

Das Original dieses Artikels wurde am 8.12.2017 in der Zeitschrift *Ars medici* abgedruckt mit freundlicher Genehmigung der Redaktion.

Die HPV-Impfung ist wirksam und sicher

Aktueller Stand zur Wirksamkeit und Sicherheit der verfügbaren Impfstoffe

Die Erfahrungen über die letzten zehn Jahre zeigen eindrücklich, dass die verfügbaren HPV-Impfstoffe sehr wirksam und sicher sind. Dank des Einsatzes des nonavalenten Impfstoffs wird es möglich sein, zukünftig einen grösseren Anteil der HPV-assoziierten Krankheiten zu verhindern als bis anhin. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen HPV-Impfstoffe unter Berücksichtigung der durch HPV verursachten Krankheitslast.

Anne Spaar¹, Ulrich Heininger², Susanne Stronski Huwiler^{3,4}, Virginie Masserey Spicher¹

Infektionen mit humanpathogenen Papillomaviren (HPV) sind die häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten. Die annähernd 100 verschiedenen bekannten HPV-Typen werden in onkogene und nicht onkogene Typen unterschieden. Bei den durch HPV verursachten Krebskrankheiten spielt besonders der HPV-Typ 16 eine Rolle. Während sich der Grossteil der Bevölkerung im Laufe des Lebens mit diversen HPV-Typen infiziert, sind die meisten dieser Infektionen transient, bei einem Teil der Personen kann die Infektion aber fortbestehen und zu Zellveränderungen im Zielorgan führen. Verschiedene Krebskrankheiten im Anogenitalbereich, aber auch im Hals-Rachen-Raum können durch diese persistierenden HPV-Infektionen verursacht werden. Je nach Tumorart variiert jedoch der Anteil der Erkrankungen, der auf eine HPV-Infektion zurückzuführen ist. Gewisse Gruppen, wie Personen mit Immunschwäche und Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), haben ein erhöhtes Risiko für eine Infektion und nachfolgende Krankheitsmanifestationen. Seit 2007 wird eine Impfung gegen HPV vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) und von der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) empfohlen, am Anfang nur für Mädchen und Frauen, seit 2015 ebenfalls für Jungen und Männer (*Kasten 1*) (1, 2). Zunächst gab es zwei Impfstoffe, wobei der eine (Cervarix[®]) die onkogenen HPV-Typen 16 und 18 abdeckte, der andere (Gardasil[®]) zusätzlich die HPV-Typen 11 und 6, welche vor allem Genitalwarzen auslösen können. Seit einigen Jahren existiert ein neuer Impfstoff, der vor fünf weiteren krebsauslösenden HPV-Typen schützt:

HPV-31, -33, -45, -52, -58 (Gardasil 9[®]; s. *Kasten 2*). Dieser nonavalente Impfstoff wird voraussichtlich im Lauf des Jahres 2018 in der Schweiz erhältlich sein. Die zuständigen Behörden und Gremien bereiten derzeit die nötigen Grundlagen für seine Nutzung in der Schweiz vor.

KRANKHEITSLAST HPV-ASSOZIIERTER ERKRANKUNGEN

Das Zervixkarzinom und die zugehörigen Krebsvorstufen werden zu einem besonders grossen Anteil durch HPV ausgelöst und machen auch bei der Krankheitslast HPV-bedingter Tumoren den grössten Anteil aus: Das Zervixkarzinom ist eines der häufigsten Karzinome bei Frauen weltweit und annähernd zu 100 Prozent HPV-assoziiert. In der Schweiz ist es das fünft-häufigste Karzinom bei Frauen zwischen 20 und 49 Jahren. Hartwig et al. analysierten die jährlichen Inzidenzraten HPV-assoziiierter Erkrankungen in Europa (31 ausgewählte Länder), die jeweils beteiligten HPV-Typen sowie die jeweils mit dem

Merksätze:

- Die verfügbaren HPV-Impfstoffe sind sehr wirksam und sicher.
- Insbesondere konnte auch kein kausaler Zusammenhang für das Auslösen eines Guillain-Barré-Syndroms gefunden werden.
- Bei ausreichender Durchimpfungsrate profitieren auch nicht Geimpfte mittels Herdenschutz.
- Eine frühzeitige Impfung ist wichtig, um das volle Wirksamkeitspotenzial der Impfstoffe zu nutzen.
- Das Zervixkarzinomscreening bleibt weiterhin wichtig.
- Mit zunehmender Durchimpfung und dem Heranwachsen der geimpften Altersgruppen wird über Adaptationen des Screenings nachzudenken sein.

1. Abteilung Übertragbare Krankheiten, Bundesamt für Gesundheit, Bern
2. Pädiatrische Infektiologie/Vakzinologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel
3. Kinderklinik Inselspital Bern
4. Abteilung Pädiatrie, Spital Riggisberg

Kasten 1:

Empfehlungen zur HPV-Impfung gemäss Schweizer Impfplan 2017

Basisimpfung

- Mädchen 11–14 Jahre (vor dem 15. Geburtstag): 2 Impfdosen – 0 und 6 Monate

Nachholimpfung

- ungeimpfte junge Frauen 15–19 Jahre (vor dem 20. Geburtstag): 3 Impfdosen – 0, 1/2 und 6 Monate

Ergänzende Impfung (individuelle ärztliche Entscheidung)

