

S3 – Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien

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, Strepelstraße 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 Tumorimmunologie, 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
ATP	According-To-Protocol
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia, zervikale intraepitheliale Neoplasie
dEBM	Division of Evidence Based Medicine
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DSTIG	Deutsche STI-Gesellschaft (STI: Sexually Transmitted Infections)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EAU	European Association of Urology, Europäische Gesellschaft für Urologie
EV	Epidermodysplasia Verruciformis
FDA	Food and Drug Administration (behördliche Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA)
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
HC2-Test	Hybrid-Capture 2-Test
HPV	Humane Papillomviren
HR	Highrisk (Hochrisiko-HPV)
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion, hochgradige intraepitheliale Läsion
ICC	Invasive Cervix Carcinoma (invasives Zervixkarzinom)
ITT	Intention-To-Treat
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion, low-grade intraepitheliale Läsion
L1	Late Protein 1
MSM	Men Having Sex with Men
MITT	Modified Intention-to-treat
NTH	negative to 14 HPV types
Pap-Abstrich	Papanicolaou-Abstrich
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIN	Penile Intraepitheliale Neoplasie
SIU	Société Internationale d'Urologie, Internationale Gesellschaft für Urologie
STD	Sexually Transmitted Disease, sexuell übertragene Krankheit

STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
TVC	Total Vaccinated Cohort
TVC-E	Total Vaccinated Cohort for Efficacy
USP	Unrestricted Susceptible Population
VaIN	Vaginale Intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
VLP	Virus-Like Particles

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	- 6 -
1.1	Bedarfsanalyse + Bestandsanalyse	- 6 -
1.2	Ziele der Leitlinie	- 8 -
1.3	Hinweise zur Anwendung der Leitlinie.....	- 9 -
1.4	Methodik.....	- 9 -
2	Hintergrund.....	- 13 -
2.1	Zulassung der Impfstoffe.....	- 13 -
2.2	Virologie	- 14 -
2.3	Epidemiologie der anogenitalen HPV-Infektion	- 15 -
2.4	Pathogenese	- 16 -
2.5	HPV-Testung vor Impfung.....	- 17 -
3	Durch eine HPV-Impfung vermeidbare Krankheiten.....	- 19 -
3.1	CIN, ICC.....	- 19 -
3.2	VAIN.....	- 20 -
3.3	VIN	- 22 -
3.4	PIN	- 23 -
3.5	AIN	- 25 -
3.6	Genitalwarzen	- 26 -
3.7	Extragenitale HPV-Läsionen	- 28 -
4	Einfluss der Impfung (Primärprävention) auf die Krebsfrüherkennung (Sekundärprävention).....	- 31 -
5	Primärprävention	- 34 -
5.1	Impfstoffe/Impfanbieter.....	- 34 -
5.1.1	Wirkmechanismus.....	- 35 -
5.1.2	Dosierung und Impfzeitpunkte /Impfschutzdauer	- 35 -
5.1.3	Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen	- 36 -
5.1.4	Kosten einschließlich gesundheitsökonomischer Aspekte HPV- assoziierter Krankheitsbilder	- 36 -
5.1.5	Bisherige Umsetzung der HPV-Impfempfehlung.....	- 38 -
5.2	Impfempfehlungen und Evidenzgrundlage	- 38 -
5.2.1	Empfehlungen zu Mädchen/Frauen	- 38 -
5.2.2	Empfehlungen zu Männern/ männliche Jugendliche.....	- 39 -
5.2.3	Empfehlungen zur Krebsfrüherkennung.....	- 40 -
5.3	Evidenzgrundlage zur Beantwortung der Schlüsselfragen	- 40 -
5.4	Primärprävention von CIN, Vulva-Dysplasien und Genitalwarzen.....	- 49 -
5.5	Primärprävention von PIN, AIN und Analkarzinom.....	- 52 -
5.6	Primärprävention anderer HPV-assoziierter Läsionen	- 53 -
6	UAW/Sicherheit	- 53 -
7	Fragen.....	- 63 -
7.1	Patientenfragen	- 63 -
7.2	Fragen aus der Praxis	- 68 -
7.3	Fragestellungen für Forschungsprojekte	- 70 -
8	Literatur	- 81 -
	Anlagen	

Präambel

(Gross)

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.

1 Einführung

1.1 Bedarfsanalyse + Bestandsanalyse

(Gissmann, Gross)

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 mit anderen Karzinomen und ihren Vorstufen assoziiert. Dies gilt für einen Teil der Vulva-, Vaginal-, Penis- und Analkarzinome sowie Tonsillen-, Kehlkopfkrebs und bestimmte Formen von Hautkrebs.

Mit anogenitalen humanen Papillomviren (HPV) assoziierte maligne Tumoren sind durch eine hohe Morbidität und Mortalität gekennzeichnet. Beispielsweise erkranken weltweit jährlich 530.000 Frauen, in Deutschland 4.800 Frauen an Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) (1, 2). Laut Erhebungen des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2004 in Deutschland 1660 Todesfälle in Folge eines Zervixkarzinoms angenommen. Die Zahl der jährlichen Todesfälle in Europa, die auf diesen malignen Tumor zurück zu führen sind, beträgt 15.000, weltweit etwa 275.000.

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. Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass die Häufigkeit weiter steigt. Das Risiko, an Genitalwarzen bis zum 27. Lebensjahr zu erkranken, lag in einer Studie in Deutschland bei 4,7% (4).

Condylomata acuminata führen oft zu Ängsten und psychosozialen Komplikationen sowie zu Partnerproblemen und damit zur erheblichen Einschränkung der

Lebensqualität (5). 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. Mit der Implementierung der prophylaktischen HPV-Vakzinierung in Deutschland wird angestrebt, die Morbidität und die Mortalität, aber auch mittelfristig die im Rahmen der zytologischen Krebsprävention, weiteren Diagnostik und Therapie anfallenden hohen Kosten zu reduzieren. Durch die Vakzinierung kann zudem verhindert werden, dass Patienten, die an Condylomata acuminata und/oder anogenitalen HPV-assoziierten Krebsvorstufen leiden, eine langwierige Behandlung benötigen.

Die HPV-Impfquote in Deutschland liegt im Vergleich zu anderen Ländern wie Australien und Großbritannien mit 39 % sehr niedrig (Dez. 2011).

In Australien nahmen unter der HPV-Impfung bei 12 – 19jährigen Mädchen und jungen Frauen seit Juli 2007 in bestimmten STD-Zentren wie dem Melbourne Sexual Health Centre die Zahlen der an Condylomata acuminata erkrankten Frauen unter 21 Jahre um fast 90 % ab.

Auch bei Partnern der geimpften Frauen zeigte sich eine sinkende Zahl neu diagnostizierter Genitalwarzen. Bei nichtgeimpften Frauen und heterosexuellen Männern über 29 Jahren sowie Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Erste Hinweise aus Australien deuten auf eine Abnahme HR-HPV-assoziiertes hochgradiger Zervixdysplasien (CIN II, CIN III) 3 Jahre nach Beginn des bevölkerungsweiten HPV-Impfprogrammes hin (6).

In Deutschland ist laut neuesten Berechnungen von Mikolajczyk und Kollegen (2012) eine Abnahme der Inzidenz anogenitaler Warzen bei 15 – 19jährigen Frauen von 316/100 000 (2007) auf 242/100 000 (2008) zu beobachten (7). Dies entspricht einem Rückgang von 23 % nach der Impfung.

Mit Ergebnissen aus aktuellen Studien ist ein neuer Fokus der HPV-Impfung bei Jungen und Männern hinzugekommen. Besonderes Augenmerk wird somit in der überarbeiteten Fassung der Leitlinie auf die Prävention des Analkarzinoms und der Vorstufen (Anale Intraepitheliale Neoplasien, AIN) bei beiden Geschlechtern gelegt. Außerdem wird im Gegensatz zur ersten Fassung der Leitlinie die Prophylaxe von Condylomata acuminata bei Jungen und Männern als besonders bedeutsames Feld in der Leitlinie bearbeitet (8).

Die überarbeitete S3-Leitlinie zur „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ 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 von folgenden HPV-Leitlinien klar abgegrenzt:

- 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 (Upgrading zur S2-Leitlinie geplant)
- S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und HPV-assoziiertes präinvasiver Läsionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe“

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.

1.2 Ziele der Leitlinie

(Petry)

Diese Leitlinie richtet sich an Ärzte aller medizinischer Fachrichtungen in Klinik und Praxis, die an der Impfung zur Prophylaxe HPV-induzierter Neoplasien und Genitalwarzen beteiligt sind. Darüber hinaus soll sie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen. Eine Aktualisierung der für Patienten bearbeiteten Version der Leitlinie ist geplant.

Für die HPV-Impfung liegt eine Empfehlung der Ständigen Impfkommision 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 (siehe Volltextversion im Anhang). Die vorliegende Leitlinie steht nicht im Widerspruch zu dieser Empfehlung, sondern stellt eine umfassende Ergänzung dar, die Hilfestellungen bei der Einführung einer völlig neuartigen Impfstrategie in ein bestehendes, sehr komplexes Präventionsprogramm geben soll. Das in Deutschland seit Jahrzehnten bestehende Früherkennungskonzept zur rechtzeitigen Erkennung von Krebsvorstufen der Cervix uteri mit jährlichem Pap-Abstrich bietet bereits jetzt für Teilnehmerinnen einen signifikanten Schutz vor der Erkrankung am Zervixkarzinom. Die Leitlinie soll eine optimale Einfügung der HPV-Impfungen in ein neues Gesamtkonzept zur Prävention HPV-induzierter Tumoren ermöglichen. Dies umfasst sinnvolle Änderungen des Ablaufs der Früherkennungsuntersuchung bei geimpften Frauen ebenso wie den möglichen Einsatz der Impfung bei älteren Risikopatientinnen. Relevante Punkte, die von der Impfung berührt werden, zu denen die STIKO-Empfehlung aber keine Aussage macht, sind zum Beispiel die optimale Organisation der Vorsorge bei geimpften Personen, der Stellenwert der Impfung nach Therapie von Neoplasien und der Wert der HPV-Testung vor oder nach Impfung. Die Indikation zur Impfung bei Frauen außerhalb der empfohlenen Altersgruppe stellt die STIKO in die Verantwortung des betreuenden Arztes. Auch in diesem Punkt sollen Leitlinie und die geplante Patientenleitlinie allen Verantwortlichen und Betroffenen Orientierung und Sicherheit geben. Aber auch außerhalb des Bereichs der Krebsfrüherkennung deckt die STIKO-Empfehlung wesentliche Aspekte der HPV-Impfung nicht ab, so z. B. die Auswirkung auf die Erkrankung an Kondylomen, extragenitale Krankheitsbilder und die Impfung von Männern.

Ein weiteres Ziel der Leitlinie ist es, die Erforschung HPV-assoziiierter Erkrankungen zu optimieren, indem besonders dringliche Fragestellungen interdisziplinär definiert und geeignete Forschungsprojekte zur Erlangung ausreichender Evidenz vorgeschlagen werden.

Diese Leitlinie wird angesichts der rasant wachsenden Erkenntnisse und Fortschritte im Bereich der HPV-Vakzinierung in kurzen Intervallen aktualisiert werden, um stets allen Disziplinen auf den aktuellen Daten basierte Entscheidungshilfen zu bieten. Dies gilt ganz besonders für die patientenspezifischen Empfehlungen. Ein besonderer Schwerpunkt ist daher auch die Aufnahme von Patientenfragen in die Leitlinie.

1.3 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie

(dEBM)

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit bzw. der Erhaltung des Leseflusses wird in dem vorliegenden Text hinsichtlich der Bezeichnung für Personen oder Personengruppen nur die männliche Form verwendet.

Bei der Darstellung der Impfinterventionen wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für die Impfung von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Bestandteilen der Impfung, der Ausschluss von Gegenanzeigen u.a., wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern werden als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebene Empfehlung für Impfzeitpunkte oder die Angabe von Gegenanzeigen u. a. in der Leitlinie vollständig und aktuell sind. Jede Anwendung der Impfung erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag bitten jeden Benutzer, eventuell auffallende Ungenauigkeiten den Autoren bzw. dem Verlag mitzuteilen.

Sollten die Empfehlungen oder Teile der Empfehlungen dieser Leitlinie bezüglich der Vakzinierung von den öffentlichen Empfehlungen der Bundesländer - basierend auf Empfehlungen der ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) - abweichen, ist auf Folgendes hinzuweisen: Bei nicht konformer Anwendung der Vakzinierung mit den öffentlichen Empfehlungen kann, trotz evidenzbasierter Grundlage der Empfehlung, die Übernahme der Kosten der Impfung von den Krankenkassen verweigert werden. Darüber hinaus kann bei eventuell eintretenden Impfschäden der Versorgungsanspruch des Patienten nach dem Bundesversorgungsgesetz entfallen.

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Die Erkenntnisse über die Impfung nehmen beständig zu. Bei der Erstellung der Leitlinie wurde größte Sorgfalt darauf verwandt, dass die Angaben dem aktuellen Wissenstand bei Fertigstellung der Leitlinie entsprechen. Der Benutzer wird dazu aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Publikation der Leitlinie ständig selbst zu informieren.

1.4 Methodik

(dEBM)

Bei der Vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung der 2007 publizierten ersten Version der S3-Leitlinie zur Impfprävention anogenitaler Neoplasien. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik der Leitlinienerstellung ist im Methodenreport zur Leitlinie zu finden (siehe www.awmf.org).

Zusammensetzung der Gruppe

Die Kernleitliniengruppe (HPV-Managementforum), welche die Aktualisierung dieser S3-Leitlinie erarbeitet hat, ist eine Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Sie ist eine multidisziplinäre Expertengruppe, deren Mitglieder von unterschiedlichen Fachgesellschaften benannt wurden. Beteiligt war das HPV-Managementforum bei der Auswahl der Schlüsselfragen, beim Schreiben der Hintergrundtexte, beim Erarbeiten der konsensuspflichtigen Empfehlungen und an der internen Begutachtung. Zusätzlich war an der Aktualisierung der Leitlinie eine erweiterte multidisziplinäre Expertengruppe mit Vertretern mehrerer relevanter medizinischer Fachgesellschaften beteiligt. Diese nahmen an der Konsensuskonferenz und der internen Begutachtung teil. Einige Experten dieser Gruppe waren zusätzlich am Schreiben der Hintergrundtexte beteiligt. Sowohl die Mitglieder des HPV-Managementforums als auch die Mitglieder der erweiterten Expertengruppe waren hinsichtlich der Abstimmung der konsensuspflichtigen Empfehlungen berechtigt. Folgende Experten waren an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt:

Mitglieder des HPV-Managementforums:

Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann* (Deutsche STI-Gesellschaft e.V.), Prof. Dr. med. Gerd Gross (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STI-Gesellschaft e.V., Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.), Prof. Dr. med. Peter Hillemanns (Deutsche Krebsgesellschaft, AGO), PD Dr. med. Hans Ikenberg (Deutsche STI-Gesellschaft e.V.), PD Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann (Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.), Prof. Dr. med. Magnus von Knebel Doeberitz (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg), Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche STI-Gesellschaft e.V.), Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Herbert Pfister (Gesellschaft für Virologie), Prof. Dr. med. Peter Schneede (Deutsche Gesellschaft für Urologie), Prof. Dr. med. Achim Schneider (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe), Prof. Dr. med. Sigrun Smola (Gesellschaft für Virologie)

Mitglieder der erweiterten Expertengruppe:

Prof. Dr. med. Nikolaus Becker (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie), Prof. Dr. med. N.H. Brockmeyer (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STI-Gesellschaft e.V.), PD Dr. med. Daniel Dindo* (Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie), Dr. med. Stefan Esser* (Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.), Dipl. med. Ulrich Freitag (Berufsverband der Frauenärzte), Marion Gebhardt (Frauenselbsthilfe nach Krebs-BV e.V.), Dr. med. Herbert Grundhewer (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte BVKJ), Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn* (Deutsche Gesellschaft für Pathologie), Dr. med. Heiko Jessen (Deutsche AIDS-Gesellschaft), Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Stefanie Klug (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.), Prof. Dr. med. Jens P. Klußmann (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie e.V.), Prof. Dr. Karsten Münstedt* (Deutsche Krebsgesellschaft, PRIO), Ulf Röllinghof (VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V.), Enzia Selka (VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V.), Prof. Dr. Susanne Singer* (Deutsche Krebsgesellschaft,

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

Das Projekt wird durch Herrn Prof. Dr. med. Gerd Gross geleitet. Die methodische Koordination wurde von der Division of Evidence Based Medicine (dEBM) unter Leitung von Herrn PD Dr. med. Alexander Nast übernommen. Die Projektkoordination lag bei Herrn Dr. med. Delano Pathirana. Der formale Konsensusprozess wurde durch Herrn PD Dr. med. Alexander Nast moderiert.

Evidenzbasierte Aussagen

Seitens des HPV-Managementforums wurden im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie sechs Schlüsselfragen definiert, die evidenzbasiert 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.

Datenbasis

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 dienen zur Beantwortung der Schlüsselfragen und als Grundlagen für einen Teil des Kapitels „UAW/Sicherheit“. Einzelne relevante Daten dieser Studien wurden zur besseren Übersicht tabellarisch zusammengefasst.

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

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

Nicht evidenzbasierte Aussagen

Die anderen Aspekte der Leitlinie wurden entsprechend vorliegender Literatur ohne systematische Auswertung sowie unter Berücksichtigung der langjährigen persönlichen Erfahrungen der Experten beurteilt.

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 anhand aktueller Literatur unter Berücksichtigung des Expertenwissens.

Empfehlungen

Aufbauend auf den Daten zu den Schlüsselfragen wurden evidenzbasierte und nichtevidenzbasierte Empfehlungen im formellen Konsensusverfahren im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses diskutiert und beschlossen. Alle im Rahmen der Konsensuskonferenz konsentierten Empfehlungen sind graphisch durch einen grauen Kasten hervorgehoben. Die Konsensstärke (starker Konsens (>95%), Konsens (>75%) bzw. mehrheitliche Zustimmung (>50%) wurde entsprechend dargestellt (siehe Beispiel unten). Empfehlungen, die die üblichen Vorgehensweise der Expertengruppe widerspiegeln, ohne dass diese auf ausreichende wissenschaftlichen Studien gestützt werden konnten, über deren Nutzen aber innerhalb der Konsensusgruppe eine Übereinkunft erzielt werden konnte, sind als Klinischer Konsensuspunkt (KKP, synonym: Good Clinical Practice GCP) gekennzeichnet. Die entsprechenden Empfehlungen sind entsprechend als Klinischer Konsensus Punkt (KKP) dargestellt (siehe unten).

	Konsensuspflichtige Passagen
Konsensstärke	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

Externe Begutachtung

Die erste Fassung der Leitlinie wurde vier externen Gutachtern vorgelegt. Die aktualisierte Version wurde erneut 4 Experten zur externen Begutachtung vorgelegt. Die Ergänzungen und Verbesserungsvorschläge wurden diskutiert und bei Zustimmung in die Leitlinie eingearbeitet. Des Weiteren wurde die Leitlinie allen beteiligten Fachgesellschaften zur Begutachtung vorgelegt.

Finanzierung

Siehe Präambel. Eine inhaltliche Beeinflussung durch den Sponsor fand nicht statt.

2 Hintergrund

2.1 Zulassung der Impfstoffe

Die European Medicines Agency hat europaweit zwei HPV Impfstoffe zur Prävention von Infektionen mit im Impfstoff enthaltenen HPV Typen zugelassen. Für Gardasil besteht die Zulassung für die Impfung von Mädchen und Jungen ab einem Alter von 9 Jahren ohne obere Altersbegrenzung. Cervarix wurde für Mädchen ab einem Alter von 9 Jahren ohne obere Altersbegrenzung zugelassen. Für die Anwendung der Impfung in Deutschland hat die ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut

(STIKO) eine Empfehlung ausgesprochen (9). In ihrem Epidemiologischen Bulletin Nr. 12 vom 23. März 2007 empfiehlt die STIKO eine generelle Impfung aller Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren gegen HPV 16 und 18. Primäres Impfziel ist die Reduktion der Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs und seine Vorstufen. Die Impfung mit 3 Impfdosen sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein.

