

## Redaktion

M. Kiechle, München



T. K. Eggersmann · J. Gallwas · S. Mahner · C. Dannecker

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, München, Deutschland

# Impfung gegen humane Papillomviren. Wirksamkeit und Nebenwirkungen

## Hintergrund

Bereits 1977 erkannte der deutsche Virologe Harald zur Hausen die Verbindung zwischen einer HPV (humane Papillomviren)-Infektion und der Entstehung des Zervixkarzinoms.

Die Impfung gegen HPV ist ein starkes präventives Instrument, um das Auftreten von Zervixkarzinomen und anderen HPV-assoziierten Erkrankungen weltweit zu reduzieren. Aktuell sind 3 Impfstoffe im Handel:

- der bivalente HPV-Impfstoff Cervarix® (GlaxoSmithKline Brentford, UK),
- der tetravalente HPV-Impfstoff Gardasil® (Merck Sharp & Dohme, Kenilworth, New Jersey, United States) und
- der nonavalente HPV-Impfstoff Gardasil-9® (Merck Sharp & Dome).

Alle schützen gegen die HPV-HR („high risk“, Hochrisiko)-Typen 16 und 18, die 70 % der Zervixkarzinome weltweit verursachen. Gardasil® schützt auch gegen die HPV-LR („low-risk“, Niedrigrisiko)-Typen 6 und 11, die für 90 % der Genitalwarzen verantwortlich sind, Gardasil-9® deckt diese und 5 weitere kanzerogene HPV-Typen (HPV 31, 33, 45, 52, und 58) ab.

## Effekte der HPV-Impfung

### Zervikale, vaginale und vulväre Erkrankungen

#### Bivalenter Impfstoff

Zwei große randomisierte Phase-3-Studien untersuchten den bivalenten Impfstoff im Vergleich mit Placebo bzw. einer Hepatitis-A-Impfung bei Frauen zwischen 15–25 Jahren mit einem Follow-up von 3–9,4 Jahren [15, 22, 27, 28].

In beiden Studien war die Effektivität des Impfstoffs in der HPV-naiven Population sehr hoch. Beispielsweise war die Effektivität in der Prävention HPV-16/18-assoziiierter höhergradiger zervikaler intraepithelialer Dysplasien (CIN2+) bei 98 % in der HPV-naiven Population. Die Effektivität in der Prävention jeglicher CIN2+ (unabhängig vom HPV-Typ und auch Läsionen ohne HPV-Nachweis) war 70 % in der HPV-naiven und 30 % in der Gesamtpopulation. Die Effektivität in der Prävention HPV-16/18 assoziierter Adenocarcinoma in situ (AIS) war 100 % in der HPV-naiven und 77 % in der Gesamtpopulation [28].

Eine interessante Beobachtung war auch ein Schutz gegen einige weitere, nicht in der Impfung enthaltene onkogene Virustypen: HPV-Typ 31, 33 und 45. Die verstärkte Kreuzreaktion des Impfstoffs ist wohl auf den unterschiedlichen Herstellungsprozess zurückzuführen. Der bivalente Impfstoff besitzt neben einem Aluminiumanteil den aus Monophosphoryl Lipid A bestehenden Bestandteil AS04, einem TLR („toll-like receptor“)4-Agonist [33, 34].

#### Quadrivalenter Impfstoff

In zwei großen, randomisierten doppelblinden Phase-3-Studien wurde der quadrivalente Impfstoff im 3-Impfdosen-Schema (Monat 0, 2, 6) gegen Placebo verglichen, mehr als 17.000 Frauen zwischen 15–26 Jahren nahmen teil, die Nachbeobachtungszeit lag bei 3 Jahren. Die Effektivität des Impfstoffs in der Vermeidung der HPV-16/18-assoziierten CIN2 oder höhergradigen zervikalen Dysplasien (CIN2+) wurde mit 97–100 % in der HPV-naiven Population und 44 % im gesamten Kollektiv berechnet. Die Effektivität des Impfstoffs in der Prävention aller höhergradigen zervikalen Läsionen in der Gesamtpopulation unabhängig vom HPV-Typ wurde mit 17 % angegeben. Die Effektivität des Impfstoffs, eine HPV-6/11/16/18-assoziierte VIN2/VIN3 oder VAIN2/VAIN3 zu verhindern, betrug annähernd 100 % in der HPV-naiven Population und 79 % im gesamten Kollektiv [4, 8, 20].

