

HPV-Impfung in der Schweiz

Impfraten und aktuelle Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit

Seit 2007 empfehlen das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) die HPV-Impfung als Basisimpfung für Mädchen zwischen 11 und 14 Jahren sowie als Nachholimpfung für 15- bis 19-jährige Frauen. Darüber hinaus gibt es seit 2011 eine ergänzende Impfempfehlung für 20- bis 26-jährige Frauen. In diesem Beitrag werden der derzeitige Stand der Durchimpfungsraten in der Schweiz sowie die aktuellen Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung erläutert.

Von Anne Spaar und Virginie Masserey

Die HPV-Impfung ist sowohl unter Studien- als auch Alltagsbedingungen wirksam.

Humane Papillomaviren (HPV) gehören zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen. Der Körper eliminiert sie in den meisten Fällen selbst, doch es kann auch zu persistierenden Infektionen und in der Folge zu Krebserkrankungen kommen. Die HPV-Typen 16 und 18 und in einem geringeren Masse auch HPV-31, -33, -45, -52 und -58 sind ursächlich an der Entstehung von Krebsvorstufen beteiligt, besonders am Gebärmutterhals, aber auch an der Vulva, der Vagina, am Anus und Penis sowie im Oropharynx. Gutartige Genitalwarzen, die jedoch Leidensdruck bei betroffenen PatientInnen sowie Kosten verursachen, werden meist durch die HPV-Typen 6 und 11 ausgelöst. Ausserdem können diese Typen zu einer Larynx-Papillomatose bei Neugeborenen führen.

In der Schweiz existieren zwei Impfstoffe (Gardasil® und Cervarix®) zum Schutz vor den beiden Hochrisikotypen HPV-16 und HPV-18, wobei der Impfstoff Gardasil® auch vor den HPV-Typen 6 und 11 schützt.

Wirksamkeits- und Sicherheits-evidenz: Schwerpunkt Frauen

Die Wirksamkeit der beiden HPV-Impfstoffe in Bezug auf verschiedene klinische Endpunkte bei Frauen wurde im Rahmen grosser randomisiert-kontrollierter Studien untersucht und nachgewiesen (1, 2). Einige Jahre nach Einführung der Impfstoffe und dem Start von Impfprogrammen in verschiedenen Ländern konnte die Wirksamkeit auch unter Alltagsbedingungen nachgewiesen werden. Hierbei sind besonders Studien aus Australien und Skandinavien von Bedeutung, da es dort eine hohe Durchimpfung gibt und Daten zum Impfverhalten wie auch zu den Wirkungen in zentralen Gesundheitsregistern zur Verfügung stehen. Wirksamkeitsdaten aus Studien liegen mittlerweile über bis zu neun Jahren vor.

Unter Studienbedingungen zeigte sich in Studienpopulationen, welche das Protokoll befolgten und noch keine HPV-Infektionen hatten («naive Population»), für beide Impfstoffe eine sehr hohe Wirksamkeit von fast 100 Prozent gegen höhergradige Krebsvorstufen (CIN3+) an der Zervix, ausgelöst durch die HPV-Typen 16 und 18 sowie sechs Monate persistierende Infektionen. Auch in den Studienpopulationen, die den Alltagsbedingungen entsprachen (mindestens 1 Impfdosis und keine Berücksichtigung des DNA-/Serostatus, sogenannte «nicht naive Population»), das heisst bei denen bereits Infektionen stattgefunden haben könnten, zeigten sich signifikante Wirksamkeiten um die 50 bis 60 Prozent bei HPV-16/18-assoziierten Krebsvorstufen und persistierenden Infektionen (1, 2). Die nachfolgend durchgeführten Untersuchungen unter Alltagsbedingungen bestätigten die durch die Studien angenommenen Wirksamkeiten (3–6).

Für den Impfstoff Gardasil® wies man in Studien ebenfalls eine fast 100-prozentige Wirksamkeit gegen Genitalwarzen bei Frauen nach (2, 7). Da dies ein kurzfristiger Endpunkt ist, war er nützlich, um möglichst früh den Erfolg des Impfstoffes unter Alltagsbedingungen ausserhalb von Studien nachzuweisen. Auch hier zeigten sich sehr hohe Wirksamkeiten bis zur fast vollständigen Eliminierung der Genitalwarzen in den weiblichen Populationen, die direkt von der Impfung profitierten, aber ebenso bei gleichaltrigen nicht geimpften Männern, was auf einen Herdenschutz schliessen lässt (8–11). Bei Gruppen, welche nicht vom Herdenschutz durch geimpfte Frauen profitieren, wie zum Beispiel Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben, ging die Genitalwarzenprävalenz nicht zurück (8, 12).