- ungeimpfte Frauen 20–26 Jahre: 3 Impfdosen – 0, 1/2 und 6 Monate
- Jungen 11–14 Jahre (vor dem 15. Geburtstag): 2 Impfdosen – 0 und 6 Monate
- Jungen/Männer 15–26 Jahre: 3 Impfdosen – 0, 1/2 und 6 Monate

Für Personen mit Immunschwäche gilt das 3-Dosen-Schema.

quadrivalenten beziehungsweise nonavalenten Impfstoff ver-hinderbaren Fraktionen (3). Neben der Zervix sind Anus und Vagina die Krebslokalisationen mit dem grössten durch HPV ausgelösten Anteil (87,1% respektive 70,1%, *Tabelle*). Bei den anderen Lokalisationen sind weniger als 30 Prozent der Krankheiten HPV-assoziiert. Bei allen Krebsarten sind 70 bis 90 Prozent der HPV-assoziierten Fälle durch HPV-Typen verursacht, die im quadrivalenten beziehungsweise nonavalenten Impfstoff enthalten sind. Gemäss diesen europäischen Daten sind Männer mit ungefähr 10 000 jährlichen Neuerkrankungen zu 19 Prozent und Frauen mit 44 000 Fällen zu 81 Prozent aller HPV-assoziierten Malignome betroffen. Dazu kommen die hohe Zahl an Genitalwarzen, von denen beide Geschlechter gleich betroffen sind, sowie die Krebsvorstufen (*Tabelle*). Je nach Untersuchung und zugrunde liegenden Quellen (Region, Alter) variieren der auf HPV zurückzuführende Anteil der Krankheitslast und die dabei relevanten HPV-Typen (4, 5). Die hier angegebenen Daten sind im Vergleich eher als konservative Schätzung zu bewerten.

In wissenschaftlichen Studien werden hauptsächlich HPV-assoziierte Krankheiten am Gebärmutterhals aufgrund ihrer hohen Krankheitslast als Endpunkt verwendet. Die HPV-Typen-Verteilung in hochgradigen zervikalen Krebsvorstufen (zervikale intraepitheliale Neoplasien Grad 3 oder schwerer, CIN3+) oder invasivem Zervixkarzinom in industrialisierten Ländern wurde in grossen internationalen Untersuchungen an mehr als 100 000 Patientinnen untersucht (6,7). Eine in der Schweiz durchgeführte Studie zeigte eine mit diesen Untersuchungen vergleichbare HPV-Typen-Verteilung bei Patientinnen mit CIN3+ mit leichten Rangverschiebungen (8). Demzufolge ge-

hören die 7 vom nonavalenten Impfstoff abgedeckten onkogenen Typen zu den 10 wichtigsten Auslösertypen. HPV-16 ist mit 50 bis 60 Prozent in CIN3-Läsionen und 60 bis 70 Prozent in invasiven Zervixkarzinomen der häufigste Typ.

In der Schweiz erhebt das Nationale Institut für Krebs-epidemiologie und Registrierung (NICER) (9) die Daten zur Krebsinzidenz. Dabei werden jedoch nur Daten ab einer gewissen Krankheitshäufigkeit separat ausgewertet. Gemäss Angaben für den Zeitraum 2010 bis 2014 gibt es in der Schweiz jährlich geschätzte 254 neue Fälle von Zervixkarzinomen, 140 respektive 57 neue Fälle von Analkarzinomen bei Frauen respektive Männern sowie geschätzte 2440 CIN3-Fälle (CIN3-Angaben von 2013, persönliche Mitteilung NICER 2017).

Kasten 2:

Evidenz zum nonavalenten Impfstoff (Gardasil 9®)

Bisher wurde zur Wirksamkeit des nonavalenten Impfstoffs eine randomisierte Studie im Direktvergleich zum quadrivalenten Impfstoff mit über 10 000 Frauen zwischen 16 und 26 Jahren durchgeführt (15, 16). Endpunkte waren die Wirksamkeit gegen genitale Infektionen und Läsionen, die Sicherheit und die Immunogenität, einerseits im Vergleich zu Gardasil® für die bisherigen Impfstofftypen (Non-inferiority-Ansatz), andererseits bezüglich der fünf neuen Impftypen. Diese Studie diente als Proof-of-principle-Studie.

Randomisierte Non-inferiority-Studien untersuchten die Immunogenität des nonavalenten Impfstoffs im Vergleich zum quadrivalenten Impfstoff sowie zwischen den Zielgruppen Frauen, Mädchen und Jungen sowie Männer. Für alle Gruppen konnten über einen kurz- bis mittelfristigen Zeitraum sehr gute Immunantworten gezeigt werden, für die bisherigen vier Impftypen gleich gut wie für den quadrivalenten Impfstoff (16, 36, 77). In einer Vergleichsstudie zwischen Frauen, Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), und heterosexuellen Männern (HM) fiel die Antikörperantwort bei MSM niedriger aus (35). Verschiedene Limitationen der Studie relativieren dieses Ergebnis.

Eine randomisierte Studie zum quadrivalenten Impfstoff zeigte bei MSM ebenfalls niedrigere Titer als bei HM, trotz nachgewiesener Wirksamkeit. Vergleiche der Immunogenität mit derjenigen bei 16- bis 26-jährigen Frauen, bei denen eine hohe Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, und die bisherigen Erfahrungen mit dem quadrivalenten Impfstoff lassen auf eine ebenso gute Wirksamkeit in der jeweiligen Zielgruppe schliessen.

