

Wirksamkeit und Sicherheit des tetravalenten humanen Papillomvirus-Impfstoffs Gardasil®

E. Grzegowski und H. Bartz

Mit Kommentar von Prof. Dr. M. Hampl

Frauenklinik der Universität Düsseldorf

ZUSAMMENFASSUNG

Die prophylaktische Wirksamkeit, Immunogenität und Verträglichkeit des tetravalenten, gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 gerichteten Impfstoffs Gardasil® wurde in mehreren groß angelegten Phase-III-Studien an gesunden Probanden beiderlei Geschlechts und verschiedener Altersgruppen untersucht. Der Impfstoff wurde abgesehen von vorübergehenden lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle zumeist gut toleriert, schwere unerwünschte Ereignisse waren sehr selten. Die Impfung mit Gardasil® verhinderte bei 16- bis 26-jährigen Frauen ohne vorbestehende HPV-Infektion zu nahezu 100 % die Entstehung von HPV-assoziierten präinvasiven Vorstufen an der Zervix, Vulva und Vagina, verursacht von HPV-Typen, vor denen der Impfstoff schützen kann. Einen hohen Impfschutz bot Gardasil® auch bei früher Impfung von HPV-naiven Mädchen und Jungen ab einem Alter von 9 Jahren. Aber selbst erwachsene Frauen im Alter von 24 bis 45 Jahren profitierten von der Impfung, vor allem wenn sie zum Zeitpunkt der Impfung nicht mit einem Impfstoff-HPV-Typ infiziert waren. Bei erwachsenen, nicht vorinfizierten Männern verhinderte die Impfung mit Gardasil® zu 90 % die Entstehung anogenitaler Läsionen wie Kondylome und präinvasive Veränderungen. Erste Berichte aus Ländern mit einer hohen Impfquote bei Schulkindern unter Verwendung des tetravalenten Impfstoffs, z. B. Australien, zeigen bereits nach 3-4 Jahren einen deutlichen Rückgang der HPV-assoziierten Läsionen mit kurzer Inkubationszeit, nämlich Kondylome und präinvasive Zervixveränderungen. Aufgrund dieser guten Ergebnisse ist zu erwarten, dass in einigen Jahren auch eine deutliche Reduzierung der Zervixkarzinome beobachtet werden kann.

Schlüsselwörter: Gardasil® · HPV · Impfstoff · tetravalent · Frauen · Mädchen · Prävention · Zervixkarzinom

1. Einleitung

Die Entwicklung wirksamer Impfstoffe gegen humane Papillomviren (HPV) markiert einen großen Fortschritt in den Bemühungen um eine wirksame Prävention des Zervixkarzinoms und anderer durch HPV verursachter Erkrankungen. Seit der Einführung des tetravalenten Impfstoffs Gardasil®, der gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 immunisiert, wurde dieses Präparat in über 100 Ländern zugelassen, und bis Anfang 2012 sind in mindestens 39 Ländern nationale Impfprogramme aufgelegt worden. In Deutschland empfiehlt die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) seit März 2007 die Impfung 12- bis 17-jähriger Mädchen.¹ HPV ist ein kleines, nicht umhülltes, doppelsträngiges DNA-Virus, von dem über 100 verschiedene Typen bekannt sind. Von etwa 35 bis 40 HPV-Typen weiß man, dass sie das Epithel von Haut und Schleimhäuten der Anogenitalregion infizieren können², und mindestens 15 Hochrisikotypen können Krebs hervorrufen³. Besonders onkogen sind die HPV-Typen 16 und

18, die für ca. 70 % aller Zervixkarzinome verantwortlich sind. 40 % der Vaginal- und Vulvakarzinome sind HPV-assoziiert, davon sind 80 % auf HPV 16 und 18 zurückzuführen. Ähnlich verhält es sich beim Analkarzinom, hier sind 90 % der Erkrankungen auf HPV zurückzuführen, davon 92 % auf HPV 16 und 18. Auch 12 % der Karzinome der Mundhöhle und der Oropharynxkarzinome sind HPV-assoziierte Erkrankungen, und in knapp 90 % dieser Fälle ist HPV 16 oder 18 nachweisbar.⁴ Die HPV-Typen 6 und 11 sind in der Regel nicht onkogen, aber für über 90 % der anogenitalen Kondylome bei Frauen wie Männern verantwortlich; zudem können sie eine Papillomatose der Atemwege hervorrufen.⁵ Nach Ergebnissen einer Längsschnittuntersuchung in Großbritannien kommt es bei fast der Hälfte der Frauen innerhalb von 3 Jahren nach Aufnahme des Geschlechtsverkehrs zu einer HPV-Infektion, wobei sich das Virus im Median bereits 3 Monate nach dem ersten Geschlechtsverkehr nachweisen ließ.⁶

Die Größenordnung des Problems von HPV-Infektionen wird aber vor allem anhand epidemiologischer Untersuchungen deutlich. Eine Metaanalyse unter Einschluss von über einer Million Frauen mit normaler Zervixzytologie ergab eine Prävalenz zervikaler HPV-Infektionen von weltweit 11–12 %, mit allerdings großer regionaler Variationsbreite (z. B. Osteuropa 21,4 %, Westeuropa 9,0 %).⁷ Weit weniger ist über die Prävalenz von HPV-Infektionen an anderen Körperorganen bei Frauen wie Männern bekannt, an denen es zu HPV-assoziierten Erkrankungen kommen kann. Was die Inzidenz HPV-bedingter Krebserkrankungen betrifft, so erkrankten allein in Deutschland im Jahr 2008 etwa 4.900 Frauen an einem Zervixkarzinom, und etwa 1600 Frauen starben an den Folgen der Erkrankung.⁸ Diese Zahlen unterstreichen die große Bedeutung der HPV-Impfung für die Volksgesundheit. Demzufolge hat für eine erfolgreiche Prävention des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen eine möglichst 100 %ige Impfquote in der primären Zielgruppe der 12–17-jährigen Mädchen hohe gesundheitspolitische Priorität. Aber auch eine Ausweitung der Impfempfehlung auf weitere Altersgruppen von Frauen sowie auf die männliche Bevölkerung und andere Indikationen ist zu diskutieren.

2. Arzneimittelinformationen zu Gardasil®

Der tetravalente Impfstoff Gardasil® ist seit September 2006 in der Europäischen Union für die Anwendung ab einem Alter von 9 Jahren zur Prävention von HPV-assoziierten prämaligen Läsionen im Genitalbereich sowie von genitalen Kondylomen (*Condylomata acuminata*) zugelassen. Die in Gardasil® enthaltenen immunogenen L1-Kapsidproteine der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 werden mittels rekombinanter DNA-Technologie in Hefezellkulturen von *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Die Kapsidproteine lagern sich spontan zu virusähnlichen Partikeln (VLP) zusammen, die im Impfstoff an ein aluminiumhaltiges Adjuvans (amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat (AAHS)) adsorbiert sind.⁹ Eine Dosis Gardasil® zu 0,5 ml Injektionssuspension (Fertigspritze) enthält 20 µg HPV6-L1, 40 µg HPV11-L1, 40 µg HPV16-L1 und 20 µg HPV18-L1.¹⁰ Die Grundimmunisierung besteht aus drei intramuskulär (i. m.) zu injizierenden Einzeldosen, wobei die zweite Dosis 2 Monate und die dritte Dosis 6 Monate nach der Erstdosis verabreicht werden sollte.

3. Studienübersicht

Im Anschluss an die Phase-I-Studien folgte 1998 das klinische Studienprogramm zu Gardasil® mit einer vorbereitenden (Proof-of-Principle-)Studie der Phase II, um eine zu Gardasil® analoge, allerdings monovalente VLP-Vakzine gegen den HPV-Typ 16 hinsichtlich seiner Wirksamkeit zur Prävention prämaligener Zervixläsionen bei jungen Frauen im Laufe eines 4-jährigen Follow-ups nachzuweisen.¹¹ Auch mit den monovalenten VLP-Vakzinen gegen die HPV-Typen 18, 6 und 11 wurden Proof-of-Principle-Studien durchgeführt. Mit dem

heute als Gardasil® erhältlichen Impfstoff wurde zunächst ab Mai 2000 eine randomisierte Phase-II-Dosisfindungs- und Wirksamkeitsstudie bei Mädchen und jungen Frauen im Alter von 16–23 Jahren durchgeführt.¹² Dem schlossen sich wenig später zwei groß angelegte Wirksamkeitsstudien der Phase III (FUTURE I¹³ und FUTURE II¹⁴) mit weiblichen Probandinnen im Alter von 15 bzw. 16 bis 26 Jahren an. Im Oktober 2003 folgte eine Phase-III-Studie mit Jungen und Mädchen im Alter von 9–15 Jahren, die auf Grund des jungen Alters der Teilnehmer primär auf die Untersuchung von Verträglichkeit und Immunogenität von Gardasil® abzielte.¹⁵ In einer weiteren Phase-III-Studie, die Mitte 2004 anlief, wurden Frauen im Alter von 24–45 Jahren mit Gardasil® geimpft.¹⁶ In einer nur wenige Monate später initiierten Phase-III-Studie waren die Teilnehmer Jungen und junge Männer im Alter von 16–26 Jahren.¹⁷ Von den genannten Studien liegen teilweise bereits Langzeit-Follow-up-Daten vor bzw. sind entsprechende Erhebungen bis mindestens zum Jahr 2017 geplant.

Die Datenauswertung in den Studien erfolgte getrennt für die Per-Protocol-(PP-) und die Intention-to-treat-(ITT-)Population. Die PP-Population umfasste jeweils die Studienteilnehmer, die alle 3 Impfdosen erhielten, die vor der Impfung seronegativ für die jeweiligen Impfstoff-HPV-Typen (6, 11, 16 oder 18) waren (d. h., die empfänglich [„susceptible“] für Neuinfektionen waren) und bei denen keine relevanten Protokollverletzungen vorlagen; die Zählung HPV-assoziiierter Läsionen begann in der PP-Analyse 1 Monat nach erfolgter dritter Impfung, da dies der typischen Zeitspanne entspricht, die Impfungen bis zum Erreichen ihrer bestmöglichen Schutzwirkung brauchen. Die ITT-Population bestand dagegen aus allen randomisierten Patienten der jeweiligen Studie, umfasste also auch Patienten, die das Studienprotokoll nicht eingehalten hatten. Demgegenüber entsprechen die Ergebnisse der PP-Analyse der Wirksamkeit der Impfung bei korrekter und empfohlener Anwendung.

4. Proof-of-Principle-Studie und deren Nachbeobachtung

Ein monovalenter HPV-Kandidat-Impfstoff gegen den HPV-Typ 16, der wie Gardasil® an ein Adjuvans adsorbierte virusähnliche Partikel (VLP) aus dem L1-Polypeptid des Viruskapsids enthielt, wurde ab Ende der 1990er Jahre in einer, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Doppelblindstudie mit 2.391 Teilnehmerinnen im Alter von 16–23 Jahren untersucht.¹¹ Das primäre Ziel der Studie war, die Prävention zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) Grad 2–3 im Laufe des Beobachtungszeitraums zu untersuchen; Impfstoff und Placebo wurden nach dem gleichen Schema (drei i. m. Injektionen in den Monaten 0, 2 und 6) verabreicht. Genitalabstriche zur Prüfung auf HPV16-DNA und Pap-Tests wurden am Tag der Impfung, nach 7 Monaten und anschließend alle 6 Monate bis zum Ende der Studie im Monat 48 vorgenommen. Die HPV16-Antikörperkonzentrationen im Serum wurden mittels Radioimmunoassay (RIA) bestimmt.

Sowohl klinisch-histologisch als auch immunologisch erwies sich der Impfstoff als hocheffektiv. In der Placebogruppe entwickelten von den 750 Frauen 12 eine HPV16-assoziierte CIN 2–3 (6 CIN 2, 6 CIN 3), in der Verumgruppe keine einzige; damit entsprach die Wirksamkeit der Impfung 100 % (95 % Konfidenzintervall [KI] 65;100). Eine persistierende HPV16-Infektion wurde bei 111 Frauen der Placebogruppe, aber nur bei 7 Frauen der Impfgruppe (Wirksamkeit 94 % [95 % KI 88;98]) beobachtet. Die HPV16-Antikörperkonzentration im Serum der geimpften Frauen erreichte nach 7 Monaten ein Maximum (geometrisches Mittel 1519 MilliMerk-Einheiten [mMU] pro ml), ging bis zum 18. Monat auf 202 mMU/ml zurück und blieb bis zum Ende des 4. Jahres relativ stabil (128–150 mMU/ml).

Zu Teilkollektiven aus dieser Studie wurden bereits Langzeit-Follow-up-Ergebnisse publiziert.^{18,19} In die erste dieser Follow-up-Studien¹⁸ konnten 290 Frauen eingeschlossen werden, die protokollgemäß 3 Impfstoffdosen (n = 148) oder Placebo (n = 142) erhalten hatten, außerdem zu Studienbeginn HPV16-DNA-negativ und HPV16-seronegativ waren und bis zu einem Monat nach der 3. Impfstoff- oder Placebodosis HPV16-DNA-negativ geblieben waren. Der Follow-up-Zeitraum seit Aufnahme in die Originalstudie lag zwischen 7,2 und 9,5 Jahren. Während dieser Zeit blieben alle mit der monovalenten Vakzine geimpften Frauen HPV16-negativ, während sich 6 Frauen in der Placebogruppe neu infizierten (Wirksamkeit 100 %, 95 % KI 29;100). Zudem entwickelten 3 Frauen der Placebogruppe eine HPV16-assoziierte CIN, aber keine der geimpften Frauen. Es zeigte sich, dass die HPV16-Serumantikörperkonzentration in der Impfgruppe nach Ablauf der ersten 48 Monate nur noch leicht abnahm und am Ende des Follow-up im Mittel 71,7 mMU/ml gegenüber 13,7 mMU/ml in der Placebogruppe betrug.

In der zweiten Follow-up-Studie wurde das sogenannte immunologische Gedächtnis, das allgemein als Marker für die Langzeitwirkung eines Impfstoffs gesehen wird, nach der HPV16-Impfung untersucht.¹⁹ So erhielten 52 Studienteilnehmerinnen (19 in der Impf- und 33 in der Placebogruppe) im Mittel 8,5 Jahre nach Beginn der Originalstudie eine Gabe der tetravalenten Vakzine Gardasil® im Sinne eines Antigenchallenges, um zu testen, ob das Immunsystem das jeweilige Impfantigen auch nach dieser Zeit noch erkennt und entsprechend mit einem sofortigen starken Anstieg der Antikörperkonzentration reagiert. Bei der anschließenden Kontrolluntersuchung im Durchschnitt 6 (0,7–18) Monate nach der Impfung betrug die HPV16-Serumantikörperkonzentration bei den Frauen, die bereits den monovalenten Impfstoff erhalten hatten, im geometrischen Mittel 5.024 mMU/ml (95 % KI 2.710;9.314), bei den Frauen der ehemaligen Placebogruppe dagegen nur 136 mMU/ml (95 % KI 79;236); dieser Unterschied war signifikant (p < 0,01). Damit überstieg die erreichte Antikörperkonzentration nochmals deutlich den maximalen Titer 7 Monate nach der HPV16-Erstimpfung von ca. 1.500 mMU/ml. Diese Ergebnisse

zeigen, dass sich nach der Impfung Memory-Lymphozyten gebildet haben, die nach erneuter Antigenexposition eine rasche und ausgeprägte Immunantwort in Gang setzen.

5. Wirksamkeit und Immunogenität von Gardasil®

5.1 Studienergebnisse bei jungen Frauen (15–23 Jahre)

Phase-IIb-Dosisfindungsstudie

In dieser randomisierten, doppelblind durchgeführten, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie mit insgesamt 1.158 Mädchen und jungen Frauen im Alter von 16–23 Jahren wurde in einem ersten Studienabschnitt zunächst die Wirksamkeit und Sicherheit von drei Dosen der tetravalenten L1-VLP-Vakzine geprüft.¹² Jede Studienteilnehmerin erhielt drei Impfungen (0, 2 und 6 Monate). Die Vakzine mit der geringsten Menge (20 µg Typ 6, 40 µg Typ 11, 40 µg Typ 16 und 20 µg Typ 18 + 225 µg Aluminium-Adjuvans entsprechend der späteren Phase-III-Dosierung) erwies sich hinsichtlich ihrer Immunogenität und Wirksamkeit (Verhinderung von persistierenden Infektionen) den höheren Mengen als gleichwertig. Die Daten der 552 Studienteilnehmerinnen in der Gruppe mit dreimaliger Impfung in dieser niedrigen Dosierung (n = 277) oder Placebo (n = 275) wurden ausgewertet. Für die Dauer von 36 Monaten wurden die Frauen regelmäßig nachuntersucht. Der kombinierte Endpunkt setzte sich aus der Häufigkeit persistierender HPV-Infektionen und neu auftretender HPV-assoziiertes zervikaler Veränderungen zusammen. Eine persistierende Infektion bestand definitionsgemäß bei solchen Frauen, bei denen in Zervikovaginalproben mehrfach die gleiche HPV-Impftyp-DNA nachgewiesen wurde, und zwar erstmals nach 7 Monaten (1 Monat nach der dritten Impfung) und anschließend bei mindestens zwei weiteren Untersuchungen (die entweder mindestens vier Monate auseinanderlagen oder bei denen mindestens einmal eine zervikale Anomalie durch ein Pathologenteam diagnostiziert wurde); eine Persistenz wurde auch dann angenommen, wenn die gleiche Impftyp-HPV-DNA nach 7 Monaten und in der letzten Kontrolluntersuchung vor Abbruch des Kontakts zum Patienten nachweisbar war. Entsprechend dem so definierten kombinierten Endpunkt lag die Wirksamkeit des Impfstoffs um 90 % (95 % KI 71;97, p < 0,0001). Die Impfung wurde gut toleriert. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

241 Studienteilnehmerinnen (114 aus der Verum- und 127 aus der Placebogruppe) wurden nach Beendigung der Basisstudie zunächst für weitere 2 Jahre nachbeobachtet.²⁰ 5 Jahre nach Studienbeginn war die Häufigkeit persistierender HPV-Infektionen und HPV-assoziiertes zervikaler Veränderungen in der Gardasil®-Gruppe um 96 % geringer als in der Placebogruppe (2 vs. 46 Fälle). In der Impfgruppe traten keine prä-malignen Zervixveränderungen oder genitale Kondylome auf, in

der Placebogruppe dagegen bei 6 Frauen. Die HPV-Serumantikörperkonzentration fiel im geometrischen Mittel innerhalb von 5 Jahren nicht unter den Wert nach einer natürlichen Infektion. Zum Nachweis eines immunologischen Gedächtnisses erhielten von den 114 Frauen der Gardasil®-Gruppe 104 am Ende des 5. Jahres eine vierte Impfdosis Gardasil®, um auf diese Weise den Kontakt mit einem HP-Virus zu simulieren.²¹ Diese Gabe führte zu einer ausgeprägten anamnestic Antikörperreaktion – ein Beleg dafür, dass sich nach der Immunisierung ein Langzeit-Immungedächtnis ausgebildet hatte. Die Serumantikörperkonzentration für die vier HPV-Typen stieg im geometrischen Mittel bereits 1 Woche nach der vierten Gabe Gardasil® auf einen Wert, der einen Monat nach Abschluss der Immunisierung erreicht wurde, und in den folgenden 3 Wochen setzte sich der Anstieg noch fort.

