

HPV-Impfung: Empfehlungen des BAG und der EKIF zum neuen Impfstoff Gardasil 9®

Seit einigen Jahren existiert ein neuer Impfstoff gegen HPV (Gardasil 9®), der im Vergleich zu den bisherigen Impfstoffen Gardasil® (Schutz vor HPV-6, -11, -16, -18) und Cervarix® (Schutz vor HPV-16, -18) zusätzlich spezifisch vor fünf weiteren krebsauslösenden HPV-Typen schützt: HPV-31, -33, -45, -52, -58. Der Impfstoff wird gemäss Auskünften in Kürze auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) empfehlen den Wechsel auf Gardasil 9® sobald möglich, da Letzterer eine um 20–30 % höhere spezifische Wirksamkeit aufweist, dies bei einer leichten Erhöhung der milden bis moderaten lokalen unerwünschten Wirkungen. Die Impfempfehlungen bleiben bis auf diesen Impfstoffwechsel grundsätzlich gleich. Die Einführung von Gardasil 9® in die kantonalen Programme ist in Vorbereitung.

HINTERGRUND

Humane Papillomaviren (HPV) werden sexuell übertragen und sind ursächlich an verschiedenen Erkrankungen bei Frauen und Männern beteiligt, insbesondere Krebserkrankungen im Anogenitalbereich und Genitalwarzen. Hier ist besonders das Zervixkarzinom zu nennen, welches weltweit zu einer der häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen zählt und zu annähernd 100 % auf eine Infektion mit HPV zurückzuführen ist. In der Schweiz ist das Zervixkarzinom das fünfthäufigste Karzinom bei Frauen zwischen 20 und 49 Jahren [1].

Bei anderen Krebserkrankungen sind HPV ebenfalls für einen mehr oder weniger grossen Anteil verantwortlich, je nach Tumorart zwischen 10 und 90 % [2]. Bei den durch HPV verursachten Tumoren handelt es sich in über 70 % um HPV-Typen, vor denen man sich durch eine Impfung schützen kann. Gewisse Risikogruppen, wie Personen mit Immunschwäche und Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Internationale Studien zeigen über die Jahre eine tendenzielle Zunahme der durch HPV verursachten Krebserkrankungen, sowohl bei

Männern wie auch bei Frauen, wobei die geschlechterspezifische Betroffenheit je nach Tumorart variiert. Von Genitalwarzen sind beide Geschlechter ungefähr gleichermassen betroffen. Hierbei handelt es sich um zwar gutartige, jedoch sehr häufige Erkrankungen, welche mit hohen Kosten und starker Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind [3]. Insgesamt sind Frauen stärker von HPV-assoziierten Erkrankungen betroffen als Männer, dies aufgrund der hohen Krankheitslast durch Krebsvorstufen und Karzinome am Gebärmutterhals [4,5].

Seit November 2006 ist in der Schweiz die Impfung gegen HPV zugelassen und wird seit Juni 2007 von BAG und EKIF zur Prävention des Gebärmutterhalskrebses empfohlen [6]. Die primäre Zielgruppe für die HPV-Impfung in der Schweiz sind 11- bis 14-jährige Mädchen (Basisimpfung, 2-Dosen-Schema). Ausserdem empfehlen das BAG und die EKIF die Impfung für 15- bis 19-jährige weibliche Adoleszente (Nachholimpfung) sowie für Jungen und Männer zwischen 11 und 26 und junge Frauen zwischen 20 und 26 Jahren als ergänzende Impfung (3-Dosen-Schema) [7].

Die Empfehlungskategorien richten sich nach der Relevanz der jeweiligen Erkrankungen bzw. der Impfung in der jeweiligen Zielgruppe.

Bisher waren zwei verschiedene Impfstoffe erhältlich, wobei der eine gegen die onkogenen HPV-Typen 16 und 18 (bivalent, Cervarix®) und der andere zusätzlich gegen die Typen 6 und 11 schützt, die Genitalwarzen auslösen können (quadrivalent, Gardasil®). Beide Impfstoffe zeichneten sich bereits durch eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit aus [8]. Die Kosten für die Impfungen der oben genannten Gruppen werden durch die obligatorische Krankenversicherung (OKP) übernommen, wenn sie im Rahmen kantonalen Programme verabreicht werden. Die Bedingungen für die Kostenübernahme durch die OKP sind in der Krankenpflegeleistungsverordnung (KLV SR 832.112.31, Artikel 12a, Buchstabe k, Stand Oktober 2018) definiert [9].

