (2006) Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *J Am Osteopath Assoc* 106 (3 Suppl 1): 2-8 PubMed

Wiley D et al (2006) Human Papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv* 61 (6 Suppl 1):3-14 PubMed

Zereu M et al (2007) Herpes simplex virus type 2 and Chlamydia trichomatis in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 105(1):172-5 PubMed

Zur Hausen H (2006) Infections causing Human Cancer. Wiley-VCH Verlag, 1. Auflage

FRÜHERKENNUNG UND BEHANDLUNG VON VORSTUFEN DES ZERVIXKARZINOMS

Becker N (2003) Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 129: 691-702 PubMed

Becker N et al (2006) Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung. *Der Onkologe* 12 (11): 1136-1145 <http://www.springerlink.com/content/427523146794v116/>

CDC Fact Sheet (2005) Genital HPV-Infection. <http://www.cdc.gov/std/HPV-/STDFact-HPV-.htm>

Costa SD, Kaufmann M, Scharl A (Hrsg) (2006) Die Gynäkologie, 2. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg

Cox JT (1999) Management of intraepithelial neoplasia. *Lancet* 359 (9156): 857-9 PubMed

Cuzick J et al (2006) Overview of the European and North American studies on HPV-testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 119 (5): 1095-101 PubMed

Davey E et al (2006) Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 367 (9505): 122-32 PubMed

Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008) Interdisziplinäre S-2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. http://www.krebsgesellschaft.de/download/ebm-leitlinie_zervixkarzinom.pdf

European Code against Cancer. http://www.cancercode.org/code_09.htm

European Cervical Cancer Association: Cervical Cancer: Screening in Europe (Factsheet 4, 3/2006)

Früherkennung der Karzinome von Zervix, Endometrium, Vulva und Vagina. <http://www.xn--uni-dsseldorf-0ob.de/WWW/AWMF/II-na/032-040.htm>

Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften zum Fragenkatalog mit dem Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ (Stand 2004) www.gmds.de/publikationen/8_Gemeinsame_stell_zervixkarzinom_2004.pdf

Hoyer H et al (2005) Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV-and cytology testing in primary screening setting. *Int J Cancer* 116 (1): 136-143 PubMed

IARC Handbooks of Cancer Prevention (2005) Cervix Cancer Screening. <http://www.iarc.fr/IARCPress/general/prev.pdf>

Kjaer, S., et al (2006) The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Research* 66 (21) Nov. 1, 10630-10636

Kommission Qualitätssicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (2003) Guideline zum Vorgehen bei suspektem und positivem zytologischem Abstrich der Cervix uteri, Schweizerische Ärztezeitung 64 (3): 82-92. http://www.aixcyto.de/Literatur/guidelines_2003-03-1393.pdf

Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. und das RKI. Saarbrücken, 2008. http://www.rki.de/clin_091/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2008.pdf

Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms. Deutsches Ärzteblatt 91 (6): A-365-368 <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Zervixpdf.pdf>

Martin-Hirsch PL et al (2000) Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev (2): CD001318 PubMed

McCroly DC et al (1999) Evaluation of cervical cytology. AHCPR Publication No 99-E010

Moscicki AB et al (2006) Chapter 5: Updating the natural history of HPV-and anogenital cancer. Vaccine 24 S3: S 42- 51 PubMed

Moscicki AB et al (2004) Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. Lancet 364 (9446): 1678-83 PubMed

Nanda K et al (2000) Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med 132 (10): 810-9 PubMed

Saslow D et al (2007) American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 57 (1): 7-28 PubMed

Smith MC et al (2006) A long-term study of women with normal colposcopy after referral with low-grade cytological abnormalities. BJOC 113 (11): 1321-8 PubMed

Stellungnahme zur Früherkennung der Karzinome von Zervix, Endometrium, Vulva und Vagina. AWMF-Leitlinie (Stand 2008). <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II-na/032-040.htm>

Stoler MH et al (2001) Atypical Squamous Cells on Undetermined Significance-Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA 285: 1500-1505 PubMed

Van Ballegooijen M et al (2000) Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. Eur J Cancer 36: 2177-2188 PubMed