#### Nonavalenter Impfstoff

Der nonavalente Impfstoff wurde in einer internationalen, multizentrischen randomisierten, doppelblinden Studie mit dem quadrivalenten Impfstoff verglichen. In dieser Studie wurden 14.215 Frauen zwischen 16–26 Jahren im 3-Impfdosen-Schema (Monat 0, 2, 6) geimpft und mit einem Follow-up von 4,5 Jahren untersucht. Die 2 Schlüsselergebnisse der Studie zeigen:

- Es gibt keinen signifikanten Unterschied und keine Unterlegenheit in der Antikörperantwort für die HPV-Typen 6,11,16 und 18 in beiden Impfstoffen und

- der nonavalente Impfstoff zeigte signifikant höhere Antikörpertiter für die HPV-Typen 31,33,45,52 und 58 im Vergleich zum quadrivalenten.

» Der nonavalente Impfstoff erhöht die Zervixkarzinomprävention schätzungsweise von 70 auf 90 %

Die Effektivität des nonavalenten Impfstoffs in der HPV-naiven Population, mit den Virustypen 31,33,45,52 und 58 assoziierte zervikale, vaginale und vulväre Erkrankungen zu verhindern, wurde mit 97 % angegeben. Somit wird geschätzt, dass der nonavalente Impfstoff die Effektivität der Prävention des Zervixkarzinoms von 70 auf 90 % erhöht [6, 19].

### 3- oder 2-Dosen-Schema?

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) empfehlen für die

Mädchen von 9–14 Jahren ein 2-Impfdosen-Schema mit einem Intervall von 6–12 Monaten zwischen beiden Impfungen. Vier randomisierte und 2 nicht randomisierte Studien belegen, dass 2 verabreichte Impfdosen bei Mädchen zwischen 9–14 Jahren in ihrer immunogenen Aktivität dem 3-Impfdosen-Schema in Frauen von 15–24 Jahren nicht unterlegen sind, wenn die 2 Dosen im Abstand von 6 Monaten gegeben wurden. Das 3-Impfdosen-Schema ist weiterhin für Frauen ab 15 Jahren sowie für immuninkompetente und/oder HIV-positive Patientinnen aufgrund der geringeren immunologischen Antwort empfohlen [5, 18, 26]. In Deutschland empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) im Alter von 9–13 (Gardasil®) bzw. 9–14 Jahren (Cervarix®, Gardasil 9®) ein 2-Dosen Impfschema mit einem Impfabstand von 6 Monaten [21].

### Dauer der Impfung

Die HPV-Impfstoffe zeigten einen exzellenten Schutz in der Zeitperiode, in wel-

cher sie untersucht wurden. Anhaltende Effekte in der Prävention zervikaler, vaginaler und vulvärer Neoplasien wurden bis zu 84 Monate untersucht, persistierende Antikörperkonzentrationen wurden bis zu 10 Jahren nach Impfung gemessen [4, 9, 22, 32].

### Anale intraepitheliale Neoplasien

Die Daten über die Effekte der HPV-Impfung auf die Prävention von analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) und Analkarzinomen sind im Vergleich zu den bereits dargestellten zervikalen Daten limitiert. Da die Mehrheit der Analkarzinome HPV 16/18 assoziiert ist, lässt sich ein präventiver Einfluss der HPV-Impfung antizipieren. Außerdem lassen die vorhandenen Studien Rückschlüsse auf eine Effektivität der HPV-Impfung für Männer und Frauen zu. Zum Beispiel zeigt sich bei einer Subgruppe von 602 homosexuellen Männern zwischen 16–26 Jahren, welche an der großen placebokontrollierten Studie des

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

quadrivalenten Impfstoffs teilnahmen, eine Effektivität in der AIN-Prävention (HPV-6/11/16/18-assoziiert) von 78 % in HPV-naiven Männern und 50 % in der Gesamtpopulation [29].

## Anogenitale Warzen

Mehrere klinische Studien an Frauen und Männern haben auch gezeigt, dass der quadrivalente Impfstoff die Entstehung von Condylomata acuminata (Feigwarzen), welche am häufigsten durch die low-risk HPV-Typen 6 und 11 ausgelöst werden, verhindern kann. Da diese Virus-typen auch Teil des nonavalenten Impfstoffs sind, wird eine ähnliche Effektivität erwartet. Der bivalente Impfstoff enthält keine low-risk HPV-Typen und schützt somit nicht vor Condylomata acuminata.

In einer großen randomisierten Studie [8] mit Frauen zwischen 16–24 Jahren zeigte der quadrivalente Impfstoff eine Effektivität von 100 % in der HPV-naiven Population und 78 % in der Gesamtpopulation. Ähnliche Daten zeigt eine andere placebokontrollierte Studie [12] mit über 4000 Männern aus 18 Ländern zwischen 16–26 Jahren. Die Effektivität in der Prävention von Genitalwarzen wurde mit 90 % in der HPV-naiven und mit 66 % in der Gesamtpopulation angegeben.