Seit 2016 ist in der Schweiz der Impfstoff Gardasil 9® als 3-Dosen-Schema zugelassen, der zusätzlich zu den vier Typen von Gardasil® noch spezifisch vor fünf weiteren onkogenen HPV-Typen

Abbildung 1:
Zusammensetzung von Gardasil® und Gardasil 9®;
Antigenmengen und Hilfsstoffe [11]

HPV-Typ	Antigenmenge (L1-Protein)	
	Gardasil®	Gardasil 9®
6	20 µg	30 µg
11	40 µg	40 µg
16	40 µg	60 µg
18	20 µg	40 µg
31		20 µg
33		20 µg
45		20 µg
52		20 µg
58		20 µg

Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80, Natriumborat, amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat (0,5 mg Al Gardasil 9®/0,225 mg Al Gardasil®), Wasser (pro Dosis 0,5 ml Suspension)

(HPV-31, -33, -45, -52, -58) schützt [10]. Seit August 2017 ist auch – wie für die bisherigen HPV-Impfstoffe – das 2-Dosen-Schema für unter 15-jährige Personen zugelassen (anwendbar, wenn die erste Dosis vor dem 15. Geburtstag geimpft wurde). Neben etwas höheren Mengen an Antigenen enthält der neue Impfstoff ebenfalls einen etwas höheren Anteil an Adjuvans (Abbildung 1).

KRANKHEITSLAST DER ZUSÄTZLICH ABGEDECKTEN TYPEN HPV-31, -33, -45, -52, -58 BEZOGEN AUF ZERVIKALE KREBSVORSTUFEN UND ZERVIXKARZINOME

Es ist bekannt, dass die onkogenen HPV-Typen 16 und 18, die von den bisherigen Impfstoffen abgedeckt werden, für ca. 50 % der zervikalen intraepithelialen (CIN) Läsionen Grad 2 und ca. 70 % der Zervixkarzinome verantwortlich sind. Verschiedene Studien untersuchten für welchen zusätzlichen Anteil an CIN3-Läsionen die fünf neu integrierten onkogenen HPV-Typen verantwortlich sind [12–14]. 25–30 % der Läsionen konnten diesen fünf zusätzlichen Typen zugeordnet werden, mit leichten Variationen je nach untersuchtem Gewebetyp, Region und Alter. Joura et al. zeigten, dass die durch den quadrivalenten Impfstoff potenziell verhütbaren Infektionen bei CIN3-Fällen von 62 % auf ungefähr 95 % beim nonavalenten Impfstoff ansteigen [15].

Es wurden grosse internationale Untersuchungen mit mehr als 100 000 Patientinnen zur Relevanz der verschiedenen HPV-Typen als Auslöser von CIN3 und invasivem Zervixkarzinom in Europa und in Industrieländern durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die sieben vom nonavalenten Impfstoff abgedeckten onkogenen Typen zu den zehn wichtigsten Auslösertypen gehören [16,17]. HPV-16 bleibt jedoch mit 50–60 % in CIN3 Läsionen und 60–70 % in invasiven Zervixkarzinomen der häufigste Typ.

Die CIN3+plus-Studie liefert Schweizer Daten zur Prävalenz der unterschiedlichen HPV-Typen in hochgradigen Krebsvorstufen und Krebs am Gebärmutterhals (CIN3+) [18]. Die Verteilung von HPV-Typen in CIN3-Läsionen in der Schweiz entsprach den internationalen Erhebungen mit leichten Rangverschiebungen.