Tabelle

Jährliche Inzidenz HPV-assoziiierter Krebserkrankungen in Europa sowie die jeweilige Abdeckung durch den quadrivalenten oder nonavalenten Impfstoff

Krebsart	HPV-assoziiert		Abdeckung der HPV-assoziierten Fälle			
	Anteil	Fallzahl	quadrivalenter Impfstoff Fallzahl	Abdeckungs- rate	nonavalenter Impfstoff Fallzahl	Abdeckungs- rate
Zervix	100%	34939	25471	72,9%	31130	89,1%
Anus	87,1%	4062 (F)	3717 (F)	91,5%	3834 (F)	94,4%
		2440 (M)	2233 (M)		2303 (M)	
Vagina	70,2%	1562	1134	72,6%	1360	87,1%
Vulva	15,9%	1554	1312	84,4%	1466	94,3%
Penis	29%	1227	968	78,9%	1113	90,7%
Oropharynx	19,9%	1396 (F)* 5834 (M)*	93,8%		1301 (F)* 5485 (M)*	97,5%
Pharynx	25%		85,7%			85,7%
anderer Hals-Nacken-Bereich	2,4–10,8%		50–90%			75–100%
CIN2+			ca. 300000– 500000		ca. 200000– 400000	82,3%
Frauen gesamt (ohne CIN2+)		43512			39091	89,6%
Männer gesamt		9501			8901	93,7%

adaptiert von Hartwig et al. 2017 [3]

* Bezogen auf alle Krebserkrankungen im Hals-Nacken-Bereich; F: Frauen; M: Männer

WIRKSAMKEIT BEZÜGLICH ZERVIXKREBSVORSTUFEN UND AUSWIRKUNGEN AUF DIE ZERVIKALE HPV-PRÄVALENZ

Wirksamkeit unter Studienbedingungen

Grosse randomisierte Studien zeigten bei 15- bis 25-jährigen Frauen nach circa 4 Jahren für den bivalenten und quadrivalenten Impfstoff jeweils eine sehr gute Wirksamkeit gegen HPV-16/18-assoziierte höhergradige Krebsvorstufen am Gebärmutterhals (CIN3+, die als obligate Vorstufe einer Krebserkrankung gilt). Sie betrug um 100 Prozent in der protokollgetreuen Studiengruppe und in der weniger restriktiven Gruppe circa 45 Prozent (Kasten 3) (10, 11). Langzeitdaten liegen über einen Zeitraum bis zu 10 Jahren vor (12–14) und werden über 14 Jahre weiter erhoben. Für den nonavalenten Impfstoff konnten über einen Zeitraum von 6 Jahren bei über 10 000 Frauen vergleichbare Ergebnisse gezeigt werden (15, 16). Die Wirksamkeit gegen persistierende Infektionen und hochgradige Läsionen am Gebärmutterhals betrug in der protokollgetreuen Studiengruppe mehr als 96 Prozent für die neuen fünf Impftypen. Die Wirksamkeit gegenüber den vom bisherigen Impfstoff abgedeckten Typen war gleich gut wie bei dem quadrivalenten Impfstoff. Aus ethischen Gründen wird die Wirksamkeit des nonavalenten Impfstoffs in Studien mit der Wirksamkeit des quadrivalenten Impfstoffs verglichen.

Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Die Wirksamkeit des bivalenten und quadrivalenten Impfstoffs unter Alltagsbedingungen wurde in verschiedenen Ländern mit hohen Durchimpfungsraten ($\geq 70\%$) untersucht. Die Wirksamkeiten gegen höhergradige Krebsvorstufen lagen zwischen

40 bis 70 Prozent. Es zeigte sich, dass die Impfung umso wirksamer war, je schwerer die zu verhindernde Krebsvorstufe war und wenn die Impfung vor Beginn der sexuellen Aktivität erfolgte (17–21). Diese Ergebnisse übertreffen die Analysen der Basisstudien (10, 11, 17) und entsprechen den Erwartungen der Experten (18, 20, 21). Die Impftypenprävalenz in Schleimhautabstrichen ist ein wichtiger Parameter für die frühzeitige Erfassung der Impfstoffwirksamkeit, da erste klinische Veränderungen oft erst nach 8 bis 10 Jahren ersichtlich sind (22). Studien aus unterschiedlichen Ländern untersuchten die Veränderung der Impftypenprävalenz in Zervixabstrichen meist vor und kurz nach Einführung der Impfung beziehungsweise dem Start der Impfprogramme (22–26). Der Rückgang innerhalb der ersten 4 Jahre lag zwischen 30 und 80 Prozent und war abhängig von der nationalen Durchimpfungsrate. Eine aktuelle Studie aus Schottland zeigt 7 Jahre nach Beginn des Impfprogramms mit dem bivalenten Impfstoff bei über 8000 Frauen im Alter von 20 bis 21 Jahren einen Rückgang der HPV-16/18-Prävalenz um 90 Prozent (von 30% auf 4%). Die Durchimpfung in diesen Kohorten betrug 80 bis 90 Prozent (27). In Australien konnte nach 7 Jahren Impfprogramm mit dem quadrivalenten Impfstoff ebenfalls ein starker Rückgang der Impftypen gezeigt werden (Durchimpfung 70%) (28).

GENITALWARZEN UND HERDENSCHUTZ

Wirksamkeit unter Studienbedingungen

Grosse randomisierte Studien zeigten eine sehr gute Wirksamkeit des quadrivalenten Impfstoffs gegen Genitalwarzen von 80 bis 100 Prozent je nach Studiengruppe (protokollgetreu

Kasten 3:

Wirksamkeit unter verschiedenen Bedingungen

Die Wirksamkeit der Impfstoffe wird im Artikel wo möglich separat unter Studien- und unter Alltagsbedingungen dargestellt. Die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen ist meist niedriger als in den Impfstudien: Ein Teil der geimpften Frauen kann bereits eine HPV-Infektion haben, oder die Impfcompliance kann reduziert sein (unvollständiges Impfschema).