Studien konnten auch Wirksamkeiten gegen Infektionen und Krebsvorstufen an der Vulva und der Vagina nachweisen, mit ähnlichen Resultaten wie für die Zervix (13, 14).

Für Krebsvorstufen und persistierende Infektionen am Anus liegen bis anhin Daten aus einer Studie bei MSM vor (15). Die Wirksamkeiten waren hier ähnlich hoch wie bei zervikalen Krebsvorstufen und Infektionen an der Zervix, allerdings gab es wenige Fälle. Untersuchungen zur analen HPV-Prävalenz bei Frauen ergaben ähnliche Wirksamkeitsergebnisse wie an der Zervix (16). Da die Immunogenität zwischen Jungen und Mädchen/Frauen vergleichbar (17, 18) und der Infektionsweg an den genitalen Schleimhäuten als analog zu werten ist, kann von einer guten Wirksamkeit bei beiden Geschlechtern ausgegangen werden.

Untersuchungen zur oralen Prävalenz von Infektionen mit HPV-16/-18 zeigten ebenfalls mit der Zervix vergleichbare Wirksamkeiten (19). Studien zur Wirksamkeit der Impfstoffe auf Oropharyngealkarzinome unter Studien- oder Alltagsbedingungen existieren zurzeit weder für Frauen noch für Männer. Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit im Genitalbereich und der Annahme, dass die meisten Infektionen im Mund-Rachen-Raum aus dem Genitalbereich stammen, darf man eine (direkte bzw. indirekte) Wirksamkeit vermuten (20).

Studien weisen ebenso auf eine gewisse Wirksamkeit hin bei älteren Frauen sowie Frauen, die bereits eine Infektion durchgemacht haben, jedoch nicht bei Frauen mit einer aktiven HPV-Infektion (21–23). Die Aussagekraft dieser Studien ist jedoch begrenzt. Ältere Frauen mit durchgemachter Infektion können sich mit weiteren Impfstofftypen anstecken. Zudem werden die Frage, wie lange der Schutz einer natürlichen Infektion anhält, und die Möglichkeit von Reininfektionen diskutiert.

Im Rahmen der Post-Marketing-Surveillance erfasst man in der Schweiz und international mögliche unerwünschte Wirkungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfstoffgabe. Nach mehr als sieben Jahren mit weltweit über 100 Millionen verabreichten Impfdosen sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen der HPV-Impfstoffe bekannt. Mögliche Zusammenhänge mit Autoimmunerkrankungen konnten nicht bestätigt werden. Nebenwirkungen sind meist mild und lokal beschränkt (24).

Schweizer Impfpfehlungen für Mädchen und Frauen

Seit 2007 empfehlen das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) die HPV-Impfung als Basisimpfung für Mädchen zwischen 11 und 14 Jahren sowie als Nachholimpfung für 15- bis 19-jährige Frauen (25). Darüber hinaus existiert seit 2011 eine ergänzende Impfpfehlung für 20- bis 26-jährige Frauen (Tabelle). Die Impfpfehlungen werden jährlich im schweizerischen Impfplan publiziert und bei Bedarf aktualisiert (26). Die Basisimpfung ist im Rahmen kantonaler Programme kostenlos, die Kostenübernahme für die Nachhol- und die ergänzende Impfung im Rahmen der kantonalen Programme ist zurzeit bis Ende 2017 begrenzt.

Nachdem Studien für beide Impfstoffe hatten nachweisen können, dass ein Zweidosenschema bei Mädchen vor dem 15. Geburtstag eine mindestens gleich

gute Antikörperantwort bewirkt wie ein Dreidosenschema bei Frauen (27, 28), wurden die Impfpfehlungen in der Schweiz als einem der ersten Länder angepasst (Off-label-Anwendung). Weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse (29). Seither wird ein Zweidosenschema (mit einem Abstand von 6 Monaten) bei Impfbeginn vor dem 15. Geburtstag empfohlen, danach sowie bei Personen mit Immunschwäche gilt das Dreidosenschema (30). Mittlerweile empfehlen auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in den jüngeren Altersstufen ein Zweidosenschema (31, 32).