Somit könnten beim CIN3+plus-Studienkollektiv durch eine Impfung gemäss Empfehlungen mit dem nonavalenten Impfstoff (bei einer angenommenen Wirksamkeit von 100 % und einer angenommenen Durchimpfung von 70 %) 687 der insgesamt 768 Fälle (90 %) verhindert werden, mit dem quadrivalenten Impfstoff jedoch nur 475 Fälle (62 %). Das nationale Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung (NICER) [1] zeichnet die schweiz-

weit gemeldeten Fälle auf. Bei einer angenommenen gleichen HPV-Typenverteilung wie bei der CIN3+plus-Studie würden 1530 der geschätzten 2442 CIN3-Fälle mit dem nonavalenten Impfstoff verhindert werden können gegenüber 1058 mit dem quadrivalenten Impfstoff (Daten von 2013, persönliche Mitteilung von NICER).

Gemäss grossen internationalen Studien geht man davon aus, dass durch den nonavalenten Impfstoff bis zu 90 % der invasiven Zervixkarzinome weltweit sowie weitere HPV-assoziierte Krebserkrankungen, Krebsvorstufen und Genitalwarzen verhindert werden könnten [12, 3, 19]. Angaben zur Schätzung der Abdeckung anderer HPV-assoziiierter Tumoren durch den nonavalenten Impfstoff wurden ebenfalls publiziert [2].

EIGENSCHAFTEN DES IMPFSTOFFS (IMMUNOGENITÄT, WIRKSAMKEIT, SICHERHEIT)

Wirksamkeit und Immunogenität 3-Dosen-Schema

Aus ethischen Gründen wird die Wirksamkeit des nonavalenten Impfstoffes in Studien mit der Wirksamkeit des quadrivalenten Impfstoffes und nicht mit Placebo verglichen. Der quadrivalente Impfstoff hat bereits eine sehr hohe Wirksamkeit, sodass es für einige Endpunkte fast unmöglich ist, einen signifikanten Wirksamkeitsunterschied zu zeigen, weil dazu eine sehr grosse Anzahl Studienteilnehmer nötig wäre.

Eine randomisierte Studie untersuchte bei über 14 000 Frauen über eine Dauer von vier Jahren die Wirksamkeit des nonavalenten Impfstoffes auf höhergradige Krebsvorstufen (CIN2+CIN3) und persistierende Infektionen am Gebärmutterhals [20]. Die Frauen waren 16–26 Jahre alt und erhielten drei Impfdosen. Bei den Frauen der Per-Protokoll-Gruppe (neben anderen Kriterien hatten diese bisher noch keine Infektion mit den Impftypen) konnten über 96 % der hochgradigen Krebsvorstufen und Krebs am Gebärmutterhals sowie persistierende Infektionen über mindestens sechs Monate, die durch die neuen fünf Impftypen verursacht wurden, verhindert werden. Die Wirksamkeit gegen die (bisherigen) HPV-Typen 16 und 18 war

gleich gut wie beim quadrivalenten Impfstoff. Diese Werte konnten nach einem Follow-up von bis zu 6 Jahren bestätigt werden [19]. Die Studie untersuchte auch die Auswirkungen auf zytologische Veränderungen und konservative Eingriffe. Bezogen auf die fünf zusätzlichen Impftypen wurde eine signifikante Reduktion von Eingriffen an der Zervix bei mit dem nonavalenten Impfstoff geimpften Personen nachgewiesen. Ein Langzeit-Follow-up über 10 Jahre wird aktuell durchgeführt.

Die Immunogenität des nonavalenten Impfstoffes im Vergleich zum quadrivalenten Impfstoff wurde in unterschiedlichen Altersstufen und in beiden Geschlechtern, sowohl für das 3- wie auch für das 2-Dosen-Schema untersucht: Für Frauen [20] wie auch für Männer (16–26 Jahre) [21] und für Mädchen (9–15 Jahre) [22] zeigten randomisierte Studien, dass einen Monat nach der dritten Dosis die Antikörperantwort und die Serokonversion für die bisherigen HPV-Impfstofftypen beim nonavalenten Impfstoff gleich gut wie beim quadrivalenten Impfstoff waren. Für die neuen HPV-Impfstofftypen lag die Serokonversion ebenfalls nahe bei 100 %. Die oben erwähnte Follow-up-Studie von bis zu 60 Monaten Dauer zeigte, dass die Antikörper von Monat 7 bis Monat 36 abnahmen und dann bis Monat 42 ein Plateau erreichten. Die meisten Teilnehmerinnen blieben bis Monat 60 seropositiv für die nonavalenten Impftypen (77,5–100 %). Die Antikörpertiter der bisherigen Impftypen waren dem quadrivalenten Impfstoff nicht unterlegen (Non-Inferiority-Analyse bis Monat 42) [19].