2.2 Virologie

(Pfister, Smola)

Nach dem initialen Nachweis von DNA-Sequenzen von humanen Papillomviren (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. Heute sind mindestens 15 verschiedene sogenannte Niedrigrisiko HPV-Typen (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 74, 81, 83) als Verursacher von Genitalwarzen bzw. niedriggradigen Dysplasien beschrieben. Die Rolle von 12 Hochrisiko HPV-Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) bei der Entstehung von hochgradigen Dysplasien bzw. Gebärmutterhalskrebs gilt als gesichert, für 13 Weitere (HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, 97) wird eine Beteiligung vermutet aufgrund begrenzter epidemiologischer Evidenz bzw. phylogenetischer Verwandtschaft mit anerkannten oder vermuteten Hochrisiko HPV-Typen (10).

Papillomviren (PV) sind kleine DNA-Viren, deren etwa 8000 Basenpaare großes Genom in einem ikosaedrischen, etwa 55nm großen Kapsid verpackt ist. Das Kapsid besteht aus nur zwei viralen Proteinen, L1 (late protein 1) und L2. Das L1 bestimmt den Kapsidaufbau und ist maßgeblich für die Immunogenität der verschiedenen HPV-Typen verantwortlich. Jeweils fünf L1 Proteine bilden ein Kapsomer, von denen 72 ein Kapsid aufbauen.

Humane Papillomviren infizieren ausschließlich das Plattenepithel der Haut oder der Schleimhäute. Neben dem Menschen sind auch bei vielen anderen Säugetieren und einigen Vogelarten Papillomviren gefunden worden. Das klinische und histopathologische Erscheinungsbild der durch PV hervorgerufenen Veränderungen ist sehr unterschiedlich und reicht von unscheinbaren flachen Warzen über Kondylome bis zu plattenepithelialen Krebsvorstufen (sogenannten „intraepithelialen Neoplasien“) oder gar invasiven Karzinomen. Mit Ausnahme der hochgradigen Krebsvorstufen und Karzinome findet in diesen Läsionen die Virusvermehrung statt und es sind virale Partikel in den oberen Lagen des Epithels nachweisbar. Bisher gibt es kein effizientes experimentelles System, in dem natürliche HPV gezüchtet werden können.

HPV werden durch direkten Kontakt übertragen. Da sie aber resistent gegen Austrocknung sind, könnten auch Schmierinfektionen über kontaminierte Oberflächen vorkommen. 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 (11).

In etwa 40% der Fälle können die Infektionen jedoch über mehr als 6 Monate persistieren und ggf. zu hochgradigen intraepithelialen Neoplasien progredieren (12). Die Mehrheit der cervikalen intraepithelialen Neoplasien entsteht im sog. "squamous columnar junction epithelium" an der Transformationszone der Zervix uteri. Analog

entstehen auch Läsionen im Anus in erster Linie an der Linea dentata, also dem Übergang des Zylinderepithels der Darmschleimhaut in das Plattenepithel des Analkanals. Dies deutet darauf hin, dass Epithelzellen in der Grenzregion zwischen Zylinderepithel und Plattenepithel besonders leicht durch eine Hochrisiko-HPV-Infektion onkogen transformierbar sind.

Da eine Hochrisiko-HPV Infektion kausal für die Entstehung von Zervixkarzinomen ist (8), 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.

2.3 Epidemiologie der anogenitalen HPV-Infektion

(Jessen, Petry, Pfister, Smola)

Weltweit wird die HPV-Prävalenz bei Frauen in der Vorimpfära auf 2-35%, in Europa auf 9-21% (13) geschätzt. Bei sexuell aktiven Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist sie am höchsten. In Deutschland hat eine Umfrage ergeben, dass 14-jährige bereits zu 11% erste sexuelle Kontakte hatten (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung). Eine sehr hohe HPV-Prävalenz findet sich dementsprechend bei Frauen unter 25 Jahren. Eine Studie zu 18- bis 25-Jährigen in den USA wies bei 20% der Frauen Hochrisiko-Typen nach, wobei es sich bei 7,8% um HPV 16 oder 18 handelte. Die Niedrigrisiko-Typen HPV 6 und 11 wurden dagegen in der gleichen Kohorte nur bei 2,2% detektiert (14). Aktuelle Untersuchungen zu 26-jährigen Frauen in Deutschland erbrachten ähnliche Ergebnisse: Hochrisiko-HPV bei 23%, HPV 16 oder 18 bei 9,7%, Niedrigrisiko-HPV-Typen bei 8,5% und HPV 6 oder 11 bei 2,5% (15). Bei 30-39-jährigen Frauen war die Prävalenz bereits deutlich niedriger mit 6,2% für alle Hochrisiko-HPV und 2,6% für HPV 16 oder 18 sowie 1,7% für Niedrigrisiko-Typen (16). Die kumulative Inzidenz der HPV-Infektion bei 15 bis 19 Jahre alten Frauen lag in England und den USA über eine 3-Jahresperiode bei über 40% (17). Eine Ko-Infektion oder sequentielle Infektion mit multiplen, auch eng verwandten HPV-Typen ist möglich. Das Risiko für genitale HPV-Infektionen steigt mit zunehmender Zahl der Sexualpartner und mit zunehmender Zahl der Sexualpartner des Partners. Insbesondere Partnerinnen HPV-positiver Männer haben ein erhöhtes Risiko, am Zervixkarzinom zu erkranken (OR 4,9; 95% CI 1,9-12,6) (18).

Bei etwa 67% amerikanischer College-Studentinnen mit inzidenter HPV 16-Infektion kam es innerhalb von 16 Monaten zu einer Serokonversion (19). Fasst man Studien auf der Basis des HPV-DNA-Nachweises und der Serologie zusammen, so infizierte sich mehr als die Hälfte aller sexuell aktiven Frauen in ihrem Leben mit einem oder mehreren genitalen HPV-Typen (17).

Wie im Kapitel HPV-Testung vor Impfung dargestellt, stehen standardisierte serologische Nachweisverfahren allerdings bisher nicht zu Verfügung, so dass entsprechende Daten vorsichtig interpretiert werden sollten.

Mit zunehmendem Alter sinkt die HPV-Prävalenz. In mehreren deutschen Studien lag die Prävalenz für Hochrisiko-HPV bei Frauen nach dem 35. Lebensjahr bei 4-6% (16, 20, 21). HPV 16 ist der häufigste Hochrisiko-HPV-Typ und konnte bei 26,8% aller Hochrisiko-HPV-positiven Frauen nachgewiesen werden, gefolgt von HPV 31 (10,9%). HPV 18 fand sich in der gleichen Untersuchung nur bei 7,7% (16). Die meisten HPV-Infektionen verlaufen transient über circa 4-20 Monate, wobei Hochrisiko-Viren und hier wiederum insbesondere solche, die mit HPV 16 verwandt sind, deutlich länger zu persistieren scheinen als Niedrigrisiko-Viren (22, 23). In einigen Studien wurde ein zweiter Gipfel der HPV-Prävalenz um die oder nach der

Menopause dokumentiert, der wahlweise als mögliche Reaktivierung der Infektion aus einem latenten Stadium, als neue Infektion infolge Partnerwechsel, oder als Geburtskohorteneffekt erklärt wird (23).

Bei Männern variiert die HPV-Prävalenz stark zwischen einzelnen Gruppen, Studien und Ländern. Sie betrug in verschiedenen Studien zwischen 1,3% und 65%. Für Hochrisiko-Typen lag sie zwischen 1,3% und 34,8% mit HPV 16 als häufigstem Typ, für Niedrigrisiko-Typen zwischen 0,1% und 36,3% (24). Bei Männern beobachtete man eine kürzere Infektionsdauer (meist unter einem Jahr) (25).

2.4 Pathogenese

(Pfister, Smola, von Knebel Doeberitz)

Die meisten Untersuchungen zur Pathogenese von HPV konzentrierten sich auf Hochrisiko-Viren (HR-HPV) und ihre Rolle bei der Zervixkarzinogenese. Eine ursächliche Rolle von HPV wird darüber hinaus gesehen für die Mehrzahl der Analkarzinome und Untergruppen von Vulva-, Vagina-, Penis- und Kopf/Hals-Karzinomen (26). Analogieschlüsse hinsichtlich der Pathogenese dieser Tumoren sind wahrscheinlich berechtigt, aber bedürfen weiterer Bestätigung.

Die weit verbreiteten HPV-Infektionen des Anogenitalbereichs bleiben entweder klinisch inapparent oder führen abhängig vom Virustyp zu milden bis mäßigen Dysplasien (CIN1/2) oder gutartigen Genitalwarzen (Condylomata acuminata), in denen aktive Virusvermehrung und Virusproduktion zu beobachten sind. Etwa 70% der Frauen mit HPV-Infektion eliminieren das Virus innerhalb eines Jahres, wahrscheinlich in Folge einer effektiven Immunantwort, verbunden mit einer Regression der assoziierten Neoplasie (27, 28). Verlust der Immunkontrolle durch Immunsuppression, sei es als therapeutische Maßnahme infolge einer Organtransplantation oder im Rahmen einer HIV-Infektion, führt zu deutlich erhöhten HPV-Prävalenzen und einem erhöhten Risiko einer HPV-assoziierten Krebsentstehung (29).

Der HPV-Vermehrungszyklus ist eng an den Differenzierungsgrad des Plattenepithels gekoppelt (30, 31). In den primär infizierten Zellen der Basalschicht können kaum virale DNA und Transkripte nachgewiesen werden. In den Zellen des Stratum spinosum nimmt die Expression der regulatorischen Proteine einschließlich der viralen Onkoproteine E6 und E7 stark zu (32). Das E7-Protein ist notwendig und hinreichend für die Induktion zellulärer DNA-Replikation, die notwendig ist für die vegetative Replikation der viralen DNA (33). Antiapoptotische Aktivitäten des E6-Proteins wirken dem frühzeitigen Tod der durch E7 zur DNA-Synthese angeregten Zellen entgegen. Virale Strukturproteine und komplette Virionen sind schließlich in den obersten Zelllagen milder Dysplasien und Genitalwarzen nachzuweisen (30). Die für die vegetative Replikation notwendigen mitogenen und antiapoptotischen Aktivitäten von E6/E7 in suprabasalen Zellen führen aber nicht zur Krebsentstehung. Dieses Stadium der HPV-Infektion wird auch als replikative HPV-Infektion bezeichnet. Erst eine Deregulation der E6 und E7 Expression kann zu onkogenen Transformation der infizierten Zelle führen (34). Unter dem Einfluss der E6-E7 Onkogene der HR-HPV-Typen wird in diesen Zellen eine Destabilisierung des zellulären Genoms hervorgerufen. Diese Zellen können im weiteren Verlauf zu Krebsvorstufen bzw. invasiven Karzinomen auswachsen. Die deregulierte Expression der E6 und E7 Gene führt zu einer Überexpression des zyklin-abhängigen Kinase Inhibitors p16^{INK4a} in betroffenen Zellen (transformierende HPV-Infektion (34, 35). Nur die E6/E7 Proteine der Hochrisiko HPV-Typen können im Gegensatz zu denen

anderer HPV-Typen zu einer malignen Transformation der Wirtszelle führen. Auch die verschiedenen Hochrisiko-HPV weisen eine heterogene Onkogenität auf. Dabei ist allerdings unklar, ob diese Unterschiede ausschließlich durch die biologischen Eigenschaften der E6/E7 Proteine bedingt sind.

Die Inzidenz der verschiedenen mit Hochrisiko-HPV-Infektionen in Verbindung gebrachten Karzinome ist sehr unterschiedlich, wobei Zervix- und Analkarzinom häufiger und Vagina-, Vulva- und Peniskarzinom um den Faktor 10 bis 20 seltener sind. Dies spricht dafür, dass das Risiko der Tumorentstehung in hohem Maße vom befallenen Gewebe abhängt.

2.5 HPV-Testung vor Impfung

(Ikenberg)

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. Auf diese soll im Folgenden eingegangen werden.

Standard bei der Detektion von humanen Papillomviren im Abstrich war bisher Nachweis der viralen DNA. Während der Nachweis von HPV-Proteinen oder HPV-spezifischen Antikörpern (Serologie) (36) 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 (37). Ein Verfahren erhielt mittlerweile eine Anerkennung der Food and Drug Administration (FDA) (38). Standardisierte Methoden zum HPV-DNA-Nachweis sind die Polymerasekettenreaktion (PCR) und Hybridisierungsverfahren mit Signal-Amplifikation. Hier ist der Prototyp der Hybrid-Capture 2 (HC2) Test. Beim HC2-Test handelt es sich um eine Hybridisierung mit RNA-Proben, die das HPV-Genom weitgehend abdecken, und eine anschließende Signalamplifikation. 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. Der HC2 Test war über viele Jahre als einziges Verfahren von der US-amerikanischen FDA für einen Routineeinsatz (in Primärscreening, Triage und nach Therapie von CIN) zugelassen. Er ist auch der Bezugsstandard einer allgemein akzeptierten Leitlinie (39). Inzwischen hat ein zweites auf Signalamplifikation beruhendes Verfahren die Kriterien dieser Leitlinie erfüllt und auch eine FDA-Zulassung erhalten (40). 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. Für den HPV-Nachweis gibt es PCR-Verfahren mit Konsensusprimern (welche mehrere verschiedene HPV-Typen in einem Ansatz amplifizieren) und typenspezifische PCR-Verfahren. Von beiden Varianten sind jeweils mehrere Testsysteme nur zum wissenschaftlichen Einsatz oder aber als kommerzielles Produkt verfügbar. 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 (41, 42). In jüngster Zeit wurden zu mehreren PCR-basierten Konsensusprimersystemen für den HPV-

HR-Nachweis in der Routineanwendung Ergebnisse publiziert, die in Sensitivität und Spezifität denen des HC2-Tests entsprachen. Auf dieser Basis wurden mittlerweile zwei PCR-Tests nach der erwähnten Leitlinie validiert (43, 44), einer davon (43) erhielt bereits eine FDA-Anerkennung. Ein Vorteil dieser Tests ist der gleichzeitige Nachweis von HPV 16 und 18 neben dem gruppenspezifischen Nachweis von 12 weiteren HR-Typen und das Vorhandensein einer internen Kontrolle der DNA-Amplifikation. Eine detailliertere HPV-Typisierung in der Routine erscheint gegenwärtig mit mehr Nachteilen als Vorteilen verbunden (45). Ergebnisse der Studien zur prophylaktischen HPV-Vakzine zeigen, dass die Impfung keinen Einfluss auf bereits bestehende HPV-Infektionen hat (46).

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 (47). 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) (47).

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

3 Durch eine HPV-Impfung vermeidbare Krankheiten

3.1 CIN, ICC

(Hillemanns, Ikenberg, Petry, Pfister, Schneider, Smola)

Die Inhalte der folgenden Unterkapitel werden ausführlich in der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe behandelt. Aktuell findet eine Überarbeitung dieser Leitlinie auf S3 Niveau statt (Prävention des Zervixkarzinoms) (47).

Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 4.800 Frauen an Gebärmutterhalskrebs (1, 2). Mehr als 95% aller Zervixkarzinome sind HPV-positiv, wobei weltweit HPV 16 in 50-60% und HPV 18 in 10-20% der Karzinome nachweisbar sind (48, 49). Der erste Erkrankungsgipfel liegt zwischen 35 und 55 Jahren, ein zweiter Anstieg der Häufigkeit wird ab 60 Jahren beobachtet. Im Jahr 2004 wurden 1.660 Todesfälle auf diese Erkrankung zurückgeführt (50). Daten zu Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland, die in einer Studie mit 4.761 Frauen zwischen 1996 und 1998 erhoben wurden, ergaben 105 CIN2/3 Läsionen (21). 55,3% aller CIN2/3 waren in zwei deutschen Studien mit HPV 16 assoziiert, 6,4% mit HPV 18, HPV 45 konnte in 8,5% und HPV 31 in 6,4% der Fälle nachgewiesen werden (16).

Klinik

Präinvasive Neoplasien der Cervix uteri und mikroinvasive Zervixkarzinome sind makroskopisch meist nicht zu erkennen, die Diagnostik erfolgt mittels Zytologie und Differentialkolposkopie.

Diagnostik

CIN (cervical intraepithelial neoplasia) ist die Abkürzung für zervikale intraepitheliale Neoplasie. Sie ist eine oberflächliche Neubildung des Plattenepithels innerhalb des Gebärmutterhalsgewebes mit Zelldysplasie, die durch humanes Papillomvirus (HPV) verursacht wird. Die Einteilung erfolgt in drei Grade: CIN 1 = leichte Dysplasie; CIN 2 = mittelschwere Dysplasie; CIN 3 = schwere Dysplasie und Carcinoma in situ (51). In Deutschland ist die Früherkennungsuntersuchung des Zervixkarzinoms im GKV-System gesetzlich geregelt. Teilnahmeberechtigt sind Frauen ab dem 20. Lebensjahr ohne Altersbegrenzung.

Differentialkolposkopie

Die Kolposkopie mit histologischer Abklärung (Differentialkolposkopie) ist der internationale Goldstandard im Rahmen der minimal invasiven Diagnostik bei auffälligen Vorsorgebefunden.

Therapieoptionen

Ziel der operativen Therapie von Krebsvorstufen ist die vollständige Destruktion der Transformationszone mit allen neoplastischen Läsionen. Das therapeutische Vorgehen bei zervikalen intraepithelialen Neoplasien richtet sich nach dem Schweregrad der Präkanzerose, dem Typ der Transformationszone, dem Alter und dem Wunsch der Patientin.

3.2 VAIN

(Hillemanns, Petry)

Epidemiologie

Das Vaginalkarzinom gehört zu den seltenen Genitalmalignomen mit einer Inzidenz von 0,4/100.000 Frauen pro Jahr. Am häufigsten tritt es zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr auf, seit zwei Jahrzehnten wird ähnlich wie beim Vulvakarzinom ein häufigeres Auftreten bei jüngeren Frauen beobachtet. Insgesamt hat sich die Inzidenz des Vaginalkarzinoms regional in den letzten 25 Jahren vervierfacht (52). Die Krebsvorstufen des Vaginalkarzinoms werden als vaginale intraepitheliale Neoplasie VaIN bezeichnet und wie die zervikalen Neoplasien in 3 Schweregrade eingeteilt. Eine VAIN 3 kommt mit einer Inzidenz von 0,2/100.000 Frauen pro Jahr vor. HPV-DNA wurde in 90-100% aller VAIN, und in 69,9% der invasiven Karzinome nachgewiesen. Sowohl VAIN 2/3 als auch invasive Vaginalkarzinome waren dabei in mehr als 60%% aller Fälle mit den Hochrisiko-Typen HPV 16 oder 18 assoziiert (53). Risikogruppen für die Erkrankung an VaIN und Vaginalkarzinom sind Frauen, bei denen die Gebärmutter wegen CIN oder Zervixkarzinom entfernt wurde, immundefiziente Frauen und Patientinnen mit einer Neovagina.

Klinik

Vaginalkarzinome sind meistens im oberen Scheidendrittel lokalisiert (54), das kaum Schmerzfasern aufweist. VaIN und frühe Vaginalkarzinome sind daher in der Regel asymptomatisch. Erst mit zunehmendem Tumorwachstum finden sich flächenhafte Infiltrationen der Scheidenhaut, exophytische Tumore oder auch kraterförmige Ulzera. In diesen Tumorstadien finden sich Kontaktblutungen, blutiger oder jauchiger Fluor und Dyspareunie als typische Symptome.

Screening

Ein spezifisches Screening zur Detektion dieser Läsionen existiert wegen ihrer Seltenheit nicht. Näheres zur Krebsfrüherkennung wird in der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe geregelt.

Diagnostik

Bei klinisch manifesten Tumoren erfolgen die histologische Sicherung und die Stadieneinteilung entsprechend der S1 Leitlinie der DGGG zum Vaginalkarzinom (55).

VaIN und frühe Vaginalkarzinome werden durch Kolposkopie mit gezielten Biopsien diagnostiziert. Die kolposkopische Untersuchung der Scheide ist Teil der Diagnostik bei zervikalen Neoplasien. Nach Hysterektomie sollten zumindest die genannten Risikogruppen (immundefiziente Frauen, Patientinnen mit Neovagina und Fälle, bei denen die Hysterektomie wegen zervikaler Neoplasien erfolgte) durch zytologische Abstriche von der Scheide kontrolliert und bei Auffälligkeiten kolposkopisch untersucht werden. Die Kolposkopie der Scheide erfolgt obligat mit Essigsäure und nachfolgend obligat mit Lugolscher Lösung, um eine Erkennung der häufig multifokalen VaIN Läsionen zu gewährleisten.

