

# Methodenreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien

## 1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Während der Erstellung der Leitlinie waren folgende Teilnehmer als Autoren, im Rahmen des Konsensusprozesses und/oder als interne oder externe Begutachter beteiligt (Tabelle 1). Für die Kommunikation mit den Fachgesellschaften (Nominierung der Experten) war Herr Prof. Gross verantwortlich.

**Tabelle 1: Zusammensetzung der Leitliniengruppe**

Projektleitung	<p>Prof. Dr. med. Gerd Gross Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Medizinische Fakultät / Klinikum Universität Rostock Augustenstraße 80 D-18055 Rostock</p> <p>Tel.: 0049 (0) 381 494 9701 Fax: 0049 (0) 381 494 9702 Email: <a href="mailto:gerd.gross@med.uni-rostock.de">gerd.gross@med.uni-rostock.de</a> <a href="http://www-duk.med.uni-rostock.de/">http://www-duk.med.uni-rostock.de/</a></p> <p>Stellvertretender Leiter: Herr Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry</p>
Projektkoordination und methodische Betreuung	<p>PD Dr. med. Alexander Nast Dr. med. Delano Pathirana Dr. med. Birte Sporbeck Division of Evidence Based Medicine (dEBM) Klinik für Dermatologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte Charitéplatz 1 D - 10117 Berlin</p> <p>Tel.: 0049 (0)30 - 450518 - 313 Fax: 0049 (0)30 - 450518 - 927 Email: <a href="mailto:Alexander.nast@charite.de">Alexander.nast@charite.de</a> <a href="http://www.debm.de">http://www.debm.de</a> und <a href="http://www.derma.charite.de">http://www.derma.charite.de</a></p>
Moderation des Konsensustreffen	<p>PD Dr. med. Alexander Nast Division of Evidence Based Medicine (dEBM) Klinik für Dermatologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte Charitéplatz 1 D - 10117 Berlin</p> <p>Tel.: 0049 (0)30 - 450518 - 313 Fax: 0049 (0)30 - 450518 - 927 Email: <a href="mailto:Alexander.nast@charite.de">Alexander.nast@charite.de</a> <a href="http://www.debm.de">http://www.debm.de</a> und <a href="http://www.derma.charite.de">http://www.derma.charite.de</a></p>
Leitlinienkerngruppe (HPV-Management-forum)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann* (Deutsche STI-Gesellschaft e.V.)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prof. Dr. med. Gerd Gross (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STI-Gesellschaft e.V., Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.)</li> <li>• Prof. Dr. med. Peter Hillemanns (Deutsche Krebsgesellschaft, AGO)</li> <li>• PD Dr. med. Hans Ikenberg (Deutsche STI-Gesellschaft e.V.)</li> <li>• PD Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann (Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.)</li> <li>• Prof. Dr. med. Magnus von Knebel Döberitz (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg)</li> <li>• Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche STI-Gesellschaft e.V.)</li> <li>• Prof. Dr. rer. nat. Herbert Pfister (Gesellschaft für Virologie)</li> <li>• PD Dr. med. Peter Schneede (Deutsche Gesellschaft für Urologie)</li> <li>• Prof. Dr. med. Achim Schneider (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)</li> <li>• Prof. Dr. med. Sigrun Smola (Gesellschaft für Virologie)</li> </ul>
Erweiterte interdisziplinäre Leitliniengruppe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prof. Dr. med. Nikolaus Becker (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie)</li> <li>• Prof. Dr. med. Norbert Brockmeyer (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STI-Gesellschaft e.V.)</li> <li>• PD Dr. med. Daniel Dindo* (Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie)</li> <li>• Dr. med. Stefan Esser* (Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.)</li> <li>• Dipl. med. Ulrich Freitag (Berufsverband der Frauenärzte)</li> <li>• Marion Gebhardt (Frauenselbsthilfe nach Krebs-BV e.V.)</li> <li>• Dr. med. Herbert Grundhewer (Berufsverband für Kinder- und Jugendärzte)</li> <li>• Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn* (Deutsche Gesellschaft für Pathologie)</li> <li>• Dr. med. Heiko Jessen (Deutsche AIDS-Gesellschaft)</li> <li>• Prof. Dr. rer. nat et med. Stefanie J. Klug (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.)</li> <li>• PD Dr. med. Jens Klußmann (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie e.V.)</li> <li>• Prof. Dr. Karsten Münstedt* (Deutsche Krebsgesellschaft, PRIO)</li> <li>• Ulf Röllinghoff (VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V.)</li> <li>• Enzia Selka (VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V.)</li> <li>• Dr. med. Susanne Singer* (Deutsche Krebsgesellschaft, PSO)</li> </ul>