Walboomers JM et al (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of cervical cancer worldwide. J Pathol 189 (1): 12-9 PubMed

VORBEUGENDE IMPFUNG GEGEN HPV

Ault KA et al (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 (9576):1861-8 PubMed

Block SL et al (2006) Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics 118 (5): 2135-2145 PubMed

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2006) Jugendsexualität. Repräsentative

Wiederholungsbefragung von 14- bis 17-Jährigen und ihren Eltern. <http://www.sexualaufklaerung.de/cgi-sub/fetch.php?id=473>

European Cervical Cancer Association (ECCA) (7/2006) Cervical cancer: vaccination against HPV-infection <http://213.162.24.157/webECCA/en/page.jsp?currentBlocId=2&nodeId=256&pays=GB&reader=9>

European Medicines Agency. Produktinformation Cervarix deutsch. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-de.pdf>

European Medicines Agency. Produktinformation Gardasil deutsch. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-de.pdf>

European Public Assessment Report Cervarix <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-de1.pdf>

European Public Assessment Report Gardasil <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306de1.pdf>

Garland SM et al (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. NEJM 356(19):1928-43 Pubmed

Gross G (2006) HPV-Vakzine: Wer sollte wann, wo und wie geimpft werden? Deutsches Ärzteblatt 103, 15.12.2006 <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=53861>

Harper D et al (2006) 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 Vol 367 (9518): 1247-55 PubMed DOI

Hildesheim A et al for the Costa Rican HPV-Vaccine Trial Group (2007) Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection: A Randomized Trial. *JAMA* 298(7):743-753 PubMed

Hoyer H et al (2005) Cumulative 5-year diagnoses of CIN 2, CIN 3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV-and cytology testing in primary screening setting. *Int J Cancer* 116: 136-143 PubMed

Koutsky L et al (2005) Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine (Gardasil™) Reduces cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2/3 Risk Abstract IDSA San Francisco

Koutsky L et al (2006) Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV-vaccine trials. *Vaccine* 24 S3:114-121 PubMed

Lowy DR, Schiller JT (2006) Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J. Clin Invest* 116: 1167-73 PubMed

Mao C et al (2006) Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 107 (1): 18-27 PubMed

Olsson SE et al (2007) 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* 25:4931-39 PubMed

Paavonen J et al (2007) Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 369:2161-70 PubMed

Poland GA et al (2005) Immunogenicity and Reactogenicity of a Novel Vaccine for Human Papillomavirus 16: A 2-Year Randomized Controlled Clinical trial. *Mayo Clin Proc* 80(5):601-10 PubMed

Rambout L et al (2007) Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in Women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 177(5):469-79 PubMed

Robert Koch Institut (2007) Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologische Bulletin* 12: 97-103. http://www.rki.de/chn_048/nn_196658/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/12_07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/12_07.pdf

Saslow D et al (2007) American Cancer Society Guideline for HPV-vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 57: 7-28 PubMed

Sattler C et al (2005) Efficacy of a prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) (L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine for Prevention of Cervical Dysplasia and External Genital Lesions (EGL). 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract

The Future II Group (2007) Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 356:1915-27 PubMed

Villa LL et al (2005) Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 6: 271-8 PubMed

Villa LL et al (2006) High sustained efficacy of a prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) (L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine through 5 years of follow up. *Br J Cancer* 95 (11): 1459-66 PubMed

Winer RL et al (2003) Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 157 (3): 218-226 PubMed



Eine Initiative von:

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

TiergartenTower
Straße des 17. Juni 106 – 108
10623 Berlin
www.krebsgesellschaft.de

Krebsverband Baden-Württemberg e. V.

Adalbert-Stifter-Straße 105
70437 Stuttgart
www.krebsverband-bw.de

In Zusammenarbeit mit:

Projektgruppe Zervita GbR

c/o Institut für Frauengesundheit Baden-Württemberg
Bereich Zervixkarzinom Prävention
Elfriede-Aulhorn-Straße 6
72076 Tübingen
www.zervita.de

Mit freundlicher Unterstützung von:

