

## Die nonavalente prophylaktische HPV-Impfung

Ulrike Wieland, Nationales Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren

Institut für Virologie, Uniklinik Köln, Fürst-Pückler-Str. 56, 50935 Köln

<http://virologie.uk-koeln.de/nationales-referenzzentrum>

### HPV-assoziierte Krankheiten

Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) zählen zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen, wobei über 40 verschiedene HPV-Typen den Anogenitaltrakt infizieren können.<sup>1-3</sup> Die WHO stuft zwölf HPV-Typen als karzinogen (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) und dreizehn HPV-Typen als vermutlich (HPV68) oder möglicherweise (HPV26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97) karzinogen ein.<sup>4</sup> Die meisten anogenitalen HPV-Infektionen sind transient und folgenlos, aber persistierende Infektionen mit den oben genannten karzinogenen Hochrisiko (HR)-Typen können über niedrig- und hochgradige Dysplasien im Verlauf von mehreren Jahren zu anogenitalen Karzinomen wie dem Zervix-, Anal-, Vulva-, Vaginal-, oder Peniskarzinom führen.<sup>5</sup> Seit einigen Jahren wird ein Anstieg HPV-bedingter Oropharynxkarzinome beobachtet (Risikofaktor oraler Geschlechtsverkehr).<sup>6</sup> Insgesamt sind circa 5% aller menschlichen Karzinome durch HPV verursacht und insofern potenziell impfpräventabel. (**Tabelle 1**).<sup>5</sup> Niedrigrisiko-HPV-Typen wie HPV6 und HPV11 können Genitalwarzen (Condylomata acuminata) hervorrufen, wobei über 90% aller Genitalwarzen durch diese beiden Typen verursacht werden. Das geschätzte Lebenszeitrisiko für Genitalwarzen liegt bei 4 bis 12%.<sup>7</sup>

### Prophylaktische HPV-Impfstoffe und aktuelle Impfeempfehlungen

Seit 2006/2007 sind ein bivalenter (B-HPV) und ein quadrivalenter prophylaktischer HPV-Impfstoff (Q-HPV) verfügbar. Ein nonavalenter HPV-Impfstoff (9vHPV) ist seit Dezember 2014 in den USA und seit Juni 2015 in Europa zugelassen, aber erst seit Frühjahr 2016 in Deutschland erhältlich. Alle drei Impfstoffe sind Totimpfstoffe, die aus DNA-freien, nicht-infektiösen Virus-like-Partikeln (VLP) bestehen. Die VLP werden gentechnologisch hergestellt und bestehen aus dem Hauptkapsidprotein (L1-Protein) von zwei (B-HPV), vier (Q-HPV) oder neun (9vHPV) verschiedenen HPV-Typen (**Tabelle 2**).<sup>8</sup> Die Impfstoffe sind geschlechtsneutral ab 9 Jahren zugelassen. Sowohl B-HPV als auch Q-HPV decken die beiden häufigsten HR-HPV-Typen 16 und 18 ab, wobei Q-HPV außerdem HPV6- und 11-VLP enthält und so auch vor Genitalwarzen schützt. 9vHPV ist eine Erweiterung von Q-HPV und enthält zusätzliche VLP für fünf weitere HR-HPV-Typen (HPV31, 33, 45, 52, 58) (**Tabelle 2**).<sup>8,9</sup> In Europa sind 73% der Zervixkarzinome durch HPV16 oder HPV18 verursacht, und circa 90% durch die in 9vHPV enthaltenen sieben Hochrisiko-HPV-Typen.<sup>10</sup>

B-HPV und Q-HPV waren in zahlreichen großen kontrollierten Studien mit Mädchen/jungen Frauen sicher, immunogen und effizient (per-Protocol Efficacy 72-100%) bezüglich der Verhinderung von persistierenden Infektionen mit den Impfstoff-HPV-Typen, von HPV16/18-bedingten zervikalen, vaginalen und vulvären Krebsvorstufen und von HPV6/11-assoziierten Genitalwarzen (Q-HPV). In einigen Studien wurde eine (teilweise) Kreuzprotektion gegen nicht im Impfstoff enthaltene HPV-Typen gezeigt (insbesondere für B-HPV für HPV31, 33, 45).<sup>11-16</sup> Die Wirksamkeit von Q-HPV bei jungen Männern bezüglich der Verhinderung von Genitalwarzen bzw. Analkrebsvorstufen (anale intraepitheliale Neoplasien, AIN) wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien belegt (per-Protocol Efficacy 89,4% für Genitalwarzen bzw. 77,5% für AIN).<sup>17,18</sup>

Für 9vHPV konnte in einer Studie mit über 14.000 jungen Frauen gezeigt werden, dass 9vHPV-Geimpfte im Vergleich zu Q-HPV-Geimpften keine niedrigeren Antikörpertiter gegen HPV6/11/16/18 entwickeln und in 99,8-100% serokonvertieren (Noninferiority Analyse, per-Protocol). Die Wirksamkeit (per-Protocol Efficacy) von 9vHPV im Vergleich zu Q-HPV bezüglich durch HPV31/33/45/52/58-verursachte persistierende Infektionen bzw. hochgradige Dysplasien war 96,0% bzw. 96,7%. Mehr als sechs Monate persistierende Infektionen mit den fünf zusätzlichen HR-HPV-Typen kamen bei 35 von 5939 9vHPV-Geimpften im Vergleich zu 810 von 5953 bei Q-HPV-Geimpften vor; für hochgradige zervikale, vulväre oder vaginale Dysplasien lagen die entsprechenden Fallzahlen bei 1 von 6016 für 9vHPV-Geimpften im Vergleich zu 30 von 6017 bei Q-HPV-Geimpften.<sup>19</sup> Bei Jungen und Männern bis 26 Jahre ist 9vHPV ähnlich immunogen (> 99% Serokonversionsraten) wie bei weiblichen Personen.<sup>20-22</sup> 9vHPV kann zusammen mit Impfungen gegen Tetanus/Diphtherie/Pertussis (Tdap) und Meningokokken verabreicht werden, ohne die Antikörperantwort auf eine der Impfungen zu beeinträchtigen.<sup>23</sup>

Bezüglich der Dauer des Impfschutzes vor persistierenden Infektionen mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen liegen für B- und Q-HPV experimentelle Studien über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren vor, wobei auch hier die Serokonversionsraten bei fast 100% lagen.<sup>24-27</sup> Modell-Rechnungen auf der Basis von 6-Jahresdaten lassen vermuten, dass bei jüngeren Frauen Impfantikörper-Titer für mindestens 20 bis 40 Jahre vorhanden sind. Bestimmte Modelle gehen sogar von lebenslangem Impfschutz aus.<sup>24,27</sup> Über vier Jahre hinausgehende Langzeitdaten sind für 9vHPV noch nicht publiziert.<sup>19</sup> Momentan ist es für alle drei Impfstoffe noch unklar, ob Auffrischimpfungen im Lauf des Lebens notwendig sind.

Für Deutschland empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die HPV-Impfung für alle Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren. Nachholimpfungen sollten bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres erfolgen, und die Impfserie sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein.<sup>28</sup> Ab 14 (Q-HPV) bzw. ab 15 Jahren (B-HPV, 9vHPV) sind jeweils drei Impfdosen notwendig, bei Jüngeren nur zwei (**Tabelle 2**; Fachinformation beachten!). Eine begonnene Impfserie sollte idealerweise mit dem gleichen Impfstoff beendet werden, es ist aber auch möglich, einen der anderen Impfstoffe einzusetzen (für Details siehe <sup>29</sup>).