Therapieoptionen

Die stadienabhängige Therapie des Vaginalkarzinoms wird durch die Handlungsempfehlung Vaginalkarzinom (S2 Leitlinie geplant) der DGGG geregelt (55).

Wegen des offensichtlich sehr geringen Progressionspotentials können leichte Krebsvorstufen (VaIN1) durch halbjährliche kolposkopische Untersuchungen observiert werden. Bei VaIN 2/3 erfolgt eine Destruktion des Oberflächenepithels meist mittels CO₂-Laservaporisation. Bei ausgedehnten VaIN3 und möglicher Mikroinvasion sollten flache epidermale Exzisionen bis zur Lamina propria erfolgen. In spezialisierten Zentren ist eine vollständige Abtragung des gesamten Oberflächenepithels der Scheide mittels CO₂-Laser möglich. Dies erlaubt eine komplette histologische Aufarbeitung, ohne die Kohabitationsfähigkeit der Vagina zu gefährden

3.3 VIN

(Gross, Hillemanns, Petry)

Die Inhalte der folgenden Unterkapitel werden ausführlich in der S2-LL der DGGG (Vulvakarzinom und seine Vorstufen, Diagnostik und Therapie dargestellt. Eine Aktualisierung der LL läuft (56)

Epidemiologie

Die Inzidenz des Vulvakarzinoms liegt in Deutschland bei 2/100.000 Frauen pro Jahr. Karzinome der Vulva sind fast ausschließlich Plattenepithelkarzinome, die wiederum in zwei verschiedene Entitäten unterteilt werden können, das klassische verhornende differenzierte Plattenepithel-Ca, das häufig mit einem Lichen sclerosus, aber nicht mit HPV assoziiert ist, und das HPV-positive Plattenepithelkarzinom vom undifferenzierten Typ. HPV-DNA wurde in 30-92% aller VIN und 30-60% aller Vulvakarzinome nachgewiesen, wobei es sich in jeweils 76% bzw. 42% um die Hochrisiko-Typen HPV 16 oder 18 handelte (57). Karzinome jüngerer Frauen (unter 56 Jahren) waren häufiger HPV-positiv (77%) als die älterer Frauen (41%). Die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) als Vulvakarzinomvorstufe hat sich in den letzten Jahrzehnten vervierfacht, die der invasiven Karzinome hat um den Faktor 1,5 zugenommen (16).

Klinik

Vor allem junge Frauen zwischen 20 und 35 Jahren erkranken zunehmend an VIN vom HPV-assoziierten Typ, die im Gegensatz zur HPV-unabhängigen VIN meist multifokal bzw. multizentrisch auftreten (20, 21, 58, 59). Die HPV-assoziierte VIN weist häufig eine Histologie vom undifferenzierten, basaloiden oder kondylomatösen Typ auf, während die differenzierte VIN selten HPV-DNA enthält, in Assoziation mit dem Lichen sclerosus anzutreffen ist und als Präkanzerose des verhornten Vulvakarzinoms gilt, das auch als „klassisches“ Vulvakarzinom bezeichnet wird

Diagnostik

Die prämaligen Hautveränderungen der Vulva weisen eine sehr heterogene Symptomatik (Pruritus vulvae, Brennen, Wundgefühl) auf, sind aber häufig auch asymptomatisch. Ein spezifisches Screening zur Detektion dieser Läsionen existiert nicht. Näheres zur Krebsfrüherkennung wird in der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie geregelt (47).

Therapieoptionen

Zu den Therapieoptionen bei VIN/Vulvakarzinom siehe S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie, Organkommission Vagina/Vulva (56).

3.4 PIN

(Gross, Schneede)

Für das hierzulande und in anderen Industriestaaten seltene Peniskarzinom existieren auf Grund fehlender oder unzureichender Datenlage derzeit nur wenige Leitlinien. International kann auf die aktuelle EAU-Guideline (60) und auf die SIU-Guideline (61) verwiesen werden. National wird eine S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) derzeit noch erstellt.

Epidemiologie

Das Peniskarzinom in den Industriestaaten der westlichen Welt extrem selten und wird in Europa mit einer jährlichen Inzidenz von 0,5 bis 1,1 auf 100.000 diagnostiziert (62). 2010 wurden bei vergleichbarer Inzidenz in den USA 1.250 neue Fälle an Peniskarzinomen diagnostiziert und 310 Todesfälle an diesem Karzinom registriert (63, 64). Im Gegensatz dazu sind Peniskarzinome in den Entwicklungsländern Afrikas, Asiens und Südamerikas mit ca. 10% aller Krebserkrankungen weitaus häufiger (65).

Ebenso unterschiedlich häufig wie die Peniskarzinome weltweit selbst ist auch die Assoziation mit humanen Papillomviren (66).

HPV-DNA konnte in ca. 42-80% aller Peniskarzinome nachgewiesen werden, hier stellen HPV 16 und 18 die häufigsten Typen dar (67-69).

Der im Vergleich zum Zervixkarzinom damit scheinbar ursächlich ungesicherte Zusammenhang zwischen HPV-Infektion und Peniskarzinomen erinnert an die Situation bei den Vulvakarzinomen und scheint tatsächlich hierzu Parallelen in den Entstehungswegen des Peniskarzinoms aufzuweisen. Verhornte und verruköse Plattenepithelkarzinome des Penis gehen dabei eher mit chronisch-entzündlichen Gewebsveränderungen, so auch dem Lichen sclerosus et atrophicus, einher, während warzenförmige und basaloide Peniskarzinome offenbar aus stark HPV-assoziierten Hautveränderungen hervorgehen (70).

Prämaligene Hautveränderungen als Vorläufer der Peniskarzinome können sich somit in HPV-Assoziation, in klinischer Erkennbarkeit und in der Progressionsneigung deutlich unterscheiden (71).

Klinik

Rein klinisch kann die Differenzierung einer prämaligen Hautveränderung des Penis gegenüber gutartig-entzündlichen Veränderungen schwierig bis unmöglich sein. Bei unklaren Befunden ist die Durchführung einer Gewebeentnahme zur Diagnosesicherung notwendig. Für Experten eindeutige Gewebsveränderungen wie M. Bowen, Bowenoide Papulose oder Erythroplasia de Queyrat erlauben manchmal dagegen klinisch bereits die Feststellung eines zugrundeliegenden Carcinoma in situ und der erfahrungsgemäß mit diesen assoziierten HPV-highrisk-Typen HPV 16, 18 (72). Die beim Carcinoma in situ definitionsgemäß im gesamten Epithel nachweisbaren Zelltypen werden histopathologisch als Penile Intraepitheliale Neoplasie Grad III (PIN III) bezeichnet.

Während PIN III-Epithelveränderungen klinisch als papulöse (M. Bowen, bowenoide Papulose) oder als flache, rötliche (Erythroplasia Queyrat) leicht erkennbar sind (73)

können prämaligene PIN I- und PIN II-Befunde, kaum über das Normalepithel erhaben, durchaus leicht übersehen werden.

Die Essigsäure-Testung färbt die Läsionen in einer unspezifischen Reaktion weiß an und hilft in Verbindung mit einer Vergrößerungstechnik diese Hautveränderungen besser zu erkennen. Dieser unspezifische Test kann als fakultative Untersuchungsmethode dem erfahrenen Kliniker dienlich sein, insbesondere auch zur Bestimmung der Ausdehnung der Läsionen vor der Entfernung z.B. mittels CO₂-Laser.

Diagnostik

Penile intraepitheliale Neoplasien werden histopathologisch entsprechend der Ausdehnung der Zelltypen innerhalb der penilen Epithelien als PIN Grad I; II und III unterschieden. Da die klinische Diagnosesicherung allein schwierig und die Differenzierung des intraepithelialen Neoplasiegrades klinisch unmöglich ist, gilt:

Die Diagnose eines PIN-Befundes kann allein histopathologisch gesichert und differenziert werden.

Eine Weiterverarbeitung der Proben zur HPV-Analyse oder zur Immunhistologie ist grundsätzlich möglich. HPV-Typanalysen haben hier lediglich wissenschaftlichen Wert, beeinflussen die Patientenberatung aber nicht. Eine Ausnahme stellen Condylomata gigantea dar. Hier ist die HPV-Typisierung indiziert, um zwischen harmlosen lowrisk-HPV-assoziierten Kondylomen und highrisk-HPV-assoziierten verrukösen Karzinomen (74) zu unterscheiden.

Therapieoptionen

Die Therapie der Peniskarzinome und seiner Vorläufer richtet sich nach Infiltrationstiefe und Entdifferenzierung des Tumors und damit in erster Linie auch nach dem Metastasierungsrisiko. Für die prämaligen PIN I- und PIN II-Befunde, aber auch für die präkanzerösen PIN III-Befunde, die dem Carcinoma in situ des Penis entsprechen, bestehen keine Metastasierungsrisiken, so dass therapeutisch das Konzept der Organerhaltung zu verfolgen ist.

PIN I- und PIN II-Befunde haben vergleichsweise hohe Chancen auf eine Spontanregression und -remission. Neben einer Lokalthherapie kommt in diesen Fällen durchaus auch kontrolliertes Beobachten unter Partnerschutz in Frage. Trotz relativ geringer Anzahl infektiöser Viruspartikel, die in PIN I- und PIN II-Hautveränderungen nachweisbar sind, kann eine sexuelle Übertragung der häufig festgestellten HPV-highrisk-Typen nicht ausgeschlossen werden. Über die Progressionswahrscheinlichkeit erst- und zweitgradiger PIN-Veränderungen zu PIN III-Befunden oder Peniskarzinomen liegen bislang keine validen Daten in der Literatur vor.

PIN III-Befunde haben in bis zu 30% ein Risiko für eine maligne Transformation (75). Sie sollten deshalb nach Diagnosesicherung stets behandelt werden.

Ziel der Behandlung bei PIN III-Befunden ist die vollständige und möglichst anhaltende Beseitigung (z.B. Exzision, Laser, Kryotherapie, Elektrotherapie) der Präkanzerosen. Behandlungen mit Immuntherapeutika (z.B. Imiquimod), Photodynamischer Therapie (PDT) oder mit topischer Chemotherapie (z.B. 5-FU) sind bislang unzureichend untersucht oder trotz ausreichender Erfahrungen nicht hierzulande zugelassen.

In Abhängigkeit zugrundeliegender Pathologien und Befundausdehnung am Penis werden heute auch mit neuen Techniken der organerhaltenden Chirurgie hervorragende Ergebnisse in kosmetischer wie in onkologischer Hinsicht berichtet (76).

3.5 AIN

(Jessen, Pfister)

Epidemiologie

Das Analkarzinom ist häufiger bei Frauen als bei Männern. Die Inzidenz lag in Deutschland im Zeitraum 1998 bis 2002 zwischen 1,3 und 2,9/100.000 Frauen pro Jahr und zwischen 0,8 und 1,6/100.000 Männern pro Jahr (77). In einer Metaanalyse von 93 Studien aus 4 Kontinenten waren 84% HPV-DNA-positiv und 73% HPV 16-positiv (53). Insbesondere bei HIV-positiven Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten (MSM) ist die Inzidenz des Analkarzinoms stark angestiegen. Sie lag in der prä-HAART Ära zwischen 1984 und 1995 bei 35 pro 100.000 und hat in der HAART Ära in den meisten Studien auf über 100 pro 100.000 zugenommen (78). Bei 446 HIV+ MSM in Deutschland lag die Prävalenz von AIN I/LSIL ((low-grade squamous intraepithelial lesion) bei 36% und von AIN II/III/HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) bei 35% (79).

Klinik

AIN werden analog zu intraepithelialen Neoplasien anderer Lokalisation in die Grade I – III eingeteilt. Perianal sind sie als schuppige, weißliche oder pigmentierte, erythematöse oder papillomatöse Plaques zu erkennen. Intraanale Läsionen sind meist (>75%) im Bereich der Linea dentata lokalisiert und erscheinen bei hochauflösender Anoskopie nach Behandlung mit 3%-iger Essigsäure als unterschiedlich stark keratinisierte, oft unscharf begrenzte Plaques. Gefäßneubildungen und Gefäßabbrüche sprechen für eine Dysplasie oder bereits invasives Wachstum. Analkarzinome entstehen in mehr als 80% der Fälle im Analkanal und hier fast immer im Bereich der Transformationszone. Man findet sie aber auch im Analrandbereich. Analrandkarzinome sind in der Regel durch einfache Inspektion als derbe Tumorknoten, Ulzerationen oder ekzematöse Plaques zu identifizieren. Das Analkanalkarzinom führt zunächst zu unspezifischen Symptomen wie Juckreiz, perianalen Blutungen und Nässen. Klinische Untersuchung der Wahl ist die digitale rektale Untersuchung.

Diagnostik

Die Diagnostik einer AIN sollte stets im Rahmen der Anoskopie und mittels Entnahme einer Biopsie und histologischer Untersuchung erfolgen. Die Anwendung zytologischer Verfahren bei analen Dysplasien hat sich noch nicht flächendeckend durchgesetzt, ist aber bei HIV+ Patienten empfehlenswert. Virologische Untersuchungen von Abstrichen auf highrisk-HPV können dabei erwogen werden.

Therapieoptionen

Verschiedene ablativ und topisch Verfahren wurden zur Behandlung der AIN eingesetzt, aber es gibt bisher nur wenige, gut kontrollierte Studien. Zur Destruktion vorhandener Läsionen werden u.a. die elektrokaustische Abtragung oder die Infrarotkoagulation zunehmend eingesetzt. In mehreren Studien erwies sich der topische Immunmodulator Imiquimod (intraanal in Form Imiquimod-haltiger Suppositorien) als effektive Behandlungsoption.

Analrandkarzinome werden primär exzidiert, bei Analkanalkarzinomen ist eine kombinierte Radiochemotherapie ebenso indiziert.

3.6 Genitalwarzen

(Jessen, Gross, Petry, Schneede)

Die Inhalte der folgenden Unterkapitel werden ausführlich in der S1-Leitlinie der Deutschen STI-Gesellschaft e.V. abgehandelt.

Epidemiologie

Zur Epidemiologie der Genitalwarzen siehe Kapitel 1.1 Bedarfsanalyse und Kapitel 2.2 Epidemiologie der anogenitalen HPV-Infektion.

Klinik

Condylomata acuminata sind die häufigsten gutartigen Tumoren des äußeren Genitalbereiches. Sie können aber auch die Vagina, selten die Portio, die Urethra und den Anus befallen. Die unterschiedlich großen und verschiedenfarbigen Papeln sind stets HPV-bedingt und in ca. 90% mit HPV-lowrisk-Typen (HPV 6 und 11) assoziiert (80-82). HPV 6- und HPV 11-assoziierte Condylomata acuminata unterscheiden sich weder klinisch noch histologisch voneinander (83). Sie enthalten ausreichend infektiöse Viruspartikel an ihrer Oberfläche, um eine Infektausbreitung innerhalb des erkrankten Genitale oder eine sexuelle Übertragung auf den Partner (in zirka 70%) bewirken zu können. Die Latenzzeit zwischen HPV-Infektion und Auftreten klinisch erkennbarer HPV-Manifestationen ist sehr variabel und kann zwischen 3 Wochen und 8 Monaten betragen. Die Erkrankungen an Genitalwarzen verlaufen in der Regel symptom- und komplikationsarm. Über eine Spontanremissionsrate von bis zu 30% wurde berichtet (84). Spontanremissionen werden insbesondere in den ersten vier Monaten nach HPV-Infektion berichtet, während Daten über Langzeitremissionen fehlen (85). Die genauen Mechanismen der Spontanremission von Genitalwarzen sind bis heute ungeklärt, obwohl die meisten Untersuchungen auf die besondere Rolle der zellvermittelten Immunität hindeuten (86).

Diagnostik

Genitalwarzen werden meist durch Inspektion diagnostiziert. Aufgrund zahlreicher Differentialdiagnosen müssen im Zweifel histopathologische Begutachtungen die

Diagnose sichern. Bei eindeutigen Befunden ist der Nachweis von HPV-DNA nicht notwendig.

Therapieoptionen

Seit der Antike wurden unterschiedliche Behandlungsmethoden zur Beseitigung der Genitalwarzen verwendet, die bis in die Neuzeit eines gemein haben: Alle Behandlungsoptionen zielen auf die Beseitigung der Hauterscheinungen, anstatt die zugrundeliegende Virusinfektion zu beseitigen. Eine HPV-spezifische, antivirale Therapie steht nicht zur Verfügung. Nebeneinander existieren unterschiedliche empfehlenswerte Therapieverfahren für Genitalwarzen (87-89). Die völlig unterschiedlichen Ansätze in der Therapie von Genitalwarzen unterscheiden sich teilweise dramatisch hinsichtlich Kosten, Nebenwirkungsprofil, Anwendungsdauer und Effektivität. Unter allen Verfahren konnte sich bislang keine Behandlungsmethode als überlegene Therapie erster Wahl etablieren. Allein der ubiquitäre Befall der Anogenitalregion und die extragenitalen Manifestationen bedingen unter Umständen ein individualisiertes therapeutisches Vorgehen und fachspezifische Expertise der behandelnden Ärzte. Neben der „einfachen“ Selbstbehandlung kleiner und zahlenmäßig überschaubarer Warzen an für die Patienten gut zugänglicher und einsehbarer Haut umfasst die Therapie auch die Maximalbehandlung großflächiger und teilweise rasch rezidivierender Warzen, die über die natürlichen Körperöffnungen sich auch auf extrem schwierig zugängliche und unübliche Körperregionen ausbreiten können und selbst in fachärztlicher Hand eines Spezialisten eine therapeutische Herausforderung darstellen (87). Die anfallenden Behandlungskosten reichen entsprechend von Minimalkosten für die medikamentöse Selbsttherapie bis zu extremen Rechnungssummen in Einzelfällen. Insgesamt stellen die Genitalwarzen auf Grund der weiten Verbreitung in der Bevölkerung eine ebenso große finanzielle Belastung des Gesundheitswesens wie die HPV-assoziierten Krebsbehandlungen weltweit dar.

Tabelle 1: Therapieempfehlungen für genitoanale Warzen entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien

Selbsttherapie	Ärztlich verabreichte Therapie
Podophyllotoxin Creme/Lösung	Chirurgie (Kurettage, Scherenschlag)
Imiquimod 5% Creme	Elektrokauterisierung CO ₂ -Laser Kryotherapie
Sinecatechin 10% Creme (Europa)	Trichloressigsäure (< 85%)

3.7 Extragenitale HPV-Läsionen

(Gross, Klußmann, Pfister, Schneede)

Epidemiologie

Larynxpapillomatose

Die Larynxpapillomatose zeigt eine bimodale Altersverteilung mit einem ersten Häufigkeitsgipfel in den ersten 5 Lebensjahren und einem zweiten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Larynxpapillome werden wie Genitalwarzen meist durch HPV 6 oder 11 induziert. Spitze Kondylome bei der Mutter sind ein Risikofaktor für Larynxpapillome beim Kind, und viele Beobachtungen sprechen für eine perinatale Virusübertragung. Verglichen mit der Prävalenz der HPV-Typen 6 und 11 im Genitalbereich handelt es sich bei der juvenilen Larynxpapillomatose um eine seltene Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz um 4 von 100.000. Sieben von 1000 Kindern, die von Müttern mit vaginalen Kondylomen geboren werden, entwickeln eine Larynxpapillomatose (90). Es ist noch unklar, wie weit Larynxpapillome bei Erwachsenen auf Reaktivierung perinataler HPV-Infektionen oder Neuinfektionen (z.B. bei oralem Sex) zurückzuführen sind.

