

Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien

Empfehlungen aus der aktuellen S3-Leitlinie

Gross G¹, Becker N², Brockmeyer N H³, Esser S⁴, Freitag U⁵, Gebhardt M⁶, Gissmann L⁷, Hillemanns P⁸, Grundhewer H⁹, Ikenberg H¹⁰, Jessen H¹¹, Kaufmann A¹², Klug S¹³, Klußmann J P¹⁴, Nast A¹⁵, Pathirana D¹⁵, Petry K U¹⁶, Pfister H¹⁷, Röllinghof U¹⁸, Schneede P¹⁹, Schneider A²⁰, Selka E¹⁸, Singer S²¹, Smola S²², Sporbeck B¹⁵, von Knebel Doeberitz M²³, Wutzler P²⁴

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock, Strempelstraße 13, 18057 Rostock

² Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Epidemiologie von Krebserkrankungen (C020), Im Neuenheimer Feld 581, 69120 Heidelberg

³ Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum

⁴ Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45122 Essen

⁵ Turnerweg 11a, 23970 Wismar

⁶ Frauenselbsthilfe nach Krebs, Friedrich-von-Schletz-Straße 54, 91301 Forchheim

⁷ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), FS Infektion und Krebs, Im Neuenheimer Feld 242, 69120 Heidelberg

⁸ Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Frauenklinik, Abt. I für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

⁹ Ausschuss Prävention des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Brunsbütteler Damm 265, 13591 Berlin

¹⁰ MVZ für Zytologie und Molekularbiologie (CytoMol), Berner Str. 76, 60437 Frankfurt/M

¹¹ Praxis Jessen + Kollegen, Motzstraße 19, 10777, Berlin

¹² Gynäkologische Tumorummunologie, Gynäkologie mit Hochschulambulanz, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

¹³ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

¹⁴ Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Klinikum der Universität zu Köln, Kerpenerstr. 62, 50924 Köln

¹⁵ Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

¹⁶ Klinikum Wolfsburg, Abteilung Gynäkologische Onkologie, Sauerbruchstr. 7, 38440 Wolfsburg

- ¹⁷ Institut für Virologie der Universität zu Köln, Fürst-Pückler-Str. 56, 50935 Köln
- ¹⁸ VulvaKarzinom-SHG e.V., Kniprodestr. 94, 26388 Wilhelmshaven
- ¹⁹ Klinikum Memmingen, Klinik für Urologie, Bismarckstr. 23, 87700 Memmingen
- ²⁰ Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
- ²¹ UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Abt. Epidemiologie und Versorgungsforschung, Obere Zahlbacher Straße 69, 55131 Mainz
- ²² Institut für Virologie, Institut für Infektionsmedizin, Universität des Saarlandes, Kirrbergerstr. 100, 66421 Homburg / Saar
- ²³ Abteilung für Molekulare Pathologie, Pathologisches Institut des Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 220, 69120 Heidelberg
- ²⁴ Universitätsklinikum Jena (Friedrich-Schiller-Universität), Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Beutenberg Campus, Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AIN	Anale Intraepitheliale Neoplasie
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia, zervikale intraepitheliale Neoplasie
HC2-Test	Hybrid-Capture 2-Test
HPV	Humane Papillomviren
HR	Highrisk (Hochrisiko-HPV)
ICC	Invasive Cervix Carcinoma (invasives Zervixkarzinom)
MSM	Men who have sex with men
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIN	Penile Intraepitheliale Neoplasie
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
TVC	Total Vaccinated Cohort
VaIN	Vaginale Intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
VLP	Virus-Like Particles

1 Einleitung

Mit anogenitalen humanen Papillomviren (HPV) assoziierte Neoplasien sind einerseits durch eine hohe Morbidität und Mortalität, andererseits durch eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Jährlich erkranken weltweit 530.000 Frauen, in Deutschland 4.800 Frauen an Gebärmutterhalskrebs (1, 2). Molekularbiologische und epidemiologische Untersuchungen der vergangenen 25 Jahre konnten zeigen, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der persistierenden Infektion mit HPV 16 und HPV 18 sowie mindestens 11 weiteren sogenannten Hochrisiko-HPVs (HR-HPVs) und der Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorläuferläsionen (sog. Dysplasien bzw. Cervical Intraepithelial Neoplasias – CIN) besteht. HPV 16, HPV 18 und andere HR-HPVs sind auch die Ursache anderer Karzinome und ihrer Vorstufen, wie der Vulva-, Vaginal-, Penis- und Analkarzinome sowie Tonsillen-, Kehlkopfkrebs und bestimmten Formen von Hautkrebs. Sogenannte Niedrigrisiko-HPVs (NR-HPVs) wie HPV 6 und HPV 11 sind ursächlich für über 90% der anogenitalen Condylomata acuminata (spitze Kondylome, anogenitale Warzen) verantwortlich. Condylomata acuminata sind die weltweit häufigste virale sexuell übertragene Krankheit (STD) (3). Es wird geschätzt, dass ca. 1% der europäischen und bundesdeutschen Bevölkerung (Altersgruppe vom 15.-49. Lebensjahr) von diesen gutartigen, die Patienten jedoch häufig sehr beeinträchtigenden Tumoren betroffen ist. Mit der Entwicklung prophylaktischer Vierfachimpfstoffe (HPV 6, 11, 16, 18) bzw. Zweifachimpfstoffe (HPV 16, 18) lässt sich die Infektion des Zervixepithels und anderer Plattenepithelien, die Entwicklung von Krebsvorstufen und im Falle der Vierfachimpfung (HPV 6, 11, 16, 18) auch die Entwicklung von Condylomata acuminata verhindern. Für die HPV-Impfung liegt eine Empfehlung der ständigen Impfkommission (STIKO) vor. Basierend auf den Studiendaten zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe bei der Prävention von Krebsvorstufen von Zervix, Vagina und Vulva empfiehlt die STIKO die Impfung bei Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Die vorliegende Leitlinie steht nicht im Widerspruch zu dieser Empfehlung sondern stellt eine umfassende Ergänzung dar. Die S3-Leitlinie befasst sich mit der prophylaktischen Vakzinierung gegen die HPV 16- und HPV 18- bzw. HPV 6- und HPV 11-Infektion und damit mit der Prävention des Zervixkarzinoms, des Vulvakarzinoms, Vaginalkarzinoms, Analkarzinoms und deren Vorstufen sowie der primären Prävention der Condylomata acuminata und Larynxpapillome. Diese S3-Leitlinie ist dabei von anderen Leitlinien, wie der S1-Leitlinie „Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre“ (Leitlinie der Deutschen STI-Gesellschaft e.V. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft) und der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und HPV-assoziiierter präinvasiver Läsionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe“ klar abgegrenzt. Die S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wird sich entsprechend erfolgter Absprachen hinsichtlich der HPV-Impfprävention an der vorliegenden zu erarbeitenden Leitlinie orientieren. Im Folgenden werden der Entwicklungsprozess und wesentliche Inhalte der Leitlinie gekürzt dargestellt. Eine ausführliche Darstellung stellt die Langfassung der Leitlinie dar (www.awmf.org).