Der Einsatz von HPV-Impfstoffen bei vorliegenden anogenitalen HPV-Infektionen, bei HPV-bedingten Läsionen oder zur Reduktion von Rezidiven ist nach gegenwärtiger Datenlage nicht sinnvoll.<sup>30-34</sup> Darauf wird auch in den Fachinformationen zu allen drei HPV-Impfstoffen explizit hingewiesen.<sup>26,35,36</sup>

### **Sicherheit der HPV-Impfung**

Zahlreiche Studien mit einer hohen Anzahl Geimpfter aus verschiedenen Ländern haben die Sicherheit und gute Verträglichkeit der HPV-Impfung (B-HPV, Q-HPV) bestätigt.<sup>16,37-42</sup> Statistisch signifikant mit der Impfung assoziiert waren Hautinfektionen 1 bis 14 Tage nach Impfung (Odds Ratio (OR) 1,8), sowie Synkopen am Impftag (OR 6,0) (Q-HPV).<sup>41</sup> Auch für 9vHPV zeigen mehrere Studien die Sicherheit dieser Impfung, sowohl bei Mädchen/Frauen als auch bei Jungen/Männern. Bei 9vHPV sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle häufiger als bei Q-HPV.<sup>19-22,43</sup>

### **Was hat die HPV-Impfung bisher gebracht und was kann mit der nonavalenten HPV-Impfung zusätzliche erreicht werden**

Länder mit Schulimpfprogrammen und hohen (> 80%) Impfraten bei jungen Mädchen wie Australien oder Schottland sehen schon nach wenigen Jahren Effekte auf Bevölkerungsebene. So ließ sich in Australien bereits 2010 bis 2012, drei bis fünf Jahre nach Einführung der HPV-Impfung, in Pap-Screening Proben junger Frauen ein signifikanter Abfall der HPV-Impfstoff-Typen im Vergleich zum Prävakzine-Zeitraum nachweisen (6,5% versus 28,7% HPV6/11/16/18-positive Zervixabstriche).<sup>44</sup> Eine weitere australische Studie, in der über 8 Millionen Gebärmutterhalskrebs-Vorsorgeuntersuchungen ausgewertet wurden, zeigte, dass im Jahr 2013 die Rate histologisch bestätigter hochgradiger Zervix-Dysplasien (CIN) bei jungen Frauen nur noch halb so hoch war wie vor Einführung der HPV-Impfung.<sup>45</sup>

Die HPV-Impfung kann auch zur Reduktion oraler HPV-Infektionen beitragen. Vier Jahre nach Impfung mit B-HPV hatte nur 1 von 2910 Frauen eine orale HPV16/18-Infektion, im Vergleich zu 15 von 2924, die mit einem Kontrollimpfstoff gegen Hepatitis A geimpft worden waren (Wirksamkeit 93,3%).<sup>46</sup> Eine kürzlich veröffentlichte Studie bestätigte diese Resultate.<sup>47</sup> In einer schwedischen Untersuchung nahm die orale HPV-Prävalenz bei jungen Frauen signifikant von 9,2% auf 2,0% ab, nachdem die HPV-Impfung zwischen 2007 und 2012 graduell eingeführt worden war.<sup>48</sup>

Am eindrücklichsten lassen sich die Auswirkungen der HPV-Impfung durch die Abnahme von Genitalwarzen belegen. In einer australischen Studie nahmen Genitalwarzen-Diagnosen bei unter 21-jährigen Frauen bereits vier Jahre nach Einführung von Q-HPV um 93% ab. Sogar bei jungen Männern, die keine HPV-Impfung erhalten hatten, nahmen Genitalwarzen infolge der Herdenimmunität um 82% ab. Bei (ungeimpften) älteren Frauen oder Männern, sowie bei homo- oder bisexuellen Männern waren keine Effekte der HPV-Impfung sichtbar.<sup>49</sup> Eine Metaanalyse aus acht Studien bestätigte kürzlich, dass hohe Impfraten bei Mädchen/Frauen (> 50%) innerhalb weniger Jahre nicht nur zu einer deutlichen Abnahme von Genitalwarzen bei den Geimpften führen, sondern, infolge der Herdenimmunität, auch bei (ungeimpften) jungen Männern.<sup>50</sup>

