

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Effektivität und Dauer des Impfschutzes gegen humane Papillomviren

Systematische Literaturübersicht und Metaanalyse

Yvonne Deleré, Ole Wichmann, Stefanie J. Klug, Marianne van der Sande, Martin Terhardt, Fred Zepp, Thomas Harder

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Ständige Impfkommission in Deutschland empfiehlt eine Impfung gegen humane Papillomviren der Hochrisikotypen 16 und 18. Die Dauer des Impfschutzes wurde in einigen Studien angegeben, bisher aber nicht systematisch ausgewertet.

**Methode:** Systematische Literatursuche und Metaanalyse zur Effektivität der Impfung sowie Evidenzbewertung anhand der Kriterien von GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

**Ergebnisse:** Es wurden 15 Studien (10 randomisierte kontrollierte Studien [RCT]; 5 Beobachtungsstudien) identifiziert. Die RCTs schlossen 46 436 Studienteilnehmerinnen ein. 8 RCTs berichteten zur Kurzzeitnachbeobachtungsperiode (Median: 3 Jahre) und 2 RCTs zur Langzeitnachbeobachtung (Median: 6 Jahre). In der Kurzzeitnachbeobachtungsperiode lag für den Studienendpunkt inzidente HPV-Infektionen eine gepoolte Impfeffektivität (Anteil verhinderter Erkrankungen) von 83 % (95%-KI: 70–90 %) vor, während diese gegen persistierende HPV-Infektionen 90 % (95%-KI: 79–95 %) betrug. In diesem Zeitraum wurden CIN 2 + Läsionen mit einer Effektivität von 84 % (95%-KI: 50–95 %), sowie CIN 3 + Läsionen zu 94 % (95%-KI: 83–98 %) verhindert. In der Langzeitnachbeobachtung ließen sich inzidente Infektionen mit einer Effektivität von 94 % (95%-KI: 80–98 %) verhindern, bei einer Impfeffektivität von 95 % (95%-KI: 84–99 %) gegen persistierende Infektionen. Die Langzeit-Impfeffektivität gegen CIN 2 + Läsionen betrug 86 % (95%-KI: –166–99 %); für CIN 3 + Läsionen lagen für diesen Zeitraum keine Daten vor.

**Schlussfolgerung:** In der Langzeitnachbeobachtung liegen bisher keine Hinweise auf ein Nachlassen des Impfschutzes nach Impfung gegen HPV 16 und 18 vor, wobei die Evidenzqualität für den Langzeitschutz schlechter ist als für den Kurzzeitschutz.

### ► Zitierweise

Deleré Y, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande M, Terhardt M, Zepp F, Harder T: The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus—a systematic review and meta-analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 584–91. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0584

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 4 600 Frauen an einem Zervixkarzinom (1). Die rohe Erkrankungsrate liegt geschätzt für 2014 bei 11,2 Fällen pro 100 000 Personen (1). Persistierende Infektionen mit einem der Hochrisikotypen des humanen Papillomvirus (HPV) gelten als notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Dysplasien und Neoplasien an der Zervix (2), wohingegen inzidente Infektionen keinen Risikofaktor darstellen. Die HPV-Typen 16 und 18 gehören zu den am häufigsten vorkommenden Hochrisikotypen in Deutschland (3).

Dysplasien (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) werden in unterschiedliche Schweregrade eingestuft (1 bis 3). Das Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms steigt mit dem Schweregrad an (2). So liegt es bei CIN-2-Läsionen innerhalb von 5–10 Jahren bei 20–30 %, während CIN-3-Läsionen, die über 2 Jahre bestehen bleiben, mit einem Zervixkarzinomrisiko von 50 % verbunden sind (2, 4).

Seit dem Jahr 2006 steht ein Impfstoff gegen HPV der Typen 6, 11, 16 und 18 zur Verfügung, seit 2007 darüber hinaus ein Impfstoff gegen die Virus-Typen 16 und 18. Die Aufnahme der Impfung in die Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) in Deutschland im Jahr 2007 führte zu kontroversen Diskussionen über den Nutzen der Impfung (5). Seither wurden weitere Daten generiert, die als Bestätigung des in Zulassungsstudien gezeigten Nutzens der HPV-Impfung in Bezug auf die Verhinderung einer persistierenden HPV-Infektion bei HPV-naiven Mädchen und jungen Frauen angesehen werden können (6, 7). Mit Stand 2012 war in 21 von 29 Ländern der Europäischen Union eine Impfempfehlung gegen HPV für Mädchen Bestandteil des Nationalen Impfplans (8).

Von Beginn an war die Frage nach der Dauer des Impfschutzes ein zentraler Diskussionspunkt, sowohl in der nationalen als auch internationalen (Fach-)Öffentlichkeit (5). Zur Frage der Effektivität der Impfung existierten zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Studie bereits systematische Übersichtsarbeiten (9–14), von denen jedoch keine die Dauer des Impfschutzes adressierte. Darüber hinaus weisen diese systematischen Übersichtsarbeiten Restriktionen hinsichtlich der eingeschlossenen Studientypen auf, analysierten teilweise in Deutschland nicht zugelassene (monova-

Fachgebiet Impfprävention, Robert Koch-Institut, Berlin: Dr. med. Deleré, PD Dr. med. Wichmann, Dr. med. Harder

Tumorepidemiologie, Universitäts KrebsCentrum, Technische Universität Dresden: Prof. Dr. rer. nat. Klug

Epidemiology and Surveillance Unit, RIVM – Centre Infectious Disease Control, Bilthoven and Julius Centre Utrecht University, The Netherlands: Dr. van der Sande (MD, PhD)

Kinder- und jugendmedizinische Praxis, Ratingen: Dr. med. Terhardt

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz: Prof. Dr. med. Zepp

lente) Impfstoffe und/oder zeigen zum Teil methodische Limitierungen in der Studiensuche und Datenanalyse.

Vor diesem Hintergrund führten die Autoren eine systematische Literatursuche und Metaanalyse der bisher existierenden Studien zur Frage der Dauer des Schutzes nach Impfung gegen HPV durch. Ziel war es insbesondere, die Frage zu klären, ob nach Impfung im Kindesalter zum mehrere Jahre danach liegenden Zeitpunkt des Einsetzens der sexuellen Aktivität und damit des Infektionsrisikos noch ein hinreichender Schutz gegen HPV vorliegt. Ein schnelles Nachlassen des Impfschutzes würde die Frage nach der Notwendigkeit einer Auffrischimpfung aufwerfen oder Auswirkungen auf die Wahl des bevorzugten Impfalters haben.

### Methoden

Es wurde eine systematische Übersichtarbeit zur Klärung der folgenden Primärfragen durchgeführt:

- Kommt es nach HPV-Impfung in der Langzeitnachbeobachtung (≥ 5 Jahre nach Grundimmunisierung), verglichen mit der Kurzzeitnachbeobachtung (< 5 Jahre nach Grundimmunisierung), zu einer Abnahme der Effektivität der Impfung hinsichtlich der Verhinderung von Infektionen mit einem Hochrisiko-HPV oder dem Auftreten von CIN-2- oder CIN-3-Läsionen?
- Welche Qualität hat die Evidenz (ermittelt mit Hilfe der GRADE-Methodik) für die Effektivität der Impfung in der Langzeitnachbeobachtungsperiode, verglichen mit derjenigen aus der Kurzzeitnachbeobachtungsperiode?