2 Methodik

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung der 2009 (Kurzversion) publizierten ersten Version der S3-Leitlinie zur Impfprävention anogenitaler Neoplasien (4). Die Kernleitliniengruppe (HPV-Managementforum), welche die Aktualisierung dieser S3-Leitlinie initiiert hat, ist eine Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Sie ist eine multidisziplinäre Expertengruppe, deren Mitglieder von unterschiedlichen Fachgesellschaften benannt wurden. Zusätzlich war an der Aktualisierung der Leitlinie eine erweiterte multidisziplinäre Expertengruppe mit Vertretern mehrerer relevanter medizinischer Fachgesellschaften beteiligt. Die Zusammensetzung der Leitliniegruppe findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Zusammensetzung der Gruppe

Mitglieder des HPV-Managementforums	
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.	Prof. Dr. med. Gerd Gross
Deutsche STI-Gesellschaft e.V.	Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann Prof. Dr. med. Gerd Gross PD Dr. med. Hans Ikenberg Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry
Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.)	Prof. Dr. med. Gerd Gross PD Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann
Deutsche Krebsgesellschaft, AGO	Prof. Dr. med. Peter Hillemanns
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg	Prof. Dr. med. Magnus von Knebel Doeberitz
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry Prof. Dr. med. Achim Schneider
Gesellschaft für Virologie	Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Herbert Pfister Prof. Dr. med. Sigrun Smola (Gesellschaft für Virologie)
Deutsche Gesellschaft für Urologie	Prof. Dr. med. Peter Schneede
Mitglieder der erweiterten Expertengruppe	
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie	Prof. Dr. med. Nikolaus Becker Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Stefanie Klug
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.	Prof. Dr. med. N.H. Brockmeyer
Deutsche STI-Gesellschaft e.V.	Prof. Dr. med. N.H. Brockmeyer
Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie	PD Dr. med. Daniel Dindo
Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.	Dr. med. Stefan Esser Dr. med. Heiko Jessen
Berufsverband der Frauenärzte	Dipl. med. Ulrich Freitag
Frauenselbsthilfe nach Krebs-BV e.V.	Marion Gebhardt
Berufsverband für Kinder- und Jugendärzte	Dr. med. Herbert Grundhewer
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.	Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Stefanie Klug
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie e.V.	Prof. Dr. med. Jens P. Klußmann
Deutsche Krebsgesellschaft, PRIO	Prof. Dr. Karsten Münstedt
VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V. Prof. Dr. Susanne Singer (Deutsche	Ulf Röllinghof Enzia Selka

Krebsgesellschaft, PSO), Dr. med.	
Berufsverband Frauenärzte	Michael Wojcinski
Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten	Prof. Dr. med. Peter Wutzler

Seitens des HPV-Managementforums wurden im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie sechs Schlüsselfragen definiert, die evidenzbasiert beantwortet werden. Alle sechs Schlüsselfragen sind in der Leitlinie deutlich gekennzeichnet und im Methodenreport aufgeführt. Zur Beantwortung der Schlüsselfragen wurde eine aktualisierte systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Medline in Process, Embase und Cochrane Library mit Stand 27.03.2012 durchgeführt. Stand der Recherche der initialen Leitlinie war der 31.07. 2007. Es wurden insgesamt 665 Publikationen identifiziert. Nach Dokumentation und Elimination von Dubletten erfolgte die Beurteilung der Relevanz der Artikel für die Leitlinie anhand der Abstracts. Es wurden 59 Studien im Volltext beschafft und hinsichtlich der Einschlusskriterien dieser Leitlinie zur Beantwortung der Schlüsselfragen bewertet. Nach Abschluss dieser Bewertung wurden insgesamt 28 Studien in die Leitlinie aufgenommen und entsprechend ihrer methodischen Qualität begutachtet. Diese 28 Studien dienten zur Beantwortung der Schlüsselfragen und als Grundlagen für einen Teil des Kapitels „UAW/Sicherheit“. Für jede einzelne eingeschlossene Studie zur Beantwortung der Schlüsselfragen wurde ein Evidenzgrad als Maß ihrer Qualität festgelegt:

- A1** Meta-Analysen, die wenigstens eine randomisierte Studie vom A2-Level beinhaltet, wobei die Ergebnisse unterschiedlicher Studien konsistent sind.
- A2** Randomisierte, doppelblind klinisch vergleichende Studien von guter Qualität (z. B. Fallzahlberechnung, Flussdiagramm, ITT-Analyse, ausreichender Umfang).
- B** Randomisierte, klinische Studien von weniger guter Qualität oder andere vergleichende Studien (nicht-randomisiert: Kohorten-, oder Fall-Kontroll-Studien)
- C** Nicht vergleichende Studien.

Für jede Schlüsselfrage wurde zusätzlich unter Berücksichtigung der Evidenzgrade der einzelnen Studien ein die Evidenzlage zusammenfassendes Evidenzniveau vergeben:

- 1** Studien vom Evidenzgrad A1 oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad A2
- 2** Studien vom Evidenzgrad A2 oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad B
- 3** Studien vom Evidenzgrad B oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad C
- 4** Wenig oder keine systematische empirische Evidenz

Aufbauend auf den Daten zu den Schlüsselfragen wurden evidenzbasierte und nichtevidenzbasierte Empfehlungen im formellen Konsensusverfahren im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses diskutiert und beschlossen. Aussagen bzw. Empfehlungen, für die keine experimentellen wissenschaftlichen Studien verfügbar

sind, deren Anwendung dennoch allgemein üblich ist und innerhalb der Konsensusgruppe eine Übereinkunft erzielt werden konnte, sind als Klinischer Konsensuspunkt (KKP, synonym: Good Clinical Practice GCP) gekennzeichnet. Die anderen Aspekte der Leitlinie wurden entsprechend vorliegender Literatur ohne systematische Auswertung sowie unter Berücksichtigung der langjährigen persönlichen Erfahrungen der Experten beurteilt.