Diese Studien lieferten belastbare Daten, dass die Impfung mit Gardasil® gut verträglich ist, der Impfstoff ausgesprochen immunogen ist und einen hohen Impfschutz vor impfstoffspezifischen HPV-Neuinfektionen und HPV-assoziierten Zervixläsionen und Genitalwarzen bietet. Diese Ergebnisse wurden in den folgenden Phase-III-Studien an großen Teilnehmerkollektiven bestätigt.

Phase-III-Studie FUTURE I

FUTURE I (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) war eine randomisierte, doppelblind durchgeführte, placebokontrollierte internationale Phase-III-Studie, in der die Inzidenz von genitalen Kondylomen, intraepithelialen Neoplasien von Vulva und Zervix, Adenokarzinomen

in situ (AIS) und Karzinomen nach Grundimmunisierung mit Gardasil® im Vergleich mit Placebo erfasst wurde.¹³ Studienteilnehmerinnen waren 5.455 Frauen im Alter von 16–24 Jahren ohne Kondylome und mit normalen zytologischen Vorsorgebefunden der Zervix in der Vorgeschichte sowie mit nicht mehr als 4 bisherigen Sexualpartnern. Die Frauen wurden randomisiert der dreimaligen Impfung mit Gardasil® (Monat 0, 2 und 6) (n = 2.723) oder entsprechenden Placeboinjektionen (n = 2.732) zugeordnet und ab Studienbeginn für die Dauer von durchschnittlich 3 Jahren nachbeobachtet.

Bis einen Monat nach der dritten Impfung hatte bei 99,5 % der Studienteilnehmerinnen eine Serokonversion für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 stattgefunden. Die Ergebnisanalyse in der PP-Population, die ca. 83 % der randomisierten Teilnehmerinnen umfasste, ergab eine 100 %ige Wirksamkeit von Gardasil® (95 % KI 94;100) für HPV6/11/16/18-assoziierte Kondylome und intraepitheliale Läsionen im Vaginal-, Vulva-, Perineal- und Perianalbereich (0 Fälle in der Gardasil®-Gruppe vs. 60 Fälle in der Placebogruppe). In der ITT-Analyse betrug die Wirksamkeit für alle Grade äußerer anogenitaler oder vaginaler Läsionen 73 % (95 % KI 58;83; 28 Fälle in der Impfgruppe vs. 155 Fälle in der Placebogruppe) und für alle Grade zervikaler Läsionen zusammengenommen 55 % (95 % KI 40;66; 71 Fälle in der Impfgruppe vs. 155 Fälle in der Placebogruppe). Die geringere Schutzwirkung in der ITT-Analyse ließ sich damit erklären, dass alle in dieser Population nachgewiesenen Läsionen bei Frauen auftraten, die schon vor der Impfung mit einem der impfstoffspezifischen HPV-Typen infiziert waren. Bezeichnend ist aber auch,

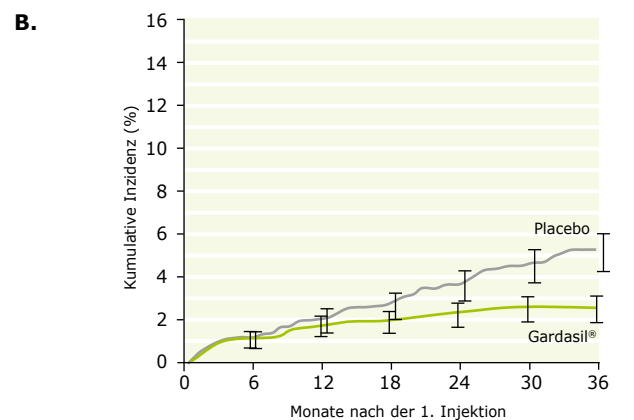
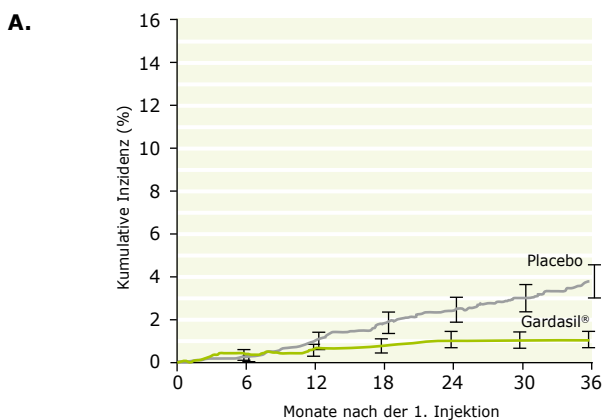


Abbildung 1. Kumulative Inzidenz von Endpunkten in der Intention-to-treat-Analyse der Phase-III-Studie FUTURE I. Eingeschlossen waren auch Teilnehmerinnen, die zu Impfbeginn bereits eine Infektion mit einem der impfstoffspezifischen HPV-Typen aufwiesen (nach¹³). **A.** Inzidenz HPV-6/11/16/18-assoziiertes äußerer anogenitaler Läsionen **B.** Inzidenz HPV-6/11/16/18-assoziiertes CIN Grad 1 bis ≥ 3

Tabelle 1: Wirksamkeitsdaten von Gardasil® in den Per-Protocol- und Intention-to-treat-Populationen der Phase-IIb- und Phase-III-Studien bei jungen Frauen (nach²²)

Studie (Anz. Teilnehmerinnen)	Endpunkte	Per-Protocol-Population Wirksamkeit % (95 % KI)	Intention-to-treat-Population Wirksamkeit % (95 % KI)
Phase-IIb-Studie (277 Gardasil®, 275 Placebo) ¹²	HPV6/11/16/18-assoziierte persistierende Infektionen oder Läsionen	90 (71;97)	n. a.
Phase-III-Studie FUTURE I (2.723 Gardasil®, 2.732 Placebo) ¹³	HPV6/11/16/18-assoziierte Läsionen:		
	Genitale Kondylome	100 (92;100)	76 (61;86)
	VIN1 oder VaIN1	100 (49;100)	63 (< 0;88)
	VIN2/3 oder VaIN2/3	100 (49;100)	62 (< 0;89)
	CIN1	100 (92;100)	62 (46;74)
	CIN2	100 (81;100)	30 (< 0;56)
	CIN3	100 (76;100)	12 (< 0;44)
	AIS	100 (15;100)	83 (< 0;100)
	HPV-assoziierte Läsionen (irgendein HPV-Typ)		
	Genitale Kondylome	n.z.	51 (32;65)
	VIN1 oder VaIN1	n.z.	18 (< 0;46)
	VIN2/3 oder VaIN2/3	n.z.	26 (< 0;63)
	CIN1	n.z.	25 (12;36)
	CIN2	n.z.	13 (< 0;34)
CIN3	n.z.	-9 (< 0;22)	
AIS	n.z.	83 (< 0;100)	
Phase-III-Studie FUTURE II (6.087 Gardasil®, 6.080 Placebo) ¹⁴	HPV16/18-assoziierte Läsionen:		
	CIN2	100 (86;100)	57 (38;71)
	CIN3	97 (79;100)	45 (23;61)
	AIS	100 (< 0;100)	28 (< 0;82)
	HPV-assoziierte Läsionen (irgendein HPV-Typ)		
	CIN2	n.z.	22 (3;38)
	CIN3	n.z.	21 (< 0;38)
	AIS	n.z.	37 (< 0;84)

Abkürzungen: AIS = Adenocarcinoma in situ; CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie; HPV = humanes Papillomvirus; n. a. = nicht angegeben; KI = Konfidenzintervall; n.z. = nicht zutreffend; VaIN = vaginale intraepitheliale Neoplasie; VIN = intraepitheliale Neoplasie der Vulva.

Definition der infektionsgefährdeten (susceptible) Per-Protocol-Population: Alle Studienteilnehmerinnen, die 1. vor der Impfung mit Gardasil® noch nicht mit den HPV-Typen des Impfstoffs in Kontakt kamen, d.h. sero- und PCR-negativ waren, 2. bis 1 Monat nach der 3. Impfdosis PCR-negativ für diese HPV-Typen blieben, 3. innerhalb eines Jahres alle drei Impfdosen erhielten und 4. bei denen keine relevanten Protokollverletzungen vorkamen.

dass in der Placebogruppe die Inzidenz HPV-assoziiertes äußerer anogenitaler oder zervikaler Läsionen im Laufe des Follow-ups stetig zunahm, während die Inzidenzkurven in der Gardasil®-Gruppe ein Plateau erreichten (**Abbildung 1**).

Die Ergebnisse dieser Studie belegen einerseits den hohen Impfschutz, der durch Gardasil® erreicht wird, sie unterstreichen zum anderen aber auch die Bedeutung einer möglichst frühen Impfung mit Gardasil®, zu einem Zeitpunkt, da noch keine anogenitale HPV-Infektion stattgefunden hat.