Grundsätzlich können neben den Impftypen auch andere krebserregende HPV-Typen Krebsvorstufen auslösen. In den Impfstudien wird versucht, den maximalen Nutzen der Impfstoffe zu zeigen, so sollten Teilnehmerinnen meist noch keine Infektionen mit den relevanten HPV-Typen haben und das empfohlene Impfschema befolgen (per protocol, d.h. protokollgetreue Studienpopulation).

Allerdings wird in den Studien häufig versucht, auch die Wirksamkeit unter Realbedingungen abzuschätzen (weniger restriktive Population), wobei auch die Personen, die das Studienprotokoll nicht einhielten, in die Analyse eingeschlossen werden (intent to treat).

oder weniger restriktiv) für Frauen (11, 29) und von 65 bis 90 Prozent für Männer beziehungsweise von 57 bis 100 Prozent bei MSM (30, 31). Der nonavalente Impfstoff schützt mindestens gleich gut wie der quadrivalente Impfstoff vor den Impfstofftypen HPV-6/11, die Genitalwarzen verursachen (15). Frühe Studien zeigten bereits für die HPV-Impfstoffe der ersten Generation (quadri- und bivalent) eine hohe Immunogenität bei Jungen (32, 33): Die Bildung von Antikörpern war mindestens gleich gut wie bei Frauen und Mädchen, im Vergleich zu Frauen sogar zwei- bis dreimal höher; die Serokonversion einen Monat nach der letzten Impfdosis betrug 100 Prozent. Die Immunogenität des nonavalenten Impfstoffs bei Jungen und Männern ist auf einem vergleichbar hohen Niveau (34–37).

Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Studien aus verschiedenen Ländern (besonders Australien, aber auch skandinavische Staaten) und systematische Literaturreviews dokumentieren einen starken Rückgang von Genitalwarzen bis zu einer fast vollständigen Eliminierung bei Mädchen im Zielalter der Impfprogramme (38–42). Es konnten auch indirekte, das heisst Herdenschutzeffekte bei nicht für die Impfung infrage kommenden Frauen wie auch Männern gezeigt werden (22–24, 38, 42–46). MSM profitieren nicht von diesen Herdenschutzeffekten, wenn die Impfung auf Frauen beschränkt ist (44, 46, 47). Um einen Herdenschutz in einer Population zu ermöglichen, ist eine hohe Durchimpfung nötig (gemäss Drolet et al. [42] mindestens 50%). Aktuelle Studien bestätigten diese Ergebnisse: In Schottland (Impfprogramm mit bivalentem Impfstoff) zeigte sich bei nicht geimpften jungen Frauen im Alter der Impfkohorten sowohl für die Impfstofftypen als auch für HPV-Typen 31/33/45 ein signifikanter

Rückgang der Virenprävalenz in Zervixabstrichen (27). In Australien (Impfprogramm mit quadrivalentem Impfstoff) sieht man einen signifikanten Rückgang der Prävalenz der HPV-Typen des quadrivalenten Impfstoffs sowohl bei nicht geimpften Frauen (28) als auch bei nicht geimpften heterosexuellen Männern (48).

ANALKREBSVORSTUFEN UND ANALE HPV-PRÄVALENZ Wirksamkeit unter Studienbedingungen

Zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe gegen anale HPV-Infektionen und Krebsvorstufen gibt es unseres Wissens bis heute wenig veröffentlichte Daten. In einer Studie wurde die Rate von HPV-16/18-Infektionen am Anus 4 Jahre nach Impfung mit dem bivalenten Impfstoff bei Frauen untersucht (49): Es ergab sich eine Wirksamkeit von circa 62 Prozent für die gesamte Studienpopulation und von circa 84 Prozent in einer protokollgetreuen Gruppe. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Wirksamkeit des quadrivalenten Impfstoffs gegen persistierende anale HPV-Infektionen sowie anale intraepitheliale Neoplasien (AIN 2/3) bei MSM (30).

MALIGNEN LÄSIONEN IM HALS-RACHEN-RAUM UND OROPHARYNGEALE HPV-PRÄVALENZ

Wirksamkeit unter Studienbedingungen

Eine randomisierte Studie untersuchte die Prävalenz oraler HPV-16/18-Infektionen 4 Jahre nach Impfung mit dem bivalenten Impfstoff bei Frauen (50): Es zeigte sich eine Reduktion von circa 93 Prozent gegenüber der Kontrollgruppe (Hepatitis-A-Impfung), allerdings waren die Fallzahlen klein (1 versus 15 Fälle). Zum Vergleich betrug die Wirksamkeit gegen zervikale HPV-16/18-Infektionen (primäres Studienziel) 72 Prozent.

Gemäss unserer Kenntnis gibt es bis anhin keine veröffentlichten Studien zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe unter Studienbedingungen gegen maligne Läsionen im Hals-Rachen-Raum. Limitierend ist die Tatsache, dass es keine etablierten Vorstufen für Oropharyngealkarzinome gibt. Aufgrund einer eher langsamen und relativ seltenen Entwicklung zu Krebs bräuchte es somit sehr grosse und lange Studien, um diesen Zusammenhang untersuchen zu können (50, 51). Die nachgewiesene Wirksamkeit der Impfung gegen Infektionen an Schleimhäuten im Anogenitalbereich erlaubt gemäss Literatur die Annahme einer Wirksamkeit im Oropharyngealbereich. Da davon ausgegangen wird, dass eine oropharyngeale HPV-Infektion grösstenteils durch Sexualverhalten mit oral-genitalen Kontakten übertragen wird (52), ist auch ein indirekter Effekt bei Rückgang der Prävalenz anogenitaler Infektionen zu erwarten (53).