Bei Mädchen und Jungen war die Serokonversion gegenüber Frauen für alle HPV-Typen des nonavalenten Impfstoffes vergleichbar um die 100 % [23]. Die Antikörperantwort war beim Vergleich dieser Zielgruppen umso besser, je früher eine Impfung stattfand [24].

Eine Studie untersuchte die Immunogenität bei Frauen und Männern, wobei zwischen heterosexuellen Männern (HM) und MSM unterschieden wurde [25]. Die Serokonversion einen Monat nach der dritten Impfdosis war um die

100 % für alle Impftypen in allen drei Gruppen. Die Antikörperantwort (geometric mean titers, GMT) war bei MSM gemäss Studienaufbau niedriger als bei HM und bei Frauen. Diese Vergleiche werden aber durch verschiedene Fakten relativiert: Die Studie war nicht primär für diese Analyse aufgebaut, was die statistische Aussagekraft für diesen Vergleich schwächt. Die Anzahl teilnehmender MSM war substanzial niedriger und betrug nur ungefähr 30 % der anderen beiden Gruppen. Eine randomisierte Wirksamkeitsstudie des quadrivalenten Impfstoffes zeigte bei MSM ebenfalls niedrigere Antikörpertiter im Vergleich zu HM, der Impfstoff war aber trotzdem wirksam gegenüber HPV-assoziierten Genitalläsionen, insbesondere Genitalwarzen [26]. Demgegenüber war die Serokonversionsrate beim quadrivalenten Impfstoff bei MSM niedriger als bei HM, beim nonavalenten Impfstoff war sie vergleichbar. Allerdings ist nach wie vor nicht bekannt, ob ein Antikörpergrenzwert als Korrelat für einen Infektionsschutz existiert. Die relative Höhe der Antikörpertiter ist deshalb hinsichtlich des Schutzes schwer zu beurteilen. Mögliche Erklärungsmodelle beziehen sich darauf, dass MSM im Vergleich zu den anderen Gruppen vermehrt frühere HPV-Expositionen hatten, was die Antikörperantwort auf verwandte (Impfstoff-)HPV-Typen modifizieren könnte [25,27].

2-Dosen-Schema

Die Immunogenität des 2-Dosen-Schemas wurde mit verschiedenen Dosierungsintervallen bei 9–14-jährigen Mädchen und Jungen gegenüber dem 3-Dosen-Schema bei Mädchen und Frauen randomisiert untersucht [28]. Einen Monat nach der letzten Dosis waren die Serokonversion und die Antikörpertiter eines 2-Dosen-Schemas mit sechs beziehungsweise zwölf Monaten Dosisabstand vergleichbar zu einem 3-Dosen-Schema bei Frauen. Es zeigte sich auch hier, dass die Antikörperantwort (1) bei jüngeren Geimpften höher war und (2) mit längerem Abstand zwischen den Impfdosen zunahm.

Sicherheit

Die Studien, welche die Wirksamkeit von Gardasil 9[®] untersuchten, erhoben auch Daten zur Sicherheit des neuen Impfstoffes. Unerwünschte Wirkungen waren eher mild und kamen vorwiegend lokal an der Einstichstelle vor, vergleichbar mit denen, die der quadrivalenten Impfstoff hervorruft. Diese lokalen Reaktionen sind beim nonavalenten Impfstoff etwas häufiger als beim quadrivalenten, abhängig von der untersuchten Population (67–92 % versus 72–88 %) [20–23, 25]. Die lokalen unerwünschten Wirkungen waren bei Frauen etwas häufiger als bei Mädchen und Jungen (85,4 % gegenüber 81,9 % bzw. 72,8 % [23]) und auch häufiger als bei Männern (84,1 % versus 67,6 % [25]). Dies ist wahrscheinlich auf den etwas höheren Anteil an Aluminiumadjuvans zurückzuführen, der jedoch vergleichbar mit anderen Impfstoffen im Kindesalter ist (Infanrix Hexa[®] 820 µg, Boostrix Polio[®] 500 µg, Cervarix[®] 500 µg). Die Gabe des nonavalenten Impfstoffs bei Frauen, die bereits den quadrivalenten Impfstoff erhalten hatten, rief nicht verstärkte lokale oder systemische Reaktionen hervor [27].