## Orale Erkrankungen

Die Daten zur Effektivität einer HPV-Impfung in der Prävention oraler Erkrankungen ist limitiert.

Die bereits eingangs beschriebene Studie, die den bivalenten Impfstoff mit der Kontrollgruppe (Hepatitis-A-Impfung) in 7466 Frauen zwischen 18–25 Jahren in Costa Rica vergleicht, konnte in der abschließenden Visite (4 Jahre nach Impfung) 5834 Speichelproben gewinnen. In der anschließenden Analyse konnten bei einer von 2910 Patientinnen der HPV-Impfgruppe und bei 15 von 2924 Patientinnen der Kontrollgruppe oral HPV 16 oder 18 nachgewiesen werden. Die Effektivität des HPV-Impfstoffs orale HPV-Infektionen zu vermeiden wird in dieser Analyse auf 93 % geschätzt [14]. Ob, was anzunehmen ist, die HPV-Impfung die Entstehung HPV-assoziiertes oropharyngealer Karzinome verhindern kann, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Gynäkologe 2017 · 50:682–686 DOI 10.1007/s00129-017-4123-2  
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

T. K. Eggersmann · J. Gallwas · S. Mahner · C. Dannecker

## Impfung gegen humane Papillomviren. Wirksamkeit und Nebenwirkungen

### Zusammenfassung

Die Entwicklung einer Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) stellte einen Meilenstein in der Prävention HPV-assoziiierter Erkrankungen dar. Die HPV-Infektion ist die häufigste Ursache anogenitaler Veränderungen. Die Mehrheit der HPV-Infektionen ist symptomlos und heilt spontan aus. Persistierende Infektionen mit spezifischen HPV-Typen (meistens HPV 16 und 18) können zu Krebsvorstufen führen, die sich zu einem Zervixkarzinom entwickeln können. Bei beiden Geschlechtern ist die HPV-Infektion außerdem mit Karzinomen in den Bereichen Anogenitaltrakt (Vulva, Vagina, Penis, Anus) und Oropharynx assoziiert. Die vorhandenen

Impfstoffe sind sicher und effektiv. Die bisherig erhobenen Daten unterstreichen den prophylaktischen Charakter der HPV-Impfung; Impfstoffe zur Behandlung einer bestehenden HPV-Infektion befinden sich in Entwicklung. Ziel des Beitrags ist die Darstellung der Effektivität und die Beleuchtung des Nebenwirkungsprofils der sich auf dem deutschen Markt befindlichen HPV-Impfstoffe im Vergleich.

### Schlüsselwörter

Zervikale intraepitheliale Neoplasie · Zervixkarzinom · Analkanal · Unerwünschte Effekte · Immunisierung

## Human papillomavirus vaccines. Efficacy and adverse effects

### Abstract

The development of a vaccine against human papillomavirus (HPV) is a milestone in the prevention of HPV-related disease. HPV infection is the most common cause of anogenital diseases. Although the majority of HPV infections do not cause symptoms and resolve spontaneously, persistent infection with specific HPV types (most frequently HPV 16 and HPV 18) may lead to precancerous lesions which may progress to cervical cancer. HPV infection is also associated with other anogenital cancers (vulva, vagina, penis, anus) and head and neck cancer.

The vaccines are safe and effective. Current evidence supports the recommendation of prophylactic vaccination. Therapeutic vaccines are under development. This article discusses the efficacy and adverse effects of various HPV vaccines available on the German market.

### Keywords

Cervical intraepithelial neoplasia · Cervical cancer · Anal canal · Adverse effects · Immunization

ryngealer Karzinome verhindern kann, ist Gegenstand aktueller Forschung.

## Sicherheit und Nebenwirkungen

### Gesamtpopulation

Die Sicherheit der verschiedenen HPV-Impfstoffe wurde in Zulassungsstudien intensiv überprüft. So wurden 23.952 Frauen in die klinische Studie für Cervarix®, 18.083 Frauen und Männer in die für Gardasil® und 23.081 Frauen in die klinische Studie für Gardasil-9® eingeschlossen [1–3].

Die Impfstoffe, die derzeit auf dem Markt sind, gelten als sicher und gut

verträglich. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der beiden Gardasil®-Impfstoffe sind Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, leichte Schmerzen und/oder Schwellung an der Einstichstelle). Sie traten in den Zulassungsstudien bei mehr als einer von 10 geimpften Patientinnen auf. Selten dokumentiert wurden Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Überempfindlichkeitsreaktionen wie Atembeschwerden oder Nesselsucht.