3 Hintergrund

3.1 Virologie und Pathogenese

Nach dem initialen Nachweis von DNA-Sequenzen von HPV in genitalen Warzen und im Zervixkarzinom Anfang der 1980er Jahre belegten umfangreiche molekularbiologische und epidemiologische Studien den Zusammenhang von HPV-Infektion und Entwicklung von zervikalen Dysplasien und Gebärmutterhalskrebs. Eine ursächliche Rolle von HPV wird darüber hinaus gesehen für die Mehrzahl der Analkarzinome und Untergruppen von Vulva-, Vagina-, Penis- und Kopf/Hals-Karzinomen (5). Analogieschlüsse hinsichtlich der Pathogenese dieser Tumoren sind wahrscheinlich berechtigt, aber bedürfen weiterer Bestätigung. Heute sind mindestens 15 verschiedene sogenannte Niedrigrisiko HPV-Typen als Verursacher von Genitalwarzen bzw. niedriggradigen Dysplasien beschrieben. Die Rolle von 12 Hochrisiko HPV-Typen bei der Entstehung von hochgradigen Dysplasien bzw. Gebärmutterhalskrebs gilt als gesichert, für 13 Weitere wird aufgrund begrenzter epidemiologischer Evidenz bzw. phylogenetischer Verwandtschaft mit anerkannten oder vermuteten Hochrisiko HPV-Typen eine Beteiligung vermutet (6). HPV werden durch direkten Kontakt übertragen. Für die genitalen HPV-Typen gilt Sexualkontakt als Hauptinfektionsweg. Die meisten HPV-Infektionen werden durch das Immunsystem frühzeitig erkannt und eliminiert, ohne dass klinisch relevante Läsionen entstehen (7). In etwa 40% der Fälle können die Infektionen jedoch über mehr als 6 Monate persistieren und ggf. zu hochgradigen intraepithelialen Neoplasien progredieren (8). Da eine Hochrisiko-HPV Infektion kausal für die Entstehung von Zervixkarzinomen ist (4), ist anzunehmen, dass die Unterbindung der primären Infektion mit HPV zu einer Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms und wahrscheinlich auch anderer HPV-induzierter Karzinome führten.

3.2 Impfstoffe/Impfanbieter und Zulassung der Impfstoffe

Von der European Medicines Agency wurden europaweit zwei HPV-Impfstoffe zur Prävention von Infektionen mit im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen zugelassen. Die Zulassung besteht für die Impfung von Mädchen und Jungen (Gardasil) bzw. Mädchen (Cervarix) ab einem Alter von 9 Jahren ohne obere Altersbegrenzung. Für die Anwendung der Impfung in Deutschland hat die STIKO eine Empfehlung ausgesprochen. Diese erstreckt sich bisher auf die Impfung von Mädchen und jungen Frauen im Alter von 12-17 Jahren (9).

3.3 Wirkmechanismus

Impfungen mit den prophylaktischen HPV-VLP-Impfstoffen induzieren Serum-Antikörper, deren Titer mehr als hundertfach über denen nach einer natürlichen Infektion liegen (10, 11). Die Antikörper sind Virus-neutralisierend, d.h. sie verhindern durch Bindung an die Viruskapside die Infektion der Epithelzellen. Inwieweit auch das zelluläre Immunsystem mit CD4-Helferzellen und CD8 zytotoxischen T-Zellen eine Rolle für das immunologische Gedächtnis und die Verhinderung der Persistenz der Infektion spielen, ist bislang nicht geklärt. In den bisherigen Studien mit > 25.000 Probanden konnten bereits nach der ersten Immunisierung hohe Antikörpertiter bei >99,9% der Geimpften nachgewiesen werden.

3.4 Dosierung und Impfzeitpunkte /Impfschutzdauer

Die bisher durchgeführten und veröffentlichten klinischen Studien zur Effektivität des Impfstoffs wurden an Frauen zwischen 15 und 25 Jahren durchgeführt. Darüber hinaus zeigten Studien mit gesunden 9-15 jährigen Jugendlichen, Jungen und Männern sowie Frauen bis 55 Jahre, dass die Impfung generell gut verträglich, hoch immunogen und, soweit messbar, effektiv ist. Zurzeit ist die Impfung von der STIKO für Mädchen/Frauen zwischen 12 und 17 Jahren empfohlen. Sie sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (d.h. mit drei Dosen) abgeschlossen sein. Die Zulassung der Impfstoffe gilt für Jungen und Mädchen ab 9 Jahre mit nach oben offenem Alter. Eine Erweiterung der Impfempfehlung auf Jüngere und auf Jungen kann die Durchimpfungsraten verbessern und eine bessere Herdenimmunität erzielen, allerdings voraussichtlich auf Kosten der Kosteneffizienz. Für einen frühen Beginn sprechen:

- geringeres Risiko einer bereits erfolgten HPV-Exposition (Kohabitarche)
- höhere Immunogenität bei Jüngeren sowie kein Hinweis auf schlechtere Verträglichkeit
- Erreichbarkeit der Zielgruppe (Impfschemakompatibilität)

Es wird empfohlen, nach initialer Immunisierung nach etwa einem (Cervarix[®]) bzw. zwei (Gardasil[®]) sowie nach sechs Monaten den Impfzyklus zu vervollständigen. Neue Daten belegen allerdings, dass ähnlich hohe Immunantworten erreicht werden können, wenn von den empfohlenen Schemata abgewichen wird und beispielsweise zu den Zeitpunkten 0, 6 und 12 Monaten geimpft wird (12-14). Auch Frauen, die in dem von der STIKO empfohlenen Impfzeitraum keine Impfung erhalten haben, können von der Impfung profitieren. Die betreuenden Ärzte haben Nutzen und Risiko der Impfung zu prüfen und die Patientinnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen (9). In diesem Zusammenhang sind Daten interessant, die das Wiederauftreten von Dysplasien nach einer Konisation untersucht haben. Bei einem retrospektiven Vergleich der Patientinnen aus den Phase III Studien FUTURE I+II (Gardasil) sowie PATRICIA (Cervarix) zeigte sich eine signifikante Reduktion von Wiedererkrankungen in der geimpften Gruppe gegenüber der Placebogruppe. In nur 1,4 Jahren Nachbeobachtungszeit wurde in der Analyse der FUTURE-Daten eine Reduktion der Inzidenz einer Wiedererkrankung um 65% beschrieben (15). Die Analyse der PATRICIA-Daten ergab eine Reduktion von CIN2 oder höhergradigen Läsionen um 88,2% im Verlauf (16). Diese Daten können mit einer hohen

Wiederinfektionsrate bei Patientinnen interpretiert werden, die vor der Konisation offensichtlich keine effiziente Immunität generieren konnten, sich danach schnell wieder infizieren können und daher als eine besondere Risikogruppe angesehen werden könnten. Daten zur Dauer des Impfschutzes liegen nicht vor und sind auch im Rahmen der von den Firmen durchgeführten Studien nicht zu erwarten. Immerhin wurden in einer Subgruppe von Frauen aus einer Phase IIb Studie die bislang über 9,4 Jahre nachbeobachtet wurden, keine Impfdurchbrüche beobachtet, während in der Placebogruppe 4 Fälle von persistierenden Infektionen auftraten (Unterschied statistisch nicht signifikant) (17). Dies korreliert mit einem über den Zeitraum konstanten mittleren Antikörpertiter bei den geimpften Frauen, der um ein Vielfaches über dem auf natürliche Weise erworbenen Immunantwort liegt (18). Informationen zur Dauer des Impfschutzes werden erst nach etlichen Jahren im Verlauf von populationsbasierten Studien vorliegen – falls dort in nennenswertem Umfang Infektionen bzw. Erkrankungen nach Impfung auftreten.