Durch breiten Einsatz von 9vHPV sind noch weitergehende Reduktionen von prämaligen und malignen HPV-bedingten Erkrankungen zu erwarten. Hartwig et al. haben kürzlich berechnet, dass in Europa pro Jahr durch 9vHPV im Vergleich zu Q-HPV circa 4900 bis 8000 zusätzliche Zervix-, Vulva-, Vaginal- und Analkarzinome verhinderbar wären. Bei den entsprechenden Krebsvorstufen sind durch 9vHPV ungefähr 100.000 bis 192.000 mehr Läsionen jährlich verhinderbar als durch Q-HPV.<sup>51</sup> Für Deutschland haben Largeron et al. kalkuliert, dass durch eine geschlechtsneutrale Impfung mit 9vHPV im Vergleich zu Q-HPV für Mädchen innerhalb von 25 Jahren circa 79.000 zusätzliche Gebärmutterhals-Dysplasien und 750 zusätzliche anogenitale Karzinome verhinderbar wären.<sup>52</sup> Auch HIV-infizierte Männer und Frauen, die wesentlich häufiger als HIV-negative Personen unter HPV-bedingten Läsionen leiden und bei denen andere HR-HPV-Typen im Vergleich zu HPV16 überrepräsentiert sind, würden von 9vHPV mehr als von B-HPV oder Q-HPV profitieren, wenn sie frühzeitig (idealerweise vor Aufnahme ihrer sexuellen Aktivitäten) geimpft würden.<sup>53,54</sup>

Die Kosteneffektivität der prophylaktischen HPV-Impfung von HPV-naiven Mädchen ist klar belegt. Auch für 9vHPV liegen positive Kosteneffektivitätsanalysen im Vergleich zu B-HPV und Q-HPV für zahlreiche Länder, darunter auch Deutschland, vor.<sup>52,55</sup> Im Gegensatz zu Ländern mit Schulimpfprogrammen wie z.B. Australien sind in Deutschland bundesweit nur 29% (19 bis 52%, je nach Bundesland) der 15-Jährigen und nur 41% der 17-Jährigen (30 - 61%) gegen HPV geimpft.<sup>56</sup>

## HPV-Impfung von Jungen

Männer sind ebenso wie Frauen sowohl von Genitalwarzen als auch von HPV-assoziierten Karzinomen betroffen.<sup>51,57</sup> HPV-bedingte Oropharynxkarzinome sind bei Männern sogar wesentlich häufiger als bei Frauen (**Tabelle 1**).<sup>6,57</sup> Die Inzidenz des Analkarzinoms steigt in westlichen Ländern sowohl für Frauen als auch für Männer an.<sup>58</sup> Darüber hinaus haben Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten, im Vergleich zu heterosexuellen Männern, ein deutlich erhöhtes Analkarzinom-Risiko und profitieren im Gegensatz zu Letzteren auch nicht von der Herdenimmunität durch die Impfung von Mädchen.<sup>49,59,60</sup> Aus diesen Gründen empfehlen etliche Länder wie die USA, Kanada, Australien, aber auch unsere Nachbarländer Österreich und die Schweiz die HPV-Impfung sowohl für Mädchen, als auch für Jungen. In Österreich können alle 9-12-Jährigen im Rahmen eines Schulimpfprogrammes seit Februar 2014 „kostenlos“ gegen HPV geimpft werden. In Deutschland empfiehlt die Sächsische Impfkommision die geschlechtsneutrale HPV-Impfung für alle Mädchen/Frauen und alle Jungen/Männer von 10 bis 26 Jahren.<sup>61</sup>