Phase-III-Studie FUTURE II und deren Nachbeobachtung

Diese randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie ist die bislang größte, die zur Wirksamkeit von Gardasil® durchgeführt wurde.¹⁴ Teilnehmerinnen waren 12.167 Mädchen und

junge Frauen im Alter von 15–26 Jahren aus 13 Nationen. Gefordert waren in der Vorschichte normale Pap-Tests und nicht mehr als 4 bisherige Sexualpartner. Wie in FUTURE I wurden entweder drei Gaben von Gardasil® (Monat 0, 2 und 6) oder entsprechende Placeboinjektionen verabreicht. Die primäre Auswertung erfolgte in der PP-Population bei 5.305 Frauen der Gardasil®- und 5.260 Frauen der Placebogruppe, bei denen bis 1 Monat nach der dritten Dosis (Monat 7) keine HPV16- oder HPV18-Infektion vorlag. Der primäre Endpunkt waren HPV16/18-assoziierte CIN Grad 2 oder 3, AIS und Zervixkarzinome. Die Studienteilnehmerinnen wurden im Durchschnitt bis 3 Jahre nach Erhalt der letzten Impf- bzw. Placebodosis nachbeobachtet.

Die Wirksamkeit der Impfung mit Gardasil® für den primären Endpunkt betrug 98 % (95 % KI 86;100) in der PP-Population

(1 Fall in der Verum- und 42 Fälle in der Placebogruppe) und 44 % (95 % KI 26;58) in der ITT-Population. Beim einzigen in der Gardasil®-Gruppe der PP-Population aufgetretenen Fall handelte es sich um eine HPV16-positive CIN Grad 3, die sowohl zu Studienbeginn als auch in allen fünf histologischen Proben, die bei Diagnosestellung und während der Therapie entnommen wurden, auch HPV52-positiv war. Von den in der Gardasil®-Gruppe der ITT-Population auftretenden Ereignissen waren – wie schon in FUTURE I – größtenteils Teilnehmerinnen betroffen, die bereits vor der ersten Impfung HPV16- oder -18-positiv waren. In **Tabelle 1** sind die Ergebnisse der Phase-IIb- und Phase-III-Studien bei jungen Frauen zusammengefasst.

Der Erstpublikation der FUTURE-II-Daten folgten mehrere weitere Auswertungen zu spezifischen Fragestellungen einschließlich der Langzeit-Wirksamkeit und Sicherheit von Gardasil® sowie der Frage, wie lange Antikörper nachweisbar bleiben. Auf die Sicherheit des Impfstoffs wird weiter unten im Abschnitt 6 explizit eingegangen. Für die Subgruppe der Studienteilnehmerinnen aus den skandinavischen Ländern Dänemark, Island, Norwegen und Schweden ist ein Follow-up bis 2017 vorgesehen. Erste Ergebnisse zur Langzeitwirksamkeit von Gardasil® wurden von Kjaer et al. im Jahre 2012 in Abstractform publiziert.²³ Sie basieren auf den Untersuchungsergebnissen von ca. 2.700 Frauen der Gardasil®-Gruppe und ca. 2.100 Frauen der Placebogruppe. Es stellte sich heraus, dass während eines Follow-ups von bis zu 8 Jahren in der PP-Population kein einziger neuer Fall einer HPV16/18-assoziierten CIN ≥ 2 oder von HPV6/11/16/18-assoziierten CIN oder Krebs-erkrankungen an Vulva oder Vagina auftrat. Die Wirksamkeit des Impfstoffs dauert auch 8 Jahre nach Beginn der Originalstudie unvermindert an. Die klinischen Ergebnisse werden durch vorläufige immunologische Daten gestützt, wonach die Antikörperkonzentration der Studienteilnehmerinnen gegen die Impfstoff-HPV-Typen bis zu 9 Jahre nach der Impfung hoch bleibt.²⁴

Von Ferris et al.²⁵ wurde zudem untersucht, ob Frauen, die vor der Impfung bereits mit einem bis drei der HPV-Typen 6, 11, 16 oder 18 infiziert sind oder waren, durch Gardasil® wirksam vor Folgeerkrankungen durch die anderen Impfstoff-HPV-Typen geschützt werden. Hierzu wurden die Daten der beiden in ihrem Design sehr ähnlichen Phase-III-Studien FUTURE I und II

gemeinsam ausgewertet. Von den insgesamt 17.622 Studienteilnehmerinnen waren 26,8 % sero- und/oder PCR-positiv, wobei der HPV-Typ 16 mit 20 % am häufigsten vertreten war. Es zeigte sich, dass die Impfung mit Gardasil® zu 100 % (95 % KI 79;100) Schutz vor neu auftretenden CIN Grad 2–3 oder AIS bot, die mit jenen HPV-Typen assoziiert waren, für die die Frauen zu Studienbeginn negativ getestet wurden. Die Wirksamkeit gegen entsprechende HPV-assoziierte Läsionen der Vagina oder Vulva betrug 94 % (95 % KI 81;99). Diesen Ergebnissen zufolge ist eine Impfung in der Allgemeinbevölkerung auch ohne vorheriges HPV-Screening möglich und sinnvoll.

5.2 Studienergebnisse bei Jungen und Mädchen (9 – 15 Jahre)

Da das Risiko einer genitalen HPV-Infektion mit Beginn der sexuellen Aktivität deutlich ansteigt, ist von einer HPV-Impfung der größte Nutzen zu erwarten, wenn sie bei sexuell noch nicht aktiven Kindern und Jugendlichen vorgenommen wird. Aus diesem Grunde wurde eine Phase-III-Studie initiiert, um die Sicherheit und Immunogenität des Gardasil®-Impfstoffs bei sexuell noch nicht aktiven Jungen und Mädchen im Alter von 9 bis 15 Jahren zu untersuchen.¹⁵ Von 2003 bis 2004 wurden in 10 Ländern Nord- und Lateinamerikas, Europas und Asiens insgesamt 1781 Kinder (842 Jungen, 939 Mädchen) in diese randomisierte, doppelblind durchgeführte, placebokontrollierte Studie (Protokoll 018) aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte im Zahlenverhältnis 2:1 in die Verum- und Placebogruppe. Die Studienteilnehmer in der Verumgruppe erhielten wie in den anderen Phase-III-Studien das Standardimpfschema mit Gardasil®. Im 7. Monat nach Beginn der Impfung lagen in der PP-Population die Serumkonversionsraten für die vier HPV-Typen bei Jungen wie Mädchen zwischen 99,5 % und 99,8 %. Nach 18 Monaten lagen die entsprechenden Werte für die HPV-Typen 6, 11 und 16 zwischen 99,2 % und 99,8 % und für den HPV-Typ 18 bei 92,5 % (Jungen) bzw. 91,5 % (Mädchen). Für alle Impfstoffkomponenten waren die Serokonversionsraten wie auch die geometrischen Mittelwerte der Antikörperkonzentration für Mädchen und Jungen vergleichbar.

Wie bei allen placebokontrollierten Gardasil®-Studien wurde auch hier nach Beendigung der Basisstudie (30 Monate

Tabelle 2: Merkmale der beiden Impfpopulationen zum Zeitpunkt der ersten Gabe von Gardasil® im Alter von 9 – 15 Jahren. Die vorliegenden Daten beziehen sich ausschließlich auf Mädchen (nach²⁷).

Merkmale, n (%)	Frühe Impfgruppe n = 1179	„Nachhol“-Impfgruppe n = 482
Weiblich	614 (52)	262 (54)
Durchschnittsalter, Jahre	11,9	14,5
Positiver HPV-Serostatus (6, 11, 16 oder 18)	20 (2)	74 (16)
HPV 6	8 (0,7)	42 (9)
HPV 11	1 (0,1)	30 (6)
HPV 16	8 (0,7)	51 (11)
HPV 18	3 (0,3)	25 (6)

nach der 1. Impfung) den Teilnehmern der Placebogruppe die Impfung mit Gardasil® angeboten. Damit begann eine Anschlussstudie, für die ein Follow-up von über 10 Jahren nach Erhalt der ersten Gardasil-Impfung vorgesehen ist.^{26,27} Eine Zwischenauswertung der immunologischen Wirksamkeit der Impfung maximal 8 Jahre nach Studienbeginn entsprechend einem medianen Follow-up von 6,8 Jahren in der ursprünglichen Gardasil®-Gruppe (n = 1.179) und von 4,7 Jahren in der „Nachhol“-Gruppe (n = 482) wies eine hohe Beständigkeit der Immunantwort für die vier Impfstoff-HPV-Typen aus. Die Serokonversionsraten in der ursprünglichen Gardasil®-Gruppe lagen für die HPV-Typen 6, 11 und 16 zwischen 88 % und 97 %; die etwas geringere Persistenz von Antikörpern gegen HPV18 (Serokonversionsrate 64 %) entspricht den Erfahrungen in den anderen Studien des Gardasil®-Programms.²⁷ Nur 2 von 246 Mädchen und 2 von 168 Jungen hatten eine persistierende HPV-Infektion, aber im Laufe des Follow-ups traten keine Fälle von CIN (alle Grade), von Kondylomen oder intraepithelialen Neoplasien von Vulva oder Vagina auf. Diese Ergebnisse unterstreichen einerseits die hohe Schutzwirkung der frühen Gardasil®-Impfung, andererseits die enorme Bedeutung der Impfung in dieser jungen Altersgruppe der 9- bis 15-Jährigen, denn schon innerhalb der nächsten paar Jahre infiziert sich ein nicht unerheblicher Teil der Jungen und Mädchen mit einem der HPV-Typen 6, 11, 16 oder 18 (**Tabelle 2**).