3.5 Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

In der Zulassung für Gardasil® wie auch Cervarix® werden keine spezifischen Gegenanzeigen für die HPV-Impfung angegeben (19, 20). Die Impfung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da noch keine ausreichenden Daten vorliegen, welche die Unbedenklichkeit belegen. Stillenden Frauen können die HPV-Impfstoffe verabreicht werden (9).

4 Primärprävention von CIN, Vulva-Dysplasien und Genitalwarzen

Ein annähernd 100-prozentiger Impfschutz vor der Entwicklung von durch HPV 16 oder HPV 18 verursachten CIN wurde bei Frauen festgestellt, die zum Zeitpunkt der vollständigen Immunisierung, d.h. nach den drei Impfdosen, negativ für die HPV-Impfgenotypen waren (sowohl in der PCR als auch seronegativ) (21). Ein teilweiser Impfschutz von 44% wurde bereits nach Gabe von mindestens einer Impfdosis an Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status beobachtet. Der Schutz vor impftypassoziierter VIN/VAIN liegt bei prophylaktischer Gabe ebenfalls bei 100%. Ohne Berücksichtigung des HPV-Status bei Studienbeginn sank dieser Effekt auf 71% in Bezug auf die Prävention von impftypassoziierter VIN/VAIN Grad 2/3. Alle VIN/VAIN-1-Läsionen ließen sich unabhängig vom HPV-Typ in 18%, die VIN/VAIN 2/3 in 26% verhindern. Die natürlich induzierten Antikörper gegen einen HPV-Typ reagieren nicht oder nur sehr schwach mit den Kapsiden anderer HPV-Typen (22). Nach Impfung sind die Antikörpertiter jedoch erheblich höher als nach natürlicher Infektion. Es wurde auch gezeigt, dass die induzierten Antikörper teilweise kreuzneutralisierend und kreuzprotektiv (23) wirken. Kreuzbindung oder Kreuzreaktion wurde mit Seren von Probandinnen, die mit Gardasil® geimpft worden waren, gezeigt. Diese Seren enthielten Antikörper die, wenn auch weniger effektiv, an die Kapside der mit HPV 16 und 18 nahe verwandten HPV-Typen HPV 31, 45, 52, 58 binden. In einem Pseudovirionen-Neutralisationstest konnte in vitro gezeigt werden, dass diese Kreuzreaktion auch die Infektiosität reduziert (24). Daher könnten die Impfstoffe einen breiteren Schutz als nur gegen die Impfstofftypen bieten. Eine teilweise Kreuzprotektion über die Impfgenotypen HPV 16 und 18 hinaus konnte für

nahe verwandte Genotypen HPV 31 und 45 in der Phase-II-Studie mit Cervarix® belegt werden (23). Die Effektivität betrug 50% bzw. 90%. Unterstützt werden diese Daten durch serologische Untersuchungen zur kreuzneutralisierenden Wirkung der spezifischen induzierten Antikörper. In der Phase-III-Studie von Paavonen et al. (25) zeigte sich eine Effektivität bezüglich der Verhinderung einer sechsmonatigen Persistenz der HPV-Typen 45, 31, 33, 52 von 59,9%, 36,1%, 36,5% und 31,6%. Neue Analysen der end-of-study-Daten aus der PATRICIA-Studie zeigten eine konsistente Effektivität gegen persistierende Infektionen und CIN2 oder höhergradige Läsionen in Subkohorten für HPV 31, 33, 45 und 51. Eine Vakzineffizienz gegen 12 nicht in der Vakzine enthaltene HPV-Typen (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, und 68) betrug zusammengenommen 46,8% für die according-to-protocol (ATP) Population, 56,2% in der TVC-naiven Population (alle Geimpften die im Monat 7 HPV-negativ waren) und 34,2% für alle mindestens einmalig geimpften Probandinnen. Die Effektivität in der Verhinderung von CIN 3 oder höhergradigen Läsionen betrug in denselben Gruppen jeweils 73,8%, 91,4% und 47,5%.

5 Primärprävention von PIN und AIN

AIN und Analkarzinom sind ein besonderes klinisches Problem bei HIV-infizierten Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten mit einer AIN2/3-Prävalenz von über 30% und einer heute im Vergleich zur heterosexuellen Bevölkerung etwa 100-fach erhöhten Inzidenz des Analkarzinoms. In mehr als 50% der AIN2/3-Läsionen ist DNA des in der Vakzine enthaltenen HPV 16 nachweisbar (26). Bei Organtransplantierten liegen ähnliche Zahlen vor: bei 20% (27/133) der untersuchten Patienten wurde eine AIN festgestellt, bei 47% der Patienten konnte der highrisk-HPV-Typ 16 nachgewiesen werden (27). Die mögliche Effizienz der Vakzine bei HIV-infizierten MSM (Men who have sex with men) ist aufgrund der Immunsuppression und der multiplen Infektionen mit highrisk-HPV-Typen nur schwer zu beurteilen. In teilweise mehr als 60% der AIN2/3-Läsionen von HIV-Patienten werden multiple HPV-Infektionen identifiziert und HPV 16 ist relativ zu anderen HR-HPV unterrepräsentiert (26, 28). Die Dominanz von HPV 16 im Analkarzinom (73% positiv) spricht jedoch dafür, dass HPV 16 trotz des Vorliegens weiterer HR-HPV-Infektionen die Tumorprogression maßgeblich bestimmt. Bei Transplantatempfängern zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zu gesunden Kontrollpersonen in der Höhe der Viruslast und der Zahl der HPV-Typen (29). Giuliano et al. (30) untersuchten in ihrer multinationalen Studie die quadrivalente Vakzine an 4065 Männern im Alter von 16-26 Jahren. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2,9 Jahren zeigte sich in der per-Protokoll-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes externer genitaler Läsionen (Kondylome, PIN, perianale und perineale intraepitheliale Neoplasie) von 90,4 % (95% CI: 69,2 - 98,1). Giuliano et al. (30) untersuchten weiterhin die Effektivität der Vakzine gegenüber PIN. Hier zeigten sich eine Effektivität von 100 % (95% CI: -3788,2 - 100) in der per-Protokoll-Analyse bezogen auf die Prävention einer PIN 2 oder 3. In der Subanalyse an MSM der gleichen Gesamtpopulation errechneten Palewski et al. (31) in der per-Protokoll-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes AIN von 77,5% (95% CI: 39,6, 93,3).