Kopf- und Halskarzinome

Kopf-Hals-Karzinome stehen in der Häufigkeit von Tumorerkrankungen weltweit an sechster Stelle. Die geschätzte Anzahl jährlicher Neuerkrankungen wird mit 650.000 angegeben, von denen etwa die Hälfte der Patienten an der Erkrankung versterben (91). Die geschätzte Inzidenz für Deutschland, für andere westeuropäischen Länder sowie für die USA liegt im Mittel bei etwa 15/100.000 jährlich. Während Larynxkarzinome insgesamt abnehmen, scheint die Inzidenzrate für Oropharynxkarzinome in USA und Europa zuzunehmen (92). Zwischen 1978 und 2007 stieg laut einer dänischen Studie die Inzidenz des Tonsillenkarzinoms um den Faktor 6 (93). In der US-amerikanischen Bevölkerung wurde die jährliche Zunahme der Neuerkrankungen von Oropharynxkarzinomen (Oropharyngeal squamous cell carcinomas, OSCC) kürzlich auf annähernd 5% geschätzt (94). In Norwegen wurden ebenfalls jährliche Steigerungsrate für OSCC-Neuerkrankungen zwischen 1981 und 2005 für Männer mit 5% und Frauen mit 4,2% pro Jahr angegeben. Eine Verdoppelung der Neuerkrankungen wurde dabei für das Jahr 2020 vorausgesagt (95).

Die Rate HPV-positiver Karzinome wird für den gesamten Kopf-Hals-Bereich auf ca. 25% geschätzt (92). Eine Assoziation mit highrisk-HPV konnte insbesondere für Oropharynxkarzinome gezeigt werden, die ihren Ausgang von der Gaumen- oder Zungengrundtonsille nehmen. In ca. 90% der HPV-positiven Tumoren ist HPV 16 zu finden (96). Über die letzten zwei Dekaden nahm der Anteil HPV-positiver Oropharynxkarzinome deutlich zu und erreichte in Schweden in 2006-2007 93% für das Tonsillenkarzinom und 84% für das Zungengrundkarzinom (97).

Der Nachweis von HPV 16-L1-Antikörpern und der highrisk-HPV-DNA-Nachweis in oralen Spülungen oder Abstrichen konnte mit einem erhöhten Risiko für ein Oropharynxkarzinom assoziiert werden (98, 99). In Kontrollkollektiven lag die Rate von HPV-positiven oralen Spülungen bei 6-11%. Bisher sind kaum Daten zum

natürlichen Verlauf einer HPV-Infektion in Mundhöhle oder Oropharynx bekannt. Fall-Kontroll-Studien legen sexuelle Risikofaktoren für das HPV-positive Oropharynxkarzinom nahe (100).

Harnröhren- und Blasencondylome

Condylomata acuminata werden bei Immunkompetenten wie auch Immunsupprimierten nicht nur am äußeren Genitale, sondern auch in der Urethra, sehr selten und in der Regel nur bei Immunsupprimierten auch in der Blase nachgewiesen. Die Urethra wird in bis zu 10% der Patienten am Meatus urethrae externus befallen. In Zentren liegt der Anteil der Patienten mit Harnröhrenbefall aber deutlich höher und kann 20% erreichen. Auf Grund des ausgeprägten Epitheltropismus der HPV ist der Befall des unverhornten Plattenepithels in der Fossa navicularis und am Meatus typisch. Hier finden sich ca. 90% aller Harnröhrencondylome. Nur 10% befallen die proximale Harnröhre und dies in der Regel auch erst nach ärztlichen Maßnahmen (Spiegelung oder Katheterisierung der Harnröhre).

Klinik

In extragenitalen HPV-Läsionen lassen sich zum Teil genitale HPV-Typen, aber auch kutane HPV-Typen nachweisen. Ein extragenitaler Befall mit Kondylomen an der Mamille, in der Mundschleimhaut und am Larynx ist bekannt, aber selten. Die beiden Formen der Larynxpapillomatose sind fast ausschließlich HPV 6- und 11-assoziiert. Maligne Entartungen sind extrem selten. Erwähnung finden müssen auch digitale, v. a. periunguale HPV 6- und 11- bzw. HPV 16- und 18-assoziierte warzenartige Effloreszenzen, diese sind v. a. bei immunsupprimierten Patienten zu beobachten. Sie werden histologisch häufig als Carcinoma in situ oder Stachelzellkarzinom eingestuft (87). Kutane HPV-Typen sind mit den Krankheitsbildern der Verrucae vulgares, Verrucae plantares, Verrucae planae juvenilis und der Epidermodysplasia verruciformis (EV) assoziiert.

HPV-positive unterscheiden sich von HPV-negativen Oropharynxkarzinomen bezüglich klinisch-pathologischer Charakteristika, der Expression verschiedener Zell-Zyklusproteine, sowie genetischer Veränderungen und weisen eine deutlich günstigere Prognose auf, was deren Abgrenzung klinisch bedeutsam macht (101, 102). Insgesamt findet sich ein geschätzter Überlebensvorteil von 30% für Patienten mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen (92). Die prognostische Aussagekraft der p16-Immunhistologie ist in den meisten Studien einem HPV-DNA Nachweis überlegen (103).

Harnröhrencondylome sind unverhornte, papilläre Tumore, die vulnerabel blutend Blasenkarzinomen sehr ähneln. In der Regel werden HPV 6, 11 wie bei Genitalwarzen nachgewiesen, HPV-highrisk-Typen kommen aber auch vor. Bei ausgedehntem oder zirkulärem Harnröhrenbefall können Miktionsprobleme, wie Dysurie und Palmurie, auftreten. Juckreiz und Spontanblutungen sind eher selten.

Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel klinisch durch Inspektion. Gelegentlich sind histopathologische Befundsicherungen erforderlich, selten ist die HPV-Typanalyse notwendig, etwa bei Verdacht auf Vorliegen einer EV. HPV-assoziierte Oropharynxkarzinomen zeigen eine Überexpression des p16-Proteins und in der Routinehistologie können HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome mittels p-16 Immunhistologie diagnostiziert werden (104, 105).

Bei Harnröhrenkondylomen, die durch typischen Befall des Meatus auffallen, sollte diagnostisch der Meatus vorsichtig gespreizt und inspiziert werden. Eine Spiegelung der Harnröhre oder gar der Harnblase ohne vorherige Sanierung der Meatuskondylome kann ein Kunstfehler sein, da hierdurch eine Virusverschleppung in die proximale Urethra erst ermöglicht wird. Ist bei der gründlichen Inspektion von Meatus und Spreizung der distalen Urethra kein Harnröhrenbefall mit Kondylomen feststellbar, erübrigt sich die Spiegelung der proximalen Urethra, da diese ohne Miterkrankung der distalen Urethra nicht erkranken kann. Eine Spiegelung der Harnblase erübrigt sich generell auf Grund des für die HPV-Vermehrung notwendigen Plattenepithels, das in der Blase normalerweise nicht vorkommt. Allein Immunsupprimierte können bei Harnröhrenkondylomen auch einen Befall der Harnblase aufweisen, so dass nur bei diesen Patienten allein die Zystoskopie gerechtfertigt ist.

Routinemäßige Harnröhrenabstriche auf HPV haben für den Untersuchten keinen Wert und werden auch im Rahmen der Partnerdiagnostik bei fehlendem Hinweis für Harnröhrenkondylome leitlinienkonform nicht empfohlen.

Therapieoptionen

Die Therapie extragenitaler HPV-Läsionen unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der Therapie von Genitalwarzen: Neben ätzenden, kaustischen und schälenden Medikamenten werden lokale Zytostatika und Immuntherapeutika eingesetzt. Diesen konservativen Therapieansätzen stehen unterschiedliche chirurgische und thermische Behandlungsmethoden (Elektrochirurgie, Kryochirurgie und die Lasertherapie) gegenüber. Die Spontanremissionsraten sollen höher als bei Genitalwarzen sein (87). Zukünftige Studien müssen zeigen, inwiefern die Therapie der Kopf-Hals-Karzinome nach dem HPV-Status stratifiziert werden muss.

Die Therapie von Harnröhrenkondylomen kann schwierig und komplikationsträchtig sein. Sie sollte deshalb grundsätzlich spezialisierten Ärzten anvertraut werden. Sämtliche für das äußere Genitale zugelassenen Medikamente und früher im amerikanischen Raum verwendete lokale Zytostatika (5-FU) oder ätzende Lösungen (TCA) sind für die Anwendung in der Harnröhre nicht zugelassen und können zu erheblichen Komplikationen führen.

Harnröhrenstrikturen, flächenhafte Harnröhrenkondylomrezidive, Schmerzen und Penisverkrümmungen können Folgen unsachgemäßer Behandlungen sein. Die offenchirurgische Harnröhrensanierung durch Längsspaltung ist obsolet. Die Resektion von Harnblasenkondylomen bei Immunsupprimierten sowie die Nachbehandlung mit Zytostatika bedarf spezieller Erfahrung und sollte ebenso Zentren vorbehalten bleiben wie die Fluoreszenzdiagnostik der Urethra.

4 Einfluss der Impfung (Primärprävention) auf die Krebsfrüherkennung (Sekundärprävention)

(Ikenberg, Petry, Schneider)

Mit dem 1971 eingeführten gesetzlichen Früherkennungsprogramm gehörte Deutschland zu den ersten Ländern, welche die Krebsfrüherkennung zu einer gesetzlich festgeschriebenen und flächendeckenden Aufgabe des Gesundheitssystems machten. Das Programm sieht für die Früherkennung des Zervixkarzinoms eine jährliche Abstrichuntersuchung ab einem Alter von 20 Jahren vor, die von den Krankenkassen erstattet wird. Das Angebot muss von den Frauen selbst aktiv in Anspruch genommen werden („opportunistisches Screening“). Die jährliche Teilnahme an dem Programm war zunächst unbefriedigend und liegt gegenwärtig bei etwa 50% der Teilnahmeberechtigten. In einem dreijährigen Zeitraum wird jedoch eine deutliche höhere Inanspruchnahme (bis 80%) erreicht (106-108). Damit wurde eine Senkung der Inzidenz und Mortalität an Gebärmutterhalskrebs von etwa 75% erreicht (109). Während die HPV-Impfung durch die weitgehende Verhinderung von HPV-Infektionen und daraus resultierenden Krebsvorstufen die Krebsentstehung unterbindet und als primäre Prävention bezeichnet wird, unterbricht das Vorsorgeprogramm die Karzinogenese erst, wenn schon Krebsvorstufen entstanden sind, durch deren Entdeckung und Behandlung (sekundäre Prävention).

Allerdings bleibt das Früherkennungsprogramm in Deutschland hinter der theoretisch erreichbaren Senkung von Inzidenz und Mortalität deutlich zurück (110). Auch wurden Erkenntnisse über effizientere Organisationsformen für Früherkennungsprogramme („organisiertes Screening“) und eine damit verbundene höhere Qualität (111) sowie Empfehlungen des Rates der Europäischen Union aus dem Jahr 2003 (112) bislang nicht umgesetzt. Die Empfehlungen sprechen sich für ein organisiertes, qualitätsgesichertes Screening aus (1). Organisiertes Screening umfasst eine schriftliche Einladung aller Anspruchsberechtigten, eine streng qualitätskontrollierte Durchführung der Untersuchungen und eine hochwertige Dokumentation von Screeningteilnahme und Ergebnissen. Im organisierten Screening haben sich Intervalle von 3 Jahren als ausreichend erwiesen (für Einzelheiten siehe die S2-Leitlinien der DGGG sowie der DSTIG) (47).

Mit der Verfügbarkeit des HPV-Impfstoffes steht zur Prävention des Zervixkarzinoms nun neben der sekundären auch die primäre Prävention durch Vakzination zur Verfügung. Die Wirksamkeit und Kosteneffektivität der Prävention des Zervixkarzinoms hängt vor allem von der Teilnehmerate an Impf- und Früherkennungsprogramm ab.

Zunächst hat die Impfung zwar wenig Einfluss auf das Früherkennungsprogramm, da sie in erster Linie für Mädchen und junge Frauen in einem Alter angeboten wird, in dem noch keine Früherkennung betrieben wird und das Früherkennungsprogramm Frauen anspricht, die zum größten Teil nicht geimpft sind.

Eine Interaktion wird jedoch in einigen Jahren beginnen und in dem Maße zunehmen, wie die Geburtsjahrgänge, denen die Impfung zuteil wurde, in den Altersbereich des Früherkennungsprogramms hineinwachsen. Da der Impfstoff nur zwei onkogene HPV-Typen betrifft, ist der präventive Effekt hinsichtlich des Zervixkarzinoms trotz Kreuzprotektion gegen weitere highrisk HPV-Typen nicht vollständig. Geimpfte Frauen haben daher weiter ein Risiko für HPV-Infektionen mit HPV-Typen, die durch Impfung nicht abgedeckt sind, zumal es mindestens 14 onkogene HPV-Typen gibt.

Trotz Screening ist die Zervixkarzinom-Inzidenz bei jungen Frauen hoch und nimmt im Alter von 40 Jahren dann stark ab. Mit Einführung der prophylaktischen Impfung sieht man eine signifikante Abnahme der Zervixkarzinomrate bei jungen Frauen, aber mit zunehmendem Alter nimmt die Zervixkarzinom-Inzidenz zu, auf Grund von Infektionen mit highrisk HPV-Typen, die nicht durch die Impfung abgedeckt sind. Daher müssen Screening und Impfung kombiniert und qualitätskontrolliert werden, um eine niedrige Inzidenz für alle Lebensalter zu gewährleisten (113). Um hier eine optimale Kombination der primären und sekundären Prävention zu gewährleisten, sind folgende Fragen zu beantworten:

Welche Screening - Tests sollen bei geimpften Frauen angewendet werden?

Die Impfung verändert durch die Abnahme der Häufigkeit der HPV-Infektion und den Krebsvorstufen wichtige Qualitätsparameter der zytologischen Früherkennung, wie den positiven Vorhersagewert (Wahrscheinlichkeit von CIN2+ bei positivem Screening Test) und die Sensitivität (Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests bei einer Frau mit CIN2+).

Nach Beginn eines HPV-Impfprogramms wird der Anteil von CIN2+ bei Frauen mit abnormalem zytologischen Ergebnis reduziert: Bei einer HPV-Impfrate von 50% nimmt der Anteil von CIN2+ in den abnormalen Zytologieergebnissen in den Niederlanden in einer Periode von 40 Jahren von 34% auf 26% ab, wohingegen bei einer Impfrate von 90% die Rate von CIN2+ in den abnormalen Zytologien von 34% auf 19% zurückgeht, was einer Reduktion des positiven Vorhersagewertes um 40% bzw. 80% bedeutet (114). Auch die Qualität der zytologischen Beurteilung, eines subjektiven Testes, kann durch die Abnahme der Häufigkeit der Erkrankung und des positiven Vorhersagewertes beeinflusst werden. Eine Abnahme der Sensitivität des Testes nach Einführung der Impfung ist möglich. Objektive Tests wie der HPV-DNA-Nachweis dürften nicht so anfällig gegen eine Abnahme des positiven Vorhersagewertes sein wie zytologische Tests.

Anstatt des nur gruppenspezifischen highrisk HPV-Tests macht ein genotypisierender Test (für HPV 16 und HPV 18) Sinn, da damit auch die Effektivität der Impfung gemessen werden kann. Das funktioniert allerdings nur, wenn Screening- und Impfregister existieren und miteinander verbunden werden.

Sollen geimpfte Frauen weniger häufig und später gescreent werden?

Geimpfte Frauen haben ein niedriges Risiko für CIN 3+ und können daher seltener und ab einem späteren Lebensalter gescreent werden. Aber auch nicht geimpfte Frauen in einer teilweise geimpften Geburtskohorte haben einen indirekten Vorteil durch Herdenimmunität, da die HPV 16- und 18-Prävalenz in der Gesamtpopulation abnimmt und damit das Risiko einer Infektion niedriger wird (115).

Wenige Länder haben schon erste Empfehlungen herausgegeben. So ist das Alter für das erste Screening für geimpfte Frauen in den Niederlanden auf 30 Jahre angesetzt, dagegen in England und Australien bereits mit 20 Jahren.

Die im Moment beste Entscheidungshilfe für die Festlegung einer Modifikation von Screening-Programmen bieten Kosten-Effektivitäts-Modelle für geimpfte Kohorten.

Parameter, die in diesen Modellen synthetisiert werden, sind HPV-Inzidenz, Impfeffektivität, Karzinom-Inzidenzrate, Genauigkeit der Screeningtests, Einkommen und Kosten (Zytologie, HPV-Test, Impfstoff). Hierbei kommen statische und dynamische Modelle zum Einsatz. Ein statisches mathematisches Modell, das die

Herdenimmunität nicht einschliesst, wurde auf 14 geographische und einkommen-spezifische Regionen der WHO angewendet (116). WHO - Kriterium für die Kosten-Effektivität einer Strategie verglichen mit einer billigeren Strategie war, dass die zusätzlichen Kosten für ein gerettetes Lebensjahr nicht grösser sind als das Bruttosozialprodukt pro Kopf. Der Preis für den Impfstoff war mit 40-100 \$ pro Dosis, 4,8 – 16,4 \$ pro Zytologie und 24,7 – 33,1 \$ pro HPV-Test festgelegt. In diesem Modell war für die USA und Kanada die Impfung von Adoleszenten und das Screening mit Zytologie und HPV-Nachweis alle 3 Jahre zwischen 20 und 65 Jahren die kosteneffektivste Strategie. Für Europa war die Impfung von Adoleszenten und das Screening mit Zytologie und HPV-Nachweis alle 5 Jahre zwischen 20 und 65 Jahren die kosteneffektivste Strategie.

Weitere Länder-spezifische statische Modellrechnungen wurden durchgeführt, die den HPV-Test als Screeningtest für geimpfte Frauen evaluieren und folgende Anzahl von lebenslangen HPV-Tests für geimpfte Frauen empfehlen: China zweimal (117), Ostafrika einmal (118) Indien dreimal (119), Italien achtmal (120), Niederlande fünfmal (121), Thailand fünfmal (122) und USA zehnmals (123). Dabei korreliert die Anzahl der empfohlenen Tests v.a. mit dem Einkommen und der Prävalenz der Erkrankung im jeweiligen Land.

Dynamische mathematische Modelle schliessen HPV-Übertragung zwischen Frauen und Männern und damit die Herdenimmunität ein (114, 124-126). Daten werden gegenwärtig im European FP7 project PREHDICT generiert und liegen noch nicht vor.

Soll das Screeningverhalten geändert werden, wenn die Impfrate nicht adäquat ist?

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms bei Nichtgeimpften verglichen mit Geimpften hängt direkt von der Impfrate und dem Zeitpunkt der Einführung der Impfung ab: Je höher die Impfrate und je länger die Impfeinführung zurückliegt, umso geringer ist bei den Nichtgeimpften die Zervixkarzinominzidenz (114). So liegt bei einer Impfrate von nur 50% auch 17 Jahre nach Einführung der Impfung die Zervixkarzinom-Inzidenz bei den Nichtgeimpften doppelt so hoch wie bei Geimpften, wohingegen die Raten für das Zervixkarzinom bei einer Impfrate von 90% 17 Jahre nach Impfeinführung für Nichtgeimpfte nur unwesentlich höher liegen verglichen mit Geimpften. Daher sollte bei niedriger Impfrate für Geimpfte und Nichtgeimpfte ein unterschiedliches Screeningprogramm etabliert werden, während dies bei hoher Impfrate nicht sinnvoll ist, da beide Gruppen ein ähnliches Risiko haben.

Unterschiedliche Screeningprogramme erfordern allerdings eine Etablierung und Interaktion von Screening- und Impfregeistern (127).

Geimpfte Frauen könnten sich potentiell zu sehr geschützt fühlen und dann nicht mehr regelmässig am Screening teilnehmen (128). Zudem kann die Screening-Teilnahmerate auch in Gebieten mit niedriger Impfrate gering sein (129). So konnte für verschiedene Regionen in USA gezeigt werden, dass die Zervixkarzinomsterblichkeit indirekt mit dem medianen Einkommen pro Haushalt korreliert. Allerdings dürfte dies vermutlich keine allzu große Rolle spielen, wenn die Impfung kostenlos ist.

5 Primärprävention

(Gissmann, Grundhewer, Hillemanns, Kaufmann, Petry)

5.1 Impfstoffe/Impfanbieter

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).

Die beiden bisher zugelassenen Impfstoffe basieren auf „virus-like particles“ (VLP), leeren Virushüllen, die keine virale DNA enthalten, somit keine Infektion verursachen aber das Immunsystem zur Bildung spezifischer Antikörper stimulieren können.