---

\* Haben nicht von ihrem Stimmrecht im Rahmen von Konsensuskonferenzen Gebrauch gemacht.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. med. Michael Wojcinski* (Berufsverband Frauenärzte)</li> <li>• Prof. Dr. med. Peter Wutzler (Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten)</li> </ul>
Beteiligte Fachgesellschaften, Berufsverbände und Patientenselbsthilfegruppen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berufsverband der Frauenärzte</li> <li>• Berufsverband für Kinder- und Jugendärzte</li> <li>• Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.</li> <li>• Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie e.V.</li> <li>• Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Pathologie</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Urologie</li> <li>• Deutsche Krebsgesellschaft, AGO</li> <li>• Deutsche Krebsgesellschaft, PRIO</li> <li>• Deutsche Krebsgesellschaft, PSO</li> <li>• Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg</li> <li>• Deutsche STI-Gesellschaft e.V.</li> <li>• Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten</li> <li>• Gesellschaft für Virologie</li> <li>• Frauenselbsthilfe nach Krebs-BV e.V.</li> <li>• Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.</li> <li>• VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V.</li> </ul>
Externe Begutachter	<p>Dr. med. Y. Deléré Robert Koch-Institut DGZ-Ring 1 13086 Berlin Email: DelereY@rki.de</p> <p>Prof. Dr. med. Torsten Schäfer Dermatologische Praxis Kemptener Straße 8 87509 Immenstadt Email: torsten.schaefer4@gmx.de Frau</p> <p>Ao.Univ. Prof. Dr. Reinhard Kirnbauer Abteilung für Immundefektologie und infektiöse Hautkrankheiten Univ.Klinik für Dermatologie Allgemeines Krankenhaus Währinger Gürtel 18-20 1090 Wien Email: reinhard.kirnbauer@meduniwien.ac.at</p> <p>Prof. Dr. med. Theodoros Agorastos Papageorgiou Allg. Krankenhaus</p>

	<p>Gynäkologie und Geburtshilfe  Mitropolitou Iossif 20  54622 Thessaloniki</p> <p>Herrn  Prof. Dr. med. Torsten Schäfer  Dermatologische Praxis  Kemptener Straße 8  D-87509 Immenstadt  Telefax: 08323/51860  Email: torsten.schaefer4@gmx.de</p>
--	---

## 2 Aufgabenverteilung

### **Division of Evidence Based Medicine (dEBM)**

Die dEBM war für die Projektkoordination und die methodische Leitung zuständig. Diese beinhaltete u.a. die Durchführung der systematischen Literaturrecherche, die Literaturbeschaffung, die Bewertung der Literatur, den Literaturabgleich sowie die Zusammenfassung der Evidenz in den Evidenztabelle und Evidenztexten. Des Weiteren erfolgte durch die dEBM die Verwaltung der Daten, die strukturelle und redaktionelle Vereinheitlichung der Leitlinientexte, die Koordination der Leitliniengruppe, die Organisation der Treffen und die Moderation der Konsensuskonferenz.

### **HPV-Managementforum (HPV-MF)**

Das HPV-Managementforum, eine Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., initiierte die Aktualisierung der Leitlinie. Die Gruppe setzt sich aus 11 Wissenschaftlern aus verschiedenen Fachbereichen zusammen. Durch das HPV-Managementforum erfolgten die Auswahl der Schlüsselfragen, die Erstbewertung der Abstracts der Studien zur Beantwortung der Schlüsselfragen und das Schreiben der Hintergrundtexte zu den verschiedenen Kapiteln der Leitlinie. Das HPV-MF war weiterhin beteiligt an der Vorbereitung der konsensuspflichtigen Empfehlungen, am Konsensusprozeß, an der internen Begutachtung sowie an der Bearbeitung der Kommentare der externen Begutachter und der Fachgesellschaften.

### **Erweiterte interdisziplinäre Leitliniengruppe**

Diese Gruppe setzte sich aus weiteren Vertretern verschiedener relevanter Fachgesellschaften sowie drei Patientenvertretern zusammen. Die erweiterte Leitliniengruppe war vorwiegend an der Diskussion und dem Beschluss der konsensuspflichtigen Passagen im Rahmen der Konsensuskonferenz sowie an der internen Begutachtung beteiligt. Darüber hinaus waren einige Vertreter dieser Gruppe auch als Koautoren am Verfassen der Leitlinientexte beteiligt.

Sowohl die Mitglieder des HPV-Managementforums als auch die Mitglieder der erweiterten Expertengruppe waren hinsichtlich der Abstimmung der konsensuspflichtigen Empfehlungen berechtigt.

## Externe Begutachter

Die externen Begutachter wurden während des ersten Treffens in Berlin seitens der Gesamtgruppe vorgeschlagen. Eine Anfrage zur Teilnahme erfolgte durch G. Gross. Des Weiteren wurde die Leitlinie allen beteiligten Fachgesellschaften zur Begutachtung vorgelegt

### 3 Darlegung potentieller Interessenkonflikte

Zur Offenlegung potentieller Interessenkonflikte wurde das Standardformular der AWMF „Erklärung über Interessenkonflikte“ verwendet. Die Autoren erklären in diesem Formular selbst, ob sich aus ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte ergeben (Tabelle 2). Die Originaldokumente sind im Leitliniensekretariat einzusehen. Die Erklärungen zu Interessenkonflikten wurden durch die Division of Evidence based Medicine unabhängig bewertet (siehe Tabelle 3). Eine Diskussion potentieller Interessenkonflikte aller Teilnehmer erfolgte zu Beginn der Konsensuskonferenz. Eine Befangenheit einzelner Teilnehmer wurde seitens der Gruppe nicht festgestellt.