6 HPV-Testung vor Impfung

Zwar gilt die klare Empfehlung möglichst vor der Kohabitarche zu impfen. Da sich jedoch in der Praxis häufig die Frage einer späteren Impfung stellt, kommt hier regelmäßig die Frage nach einer HPV-Testung vor der Vakzination auf. Während der Nachweis von HPV-Proteinen oder HPV-spezifischen Antikörpern (Serologie) (32) bzw. von durch HPV verursachten zytopathischen Effekten weiter nicht geeignet bzw. für eine Routinediagnostik nicht ausreichend validiert sind, kann der Nachweis von HPV-RNA mittlerweile als hierfür ausreichend validiert gelten (33). Ein Verfahren erhielt mittlerweile eine FDA-Anerkennung (34). Standardisierte Methoden zum HPV-DNA-Nachweis sind die Polymerasekettenreaktion (PCR) und Hybridisierungsverfahren mit Signalamplifikation. Hier ist der Prototyp der Hybrid-Capture 2 (HC2) Test. Es werden hierbei HPV der highrisk-Gruppe (13 Typen) und der lowrisk-Gruppe (5 Typen) nachgewiesen. Seit kurzem ist auch ein separater Nachweis der mit dem höchsten Progressionsrisiko behafteten Typen 16, 18 und 45 möglich. Inzwischen hat ein zweites auf Signalamplifikation beruhendes Verfahren eine FDA-Zulassung erhalten (35). Bei der PCR erfolgt eine Hybridisierung mit spezifischen Oligonukleotiden, den „Primern“, das Hybridisierungsprodukt wird nachfolgend in zyklischen Reaktionen amplifiziert. Die Sensitivität der PCR ist sehr hoch, mit dieser Methode lässt sich theoretisch ein einziges Molekül nachweisen. Die sehr hohe analytische Sensitivität aller PCR-Verfahren für HPV bedingt im Vergleich mit dem HC2-Test aber keine bessere Sensitivität für die bei der Krebsfrüherkennung gesuchten Krebsvorstufen und Karzinome. Durch die vermehrte Erfassung von klinisch irrelevanten HPV-Infektionen ergab sich in früheren Studien eine deutliche Verminderung der Spezifität der PCR gegenüber dem HC2-Test (36, 37). Eine detailliertere HPV-Typisierung in der Routine erscheint gegenwärtig mit mehr Nachteilen als Vorteilen verbunden (38). Ergebnisse der Studien zur prophylaktischen HPV-Vakzine zeigen, dass die Impfung keinen Einfluss auf bereits bestehende HPV-Infektionen hat (21). Aus dieser Beobachtung könnte der Schluss nahe liegen, dass einer Impfung eine HPV-Testung vorausgehen sollte. Dies ist aus folgenden Gründen gegenwärtig nicht der Fall:

1. Persistierende HPV-Infektionen sind überwiegend Einzelinfektionen, so dass in den meisten Fällen ein Schutz gegen weitere Impftypen gegeben bleibt. Nur in einem von 10.000 Fällen dürfte eine gleichzeitige Infektion mit vier HPV-Typen vorliegen. Bei der durch die Kreuzprotektion gegebenen Abdeckung von weiteren HPV-Typen wird eine völlige Unwirksamkeit der Impfung durch persistierende Infektionen noch unwahrscheinlicher.
2. Eine umfassende HPV-Testung in der Altersgruppe ab 18 Jahren würde zahlreiche passagere Infektionen identifizieren, die keine klinische Bedeutung besitzen und deren Nachweis zu einer erheblichen Verunsicherung von Frauen und Ärzten führen würde. Nicht umsonst wird von allen Experten ein Einsatz einer HPV-Testung im Primärscreening erst ab dem 30. Lebensjahr empfohlen. Dann sollte diese wegen des relativ hohen cut-offs (mit entsprechend hoher Spezifität) mit einem nach der Leitlinie validierten Test durchgeführt werden.

3. Sollte vor einer Impfung doch ein HPV-Testergebnis vorliegen, erscheint es sinnvoll, bei HPV-HR-Positivität eine Testung auf HPV 16 und 18 durchzuführen. Falls diese negativ ausfällt kann geimpft werden. Bei HPV 18 und insbesondere bei HPV 16-Positivität ist es sinnvoll, den Test nach 6-12 Monaten zu wiederholen und die Impfung erst bei HPV 16-Negativität vorzunehmen.
 4. Gegenwärtig ist kein Testsystem zum serologischen Nachweis der typspezifischen Immunantwort auf die HPV-Impftypen vorhanden. Die entsprechenden Untersuchungen bei den Impfstudien wurden mit Nachweisverfahren durchgeführt, welche von den Firmen selbst entwickelt wurden und die nicht kommerziell erhältlich sind.
- NB: Bei Auftreten zytologischer Auffälligkeiten nach Impfung ist eine HPV-Testung nach den Empfehlungen der S2K-LL sinnvoll (39). Meist werden dann non 16, 18 HPV-Typen nachgewiesen werden. Dies kann argumentativ hilfreich sein, vermeintliches Impfversagen auszuschließen.

Hingegen ist ein HPV-Test als Ergänzung der Zytologie bei der Krebsfrüherkennung ab dem 30. Lebensjahr sinnvoll. Bei Vorliegen zytologischer, kolposkopischer oder anamnestischer Auffälligkeiten ist dies auch bei jüngeren Frauen der Fall. Ebenso ist eine HPV-Testung nach der Therapie von CIN indiziert. (siehe auch S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) (39).

7 Empfehlungen der Leitlinie

Empfehlung 1		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung wird gegenwärtig aufgrund mangelnder praktischer Konsequenzen nicht empfohlen.	Starker Konsens

7.1 Empfehlungen zu Mädchen/Frauen

Empfehlung 2		
Evidenzbasierte Empfehlung (Evidenzdarstellung siehe Langfassung)	Alle Mädchen sollen ab dem 9. Lebensjahr, möglichst frühzeitig gegen HPV geimpft werden.	Konsens

Empfehlung 3		
Evidenzbasierte Empfehlung (Evidenzdarstellung siehe Langfassung)	Mit Aufnahme sexueller Aktivität kann sich der erwartete Nutzen der Impfung verringern.	mehrheitliche Zustimmung
Empfehlung 4		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Für diese Personen soll eine Einzelfallentscheidung getroffen werden.	Konsens

Empfehlung 5		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Eine Behandlung bereits bestehender CIN oder ICC mittels Impfung wird nicht empfohlen, da eine Wirksamkeit nicht belegt ist.	starker Konsens

Empfehlung 6		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Es gibt Hinweise für eine Verhinderung einer Wiedererkrankung nach chirurgischer Therapie bei HPV-Geimpften.	starker Konsens ¹

Empfehlung 7		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Die HPV-Impfung könnte im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden, um das Wiedererkrankungsrisiko zu vermindern.	mehrheitliche Zustimmung ¹

7.2 Empfehlungen zu Männern/ männliche Jugendliche

Empfehlung 8		
Evidenzbasierte Empfehlung (Evidenzdarstellung siehe Abschnitt 5.3)	Alle Jungen sollen ab dem 9. Lebensjahr, möglichst frühzeitig gegen HPV geimpft werden.	Konsens

¹ Diese Empfehlung wird von den folgenden Fachgesellschaften nicht mitgetragen: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.