### Zusammenfassung und Fazit

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die prophylaktische HPV-Impfung sicher und effektiv bezüglich der Verhinderung von anogenitalen Krebsvorstufen und Genitalwarzen, die durch die in den Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen verursacht werden, ist. In Ländern mit hohen Impfraten bei HPV-naiven Mädchen sieht man bereits wenige Jahre nach Einführung der bi- oder quadrivalenten Impfung einen signifikanten Rückgang der zervikalen HPV-Prävalenz, von zervikalen Krebsvorstufen, sowie von Genitalwarzen. Durch Einsatz des nonavalenten Impfstoffes lassen sich noch weitergehende Reduktionen HPV-bedingter Erkrankungen erreichen. Angesichts der niedrigen Impfraten in Deutschland sind weitere Anstrengungen zur Erhöhung der HPV-Impfraten bei jungen Mädchen notwendig. Durch den geschlechtsneutralen und breiten Einsatz der nonavalenten HPV-Impfung bei HPV-naiven Personen erscheint es möglich, HPV-bedingte Erkrankungen (fast) zu eliminieren. Impfangebote für Jungen sollten deshalb ernsthaft in Betracht gezogen werden.

*Die Autorin hat keine Interessenkonflikte bezüglich des Themas des Artikels.*

**Tabelle 1:** Geschätzte jährliche Anzahl und Verteilung HPV-bedingter Karzinome in Europa und den USA

Karzinome	Europa*		USA°	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<b>Zervix</b>	32.640 – 36.793	-	11.388	-
<b>Anal</b>	3151 – 4855	1783–3025	3500	1934
<b>Oropharynx</b>	2089	7911	2478	10511
<b>Vulva</b>	1377 – 2381	-	3242	-
<b>Vaginal</b>	1046 – 2107	-	734	-
<b>Penis</b>	-	1070	-	1001
<b>Summe Karzinome</b>	40.303- 48.225	10.764- 12.006	21.342	13.466

\* im Jahr 2013 <sup>51</sup>, °im Jahr 2009 <sup>57</sup>

**Tabelle 2:** Aktuell verfügbare prophylaktische HPV-Impfstoffe

Impfstoff	Markenname, Hersteller, EU-Zulassung	VLP-Quelle	Enthaltene HPV-Typen	Adjuvanz	Impfschemata <sup>°°</sup>	Prävention von Erkrankungen durch die Impfstoff-HPV-Typen <sup>**</sup>
<b>B-HPV</b> (bivalent)	Cervarix, GSK, 2007	Baculo-virus Expressions-system	HPV <b>16</b> , <b>18</b> , je 20 µg	AS04 <sup>°</sup>	<u>9 – 14 a:</u> 2 Dosen im Abstand von 5 bis 13 m <u>Ab 15 a:</u> 3 Dosen 0, 1, 6 m	prämaligne Läsionen der Zervix, Vulva und Vagina, des Anus; Zervix- und Analkarzinome
<b>Q-HPV</b> (quadivalent)	Gardasil, Sanofi Pasteur MSD, 2006	Hefe (S. cerevisiae)	HPV <b>6<sup>a</sup></b> , <b>11<sup>b</sup></b> , <b>16<sup>b</sup></b> , <b>18<sup>a</sup></b> je 20 <sup>a</sup> bzw. 40 <sup>b</sup> µg	Aluminium <sup>#</sup>	<u>9 – 13 a:</u> 2 Dosen 0 und 6 m <u>Ab 14 a:</u> 3 Dosen 0, 2, 6 m	Vorstufen maligner Läsionen der Zervix, Vulva, Vagina, des Analbereichs, Zervix- und Analkarzinome, Genitalwarzen
<b>9vHPV</b> (nonavalent)	Gardasil 9, Sanofi Pasteur MSD, 2015	Hefe (S. cerevisiae)	HPV <b>6<sup>b</sup></b> , <b>11<sup>c</sup></b> , <b>16<sup>d</sup></b> , <b>18<sup>c</sup></b> , <b>31<sup>a</sup></b> , <b>33<sup>a</sup></b> , <b>45<sup>a</sup></b> , <b>52<sup>a</sup></b> , <b>58<sup>a</sup></b> je 20 <sup>a</sup> bzw. 30 <sup>b</sup> , 40 <sup>c</sup> oder 60 <sup>d</sup> µg	Aluminium <sup>#</sup>	<u>9 – 14 a:</u> 2 Dosen im Abstand von 5 bis 13 m <u>Ab 15 a:</u> 3 Dosen: 0, 2, 6 m	Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome der Zervix, Vulva, Vagina und des Anus, Genitalwarzen