**Tabelle 2: Darlegung potentieller Interessenkonflikte**

Nikolaus Becker	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Norbert H. Brockmeyer	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Abbott und Essex Pharma. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Abbott und Essex Pharma. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern durch die Firmen Sanofi Pasteur und Bristol-Myers Squibb. Mitglied der Deutschen STI Gesellschaft. Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.
Stefan Esser	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Abbott, Böhringer, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, MSD und ViiV Healthcare. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Abbott, Böhringer, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, MSD, Roche und ViiV Healthcare. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern durch die Firmen Abbott, Böhringer, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, MSD und ViiV Healthcare. Mitglied der Deutschen AIDS-Gesellschaft. Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.
Ulrich Freitag	Beratertätigkeit im Rahmen des Advisory Board Meeting, HPV-Impfung, Erhalt von Aufwandsentschädigungen in

	<p>Höhe von insgesamt 4000,00 € von Sanofi Pasteur MSD. Honorar für Vortragstätigkeit zum Thema HPV-Impfung in Höhe von 1000,00 € von Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>Mitglied des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V., Beisitzer im Vorstand der AG Impfen sowie Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Cytologie und Cervixpathologie der DGGG.</p> <p>Geschäftsführer des Institutes für Prävention und Gesundheitsförderung Mecklenburg-Vorpommern GmbH. Einladungen zur Eurogyn Monte Carlo (2010) und Eurogyn Lissabon (2012) durch Sanofi Pasteur MSD.</p>
Marion Gebhardt	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Lutz Gissmann	<p>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen GlaxoSmithKline und Merck.</p> <p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für nicht näher bezeichnete Firmen.</p> <p>Lizeneinnahmen aus dem Verkauf von Gardasil und Cervarix bis 06/2012, seit 07/2012 werden keine Lizeneinnahmen mehr erzielt.</p> <p>Mitglied der Gesellschaft für Virologie.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors für ihn keine Interessenkonflikte.</p>
Gerd Gross	<p>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen GlaxoSmithKline sowie Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Roche und Sanofi-Pasteur MSD.</p> <p>Mitglied der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen STI-Gesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Herbert Grundhewer	<p>Mitglied des Berufsverbandes der Kinderärzte, Ausschuss für Prävention.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Peter Hillemanns	<p>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Abbott, Atmos, Biolitec, Cytyc, Digene, GlaxoSmithKline, mtm-Laboratories, Novartis, Photocure, Qiagen, Roche, Sanofi-Pasteur MSD, Zeiss u.a.</p> <p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Abbott, Atmos, Biolitec, Cytyc, Digene, GlaxoSmithKline, mtm-Laboratories, Novartis, Photocure, Qiagen, Roche, Sanofi-Pasteur MSD, Zeiss u.a.</p> <p>Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von</p>

	<p>Mitarbeitern durch die Firmen Abbott, Atmos, Biolitec, Cytoc, Digene, GlaxoSmithKline, mtm-Laboratories, Novartis, Photocure, Qiagen, Roche, Sanofi-Pasteur MSD, Zeiss u.a.</p> <p>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie sowie der Deutschen Gesellschaft für Zytologie.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Hans Ikenberg	<p>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen B&amp;D, Gen-Probe, Hlogic und Roche.</p> <p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Abbott, Gen-Probe, Hlogic, Roche, Qiagen und B&amp;D.</p> <p>Besitz von nichtrelevanten Fonds ohne Einflußnahme.</p> <p>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen STI-Gesellschaft sowie der Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Heiko Jessen	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Andreas M. Kaufmann	<p>Bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat der GlaxoSmithKline Impfakademie.</p> <p>Vortragshonorare und Referententrainings-Vorträge für GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD sowie Gen-Probe.</p> <p>Finanzielle Zuwendung (Drittmittel) für ein Forschungsprojekt zusammen mit GlaxoSmithKline.</p> <p>Mitglied der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Stefanie Klug	<p>Beraterstätigkeit für die Firma Hologic zur Planung und Durchführung der RheinSaar-Studie zum Vergleich von konventioneller Zytologie und ThinPrep-Dünnschicht-Zytologie.</p> <p>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie und der International Papillomavirus Society.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht der Autorin keine Interessenkonflikte.</p>
Jens-Peter Klußmann	<p>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firma sanofi pasteur MSD.</p> <p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firma Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>Mitglied der American Head &amp; Neck Society, der Deutschen</p>

	<p>Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte, der American Association for Cancer Research, der European Laryngological Society, der European Salivary Gland Society, des European JORRP Network sowie der Deutschen Krebsgesellschaft.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Alexander Nast	<p>Honorar für Vortragstätigkeiten bei unabhängigen Symposien, welche jedoch indirektes Industriesponsoring der Firmen Pfizer, Janssen, Leo, Biogen Idec, Synergy, Sinclair sowie Abbott enthalten haben.</p> <p>Drittmittel für eine klinische Studie im Bereich der ästhetischen Dermatologie von Kythera. Drittmittel für Forschungsvorhaben vom European Dermatology Forum, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft.</p> <p>Mitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung sowie der European Academy of Dermatology and Venerology.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Delano Pathirana	<p>Honorar für eine Psoriasis Fallvorstellung im Rahmen eines Pfizer Symposiums im Jahr 2012.</p> <p>Außerordentliches Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
K. Ulrich Petry	<p>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Roche Diagnostics und mtm-Laboratories.</p> <p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen GlaxoSmithKline, Roche Diagnostics, mtm-Laboratories und Qiagen.</p> <p>Drittmittel für die epidemiologische WOLVES Studie des Klinikums Wolfsburg von Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>Die Ehefrau des Autors arbeitet als Key Account Manager bei der Firma EISAI.</p> <p>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der European Federation for Colposcopy sowie der Deutschen STI-Gesellschaft.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Herbert Pfister	<p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für die Firmen Sanofi Pasteur MSD, GlaxoSmithKline, Roche und Qiagen.</p> <p>Mitglied der Gesellschaft für Virologie (Mandatsträger) sowie der Deutschen STI-Gesellschaft.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>