Schweizer Impfprogramme für Mädchen und Frauen

Mit dem Ziel, die HPV-Impfung zu einem angemessenen Preis und unter Bedingungen anzubieten, die das Erreichen der Durchimpfungsziele begünstigen, entstanden kantonale Programme, welche auch Voraussetzung für die Kostenübernahme durch die Krankenkassen und eine Franchisenbefreiung sind. In der Krankenpflegeleistungsverordnung (KLV) werden die Bedingungen dafür beschrieben.

Die HPV-Impfprogramme werden kantonal sehr unterschiedlich umgesetzt. Dies reicht von Impfungen im Rahmen des schulärztlichen Dienstes und Kantonen, in denen eingetragene Ärzte Teil der Impfprogramme sind, über Kantone, in welchen alle niedergelassenen Ärzte im Rahmen der Programme impfen können, bis zur Einbindung verschiedener Gesundheitsinstitutionen (z.B. Spitäler).

Eine Umfrage im Jahr 2010 zeigte, dass viele Ärzte mit der derzeitigen Vergütungsregelung im Rahmen der Programme nicht zufrieden sind und dass auch für die Kantone ein hoher administrativer Aufwand besteht (33). Seit einigen Jahren bestehen ein Austausch zwischen den betroffenen Partnern und Bestrebungen, die Rahmenbedingungen der HPV-Impfung in der Schweiz zu verbessern.

Durchimpfungsraten

Neben den unterschiedlich gestalteten Impfprogrammen variiert auch die Durchimpfung bei Mädchen stark zwischen den Kantonen. Dabei ist eine Korrelation mit der Umsetzung der Impfprogramme (Kantone

Bis heute sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen der HPV-Impfstoffe bekannt.

Tabelle:

Empfehlungen zur HPV-Impfung gemäss Schweizer Impfplan 2015

Basisimpfung

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

Nachholimpfung

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

Ergänzende Impfung (individuelle ärztliche Entscheidung)

ungeimpfte Frauen 20 bis 26 Jahre und Jungen/Männer 11 bis 26 Jahre vor dem 15. Geburtstag: 2 Impfdosen*: 0 und 6 Monate

ab dem 15. Geburtstag: 3 Impfdosen: 0, 1 bzw. 2 und 6 Monate

* Für Personen mit Immunschwäche gilt das Dreidosenschema.

(nach [26])

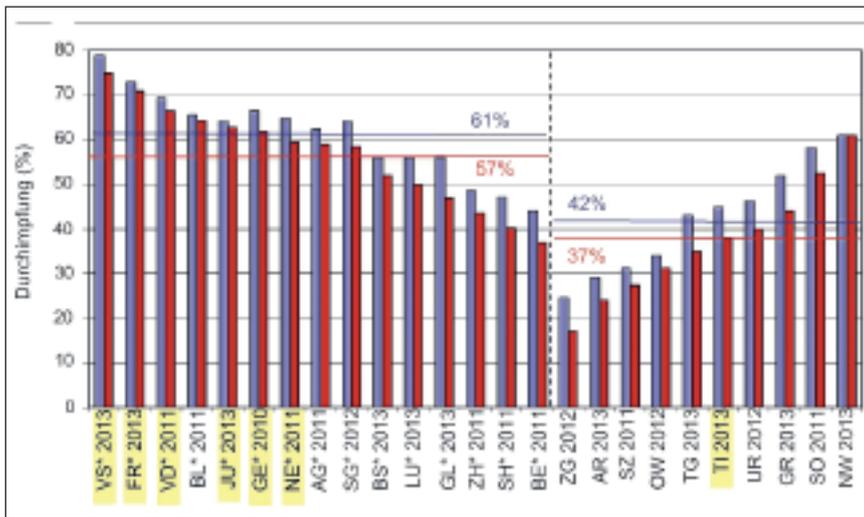


Abbildung: HPV-Durchimpfungsraten bei 16-jährigen Mädchen pro Kanton gemäss Swiss National Vaccination Coverage Survey (SNVCS), Zeitraum 2011–2013 (34); blaue Balken: Durchimpfung eine Dosis; rote Balken: Durchimpfung drei Dosen; waagrechte blaue/rote Linie: durchschnittliche Durchimpfung; gelb: Westschweiz und Tessin. Daten GE von 2010, keine Angaben AL. Kantone mit Impfung im schulärztlichen Dienst sind mit einem * markiert.