Empfehlung 9		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Es gibt Hinweise für eine Verhinderung einer Wiedererkrankung nach chirurgischer Therapie bei HPV-Geimpften.	Konsens ²

Empfehlung 10		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Die HPV-Impfung könnte im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden, um das Wiedererkrankungsrisiko zu vermindern.	Konsens ²

7.3 Empfehlungen zur Krebsfrüherkennung

Empfehlung 11		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten geimpfte Frauen weiterhin an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen, da die gegenwärtigen Impfstoffe nicht alle onkogenen HPV-Infektionen verhindern können.	Konsens

8 UAW/Sicherheit

Die übereinstimmende Einschätzung der die HPV-Impfung zulassenden und empfehlenden Stellen ist, dass die Impfstoffe ein hervorragendes Sicherheitsprofil und eine geringe Nebenwirkungsrate aufweisen. Es wurde festgestellt, dass die Methodik und die Auswertungen zur Sicherheitsanalyse anerkannt und angemessen waren (17, 40). In den bisher durchgeführten Studien brachen nur sehr wenige Probandinnen (0,2%) die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese Abbrüche gab es in beiden Studienarmen und die Anzahl war vergleichbar zwischen Verum und Plazebo. Schwerwiegende Nebenreaktionen, die definitiv durch die Impfstoffe ausgelöst wurden, sind nicht beobachtet worden. Es traten impftypische akute lokale und systemische Reaktionen auf, die als mild bis mittelschwer bezeichnet wurden und nur vorübergehend (<3 Tage) anhielten. Lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle wie Schmerz, Rötung und Schwellung wurden häufig, d.h. in über 10% der Probandinnen und in Impfstoffempfängerinnen häufiger und mit höherem Schweregrad als in Plazeboempfängerinnen registriert. Dies wird durch eine spezifische Reaktion gegen das Antigen erklärt. Systemische Nebenreaktionen waren Fieber, Kopfschmerz und Übelkeit. Eine Körpertemperatur über 37,8 Grad Celsius war bei etwa 10% und über 38,9 Grad Celsius bei ca. 1% der Probandinnen messbar. Die Nebenwirkungsraten unterscheiden sich nicht

² Diese Empfehlung wird von den folgenden Fachgesellschaften nicht mitgetragen: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V., Gesellschaft für Virologie

signifikant zwischen Verum- und Plazeboempfängern. Einzelne Fälle (<0,1/1000) von möglicherweise impfbezogenen schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden registriert, wozu Fälle von Bronchospasmus, Gastroenteritis, Kopfschmerz mit Bluthochdruck sowie vaginale Blutung gehörten. Aufgrund der geringen Anzahl kann keine Aussage zur Häufung nach Impfung gemacht werden. Erst große Phase-IV-Anwendungsstudien werden einen Zusammenhang solcher Ereignisse mit der Impfung belegen oder ausschließen können. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf, die in Zusammenhang mit der Impfung zu bringen waren. Gee et. al. (41) registrierten prospektiv zwischen 2006 und 2009 das Auftreten von schwerwiegenden Erkrankungen (Guillan-Barré-Syndrom (GBS), Schlaganfall, venöse Thromboembolie, Appendizitis, Krampfanfälle, Synkope, allergischen Reaktionen und Anaphylaxie) nach Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff. Nach über 600.000 Impfdosen gab es statistisch kein erhöhtes Risiko für eine der erwähnten Erkrankungen in dieser Studie. Bisher reicht die Beobachtungszeit nach Impfung über maximal 9,4 Jahre. In diesem Zeitraum wurde in den verschiedenen Phase-II- und -III-Studien keine Zunahme der Häufigkeit neu auftretender Autoimmunerkrankungen in den Studienarmen beobachtet. Zwischen den Studienarmen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Das zahlenmäßig etwas höhere Auftreten von möglichen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Arthritis in der Impfstoffgruppe ist innerhalb der Schwankungsbreite der natürlichen Fallzahlen. Dem internetbasierten US-amerikanischen Meldesystem VAERS („Vaccine Adverse Event Reporting System“) wurden zwischen Juni 2006 und Oktober 2007 fast 3.500 potentielle Nebenwirkungen nach Gardasil gemeldet, davon wurden 347 als ernst eingestuft. Es traten zeitlich assoziiert mit der Gardasilimpfung drei Todesfälle auf. Es war jedoch kein Kausalzusammenhang mit der Impfung festzustellen, vielmehr fanden sich andere Ursachen. Bei der Auswertung der Meldedaten zwischen 2006 und 2008 zu unerwünschten Ereignissen nach der quadrivalenten HPV-Impfung in den USA (VAERS-System) zeigte sich eine im Vergleich zu anderen Impfungen leicht erhöhte Melderate für venöse Thrombosen und Synkopen (42). Die bisherigen Analysen durch das „Center for Disease Control“ (CDC) und der amerikanischen Zulassungsbehörde „Food and Drug Association“ (FDA) ergaben keine Häufung von bestimmten Erkrankungen oder Komplikationen, so dass der HPV-Impfstoff weiterhin als sehr sicher und verträglich eingestuft wird. Pomfret et al. (43) kamen in einer systematischen Übersichtsarbeit zu ähnlichen Schlussfolgerungen. Sie bewerteten systematisch die Literatur von 1966 bis 2008. Beide Impfstoffe wurden als sicher angesehen, die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen war leicht und vorübergehend. Die beobachteten schweren Erkrankungen wurden von den Autoren und den amerikanischen Zulassungsbehörden (FDA) in einem zeitlichen aber nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Impfung gesehen (43). Lu et al. (44) führten eine systematische Meta-Analyse von Studien bis Mitte 2009 durch, um Effektivität und Sicherheit der HPV-Impfstoffe zu bewerten. Die zitierten Studien zeigten die gute Verträglichkeit, schwere unerwünschte Ereignisse wurden nur gelegentlich berichtet; es waren einzelne Fälle mit Komplikationen in der Schwangerschaft. Seit der Einführung der HPV-Impfung in Europa wurden zwei Todesfälle bekannt, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gardasil-Impfung in Deutschland und in Österreich auftraten. Bei dem einen Fall in Deutschland handelte es sich um eine 18-jährige Frau, die einen Tag nach der zweiten Gabe von Gardasil leblos aufgefunden wurde. In der Obduktion ergab sich keine eindeutige Todesursache. Beim zweiten Fall einer 19-jährigen Frau in Österreich lag die Verabreichung der ersten Dosis Gardasil drei Wochen zurück. Auch bei diesem Fall ergab die Obduktion –bis auf eine Bronchitis–

keinen auffälligen Befund. Sowohl die deutschen Behörden (Paul-Ehrlich-Institut), der österreichische Impfausschuss der Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde wie auch die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicine Agency) sahen keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung der HPV-Impfung und dem Tod der beiden jungen Frauen.