Ulf Röllinghoff	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Peter Schneede	<p>Vortrags- und Schulungstätigkeit gegen Honorarerstattung für das HPV-Managementforum, Arbeitskreis der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in den letzten Jahren.</p> <p>Mitglied des HPV-Managementforums, Arbeitskreis der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie Mitglied der Deutschen STI-Gesellschaft.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Achim Schneider	<p>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Karl Storz, GlaxoSmithKline und Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Karl Storz, GlaxoSmithKline und Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern durch die Firmen Karl Storz, GlaxoSmithKline und Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Enzia Selka	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Susanne Singer	<p>Ein bezahlter Vortrag für die Firma Roche.</p> <p>Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht der Autorin keine Interessenkonflikte.</p>
Sigrun Smola	<p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht der Autorin keine Interessenkonflikte.</p> <p>Mitglied im Vorstand der Gesellschaft für Virologie.</p> <p>Mitglied im Beirat des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht der Autorin keine Interessenkonflikte.</p>
Birte Sporbeck	<p>Drittmittel für klinische Studien im Bereich der ästhetischen Dermatologie von Galderma Laboratorium GmbH, Ipsen Pharma GmbH, Kythera Biopharmaceuticals. Drittmittel für Forschungsvorhaben vom European Dermatology Forum (EDF), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. sowie GlaxoSmithKline Ltd.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht der Autorin keine Interessenkonflikte</p>
Magnus von Knebel Doeberitz	<p>Wissenschaftliche Berater- und Referententätigkeit für die Firma Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für die</p>

	<p>Firma Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>Finanzielle Zuwendung (Drittmittel) für die Entwicklung eines „second or third generation“ Impfstoffes von der Firma Oryx. Dies ist für die vorliegende Leitlinie nicht relevant.</p> <p>Der Autor gibt an, im Besitz von Aktien der Firma mtm laboratories gewesen zu sein. Diese Firma wurde im Jahr 2011 von Roche übernommen. Es bestehen keine weiteren vertraglichen Bindungen an Roche, weder als Berater noch als Referent.</p> <p>Der Autor bittet darum, seine frühere Beteiligung an mtm laboratories in der Leitliniengruppe offen zu diskutieren, um zu prüfen, ob sich hieraus potentielle Interessenkonflikte ergeben können und welche Einschätzung die Leitliniengruppe hierzu hat.</p>
Peter Wutzler	<p>Mitglied des Advisory Boards „Influenza“, AstraZeneca, des Advisory Boards „Erwachsenenimpfung“, Sanofi Pasteur MSD, des Advisory Boards „Erwachsenenimpfung“, Merck, des Advisory Boards „Influenza“, Baxter sowie des Independent Data Monitoring Committee „Zosterimpfung“, GlaxoSmithKline.</p> <p>Vortragshonorare auf wissenschaftlichen Veranstaltungen und ärztlichen Fortbildungen von AstraZeneca, Sanofi Pasteur MSD, Berlin Chemie, GlaxoSmithKline sowie Novartis.</p> <p>Der Autor besitzt Aktien von GlaxoSmithKline.</p> <p>Der Autor ist Präsident der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>

**Tabelle 3: unabhängige Bewertung der Interessenkonflikte**

	Fachgesellschaft	Bemerkung
Nikolaus Becker	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie	1
Norbert H. Brockmeyer	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STI-Gesellschaft e.V.	3 (Vorträge, Autorenschaften, Forschung)
Stefan Esser	Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.	2
Ulrich Freitag	Berufsverband der Frauenärzte	3 (Vorträge, Beratertätigkeit)
Marion Gebhardt	Frauenselbsthilfe nach Krebs-BV e.V.	1
Lutz Gissmann	Deutsche STI-Gesellschaft e.V.	4 (war bei beiden Konsensuskonferenzen nicht anwesend und hat nicht mit abgestimmt)
Gerd Gross	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STI-Gesellschaft e.V., Paul-Ehrlich	3 (Vorträge, Autorenschaften)

	Gesellschaft für Chemotherapie e.V.	
Peter Hillemanns	Deutsche Krebsgesellschaft, AGO	3 (Vorträge, Autorenschaften, Forschung)
Grundhewer	Berufsverbandes der Kinderärzte	1
Hans Ikenberg	Deutsche STI-Gesellschaft e.V.	3 (Vorträge, Autorenschaften)
Heiko Jessen	Deutsche AIDS-Gesellschaft	1
Andreas M. Kaufmann	Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.	3 (Vorträge, Autorenschaften, Forschung)
Stefanie Klug	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.	2
Jens-Peter Klußmann	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie e.V.	3 (Vorträge, Autorenschaften, Forschung)
Alexander Nast		2
Delano Pathirana		2
K. Ulrich Petry	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche STI-Gesellschaft e.V.	3 (Vorträge, Autorenschaften)
Herbert Pfister	Gesellschaft für Virologie	3 (Vorträge)
Ulf Röllinghoff	VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V.	1
Peter Schneede	Deutsche Gesellschaft für Urologie	2
Achim Schneider	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	3 (Vorträge, Autorenschaften, Forschung)
Enzia Selka	VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V.	1
Susanne Singer	Deutsche Krebsgesellschaft, PSO	2
Sigrun Smola	Gesellschaft für Virologie	2
Birte Sporbeck		2
Magnus von Knebel Doeberitz	Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg	3 (Vorträge, Autorenschaften, Forschung, frühere Anteile mtm)
Peter Wutzler	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten	3 (Vorträge, Autorenschaften, Anteile Glaxo Smith Kline)