Bei Cervarix® sind die häufigsten Nebenwirkungen ähnlich: Rötung, Schwellung oder leichte Schmerzen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Müdigkeit. Seltener wurden Magen-Darm-Beschwerden, gut

Juckreiz und Hautausschlag, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Fieber beobachtet. Gelegentlich können auch Schwindel und Infektionen der oberen Atemwege auftreten.

Im Jahr 2009 wurde im Rahmen des VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) die erste Zusammenfassung des Langzeitsicherheitsprofils des quadrivalenten HPV-Impfstoffs veröffentlicht [11]. In einem Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren (01.06.2006–31.12.2008) wurden mehr als 23 Mio. quadrivalente Impfdosen verabreicht. Das Sicherheitsprofil stimmte mit den in den Zulassungsstudien beschriebenen Ereignissen weitgehend überein. Nichtproportional häufig berichtete Ereignisse von Synkopen und venös-thrombembolischen Ereignissen (VTE) wurden im Weiteren näher untersucht. Eine 2011 veröffentlichte Studie in den USA zeigte bei 600.558 verabreichten quadrivalenten Impfdosen bei Frauen zwischen 9 und 26 Jahren keine statistisch signifikante Risikohöherung für Synkopen und VTE. In der Subgruppenanalyse der 9- bis 17-Jährigen zeigte sich hingegen ein nicht statistisch signifikantes relatives Risiko (1,98) für VTE. In diesen 5 beschriebenen Fällen konnte jedoch jeweils einer der im Folgenden aufgeführten gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren identifiziert werden: hormonelle Kontrazeption, Koagulopathie, Nikotinabusus, Übergewicht, Hospitalisierung [10]. Eine weitere Studie [30] mit 1,6 Mio. dänischen Teilnehmerinnen, von denen 30 % den quadrivalenten Impfstoff erhalten hatten, wurden über 4000 Fälle von VTE dokumentiert. Abschließend konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Impfung und VTE ermittelt werden.

Das Vorkommen von einer anaphylaktischen Reaktion nach HPV-Impfung wurde mit 1,7 Fällen pro 1 Mio. verabreichten Impfdosen berechnet und entspricht damit etwa den bekannten Anaphylaxieraten anderer Impfstoffe (1,3 Fälle pro 1 Mio. gegebenen Impfdosen) [25]. Ärztinnen und Ärzte bieten daher an, nach der Impfung für 15 min in der Praxis unter Beobachtung zu bleiben.

Die Diskussion über den möglichen Zusammenhang zwischen HPV-Imp-

fung und der Entstehung von multipler Sklerose und anderer demyelinisierender Erkrankungen werden durch große Studien widerlegt. In einer Studie zweier skandinavischer Länder beispielsweise, mit fast 4 Mio. schwedischen und dänischen Frauen zwischen 10 und 44 Jahren, wurde kein Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und demyelinisierenden Erkrankungen gefunden [31].

Die Vermutung, dass die HPV-Impfung ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) auslösen könnte, bestätigte sich in einer Studie mit 600.000 verabreichten Impfdosen mit keinem beschriebenen Fall nicht [10].

Einzelberichte in der Laienpresse über Tod im Zusammenhang mit der HPV-Impfung werden immer wieder diskutiert. Doch in großen Studien mit 80 Mio. verabreichte Impfung über 9 Jahre ließ sich kein Zusammenhang zwischen applizierter HPV-Impfung und Versterben der Person finden [16, 24].

## Schwangere

HPV-Impfungen sind nicht für den Gebrauch bei schwangeren Frauen empfohlen. Es gibt keine validen Studiendaten und Sicherheitsprofile für eine Impfung in der Schwangerschaft [23].

In 5 randomisierten klinischen Studien wurden unbeabsichtigt Impfungen an Schwangeren durchgeführt, im Vergleich zu den Schwangerschaften in der Placebogruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Rate an Lebendgeburten, Fehlgeburten und Spontanaborten [7]. Stillen stellt keine Kontraindikation für die Applikation einer HPV-Impfung dar [17].

Die Firma Merck veröffentlichte [13] im Jahr 2015 Daten zu 2566 prospektiven Berichten, bei denen Frauen eine HPV-Impfung erhalten hatten, bevor die Schwangerschaft bekannt war. Die Raten an intrauterinem Fruchttod und an fetalen Missbildungen glich den durchschnittlichen Raten in der Normalbevölkerung, die Gesamtrate an Spontanaborten war im Vergleich sogar geringer.