In der Diskussion um Impfungen kommt auch immer wieder die Sorge um Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose (MS), Guillain-Barré-Syndrom u.a. auf. Auch bei der HPV-Impfung wurden von Medien Einzelfälle von Polyneuropathie und unklaren strabologische Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang berichtet.

In den Phase III Studien beider Impfstoffe ergaben sich keine erhöhten Inzidenzen im Vergleich zum Placebo. Chao et. al. (45) untersuchten bei ca. 190.000 Mädchen und Frauen, ob in einem Zeitraum von 180 Tagen nach der quadrivalenten HPV-Impfung eine von 16 verschiedenen Autoimmunerkrankungen neu auftrat. Es wurde kein Hinweis für ein häufigeres Auftreten von Autoimmunerkrankungen nach der Impfung gefunden. In der Literatur wird über Einzelfälle berichtet, z.B. einer Autoimmunhepatitis in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung (46), einer Lipoatrophie an der Injektionsstelle (47) oder eines Erythema multiforme (48, 49).

Souayah et al. (50) analysierten die US-amerikanischen Daten zwischen 2006 und 2009 des Vaccine Adverse Reporting Systeme (VAERS) mit der Fragestellung, wie häufig ein Guillain-Barré-Syndrom nach Gardasil-Impfung berichtet wurde. Sie fanden eine Rate von 6,6 Fällen pro 10 Millionen Impfungen in den 6 Wochen nach Impfung. Diese Rate war gegenüber anderen Impfungen und dem altersentsprechenden Bevölkerungsdurchschnitt leicht erhöht (50). In der Literatur finden sich mehrere Einzelfallbeschreibungen von demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen, die in zeitlichem Zusammenhang zu einer HPV-Impfung auftraten (51-55). Inwieweit es sich dabei um ein zufälliges Zusammentreffen oder um einen kausalen Zusammenhang handelt, lässt sich aus diesen Einzelbeobachtungen nicht ableiten. Sicherlich ist eine weitere Aufmerksamkeit für diese seltenen Ereignisse geboten. Im letzten Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts zur Pharmakovigilanz wurde im Jahr 2010 bei drei Patienten eine Multiple Sklerose nach HPV-Impfung im Jahr 2007, 2008 und einmal mit unbekanntem Impfdatum gemeldet. Der ursächliche Zusammenhang konnte nicht beurteilt werden. Es erfolgte eine quantitative Auswertung der relativen Meldehäufigkeit von Multipler Sklerose in Bezug auf die HPV-Impfung zwischen 2006 und Ende 2010. Daraus ergab sich kein Hinweis auf ein Signal, also auf ein mögliches Risiko durch den Impfstoff (56).

In Großbritannien wurde zwischen 2008 und 2009 über sieben Fälle mit einer Anaphylaxie nach Impfungen berichtet. Davon traten drei Fälle nach einer bivalenten HPV-Impfung auf, das entsprach einer Rate von 1,4 Fällen pro eine Million Impfdosen Cervarix. Fast alle diese 7 Fälle traten bei Kindern auf, die schon vorher anaphylaktische Reaktionen z.B. auf Nahrungsmittel gezeigt hatten (57). In Australien wurden 2007 8 Fälle von Anaphylaxie nach Gardasil identifiziert, das entsprach einer Rate von 2,6 Fällen pro 100.000 Impfdosen (58). Diese Rate ist wie auch die britische verglichen mit anderen Impfstoffen leicht erhöht. Insgesamt betrachtet ist Anaphylaxie nach Impfungen und insbesondere auch nach einer HPV-Impfung ein extrem seltenes Ereignis.

Die HPV-Impfung wird vor allem bei jungen Frauen angewendet, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft haben. Es wurden keine Hinweise auf eine mangelnde Sicherheit bei der Impfstoffanwendung an schwangeren Frauen gefunden. Die Rate der Schwangerschaften mit einer kongenitalen Anomalie betrug 3-4% und war damit niedrig und im Rahmen der Häufigkeit wie in Überwachungsregistern angegeben. Die Zahl der Spontanaborte, von

Frühgeburtlichkeit und von Kaiserschnitten war vergleichbar in den beiden Studienarmen. Die bisherigen Studien waren aber nicht ausgerichtet auf die Untersuchung der Impfung bei Schwangeren. Daher wird bis zum Beweis einer Unbedenklichkeit in Phase-IV-Studien die Impfung während der Schwangerschaft in Deutschland nicht empfohlen. Eine Impfung während der Stillzeit führte weder bei der Mutter noch beim Kind zu schwerwiegenden impfinduzierten Nebenwirkungen. Die Überwachung und auch Erfassung von potentiellen Nebenwirkungen ist wichtig. Das HPV-Managementforum empfiehlt aber in vollem Einklang mit der Europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut wie auch dem amerikanischen Center for Disease Control zum gegenwärtigen Zeitpunkt die uneingeschränkte Durchführung der HPV-Impfung. Aufgrund der bereits erreichten Impfraten ist statistisch mit ungeklärten Todesfällen und auch Autoimmunerkrankungen im zeitlichen, aber nicht ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung zu rechnen.