VAGINALE UND VULVÄRE KREBSVORSTUFEN SOWIE VAGINALE UND VULVÄRE HPV-PRÄVALENZ

Wirksamkeit unter Studienbedingungen

Eine kombinierte Analyse dreier randomisierter Studien untersuchte die Wirksamkeit des quadrivalenten Impfstoffs auf Vulva- und Vaginalkrebsvorstufen (54): Es zeigte sich in der protokollgetreuen Gruppe nach einem Follow-up von 3 Jahren eine Wirksamkeit von gegen 100 Prozent gegen vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN) 2 bis 3 oder vaginale

intraepitheliale Neoplasien (VaIN) 2 bis 3, ausgelöst durch HPV-16/18, gegenüber 71 Prozent in der Gesamtstudienpopulation. Eine randomisierte Studie untersuchte im Rahmen einer Post-hoc-Analyse die Prävalenz vulvärer HPV-16/18-Infektionen vier Jahre nach Impfung mit dem bivalenten Impfstoff (55): Die Wirksamkeit gegen eine vulväre Infektion in der weniger restriktiven Impfgruppe war gegenüber der Kontrollgruppe vergleichbar mit derjenigen gegen eine zervikale Infektion (54,1% vs. 45,8%). Diese Ergebnisse wurden in weiteren Analysen bestätigt (11, 29, 56).

In der Vergleichsstudie des nonavalenten mit dem quadrivalenten Impfstoff konnte zwar eine geringere Anzahl Krebsvorstufen bezogen auf die fünf neuen Impftypen für den nonavalenten Impfstoff gezeigt werden, trotz der grossen Anzahl Studienteilnehmerinnen war die Fallzahl jedoch zu klein, um ein signifikantes Ergebnis zu zeigen (15).

WIRKSAMKEIT DES 2-DOSEN-SCHEMAS

Wirksamkeit unter Studienbedingungen

Für den quadrivalenten und bivalenten Impfstoff konnte gezeigt werden, dass mit einem 2-Dosen-Schema im Abstand von 6 Monaten bei 9- bis 14-jährigen Mädchen eine mindestens gleich gute Immunantwort erzielt werden konnte wie mit dem 3-Dosen-Schema bei Frauen zwischen 16 und 25 Jahren (57–59). Studien zeigen auch bei analen HPV-Infektionen Wirksamkeit gegen persistierende Infektionen bei reduzierten Impfschemata.

Verschiedene Länder, als eines der ersten auch die Schweiz 2012, passten in der Folge ihre Empfehlungen und Impfschemata an (60). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) (61) empfiehlt ein 2-Dosen-Schema mit einem Mindestabstand von 6 Monaten für Mädchen vor dem 15. Geburtstag, die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ein solches für Mädchen/Jungen zwischen 9 und 13 Jahren ebenfalls mit einem Mindestabstand von 6 Monaten (62). Das 2-Dosen-Schema ist mittlerweile in zahlreichen Ländern, auch in der Schweiz, zugelassen.

Mit dem nonavalenten Impfstoff wurde die Immunogenität des 2-Dosen-Schemas bei 9- bis 14-jährigen Mädchen und Jungen gegenüber dem 3-Dosen-Schema bei Mädchen und Frauen randomisiert untersucht (63). Einen Monat nach der letzten Dosis waren die Serokonversion und die mittleren Antikörperwerte bei dem 2-Dosen-Schema vergleichbar mit einem 3-Dosen-Schema bei Frauen (Non-inferiority-Ansatz). Es zeigte

sich, dass jüngeres Alter und ein längerer Abstand zwischen den Impfdosen (untersucht bis 12 Monate) einen positiven Einfluss auf die Antikörperantwort hatte.

Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Einige bevölkerungsbasierte Studien unter Alltagsbedingungen unterstützen die Studiendaten zur Wirksamkeit von 2 Impfdosen beider Impfstoffe bezogen auf die Prävalenz der Impfstofftypen in Zervixabstrichen (26) sowie zervikale Veränderungen und hochgradige Krebsvorstufen (20). Auch für die Prävention von Genitalwarzen war die Gabe von 2 gegenüber 3 Dosen gleich wirksam (64). Es handelt sich hierbei um relativ neue Erkenntnisse der letzten 4 bis 6 Jahre, längerfristige Ergebnisse sind in Vorbereitung.