In Studien gibt es Anzeichen für einen Herdenschutz für ungeimpfte Männer, der von der Durchimpfungsrate der Frauen abhängt.

mit Impfungen im Rahmen von schulärztlichen Diensten versus andere Organisationsformen) sowie den Sprachregionen (Deutschschweiz versus Westschweiz) festzustellen (Abbildung).

Gemäss der routinemässigen Erhebung der Durchimpfungszahlen bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen des Swiss National Vaccination Coverage Survey (SNVCS), koordiniert durch die Universität Zürich im Auftrag des BAG, lag die Durchimpfung gegen HPV im Zeitraum 2011 bis 2013 bei 16-jährigen Mädchen im Schnitt bei 51 Prozent (3 Impfdosen), sie schwankt aber zwischen zirka 20 bis 80 Prozent.

Damit die Impfung möglichst effektiv ist und auch ein gewisser Herdenschutz für die Ungeimpften entstehen kann, ist eine möglichst hohe Durchimpfungsrate in einer Bevölkerung wichtig. Die ursprünglich angestrebten Durchimpfungsziele für das Jahr 2012 (80% in der Zielgruppe der Basisimpfung, 50% in der Zielgruppe der Nachholimpfung für das Dreidosenschema) wurden bisher nicht erreicht. Gesamthaft gesehen steigt die Durchimpfung jedoch in den letzten Jahren, und im europäischen Vergleich liegt die Schweiz im Mittelfeld. Das 2012 eingeführte Zweidosenschema wurde bei der Erhebung der Durchimpfung bisher noch nicht berücksichtigt; zurzeit wird dies evaluiert.

Impfung von Jungen

Aufgrund der nachgewiesenen hohen Wirksamkeit bei Jungen/Männern gibt es seit 2015 neu auch eine Empfehlung als ergänzende Impfung für Jungen und Männer zwischen 11 und 26 Jahren (Tabelle) (35). Analog zu den Mädchen sollte die Impfung vorzugsweise zwischen 11 und 14 Jahren beziehungsweise vor Beginn der sexuellen Aktivität durchgeführt werden. Besonders eine Studie konnte die sehr gute Wirksamkeit gegen Genitalwarzen, persistierende anale Infektionen und anale Krebsvorstufen nachweisen (15, 36). Ebenso zeigten Studien, dass Jungen nach einer Impfung eine mindestens gleich gute Immunantwort im Vergleich zu Mädchen und jungen Frauen entwickelten (17, 18).

In der Schweiz fühlte sich nur jede dritte Frau zum Zeitpunkt der Impfung ausreichend informiert.

Dass MSM zu den Hauptrisikogruppen für HPV-assoziierte Krebserkrankungen zählen, aber zum grossen Teil nicht von einem etwaigen Herdenschutz profitieren können, wenn nur Frauen geimpft sind, und dass der Herdenschutz in der Schweiz aufgrund der begrenzten Durchimpfung bei Mädchen als eher niedrig einzuschätzen ist, unterstützt die Impfpflicht für Männer ebenfalls.

Zurzeit sind Frauen noch doppelt so häufig von HPV-assoziierten Krebserkrankungen betroffen, dies kann sich aber aufgrund der international beobachteten epidemiologischen Entwicklungen der Krankheitslast sowie des etablierten Screenings und der Impfung bei den Frauen in den nächsten Jahrzehnten ändern.

Auch für Jungen gilt das oben erwähnte Zweidosenschema. Die Regelung der Vergütung der HPV-Impfung bei Männern ist trotz intensiver Bemühungen bis heute noch nicht abschliessend geklärt. Diesbezügliche Aktivitäten laufen, und es ist zu hoffen, dass in den nächsten Monaten eine Lösung gefunden und kommuniziert werden kann.

Beeinflusst die Impfung das Verhalten?