1 = keine Konflikte, 2 = Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie, 3 = Angaben mit geringer Relevanz, 4 = Konflikt mit erheblicher Relevanz

## 4 Evidenzbasierte Abschnitte der Leitlinie

Seitens des HPV-Managementforums wurden im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie sechs Schlüsselfragen, aufbauend auf dem PICO-Schema, definiert, die evidenz- und konsensusbasiert beantwortet werden. Dabei wurden zu den in der initialen Leitlinie bestehenden vier Schlüsselfragen zwei neue Fragen mit aufgenommen. Alle sechs Schlüsselfragen sind in der Leitlinie deutlich gekennzeichnet. Des Weiteren findet sich im Kapitel „UAW/Sicherheit“ ein Abschnitt, der die Sicherheitsdaten der zur Beantwortung der Schlüsselfragen ausgewählten Studien aufführt.

## 4.1 Schlüsselfragen

### **Bereits bestehende Schlüsselfragen**

In der initialen Leitlinie wurden die folgenden 4 Schlüsselfragen evidenzbasiert beantwortet. Diese wurden in der bestehenden Leitlinie aktualisiert.

- Führt eine prophylaktische Impfung bei HPV 16- und 18-negativen Mädchen/Frauen mit der bivalenten/quadrivalenten Vaccine im Vergleich zur Kontrolle (Plazebo bzw. Hepatitis-A-Vakzine) zur Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs bzw. dessen HPV 16- und 18-positiven Vorstufen (CIN)?
- Führt eine prophylaktische Impfung bei HPV 16- und 18-negativen Mädchen/Frauen mit der bivalenten/quadrivalenten Vaccine im Vergleich zu Plazebo zur Verhinderung von Karzinomen der Vulva bzw. dessen HPV 16- und 18-positiven Vorstufen (VIN)?
- Führt eine prophylaktische Impfung bei HPV 16- und 18-negativen Mädchen/Frauen mit der bivalenten/quadrivalenten Vaccine im Vergleich zu Plazebo zur Verhinderung von Karzinomen der Vagina bzw. dessen HPV 16- und 18-positiven Vorstufen (VaIN)?
- Führt eine prophylaktische Impfung bei HPV 6- und 11-negativen Frauen mit der quadrivalenten Vaccine im Vergleich zu Plazebo zur Verhinderung von Genitalwarzen?

### **Neue Schlüsselfragen**

Zusätzlich zu den bestehenden Schlüsselfragen wurden zwei neue Fragen mit aufgenommen.

- Führt eine prophylaktische Impfung bei Mädchen/Frauen mit der bivalenten/quadrivalenten Vaccine im Vergleich zur Kontrolle (Plazebo bzw. Hepatitis-A-Vakzine) zur Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs bzw. dessen Vorstufen (CIN)?
- Führt eine prophylaktische Impfung bei HPV 6- und 11-negativen Jungen/Männern mit der bivalenten/quadrivalenten Vaccine im Vergleich zu Plazebo zur Verhinderung anogenitaler Läsionen (PIN, AIN, Analkarzinom, Genitalwarzen) bei Jungen/Männern?

## 4.2 Datenbasis/ Systematische Literaturrecherche

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen wurde eine aktualisierte systematische Literaturrecherche, aufbauend auf der Recherche der initialen Leitlinie, in den Datenbanken Medline, Medline in Process, Embase und Cochrane Library mit Stand 27.03.2012 durchgeführt. Ein exemplarischer Auszug findet sich im Anhang. 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 und vorher festgelegten Kriterien (Anhang). Die Abstracts wurden durch jeweils zwei Experten gesichtet (dEBM/HPV-MF). Im Falle einer Diskrepanz erfolgte eine Drittbewertung (dEBM). Insgesamt wurden 38 Artikel durch einen dritten Beurteiler bewertet. Nach Sichtung der Abstracts wurden weitere 518 Studien ausgeschlossen und 59 Studien im Volltext beschafft und hinsichtlich vorher festgelegter Kriterien bewertet (Anhang). Es wurden insgesamt 28 Studien in die Leitlinie aufgenommen und entsprechend ihrer methodischen Qualität begutachtet.