Der Impfstoff Gardasil® wurde von Merck entwickelt und wird in Deutschland von Sanofi Pasteur-MSD (SPMSD) vertrieben. Gardasil® enthält 20-40 µg der in Hefe produzierten VLP der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 mit Aluminiumsalzen als Adjuvans. Bei der Einführung wurde erwartet, dass durch Immunisierung 90% der Genitalwarzen und 70% der Zervixkarzinome zu verhindern sind. Im Falle der Genitalwarzen wurden inzwischen die Erwartungen in Australien bestätigt, wo seit 2007 Frauen unter 27 Jahren die Impfung mit Gardasil angeboten wird. Mädchen können sich im Rahmen von Schulprogrammen impfen lassen, wodurch eine Impfrate von etwa 70% erreicht wurde. Im Vergleich zu anderen sexuell übertragbaren Infektionen nahmen Genitalwarzen in der Gruppe der geimpften Frauen innerhalb von 4 Jahren um etwa 90% ab, während bei Frauen über 30 Jahren, die nicht an diesen Programmen partizipierten, der Anteil an Genitalwarzen konstant blieb. Ebenso unverändert war die Häufigkeit der Diagnose Genitalwarzen bei „non-residents“, meist Besucherinnen aus anderen Ländern. Es ist bemerkenswert, dass auch bei heterosexuellen Männern, die routinemäßig nicht geimpft werden, ein ähnlicher Rückgang beobachtet wurde, offensichtlich als Folge einer sich bildenden Herdenimmunität (130). Erste Daten zur Häufigkeit von Präkanzerosen der Zervix deuten an, dass in einer Population mit hoher Impfrate auch Infektionen mit HPV 16 und 18 effizient verhindert werden können (6).

Gardasil® wurde im September 2006 von der EMA für die Staaten der EU zugelassen und ist seit Oktober 2006 in Deutschland erhältlich (131). Die Zulassung beruht auf Studiendaten zur Prävention von HPV-induzierten intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN), Vulva (VIN) und Vagina (VAIN) bei Frauen im Alter von 16-26 Jahre und zur Immunogenität bei Mädchen und Jungen im Alter von 9-15 Jahren (132, 133). Gardasil® kann auch an Frauen höheren Alters verabreicht werden, da es keine Kontraindikationen gibt. Aufgrund der sehr guten Effektivitäts- und Sicherheitsdaten von Gardasil® wurde der Impfstoff von den Behörden im beschleunigten Verfahren zugelassen (131).

Ein bivalenter Impfstoff mit der Bezeichnung Cervarix® wurde von GlaxoSmithKline entwickelt. Er enthält jeweils 20 µg VLPs der HPV-Typen 16 und 18 (hergestellt in Insektenzellen) und zusätzlich zu den Aluminiumsalzen das Adjuvans AS04 (3-deacyliertes Monophosphoryl - Lipid A, ein Zellwandbestandteil aus dem Bakterium *Salmonella minnesota*). Damit können höhere Antikörpertiter als durch Gardasil® induziert werden, wobei allerdings deren Bedeutung für einen besseren Impfschutz

bisher noch nicht nachgewiesen wurde (134). Cervarix® ist somit für die Prävention von HPV 16- und 18-induzierten Krebsvorstufen der Cervix, der Vulva und der Vagina sowie Zervixkarzinomen und anderen HPV 16- und 18-assozierten Tumoren entwickelt worden (134). Die Immunogenität bis zu 9,4 Jahren und Effektivität von bis zu 93% Gesamtschutz in HPV naiven Impfungen (135) wurde in umfangreichen Phase II und Phase III Studien belegt (136-138). Eine Zulassung seitens der EMA für die Staaten der EU besteht seit September 2007.

5.1.1 Wirkmechanismus

Passive Immunisierungen in tierexperimentellen Systemen zeigten, dass der Transfer von Immunglobulinen geschützter Tiere in naive Empfänger diese vor Infektionen mit Papillomviren schützt (139). Impfungen mit den prophylaktischen HPV-VLP-Impfstoffen induzieren Serum-Antikörper, deren Titer mehr als hundertfach über denen nach einer natürlichen Infektion liegen (133, 140). 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.

5.1.2 Dosierung und Impfzeitpunkte /Impfschutzdauer

Die Impfung wird i.m. verabreicht, wobei 0,5 ml Impfstoff vollständig injiziert werden. Die Menge an Antigenen in beiden Präparaten ist vergleichbar. Die Verabreichung einer höheren Dosis erzielte keine grundlegende Verbesserung der Immunantwort (141). Beide Impfstoffe werden in jeweils drei Dosen verabreicht. 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 (142-144). Es gibt sogar Pläne, die dritte Impfung erst 5 Jahre nach der zweiten durchzuführen (145). Darüber hinaus zeigen Daten aus einer randomisierten Studie aus Costa Rica, dass auch weniger als drei Immunisierungen vor persistierenden Infektionen mit HPV 16, 18 während der Studiendauer von 4 Jahren schützen können (146). Bei 9-14 jährigen Mädchen wird auch mit zwei Impfungen (0-6 Monate) ein ausreichender Impfschutz erreicht (147). 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 (148). Die Analyse der PATRICIA-Daten ergab eine Reduktion von CIN2 oder höhergradigen Läsionen um 88,2% im Verlauf (137). 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) (136). 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 (138). 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. Die Untersuchung der Antikörper bei den Betroffenen könnte dann zur Definition eines Immunkorrelats und damit zu einem diagnostischen Marker für die Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung führen.

5.1.3 Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

In der Zulassung für Gardasil[®] wie auch Cervarix[®] werden keine spezifischen Gegenanzeigen für die HPV-Impfung angegeben (149, 150). Die Impfung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da noch keine ausreichenden Daten vorliegen, welche die Unbedenklichkeit belegen. Während der Effektivitätsstudien traten Schwangerschaften bei Probandinnen auf, aus deren Ausgang kein Hinweis auf eine mangelnde Sicherheit abgeleitet werden kann. Stillenden Frauen können die HPV-Impfstoffe verabreicht werden (9).

Immunsupprimierte Personen haben ein deutlich höheres Risiko einer persistenten HPV-Infektion und der Entwicklung von Dysplasien. Die HPV-Impfung von immunsupprimierten Personen, wie z.B. Transplantatempfängern oder HIV-Positiven, wird erst in Studien evaluiert. Erste Daten bei HIV Patienten belegen Sicherheit und Immunogenität von Gardasil[®] (151). Eine Aussage zur Wirksamkeit der Impfstoffe bei diesen Risikogruppen, welche von der Impfung profitieren könnten, kann noch nicht gemacht werden.

5.1.4 Kosten einschließlich gesundheitsökonomischer Aspekte HPV-assoziierter Krankheitsbilder

Mit der Veröffentlichung der STIKO-Empfehlung vom 23. März 2007 übernehmen alle gesetzlichen Krankenkassen die Kosten der Impfung für die empfohlene Altersgruppe der Mädchen von 12 bis 17 Jahre (9). Einige Krankenkassen finanzieren die Impfung bis 26 Jahre.

Gesundheitsökonomische Aspekte HPV-assoziiierter Krankheitsbilder

In zwei repräsentativen Studien wurden die direkten und indirekten Kosten der Behandlung von Condylomata acuminata sowie der Abklärung auffälliger Früherkennungsbefunde der zytologischen Diagnosegruppen Pap III, IIID und IVa erfasst. Die hieraus abgeleiteten jährlichen Kosten für das deutsche Gesundheitssystem beliefen sich auf ca. 45 Millionen Euro für die Behandlung von Kondylomen und 150 Millionen Euro für das Management auffälliger Früherkennungsbefunde, bei Berücksichtigung von Arbeitsausfällen summierten sich die Kosten auf mehr als 300 Millionen Euro (152). In den USA und in Europa werden Warzen des Genitoanalbereiches bei ca. 1 % der sexuell aktiven Erwachsenen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr nachgewiesen. Nach Untersuchungen von Giesecking (153) geht die Behandlung von Genitalwarzen in Deutschland mit erheblichen Kosten einher. Die durchschnittlichen Gesamtkosten belaufen sich auf 733 € und 1370 € für rezidivierende und persistierende Fälle. Bei neu aufgetretenen Genitalwarzen fallen ca. 378 € an.

Diese Daten erlauben keine Bewertung der Kosteneffizienz einer HPV-Impfung, sie belegen aber die erheblichen Kosten, die im derzeitigen Gesundheitssystem durch die Behandlung und Prävention HPV-bedingter Krankheitsbilder entstehen.

In einer Kosteneffektivitätsanalyse für Deutschland konnte eine Kosteneffektivität der HPV 6-, 11-, 16- und 18-Impfung gegenüber einem alleinigen Krebsfrüherkennungsprogramm gezeigt werden. Die Kosteneffektivität ergab sich durch die Reduktion von Krebsvorstufen, abklärungsbedürftigen Vorsorgeabstrichen und auch Kondylomen (154). Bei einer angenommenen Durchimpfungsrate von 80% und lebenslangen Wirksamkeit beträgt die Kosteneffektivitätsrelation 10.530 €/QALY (qualitätskorrigiertes Lebensjahr), was als sehr kosteneffektiv gilt, da für Deutschland als Grenzwert für die Kosteneffektivität rund 50.000 € angesetzt wird. Bei einer sehr kurzen Wirksamkeit oder niedriger Impfquote der HPV-Impfung übersteigen die Kosten pro QALY diesen Grenzwert. Rund 120 Mädchen müssen geimpft werden, um einen Fall von Zervixkarzinom und sechs Mädchen, um einen Fall von HPV-assoziiertes Erkrankung zu verhindern (Number needed to vaccinate, NNV). Zusätzliche positive Impfeffekte wie Herdenimmunität, Kreuzprotektion, Reduktion von konisationsbedingter Frühgeburtlichkeit oder von anderen anogenitalen bzw. oropharyngealen Erkrankungen wurden hierbei noch nicht einberechnet (155, 156).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen die gesundheitsökonomischen Modellierungen des HTA-Berichts des DIMDI mit € 3.000 bis 40.000 pro QALY bei ausschließlicher Berücksichtigung direkter Kostenkomponenten bzw. mit € 9.000 bis 65.000 pro LYG (gewonnenem Lebensjahr). Wesentlichen Einfluß auf die Ergebnisse haben in den Sensitivitätsanalysen die Schutzdauer der Impfung wie auch die Höhe der Diskontierungsrate (Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) zur Prävention HPV 16- und 18-induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen (157). Die tetravalente Impfung ist in den meisten Kalkulationen kosteneffektiver als die bivalente Impfung aufgrund der Effektivität hinsichtlich der Prävention von Genitalwarzen.

Fast alle gesundheitsökonomischen Analysen bewerten die HPV-Impfung bei lebenslangem Impfschutz als kosteneffizient. Insofern definiert die Schutzdauer ganz wesentlich das Kosten-Nutzen-Verhältnis der HPV-Impfung.

Die Erweiterung der Impfung auf Jungen hat einen positiven Effekt für beide Geschlechter. Die Historie der Rötelnimpfung hat gezeigt, dass nur durch die Einführung der Rötelnimpfung bei Jungen das Impfprogramm auch für Mädchen erfolgreich wurde. Bei einer Impfquote von unter 75% könnte die Impfung von

Jungen nach Kim et al. kosteneffektiv werden. Allerdings führt die Impfung bei Jungen in den meisten Studien eher zu einer erheblichen Verschlechterung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses (158).

5.1.5 Bisherige Umsetzung der HPV-Impfempfehlung

HPV-Impfstoffverordnungen in Deutschland seit November 2009

Zur Beurteilung der Impffzahlen können die Verordnungszahlen durch die Krankenkassen (gesetzliche und private) herangezogen werden. Diese Auswertung wird vom Institute for Healthcare Informatics (IMS) vorgenommen, das diese unveröffentlichten Zahlen zur Verfügung gestellt hat. IMS® NPA ist eine monatlich durchgeführte Erhebung der abgerechneten GKV-Rezepte aus den Apothekenrechenzentren in Deutschland, differenziert nach 27 Facharztgruppen.

Die Verordnungszahlen der beiden HPV-Impfstoffe stiegen im Zeitraum von November 2009 bis Oktober 2012 um etwa 50% an. Im Zeitraum 11/2009 bis 10/2010 wurden etwa 485.000, zwischen 11/2011 bis 10/2012 etwa 743.000 Impfdosen verkauft. Dabei stieg der Anteil an Verordnungen über die GKV im Vergleich zu den PKVs vom 4,6 auf das 7-fache. Der Anteil des bivalenten gegenüber dem quadrivalenten Impfstoff liegt ziemlich konstant bei 1:3 bis 1:4. Wie sich aus den Zahlen der GKV ableiten lässt, verordnen die Gynäkologen, Pädiater und Praktischen Ärzte die meisten Impfdosen (zusammen über 93%). Während die Gynäkologen und Pädiater vergleichbar viele Impfdosen verordnen, scheint es interessanterweise bezüglich des Impfstoffs Präferenzen zu geben. Der quadrivalente Impfstoff wird vorwiegend durch Gynäkologen verordnet, während der bivalente Impfstoff eher von Pädiatern verordnet wird.

HPV-Impfprogramme wurden bis 2010 in 33 Ländern weltweit eingeführt (159, 160). In der EU haben bis Mai 2012 19 von 29 Ländern HPV-Impfprogramme eingerichtet (158).

5.2 Impfempfehlungen und Evidenzgrundlage

5.2.1 Empfehlungen zu Mädchen/Frauen

Empfehlung 2		
Evidenzbasierte Empfehlung (Evidenzdarstellung siehe Abschnitt 5.3)	Alle Mädchen sollen ab dem 9. Lebensjahr, möglichst frühzeitig gegen HPV geimpft werden.	Konsens

Empfehlung 3		
Evidenzbasierte Empfehlung (Evidenzdarstellung siehe Abschnitt 5.3)	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

5.2.2 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

5.2.3 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

5.3 Evidenzgrundlage zur Beantwortung der Schlüsselfragen

(dEBM)

Endpunkte der klinischen Studien (Pfister, von Knebel-Döberitz)

Da ein invasives Karzinom als Endpunkt einer klinischen Studie ethisch nicht vertretbar ist, wurden in allen Studien zum Nachweis der prophylaktischen Wirksamkeit der HPV 16- und 18-Impfstoffe hochgradige CIN, VIN oder VaIN als Endpunkte gewählt. Sie werden als ausreichend betrachtet, da diese Präkanzerosen notwendige Vorstufen für die Entwicklung der jeweiligen Karzinome sind.

Studienpopulationen

Die im Folgenden dargestellten Effektivitätsberechnungen der Vakzine beziehen sich auf den Vergleich mit der Kontrolle (Plazebo oder Hepatitis-A-Vakzine). Neben den dargestellten Analysen wurde in den meisten Studien noch an anderen Studienpopulationen die Effektivität der Vakzine berechnet. Weitere Informationen zu den Studien, u.a. auch zu den Studienpopulationen, sind in den angehängten

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

Evidenztabelle zu finden. Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit beruht auf Studien bei 15-26 Jährigen.

Schlüsselfrage 1

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)?

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage 1 erfüllen insgesamt 19 relevante Studien (46, 133, 135, 140, 161-175), teilweise mit überlappenden Studienpopulationen, die Einschlusskriterien der Leitlinie. 18 Studien wurden mit einem Evidenzgrad A2 beurteilt, einer Studie wurde ein Evidenzgrad C zugeordnet. Somit ergibt sich ein Evidenzniveau 1. In den eingeschlossenen Studien erfolgt die Effektivitätsberechnung der Vakzine an Carcinomata in situ bzw. in einer Studie an persistierender HPV-DNA (siehe auch Kapitel 5.2, Unterkapitel Endpunkte der klinischen Studien).

Studien mit einem monovalenten Impfstoff (Gardasil®-Basisstudie)

Die Wirksamkeit der monovalenten HPV 16-Vakzine wurde in drei Studien (168, 169, 174) untersucht, wobei es sich um eine Initialstudie (168) mit 2409 US Frauen (16-23 Jahre) und zwei Nachfolgestudien (169, 174) handelt. In der Initialstudie mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 17,4 Monaten nach letzter Impfung (Monat 6) zeigte sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 16-assoziiierter persistierender HPV-DNA von 100% (95% CI: 90 – 100). Eine Wirksamkeitsberechnung in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte nicht (168). In der Nachfolgestudie von Mao et al. (169) mit einem Beobachtungszeitraum von 48 Monaten zeigte sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 16-assoziiierter CIN 2+ und CIN 3 von 100% (95% CI: 65 – 100 bzw. 18 – 100). Auch die monozentrische Studie von Rowahani-Rahbar (174), in der 291 Frauen aus der Mao-Studie (169) durchschnittlich 8,5 Jahre nachbeobachtet wurden, zeigte eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 16-assoziiierter CIN 2+ von 100% (95% CI: <0 – 100). Die dargestellten Werte beziehen sich auf die per-Protokoll-Population.

Studien mit einem bivalenten Impfstoff (Cervarix®)

Die Wirksamkeit der bivalenten Vakzine wurde in zehn Studien (135, 140, 162, 164-167, 171-173) untersucht, wobei es sich um vier Initialstudien bzw. Interim-Analysen und sechs Nachfolgestudien bzw. Subanalysen handelt.

Harper et al. (140) führten eine multinationale Studie an 1113 Frauen im Alter von 15-25 Jahren durch. Nach einem Beobachtungszeitraum von bis zu 27 Monaten traten sieben Fälle einer CIN auf, davon sechs Fälle in der Plazebogruppe (CIN 1 n = 3, CIN 2 n = 3). Alle waren mit einer persistierenden HPV 16-Infektion assoziiert. Die vierte CIN 1 trat bei einer Frau in der Vakzinegruppe auf. Hier wurde nach initialem Nachweis von HPV 18 in der Zytologie im Verlauf nach Biopsie eine Assoziation mit einer persistierenden HPV 51-Infektion gesehen. Eine Wirksamkeitsberechnung in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte nicht. Harper et al. (164) beobachteten 776 Frauen der Initialstudie durchschnittlich 47,7 Monate nach. Hierbei errechnete

sich für die kombinierte Auswertung der Daten beider Studien eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziiertes CIN 2+ von 100% (95% CI -7,7 - 100). Auch in einer weiteren, längeren Nachfolgestudie (173) über durchschnittlich 5,9 Jahre, in der eine kombinierte Analyse mit den Daten der Vorgängerstudien erfolgte, zeigte sich in der TVC-Analyse eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziiertes CIN 2+ von 100% (95% CI 51,3 - 100). De Carvalho et al. (162) führten eine mononationale Nachbeobachtungsstudie an 433 brasilianischen Patientinnen, welche bei Harper et al. eingeschlossen wurden, über durchschnittlich 7 Jahre nach erster Vakzinierung durch. Hierbei errechnete sich in der TVC-Population eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziiertes CIN 2+ von 100% (95% CI -129,8 - 100).

In einer multinationalen Studie an 18644 Frauen im Alter von 15-25 Jahren zeigten Paavonen et al. (171) nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 14,8 Monaten für die TVC-E-Population eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziiertes CIN 2+ von 90,4% (95% CI: 53,4 - 99,3). In einer posthoc-Analyse wurden die beiden CIN-Läsionen in der Impfstoffgruppe als wahrscheinlich nicht durch HPV 16 oder 18 verursacht gesehen, da HPV 16 nur in einer Probe im Laufe des Follow-up dieser beiden Frauen, in allen anderen jedoch HPV 58 nachgewiesen wurde, sodass HPV 16 als transiente Infektion ohne kausale Beteiligung angesehen wurde. Unter diesen Bedingungen errechnete sich damit eine Wirksamkeit von 100% (95% CI: 74,2 - 100). Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 34,9 Monaten zeigten Paavonen et al. in einer Folgestudie (172) in der ATP-Analyse eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziiertes CIN 2+ von 92,9% (79,9 - 98,3) und in Bezug auf CIN3+ von 80% (0,3 - 98,1). In der Studie wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in der bei Vorliegen mehrerer HPV-Typen in den CIN-Läsionen der HPV-Typ als assoziiert angesehen wurde, der in vorhergehenden Zytologien nachgewiesen wurde. Hierbei zeigte sich eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziiertes CIN 2+ von 98,1% (88,4 - 100) und in Bezug auf CIN3+ von 100% (36,4 - 100). Lehtinen et al. (135) konnten in der Studienendanalyse an gleicher Population nach 48 Monaten eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziiertes CIN 2+ und CIN3+ von 99,0% (94,2 - 100) bzw. von 100% (85,5 - 100) zeigen.