Um die Akzeptanz und Auswirkungen der Impfeinführung auf das Verhalten zu evaluieren, hat das BAG in Zusammenarbeit mit einem externen Forschungsinstitut im Jahr 2014 bei 3588 Frauen zwischen 18 und 49 Jahren in allen Landesteilen der Schweiz eine repräsentative Erhebung durchgeführt (37).

Wie zu erwarten war, wurden die Basisimpfungen in dieser Gruppe primär durch die schulärztlichen/kantonalen Dienste und in pädiatrischen Praxen durchgeführt, während die Nachholimpfungen zu gleichen Anteilen durch Frauenärztinnen und -ärzte, schulärztliche/kantonale Dienste sowie durch Hausärztinnen und -ärzte durchgeführt wurden. Die ergänzenden Impfungen wurden primär durch Gynäkologinnen und Gynäkologen vorgenommen. Hierbei zeigten sich auch sprachregionale Unterschiede: Während in der französischsprachigen Schweiz den schulärztlichen Diensten die führende Rolle zukommt, sind im Tessin besonders die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte (Allgemeinmedizin, Pädiatrie) bei der Impfung aktiv. In der Deutschschweiz beteiligen sich öffentliche Institutionen und niedergelassene Ärztinnen und Ärzte zu ungefähr gleichen Teilen.

Bei der Entscheidung, sich gegen HPV impfen zu lassen, spielte in allen Altersgruppen die Empfehlung der Ärztinnen und Ärzte eine wichtige Rolle, bei den jüngsten Mädchen natürlich auch die Meinung der Eltern. Als Gründe, sich bis anhin nicht gegen HPV zu impfen, nannten die Befragten primär fehlende oder ungenügende Informationen zur Impfung, ausserdem die Angst vor Nebenwirkungen. Nur ein Drittel der geimpften Frauen fühlten sich zum Zeitpunkt der Impfung ausreichend informiert.

Der Grossteil der Frauen gab an, dass auch nach einer HPV-Impfung das Screening auf Gebärmutterhalskrebs weitergeführt werden sollte, hierbei war der Anteil bei den geimpften Frauen höher als bei den nicht geimpften. Dies entspricht den Daten aus internationalen Studien, gemäss denen die HPV-Impfung kei-

nen negativen Einfluss auf das Verhalten beim Pap-Screening hat (4, 6). Grundsätzlich stellte sich heraus, dass Frauen in der Schweiz tendenziell häufiger zum Screening gehen als von Fachleuten empfohlen (mehr als zwei Drittel der befragten Frauen gaben an, den Pap-Abstrich jährlich durchführen zu lassen) (38). Weiterhin ist geplant, ein Routinemonitoring für HPV-assoziierte Erkrankungen zur Evaluation der Impfeinführung in der Schweiz aufzubauen. Als ein erster Schritt und zur Vorbereitung der nationalen Surveillance wurde mit den Beteiligten eine Pilotstudie geplant und umgesetzt: Seit Anfang 2015 läuft die Studie CIN3+plus, finanziert von der Krebsforschung Schweiz, in sechs Kantonen in allen Sprachregionen des Landes (ZH, BS, BL, LU, GE, TI) (39). Zusammen mit den teilnehmenden Pathologien und gynäkologischen Praxen sowie in Kooperation mit dem Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) Bern, dem BAG und dem Nationalen Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung (NICER) ist es das Ziel, über zwei Jahre in hochgradigen zervikalen Dysplasien (CIN3+) die vorhandenen HPV-Typen zu analysieren sowie Daten zu sammeln, die Aufschluss über Risikofaktoren und deren Verteilung in der Schweiz geben können.