### **Besonderheit der eingeschlossenen Studien**

Die systematische Recherche zur Beantwortung der Schlüsselfragen ergab insgesamt 28 Publikationen. Allerdings ist bei der Bewertung dieser Publikationen zu berücksichtigen, dass es sich nicht immer um Studien an jeweils getrennten Studienpopulationen handelt. Mehrheitlich stellen die Studien eine Untersuchung an wenigen jeweils gleichen Gesamtpopulationen dar, welche einmalig geimpft (3 Einzeldosen) wurden und über mehrere Jahre auf die Studienendpunkte untersucht wurde. Dabei wurden zu diesen Populationen mehrere Publikationen zu unterschiedlichen Zeiträumen publiziert, z.B. als erste Interimanalyse und mehreren Nachfolgestudien. Des Weiteren beobachten einzelne Nachfolgestudien nur bestimmte Populationen, z.B. mononational, nach. Um in dieser Leitlinie eine Darstellung der Impfwirksamkeit über den zeitlichen Verlauf darzustellen, wurden nicht nur die Studien eingeschlossen, die die Endauswertung an einer bestimmten Studienpopulation durchführen sondern auch die zugehörigen Initial- bzw. Interimanalysen. Allerdings sind zusammengehörige Studien als solche im Leitlinientext klar gekennzeichnet, um den Eindruck zu vermeiden, dass es sich um jeweils einzelne Studien mit jeweils einzelner Vakzinierung an gesonderter Population handelt. Weiterhin werden Studien aufgeführt, die bestimmte, für die Beantwortung mancher Schlüsselfragen relevante Daten mehrerer Studien zusammenfassend analysieren oder Subpopulationen darstellen, die in anderen Studien an gleicher Population zum gleichen Auswertungszeitpunkt nicht dargestellt werden. Auch diese sind als solche im Text klar gekennzeichnet. Bei der Zuordnung der Evidenzgrade wurde beschlossen, dass die Studien an gleicher Gesamtpopulation wie eine erste zugehörige Interimanalyse, nur mit Daten zu einem späteren Zeitpunkt, den gleichen (hohen) Evidenzgrad A2 behalten, wenn ersichtlich wurde, dass die Verblindung beibehalten wurde und die Initialstudie hohen methodischen Anforderungen entsprach.

Eine weitere Besonderheit stellen die Endpunkte der eingeschlossenen Studien dar. In Bezug auf die Karzinome erfolgte in den eingeschlossenen Studien die Effektivitätsberechnung der Vakzine an Carcinomata in situ bzw. in einer Studie an persistierender HPV-DNA. Eine Stellungnahme zu diesen Endpunkten findet sich im Unterkapitel „Endpunkte der klinischen Studien“ des Kapitels 5.2.

## 4.3 Evidenzklassifizierung

### Evidenzgrad

Für jede einzelne eingeschlossene Studie zur Beantwortung der Schlüsselfragen wurde ein Evidenzgrad als Maß ihrer Qualität festgelegt. Der Evidenzgrad wurde wie folgt definiert:

- 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.

### Evidenzniveau

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

## 4.4 Integration der bewerteten Literatur in die Leitlinie

Die zur Beantwortung der Schlüsselfragen relevanten Daten der 28 eingeschlossenen Studien werden in Textform im Kapitel 5.2 (Impfempfehlungen und Evidenzgrundlage) aufgeführt. Im Kapitel Kapitels 6 (UAW/Sicherheit) werden in einem Textteil zusätzlich die Daten zur Nebenwirkungen, die in den eingeschlossenen Studien zur Effektivitätsbeurteilung aufgeführt werden, zusammengefasst. Einzelne relevante Daten der Studien wurden zur besseren Übersicht tabellarisch in Form von Evidenztabelle zusammengefasst.

## 5 Impfeempfehlungen

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 entsprechenden Empfehlungen sind deutlich markiert (siehe unten). Von Seiten des HPV-Managementforums wurde für die initiale Leitlinie beschlossen auf eine numerische oder graphische Gradierung der Therapieempfehlungen zu verzichten und die Stärke der Therapieempfehlung im Text zu verdeutlichen. Dieses wurde auch für die Aktualisierung übernommen. Folgende Konsensusstärken wurden vor der Konsensuskonferenz definiert:

Starker Konsens > 95% der Teilnehmer

Konsens > 75% - 95%

Mehrheitliche Zustimmung > 50% - 75%

Kein Konsens < 50% der Teilnehmer

<b>Grad der Empfehlung</b>	<b>Konsensuspflichtige Passagen</b>
	Die Leitliniengruppe hat besonders relevante Abschnitte der Leitlinie als konsensuspflichtige Passagen definiert und diese im Rahmen der Konsensuskonferenzen verabschiedet. Diese Abschnitte sind durch grau umrahmte Felder markiert

## 6 Nicht evidenzbasierte Aussagen

Die anderen, nicht-evidenzbasierten Hintergrundtexte der Leitlinie wurden entsprechend vorliegender Literatur ohne systematische Auswertung sowie unter Berücksichtigung der langjährigen persönlichen Erfahrungen der Experten beurteilt.

## 7 Patientenfragen

Die Leitlinie beinhaltet eine Liste von Patientenfragen, welche im Vorfeld der Erstellung der Leitlinie von den Mitgliedern des HPV-Managementforums gesammelt wurden. Die Beantwortung erfolgte durch die Kapitelautoren entsprechend vorliegender Literatur ohne systematische Auswertung sowie unter Berücksichtigung der langjährigen persönlichen Erfahrungen



## 8 Treffen

Es fanden zwei Treffen der Leitliniengruppe statt.

### Vortreffen (28.11.2011, Berlin)

Folgende Beschlüsse wurden auf diesem Treffen getroffen: Festlegung der Schlüsselfragen, Anpassung der Leitlinienmatrix, Zuordnung der Autoren zu den einzelnen Kapiteln, weitere Aufgabenverteilung an einzelne Mitglieder, organisatorisches.