Diese Primärfragen sollten unabhängig vom verwendeten Impfstoff für die Gruppe der nicht bereits mit HPV-infizierten Mädchen und jungen Frauen beantwortet werden, um Aussagen für die Zielgruppe der Impfpflichtigen der STIKO (15) treffen zu können.

### Literatursuche

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit wurde den Vorgaben des PRISMA Statements (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) gemäß durchgeführt (16). Das Studienprotokoll wurde bei Studienbeginn im Register PROSPERO (Prospective International Register of Systematic Reviews; <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>) registriert (Reg. No.: CRD42013006085).

Es wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews sowie Database of Abstracts of Reviews of Effects durchsucht (Datum der Suche: 19.11.2013). Die komplette Suchstrategie ist in *eKasten 1* dargestellt. Zusätzlich wurde die Datenbank Clinicaltrials.gov nach unveröffentlichten Studien durchsucht. Die Suche in elektronischen Datenbanken wurde durch die manuelle Suche in den Referenzlisten der erfassten Publikationen sowie eine Suche in sämtlichen identifizierten Übersichtsarbeiten komplettiert. Studien wurden unabhängig vom Publikationsstatus und der Publikations-sprache erfasst. Nähere Details zur Literaturrecherche können dem Internetsupplement entnommen werden.

### TABELLE

#### Einschlusskriterien des systematischen Reviews (PICO-Frage)

<b>Population</b>	– Mädchen bzw. Frauen im Alter von 9–26 Jahren – negativ für HPV 16 oder HPV 18 oder vor dem ersten Geschlechtsverkehr
<b>Intervention</b>	– Impfung mit einem zugelassenen Impfstoff gegen HPV – Impfung nach dem Schema 0–1(–2)–6 Monate (oder ähnlich), ohne Auffrischimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung
<b>Kontrollgruppe</b>	– Placebo oder keine HPV-Impfung oder eine andere Impfung als die HPV-Impfung
<b>Endpunkt</b>	– HPV-Infektion mit einem Hochrisikotyp (DNA-Nachweis) – persistierende (≥ 6 Monate*) HPV-Infektion mit einem Hochrisikotyp (DNA-Nachweis) – zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 2 oder höher (CIN 2 +) – zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 3 oder höher (CIN 3 +)

\* mindestens 2 Nachweise im Abstand von 6 Monaten

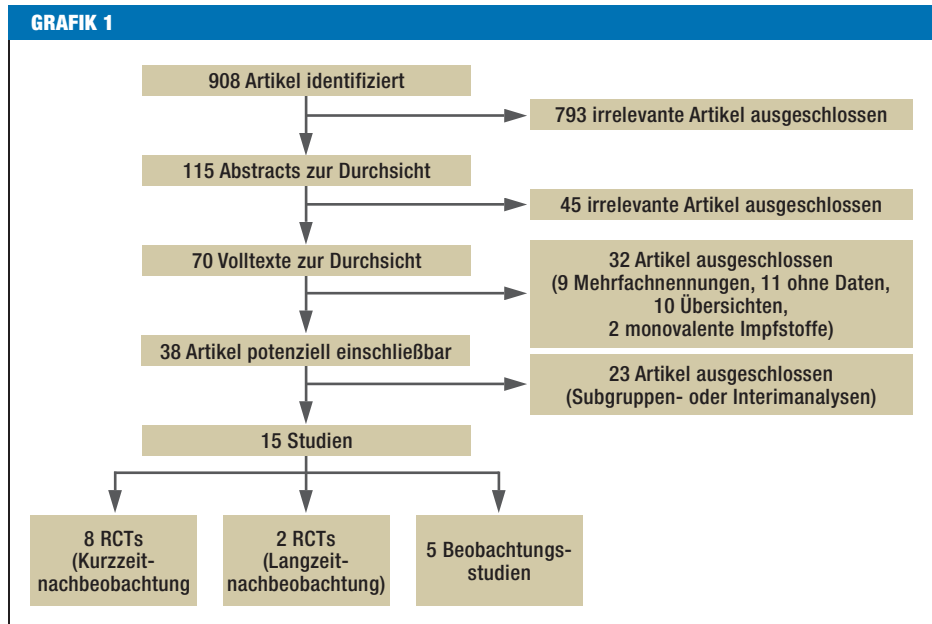
### Studienselektion

Die Definition der Einschlusskriterien der Studien erfolgte anhand der vor Studienbeginn festgelegten und im Studienprotokoll fixierten PICO-Frage (Patientengruppe, Intervention, Kontrollintervention, Endpunkt) (*Tabelle*). Hinsichtlich des Studiendesigns wurden keine Einschränkungen getroffen. Bereits mit den Einschlusskriterien wurde festgelegt, dass die Datenauswertung in zwei präspezifizierten Subgruppen erfolgen sollte, um Aussagen zur Schutzdauer zu ermöglichen: Eine Nachbeobachtungslänge von kürzer als fünf Jahren wurde als Kurzzeitnachbeobachtung, jene von fünf Jahren oder länger als Langzeitnachbeobachtung definiert. Lagen aus einer Studienpopulation Publikationen mit denselben Endpunkten zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Kurz- oder Langzeitnachbeobachtungsperiode vor, gingen für die Kurzzeitnachbeobachtung diejenigen Daten in die Analyse ein, die dem Median des Beobachtungszeitraums (2,5 Jahre) am nächsten waren. Für die Langzeitnachbeobachtung wurde in solchen Fällen diejenige Publikation analysiert, die der längst möglichen Nachbeobachtungsdauer entsprach (*Details siehe eKasten 2 bis 4*).

### Ergebnisse

Mit Hilfe der im *eKasten 1* dargestellten Suchstrategie wurden 908 potenziell relevante Publikationen identifiziert. Nach Durchsicht von Titeln, Zusammenfassungen und Volltexten verblieben zunächst 38 Publikationen im Studienpool, von denen 23 als Interim- beziehungsweise Subgruppenanalysen identischer Studienpopulationen ausgeschlossen werden mussten. In die finale Analyse gingen damit 15 Primärstudien ein (19–33). Hiervon waren 10 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) (19–28), während es sich bei den übrigen 5 um Beobachtungsstudien (29–33) handelte, die ergänzend berücksichtigt wurden (für Details zum Studienselektionsprozess *Grafik 1* und *eTabelle*) (weitere Details bei den Autoren erhältlich).

Flussdiagramm zur Vorgehensweise bei der Literaturrecherche



**Studiencharakteristika**

Die RCTs schlossen insgesamt 46 436 Studienteilnehmerinnen (23 211 gegen HPV-Geimpften, 23 225 Kontrollen) ein. Acht RCTs (19, 21–27) berichteten Daten aus der Kurzzeitnachbeobachtungsperiode, während 2 RCTs (20, 28) Daten zur Langzeitnachbeobachtungsperiode lieferten. Die RCTs waren in insgesamt 30 verschiedenen Ländern auf 4 Kontinenten durchgeführt worden. Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen betrug bei Studienbeginn in der Mehrzahl der RCTs 20 Jahre. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug in der Kurzzeitnachbeobachtungsperiode 3 Jahre und in der Langzeitnachbeobachtungsperiode 6 Jahre. In 6 Studien wurde der bivalente Impfstoff verwendet, in den übrigen 4 der quadrivalente Impfstoff. Lediglich eine Studie (23) wurde nicht durch eine Impfstoffherstellerfirma initiiert oder unterstützt.

Für die Kurzzeitnachbeobachtungsperiode lieferten:

- 2 Studien Daten zu inzidenten HPV-Infektionen (19, 24)
- 5 Studien Daten zu persistierenden HPV-Infektionen (19, 23–25, 27)
- 4 Studien Daten zum Endpunkt CIN 2 + Läsionen (21, 22, 24, 26) sowie
- 3 Studien Daten zum Endpunkt CIN 3 + (21, 22, 26).

Aus der Langzeitnachbeobachtungsperiode lagen Daten aus einer Studie zu inzidenten Infektionen und CIN 2 + Läsionen (20) sowie aus 2 Studien zu persistierenden Infektionen vor (20, 28). Keine Studie berichtet CIN 3 + Läsionen für diesen Zeitraum.

**Verzerrungspotenzial**

eTabelle zeigt neben den Rahmendaten der RCTs das ermittelte Verzerrungspotenzial der einzelnen Studien. Während dies in allen Studien, die Daten aus der Kurz-

zeitnachbeobachtungsperiode berichteten, als gering eingeschätzt wurde, lag in einer von zwei Studien zur Langzeitnachbeobachtung ein hohes Verzerrungspotenzial vor (Details bei den Autoren erhältlich).

**Studienergebnisse**

**RCTs – Kurzzeitnachbeobachtung** – Grafik 2 zeigt die relativen Risiken sowie gepoolten Schätzer mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI:) aus der Metaanalyse der RCTs für die Kurzzeitnachbeobachtungsperiode. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 25,5 Monaten wurden inzidente Infektionen mit HPV 16 und HPV 18 mit einer Effektivität von 83 % (95%-KI: 70–90 %) verhindert. Für persistierende Infektionen (≥ 6 Monate) wurde bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27 Monaten eine gepoolte Effektivität von 90 % (95%-KI: 79–95 %) geschätzt, wobei allerdings moderate, statistisch signifikante Heterogenität vorlag. Zervixläsionen der Grade CIN 2 + wurden nach im Median 36 Monaten Beobachtungszeit mit einer Effektivität von 84 % (95%-KI: 50 %–95 %) verhindert, wobei ebenfalls statistisch signifikante, moderate Heterogenität vorlag. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass diese Heterogenität ihre Ursache offenbar in der Endpunktdefinition hatte: In der PATRICIA-Studie (26) und in der Studie von Konno et al. (24) wurden CIN 2 + Läsionen unabhängig vom in der Läsion gefundenen HPV-Typ als Endpunkt analysiert. Hingegen berichteten die Studien FUTURE I (21) und FUTURE II (22) für die in der vorliegenden Übersichtsarbeit relevanten Teilnehmerinnen ohne vorherige Infektion (per-protocol susceptible population) CIN 2 + Läsionen als HPV-16- oder 18-positive Läsionen. Beide Studien gaben für diese Teilnehmergruppe keine Läsionen unabhängig vom HPV-Typ an. In der Subgruppenanalyse zeigte sich folgerichtig für die beiden erstgenannten

**GRAFIK 2**

Forest-plots für den Nachbeobachtungszeitraum < 5 Jahre (RCTs)

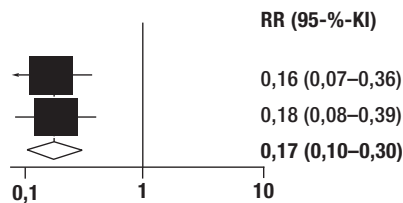
**A) Endpunkt: Inzidente Infektionen**

Studie	Impfung		keine Impfung	
	Fälle	gesamt	Fälle	gesamt
Harper et al. (19)	7	560	42	553
Konno et al. (24)	7	408	39	406

Heterogenität: I<sup>2</sup> = 0 %

Fixed-effects-Model

**Relatives Risiko**

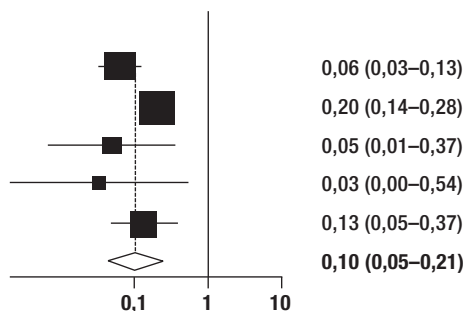


**B) Endpunkt: Persistierende Infektionen**

Studie	Impfung		keine Impfung	
	Fälle	gesamt	Fälle	gesamt
Herrero et al. (23)	9	2 635	143	2 677
Paavonen et al. (25)	38	6 344	193	6 402
Harper et al. (19)	1	560	20	553
Konno et al. (24)	0	387	15	392
Villa et al. (27)	4	276	30	275

Heterogenität: I<sup>2</sup> = 66 %

Random-effects-Model

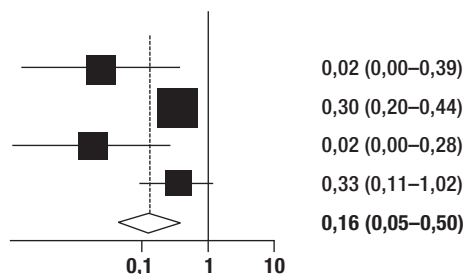


**C) Endpunkt: CIN 2 + Läsionen**

Studie	Impfung		keine Impfung	
	Fälle	gesamt	Fälle	gesamt
Garland et al. (21)	0	2 241	21	2 258
Paavonen et al. (26)	33	5 449	110	5 436
FUTURE II (22)	0	5 305	28	5 260
Konno et al. (24)	4	460	12	458

Heterogenität: I<sup>2</sup> = 65 %

Random-effects-Model

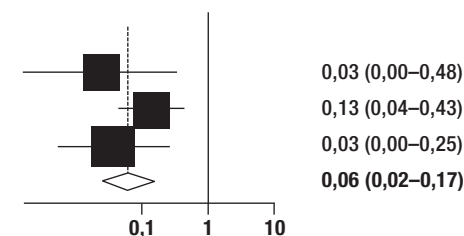


**D) Endpunkt: CIN 3 + Läsionen**

Studie	Impfung		keine Impfung	
	Fälle	gesamt	Fälle	gesamt
Garland et al. (21)	0	2 241	17	2 258
Paavonen et al. (26)	3	5 449	23	5 436
FUTURE II (22)	1	5 305	29	5 260

Heterogenität: I<sup>2</sup> = 1 %

Fixed-effects-Model



Studien (24, 26) eine gepoolte Impfeffektivität von 70 % (95%-KI: 56 %–79 %) gegen CIN 2 + unabhängig vom HPV-Typ, während die Effektivität spezifisch gegen HPV-16- oder HPV-18-positive CIN 2 + Läsionen aus den FUTURE-Studien (21, 22) 98 % (95%-KI: 86–100 %) betrug. Läsionen der Grade CIN 3 + wurden bei einer medianen Nachbeobach-

tungsdauer von 36 Monaten mit einer Effektivität von 94 % (95%-KI: 83–98 %) verhindert.

**RCTs – Langzeitnachbeobachtung** – Grafik 3 zeigt die Daten der Metaanalyse der RCTs für die Langzeitnachbeobachtungsperiode. Die Effektivität zur Verhinderung von inzidenten Infektionen betrug 94 % (95%-KI: 80–98 %), wobei diese Daten mit ei-

Forest-plots für den Nachbeobachtungszeitraum  $\geq 5$  Jahre (RCTs)

GRAFIK 3

A) Endpunkt: Inzidente Infektionen				
Studie	Impfung		keine Impfung	
	Fälle	gesamt	Fälle	gesamt
De Carvalho et al. (20)	3	193	43	175

Fixed-effects-Model

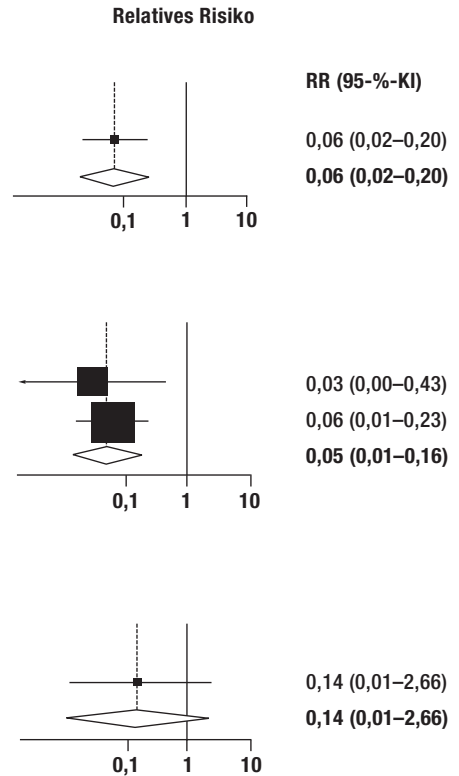
B) Endpunkt: Persistierende Infektionen				
Studie	Impfung		keine Impfung	
	Fälle	gesamt	Fälle	gesamt
De Carvalho et al. (20)	0	193	17	175
Villa et al. (28)	2	114	39	127

Heterogenität:  $I^2 = 0\%$

Fixed-effects-Model

C) Endpunkt: CIN 2 + Läsionen				
Studie	Impfung		keine Impfung	
	Fälle	gesamt	Fälle	gesamt
De Carvalho et al. (20)	0	219	3	212

Fixed-effects-Model



ner Nachbeobachtungsdauer von 7 Jahren nur aus einer einzigen Studie (20) stammten. Persistierende Infektionen wurden über einen Zeitraum von 6 Jahren (Median) mit einer gepoolten Effektivität von 95 % (95%-KI: 84–99 %) verhindert (20, 28). Für CIN 2 + Läsionen stammten die Daten wiederum nur aus einer Studie (20) und zeigten nach sieben Jahren Nachbeobachtungsdauer eine Impfeffektivität von 86 % (95%-KI: –166–99 %) für HPV-16- oder 18-positive Läsionen, was einem nicht-signifikanten Effekt bei sehr weitem Konfidenzintervall entspricht. Dieselbe Studie berichtete eine Impfeffektivität von 40,6 % (95%-KI: –106–84,7 %) für CIN 2 + unabhängig vom HPV-Typ. Für CIN3 + Läsionen lagen keine Daten vor.

**Beobachtungsstudien** – Die 5 identifizierten Beobachtungsstudien berichteten Ergebnisse aus der Kurzzeitnachbeobachtungsperiode. 2 Studien hatten ein Kohortendesign (30, 33), die drei übrigen waren geografische Assoziationsstudien (29, 31, 32). Die letztgenannten Studien lieferten indirekte Evidenz für eine populationsbezogene Wirksamkeit der HPV-Impfung, indem sie für definierte geografische Regionen [England/Großbritannien (31), Victoria/Australien (29) und Connecticut/USA (32)] die Datenlage nach Einführung der Impfung mit derjenigen im Zeitraum davor verglichen und dabei einen Rückgang der Inzidenz von HPV-Infektionen (31) beziehungsweise von

CIN 2 + Läsionen (29, 32) beobachteten (sogenannte Vorher-Nachher-Studien auf Bevölkerungsebene). In den Kohortenstudien wurden Beziehungen zwischen dem HPV-Impfstatus und dem Auftreten von CIN 2 + Läsionen (33) beziehungsweise HPV-Infektionen (30) beschrieben. Aus keiner der Beobachtungsstudien konnten Schätzer (relative Risiken) der Impfeffektivität entnommen werden, so dass diese Studien in der Analyse und Evidenzbewertung abschließend nicht berücksichtigt werden konnten, sondern nur als unterstützende Evidenz für die Wirksamkeit der Impfung in Bezug auf einzelne Endpunkte angesehen werden können (Details bei den Autoren erhältlich).

Nach Abschluss der Literatursuche wurde eine weitere Beobachtungsstudie publiziert, welche die Daten des australischen Impfprogramms für den Bundesstaat Victoria analysierte (34). Da die Studie nicht alle Einschlusskriterien erfüllte (keine Daten zum Infektionsstatus der Teilnehmerinnen), wurde sie nicht berücksichtigt.

**Bewertung der Evidenzqualität nach der GRADE-Methodik**

Für die Endpunkte inzidente Infektionen, persistierende Infektionen und CIN 3 + Läsionen wurde die Qualität der Evidenz als „hoch“ eingestuft, da weder beim Verzerrungspotenzial, noch hinsichtlich der übrigen GRADE-Domänen (Inkonsistenz, Indirektheit, Imprä-



zision, Publikations-Bias) Limitationen vorlagen. Für den Endpunkt CIN 2 + Läsionen wurde die Evidenzqualität auf „mäßig“ herabgestuft, da das weite Konfidenzintervall um den Punktschätzer Impräzision anzeigte. (Details bei den Autoren erhältlich).

Da die Studie von De Carvalho et al. (20) mit sehr hohem Verzerrungspotenzial behaftet war, erfolgte bei allen Endpunkten eine Herabstufung der Evidenzqualität. Weitere Limitationen betrafen die Definition des Endpunkts persistierende Infektionen (Indirektheit) sowie das weite Konfidenzintervall für den Endpunkt CIN 2 +. Zusammengefasst ergab sich damit für die Langzeitnachbeobachtung eine niedrige bis sehr niedrige Evidenzqualität (Details bei den Autoren erhältlich).

### Schlussfolgerung

Diese systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass in der Langzeitnachbeobachtung keine Hinweise auf ein Nachlassen des Impfschutzes nach Impfung gegen HPV der Typen 16 und 18 bestehen. Während persistierende Infektionen ( $\geq 6$  Monate) bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27 Monaten mit einer gepoolten Effektivität von 90 % verhindert wurden, wurde über einen Zeitraum von 6 Jahren (Median) eine gepoolte Effektivität von 95 % berechnet. Für den klinischen Endpunkt HPV-16- oder 18-positive CIN 2 + Läsionen wurde nach im Median 36 Monaten eine Effektivität von 84 % und nach sieben Jahren Nachbeobachtungsdauer eine Impfeffektivität von 86 % berechnet. Die Daten aus der Langzeitbeobachtung stammen nur aus einer Studie (20) mit einer erheblich geringeren Anzahl an Teilnehmerinnen, was den nicht-signifikanten Effekt bei sehr weitem Konfidenzintervall erklären kann. Da insgesamt nur wenige RCTs über einen Zeitraum von fünf Jahre hinaus fortgeführt wurden und diese mit einer erheblich geringeren Teilnehmerzahl als die Studien mit kürzerer Nachbeobachtungszeit durchgeführt wurden, ist die Qualität der Evidenz für den Langzeitschutz niedriger als für den Kurzzeitschutz. Allerdings wird die Annahme eines stabilen Langzeitschutzes durch Daten unterstützt, die die Induktion eines robusten immunologischen Gedächtnisses nach HPV-Auffrischimpfung zeigen (35).

Der Fokus der Arbeit der Autoren lag auf der Gruppe von Studienteilnehmerinnen, bei denen bei Einschluss in die Studie eine inzidente HPV-Infektion gegen im Impfstoff enthaltene HPV-Typen ausgeschlossen wurde. Die höchste Effektivität der Impfung wird erzielt, wenn Mädchen und junge Frauen vor einer ersten möglichen HPV-Infektion geimpft werden. So lag zum Beispiel in der FUTURE-II-Studie die Effektivität der Impfung gegenüber HPV-16- und -18-assoziierten mittelgradigen Dysplasien am Gebärmutterhals (CIN 2 +) in der Gruppe der HPV-negativen Frauen bei fast 100 %, während diese bei Teilnehmerinnen derselben Studie, bei denen der HPV-Status kein Einschlusskriterium war, auf etwa 50 % sank (22). Der hauptsächliche Übertragungs-

weg für HPV-Infektionen am Gebärmutterhals sind Sexualekontakte, und die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion steigt mit dem ersten Geschlechtsverkehr deutlich an (36). Deshalb sollte die HPV-Impfung vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein.

Die von uns identifizierten Beobachtungsstudien lieferten keine über die Daten aus den RCTs hinausgehenden Informationen. Dies lag zum einen daran, dass alle bisher existierenden Beobachtungsstudien nur Daten für die Kurzzeitnachbeobachtungsperiode erbrachten, für die schon vergleichsweise gute Evidenz aus RCTs existiert. Zum anderen waren die Designs der Beobachtungsstudien nicht dazu geeignet, Daten zur Impfeffektivität zu generieren beziehungsweise die Studien enthielten keine Daten für die hier im Fokus stehende Gruppe der nicht-HPV-infizierten Mädchen und jungen Frauen. Nichtsdestotrotz stellen diese Studien eine zusätzliche Evidenzquelle dar, die einen Effekt der HPV-Impfung nach breiter Anwendung in der Zielgruppe auf verschiedene Endpunkte belegt.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit fokussiert auf Studien zur Wirksamkeit der Impfung in der Kurz- und Langzeitnachbeobachtung, während Daten zur unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) gemäß Studienprotokoll nicht Bestandteil der Auswertung waren. Zwei aktuelle systematische Übersichtsarbeiten analysierten die Datenlage zu UAWs nach Impfung gegen HPV und kamen übereinstimmend zu dem Schluss, dass die eingeschlossenen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen geimpften und ungeimpften Probanden hinsichtlich relevanter Endpunkte zeigten und die Impfung ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist (12, 13). Darüber hinaus demonstriert eine kürzlich publizierte systematische Übersichtsarbeit die Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung bei Koadministration mit anderen Impfstoffen (37).

Limitationen der Arbeit der Autoren betreffen die Fokussierung auf die Gruppe der nicht-HPV-infizierten Mädchen und Frauen. Die Ergebnisse werden auf die eigentliche Zielgruppe der Impfung, nämlich Mädchen und junge Frauen vor dem ersten Geschlechtsverkehr, übertragen. Es muss außerdem davon ausgegangen werden, dass die Datenlage für andere Zielgruppen, zum Beispiel ältere Frauen oder junge Männer anders ist, sowohl was Effektivitätsdaten betrifft, als auch hinsichtlich der Qualität der Evidenz.

Die Stärke der vorliegenden Arbeit liegt vor allem darin, dass hier erstmals eine umfassende systematische Übersichtsarbeit vorgelegt wird, in der mittels metaanalytischer Methodik eine Aussage zur Langzeitwirkung des Impfschutzes nach HPV-Impfung für die wichtigste Zielgruppe der Impfung getroffen wird. Zusätzlich wird mit Hilfe der standardisierten und international weit verbreiteten GRADE-Methodik eine Aussage zur Qualität der Evidenz, differenziert nach der Nachbeobachtungsdauer, getroffen, welche eine kritische Bewertung der vorliegenden Daten unterstützt.

**KERNAUSSAGEN**

- Jährlich erkranken in Deutschland etwa 11,2 von 100 000 Personen an einem Zervixkarzinom. Eine persistierende Infektion mit einem der Hochrisiko-Typen des humanen Papillomvirus (HPV) gilt als notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Dysplasien und Neoplasien an der Zervix.
- Seit 2007 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren eine Impfung gegen Humanpapillomviren der Hochrisiko-Typen 16 und 18. Erstmals wurde eine systematische Übersichtsarbeit mit gepoolten Schätzern zur Dauer des Impfschutzes durchgeführt.
- Die vorliegende Metaanalyse zeigt, dass in den bisher publizierten Langzeitnachbeobachtungen (Zeitraum  $\geq$  5 Jahre) keine Hinweise auf ein Nachlassen des Impfschutzes nach Impfung gegen HPV der Typen 16 und 18 bestehen.
- RCTs zu Erfassung der Schutzdauer der HPV-Impfung sollten fortgeführt werden, um die Evidenzqualität zum Langzeitschutz zu verbessern.
- Beobachtungsstudien mit Abschätzung der Impfeffektivität in Bezug auf verschiedene Endpunkte sollten zur Unterstützung der Evidenz initiiert werden.