Angaben gemäß Fachinformation der Hersteller (Gardasil® April 2016, Gardasil® 9 Mai 2016, Cervarix® Juli 2016).<sup>26,35,36</sup>

<sup>°</sup> Monophosphoryl Lipid A (MPL)/Aluminiumhydroxid (0,5 mg Al)

<sup>#</sup> Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvanz (0,225 (Q-HPV) bzw. 0,5 (9vHPV) mg Al)

<sup>°°</sup> alle drei Impfstoffe sind ab 9 Jahren geschlechtsneutral zugelassen; pro Impfdosis werden 0,5 ml i.m. verabreicht.

<sup>\*\*</sup> in einem begrenzten Ausmaß wurde für B-HPV und Q-HPV Kreuzprotektion gegen mit HPV16/18 nahe verwandte HPV-Typen wie HPV31 (B-HPV, Q-HPV) oder HPV33, 39, 45 und 51 (B-HPV) gezeigt.

Abkürzungen: a, Jahre; B-HPV, bivalenter HPV-Impfstoff; i.m., intramuskulär; m, Monate; Q-HPV, quadrivalenter HPV-Impfstoff; VLP, Virus-like particle; 9vHPV, nonavalenter HPV-Impfstoff;

## Literatur

1. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* **2010**; 117: S5-10.
2. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med* **2011**; 53 Suppl 1: S12-21.
3. Weaver B, Shew M, Qadadri B, Tu W, Tong Y, Denski C, et al. Natural history of multiple human papillomavirus infections in female adolescents with prolonged follow-up. *J Adolesc Health* **2011**; 48: 473-480.
4. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* **2009**; 10: 321-322.
5. Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol* **2012**; 10: 681-692.
6. Gooi Z, Chan JY, Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope* **2016**; 126: 894-900.
7. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* **2013**; 13: 39.
8. Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *Lancet Oncol* **2015**; 16: e217-225.
9. Luxembourg A, Brown D, Bouchard C, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Hum Vaccin Immunother* **2015**; 11: 1313-1322.
10. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* **2010**; 11: 1048-1056.
11. Brotherton JM, Ogilvie GS. Current status of human papillomavirus vaccination. *Curr Opin Oncol* **2015**; 27: 399-404.
12. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect* **2016**; 144: 449-468.
13. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol* **2015**; 16: 775-786.
14. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf* **2013**; 36: 393-412.
15. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* **2012**; 30 Suppl 5: F123-138.
16. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J* **2015**; 34: 983-991.
17. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* **2011**; 364: 401-411.
18. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* **2011**; 365: 1576-1585.
19. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* **2015**; 372: 711-723.
20. Castellsague X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* **2015**; 33: 6892-6901.
21. Van Damme P, Meijer CJ, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, 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: 4205-4212.
22. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* **2015**; 136: e28-39.
23. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics* **2015**; 136: e563-572.
24. Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Reisinger KS, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics* **2014**; 134: e657-665.
25. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* **2014**; 10: 2147-2162.
26. Sanofi-Pasteur-MSD. Fachinformation Gardasil 9. Fachinfo-Service, Rote Liste Service GmbH; Mai **2016**: 1 - 9.
27. Schwarz T, Spaczynski M, Kaufmann A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K, et al. Persistence of immune responses to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-55 years and first-time modelling of antibody responses in mature women: results from an open-label 6-year follow-up study. *BJOG* **2015**; 122: 107-118.
28. Robert-Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* **2016**; 34: 312.
29. Robert-Koch-Institut. Anwendung des neunvalenten Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV). *Epidemiologisches Bulletin* **2016**; 16: 137.
30. Coskuner ER, Ozkan TA, Karakose A, Dilliogluligil O, Cevik I. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV Infection: a randomized study. *J Sex Med* **2014**; 11: 2785-2791.
31. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol* **2016**; 215: 212 e211-212 e215.
32. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* **2007**; 298: 743-753.
33. Kreuter A, Wieland U. Lack of efficacy in treating condyloma acuminata and preventing recurrences with the recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine in a case series of immunocompetent patients. *J Am Acad Dermatol* **2013**; 68: 179-180.
34. Wilkin TJC, H.; Cespedes, M.; et al. ACTG A5298: A phase 3 trial of quadrivalent HPV vaccine in older HIV+ adults. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2016; Abstract 161: <http://www.croiconference.org/scientific-program/electronic-materials/croi-2016>.
35. GSK. Fachinformation Cervarix. Fachinfo-Service, Rote Liste Service GmbH; Juli **2016**: 1 - 8.
36. Sanofi-Pasteur-MSD. Fachinformation Gardasil. Fachinfo-Service, Rote Liste Service GmbH; April **2016**: 1 - 10.
37. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. 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.
38. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* **2013**; 31: 4961-4967.
39. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother* **2016**; 12: 1406-1417.