### Konsensustreffen

Am 23.11.2012 fand das Konsensustreffen in Berlin statt. Im Rahmen der Konferenz wurden die Impfpfehlungen diskutiert und verabschiedet (siehe Abschnitt Impfpfehlungen). Das formale Konsensusfindungsverfahren wurde von Herrn PD Dr. med. Alexander Nast, der über eine entsprechende Qualifikation von der AWMF verfügt, moderiert. Die Konsensuskonferenz wurde in Form eines nominalen Gruppenprozesses durchgeführt. Zunächst erfolgte eine Darlegung der Evidenzlage aus Expertensicht mit anschließender Diskussion. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Gruppenmitglied kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung.

## 9 Begutachtung

### Interne Begutachtung

Nach Fertigstellung der Textentwürfe erfolgte eine erste interne Begutachtung seitens der gesamten Leitliniengruppe. Eine weitere interne Begutachtung erfolgte nach der Konsensuskonferenz und entsprechenden redaktionellen Überarbeitungen. Die einzelnen Textabschnitte wurden wie folgt den Experten zur Begutachtung zugeteilt (eine Begutachtung des Gesamttextes war bei Wunsch auch möglich):

**Tabelle 2: Verantwortlichkeiten der internen Begutachtung**

Präambel, Kapp. 1.1 bis 1.3 (Bedarfsanalyse und Bestandsanalyse, Ziele der Leitlinie, Hinweise zur Anwendung der Leitlinie)	Schneider Grundhewer
Kap. 2 (Hintergrund)	Gissmann Hillemanns Münstedt
Kap. 3.1 bis 3.3 (CIN, ICC, VAIN, VIN)	Grundhewer Freitag Gebhardt
Kap. 3.4 bis 3.7 (PIN, AIN, Genitalwarzen, Extragenitale HPV-Läsionen)	Smola Dindo Brockmeyer
Kap. 4 (Einfluss der Impfung [Primärprävention] auf die Krebsfrüherkennung [Sekundärprävention])	Kaufmann Becker

Kap. 5.1 bis 5.1.5 (Impfsoffe/Impfanbieter, Wirkmechanismus, Dosierung und Impfzeitpunkte /Impfschutzdauer, Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen, Kosten einschließlich gesundheitsökonomischer Aspekte HPV-assoziiertes Krankheitsbilder, Bisherige Umsetzung der HPV-Impfempfehlung, HPV-Impfstoffverordnungen in Deutschland seit November 2009)	Pfister Klug Selka
Kap. 5.2 (Impfempfehlungen und Evidenzgrundlage)	von Knebel-Döberitz Wutzler
Kap. 5.3 bis 5.5 (Primärprävention CIN/Vulva-Dysplasien und Genitalwarzen, Primärprävention PIN/AIN und Analkarzinom, Primärprävention anderer HPV-assoziiertes Läsionen)	Schneede Horn Singer
Kap. 6 (UAW/Sicherheit)	Petry Ikenberg Esser Röllinghof
Kap. 7 (Fragen)	Gross Klußmann Jessen

Die Anmerkungen im Rahmen der internen Begutachtung wurden den jeweiligen Kapitelautoren zugesandt. Diese entschieden über die Relevanz der Kommentare und waren für die Bearbeitung verantwortlich.

### **Externe Begutachtung**

Nach der zweiten internen Begutachtung wurde der Leitlinientext den vorgeschlagenen externen Begutachtern und den teilnehmenden Fachgesellschaften vorgelegt. In der Zeit vom 08.03.2013 bis 05.04.2013 stand die Leitlinie zur Kommentierung zur Verfügung. Die offene Begutachtung wurde online über den Anbieter crocodoc™ (<http://crocodoc.com/>) ermöglicht. Ein pdf Dokument mit sämtlichen Kommentaren aus der externen Begutachtung kann im Leitliniensekretariat angefordert werden.

Die redaktionellen Kommentare wurden seitens der dEBM umgesetzt, alle inhaltlichen Kommentare wurden an die entsprechenden Autoren weitergeleitet und bearbeitet. Ein Teil der Kommentare hatte aus Sicht der Autoren keine Änderungen am Leitlinientext zur Folge.

Als Ergebnis und ausdrücklichen Wunsch aus der externen Begutachtung durch die Fachgesellschaften kam es zu einer erneuten Abstimmung (nach dem Delphi Verfahren) einzelner nicht evidenzbasierter Impfempfehlungen. Hierbei entschied sich die Mehrheit der Experten für eine Beibehaltung der bisherigen Empfehlungen. Als Konsequenz wurden einige Empfehlungen von 2, bzw. 3 Fachgesellschaften nicht mitgetragen. Ein entsprechender Hinweis ist im Leitlinientext eingefügt.

## **10 Pilotphase**

Da es sich um ein Update einer Leitlinie handelt, kann die Originalpublikation und die darauf folgende Anwendungszeit als Pilotphase betrachtet werden.

## 11 Übernahme der Leitlinie durch die beteiligten Fachgesellschaften

Eine Übernahme der Leitlinie durch die beteiligten Fachgesellschaften in deren Leitlinienkataloge wird angestrebt.

## 12 Finanzierung

Die Finanzierung der Leitlinie erfolgt über die Überschüsse aus Teilnehmergebühren der HPV-Kurse, die vom HPV-Managementforum (HPV-MF) der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG, Sektion Antivirale Chemotherapie) in den Jahren 2010 und 2011 organisiert und durchgeführt worden sind (7.500 EUR in 2010 und 4.553 EUR in 2011).