5.3 Studienergebnisse bei Frauen im Alter von 24–45 Jahren

Wenngleich die Inzidenz von HPV-Infektionen kurz nach Aufnahme sexueller Aktivität am höchsten ist und danach tendenziell abnimmt, so bleiben doch auch Frauen ab einem Alter von 25 Jahren einem substanziellen Risiko von Neuinfektionen ausgesetzt. In einer epidemiologischen Metaanalyse wurde sogar in vielen Weltregionen, u. a. auch in Amerika und Europa, bei Frauen zwischen 30 und 50 Jahren ein zweiter Prävalenzgipfel von HPV-Infektionen (per DNA-Nachweis) gefunden.²⁸ Die Ursachen dieses Phänomens sind unklar, könnten aber u. a. mit einem veränderten Sozialverhalten von Frauen in vielen westlichen Gesellschaften wie späte Heirat, höhere Scheidungsrate und zunehmende Häufigkeit neuer Sexualpartner im mittleren Lebensalter zusammenhängen. Da auch Männer sich in diesem Alter oft neue Partnerinnen suchen, können letztere wiederum von den infizierten Männern neu angesteckt werden. Aus diesem Grunde sollten erwachsene Frauen in dieser Altersgruppe ebenfalls einen Nutzen aus der Impfung gegen HPV ziehen. Um dies zu prüfen, wurde 2004 die randomisierte, doppelblind durchgeführte, placebokontrollierte Phase-III-Studie FUTURE III zur Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität der Impfung mit Gardasil® in der Altersgruppe von 24- bis 45-jährigen Frauen initiiert.^{16,29} An 38 internationalen Zentren wurden insgesamt 3.819 Teilnehmerinnen rekrutiert, bei denen zum Aufnahmezeitpunkt keine Kondylome, CIN oder ein Zervixkar-

zinom vorlagen und auch in der Vorgeschichte nicht aufgetreten waren. Die Frauen erhielten entweder die Impfung mit Gardasil® oder Placebo. Ein Drittel der Frauen war zu Studienbeginn für einen oder mehrere der Impfstoff-HPV-Typen sero- oder DNA-positiv, mehrheitlich allerdings nur für einen HPV-Typ.

Bei Abschluss der Studie betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 4,0 Jahre.¹⁶ Die Serokonversionsrate lag einen Monat nach der letzten Impfung mit Gardasil® bei 98 % (97–99 % für die einzelnen Impfstoff-HPV-Typen). Bezüglich der Serokonversionsraten und geometrischen Mittelwerte der Antikörperkonzentration bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Altersgruppen 24–34 und 35–45 Jahre, und im historischen Vergleich mit 16- bis 23-jährigen Frauen hatten die 35- bis 45-Jährigen nur tendenziell niedrigere Werte.²⁹ Nach ihrem Maximum im 7. Monat ging die Antikörperkonzentration in der Folgezeit zurück und blieb zwischen dem 24. und 48. Monat weitgehend stabil. Nach 48 Monaten lagen für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 immer noch Serokonversionsraten von 91,5 %, 92,0 %, 97,4 % und 47,9 %¹⁶ vor. In der PP-Analyse betrug die Wirksamkeit der Impfung für den kombinierten Endpunkt von persistierenden impfstoffspezifischen Infektionen, CIN oder äußeren Genitalläsionen 88,7 % (95 % KI 78,1;94,8). Für die Altersgruppen der 24–34- und 35–45-Jährigen lag die Wirksamkeit bei 91,3 % bzw. 83,8 %. Aufgeschlüsselt nach Einzelendpunkten betrug die Wirksamkeit der Impfung 89,6 % für persistierende (≥ 6 Monate) impfstoffspezifische Infektionen, 94,1 % für CIN (alle Grade), 83,3 % für CIN 2–3 und 100 % für Kondylome. Selbst in der Subgruppe von Frauen, die zu Studienbeginn seropositiv und DNA-negativ für einen der Impfstoff-HPV-Typen waren, die in ihrer Vorgeschichte also bereits einmal mit einem der vier HPV-Typen infiziert waren und die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, erreichte die Wirksamkeit der Impfung noch 66,9 % (95 % KI 4,3;90,6). Im Zusammenhang mit der Impfung wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.¹⁶

Von einer sich anschließenden Langzeit-Follow-up-Studie bei den kolumbianischen Teilnehmerinnen der Studie wurden Ergebnisse nach einer Beobachtungszeit von 6 Jahren in Abstractform publiziert.³⁰ Daraus geht hervor, dass die Antikörperkonzentration gegen alle vier Impfstoff-HPV-Typen im geometrischen Mittel auch in den beiden Jahren nach Abschluss der Basisstudie nahezu unverändert blieb. In der PP-Population traten weiterhin keine Fälle von HPV6/11/16/18-assoziierten CIN, Zervixkarzinomen oder Kondylomen auf und es war auch keine Tendenz erkennbar, dass Läsionen durch Nicht-Impfstoff-HPV-Typen zunahmten. Weitere Auswertungen dieser Follow-up-Studie sind nach 8 Jahren und am Ende nach 10 Jahren vorgesehen.

5.4 Studienergebnisse bei Männern

HPViren können die anogenitale und orale Mukosa von Männern und Frauen infizieren. Die Prävalenz solcher Infektionen

ist bei Männern höher als bei Frauen und zeigt im Gegensatz zu letzteren mit dem Alter keine abnehmende Tendenz.³¹ Als Folge der HPV-Infektionen können abhängig vom HPV-Typ bei Männern Kondylome (*Condylomata acuminata*) sowie Karzinome am Penis, Anus und im Oropharynx entstehen. Männer könnten daher ebenfalls von der HPV-Impfung profitieren. In einer randomisierten, doppelblind durchgeführten, placebokontrollierten, internationalen Phase-III-Studie erhielten 4.065 gesunde junge Männer im Alter zwischen 16 und 26 Jahren eine Impfung mit Gardasil® oder Placebo.¹⁷ In der ITT-Population (alle Studienteilnehmer ungeachtet ihres HPV-Ausgangstatus und unabhängig von der Anzahl der erhaltenen Dosen) traten innerhalb eines medianen Follow-ups von 2,9 Jahren in der Gardasil®-Gruppe 36 und in der Placebo-Gruppe 89 äußere Genitalläsionen auf (Wirksamkeit 60,2 %; 95 % KI 40,8;73,8). Für HPV-impfstoffspezifische Läsionen betrug die Schutzwirkung 65,5 % (95 % KI 45,8;78,6). In der PP-Population betrug die Schutzwirkung für die entsprechenden HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen sogar 90,4 % (95 % KI 69,2;98,1). Persistierende Infektionen – definiert als Nachweis des gleichen HPV-Impftyps zu mindestens zwei Zeitpunkten im Abstand von mindestens 6 Monaten – wurden in der ITT-Population zu 47,8 % und in der PP-Population zu 85,6 % verhindert.

Die separate Auswertung von 602 gesunden homosexuellen Männern aus der Basis-studie ergab auch in dieser Risikogruppe eine deutliche, wenn auch etwas geringere Wirksamkeit von Gardasil® als in der Gesamtpopulation.³² So betrug die Wirksamkeit zur Prävention impfstoffspezifischer analer intraepithelialer Neoplasien (AIN) in der ITT-Population 50,3 % und in der PP-Population 77,5 % (entsprechend 25,7 % und 54,9 % für alle HPV-assoziierten AIN unabhängig vom HPV-Typ). Die Häufigkeit impfstoffspezifischer AIN der Grade 2 oder 3 wurde durch die Impfung um 54,2 % (ITT) bzw. 74,9 % (PP) und die Häufigkeit persistierender analer impfstoffspezifischer HPV-Infektionen um 59,4 % (ITT) bzw. 94,9 % (PP) verringert.

6. Anwendungssicherheit von Gardasil®

Von Block et al.³³ wurden die Sicherheitsdaten aus fünf großen klinischen Studien mit Gardasil®^{12,13,14,15,34} nach einem medianen Follow-up von 3,6 Jahren zusammengefasst. An diesen klinischen Studien nahmen insgesamt 21.480 Mädchen und Frauen von 9–26 Jahren sowie Jungen von 9–16 Jahren teil. Placebo enthielt in einigen Studien aluminiumhaltiges Adjuvans, in anderen Studien lediglich isotonische Kochsalzlösung. Bei 8 Patienten trat ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) auf (Häufigkeit 0,05 % bei Gardasil®, 0,02 % bei Placebo). 18 Todesfälle (0,1 % Gardasil®, 0,1 % Placebo) standen in keinem erkennbaren kausalen Zusammenhang mit der Impfung. Neu auftretende Symptome einer möglichen Autoimmunkrankheit waren unter Gardasil®

und Placebo gleich häufig (jeweils 2,4 %). Reaktionen an der Injektionsstelle, die innerhalb von 5 Tagen nach der Impfung auftraten (in den meisten Fällen handelte es sich um Schmerzen), waren in der Gardasil®-Gruppe häufiger als mit aluminiumhaltigem Placebo (83 % vs. 77 %; $p < 0,05$) und häufiger als mit nicht aluminiumhaltigem Placebo (83 % vs. 49 %; $p < 0,05$). Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht bis mäßig ausgeprägt. Auch Fieberreaktionen $\geq 37,8$ °C waren bei Gardasil® geringfügig, aber signifikant häufiger als bei Placebo (11 % vs. 10 %; $p < 0,05$).