40. Goss MA, Lievano F, Seminack MM, Dana A. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy. *Obstet Gynecol* **2014**; 123 Suppl 1: 93S.
41. Klein NP, Hansen J, Chao C, Velicer C, Emery M, Slezak J, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2012**; 166: 1140-1148.
42. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L, Sundstrom K, Fink K, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* **2015**; 313: 54-61.
43. Moreira ED, Jr., Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics* **2016**; 138.
44. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* **2014**; 14: 958-966.
45. Brotherton JM, Saville AM, May CL, Chappell G, Gertig DM. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. *Cancer Causes Control* **2015**; 26: 953-954.
46. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, 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.
47. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. Multisite HPV16/18 Vaccine Efficacy Against Cervical, Anal, and Oral HPV Infection. *J Natl Cancer Inst* **2016**; 108.
48. Grün N, Åhrlund-Richter A, Franzen J, Mirzaie L, Marions L, Ramqvist T, et al. Oral human papillomavirus (HPV) prevalence in youth and cervical HPV prevalence in women attending a youth clinic in Sweden, a follow up-study 2013-2014 after gradual introduction of public HPV vaccination. *Infect Dis (Lond)* **2015**; 47: 57-61.
49. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* **2013**; 346: f2032.
50. Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2015**; 15: 565-580.
51. Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research* **2015**; 1: 90-100.
52. LARGERON N, Petry KU, Jacob J, Bianic F, Anger D, Uhart M. An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* **2016**: 1-14.
53. Massad LS, Xie X, Burk RD, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, et al. Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women. *Am J Obstet Gynecol* **2016**; 214: 354 e351-356.
54. Wieland U, Brockmeyer NH, Kreuter A. A 9-Valent HPV Vaccine in Women. *N Engl J Med* **2015**; 372: 2566.
55. Durham DP, Ndeffo-Mbah ML, Skrip LA, Jones FK, Bauch CT, Galvani AP. National- and state-level impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2016**; 113: 5107-5112.
56. Robert-Koch-Institut. Impfquoten der Masern-, HPV-, und Influenza-Impfung in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* **2016**; 1: 1-7.
57. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* **2013**; 105: 175-201.
58. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol* **2016**.
59. Chow EP, Read TR, Wigan R, Donovan B, Chen MY, Bradshaw CS, 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: 214-219.
60. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* **2012**; 54: 1026-1034.
61. Sächsische-Impfkommission. Empfehlungen der Sächsischen Impfkommission zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen [https://www.gesundesachsen.de/download/lua/LUA\\_HM\\_Impfempfehlungen\\_E1pdf](https://www.gesundesachsen.de/download/lua/LUA_HM_Impfempfehlungen_E1pdf) **2016**.