Konno et al. (166, 167) führten eine mononationale Studie an 1040 japanischen Frauen im Alter von 20-25 Jahren durch. Nach 24 Monaten errechnete sich eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziiertes CIN 2+ von 100 (-428,9 - 100) in der ATP-Analyse.

Herrero et al. (165) führten eine mononationale Studie an 7466 Frauen im Alter von 18-25 Jahren aus Costa Rica durch. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 50,4 Monaten zeigte sich in der ATP-Analyse eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf persistierende HPV16- und 18-DNA (≥ 1 Jahr) von 90,9 (82, 95,9). Eine Wirksamkeitsberechnung in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte nicht.

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)

Die Wirksamkeit der tetravalenten Vakzine wurde in sechs Studien (46, 133, 161, 163, 170, 175) untersucht, wobei es sich um drei Initialstudien bzw. Interimanalysen und drei Nachfolgestudien handelt.

Villa et al. (133) führten eine multinationale Phase-II-Studie an insgesamt 552 Frauen im Alter von 16-23 Jahren durch. Nach einem Beobachtungszeitraum von 36

Monaten traten in der per-Protokoll-Analyse insgesamt drei Fälle einer CIN auf; welche alle der Placebogruppe zuzuordnen waren. Eine Wirksamkeitsberechnung in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte nicht. Villa et al. (175) beobachteten 241 Frauen der Initialstudie über einen Zeitraum von fünf Jahren nach. In der kombinierten Auswertung mit den Daten der Initialstudie errechnete sich eine Effektivität der Vakzine bezogen auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierter CIN 1-3 von 100% (ATP, 95% CI <0,0 - 100,0).

In der multinationalen Studie von Garland et al. (163) an 5455 Frauen im Alter von 16-24 Jahren zeigte sich in der per-Protokoll-Analyse nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten nach erster Vakzinierung eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierter CIN 2 und CIN 3 von 100% (95% CI: 81-100 bzw. 76-100).

In der multinationalen Initialstudie der FUTURE II Study Group (46) wurden die Vakzine an 12167 Frauen im Alter von 15-26 Jahren über einen Zeitraum von durchschnittlich 36 Monaten untersucht. In der per-Protokoll-Analyse errechnet sich die Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierter CIN 2 und CIN 3 auf 100% (95% CI: 86-100) bzw. auf 97% (95% CI: 79-100).

Munoz et al. (170) zeigten in ihrer Studie, welche die Studienenddaten der FUTURE I und II Studien analysiert, nach einer mittleren Nachbeobachtung von 3,6 Jahren in der NTH-Population eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierter CIN 2 und CIN 3 von 100% (95% CI: 91,9 - 100 bzw. 90,5 - 100).

Castelsague et al. (161) führten die Studienendauswertung einer multinationalen Studie (176) an 24-45 jährigen Frauen nach durchschnittlich 3,8 Jahren Beobachtungszeit durch. Dabei errechnet sich in der per-Protokoll-Analyse die Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierter CIN 2+ auf 83.3% (-37.6 - 99.6) und HPV 16- und 18-assoziierter CIN 2+ auf 83.4% (-36.7 - 99.6).

Schlüsselfrage 2

Führt eine prophylaktische Impfung bei Mädchen/Frauen mit der bivalenten/quadrivalenten Vaccine im Vergleich zur Kontrolle (Placebo bzw. Hepatitis-A-Vakzine) zur Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs bzw. dessen Vorstufen (CIN)?

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage 2 wurden Studien herangezogen, die Subpopulationen aufführten, welche Frauen mit Impftyp-assoziierter HPV-Infektion bei Studienbeginn mit einschlossen (z.B. bestimmte ITT-Populationen), die Subanalysen an dieser Population durchführten oder die Ergebnisse zu Effektivität gegenüber anderen HPV-Typen aufführten. Es erfüllen insgesamt 22 relevante Studien (46, 135, 140, 161-167, 169-174, 177-182), teilweise mit überlappenden Studienpopulationen, die Einschlusskriterien der Leitlinie. Die Mehrheit dieser Studien führt mehrere Studienpopulationen auf und ist somit auch zur Beantwortung der Schlüsselfrage 1 herangezogen worden. 19 Studien wurden einem Evidenzgrad A2 beurteilt, zwei Studien mit einem Evidenzgrad B und eine Studie mit einem Evidenzgrad C. Somit ergibt sich ein Evidenzniveau von 1. In den eingeschlossenen Studien erfolgt die Effektivitätsberechnung der Vakzine an Carcinomata in situ (siehe auch Kapitel 5.2, Unterkapitel Endpunkte der klinischen Studien).

Studien mit einem monovalenten Impfstoff (Gardasil®-Basisstudie)

Die Wirksamkeit der monovalenten HPV 16-Vakzine wurde in zwei Studien (169, 174) untersucht, wobei es sich jeweils um eine Nachfolgestudie handelt. In der mononationalen Nachbeobachtungsstudie von Koutsky et al. (168) an 2409 16-23 jährigen Frauen errechneten Mao et al. (169) in der MITT-2-Population eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 16-assoziiertes CIN 2+ von 78% (95% CI: 41–93) und CIN 3+ von 91% (95% CI: 36-100). In Bezug auf die Prävention aller CIN 2+ und CIN 3+ zeigte sich in der per-Protokoll-Analyse eine Effektivität von 52% (95% CI: < 0 - 82) bzw. 73% (95% CI: < 0 - 97). Die mononationale und monozentrische Nachbeobachtungsstudie von Rowhani-Rahbar et al. (174) mit 291 Frauen der Mao Studie zeigte in der ITT-Population nach einem durchschnittlichem Zeitraum von 8,5 Jahren eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 16-assoziiertes CIN 2+ von 100% (95% CI: <0 - 100). In Bezug auf die Prävention aller CIN 2+ zeigte sich eine Effektivität von 33% (95% CI: -79 - 77).

Studien mit einem bivalenten Impfstoff (Cervarix®)

Die Wirksamkeit der bivalenten Vakzine wurde in elf Studien (135, 140, 162, 164-167, 171-173, 181) untersucht, wobei es sich um vier Initialstudien bzw. Interimanalysen und sieben Nachfolgestudien bzw. Subanalysen handelt.

Harper et al. (140) führten eine multizentrische Studie an 1113 Frauen im Alter von 15-25 Jahren mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 27 Monaten durch und beobachteten 776 Frauen der Initialstudie durchschnittlich 47,7 Monate nach. (164). In der ITT-Analyse zeigte sich in der Initialstudie eine Effektivität bezüglich der Prävention einer mit HPV 16- und 18-assoziierten persistierenden zervikalen Infektion von 95,1 % (95% CI: 63,5 - 99,3). In der Nachfolgestudie lag die Effektivität bei 95,2 % (95% CI: 69,6 - 99,9). Eine Wirksamkeitsberechnung in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte für diese Gruppe nicht. In Bezug auf die Prävention einer mit weiteren onkogenen HPV-Typen assoziierten CIN 2+ zeigte sich eine Effektivität von 67,1% (95% CI: 31,9 - 34,9). Für Frauen, unabhängig vom DNA-Status bei Einschluss, zeigte sich eine Effektivität von 73,3% (95% CI: -1,0 - 95,2). In der weiteren, längeren follow-up-Studie (173) über durchschnittlich 5,9 Jahre, in der eine kombinierte Analyse mit den Daten der Vorgängerstudien erfolgte, zeigte sich in der TVC-Population eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention einer HPV- DNA unabhängigen CIN 2+ von 71,9% (95% CI 20,6 - 91,9). De Carvalho et al. (162) führten eine mononationale Nachbeobachtungsstudie an 433 brasilianischen Patientinnen, welche bei Harper et al eingeschlossen wurden über durchschnittlich 7 Jahre nach erster Vakzinierung durch. Hierbei errechnete sich in der TVC-Analyse eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention einer mit allen onkogenen HPV-Typen assoziierten CIN 2+ von 40,6% (95% CI -106 - 84,7).

In einer multinationalen Studie an 18644 Frauen im Alter von 15-25 Jahren zeigten Paavonen et al. (171) nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 14,8 Monaten in der TVC-E-Analyse eine Effektivität von 27,1 % (95% CI: 0,5 - 46,8) in Bezug auf die Prävention einer mit 12 onkogenen HPV-Typen assoziierten DNA. Die Effektivität gegen 14 onkogene HPV-Typen (einschließlich HPV 16 und 18) errechnete sich auf 38,2 % (95% CI: 18 - 53,7). Eine Wirksamkeitsberechnung in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte für diese Gruppe nicht. In der Folgestudie (172) mit einer Nachbeobachtungszeit von 34,9 Monaten erfolgte in der ATP-E-Population eine Berechnung der Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention einer mit 5 onkogenen HPV-Typen assoziierten CIN 2+ von 53% (24,7 - 71,3). In Bezug auf die Prävention einer mit 12 onkogenen HPV-Typen assoziierten CIN 2+ zeigte sich eine Effektivität von 54% (34 - 68,4). Lehtinen et al. (135) konnten

in der Studienendanalyse an der TVC-Population nach 48 Monaten eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziiertes CIN 2+ von 60,7% (49,6 - 69,5) und in Bezug auf CIN3+ von 45,7% (22,9 - 62,2) zeigen. In der Subanalyse von Wheeler et al. (181) an gleicher Ausgangspopulation zeigte sich eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention einer mit verschiedenen onkogenen HPV-Typen assoziierten CIN 2+ (ohne HPV 16- und 18-Koinfektion) von zwischen 0,5% und 100 % (TVC-naive-Population, alle CI mit Einschluss der 0, Einzelwerte siehe Tabelle) bzw. von zwischen -50 bis 17,6% (TVC-Population, alle CI mit Einschluss der 0, Einzelwerte siehe Tabelle).

Konno et al. (166, 167) zeigten in ihrer mononationalen Studie an 1040 japanischen Frauen im Alter von 20-25 Jahren nach 24 Monaten in der ATP-Analyse eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention einer mit 14 onkogenen HPV-Typen assoziierten CIN 2+ von 75,1% (-28,4 - 97,6).

Herrero et al. (165) führten eine mononationale Studie an 7466 Frauen im Alter von 18-25 Jahren aus Costa Rica durch. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 50,4 Monaten zeigte sich in der ITT-Analyse eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf persistierende HPV 16- und 18-DNA (≥ 1 Jahr) von 49 (38.1, 58.1). Es erfolgten weitere Effektivitätsberechnungen in Bezug auf HPV 31, 33 und 45 kombiniert sowie eine kombinierte Analyse bezüglich 14 onkogener HPV-Typen. Hier zeigten sich Werte von 44,5 (17.5, 63.1) und 12,4 (-3.2, 25.6) in der ATP-Analyse sowie von 15,5 (-5.0, 32.0) und 11,3 (2.2, 19.5) in der ITT-Analyse. Eine Wirksamkeitsberechnung in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte nicht.

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)

Die Wirksamkeit der tetravalenten Vakzine wurde in neun Studien (46, 161, 163, 170, 177-180, 182) untersucht, wobei es sich um drei Initialstudien bzw. Interimanalysen und neun Nachfolgestudien bzw. Subanalysen handelt.

In der multinationalen Studie von Garland et al. (163) an 5455 Frauen im Alter von 16-24 Jahren zeigte sich in der ITT-Population nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes CIN 2 und CIN 3 von 30% (95% CI: <0 - 56) bzw. 12% (<0 - 44). Gegenüber allen HPV-Typen zeigte sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention einer CIN 2 von 13% (95% CI: <0 - 34) und von CIN 3 von -9 (95% CI: <0 - 22).

In der multinationalen Initialstudie der FUTURE II Study Group (46) wurden die Vakzine an 12167 Frauen im Alter von 15-26 Jahren über einen Zeitraum von durchschnittlich 36 Monaten untersucht. In der ITT-Population zeigte sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes CIN 2 und CIN 3 von 57% (95% CI: 38 - 71) bzw. 45% (23 - 61). In Bezug auf die Prävention einer CIN 2 bzw. CIN 3, unabhängig vom HPV-Typ, errechnete sich eine Effektivität von 22% (95% CI: 3 - 38) bzw. 21% (95% CI: <0 - 38). In einer post-hoc Analyse (178) an nicht HPV-naiven Frauen (seropositiv und/oder PCR-positiv für einen bis drei der Impfstoff-HPV-Typen) der gleichen Gesamtstudienpopulation zeigte sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention einer CIN 2 von 100% (95% CI: 78,6 - 100), wenn die CIN mit einem HPV-Typ (16 oder 18) assoziiert war, für den die Frau bei Einschluss naiv war.

Olsson et al. (180) untersuchten in einer Subanalyse aus Daten der FUTURE I, FUTURE II und Villa 2005 Studie 2617 16-26-jährige Frauen, welche bei Einschluss seropositiv aber PCR negativ für ≥ 1 Impfstoff HPV-Typen waren. Es zeigte sich eine Effektivität der Vakzine in Bezug auf eine HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierte CIN 2+

und CIN 3+ von 100% (95% CI jeweils <0 - 100). Munoz et al. (170) zeigten in ihrer Studie, welche die Studienenddaten der FUTURE I und II Studien analysiert, nach einer mittleren Nachbeobachtung von 3,6 Jahren in der ITT-Population eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierter CIN 2 und CIN 3 von 54,8% (95% CI: 40,8 - 65,7) und von 45,3% (95% CI: 29,8 - 57,6). Unabhängig vom HPV-Typ zeigte sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention einer CIN 2+ von 19% (ITT, 95% CI: 7,7 -28,9) bzw. von 42,7% (NTH, 95% CI: 23,7 - 57,3). In einer Subanalyse an gleicher Gesamtpopulation zeigten Wheeler et al. (182) eine Effektivität in Bezug auf die Prävention einer mit verschiedenen HPV-Typen assoziierten CIN 2+ von 14,6 bis 21,4 (95% CI siehe Tabelle).

Castelsague (161) führten die Studienendanalyse einer multinationalen Studie (176) an 24-45 jährigen Frauen nach durchschnittlich 3,8 Jahren Beobachtungszeit durch. Dabei errechnet sich in der ITT-Population die Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18 und HPV 16- und 18-assoziierter CIN 2+ auf 22,4 (95% CI: - 42,4 - 58,3). In der NRT-Population zeigte sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierter und HPV 16- und 18-assoziierter CIN 2+ von 62,7 (95% CI: -55,5 - 93,6) bzw. von 62,9 (95% CI:54,6 - 93,7).

Haupt et al (179) führten eine post-hoc Subanalyse der Daten der FUTURE I und II Studien durch. Hier zeigte sich an 865 HPV 16- und 18-seropositiven und DNA-positiven Frauen eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 16- und 18-assoziierter CIN 2-3/AIS von -6,6 (95% CI: -46,4- 22,4). In Bezug auf die Prävention einer mit 5 anderen onkogenen HPV-Typen assoziierten CIN 2-3/AIS ergab sich eine Effektivität von -15,7 (95% CI: -304,5 - 64,8) für die FUTURE I Studie und von 14,2 (95% CI: -69,2 - 57,2) für die FUTURE II Studie.

Schlüsselfrage 3

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)?

Schlüsselfrage 4

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)?

Zur Beantwortung der beiden Schlüsselfragen erfüllten insgesamt sieben Studien (133, 161, 163, 170, 178, 180, 183) die Einschlusskriterien der Leitlinie, wobei es sich um zwei Initialstudien bzw. Interimanalysen und fünf Nachfolgestudien bzw. Subanalysen handelt, teilweise mit überlappenden Studienpopulationen. Sechs Studien wurden mit einem Evidenzgrad A2 bewertet und eine Studie mit einem Evidenzgrad B. Somit ergibt sich ein Evidenzniveau 1. In den eingeschlossenen Studien erfolgt die Effektivitätsberechnung der Vakzine an Carcinomata in situ (siehe auch Kapitel 5.2, Unterkapitel Endpunkte der klinischen Studien).

In der multinationalen Studie von Garland et al. (163) an 5455 Frauen im Alter von 16-24 Jahren zeigte sich nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36

Monaten in der per-Protokoll-Analyse eine Effektivität von 100% (95% CI: 49-100) bezogen auf die Prävention einer HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierten VIN/VAIN 2/3. Joura et al. (183) führten eine kombinierte Analyse der FUTURE II Studie und der Studien von Garland et al. und Villa et al. durch, welche den tetravalenten Impfstoff an 18174 Frauen im Alter von 16-26 Jahren untersuchten. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 3 Jahren errechnete sich in der per-Protokoll-Analyse eine Effektivität von 100% (95% CI: 72 - 100) bezogen auf die Prävention einer HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierten VIN/VAIN 2/3. In einer Subanalyse (180) an gleicher Gesamtpopulation wie bei Joura et al., in der HPV-seropositive und DNA-negative Frauen (\geq ein Impfstoff-HPV-Typ) untersucht wurden zeigte sich eine Effektivität von 100% (95% CI: $< 0 - 100$) bezogen auf die Prävention des HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes VIN/VAIN 2/3. In einer post-hoc Analyse der FUTURE II Studie (178) an nicht HPV-naiven Frauen (seropositiv und/oder PCR-positiv für einen bis drei der Impfstoff-HPV-Typen) errechnet sich eine Effektivität von 100% (95% CI: $< 0 - 100$) bezogen auf die Prävention einer HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierten VIN/VAIN 2/3, wenn die VIN/VaIN mit einem HPV-Typ (16 oder 18) assoziiert war, für den die Frau bei Einschluss naiv war. Munoz et al. (170) zeigten in ihrer Studie, welche die Studienenddaten der FUTURE I und II Studien analysiert, nach einer mittleren Nachbeobachtung von 3,6 Jahren in der NTH-Population eine Effektivität in Bezug auf die Prävention einer HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierten ViN/VaIN 2/3 von 95,4% (95% CI: 71,5 - 99,9). Castelsague et al. (161) führten die Studienendanalyse einer multinationalen Studie (176) an 24-45 jährigen Frauen durch. Dabei traten in der per-Protokoll-Analyse nach durchschnittlich 3,8 Jahren Beobachtungszeit weder in der Vakzine- noch in der Placebogruppe eine HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierte VIN/VaIN 2/3 auf, so dass keine Effektivitätsbewertung erfolgte.

Schlüsselfrage 5

Führt eine prophylaktische Impfung bei HPV 6- und 11-negativen Frauen mit der quadrivalenten Vaccine im Vergleich zu Placebo zur Verhinderung von Genitalwarzen?

Es erfüllten acht Studien (133, 161, 163, 170, 175, 178, 180, 183) die Einschlusskriterien der Leitlinie, teils mit überlappenden Studienpopulationen. Sieben Studien wurden mit einem Evidenzgrad A2 bewertet und eine Studie mit einem Evidenzgrad B. Somit ergibt sich ein Evidenzniveau 1.

Villa et al. (133) führten eine multizentrische Phase-II-Studie an insgesamt 552 Frauen im Alter von 16-23 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff durch. In dieser Studie wurde das Neuauftreten extragenitaler Läsionen erfasst, worunter Condylomata acuminata, VIN und VAIN zusammengefasst wurden. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten war bei insgesamt drei bzw. vier Frauen (ATP: 3/233, MITT: 4/261) eine extragenitale Läsion, jeweils nur in der Placebogruppe, nachzuweisen. Eine Berechnung der Effektivität erfolgte nicht.

Villa et al. (175) beobachteten 241 Frauen der Initialstudie über einen Zeitraum von fünf Jahren nach. Für die Vakzine ergab sich in der per-Protokoll- und der MITT-Analyse eine Effektivität bezogen auf die Prävention der HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierten Kondylome von 100% (95% CI: $< 0 - 100\%$).

In der multinationalen Studie von Garland et al. (163) an 5455 Frauen im Alter von 16-24 Jahren zeigte sich nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten für den tetravalenten Impfstoff in der per-Protokoll-Analyse eine Effektivität

in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes Genitalwarzen von 100% (95% CI: 92 - 100). In der USP Population zeigte sich eine Effektivität von 96 % (95% CI: 86 - 99).