Eine Metaanalyse subsumiert diese Ergebnisse anhand der Daten von 27 465 Frauen. Für lokale Rötungen und lokale Schmerzen zeigten sich höhere Werte für Gardasil 9[®] gegenüber Gardasil[®] (Odds Ratio [OR] 1,29 [95 % CI 1,21–1,36] und OR 1,72 [95 % CI 1,62–1,82]). Für Kopfschmerz, Schwindel und Müdigkeit zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Impfstoffen. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen mit kausalem Zusammenhang zur Impfung zeigten sich genauso selten wie beim quadrivalenten Impfstoff [29]. Der aktuelle Bericht des Global Advisory Committee (GACVS) der WHO zur Impfstoffsicherheit berichtet, dass die HPV-Impfung als sehr sicher eingestuft wird und kein kausaler Zusammenhang insbesondere mit dem Guillain-Barré-Syndrom gefunden werden konnte, dies nach weltweit 270 Millionen verabreichten Impfdosen, Durchführung verschiedener internationaler Untersuchungen zu potenziellen Risiken und Durchsicht der zur Verfügung stehenden Daten [30].

KREUZSCHUTZ

Verschiedene klinische Studien gaben Anhaltspunkte dafür, dass die beiden bisherigen Impfstoffe einen gewissen Kreuzschutz insbesondere gegen HPV-31, aber auch -33 und -45 aufweisen, welche auch spezifisch von Gardasil 9[®] abgedeckt werden [31–33]. Der Kreuzschutz für den bivalenten Impfstoff wurde dabei höher als der des quadrivalenten Impfstoffs eingeschätzt. Allerdings sind die neueren Studienergebnisse unter Alltagsbedingungen heterogen: Eine Übersichtsstudie ergab für beide bisherigen Impfstoffe zusammengenommen Evidenz für eine Reduktion von HPV-31 bei jüngeren Frauen, jedoch nicht für die beiden anderen Typen [34]. Ein weiterer systematischer Review berichtete für den zusammengenommenen Endpunkt HPV-31/33/45 für beide bisherigen Impfstoffe eine Reduktion [35] und konnte die angenommenen Unterschiede zwischen den Impfstoffen nicht bestätigen. Demgegenüber berichten neue Studien unter Alltagsbedingungen aus Schottland und Holland (nationale Impfprogramme mit dem bivalenten Impfstoff, Durchimpfung Schottland: 90 %; Holland: 60 %) von einem Rückgang von Nicht-Impfstoff-Typen in den Impfkohorten von 37 bis 90 % in einem Zeitraum von 6–7 Jahren (Holland: HPV-45, -35, -31, -52; Schottland: HPV-31, -45, -33) [36,37].

EMPFEHLUNG DES BAG UND DER EKIF

Die EKIF und das BAG empfehlen den Wechsel auf Gardasil 9[®], sobald dies möglich ist. Es ist das Ziel, dass jede geimpfte Person einen wirksamen Impfschutz zumindest gegen die Impftypen HPV-16, -18 erhält, vor denen sowohl Gardasil[®] wie auch Gardasil 9[®] schützen. Gemäss internationalen Expertenmeinungen sowie den Empfehlungen der ACIP/CDC kann eine mit Gardasil[®] oder Cervarix[®] begonnene Impfung mit Gardasil 9[®] vervollständigt werden [38] (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html>).

Grundsätzlich schützen alle erhältlichen HPV-Impfstoffe vor den wichtigsten krebsverursachenden HPV Typen 16 und 18 und weisen gemäss Studien einen unterschiedlich hohen Kreuzschutz gegen weitere Hochrisiko-HPV-Typen auf.