**Interessenkonflikt**

Prof. Zepp erhielt Erstattung von Kongressgebühren sowie Reise- und Übernachtungskosten von GSK. Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien erhielt er Honorare von GSK und Sanofi.

Dr. Harder, PD Wichmann, Dr. Deleré, Dr. van der Sande und Prof. Klug erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dr. Terhardt erhielt Honorare für produktunabhängige Fortbildungsvorträge, die von impfstoffherstellenden Firmen (astra Zeneca, Sanofi) refinanziert wurden.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 15. 5. 2014, revidierte Fassung angenommen: 30. 6. 2014

**LITERATUR**

1. Krebs in Deutschland 2009/2010: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013.
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890–907.
3. Delere Y, Renschmidt C, Leuschner J, Schuster M, Fesenfeld M, Schneider A, et al.: Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC infectious diseases* 2014; 14: 87.
4. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al.: Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The lancet oncology* 2008; 9: 425–34.
5. Gerhardus A: Wie wirksam ist die HPV-Impfung? *Dtsch Arztebl* 2009; 106: A 330–4.
6. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM: A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012; 30: F123–38.

7. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al.: Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013; 31: H1–31.
8. Nohynek H, Wichmann O, D Ancona F, Gatekeepers VN: National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013; 19: 1096–105.
9. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D: Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2007; 177: 469–79.
10. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W: HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007; 25: 8352–8.
11. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR: Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2009; 19: 1166–76.
12. Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR: Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC infectious diseases* 2011; 11: 13.
13. Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A: Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. *Archivos argentinos de pediatria* 2012; 110: 483–9.
14. Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al.: Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 2012; 12: 781–9.
15. Robert Koch-Institut: Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung 2007.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
17. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al.: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343: d5928.
18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al.: GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011; 64: 383–94.
19. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–65.
20. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al.: Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010; 28: 6247–55.
21. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England journal of medicine* 2007; 356: 1928–43.
22. Future II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England journal of medicine* 2007; 356: 1915–27.
23. Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, et al.: Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer discovery* 2011; 1: 408–19.

24. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H: Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2010; 20: 847–55.
25. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al.: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70.
26. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al.: 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* 2009; 374: 301–14.
27. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al.: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The lancet oncology* 2005; 6: 271–8.
28. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al.: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British journal of cancer*. 2006; 95: 1459–66.
29. Brotherton JM, Fridman M, May CL: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377: 2085–92.
30. Kahn JA, Brown DR, Ding L, et al.: Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics* 2012; 130: e249–56.
31. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, et al.: Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* 2013; 32: 26–32.
32. Niccolai LM, Russ C, Julian PJ, et al.: Individual and geographic disparities in human papillomavirus types 16/18 in high-grade cervical lesions: Associations with race, ethnicity, and poverty. *Cancer* 2013; 119: 3052–8.
33. Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al.: Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine* 2012; 31: 109–13.
34. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, 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.
35. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al.: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931–9.
36. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, et al.: High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2001; 10: 101–6.
37. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF: Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014; 32: 2670–4.
38. Duclos P, Durrheim DN, Reingold AL, Bhutta ZA, Vannice K, Rees H: Developing evidence-based immunization recommendations and GRADE. *Vaccine* 2012; 31: 12–9.
39. Ahmed F, Temte JL, Campos-Outcalt D, Schunemann HJ, Group AEBRW: Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine* 2011; 29: 9171–6.
40. Ständige Impfkommission am Robert Koch-institut (STIKO): Standardvorgehensweise (SOP). [www.stiko.de/DE/Content/Kommission/STIKO/Aufgaben\\_Methoden/methoden\\_node.html](http://www.stiko.de/DE/Content/Kommission/STIKO/Aufgaben_Methoden/methoden_node.html). Last accessed on 23 October 2013.

**Anschrift für die Verfasser**

Dr. med. Thomas Harder  
Robert Koch-Institut  
Impfprävention  
Seestraße 10, 13353 Berlin  
HarderT@rki.de

**Zitierweise**

Deleré Y, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande M, Terhardt M, Zepp F, Harder T: The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus—a systematic review and meta-analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 584–91. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0584



eKästen und eTabelle:

[www.aerzteblatt.de/14m0584](http://www.aerzteblatt.de/14m0584) oder über QR-Code

The English version of this article is available online:

[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)



eTABELLE

Randomisierte kontrollierte Studien, die in die Metaanalyse aufgenommen wurden

Studie	Land	Rekrutierungszeitpunkt	Einschlusskriterien	Alter bei Einschluss (Jahre; Mittelwert)	Nachbeobachtungsdauer (Monate)	Impfstoff/ Vergleichssubstanz	Sponsoring der Studie	N randomisiert (Impfstoff/ Vergleichsgruppe)	N ausgewertet (Impfstoff/ Vergleichsgruppe)	Definition der ausgewerteten Population	Endpunkte	Verzerrungspotential (risk of bias) <sup>*1</sup>
Harper et al. (19)	Brasilien, Kanada, USA	2000	gesund; Alter 15–25 Jahre; nicht mehr als 6 bisherige Sexualpartner; keine auffälligen Pap-Befunde oder Cervix-Behandlung in der Anamnese; zytologisch negativ; seronegativ für HPV 16, 18, und 14 andere HPV-Typen (bis 90 Tage vor Einschluss)	20,5	27	bivalent /Placebo	GSK	560/553	560/553	Intention to treat: entspricht den Einschlusskriterien	inzidente Infektion; persistierende Infektion	gering
Villa et al. (27)	Brasilien, Schweden, Finnland, Norwegen, USA	K.A.	gesund; Alter 16–23 Jahre; nicht schwanger; nicht mehr als 4 bisherige männliche Sexualpartner; keine auffälligen Pap-Befunde in der Anamnese; bei Frauen vor dem ersten Geschlechtsverkehr: Alter ≥ 18 Jahre	20,2 (Impfstoffgruppe) / 20 (Placebo-Gruppe)	36	quadrivalent /Placebo	Merck	276/275	199–224/ 198–224 <sup>*2</sup>	per protocol: naiv für den relevanten HPV-Typ bei Einschluss in die Studie	persistierende Infektion	gering
Villa et al. (28) (Fortführung von Villa et al. [27])	Brasilien, Schweden, Finnland, Norwegen	K.A.	gesund; Alter 16–23 Jahre; nicht schwanger; nicht mehr als 4 bisherige männliche Sexualpartner; keine auffälligen Pap-Befunde in der Anamnese; bei Frauen vor dem ersten Geschlechtsverkehr: Alter ≥ 18 Jahre; nur Brasilien und nordische europäische Länder	20,5 (Impfstoffgruppe) / 20,3 (Placebo-Gruppe)	60	quadrivalent /Placebo	Merck	277/275	114/127	per protocol: naiv für den relevanten HPV-Typ bei Einschluss in die Studie	persistierende Infektion	gering