9 Literatur

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd revised ed: Bertrams; 2008; ISBN 978-92-79-07698-5.
2. Jahn I, Eberle A, Niehues C, Birn A, Horch K. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gebärmuttererkrankungen. Heft 37; Robert Koch-Institut; 2007.
3. Gross G, Tyring SK, (ed). Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. Springer; 2011; ISBN 978-3642146626.
4. Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU, Becker N, Brockmeyer NH, Erdmann R, et al. Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. *Vaccine*. 2009;27(34):4551-9. Epub 2009/06/16.
5. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *The lancet oncology*. 2005;6(4):204. Epub 2005/04/16.
6. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *The lancet oncology*. 2009;10(4):321-2. Epub 2009/04/08.
7. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(12):4593-9. Epub 2011/12/03.
8. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907. Epub 2007/09/11.
9. Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren - Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2007;12.
10. 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(9447):1757-65. Epub 2004/11/16.
11. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, 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(5):271-8. Epub 2005/05/03.
 12. Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, Vladareanu R, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(3):e49-55. Epub 2011/01/29.
 13. Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(14):1424-31. Epub 2011/04/14.
 14. Zimmerman RK, Nowalk MP, Lin CJ, Fox DE, Ko FS, Wettick E, et al. Randomized trial of an alternate human papillomavirus vaccine administration schedule in college-aged women. *Journal of women's health (Larchmont)*. 2010;19(8):1441-7. Epub 2010/07/16.
 15. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *British Medical Journal*. 2012;344:e1401. Epub 2012/03/29.
 16. Garland S on behalf of the HPV PATRICIA Study Group. Does the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? *EUROGIN* 2011; 2011 May 8 - 11, 2011; Lissabon.
 17. European Medicines Agency. Cervarix. 2012; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&murl=menus/medicines/medicines.jsp.
 18. Naud P, Roteli-Martins CM, De Carvalho N, Teixeira J, Borba P, Sanchez N, et al. HPV-16/18 vaccine: sustained immunogenicity and efficacy up to 9.4 years. Berlin: 27th International papillomavirus conference and clinical workshop; 2011; Available from: <http://www.hpv2011.org/pics/1/4/Abstract%20Book%202%20APSC%20WEBB%20110922.pdf>.
 19. GlaxoSmithKline. Fachinformation Cervarix. 2007; Available from: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
 20. Sanofi Pasteur MSD. Fachinformation Gardasil. 2007; Available from: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
 21. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England journal of medicine*. 2007;356(19):1915-27. Epub 2007/05/15.

22. Giroglou T, Sapp M, Lane C, Fligge C, Christensen ND, Streeck RE, et al. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine*. 2001;19(13-14):1783-93. Epub 2001/02/13.
23. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367(9518):1247-55. Epub 2006/04/25.
24. Smith JF, Brownlow M, Brown M, Kowalski R, Esser MT, Ruiz W, et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*. 2007;3(4):109-15. Epub 2007/07/06.
25. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, 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(9580):2161-70. Epub 2007/07/03.
26. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;124(7):1626-36. Epub 2008/12/31.
27. Roka S, Rasoul-Rockenschaub S, Roka J, Kirnbauer R, Muhlbacher F, Salat A. Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2004;17(7):366-9. Epub 2004/09/07.
28. Wieland U, Stuecker M, Kreuter A. HPV vaccine against anal intraepithelial neoplasia. *The New England journal of medicine*. 2012;366(4):378; author reply -9. Epub 2012/01/27.
29. Busnach G, Piselli P, Arbustini E, Baccarani U, Burra P, Carrieri MP, et al. Immunosuppression and cancer: A comparison of risks in recipients of organ transplants and in HIV-positive individuals. *Transplantation proceedings*. 2006;38(10):3533-5. Epub 2006/12/19.
30. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *The New England journal of medicine*. 2011;364(5):401-11. Epub 2011/02/04.
31. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *The New England journal of medicine*. 2011;365(17):1576-85. Epub 2011/10/28.
32. Wang SS, Schiffman M, Shields TS, Herrero R, Hildesheim A, Bratti MC, et al. Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *British journal of cancer*. 2003;89(7):1248-54. Epub 2003/10/02.

33. Burger EA, Kornor H, Klemp M, Lauvrak V, Kristiansen IS. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2011;120(3):430-8. Epub 2010/12/07.
34. Castle PE, Dockter J, Giachetti C, Garcia FA, McCormick MK, Mitchell AL, et al. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(9):2599-605. Epub 2007/05/03.
35. Quigley NB, Potter NT, Chivukula M, Knight MZ, Welch JR, Olson MC. Rate of detection of high-risk HPV with two assays in women \geq 30 years of age. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;52(1):23-7. Epub 2011/07/05.
36. Bohmer G, van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CL, Petry KU. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(1):118-20. Epub 2003/07/16.
37. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *The Journal of pathology*. 2003;201(1):1-6. Epub 2003/09/02.
38. Ikenberg H. Detection of HPV DNA and RNA. In: Pfister H, editor. *Monographs in Virology: Prophylaxis and Early Detection of HPV-Related Neoplasia*. Basel: Karger; 2011. p. 109-19.
39. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII), Berufsverband der Frauenärzte (BVF), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al. S2k Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. 2010; Available from: http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/1-4-4-hpv-2010.pdf.
40. European Medicines Agency. Gardasil. 2012; Available from: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp.
41. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2011;29(21907257):8279-84.
42. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(19690307):750-7.
43. Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011;36(21198715):1-9.
44. 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(21226933):13.
45. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Journal of Internal Medicine*. 2012;271(21973261):193-203.
 46. Della Corte C, Carlucci A, Francalanci P, Alisi A, Nobili V. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. *Vaccine*. 2011;29(21596082):4654-6.
 47. Ojaimi S, Buttery JP, Korman TM. Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. *Vaccine*. 2009;27(19555713):4876-8.
 48. Katoulis AC, Liakou A, Bozi E, Theodorakis M, Alevizou A, Zafeiraki A, et al. Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus. *Dermatology*. 2010;220(19887766):60-2.
 49. Perez-Carmona L, Aguayo-Leiva I, Gonzalez-Garcia C, Jaen-Olasolo P. The quadrivalent human papillomavirus vaccine: erythema multiforme and cutaneous side effects after administration. *Dermatology*. 2010;221(3):197-200. Epub 2010/09/24.
 50. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine*. 2011;29(20869467):886-9.
 51. Alvarez-Soria MJ, Hernandez-Gonzalez A, Carrasco-Garcia de Leon S, del Real-Francia MA, Gallardo-Alcaniz MJ, Lopez-Gomez JL. [Demyelinating disease and vaccination of the human papillomavirus]. *Revista de neurologia*. 2011;52(8):472-6. Epub 2011/03/23. Trastornos neurologicos desmielinizantes y vacunacion del papilomavirus humano.
 52. Bompreszi R, Wildemann B. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology*. 2010;74(20211914):864-5.
 53. Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, Bompreszi R. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2011;82(20935322):1296-8.
 54. DiMario FJ, Hajjar M, Ciesielski T. A 16-year-old girl with bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma virus. *Journal of Child Neurology*. 2010;25(20189933):321-7.
 55. Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology*. 2009;72(19528522):2132-3.
 56. Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2010. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2012(3):21-9.
 57. Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97(22275307):487-90.

58. Brotherton JML, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. Canadian Medical Association Journal. 2008;179(18762618):525-33.