Gardasil 9[®] kann, wie auch bisher Gardasil[®], gleichzeitig mit einer Impfung gegen Hepatitis B verimpft werden.

IMPFSTOFFZULASSUNG ANDERER ZULASSUNGSBEHÖRDEN

Gardasil 9[®] ist von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) seit Dezember 2014 als 3-Dosen-Schema und seit Oktober 2016 als 2-Dosen-Schema zugelassen [39]. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat das 3-Dosen-Schema seit Juli 2015 und das 2-Dosen-Schema seit April 2016 zugelassen [40]. Beide Zulassungen schliessen Männer und Frauen sowie HPV-assoziierte Krebserkrankungen, zugehörige Krebsvorstufen und Genitalwarzen ein. Explizit genannt werden Erkrankungen an Zervix, Vagina, Vulva und Anus. Die Indikationen in der Zulassung durch Swissmedic umfassen aktuell bei Frauen Krebsvorstufen und Karzinome der Zervix, Vulva und Vagina und Genitalwarzen sowie bei Jungen und heterosexuellen Männern Genitalwarzen [41]. In einigen Ländern wurde Gardasil[®] bereits vollständig durch Gardasil 9[®] ersetzt, so in den USA seit Mai 2017 und in Deutschland seit August 2017.

IMPFEMPFEHLUNGEN LÄNDERBEISPIELE

Die Impfempfehlungen verschiedener Länder entsprechen den bisherigen und geplanten Schweizer Empfehlungen: Deutschland, Österreich sowie die USA empfehlen ab dem 15. Geburtstag ein 3-Dosen-Schema mit den Dosierungsintervallen 0–2–6 Monate, davor (meist für die Altersgruppe 9–14 Jahre) ein 2-Dosen-Schema mit einem Mindestabstand von fünf bzw. sechs Monaten [42–46].

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die EKIF und das BAG befürworten den Wechsel zu Gardasil 9[®] zum Schutz vor HPV-assoziierten Erkrankungen. Dies aufgrund der nachgewiesenen Gleichwertigkeit gegenüber dem bisherigen Impfstoff und dem zusätzlichen hohen Schutz vor fünf weiteren onkogenen HPV-Typen bei geringfügig erhöhten, meist milden lokalen unerwünschten Wirkungen. Aufgrund der Immunogenitätsdaten und den Erfahrungen mit dem quadrivalenten Impfstoff kann die nach-

gewiesene Wirksamkeit des nonavalenten Impfstoffes bei Frauen auch auf die anderen Zielgruppen übertragen werden. Der Impfstoff besitzt damit das Potenzial, zusätzlich vor weiteren 20–30 % HPV-assoziierten Erkrankungen zu schützen, insbesondere zervikalen Krebsvorstufen und Zervixkarzinomen. Insgesamt ist es bei einer hohen Durchimpfung somit möglich, die Bevölkerung vor rund 90 % HPV-assoziiierter Erkrankungen zu schützen.

Langzeitdaten insbesondere für das 2-Dosen-Schema und Ergebnisse unter Alltagsbedingungen stehen noch aus. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Ergebnisse des quadrivalenten Impfstoffes analog übertragbar sind.

Aufgrund der Verteilung der Krankheitslast sowie der Krankheitsentwicklung und der Impfstoffcharakteristika bezüglich Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen bleiben die bisherigen Impfempfehlungen inklusive der Einteilungen in die Empfehlungskategorien unverändert.