Schlussfolgerungen

- Die HPV-Impfstoffe weisen für Mädchen und Jungen über einen Zeitraum von bis zu neun Jahren eine gute bis sehr gute Wirksamkeit gegen Impfstofftyp-assoziierte Erkrankungen sowohl unter Studien- wie auch unter Alltagsbedingungen auf.
- Die Rahmenbedingungen zur Umsetzung der Impfung in der Schweiz haben Verbesserungspotenzial, insbesondere was die Einbindung der niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte angeht sowie hinsichtlich der Vergütungsmodalitäten für das Durchführen der Impfung.
- Eine bessere Information der Zielgruppen scheint ein wichtiger Faktor zu sein, damit mehr junge Menschen eine fundierte Impfscheidung treffen können. Ein bereits in den USA und der EU zugelassener nonavalenter Impfstoff gibt Aussicht auf einen weiter verbesserten Schutz.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Anne Spaar Zographos, MPH
 Fachärztin für Prävention und Gesundheitswesen FMH
 Wissenschaftliche Mitarbeiterin
 Eidgenössisches Departement des Innern (EDI)
 Bundesamt für Gesundheit (BAG)
 Abteilung Übertragbare Krankheiten
 Schwarzenburgstrasse 157
 3003 Bern
 Tel. 058-463 87 07
 E-Mail: anne.spaar@bag.admin.ch

Literatur:

1. Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89–99.
2. Muñoz N et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 325–339.
3. Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013; 11: 227.
4. Pollock KG et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer* 2014; 111: 1824–1830.
5. Crowe E et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014; 348: g1458.
6. Balduz-Felskov B et al. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia—nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: djt460.
7. Dillner J et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c3493.
8. Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346: f2032.
9. Baandrup L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 130–135.
10. Blomberg M et al. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 929–934.
11. Leval A et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis* 2012; 206: 860–866.
12. Read TRH et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 544–547.
13. Lang Kuhs KA et al. Reduced prevalence of vulvar HPV16/18 infection among women who received the HPV16/18 bivalent vaccine: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *J Infect Dis* 2014; 210: 1890–1899.
14. Joura EA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–1702.
15. Palefsky JM et al. HPV Vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365: 1576–1585.
16. Kreimer AR 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: 862–870.
17. Block SL et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135–2145.
18. Reisinger KS et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201–209.
19. Herrero R 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.
20. Chaturvedi AK. Global burden of human papillomavirus-positive head and neck cancers. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1282–1283.
21. Castellsagué X 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.
22. Olsson S et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009; 5: 696–704.
23. Szarewski A et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer* 2012; 131: 106–116.
24. Schweizerisches Heilmittelinstitut Swissmedic. Wie sicher sind HPV-Impfstoffe? Mitteilung von Swissmedic 30.10.2014. *Bull BAG* 2014; 50: 865–867.
25. 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.

26. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Richtlinien und Empfehlungen. Schweizerischer Impfplan 2015. Januar 2015: 1–42.
27. Romanowski B et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 1155–1165.
28. Dobson SR et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1793–1802.
29. Kreimer AR 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.
30. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. HPV-Impfung: vom 3-Dosen- zum 2-Dosen-Schema bei Jugendlichen unter 15 Jahren. *Bull BAG* 2012; 6: 106–110.
31. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record: Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. 2014; 89: 221–236.
32. European Medicines Agency (EMA). EPAR Summary for the public: Gardasil. 2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000703/WC500021146.pdf; accessed 10 Sep 2015.
33. Bundesamt für Gesundheit. Die HPV-Impfprogramme in der Schweiz: eine Synthese von 2007 bis 2010. *Bull BAG* 2010; 43: 949–953.
34. Erhebung der Impfdaten in der Schweiz: Durchimpfung bei 16-jährigen Jugendlichen in der Schweiz: Zusammenarbeit zwischen Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention (EBPI) Universität Zürich, Kantone, Bundesamt für Gesundheit. www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02133/index.html?lang=de; accessed 10 Sep 2015.
35. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). HPV-Impfung: ergänzende Impfempfehlung für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren. *Bull BAG* 2015; 10: 141–149.
36. Giuliano AR et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401–411.
37. Bundesamt für Gesundheit. Die HPV-Impfung in der Schweiz: Resultate einer nationalen Befragung im Jahr 2014. *Bull BAG* 2015; 23: 445–452.
38. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Kommission Qualitätssicherung. Expertenbrief No 40. Update des Screenings für Gebärmutterhalskrebs und Follow-up mittels Kolposkopie. 08.06.2012. www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/40_PAP-Abstrich_2012.pdf. Accessed 16 Sep 2015.
39. Institut für Sozial- und Präventivmedizin Universität Bern/BAG. CIN3+plus-Studie: Humane Papillomaviren in Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals in der Schweiz: Mitteilungen. *Schweizerische Ärztezeitung* 2015; 96: 139.