Studie	Land	Rekrutierungszeitpunkt	Einschlusskriterien	Alter bei Einschluss (Jahre; Mittelwert)	Nachbeobachtungsdauer (Monate)	Impfstoff/ Vergleichssubstanz	Sponsoring der Studie	N randomisiert (Impfstoff/ Vergleichsgruppe)	N ausgewertet (Impfstoff/ Vergleichsgruppe)	Definition der ausgewerteten Population	Endpunkte	Verzerrungspotential (risk of bias) <sup>21</sup>
Garland et al. (21) (FUTURE I)	16 Länder <sup>*3</sup>	2002	gesund; nicht schwanger; nicht mehr als 4 bisherige Sexualpartner; keine auffälligen zervikalen Testergebnisse in der Anamnese	Impfstoffgruppe: 20,2; Kontrollgruppe: 20,3	36	quadrivalent /Plazebo	Merck	2723/2732	2241/2258	per protocol susceptible; seronegativ und DNA-negativ für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 bei Einschluss in die Studie	CIN2, CIN3 (HPV16 oder HPV18 positiv)	gering
Future II Study Group (22)	13 Länder <sup>*4</sup>	2002	gesund; nicht schwanger; nicht mehr als 4 bisherige Sexualpartner; keine auffälligen zervikalen Testergebnisse in der Anamnese	Impfstoffgruppe: 20; Kontrollgruppe: 19,9	36	quadrivalent/ Plazebo	Merck	6087/6080	5305/5260	per protocol susceptible; seronegativ und DNA-negativ für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 bei Einschluss in die Studie	CIN2, CIN3 (HPV16 oder HPV18 positiv)	gering
Paavonen et al. (25) (PATRICIA)	14 Länder <sup>*5</sup>	2004	nicht mehr als 6 bisherige Sexualpartner; Kontrazeption; intakte Zervix	20	14,8	bivalent/ Hepatitis A Impfstoff	GSK	9319/9325	6344/6402	total vaccinated cohort (TVC) naive; seronegativ und DNA-negativ für HPV 16/18 bei Einschluss in die Studie	Persistierende Infektion (≥ 6 Monate)	gering
Paavonen et al. (26) (PATRICIA)	14 Länder <sup>*5</sup>	2004	nicht mehr als 6 bisherige Sexualpartner; Kontrazeption; intakte Zervix	20	34,9	bivalent/ Hepatitis A Impfstoff	GSK	9319/9325	5449/5436	total vaccinated cohort (TVC) naive; seronegativ und DNA-negativ für HPV 16/18 bei Einschluss in die Studie	CIN2+, CIN3+ (unabhängig vom HPV-Typ in der Läsion)	gering

Studie	Land	Rekrutierungszeitpunkt	Einschlusskriterien	Alter bei Einschluss (Jahre; Mittelwert)	Nachbeobachtungsdauer (Monate)	Impfstoff/Vergleichssubstanz	Sponsoring der Studie	N randomisiert (Impfstoff/Vergleichsgruppe)	N ausgewertet (Impfstoff/Vergleichsgruppe)	Definition der ausgewerteten Population	Endpunkte	Verzerrungspotential (risk of bias) <sup>*1</sup>
De Carvalho et al. (20) (teilweise Fortführung von Harper et al. [19])	Brasilien	2000	gesund; Alter 15–25 Jahre; nicht mehr als 6 bisherige Sexualpartner; keine auffälligen Pap-Befunde oder Cervix-Behandlung in der Anamnese; zytologisch negativ; seronegativ für HPV 16, 18, und 14 andere HPV-Typen (bis 90 Tage vor Einschluss)	20,5	74	bivalent/ Plazebo	GSK	258/248	222/211	entspricht den Einschluss- kriterien	inzidente Infektion; persistierende Infektion; CIN2+	hoch <sup>*6</sup>
Konno et al. (24)	Japan	2006	gesund; Alter 20–25 Jahre; negativer Schwangerschaftstest; Kontrazeption für die Dauer der Impfung; intakte Zervix	Impfstoff- gruppe: 22,4; Kontrollgruppe: 22,5	24	bivalent/ Hepatitis A Impfstoff	GSK	519/521	501/501	according to protocol cohort for efficacy: DNA negativ für mindestens 1 HPV Typ bei Einschluss in die Studie	inzidente Infektion; persistierende Infektion; CIN2+	gering
Herrero et al. (23)	Costa Rica	2004	gesund; nicht schwanger; nicht stillend; Kontrazeption für die Dauer der Impfung	18–25	50,4	bivalent/ Hepatitis A Impfstoff	National Institutes of Health	3727/3739	2635/2677	according to protocol cohort: HPV-DNA- negativ für entsprechend HPV-Typ bei Einschluss in die Studie	persistierende Infektion	gering

\*1 Verzerrungspotenzial ermittelt mittels Cochrane Risk of Bias Tool;

\*2 per-protocol, abhängig vom Endpunkt. Für die vorliegende Analyse wurden aus technischen Gründen die randomisierten Teilnehmerzahlen in den Nenner gesetzt;

\*3 umfasst: Österreich, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Tschechische Republik, Deutschland, Hong Kong, Italien, Mexiko, Neuseeland, Peru, Puerto Rico, Russland, Thailand, Großbritannien, USA;

\*4 umfasst (im Anhang der Studien sind die folgenden 14 Länder genannt): Brasilien, Kolumbien, Dänemark, Finnland, Island, Mexiko, Norwegen, Peru, Polen, Puerto Rico, Singapur, Schweden, Grossbritannien, USA;

\*5 umfasst: Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Finnland, Deutschland, Italien, Mexiko, Philippinen, Spanien, Taiwan, Thailand, Grossbritannien, USA;

\*6 hohe und zwischen den Gruppen differierende Verluste im Nachbeobachtungszeitraum; selektives Berichten von Endpunkten (Teilnehmerzahlen differieren zwischen den Endpunkten);

nur eine der initial eingeschlossenen Studienteilpopulationen (Brasilien) wurde weiterverfolgt

K.A., keine Angaben

## eKASTEN 1

**Suchstrategie**

Suche in Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews und Database of Abstracts of Reviews of Effects (Filter: publication year: 2000–2013; species: human; Datum der Suche: 19.11.2013):

- #1 papillomaviridae
- #2 tumor virus infections
- #3 papillomavirus
- #4 HPV
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 uterine cervical neoplasm
- #7 cervical intraepithelial neoplasia
- #8 uterine cervical disease
- #9 uterine cervical dysplasia
- #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #11 vaccin\*
- #12 cervarix
- #13 gardasil
- #14 #11 OR #12 OR 13
- #15 #5 AND #10 AND #14

- **Datenextraktion**

Aus jeder Originalstudie, welche die Einschlusskriterien erfüllte, wurden durch zwei voneinander unabhängige Untersucher (YD und TH) Studiencharakteristika und Daten extrahiert und auf standardisierte Datenextraktionsblätter übertragen. Diskrepanzen zwischen den Untersuchern wurden diskutiert, bis ein Konsens erzielt wurde (s. eKasten 2: Details zur Datenextraktion).