Referenzen

1. <http://www.nicer.org/de/statistiken-atlas/>. Abgerufen September 2017
2. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious Agents and Cancer* 2017;12:19.
3. Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C, et al. The cost of managing genital warts in the UK. *Int J STD AIDS* 2012;23:189–94.
4. Hartwig S, Syrjänen S, Diminiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
5. Stanley M. Vaccinate boys too. *Nature* 2012;488:S10.
6. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF), Arbeitsgruppe HPV-Impfung. Richtlinien und Empfehlungen. Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV). Februar 2008:1–21.
7. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2018. Richtlinien und Empfehlungen Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2018.
8. Spaar A, Heininger U, Stronski Huwiler S, et al. Die HPV-Impfung ist wirksam und sicher. *Ars Medici* 2017;24:1150–8.
9. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/index.html>. Abgerufen Oktober 2018
10. <https://www.swissmedic.ch/zulassung/00153/00189/00200/03495/index.html?lang=de>. Abgerufen September 2017
11. <https://compendium.ch/mpro/mnr/27673/html/de>. Abgerufen September 2017
12. Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infectious Agents and Cancer* 2012;7:38.
13. Van de Velde N, Boily MC, Drolet M, et al. Population-Level Impact of the Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccines: A Model-Based Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1712–23.
14. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015;51(13):1732–41.
15. Joura EA, Ault KA, Bosch FX, et al. Attribution of 12 High-Risk Human Papillomavirus Genotypes to Infection and Cervical Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(10):1997–2008.
16. [www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Precancerous cervical lesions High grade_HPV type distribution top 10&iso=XDM&title=Module1: HPV prevalence estimates - Cervical precancerous lesions \(High grade\) - Top 10 HPV oncogenic types \(Country/Regions\)](http://www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Precancerous%20cervical%20lesions%20High%20grade_HPV%20type%20distribution%20top%2010&iso=XDM&title=Module1%3A%20HPV%20prevalence%20estimates%20-%20Cervical%20precancerous%20lesions%20(High%20grade)%20-%20Top%2010%20HPV%20oncogenic%20types%20(Country/Regions))
17. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131:2349–59.
18. Bundesamt für Gesundheit. Genotypen des humanen Papillomavirus in Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals in der Schweiz zu Beginn der kantonalen Impfprogramme: die CIN3+plus Studie. *Bull BAG* 2017;6:12–8.
19. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2017;pii: S0140-6736(17)31821-4.
20. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* 2015;372:711–23.
21. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016;34:4205–12.
22. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:992–8.
23. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015;136:e28–e39.
24. Petersen LK, Restrepo J, Moreira Jr. ED, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine – A combined analysis of five phase III clinical trials. *Papillomavirus Research* 2017;3:105–15.
25. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015;33:6892–6901.
26. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccines Immunol* 2012;19(2):261–7.
27. Garland SM, Cheung TK, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015;33(48):6855–64.
28. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA* 2016;316(22):2411–21.
29. Costa APF, Cobucci RNO, Medeiros da Silva J, et al. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Immunol Res* 2017;2017:3736201.
30. Global Advisory Committee WHO. Weekly epidemiological report 2017;92:13–20. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/. Abgerufen Oktober 2017
31. Malagón T, Drolet M, Boily M, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:781–9.
32. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384:2213–27.
33. Kreimer AR, González P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011;12:862–70.
34. Mesher D, Soldan K, Lehtinen M, et al. Population-Level Effects of Human Papillomavirus Vaccination Programs on Infections with Nonvaccine Genotypes. *Emerging Infectious Diseases* 2016;22(10):1732–40.
35. Drolet M, Bénard E, Boily M, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(5):565–80.
36. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri A, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2017; pii: S1473-3099(17)30468-1.
37. Woestenberg PJ, King AU, van Benthem BHB, et al. Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors. *J Infect Dis* 2018;217:213–22.
38. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine* 2016;34:757–61.

39. U.S. Food and Drug Administration. Approved Products. Gardasil 9. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>
Abgerufen Oktober 2017
40. 42. European Medicines Agency. Gardasil 9. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Stand März 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf.
Abgerufen Oktober 2017
41. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/gardasil---9--injektions-suspension--humaner-papillomavirus-.html>.
Abgerufen Oktober 2018
42. Impfplan Österreich 2017. <http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/8/1/CH1100/CMS1452867487477/impfplan.pdf>.
Abgerufen Oktober 2017
43. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. Epidemiologisches Bulletin 2017;34:333–380. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile.
Abgerufen Oktober 2017
44. Ständige Impfkommission. Anwendung des neunvalenten Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV). Epidemiologisches Bulletin 2016;16:137–38. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/16_16.pdf?__blob=publicationFile.
Abgerufen Oktober 2017
45. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2015;64(11):300–4. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6411.pdf>.
Abgerufen Oktober 2017
46. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, UNITED STATES, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-combined-schedule-bw.pdf>.
Abgerufen Oktober 2017