## Fazit für die Praxis

- HPV-Impfungen reduzieren abnormale zytologische Routineabstriche, auffällige Kolposkopien und Exzisionen am Gebärmutterhals.
- Die HPV-Impfung ist effektiv und sicher.
- In Deutschland empfiehlt die STIKO im Alter von 9–13 (Gardasil®) bzw. 9–14 Jahren (Cervarix®, Gardasil 9®) ein 2-Dosen-Impfschema mit einem Impfabstand von 6 Monaten.
- HPV-geimpfte Frauen sollen weiterhin an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen.

## Korrespondenzadresse



### T. K. Eggersmann

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern  
Marchioninistr. 15,  
81377 München, Deutschland  
Tanja.Eggersmann@med.uni-muenchen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. K. Eggersmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. J. Gallwas und C. Dannecker geben an, dass sie Honorarvorträge für GlaxoSmithKline und MSD Sharp & Dohme GmbH gehalten haben. S. Mahner gibt an, dass er Forschungsförderung, Reisekostenerstattung, Honorare oder Beratungstätigkeit von AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Clovis, Eisai, GlaxoSmithKline, Jenapharm, Janssen-Cilag, Medac, MSD, PharmaMar, Roche, Sensor Kinesis, Teva und Tesaro erhalten hat.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Anonymous (2017) Human Papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant, package insert. <http://fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/UCM426457.pdf>
2. Anonymous (2017) Human Papillomavirus bivalent (types 16,18) vaccine, recombinant, package insert. <http://fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/UCM186981.pdf>
3. Anonymous (2017) Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6,11,16,18) Vaccine, Recombinant, Package Insert. <http://fda.gov/>

- downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/ approvedproducts/UCM111263.pdf
4. Anonymous (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356:1915–1927
  5. World Health Organization (2017) Immunization Vaccines and Biologicals - Human Papillomavirus. <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>
  6. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al (2010) Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 11:1048–1056
  7. Garland SM, Ault KA, Gall SA et al (2009) Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: A combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 114:1179–1188
  8. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 356:1928–1943
  9. Garland SM, Kjaer SK, Munoz N et al (2016) Impact and effectiveness of the Quadrivalent human Papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis* 63:519–527
  10. Gee J, Naleway A, Shui J et al (2011) Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 29:8279–8284
  11. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L et al (2016) Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccines Immunother* 12:1406–1417
  12. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S et al (2011) Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 364:401–411
  13. Goss MA, Lievano F, Buchanan KM et al (2015) Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine* 33:3422–3428
  14. Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al (2013) Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS ONE* 8:e68329
  15. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G et al (2014) Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 32:5087–5097
  16. Hoyert DL, Xu J (2012) Deaths: Preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 61:1–51
  17. <http://Apps.Who.Int/Iris/Bitstream/10665/255353/1/Wer9219.Pdf?Ua=1>
  18. Huang LM, Puthanakit T, Cheng-Hsun C et al (2017) Sustained Immunogenicity of 2-dose human Papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine schedules in girls aged 9–14 years: A randomized trial. *J Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix154>. PMID:28591778
  19. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE et al (2015) A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 372:711–723
  20. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE et al (2009) A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila)* 2:868–878
  21. Robert-Koch-Institut (2016) *Epidemiol Bull* 16:137–138
  22. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM et al (2012) Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 13:89–99
  23. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al (2014) Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep* 63:1–30
  24. Mccarthy NL, Gee J, Sukumaran L et al (2016) Vaccination and 30-day mortality risk in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 137:e20152970
  25. Mcneil MM, Weintraub ES, Duffy J et al (2016) Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 137:868–878
  26. Meites E, Kempe A, Markowitz LE (2017) Use of a 2-dose schedule for human Papillomavirus vaccination—updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *Am J Transplant* 17:834–837
  27. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS et al (2014) 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* 10:2147–2162
  28. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al (2009) Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 374:301–314
  29. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S et al (2011) HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 365:1576–1585
  30. Scheller NM, Pasternak B, Svanstrom H et al (2014) Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. *JAMA* 312:187–188
  31. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B et al (2015) Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 313:54–61
  32. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B et al (2014) 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* 384:2213–2227
  33. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR et al (2016) Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis* 16:1154–1168
  34. Zhu FC, Hu SY, Hong Y et al (2017) Efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Chinese women aged 18–25 years: Event-triggered analysis of a randomized controlled trial. *Cancer Med* 6:12–25

Hier steht eine Anzeige.