Ein 2009 von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) herausgegebener Bericht zur Arzneimittelsicherheit von Gardasil® basiert auf den Einträgen in der passiven Datenbank VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) in den ersten 2½ Jahren nach Markteinführung des Impfstoffs in den Vereinigten Staaten.³⁵ Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Synkopen/Ohnmachten (eine bei Kindern und Jugendlichen nicht ungewöhnliche Reaktion auf Injektionen), Lokalreaktionen wie Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, ferner Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen. Die CDC kamen in einem Online-Statement zu dem Schluss, dass die Anwendungssicherheit von Gardasil® sich nicht grundlegend von der anderer empfohlener Impfstoffe in einer ähnlichen Altersgruppe (9–26 Jahre) unterscheidet; sie bewerteten Gardasil® anhand der den CDC und der FDA vorliegenden Informationen als wirksam und sicher und weisen darauf hin, dass der Nutzen der Impfung das Risiko übersteigt.³⁶

Ein weiterer Bericht zur Sicherheit von Gardasil® stützt sich auf die Daten von nahezu 190.000 Mädchen und Frauen, die als Mitglieder eines US-amerikanischen Gesundheitsfürsorge- und Krankenversicherungsunternehmens mindestens eine Impfdosis von Gardasil® erhalten hatten (44.000 von ihnen erhielten drei Impfungen).³⁷ Aus den medizinischen Unterlagen ging hervor, dass lediglich Hautinfektionen während der ersten 2 Wochen nach der Impfung (Odds-Ratio 1,8) sowie Synkopen am Tag der Impfung (Odds-Ratio 6,0) in einem wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Impfung standen. Ein Teil der Hautinfektionen war lokalen Hautreaktionen an der Injektionsstelle zuzuschreiben; Synkopen sind im Zusammenhang mit Impfungen insbesondere bei jungen Frauen keine Seltenheit.

In einer Kohortenstudie wurden die Daten von Frauen aus dem landesweiten Patientenregister in Dänemark und Schweden analysiert. Ziel der Untersuchung war unter anderem, ob sich ein Anstieg von Autoimmunkrankheiten, neurologischen Erkrankungen oder venösen Thrombosen durch die HPV-Impfung mit Gardasil zeigt. Einbezogen wurden knapp 296.826 Frauen (im Alter von 10 bis 17 Jahren), die im Zeitraum von Oktober 2006 bis Dezember 2010 mindestens eine Impfdosis erhalten hatten. Insgesamt wurden 696.420 Impfstoffdosen verabreicht. Eine Fragestellung war, ob es in den ersten 180 Tagen nach den einzelnen Impfungen häufiger zu Einträgen ins landesweite Patientenregister gekommen ist; erfasst wurden

sowohl ambulante als auch Krankenhausbehandlungen. Die Ergebnisse bestätigen, dass die Impfung mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff weder venöse Thrombosen noch neurologische oder Autoimmunkrankheiten auslöst.³⁸

7. Erfolge der HPV-Impfung aus epidemiologischer Sicht

Australien war im April 2007 das erste Land, das ein staatlich gefördertes nationales Impfprogramm mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff auf den Weg brachte. Binnen 2 ½ Jahren wurde durch ein Schulimpfprogramm bei 12- bis 17-jährigen Mädchen eine Impfrate von 83 % (1 Impfung) bzw. 70 % (3 Impfungen) erreicht, während die über niedergelassene Ärzte laufende Kampagne bei Frauen im Alter von 18 bis 26 Jahren Impfraten von 55 % (1 Impfung) bzw. 32 % (3 Impfungen) erzielte.³⁹ Parallel dazu ging die Prävalenz der Impfstoff-HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 bei 18- bis 24-jährigen Frauen von 28,7 % in den Jahren 2005–2007 auf 6,7 % in der Nach-Impfära 2010–2011 signifikant zurück ($p < 0,01$).⁴⁰

Aber nicht nur die Prävalenz von HPV-Infektionen ist seit Beginn des Impfprogramms in Australien rückläufig, das Gleiche gilt auch für die Inzidenz von hochgradigen HPV-assoziierten Dysplasien und Kondylomen.⁴¹ So ging die Neuerkrankungsrate von CIN 2+ und AIS bei unter 18-jährigen Mädchen von 0,80 % in den Jahren vor Beginn des Schulimpfprogramms signifikant auf 0,38 % in den 2 ½ Jahren danach zurück ($p = 0,003$); das entspricht nahezu einer Halbierung der Inzidenz (**Abbildung 2**).

Im Vergleich der beiden 12-Monats-Zeiträume 2007/2008 und 2010–2011 verringerte sich auch die Inzidenz von Kondylomen bei Frauen unter 21 Jahren von 18,6 % auf 1,9 % und bei heterosexuellen Männern unter 21 Jahren von 22,9 % auf 2,9 %.⁴² Dies entspricht einer Reduktion um fast 90 % (**Abbil-**

dung 3). Die (ungeimpften) heterosexuellen Männer profitierten dabei offenbar von einer „Herdenimmunität“ in der jungen Erwachsenengeneration aufgrund der hohen Impfquote bei den jungen Frauen. Dagegen gab es weder bei Frauen noch bei heterosexuellen Männern ab einem Alter von 30 Jahren und auch nicht bei homosexuellen Männern eine signifikante Änderung der Inzidenz von Kondylomen.

In Deutschland empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut im März 2007 die HPV-Impfung (Typen HPV 16 und 18) für Mädchen von 12–17 Jahren.¹ Ein Jahr nach dieser Empfehlung hatten in einer deutschen Großstadt (Essen) durchschnittlich 44 % der 15-jährigen Schülerinnen mit der dreimaligen Impfung begonnen.⁴³ Eine Impfquote von 35 % bei 17-jährigen Mädchen wurde zur gleichen Zeit anhand von GKV-Versichertendaten in der Deutschen Pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank ermittelt.⁴⁴ Weitere Untersuchungen auf der Grundlage dieser Datenbank ergaben, dass die jährliche Inzidenzrate anogenitaler Kondylome in den Jahren 2004–2006 in der Gesamtbevölkerung der 10- bis 79-Jährigen (repräsentiert durch mehr als 11 Millionen Versicherte) bei schätzungsweise 169,5 pro 100.000 Personenjahre lag, mit einem Maximum von über 600 pro 100.000 Personenjahre bei Frauen der Altersgruppe 20–24 Jahre.⁴⁵ Bei den 15- bis 17-jährigen Mädchen ging die Inzidenz anogenitaler Kondylome bereits innerhalb eines Jahres von 2007 bis 2008 um 23 % zurück (von 316 auf 242 pro 100 000 Personenjahre; $p = 0,0001$).⁴⁶ Nach einer Modellrechnung auf der Basis bundesdeutscher Bevölkerungsdaten würden in den nächsten 100 Jahren etwa 37 % aller Zervixkarzinome verhindert werden, selbst wenn die Impfquote wie aktuell nur etwa 50 % beträgt.⁴⁷ Die Autoren folgern außerdem aus ihren Berechnungen, dass aus präventiver Sicht bei weiterhin unbefriedigender Impfquote der Mädchen auch die Impfung von Jungen sinnvoll ist.⁴⁷

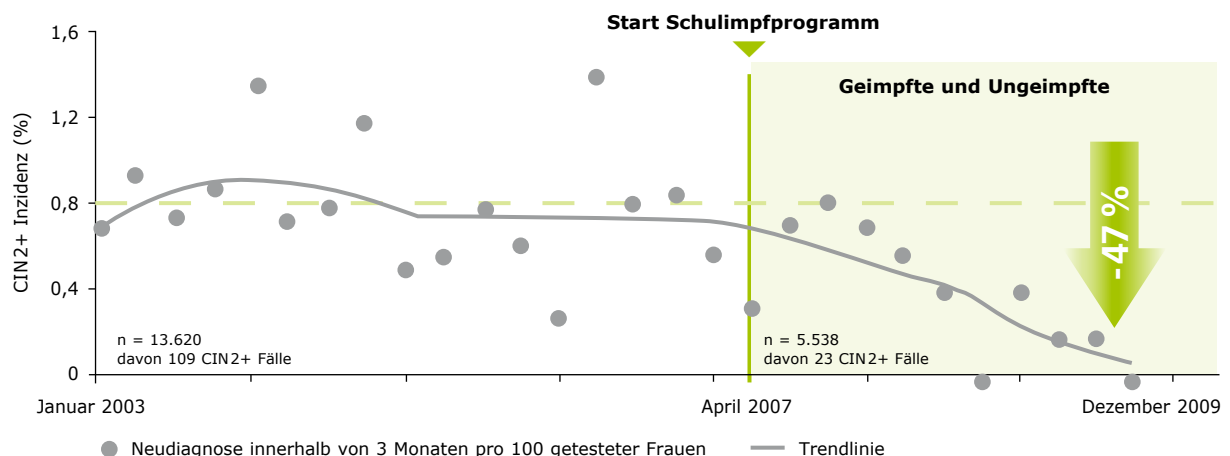


Abbildung 2. Inzidenz von CIN2+ und Adenocarcinoma in situ bei unter 18-jährigen Mädchen vor und nach Einführung des Schulimpfprogramms in Australien (nach⁴¹).