FRAUEN IM ALTER VON 24 BIS 45 JAHREN UND CHIRURGISCHE EINGRIFFE AN DER ZERVIX

Wirksamkeit unter Studienbedingungen

Eine randomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit des quadrivalenten Impfstoffs nach 4 Jahren bei 24- bis 45-jährigen Frauen (65, 66). Fast alle Teilnehmerinnen waren sexuell aktiv, hatten bereits mehr als einen Sexualpartner und waren positiv für einen der HPV-Impftypen (sero- oder DNA-positiv). Die Wirksamkeit gegen persistierende Infektionen mit HPV-16/18/11/6 an der Zervix betrug je nach untersuchter Population 49 bis zu 90 Prozent bei der protokollgetreuen Population. Für den bivalenten Impfstoff konnten für HPV-16/18 ähnliche Ergebnisse gefunden werden (47–83%) (67). Die Immunantwort bei Geimpften war vergleichbar mit der bei jüngeren Frauen (67). Bestehende Infektionen und ihre Auswirkungen können jedoch nicht beeinflusst werden (68). Eine mögliche Schlussfolgerung dieser Studienergebnisse ist, dass eine Impfung eine natürliche Immunantwort boostern und somit das Auftreten einer Reinfektion und Reaktivierung einer Infektion mit den Impfstofftypen verhindern könnte (69). Dies würde auch die Beobachtung aus Studien erklären, dass Frauen, die vor der Impfung bereits seropositiv für einen Impftyp waren und geimpft wurden, höhere postvaksinale Serumantikörperwerte hatten als seronegative Frauen (65, 67). Randomisierte Studien geben Hinweise, dass die Impfstoffe auch die Rate von auffälligen Zervixabstrichen sowie Folgeeingriffen bei geimpften Frauen reduzieren (10, 11, 67). Eine randomisierte Studie mit dem nonavalenten Impfstoff zeigte ebenfalls für die zusätzlichen fünf Impftypen eine signifikante Reduktion chirurgischer Eingriffe an der Zervix und im Genitalbereich bei mit dem nonavalenten Impfstoff geimpften Personen (15).

In nicht randomisierten Studien war bei Frauen nach Behandlung zervikaler Veränderungen die Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff mit einer signifikanten Reduktion einer nachfolgenden HPV-assoziierten anogenitalen Erkrankung assoziiert (70, 71). Obwohl diese Studien teilweise schwierig zu interpretieren sind, deutet die bisherige Evidenz darauf hin, dass eine Wirksamkeit bei Frauen mit durchgemachter, aber nicht aktueller Infektion (seropositiv, DNA-negativ) möglich ist. Die Wirksamkeit gegen HPV-Typen, mit denen noch keine Infektion stattgefunden hat, spielt hier ebenso eine Rolle.

Verfügbarkeit von Gardasil 9® in der Schweiz

Der nonavalente Impfstoff Gardasil 9® wird gemäss Firmenangaben in der zweiten Hälfte des Jahres 2018 in der Schweiz erhältlich sein. Die zuständigen Behörden und Gremien bereiten derzeit die nötigen Grundlagen für seine Nutzung in der Schweiz vor.

Unbegrenzte Vergütung der HPV-Impfung bei 15- bis 26-jährigen Frauen

Im Dezember 2017 hat der Vorsteher des Eidgenössischen Departements des Innern (EDI), Alain Berset, eine unbefristete Verlängerung der Vergütung der HPV-Impfung für Frauen zwischen 15 und 26 Jahren bewilligt. Der Artikel 12a der Krankenpflegeleistungsverordnung (KLV) wird dementsprechend angepasst. Die restlichen für die Vergütung der Impfung notwendigen Bedingungen sind im oben genannten Artikel vermerkt und bleiben unverändert bestehen.

KREUZSCHUTZ GEGEN NICHT IN DEN IMPFSTOFFEN ENTHALTENE HPV-TYPEN (CROSS-PROTECTION)

Kreuzschutz unter Studienbedingungen

Ein systematischer Review untersuchte bei HPV-negativen Frauen die Wirksamkeit des bi- und quadrivalenten Impfstoffs gegen Virentypen, die nicht im Impfstoff enthalten, aber mit den enthaltenen Typen verwandt sind (Kreuzschutz). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beide Impfstoffe einen gewissen Kreuzschutz gegen die HPV-Typen 31, 33 und 45 aufweisen in Bezug auf HPV-assoziierte Infektionen und Läsionen am Gebärmutterhals (72). Auch andere Studien konnten Anzeichen für einen Kreuzschutz nachweisen (67, 73). Analog zur Wirksamkeit gegen die Impfstoff-HPV-Typen scheint dieser Kreuzschutz vor einer HPV-Infektion sowie bezüglich höhergradiger Läsionen bei jüngeren Mädchen höher zu sein als bei älteren Mädchen und Frauen (74).

Kreuzschutz unter Alltagsbedingungen

Auch unter Alltagsbedingungen konnte mittlerweile für den bi- und quadrivalenten Impfstoff ein teilweise recht hoher Kreuzschutz für die Typen 31, 33 und 45 nachgewiesen werden (29, 33–35). Die bereits erwähnte Impfkohortenstudie aus Schottland mit dem bivalenten Impfstoff zeigte über einen Zeitraum von 7 Jahren für diese HPV-Typen einen Rückgang der Prävalenz von 14 auf 2 Prozent (Wirksamkeit 80–95%) (27), und auch der systematische Review bezüglich Impfprogrammen von Drolet et al. unterstützt diese Ergebnisse (42).