Über eine großzügige Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. A. Schneider (Direktor der Universitätsfrauenklinik, Charité Berlin) in Höhe von 5.000,00 EUR (Teil des Erlöses aus dem Internationalen Papillomvirus-Kongress der im September 2011 in Berlin durchgeführt worden ist), über indirektes Sponsoring / Eigenmittel der PEG in Höhe von 22.000,00 EUR. Eine inhaltliche Beeinflussung fand nicht statt.

## 13 Aktualisierung der Leitlinie

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie ist für 5 Jahre festgelegt. Ergeben sich im Vorfeld dennoch bereits wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Empfehlungen dieser Leitlinie widerlegen oder überflüssig machen, wird eine entsprechende Anpassung durch die Autoren vorgenommen. Die Koordination erfolgt durch das HPV-MF.

## Anhänge

### Anhang 1: Exemplarische Suchstrategie

Set	Search Statement
1.	Randomized Controlled Trial/
2.	Random Allocation/
3.	Double-Blind Method/
4.	Single-Blind Method/
5.	Controlled Clinical Trial/
6.	exp Clinical Trial/
7.	(clin* adj3 trial*).ti. or (clin* adj3 trial*).ab.
8.	((singl* or doubl* or treb* or trip*) adj3 (blind* or mask*)).ti. or ((singl* or doubl* or treb* or trip*) adj3 (blind* or mask*)).ab.
9.	Placebos/
10.	placebo*.ti. or placebo*.ab.
11.	random*.ti. or random*.ab.
12.	Research Design/
13.	exp Evaluation Studies/
14.	exp Follow-Up Studies/
15.	exp Prospective Studies/
16.	(control* or prospectiv* or volunteer*).ti. or (control* or prospectiv* or volunteer*).ab.
17.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18.	Meta-Analysis/
19.	Meta-Analys*.ti. or Meta-Analys*.ab.
20.	18 or 19
21.	exp Review/
22.	exp Neoplasms/
23.	exp Carcinoma/
24.	cancer*.ti.
25.	carcinom*.ti.
26.	karzinom*.ti.
27.	krebs*.ti.
28.	neoplasm*.ti.
29.	exp Neoplasms, Squamous Cell/
30.	exp Papilloma/
31.	exp Precancerous Conditions/
32.	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33.	exp Cervix Uteri/
34.	zervix*.ti.
35.	cervix*.ti.
36.	cervical*.ti.

37.	zervikal*.ti.
38.	33 or 34 or 35 or 36 or 37
39.	32 and 38
40.	exp Uterine Cervical Neoplasms/
41.	exp Cervical Intraepithelial Neoplasia/
42.	CIN.ti.
43.	exp Uterine Cervical Dysplasia/
44.	VIN.ti.
45.	exp Vulvar Neoplasms/
46.	exp Carcinoma in situ/
47.	PIN.ti.
48.	exp Penile Neoplasms/
49.	VAIN.ti.
50.	exp Vaginal Neoplasms/
51.	AIN.ti.
52.	exp Anus Neoplasms/
53.	40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52
54.	exp Condylomata Acuminata/
55.	condylomat* acuminat*.ti.
56.	54 or 55
57.	exp Papillomavirus Infections/
58.	exp Papillomaviridae/
59.	HPV*.ti.
60.	human* papilloma* virus*.ti.
61.	57 or 58 or 59 or 60
62.	exp Papillomavirus Vaccines/
63.	exp Vaccination/
64.	exp Cancer Vaccines/
65.	vakzin*.ti.
66.	vaccin*.ti.
67.	exp Viral Vaccines/
68.	exp Immunization/
69.	virus like particle*.ti.
70.	VLP*.ti.
71.	cervarix*.ti.
72.	gardasil*.ti.
73.	62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72
74.	39 or 53 or 56
75.	61 and 73 and 74
76.	limit 75 to humans
77.	76 and (20 or 21)

78.	76 and 17
79.	77 or 78

## Anhang 2: Literaturbeurteilungsformular - Ein/Ausschlusskriterien

### A Ein/Ausschlusskriterien:

*N.B. Dies ist ein Screening auf Relevanz der Artikel. Wenn der Artikel nicht eingeschlossen wird, werden auch nicht Qualität und Ergebnisse beurteilt. Grau markierte Felder bedeuten Ausschluss (Ausnahme: Punkt 3, falls Punkt 4 erfüllt ist). Falls der Artikel nicht ausgeschlossen wird, erfolgt die Bewertung des Volltextes*

1. Art der Studie: prospektive Studie? ja  nein
2. Handelt es sich um eine Studie am Menschen? ja  nein
3. Ist ein eindeutiger Surrogatparameter oder ein klinischer Endpunkt angegeben (z.B. CIN, VIN, VaIN, PIN, AIN, entsprechende Karzinome oder Genitalwarzen)? ja  nein

*N.B. Eine Studie ohne eindeutigen Surrogatparameter oder einen klinischen Endpunkt kann trotzdem eingeschlossen werden, wenn Angaben zu Sicherheitsendpunkte in dieser Studie mit aufgeführt werden (siehe Punkt 4).*

4. Führt eine bei Punkt 3. ausgeschlossene Studie relevante Sicherheitsendpunkte mit auf? ja  nein
5. Wurde bei der Studie ein prophylaktischer HPV-Impfstoff verwendet? ja  nein
6. Hat die Studie einen Mindestbeobachtungszeitraum von 12 Monaten? ja  nein
7. themenfremd ja  nein
8. keine Originalstudie ja  nein
9. review, HTA-Bericht ja  nein