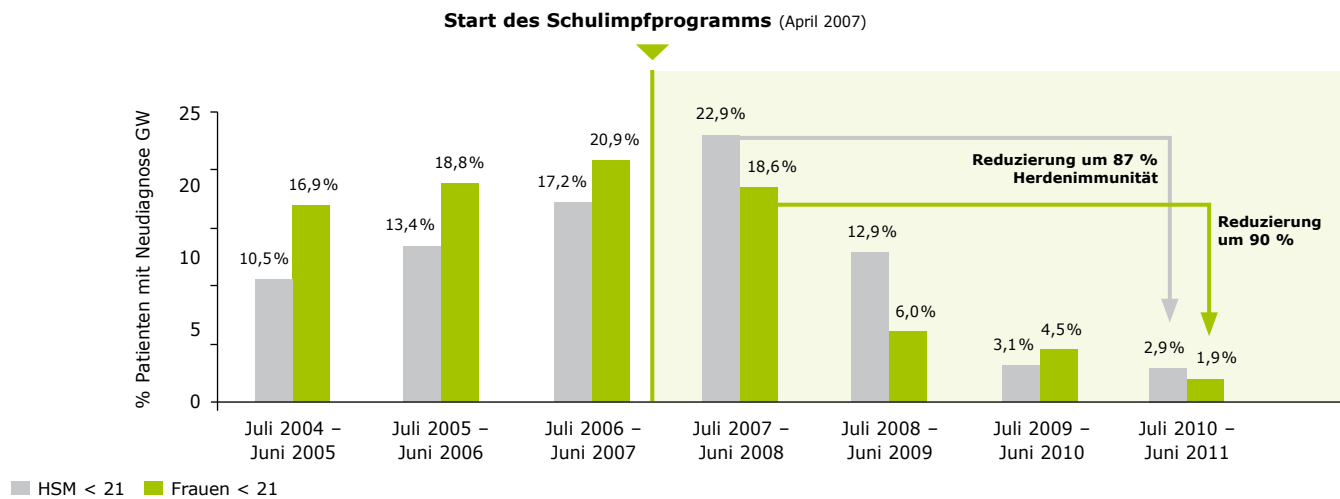


Abbildung 3. Reduzierung der Neuerkrankungsrate an Genitalwarzen bei Männern und Frauen unter 21 Jahren seit Start des Impfprogramms mit Gardasil® in Australien: Schulimpfprogramm für Mädchen im Alter von 12–18 Jahren (von April 2007 bis Dez. 2009), danach unbefristet ein Schulimpfprogramm für Mädchen im Alter von 12–13 Jahren; Catch-up Programm für Frauen ≥ 26 Jahre (von Juli 2007 bis Dez. 2009) (nach⁴²) GW = Genitalwarzen, HSM = heterosexuelle Männer

In Kanada und den USA besteht eine solche Impfempfehlung für Jungen bereits, und in Australien ist 2013 das Schulimpfprogramm auf Jungen ausgeweitet worden. Als erstes Bundesland in Deutschland empfiehlt Sachsen seit Anfang 2013 die Impfung mit Gardasil® auch für männliche Jugendliche vorzugsweise im Alter von 12 bis 17 Jahren. Damit geht die Sächsische Impfkommision (SIKO) über die aktuell bundesweit geltenden Impfempfehlungen der STIKO hinaus.^{1,48}

8. Diskussion und Ausblick

Für HPV besteht ein Kausalzusammenhang zwischen einer Virusinfektion und Krebs. Dadurch werden das Zervixkarzinom und andere HPV-induzierte Neoplasien zu vermeidbaren Erkrankungen. Aus historischer Sicht war die Einführung regelmäßiger gynäkologischer Krebsfrüherkennungsuntersuchungen mit Pap-Tests zum Nachweis von Dysplasien im Bereich der Zervix eine erste erfolgreiche gesundheitspolitische Maßnahme zur Reduzierung der Zervixkarzinominzidenz. Die sekundäre Prävention hat allerdings ihre Schwachpunkte. So können durch die Abstrichuntersuchung vor allem leichtere Veränderungen übersehen werden. Andererseits können bei einem Pap-Test falsch positive Ergebnisse vorkommen, sodass möglicherweise unnötige Behandlungen durchgeführt werden. Ein schwerwiegendes Manko von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen besteht aber generell in mangelnder Compliance der Frauen, die solche Untersuchungen gar nicht oder nur unregelmäßig bzw. in zu langen Intervallen durchführen lassen. Trotz der Früherkennungsprogramme ist das Zervixkarzinom daher über alle Altersgruppen hinweg nach Brust- und Darmkrebs immer noch der dritthäufigste bösartige Tumor bei Frauen weltweit.⁴⁹

Ein weitaus erfolgversprechenderer Weg zur Reduzierung der Krankheitslast ist daher die primäre Prävention durch möglichst flächendeckende Impfung noch nicht infizierter Mädchen und junger Frauen gegen die häufigsten onkogenen HPV-Typen 16 und 18. Der tetravalente HPV-Impfstoff Gardasil® immunisiert außerdem gegen die HPV-Typen 6 und 11, die bei Frauen und Männern Kondylome (Anogenitalwarzen) verursachen können – zwar nicht lebensgefährliche, aber unangenehme und psychisch belastende Hautveränderungen.

Alle Studien des Gardasil®-Entwicklungsprogramms zeigten, dass der Impfstoff sicher und gut verträglich ist und rasch und dauerhaft eine Immunität gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 aufbaut. Auch 9 Jahre nach der Impfung ließen sich noch Antikörper in adäquater Konzentration nachweisen.²⁴ Die beiden Zulassungsstudien FUTURE I und II ergaben in der PP-Analyse bei jungen Frauen eine hohe, annähernd 100%ige Wirksamkeit von Gardasil® gegen HPV16/18-assoziierte CIN aller Grade und AIS. In der Placebogruppe war erwartungsgemäß die Inzidenz von CIN 1 am höchsten, wobei die prophylaktische Wirksamkeit von Gardasil® für diese Läsionen 95,9 % betrug.⁵⁰ Aus epidemiologischer Sicht dürften daher die kurzfristigen Auswirkungen der HPV-Impfung vor allem in der Verhinderung von CIN-1-Läsionen liegen, langfristig aber – und das ist der bedeutsamere Effekt – in der Prävention invasiver Plattenepithel- und Adenokarzinome.

Obleich sexuell noch nicht aktive Mädchen den größten Nutzen aus der Impfprophylaxe ziehen, besteht auch für erwachsene Frauen mit bereits länger bestehender sexueller Aktivität bzw. neuen Sexualpartnern ein nicht zu unterschätzendes Risiko, sich mit HPV zu infizieren. Auch in der Altersgruppe

der 24- bis 45-Jährigen können daher viele Frauen von einer Impfung mit Gardasil® profitieren: 1. jene, die noch nicht mit HPV infiziert sind, 2. jene, die noch nicht mit allen Impfstoff-HPV-Typen infiziert sind und 3. jene, die eine Infektion hatten und sie überwunden haben. Gardasil® erreichte in der PP-Analyse der Phase-III-Studie FUTURE III bei 24- bis 45-jährigen Frauen eine Schutzwirkung von 88,7 % für den gemeinsamen Endpunkt von persistierenden impfstoffspezifischen Infektionen, CIN und äußeren Genitalläsionen.¹⁶

Humane Papillomviren sind neben Präkanzerosen und Karzinomen der Zervix auch für einen Teil der vulvovaginalen Karzinome und deren Vorstufen (VIN, VaIN), bei beiden Geschlechtern für Analkarzinome und deren Vorstufen (AIN) sowie beim Mann für Karzinome des Penis und deren Vorstufen (PIN) verantwortlich. Für alle HPV16/18-assoziierten intraepithelialen Neoplasien wurde in den klinischen Studien mit Gardasil® eine hohe Wirksamkeit nachgewiesen: VIN 1, VIN

2/3, VaIN1 und VaIN 2/3 jeweils 100 % und AIN 2/3 74,9 % in den entsprechenden PP-Analysen (für PIN betrug die Wirksamkeit 100 %, aber die Fallzahlen waren hier gering und das Ergebnis erreichte keine statistische Signifikanz).^{50,51} Damit könnte bei hoher Impftrate von Kindern und jungen Erwachsenen ein Großteil der genannten Krebserkrankungen vermieden werden. Möglicherweise könnte sich die Impfung auch günstig auf die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs, vor allem des Oropharynx, auswirken, da diese nach neueren Erkenntnissen zu etwa 20–25 % durch HPV verursacht werden⁵²; diesen Zusammenhang näher zu untersuchen bleibt zukünftigen Studien vorbehalten.

Offenlegung: Die Autoren Dr. med. Edith Grzegowski und Dr. med. Holger Bartz sind Mitarbeiter von Sanofi Pasteur MSD, Leimen. Die Autoren bedanken sich für die redaktionelle Bearbeitung des Reviews durch Dr. Volker Bartsch.

Expertenkommentar

von Prof. Dr. Monika Hampl, Frauenklinik der Universität Düsseldorf

Als Gynäkologin und Leiterin eines Dyplasiezentrums, die unmittelbar mit der Betreuung von Frauen mit HPV-induzierten Erkrankungen befasst ist, erachte ich die Entwicklung eines HPV-Impfstoffes wie Gardasil® als echten Meilenstein in der Primärprävention von Krebs. Die HPV-Impfung eröffnet als primär präventive Maßnahme die Möglichkeit der Verhinderung von HPV-Infektionen und der sich daraus entwickelnden genitalen und analen Folgeerkrankungen bei Frauen wie bei Männern. Zu den HPV-induzierten malignen Erkrankungen zählen in erster Linie das Zervixkarzinom, aber auch das Analkarzinom, ein Teil der Vulva-/Vaginal- und Peniskarzinome, nach neuesten Erkenntnissen aber auch Karzinome von Mundboden und Tonsillen.

Die Wirksamkeit der Impfung ist als extrem hoch einzuschätzen; dies wird gestützt durch die vorliegenden Studiendaten, aber auch die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen aus Ländern wie Australien, wo die Impfung bereits seit Jahren mit hoher Durchimpfungsrate an Kinder und Jugendliche verabreicht wird. Dort ist die Inzidenz von sich relativ schnell entwickelnden HPV-assoziierten Veränderungen, d.h. von Kondylomen und prämaligen Läsionen der Zervix bei jungen Frauen, bereits drastisch zurückgegangen, sodass von einer präventiven Wirksamkeit der Impfung von 95–100 % ausgegangen werden kann.