SICHERHEIT

Daten zur Sicherheit des bi- und des quadrivalenten Impfstoffs liegen im Rahmen der Studien und der Postmarketing-Überwachung über einen Zeitraum von annähernd 20 Jahren vor. Nach mittlerweile weltweit über 270 Millionen verimpften Impfstoffdosen, verschiedenen internationalen Untersuchungen zu potenziellen Risiken und Durchsicht der zur Verfügung stehenden Daten kommt das Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS) der WHO in seinem jüngsten Bericht zu dem Schluss, dass die HPV-Impfung als sehr sicher eingestuft wird. Insbesondere konnte kein kausaler Zusammenhang für das Auslösen eines Guillain-Barré-Syndroms gefunden werden (75). Die Impfstoffe können am ehesten unerwünschte lo-

kale Wirkungen an der Einstichstelle hervorrufen. Die Studien, die den nonavalenten Impfstoff untersuchten, zeigten eine etwas höhere Rate lokaler Nebenwirkungen im Vergleich zum quadrivalenten Impfstoff (16, 35–37). Dies wird auf die grösseren Mengen von Antigenen und Adjuvans im nonavalenten Impfstoff zurückgeführt. Der bivalente Impfstoff hat auch gegenüber dem quadrivalenten Impfstoff eine leicht erhöhte Rate lokaler Nebenwirkungen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Erfahrungen über die letzten 10 Jahre zeigen eindrücklich, dass die verfügbaren HPV-Impfstoffe sehr wirksam und sicher sind. Dank des Einsatzes des nonavalenten Impfstoffs wird es möglich sein, zukünftig einen grösseren Anteil der HPV-assoziierten Krankheiten zu verhindern als bis anhin. Ein systematischer Review über 20 Studien zeigte, dass bei einer Durchimpfung von mindestens 50 Prozent die HPV-16/18-Prävalenz nach Einführung der Impfung um 68 Prozent sank (42). Eine Übersichtsarbeit zu Beobachtungsstudien der letzten 10 Jahre beschreibt einen weltweit möglichen Rückgang von bis zu 90 Prozent für HPV-6/11/16/18-Infektionen und Genitalwarzen, 45 Prozent für niedriggradige zytologische Zervixläsionen und 85 Prozent für hochgradige histologische Zervixläsionen durch den quadrivalenten Impfstoff (76). Für den nonavalenten Impfstoff wird ein Schutz vor bis zu 90 Prozent der Zervixkarzinome und der HPV-assoziierten Vulva- und Vaginalkarzinome, 70 bis 85 Prozent der hochgradigen zervikalen Krebsvorstufen und 90 Prozent der HPV-assoziierten Analkarzinome und Genitalwarzen bei Männern und Frauen weltweit angenommen (15).

Die Durchimpfung in der Zielbevölkerung spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Ist sie hoch, können nicht nur die direkt geimpften Personen, sondern durch Herdenschutz auch ein nennenswerter Anteil von weiteren, selbst nicht geimpften Frauen und Männern geschützt werden. Zurzeit liegt die Durchimpfungsrate in der Schweiz oberhalb von 50 Prozent, wobei es immer noch grosse Unterschiede zwischen den einzelnen Kantonen gibt.

Neben dem direkten Nutzen für die Männer ist deshalb die genderneutrale Impfeempfehlung, die seit 2015 existiert, eine sinnvolle Massnahme, um einen grösstmöglichen Nutzen der Impfung durch Herdenschutz zu erreichen. Ausserdem ist eine frühzeitige Impfung wichtig, um das volle Wirksamkeitspotenzial der Impfstoffe zu nutzen. Neben dem Vorteil, dass eine relevante HPV-Infektion früh genug vermieden werden kann, ist auch die Immunantwort bei jüngeren Personen besser: Eine kombinierte Analyse von 5 Studien, welche die Antikörperantwort zwischen Kindern und Frauen beim nonavalenten Impfstoff verglich, konnte zeigen, dass die Antikörperantwort besser war, wenn die Impfung früh stattfand (34).

Für die HPV-Impfstoffe der ersten Generation liegt bis anhin Evidenz über einen mittel- bis langfristigen Zeitraum vor (10 Jahre), für den nonavalenten Impfstoff und das 2-Dosen-Schema sind mittel- und langfristige Ergebnisse noch ausstehend. Langzeit-Follow-up-Studien über mindestens 10 Jahre

unter Berücksichtigung der Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität werden für alle Impfstoffe und alle Indikationsgruppen durchgeführt.

Das Zervixkarzinomscreening bleibt weiterhin wichtig. Daten belegen, dass die Impfung keine negativen Auswirkungen auf die Teilnahme am Zervixkarzinomscreening (Zervixabstrich und Färbung nach Papanicolaou, sogenannter PAP-Test) hatte (19, 21). Mit zunehmender Durchimpfung und dem Heranwachsen der geimpften Altersgruppen wird es wichtig sein, über Adaptationen des Screenings nachzudenken, da mit zurückgehender Häufigkeit der Hochrisikotypen die Vorhersagequalität der Zytologie beeinflusst wird. Wirksamkeitsstudien unter Alltagsbedingungen für Karzinome an der Vulva, Vagina, an Oropharynx und Anus stehen grösstenteils aus, dies auch wegen der geringeren Krankheitsinzidenzen im Vergleich zur Zervix, sodass es für einen Wirksamkeitsnachweis grosse Studienpopulationen brauchen würde. Im Rahmen der Krankheitsüberwachung (surveillance) in Ländern mit Bevölkerungsregistern (besonders in Skandinavien) wird jedoch in Zukunft ein Rückgang dieser Erkrankungen feststellbar sein.

Dr. med. Anne Spaar Zographos, MPH
Eidgenössisches Departement des Innern (EDI)
Bundesamt für Gesundheit (BAG)
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Schwarzenburgstrasse 157
3003 Bern
E-Mail: anne.spaar@bag.admin.ch

Interessenlage: Die Autoren haben keine potenziellen Interessenkonflikte deklariert.