- **Erfassung des Verzerrungspotenzials**

Zur Untersuchung des Verzerrungspotenzials (risk of bias) der eingeschlossenen Studien wurde das Cochrane Risk of Bias Tool verwendet (17).

- **Bewertung der Evidenzqualität**

Zur Bewertung der Evidenzqualität wurde die Methodik der Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group verwendet (18). Nach der GRADE-Methodik wird einem sog. Evidenzkörper (body of evidence) eine von vier möglichen Stufen der Evidenzqualität zugewiesen: +sehr niedrig, ++niedrig, +++mäßig oder +++hoch. Einzelheiten zur GRADE-Methodik sind im eKasten 3 dargestellt.

- **Datensynthese**

Aus den extrahierten Daten wurden relative Risiken (RR), absolute Risikodifferenzen (RD) und jeweils korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle geschätzt bzw. direkt den Publikationen entnommen, wobei beide Impfstoffe gemeinsam analysiert wurden. Die Impfeffektivität wurde kalkuliert als  $1 - (RR) \times 100$ . Wenn zu einem Endpunkt Daten aus mehr als einer Studie vorhanden waren, wurde eine Metaanalyse durchgeführt (siehe eKasten 4).

**eKASTEN 2**

**Details zur Datenextraktion**

Die folgenden Daten wurden bei der Datenextraktion erfasst: Studienort, Studienjahr(e), Studientyp(-design), Impfstoffbezeichnung und Hersteller, durch den Impfstoff abgedeckte Stämme, Impfschema, Sponsoring, Einschluss- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmerinnen, Alter bei Beginn der Impfserie, Ethnizität, Dauer der Nachbeobachtung, Anzahl eingeschlossene (bei RCT: randomisierte) Teilnehmerinnen, Anzahl der Teilnehmerinnen in der Auswertung, Anzahl (oder Anteil) der Geimpften mit dem Endpunkt, Anzahl (oder Anteil) der Ungeimpften mit dem Endpunkt, bei Beobachtungsstudien: berücksichtigte Störgrößen (Confounder) und für Störgrößen adjustierte Effektschätzer. Da die Primärfragestellung der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit auf nichtinfirmierte Mädchen und Frauen zielte, wurden, soweit möglich, Daten derjenigen Studienteilnehmerinnen verwendet, die bei Studienbeginn negativ für HPV 16 und/oder HPV 18 waren oder noch keinen Geschlechtsverkehr gehabt hatten.

**eKASTEN 4**

**Details zur Datensynthese**

Bei Vorliegen von Heterogenität (statistisch signifikantes Chi-Quadrat oder anhand der I<sup>2</sup>-Statistik) wurde ein Random-effects Modell verwendet, andernfalls wurden die Daten mittels Fixed-effects Modell zusammengefasst. Aufgrund der limitierten Anzahl der Studien pro Endpunkt wurde den Empfehlungen der Cochrane Collaboration entsprechend kein Test auf Publikations-Bias durchgeführt. Alle Auswertungen wurden jeweils für eine Nachbeobachtungslänge von kürzer als 5 Jahren (Kurzzeitnachbeobachtung) sowie von 5 Jahren und länger (Langzeitnachbeobachtung) durchgeführt. Sämtliche Berechnungen erfolgten mit der Software STATA 12 (StatCorp, College-Station, TX, USA). Die Ergebnisse des Evidenzbewertungsprozesses sowie die absoluten Risikodifferenzen wurden in GRADE Evidenzprofilen mit Hilfe der Software GRADEpro (Version 3.6; GRADE Working Group) dokumentiert (erhältlich bei den Autoren).

**eKASTEN 3**

**Details zu Methodik der Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group**

Die GRADE-Methodik (18) ist ein transparentes System zur Bewertung von Evidenz und Erarbeitung von Empfehlungen, welches durch die GRADE Working Group entwickelt wurde und unter anderem von der Weltgesundheitsorganisation (38), dem US-amerikanischen Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) (39) und der Ständigen Impfkommission (40) angewandt wird.

Nach GRADE ist die Qualität der Evidenz ein Maß für das Vertrauen in die Korrektheit des Effektschätzers: Je höher die Qualität der Evidenz (auf einer vierstufigen Skala von „sehr niedrig“ bis „hoch“) ist, desto sicherer kann der Anwender sein, dass die in den zugrundeliegenden Studien berichteten Effekte einer Intervention die „wahren“ Effektstärken abbilden.

Die „Einheiten der Analyse“ bei GRADE sind Endpunkte, das heißt die Qualität der Evidenz bezieht sich jeweils auf einen Endpunkt. Unter Berücksichtigung des gesamten „Evidenzkörpers“ (body of evidence) zu einem Endpunkt, das heißt aller verfügbaren Studien (und nicht nur einer individuellen Studie), wird den Ergebnissen des systematischen Reviews eine von vier Stufen der Evidenzqualität zugewiesen: + sehr niedrig (very low); ++ niedrig (low); +++ moderat (moderate); ++++ hoch (high).

Evidenzkörper aus RCTs werden eingangs als „hohe Evidenzqualität“ (++++ high quality) eingestuft, während Evidenzkörper, die aus Beobachtungsstudien stammen, initial als „geringe Evidenzqualität“ (++ low quality) bewertet werden. Hiervon ausgehend, kann auf der Basis eines definierten Kriterienkatalogs, welcher Domänen der internen und externen Validität umfasst, die Evidenzqualität hinauf- oder heruntergestuft werden. Hierbei ist eine Herabstufung anhand von fünf Kriterien möglich: 1) Risiko für Bias (Verzerrungspotenzial durch Mängel in Studiendesign und -durchführung), 2) Inkonsistenz (Heterogenität, das heißt „Streuung“ der Studienergebnisse), 3) Indirektheit (Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielgruppe der Empfehlung), 4) fehlende Präzision (das heißt weites Konfidenzintervall oder große Standardabweichung) sowie 5) Publikations-Bias (Verzerrung des Gesamtergebnisses durch selektive Publikation „gewünschter“ Studienergebnisse).

Die GRADE-Methodik bietet außerdem die Möglichkeit, die Qualität der Evidenz anhand von drei Kriterien heraufzustoßen: 1) Große Effektstärke (zum Beispiel relatives Risiko > 2,0); 2) Vorliegen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie 3) mögliche Störgrößen (Confounder) würden den Effekt bereits reduziert haben (das heißt alle verbliebenen, plausiblen Störgrößen haben den Effekt bereits reduziert, so dass der beobachtete Effekt eine konservative Schätzung darstellt). Die Bewertung der Evidenz wird bei GRADE getrennt vom Schritt durchgeführt, bei dem man von der Evidenz zur Empfehlung gelangt. Das heißt, eine hohe Evidenzqualität führt nicht automatisch zu einer starken Empfehlung beziehungsweise aufgrund weiterer wichtiger Aspekte (wie zum Beispiel Patientenwerte und -präferenzen, Kosten, oder Balance zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten) kann gelegentlich auch auf Basis einer moderaten oder nur niedrigen Qualität der Evidenz eine starke Empfehlung für oder gegen eine Intervention ausgesprochen werden.