In Deutschland empfiehlt die STIKO seit 2007 die HPV-Impfung von Mädchen im Alter von 12–17 Jahren. Leider beträgt die Durchimpfungsrate hierzulande nur ca. 40 %; dies ist viel zu niedrig, um in absehbarer Zeit einen ähnlichen Präventionseffekt zu erreichen wie in den Ländern mit hoher Impftrate. Es ist also dringend erforderlich, den Kenntnisstand über die HPV-Impfung und deren Akzeptanz in der Bevölkerung zu verbessern. Niedergelassenen Gynäkologen und Pädiatern kommt bei dieser Überzeugungsarbeit eine Schlüsselrolle zu. Ebenso wichtig sind Aufklärungskampagnen in Schulen.

Empfehlenswert wäre auch eine Senkung des empfohlenen Impfalters; angesichts der inzwischen vorliegenden Langzeitdaten, die einen sicheren Impfschutz von ca. 10 Jahren dokumentieren, wäre die Impfung von Mädchen und Jungen schon ab einem Alter von 9 Jahren sinnvoll; die Impfung könnte etwa im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung J1 im Alter von 12 Jahren routinemäßig vorgenommen werden.

Sowohl in den Primärpräventionsstudien als auch in der mehrjährigen Anwendungspraxis hat sich die Impfung mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff als äußerst sicher erwiesen. In Ländern mit systematischer Erfassung unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen an großen Zahlen von Impfungen ergaben sich keine Hinweise für schwere neurologische oder thrombotische Komplikationen. Lediglich mit Ohnmachten und Lokalreaktionen an der Einstichstelle ist zu rechnen.

Insgesamt überwiegt der Nutzen der Impfung bei weitem das minimale Nebenwirkungsrisiko. Dabei liegt der Nutzen nicht allein in der Vermeidung potenziell unangenehmer (Kondylome) oder maligner HPV-induzierter Veränderungen; aus Sicht des Gynäkologen erspart die Ausmerzungen der HPV-Infektion vielen Frauen operative Eingriffe wie z. B. eine Konisation und damit auch die unerwünschten Folgen dieses Eingriffs in Form von vorzeitigen Blasensprüngen und Frühgeburten.

Sozioökonomische Vorteile mit Reduktion krankheitsbedingter Fehltag und einer Abnahme der Behandlungskosten wären ebenfalls ein zu erwartender positiver Effekt einer flächendeckenden Durchimpfung.

Fazit für die Praxis

- Humane Papillomviren (HPV) sind eine heterogene Gruppe von DNA-Viren mit mehr als 100 bekannten Typen. Viele können die Anogenitalschleimhaut und manche auch die Mundschleimhaut infizieren.
- HPV-Infektionen mit den Typen 16 und 18 sind am gefährlichsten, sie sind kausal verantwortlich für die Entstehung fast aller Zervixkarzinome, werden häufig aber auch mit Karzinomen von Anus, Vulva, Vagina, Penis und Oropharynx in Verbindung gebracht. Die Typen 6 und 11 können anogenitale Kondylome hervorrufen.
- Nach Aufnahme der sexuellen Aktivität steigt bei Mädchen und Jungen das Risiko von HPV-Infektionen steil an.
- Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität des tetravalenten Impfstoffs Gardasil® gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 wurden in einem umfangreichen Studienprogramm bei jungen Mädchen und Frauen (Alter 9 bis 45 Jahre), sowie bei Jungen und jungen Männern (Alter 9 bis 26 Jahre) untersucht.
- Die Wirksamkeit der Impfung mit Gardasil® betrug bei Frauen im Alter von 16–26 Jahren 97–100 % für HPV16/18-assoziierte zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) Grad 1, Grad 2, Grad 3 und Adenocarcinoma in situ (AIS).
- Bei 24- bis 45-jährigen, zum Impfzeitpunkt noch nicht HPV6/11/16/18-infizierten Frauen wurden länger andauernde (≥ 6 Monate) HPV6/11/16/18-Infektionen zu 89,6 %, entsprechende CIN aller Grade zu 94,1 %, CIN 2–3 zu 83,3 % und Kondylome zu 100 % verhindert. Aber auch Frauen dieser Altersgruppe, die bereits mit einem bis drei der Impfstoff-HPV-Typen infiziert sind oder eine HPV-Infektion überwunden haben, profitieren von der Impfung mit Gardasil®.
- Die Impfung mit Gardasil® schützte Männer zu 90,6 % vor HPV6/11/16/18-assoziierten Läsionen des äußeren Genitalbereichs, zu 89,3 % vor Kondylomen und zu 100 % vor intraepithelialen Neoplasien des Penis (PIN) (alle Daten gemäß Per-Protocol-Analyse).
- Die mit der Impfung einhergehenden unerwünschten Ereignisse – zumeist lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – waren überwiegend von leichter bis mäßiger Intensität; schwerwiegende Nebenwirkungen traten nur vereinzelt auf.

Literatur

- 1 Ständige Impfkommision (STIKO). Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiol Bull* 2007;12:97-103. Online abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Ausgabenlinks/12_07.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 16.05.2013)
- 2 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(5):2135-45
- 3 Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-85
- 4 Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/11-25
- 5 Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/35-41
- 6 Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* 2002;109(1): 96-8
- 7 Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789-99
- 8 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland* 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin, 2012
- 9 Sharma R, Sharma CL. Quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine: the first vaccine for cervical cancers. *J Cancer Res Ther* 2007;3(2):92-5
- 10 Sanofi Pasteur MSD. Fachinformation Gardasil®. Stand Oktober 2012
- 11 Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27
- 12 Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8
- 13 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43
- 14 Koutsky LA, for the FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27
- 15 Reisinger K, 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. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:201-9
- 16 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
- 17 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

- 18 Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009;27:5612-9
- 19 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
- 20 Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66
- 21 Olsson SE, Villa LL, Costa RLR, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-9
- 22 Garland SM. Chapter 2: Overview of clinical evidence: the quadrivalent vaccine Gardasil®. *Future Medicine* 2011; S. 23-37
- 23 Kjaer SK, Nygaard M, Dillner J, et al. Long-term effectiveness of Gardasil™ in the Nordic countries. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, 30.11. bis 6.12.2012 (Abstract und Posterpräsentation)
- 24 Nygård M, Saah A, Munk C, et al. A long-term follow-up study of the immunogenicity of the quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in Scandinavia and Iceland. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, 30.11. bis 6.12.2012 (Abstract und Posterpräsentation)
- 25 Ferris DG; FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007;196:1438-46
- 26 Ferris D, on behalf of the Protocol 018 investigators. First look at effectiveness data from a long-term extension study of Gardasil in adolescents. *EUROGIN* 2011 Congress, Lissabon, 8-11 Mai 2011 (Abstract + Posterpräsentation)
- 27 Iversen OE, on behalf of the Protocol 018 investigators. Long-term extension study of Gardasil in adolescents; results through month 96. 31st Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2013), Milan, Italy, May 28 - June 1, 2013
- 28 de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-9
- 29 Muñoz N, Manalastas R Jr, 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
- 30 Luna J, on behalf of the Protocol 019 investigators. HPV6/11/16/18 vaccine efficacy in women 24 to 45: Follow-up through 6.3 years post-vaccination. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, 30.11. bis 6.12.2012 (Abstract und Posterpräsentation)
- 31 Lenzi A, Mirone V, Gentile V, et al. Rome consensus conference - statement; human papilloma virus diseases in males. *BMC Public Health* 2013 Feb 7;13:117. doi: 10.1186/1471-2458-13-117
- 32 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17):1576-85
- 33 Block SL, Brown DR, Chatterjee A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:95-101
- 34 Block SL, Nolan T, Sattler C, et al; Protocol 016 Study Group. 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
- 35 Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302:750-7
- 36 CDC. Summary of HPV adverse event reports published in *JAMA* (2009). <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/jama.html>
- 37 Klein NP, Hansen J, Chao C, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:1140-8
- 38 Arnheim-Dahlström L et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906.
- 39 Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldo JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, 30.11. bis 6.12.2012 (Abstract)
- 40 Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldo JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012;206(11):1645-51
- 41 Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;377:2085-92
- 42 Read TR, 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(7):544-7
- 43 Roggendorf H. Erste Erfahrungen zur Akzeptanz der HPV-Impfung. Durchimpfungsrate eines Jahrgangs in einer Großstadt 1 Jahr nach Impfempfehlung durch die STIKO. *Monatsschr Kinderheilk* 2009;10:982-5
- 44 Horn J, Lindemann C, Schulze-Rath R, et al. Health care databases—a tool to study population effects of HPV vaccination: Assessment of HPV vaccination in German health insurance data. *EUROGIN* 2012. Prag, 2012
- 45 Kraut AA, Schink T, Schulze-Rath R, Mikolajczyk RT, Garbe E. Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2010;10:360
- 46 Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany—an ecologic study. *Sex Transm Dis* 2013;40:28-31
- 47 Horn J, Damm O, Kretzschmar ME, et al. Estimating the long-term effects of HPV vaccination in Germany. *Vaccine* 2013;31:2372-80
- 48 SIKO. Empfehlungen der Sächsischen Impfkommision zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen. Stand Januar 2013. Impfempfehlungen E1:1-30
- 49 International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN* 2008 database. Online abrufbar unter: <http://globocan.iarc.fr/> (letzter Zugriff am 26.08.2013)
- 50 Goldstone SE, Vuocolo S. A prophylactic quadrivalent vaccine for the prevention of infection and disease related to HPV-6, -11, -16 and -18. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:395-406
- 51 Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, 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* 2009;2:868-78
- 52 Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2009;15:6758-62