In der post-hoc Analyse der FUTURE II Studie (178) an nicht HPV-naiven Frauen (seropositiv und/oder PCR-positiv für einen bis drei der Impfstoff-HPV-Typen) errechnet sich eine Effektivität von 93,4 % (95% CI: 79,3 - 98,7) bezogen auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes Kondylome, wenn diese Frauen bei Einschluss naiv für den entsprechenden HPV-Typen waren.

In einer Studie von Olsson et al. (180), die eine Subanalyse aus Daten der FUTURE I, FUTURE II und Villa 2005 Studie (133) darstellt, wurden HPV-seropositive und DNA-negative Frauen (≥ 1 Impfstoff-HPV-Typ) untersucht. Es zeigte sich eine Effektivität von 100% (95% CI: 28,3 - 100) bezogen auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes Kondylome.

Munoz et al. (170) zeigten in ihrer Studie, welche die Studienenddaten der FUTURE I und II Studien analysiert, nach einer mittleren Nachbeobachtung von 3,6 Jahren in der NTH-Population eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes Genitalwarzen von 96,4 % (95% CI: 91,4 - 98,9). Ohne Impftyp-HPV-Assoziation errechnete sich eine Effektivität von 82,8 % (95% CI: 74,3 - 88,8).

Castelsague et al. (161) führten die Studienendanalyse einer multinationalen Studie (176) an 24-45 jährigen Frauen durch. Dabei errechnete sich in der per-Protokoll-Analyse nach durchschnittlich 3,8 Jahren Beobachtungszeit eine Effektivität von 100% (95% CI: 30,8 - 100) bezogen auf die Prävention HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziiertes Kondylome.

Schlüsselfrage 6

Führt eine prophylaktische Impfung bei HPV 6- und 11-negativen Jungen/Männern mit der bivalenten/quadrivalenten Vaccine im Vergleich zu Placebo zur Verhinderung anogenitaler Läsionen (PIN, AIN, Analkarzinom, Genitalwarzen) bei Jungen/Männern?

Es erfüllten zwei Studien (184, 185) die Einschlusskriterien der Leitlinie, welche beide mit einem Evidenzgrad A2 bewertet wurden. Da die Studie von Palewski et al. (185) eine Subanalyse der Giuliano Studie (184) darstellt, ergibt sich ein Evidenzniveau von 2. Aufgrund des sehr breiten Konfidenzintervalles bei der Berechnung der Effektivität gegenüber PIN, wurde das Evidenzniveau für diesen Endpunkt auf 4 herabgestuft. Die Berechnung der Effektivität erfolgte an Carcinomata in situ bzw. Genitalwarzen.

Giuliano et al. (184) 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 (n=2805) 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). Ohne Impftyp-HPV-Assoziation errechnete sich eine Effektivität von 83,8 % (95% CI: 61,2 - 94,4). Für die NRT- Population errechnete sich eine Effektivität von 75,5 % (95% CI: 54,3 - 87,7). Es erfolgte auch eine getrennte Auswertung der Vakzineffektivität in Bezug auf die Prävention von Condylomata acuminata. Hier zeigten sich Werte von 89,4 % (95% CI: 65,54 - 97,9) in der per-Protokoll-Analyse bzw. von 79,6 % (95% CI: 59,1 - 90,8) in der NRT-Population. Giuliano et al. (184) untersuchten weiterhin die Effektivität der Vakzine gegenüber PIN. Hier zeigte sich eine Effektivität von 100 % (95% CI: -

3788,2 - 100) in der per-Protokoll-Analyse bzw. von -97,6 (95% CI: -11555.6 - 89,7) in der NRT-Population bezogen auf die Prävention einer PIN 2 oder 3.

In der Subanalyse an MSM der gleichen Gesamtpopulation errechneten Palewski et al. (185) 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). Ohne Impftyp HPV-Assoziation errechnete sich eine Effektivität von 54.9 (95% CI: 8,4 - 79,1). Gegenüber Genitalwarzen zeigte sich eine Vakzineffektivität von 100 (95% CI: 8,2 - 100) in der per-Protokoll-Analyse.

5.4 Primärprävention von CIN, Vulva-Dysplasien und Genitalwarzen

(Jessen, Gross, Hillemanns, Ikenberg, Kaufmann, Petry, Schneede, Schneider)

Evidenz

Siehe Kapitel 5.2

Impfschutz - Impfdauer - Erfolgskontrolle

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) (46). 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 Dauer des Impfschutzes für eine 100-prozentige Effektivität beträgt derzeit 5 Jahre. Für einen längeren Zeitraum liegen noch keine Daten vor. Die Probandinnen aus den initialen Effektivitätsstudien werden weiter beobachtet, um die Dauer des Impfschutzes festzustellen. Anwendungsstudien in verschiedenen Ländern werden diese Frage untersuchen.

Für die serologische Testung des Impferfolges fehlen diagnostische Testsysteme. Bisher wurden die serologischen Daten mit in-house Testsystemen der Entwickler gemessen. In den Effektivitätsstudien hatten alle Vakzinierten primär hohe Antikörpertiter erreicht, sodass nicht mit dem Auftreten einer großen Zahl von Impfversagern zu rechnen ist. Es konnte gezeigt werden, dass eine Vakzinierung mit HPV-VLP die Bildung neutralisierender Antikörper induziert und die Titer 100 bis 1000 fach höher sind, als in der Kontrollgruppe (133, 140, 164, 168, 169, 175, 186). Villa und Mitarbeiter maßen in Ihren Studien die Antikörpertiter (geometrische Mittelwerte, GMT) gegen alle vier in der Impfung enthaltene Typen. Es zeigte sich ein deutlicher Titeranstieg in der Vakzinegruppe nach Vollendung der Impfung. Die erste Messung im Monat 7 ergab dabei deutlich höhere Werte als in der Kontrollgruppe (Frauen mit natürlicher Seropositivität). Daten von Block und Mitarbeitern zeigen, dass die Impfung von 10-15-jährigen Mädchen und Jungen mit der HPV 6-, 11-, 16- und 18-L1-VLP-Vakzine zu hohen Titern HPV-typspezifischer neutralisierender

Antikörper bei beiden Geschlechtern führt (132). Es gibt noch keine Daten zur minimalen protektiven Titerhöhe, bei der eine Wiederholungsimpfung nötig wird. Während bei HPV 6, 11 und 16 die Seropositivität über 96% lag, war bei HPV 18 der Titer 2 Jahre nach der Gardasil®-Impfung nur in 68% noch nachweisbar, trotzdem wurde die volle Wirksamkeit belegt (46). Daher erscheint eine Antikörpertiterkontrolle zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll (siehe auch Kapitel 2.5 HPV-Testung vor Impfung).

Kreuzprotektion

Die natürlich induzierten Antikörper gegen einen HPV-Typ reagieren nicht oder nur sehr schwach mit den Kapsiden anderer HPV-Typen (187). Nach Impfung sind die Antikörpertiter jedoch erheblich höher als nach natürlicher Infektion. Es wurde auch gezeigt, dass die induzierten Antikörper teilweise kreuzneutralisierend und kreuzprotektiv (164) 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 (188). Daher könnten die Impfstoffe einen breiteren Schutz als nur gegen die Impfstofftypen bieten.

Eine teilweise Kreuzprotektion über die Impfgentypen HPV 16 und 18 hinaus konnte für nahe verwandte Genotypen HPV 31 und 45 in der Phase-II-Studie mit Cervarix® belegt werden (164). 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. (171) 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%. Eine strengere Analyse schloss alle HPV 16- oder HPV 18-Koinfektionen aus und zeigte eine Vakzineffizienz für HPV 33 in allen Gruppen und für HPV 31 in der according-to-protocol und der TVC-naiven Gruppe (181).

Praktikabilität

Das Impfschema einer Dreifachimpfung innerhalb von 6-12 Monaten entspricht anderen Impfstrategien. Ein Problem ist die Altersgruppe der Jugendlichen, die für Arztbesuche und Impfungen oft nicht erreichbar sind. Eine Kombination mit anderen Impfungen (z.B. Hepatitis B) ist möglich und sollte in Betracht gezogen werden. Hierzu laufen weitere Studien. Die zeitgleiche Gabe von Gardasil® mit einem rekombinanten Hepatitis B-Impfstoff (an unterschiedlichen Injektionsstellen) beeinflusste die Immunantwort auf die HPV-Typen nicht; die Seroprotektionsraten für Hepatitis B waren nicht beeinträchtigt. Auch die zeitgleiche Impfung mit Tetanus-, Diphtherie-, Polio- und Pertussis-Impfstoffen ist möglich. Die zeitgleiche Gabe von Gardasil® mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht. Für Cervarix® liegen ähnliche Daten vor, die zeitgleiche Impfung von Cervarix und Hepatitis-A-Impfstoffen (oder Hepatitis-A-B-Impfstoffen) ist ebenfalls möglich.

Impfzeitpunkte

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 zur Prophylaxe von CIN, VIN/VAIN sowie von Genitalwarzen 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)

5.5 Primärprävention von PIN, AIN und Analkarzinom

(Jessen, Pfister, Petry)

Von einer erfolgreichen Impfung zur Prävention dieser HPV-assoziierten Läsionen würden vor allem Personen mit erhöhtem Risiko, z.B. Immunsupprimierte, profitieren. 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 (53). 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 (189). Die mögliche Effizienz der Vakzine bei HIV-infizierten MSM 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 (53, 190). 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 (191). Angesichts der Häufigkeit von AIN2/3 bei HIV-infizierten MSM und Organtransplantierten sollte die Wirksamkeit der HPV-Vakzine in geeigneten klinischen Studien untersucht werden.

5.6 Primärprävention anderer HPV-assoziiierter Läsionen

(Gissmann, Gross, Kaufmann, Klußmann, Schneede)

Alle bisher beschriebenen Fälle von Larynxpapillomen sind meist durch HPV 6 bzw. HPV 11 bedingt (192-196). Diese häufig rezidivierende Erkrankung ist sehr therapieresistent und die Patienten müssen häufig mehrfach in Vollnarkose operiert werden. Die geschätzte Inzidenz liegt zwischen 0.6 und 4 Fällen/100.000 und ist damit über 100-mal geringer als die der ebenfalls durch HPV 6- und 11-induzierten Condylomata acuminata (197). Etwa die Hälfte der Fälle tritt bei Kleinkindern auf und wird so aufgrund der jetzigen Impfstrategie nicht verhindert. Neugeborene von Frauen mit Condylomata acuminata in der Schwangerschaft haben ein erhöhtes Risiko für Larynxpapillome und eine Impfung könnte hier empfehlenswert sein (198). Da aber auch in dieser Situation die Häufigkeit der Erkrankung noch sehr gering ist, wird sich eine Wirksamkeit nicht anhand von klinischen Studien nachweisen lassen. Dasselbe gilt auch für diejenigen Larynxpapillome, die im Alter von 20-30 Jahren auftreten und die durch die Impfung zu verhindern sein sollten.

Neben den Tumoren im Anogenitalbereich sind auch in etwa 25% der Kopf-Hals-Karzinome Infektionen mit highrisk-HPV, meist HPV 16, nachweisbar (siehe Kapitel 3.7). Da diese Tumoren meist im Alter zwischen 40 und 60 Jahren auftreten und keine klinisch oder pathologisch definierten Vorläuferläsionen bekannt sind, sind klinische Studien, die eine primäre Impfprävention bei HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen prüfen, nicht zu erwarten. Ein Nachweis der Wirksamkeit kann nur prospektiv – viele Jahre nach Einführung der Impfung und in Populationen mit einer hohen Teilnehmerrate – erbracht werden, wenn anhand von Daten aus epidemiologischen Krebsregistern ein Rückgang dieser Tumoren beobachtet und der Einfluss anderer Faktoren, z.B. Rauchen, ausgeschlossen werden kann. Im Rahmen solcher Studien könnte sich dann sogar eine kausale Rolle von HPV 16 und 18 bei anderen Tumoren prüfen lassen, bei denen jetzt ein solcher Zusammenhang nicht bekannt ist oder nur vermutet und widersprüchlich diskutiert wird (z.B. Ösophaguskarzinom).

6 UAW/Sicherheit

Auf Basis ausgewerteter Studien zur Effektivität (dEBM)

18 Studien (46, 133, 135, 140, 161-164, 166, 168, 171-173, 178, 180, 183-185) (mit teilweise überlappenden Studienpopulationen), die zur Effektivitätsbewertung der HPV-Vakzinierung eingeschlossen wurden, erfassten die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen. Neun Studien stellten dabei Nachbeobachtungsstudien oder Subanalysen dar. Insgesamt wurden 17 Studien mit einem Evidenzgrad A2 bewertet und 1 Studie mit einem Evidenzgrad B. Damit ergibt sich ein Evidenzniveau von 1.

Studien mit einem monovalenten Impfstoff (Gardasil® Basisstudie)

Koutsky et al. (168) untersuchten in ihrer Studie an 2409 Frauen der USA (16-23 Jahre) neben der Effektivität auch die Sicherheit der monovalenten Impfung über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 17,4 Monaten nach Vollendung der letzten Impfung. Die auftretenden Nebenwirkungen waren dabei in beiden Gruppen (Vakzine und Plazebo) vergleichbar. Die am häufigsten mit der Impfung assoziierten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (Vakzinegruppe: 86%, Plazebogruppe: 82%). Impfassoziierte systemische Nebenwirkungen, am häufigsten eine erhöhte Temperatur, gaben 42% der Vakzinegruppe und 44% der Kontrollgruppe an. Bei sieben Frauen kam es während der Studie zu einem nicht näher bezeichneten schweren unerwünschten Ereignis (Vakzinegruppe: vier Frauen, Plazebogruppe: drei Frauen), wobei keines dieser Ereignisse von dem Studienarzt als im Zusammenhang mit der Injektion stehend angesehen wurde. Insgesamt brachen drei bzw. vier Frauen (jeweils 0,3% der Frauen in der Vakzin- bzw. Plazebogruppe) die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab, allerdings keine aufgrund des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse.

Studien mit einem bivalenten Impfstoff (Cervarix®)

In der multinationalen Studie von Harper et al. (140) mit 1113 Frauen gab es über 27 Monate insgesamt vier Studienabbrecherinnen. Eine Frau aus der Vakzinegruppe beendete die Studie aufgrund eines schweren unerwünschten Ereignisses (Spontanabort), welches nicht im Zusammenhang mit der Vakzinierung gesehen wurde. Die restlichen drei Studienteilnehmerinnen, die aufgrund von nicht näher bezeichneten nicht schwerwiegenden Ereignissen die Studie abbrachen, erhielten das Plazebo. Die häufigste Nebenwirkung in der ATP-Population, die in einem Zeitraum von bis zu 30 Tagen nach Injektion angegeben wurde, war eine Lokalreaktion an der Injektionsstelle (Vakzinegruppe: 94%, Plazebogruppe 88%). Folgende Reaktionen traten in einem Zeitraum von bis zu einer Woche nach Injektion in abnehmender Häufigkeit an der Injektionsstelle auf (Prozentzahlen jeweils Vakzine- im Vergleich zur Plazebogruppe): Schmerzen an der Einstichstelle (93%/87%), Schwellung (34%/21%) und Erythem (36%/24%). Alle diese Nebenwirkungen wurden überwiegend als mild beschrieben. Das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen, die in einem Zeitraum von bis zu 30 Tagen nach Injektion angegeben wurden, war in beiden Gruppen vergleichbar (jeweils 86%). Die häufigste Nebenwirkung waren Kopfschmerzen (Vakzinegruppe: 62%, Plazebogruppe: 61%). Die übrigen Nebenwirkungen, angegeben bis zu eine Woche nach Injektion, waren (Prozentzahlen jeweils Vakzine- im Vergleich zur Plazebogruppe): Ermüdung (58%/54%), gastrointestinale Symptome (34%/32%), Juckreiz (25%/20%), erhöhte Temperatur, definiert als >37,5 Grad Celsius oral (17%/14%) sowie das Auftreten eines Ausschlags (11%/10%). Die Werte der erhöht gemessenen Temperaturen lagen alle unter 39 Grad Celsius. Insgesamt wurde über 41 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet (Vakzinegruppe: 22 in der, Plazebogruppe: 19), wobei keines als im Zusammenhang mit der Impfung gewertet wurde. Harper et al. (164) beobachteten 776 Frauen der Initialstudie durchschnittlich 47,7 Monate nach. Dabei berichteten in der ATP-Population mehr Frauen aus der Plazebogruppe als aus der Vakzinegruppe über das Auftreten von mindestens einem, nicht näher bezeichnetem, unerwünschten Ereignis (22%/14%). Harper et al. (164) untersuchten insbesondere das Neuauftreten chronischer Erkrankungen, welche Störungen des Immunsystems, endokrinen Systems,

Muskuloskeletalsystems, Atemwegserkrankungen und nicht näher spezifizierte thorakale Beschwerden mit einschlossen. Hierüber berichteten 5% der Frauen aus der Placebogruppe im Vergleich zu 3% der Frauen aus der Vakzinegruppe. Die Anzahl der Frauen, die über mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis berichteten, war in beiden Gruppen vergleichbar (Vakzinegruppe: 4%, Placebogruppe: 5%). Dabei wurde keines dieser Ereignisse als mit der Impfung im Zusammenhang stehend oder nur als möglich zusammenhängend gewertet. Auch in der längeren follow-up-Studie (173) über durchschnittlich 5,9 Jahre, in der eine kombinierte Analyse mit den Daten der Vorgängerstudien erfolgte, wurden die Nebenwirkungen erfasst. Die auftretenden Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Prozentzahlen jeweils Vakzin- im Vergleich zur Placebogruppe): AE (ATP und TVC: 28%/33%), SAE (ATP und TVC: 8%/10%), Neuauftreten chronischer Erkrankungen, z.B. Diabetes mellitus oder Autoimmunerkrankungen (ATP: 5%/6%, TVC: 5%/5%). Kein SAE wurde als mit der Impfung im Zusammenhang stehend gewertet. De Carvalho et al. (162) führten eine mononationale Nachbeobachtungsstudie an 433 brasilianischen Patientinnen, welche bei Harper et al. eingeschlossen wurden über durchschnittlich 7 Jahre nach erster Vakzinierung durch. Während des ersten Jahres traten in der TVC-Population nicht näher bezeichnete medizinisch relevante AEs zu 8,1% in der Vakzine- und zu 6,2% in der Placebogruppe auf. SAE traten zu 1,8% bzw. 2,4% auf, keines wurde als mit der Impfung im Zusammenhang stehend gewertet. Neue chronische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen traten nicht auf.

Paavonen et al. (171) untersuchten den Impfstoff in einer multinationalen Studie an 18644 Frauen im Alter von 15-25 Jahren. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 14,8 Monaten zeigten sich lokale Nebenwirkungen häufiger in der Vakzinegruppe als in der Kontrollgruppe. Dies waren in abnehmender Häufigkeit (Vakzine- im Vergleich zur Kontrollgruppe): Schmerzen an der Einstichstelle (90%/78%), Erythem (44%/28%) sowie eine Schwellung (42%/20%). Auch die Anzahl der Impfstoffassoziierten systemischen Nebenwirkungen war in der Vakzinegruppe meist gering häufiger als in der Kontrollgruppe: Abgeschlagenheit (58%/54%), Kopfschmerzen (54%/51%), Muskelschmerzen (52%/45%), gastrointestinale Beschwerden (28%/27%), Gelenkschmerzen (21%/18%), Fieber (12%/11%), Ausschlag (10%/8%) sowie Urtikaria (10%/8%). Die Anzahl der Frauen, bei denen in der TVC-Population eine neue chronische Erkrankung oder einer Autoimmunerkrankung festgestellt wurde war in beiden Gruppen etwa gleich (Vakzinegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe): 1,5%/1,7% bzw. 0,3%/0,3%). In der Folgestudie (172) mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 34,9 Monaten war das Auftreten an impfassozierten SAE, medizinisch signifikanten AE, neuen chronischen Erkrankungen und neuen Autoimmunerkrankungen in der TVC-Population gleich (jeweils für beide Gruppen <1%, 32%, 3% und <1%). Es traten 9 Todesfälle (<1%) in der Vakzine- und 8 (<1%) in der Kontrollgruppe auf. Keiner wurde als möglicherweise assoziiert gewertet. Lehtinen et al. (135) berichteten in der Studienendanalyse Analyse an gleicher Population nach 48 Monaten über das Auftreten an impfassozierten SAE, medizinisch signifikanten AE, neuen chronischen Erkrankungen und neuen Autoimmunerkrankungen von (Vakzin- im Vergleich zur Kontrollgruppe) 0,1%/0,1%, 35,4%/36,2%, 3,1%/3,3% und 1,1%/1%. Es traten 10 Todesfälle (0,1%) in der Vakzine- und 13 (0,1%) in der Kontrollgruppe auf. Keiner wurde als möglicherweise assoziiert gewertet.