Referenzen

1. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF), Arbeitsgruppe HPV-Impfung. Richtlinien und Empfehlungen. Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV). Februar 2008: 1–21.
2. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). HPV-Impfung: ergänzende Impfempfehlung für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren. Bull BAG. 2015; 10: 141–9.
3. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious Agents and Cancer* 2017; 12: 19.
4. Martel C de, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141: 664–70.
5. Borget I, Abramowitz L, Mathevet P. Economic burden of HPV-related cancers in France. *Vaccine*. 2011; 29: 5245–9.
6. [http://www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Precancerous cervical lesions High grade HPV type distribution top 10&iso=XDM&title=Module 1: HPV prevalence estimates – Cervical precancerous lesions \(High grade\) – Top 10 HPV oncogenic types \(Country/Regions\)](http://www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Precancerous%20cervical%20lesions%20High%20grade%20HPV%20type%20distribution%20top%2010&iso=XDM&title=Module%201%20HPV%20prevalence%20estimates%20-%20Cervical%20precancerous%20lesions%20(High%20grade)%20-%20Top%2010%20HPV%20oncogenic%20types%20(Country/Regions)). Abgerufen September 2017.
7. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int. J. Cancer* 2012; 131: 2349–59.
8. Bundesamt für Gesundheit. Genotypen des humanen Papillomavirus in Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals in der Schweiz zu Beginn der kantonalen Impfprogramme: die CIN3+plus Studie. Bull BAG 2017; 6: 12–18.
9. <http://www.nicer.org/de/statistiken-atlas/krebsinzidenz/>. Abgerufen Oktober 2017.
10. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology*. 2012; 13: 89–99.
11. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 325–39.
12. Naud PS, Roteli-Martins CM, Carvalho NS de, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a longterm follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10.
13. Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2014; 134: 657–65.
14. Rowhani-Rahbar A, Alvarez FB, Bryan JT, et al. Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. *J Clin Virol*. 2012; 53: 239–43.
15. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; pii: S0140-6736(17)31821-4.
16. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* 2015; 372: 711–23.
17. Gertig DM, Brotherton JML, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013; 11: 227.
18. Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, et al. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 438–43.
19. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 2014; 111: 1824–30.

20. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014; 348: g1458.
21. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, et al. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia – nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106: djt460.
22. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013; 32: 26–32.
23. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012; 206: 1645–51.
24. Kahn JA, Brown DR, Ding L, et al. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics*. 2012; 130: e249–56.
25. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2013; 208: 385–93.
26. Kavanagh K, Pollock KGJ, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer*. 2014; 110: 2804–11.
27. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri A, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2017; pii:S1473–3099(17)30468-1.
28. Chow EPF, Danielewski JA, Fehler G, et al. Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 1314–23.
29. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010; 341: c3493.
30. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1576–85.
31. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401–11.
32. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201–9.
33. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135–45.
34. Petersen LK, Restrepo J, Moreira Jr. ED, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine – A combined analysis of five phase III clinical trials. *Papillomavirus Research* 2017; 3: 105–115.
35. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015; 33: 6892–6901.
36. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016; 34: 4205–12.
37. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015; 136: e28–e39.
38. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013; 346: f2032.
39. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis*. 2013; 40: 130–5.
40. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, et al. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 929–34.
41. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis*. 2012; 206: 860–6.
42. Drolet M, Bénard E, Boily M, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(5): 565–80.
43. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and crossprotection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 958–66.
44. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 39–44.
45. Garland SM, Skinner SR, Brotherton JML. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. *Prev Med*. 2011; 53 Suppl 1: S29–35.
46. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011; 87: 544–7.
47. Chow EPF, Read TRH, Wigan R, et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2015; 91: 214–9.
48. Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN, et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17: 68–77.
49. Kreimer AR, González P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *The Lancet Oncology*. 2011; 12: 862–70.
50. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS ONE*. 2013; 8: e68329.
51. Kreimer AR. Prospects for prevention of HPV-driven oropharynx cancer. *Oral Oncol*. 2014; 50: 555–9.
52. Chung CH, Bagheri A, D’Souza G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol*. 2014; 50: 364–9.
53. Chaturvedi AK. Global burden of human papillomavirus-positive head and neck cancers. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1282–3.
54. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *The Lancet*. 2007; 369: 1693–702.
55. Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Rodriguez AC, et al. Reduced prevalence of vulvar HPV16/18 infection among women who received the HPV16/18 bivalent vaccine: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2014; 210: 1890–9.

56. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009; 2: 868–78.
57. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin*. 2011; 7: 1374–86.
58. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10: 1155–65.
59. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309: 1793–802.
60. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. HPV-Impfung: vom 3-Dosen- zum 2-Dosen-Schema bei Jugendlichen unter 15 Jahren. *Bull BAG*. 2012; 6: 106–10.
61. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record: Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. 2014; 89: 221–36.
62. European Medicines Agency (EMA). EPAR Summary for the public: Gardasil. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000703/WC500021146.pdf. Abgerufen September 2015.
63. Iversen OE, Miranda MJ, Ulled A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA* 2016; 316(22): 2411–2421.
64. Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014; 311: 597–603.
65. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer*. 2011; 105: 28–37.
66. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009; 373: 1949–57.
67. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet*. 2014; 384: 2213–27.
68. Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer*. 2012; 131:106–16.
69. Olsson S, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*. 2009; 5: 696–704.
70. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012; 344: e1401.
71. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol*. 2013; 130: 264–8.
72. Malagón T, Drolet M, Boily M, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 781–9.
73. Kreimer AR, González P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 862–70.
74. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 100–10.
75. Global Advisory Committee WHO. Weekly epidemiological report 2017; 92: 13–20. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/. Abgerufen Oktober 2017.
76. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): 519–27.
77. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 992–8.