In der mononationalen Studie an 1040 japanischen Frauen im Alter von 20-25 Jahren traten bei Konno et al. (166) nach 24 Monaten bei 3,5% in der Vakzine- und 3,6 % in der Kontrollgruppe ein SAE auf. Dabei wurde ein SAE (Spontanabort) in der

Vakzinegruppe als möglich assoziiert gewertet. Nicht näher bezeichneten medizinisch relevanten AE bzw. neue chronischen Erkrankungen wurden von 17,5%/20,5% und 1%/1,2% der Frauen berichtet (Vakzine- im Vergleich zur Kontrollgruppe).

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)

Villa et al. (133) führten eine multizentrische Phase-II-Studie an insgesamt 552 Frauen im Alter von 16-23 Jahren über durchschnittlich 36 Monate durch. Es berichteten insgesamt 89% der Frauen der Vakzinegruppe und 82% der Frauen der Placebogruppe von unerwünschten Ereignissen, die als impfassoziert gewertet wurden. Davon war die Mehrzahl lokal auf die Injektionsstelle beschränkt, wobei das Auftreten in der Vakzinegruppe (86%) leicht höher war als in der Placebogruppe (77%). Schmerzen an der Einstichstelle wurden als häufigste lokale unerwünschte Nebenwirkung angegeben. Die Anzahl der impfassozierten systemischen Nebenwirkungen, am häufigsten Kopfschmerzen, betrug 38% in der Vakzine- und 33% in der Placebogruppe. Die weitaus größte Anzahl der Nebenwirkungen (94%) wurde als leicht oder mäßig in Bezug auf die Intensität beschrieben. Die Anzahl an schweren unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen gleich (1%) und wurde jeweils als nicht im Zusammenhang mit der Impfung stehend angesehen.

Garland et al. (163) führten eine multinationale Studie an 5455 Frauen im Alter von 16-24 Jahren durch. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten berichteten insgesamt 87% der Frauen der Vakzinegruppe sowie 77% der Frauen der Placebogruppe von lokalen unerwünschten Ereignissen, die als impfassoziert gewertet wurden. Dabei wurden Schmerzen an der Einstichstelle als häufigste lokale unerwünschte Nebenwirkung angegeben (Vakzinegruppe: 85%, Placebogruppe 75%). Auch die Anzahl der Frauen, die über andere lokale Nebenwirkungen berichteten war in der Vakzinegruppe höher (Vakzine- im Vergleich zur Placebogruppe): Schwellung an der Einstichstelle 26%/15%, Erythem 25%/17% sowie Juckreiz 4%/3%. Die Anzahl der Frauen, die systemische Nebenwirkungen angaben, welche als impfassoziert gewertet wurden (am häufigsten traten eine erhöhte Temperatur oder Fieber auf) war in beiden Gruppen annähernd gleich (Vakzinegruppe: 65%, Placebogruppe: 64%).

Eine Frau in der Vakzinegruppe berichtete über ein schweres unerwünschtes Ereignis (Bronchospasmus), das als im Zusammenhang mit der Impfung stehend gesehen wurde. Es kam weder in der Vakzinegruppe noch in der Placebogruppe zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

In der multinationalen Initialstudie der FUTURE II Study Group (46) wurden 12167 Frauen über einen Zeitraum von durchschnittlich 36 Monaten untersucht. Dabei berichteten mehr Frauen der Vakzine- als der Placebogruppe über mindestens ein lokales unerwünschtes Ereignis (84%/78%). Schmerzen an der Injektionsstelle wurden mit Abstand am häufigsten angegeben (83%/76%). Schwere unerwünschte Ereignisse, welche als im Zusammenhang mit der Impfung gesehen wurden, betrafen drei Frauen der Vakzinegruppe (Gastroenteritis, Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Schmerzen an der Injektionsstelle sowie eine eingeschränkte Beweglichkeit von Gelenken an der Injektionsstelle) sowie zwei Frauen der Placebogruppe (Hypersensitivität gegenüber der Injektion, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Fieber). Es brach nur eine Frau aus der Placebogruppe die Studie aufgrund eines SAE ab. In einer post-hoc-Analyse (178) an nicht HPV-naiven Frauen (seropositiv und/oder PCR-positiv für einen bis drei der Impfstoff-HPV-Typen) der gleichen Gesamtstudienpopulation zeigte sich folgende Anzahl an

unerwünschten Nebenwirkungen in der sog. detaillierten safety Population (Vakzine- im Vergleich zur Placebogruppe): lokales AE (86,5%/77,5%), systemisches AE (64,2%/62,6%), SAE (0,9%/0,8%). Kein SAE wurde als impfassoziert gewertet.

Joura et al. (183) führten eine kombinierte Analyse der FUTURE II Studie und der Studien von Garland et al. und Villa et al. durch, welche den tetravalenten Impfstoff an 18174 Frauen im Alter von 16-26 Jahren untersuchten. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 3 Jahren waren die häufigsten vakzineassoziierten Nebenwirkungen die folgenden (Vakzine- im Vergleich zur Placebogruppe): Fieber (10,3%/8,6%), Übelkeit (4,2%/4,1%), Schwindel (2,8%/2,6%), Schmerzen an der Injektionsstelle (83,9%/75,4%), Schwellung (25,4%/15,8%), Rötung (24,6%/18,4%) und Juckreiz (3,1%/2,8%). Die Anzahl an impfassozierten SAE betrug 0,06%. Insgesamt traten bei allen Studien für beide Gruppen zusammengerechnet 18 Todesfälle auf.

Olsson et al. (180) untersuchten in einer Subanalyse aus Daten der FUTURE I, FUTURE II und Villa 2005 Studien 2617 16-26-jährige Frauen, welche bei Einschluss seropositiv aber PCR-negativ für \geq einen Impfstoff-HPV-Typen waren. In der sogenannten detaillierten safety-Population zeigte sich folgende Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen, welche als impfassoziert gewertet wurden (jeweils Vakzinegruppe vs. Placebogruppe): AE (89,9%/81,2%), lokales AE (84,1%/75,1%), systemisches AE (45,4%/36,7%), SAE (0,2%/0%). Es trat ein Todesfall (0,2%) in der Vakzinegruppe auf. In der sogenannten total-safety-population zeigte sich folgende Anzahl an impfassozierten AE, lokalen AE, systemischen AE und SAE: 37,4%/31,8%, 34,2%/28,7%, 18,4%/14,8% und 0,9%/0,6%. Es traten zwei Todesfälle (0,2%) in der Vakzinegruppe auf.

Castelsague et al. (161) führten die Studienendanalyse einer multinationalen Studie (176) an 24-45 jährigen Frauen nach durchschnittlich 3,8 Jahren Beobachtungszeit durch. Dabei traten bei 82,8% in der Vakzinegruppe und bei 73,7% in der Placebogruppe Nebenwirkungen auf, die als impfassoziert gewertet wurden. Lokale, nicht näher bezeichnete, impfassozierte Nebenwirkungen traten bei 76,7% bzw. 64,2% auf. Impfassozierte SAE traten nicht auf. Es traten 7 Todesfälle in der Vakzin- und 1 Todesfall in der Placebogruppe auf.

In der multinationalen Studie von Giuliano et al. (184) mit der quadrivalenten Vakzine an 4065 Männern im Alter von 16-26 Jahren traten nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2,9 Jahren in der Vakzine- und Placebogruppe bei 63,9% bzw. 58,2% Nebenwirkungen auf, welche als impfassoziert gewertet wurden. Lokale impfassozierte Nebenwirkungen traten bei 60,1% bzw. 53,6% auf, wobei folgende Reaktionen in abnehmender Häufigkeit an der Injektionsstelle auftraten (Prozentzahlen jeweils Vakzine- im Vergleich zur Placebogruppe): Schmerzen an der Einstichstelle (57%/51%), Erythem (16%/14%), Schwellung (11%/10%) und Pruritus (jeweils 1%). Impfassozierte systemische Nebenwirkungen traten bei 14,1% bzw. 14,6% auf. Am häufigsten waren Nebenwirkungen am Nervensystem (Schwindel, Kopfschmerzen) mit 6% bzw. 7%, gefolgt von generellen systemischen Nebenwirkungen, z.B. Abgeschlagenheit und erhöhte Temperatur (jeweils 6%), gastrointestinalen Nebenwirkungen (jeweils 2%), respiratorische Nebenwirkungen (1,3%/0,4%), muskuloskeletalen Nebenwirkungen (jeweils 1%), Infektionen (jeweils 1%) und Nebenwirkungen an der Haut (0,5%/0,7%). Die Anzahl an SAE betrug insgesamt 0,4% bzw. 0,6 %, wobei keines als impfassoziert gewertet wurde. Es traten 3 (0,2%) Todesfälle in der Vakzine- und 10 (0,5%) Todesfälle in der Placebogruppe auf. Eine Subanalyse an MSM der gleichen Gesamtpopulation führten Palewski et al. (185) durch. In der Vakzinegruppe traten bei 63,5% Nebenwirkungen, welche als impfassoziert gewertet wurden auf, im Gegensatz zu

64% in der Plazebogruppe. Lokale impfassoziierte Nebenwirkungen traten bei 58% bzw. 58,8% auf. Impfassoziierte systemische Nebenwirkungen traten bei 18,1% bzw. 18,7% auf. Die Anzahl an SAE betrug insgesamt 0,7% in der Vakzinegruppe, keines wurde als impfassoziiert gewertet. In der Plazebogruppe trat kein SAE auf. Todesfälle kamen nicht vor.

Nebenwirkungen, nicht evidenzbasierter Abschnitt

(Jessen, Grundhewer, Kaufmann)

Unerwünschte Nebenwirkungen sind bei Arzneimitteln und vor allem bei prophylaktischen Impfstoffen, die an meist junge gesunde Personen verabreicht werden, ein Hauptkriterium der Zulassung. Daher haben die Studienzentralen und die nationalen und internationalen Zulassungsbehörden auf die Bewertung der Nebenwirkungen ein besonderes Gewicht gelegt. 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 (131, 136). 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. Nach der Einführung der HPV-Impfung dokumentierten weitere Studien deren Verträglichkeit. Schwarz und Kollegen (199) untersuchten Immunogenität und Nebenwirkungen des bivalenten Impfstoffes prospektiv bei 1035 10-14 jährigen Mädchen. Der Impfstoff war gut verträglich. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Eine ähnlich gute Verträglichkeit registrierten auch andere für den bivalenten Impfstoff in Italien (200) und den Niederlanden (van der Maas et al., 2009). Van Klooster befragte 6000 Mädchen zwischen 13 und 16 Jahren 7 Tage nach der Impfung nach dem Auftreten von Nebenwirkungen. Es wurde häufig über kurzzeitige Lokalreaktionen berichtet. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf (201).

Lokale Nebenwirkungen

Lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle waren Schmerz, Rötung und Schwellung und sehr häufig, d.h. in über 10% der Probandinnen, zu beobachten. Juckreiz und Blutung waren häufig und bei 1-10% zu beobachten. Lokale Nebenreaktionen wurden in Impfstoffempfängerinnen häufiger und mit höherem Schweregrad als in Plazeboempfängerinnen registriert. Dies wird durch eine spezifische Reaktion gegen das Antigen erklärt. Eine Antigen-spezifische Reaktion kann bei Folgeimpfungen zur Komplettierung des Impfzyklus und bei Auffrischungsimpfungen stärker ausfallen als bei einer Erstimmunisierung.

Systemische Nebenwirkungen

Systemische Nebenreaktionen waren Fieber, Kopfschmerzen 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 unterschieden sich nicht signifikant zwischen Verum- und Placeboempfängern.

In einer Brückenstudie zum Nachweis vergleichbarer Immunogenität und Reaktivität des tetravalenten Impfstoffs wurden auch die Nebenwirkungen bei Kindern/Jugendlichen mit denen bei jungen Frauen verglichen (132). Bei Kindern (10 bis 15 Jahre) sind die systemischen Nebenwirkungen als signifikant häufiger und etwas schwerer als bei den jungen erwachsenen Frauen (16 bis 23 Jahre) beschrieben. Dies entspricht einer natürlichen höheren Reaktivität und beschränkte sich auf Fieber ($>37,8^{\circ}\text{C}$, $<39,9^{\circ}\text{C}$). Interessanterweise sind die induzierten Antikörpertiter bei den 10-15 jährigen Mädchen bzw. Jungen 1,7 und 2,7 -fach höher als bei den jungen Frauen. In dieser Studie wurden 11 Teilnehmerinnen schwanger und von 8 Schwangerschaften ist der Ausgang bekannt (6 normale Verläufe, 1 Spontanabort und ein elektiver Abbruch).

Die Nebenwirkungen bei älteren Frauen werden als weniger problematisch wahrgenommen (202). Generell sind die Nebenwirkungen als klinisch nicht relevant einzuschätzen.

Die Daten dieser Brückenstudien sprechen für eine vergleichbare Sicherheit und Immunogenität bei Impfung im Altersspektrum von 10-55 Jahren. Daher ist eine Impfung im empfohlenen Altersspektrum von 12-17 Jahren empfohlen. Dafür spricht das geringe Risiko einer bereits erfolgten HPV-Infektion, höhere Immunogenität und vergleichbare Verträglichkeit sowie die Erreichbarkeit der Zielgruppe. Für eine Impfung im Alter über 17 Jahre gibt es keine Kontraindikation. Der individuelle Nutzen muss aber im Einzelfall besprochen werden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

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. (203) 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. Eine Thromboembolie war selten (statistisch nicht signifikant erhöhtes Risiko) und trat eher bei Frauen mit bekannten Risikofaktoren auf (Kontrazeptiva, Adipositas, Rauchen, Gerinnungsstörung).

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 (2x Thromboembolien unter oralen Kontrazeptiva und 1x Myokarditis).

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 (204). In Australien wurden bis 2008 mehr als 5,8 Millionen Dosen des quadrivalenten Impfstoffes gegeben. In dem dortigen Meldesystem wurden häufig über Lokalreaktionen nach Impfung berichtet, Einzelfälle von Anaphylaxie, Lipoatrophie u.a. traten auf (205).

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. (206) 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 (206).

Lu et al. (207) 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. Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes tritt jährlich ein ungeklärter Todesfall pro 100.000 bei 15- bis 20-jährigen Frauen auf. In Deutschland waren dies im Jahr 2006 22 Fälle auf 2,3 Millionen Mädchen, also ein ungeklärter Todesfall ungefähr alle zwei Wochen. Berücksichtigt man, dass in 2007 bis zu 40% dieser Mädchen mit Gardasil® geimpft wurden, so kann ein zufälliges Zusammentreffen unabhängiger Ereignisse vermutet werden (208).

Auf der Grundlage der bisher verfügbaren Evidenz gibt es bisher keine Hinweise, die derzeit ein erhöhtes gesundheitliches Risiko der HPV-Impfung derzeit erkennen lassen. Diese Erkenntnis basiert auf dem Verkauf von rund 100 Mio. Impfdosen Gardasil weltweit und ca. 5,4 Mio. Impfdosen in Deutschland von 2006 bis 2011. Im Zeitraum von 2007 bis 2011 wurden weltweit ca. 29 Mio. Impfdosen Cervarix verkauft und im Jahr 2010-2011 in Deutschland 89.000 Impfdosen. Die Sicherheitseinschätzung deckt sich mit dem bisherigen Informationsstand aus den USA und anderen Ländern, welche die Impfung bisher implementiert haben. Die Impfstoffe erwiesen sich als so effektiv, dass das für die Überwachung der Studien zuständige unabhängige Expertengremium (Data Safety and Monitoring Board) aus ethischen Gründen dringend empfahl, den mit Placebo geimpften Studienteilnehmerinnen ebenfalls die Impfung nach Abschluss des Studienzeitraums anzubieten. Basierend auf diesen sehr positiven Resultaten haben bis jetzt weltweit 126 Länder, u.a. die Länder der Europäischen Union und die USA, die Impfstoffe Gardasil® und 124 Länder Cervarix® zugelassen

Autoimmunerkrankungen / ZNS-Erkrankungen

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. (209) 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 (210), einer Lipoatrophie an der Injektionsstelle (211) oder eines Erythema multiforme (212, 213).

Souayah et al. (214) 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 (214).

In der Literatur finden sich mehrere Einzelfallbeschreibungen von demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen, die in zeitlichem Zusammenhang zu einer HPV-Impfung auftraten (215-219). 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 (220).

Crawford et al (221) beobachteten in Australien 7,8 Fälle pro 100.000 Impfdosen mit Synkopen und 2,6 Krampfanfälle pro 100.000 Impfdosen nach Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff. Das entsprach Raten, die auch international beobachtet wurden und die in dieser Häufigkeit auch bei anderen Impfungen auftreten.

Anaphylaxie

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 (222). In Australien wurden 2007 8 Fälle von Anaphylaxie nach Gardasil identifiziert, das entsprach einer Rate von 2,6 Fällen pro 100.000 Impfdosen (223). 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 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. Vor Panikmache wird ausdrücklich gewarnt. Aufgrund der bereits erreichten Impfraten ist statistisch mit ungeklärten Todesfällen und auch Autoimmunerkrankungen im zeitlichen, aber nicht ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung zu rechnen. Bereits begonnene Impfserien sollten entsprechend den Fachinformationen der Impfstoffe unbedingt beendet werden und der Einsatz der HPV-Impfung sollte wie bisher ein relevanter Bestandteil der Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs bleiben.

Impfung bei bestehender HPV-Infektion oder Dysplasien

In den bisher durchgeführten Studien wurden keine Hinweise auf einen negativen Effekt der Impfung auf die Entwicklung und den Verlauf von HPV-Infektionen und Dysplasien beschrieben. Allerdings zeigte die Impfung bereits Infizierter bzw. von Frauen mit Dysplasien keinerlei Wirksamkeit gegen die bestehende Infektion. Jedoch zeichnet sich ab, dass geimpfte Patientinnen nach therapeutischer Sanierung ein signifikant geringeres Risiko einer Wiedererkrankung haben (148).

Impfung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die HPV-Impfung wird vor allem bei jungen Frauen angewendet, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft haben. Obwohl es keine theoretischen Bedenken oder experimentellen Daten zu einer Gefährdung von Mutter und Kind prä- und postnatal gibt, wurden die Ergebnisse von Schwangerschaften, die spontan in den Studien auftraten analysiert. 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 Frühgeburtslichkeit 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. Während der Stillzeit kann die HPV-Impfung verabreicht werden.

Überdosierungen und nicht eingehaltene Impfabstände

Weder Personen, die eine geringere Dosis noch jene, die eine höhere Dosis erhielten, zeigten ein deutlich verändertes Nebenwirkungsprofil (141). Eine Abweichung von dem Impfschema mit einer Verlängerung der Impfabstände zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf das Nebenwirkungsspektrum.

Es ist wichtig im Rahmen der Anwendung der Impfung auf Nebenwirkungen zu achten und sie den Herstellern und/oder zentralen Einrichtungen (z.B. Gesundheitsamt, STIKO, AkdÄ) zu melden, damit auch seltene Ereignisse registriert werden.

7 Fragen

(Jessen, Grundhewer, Kaufmann, Schneider, Wutzler)

7.1 Patientenfragen

1. Was ist / sind die Zielgruppe/n der HPV-Impfung?

Die bisher durchgeführten und veröffentlichten klinischen Studien zur Effektivität des Impfstoffs, also zur Verhinderung von HPV-Infektionen und HPV-induzierten Erkrankungen 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 auch hier gut verträglich, hoch immunogen und soweit messbar effektiv ist.

Zurzeit ist die Impfung von der STIKO zur Prophylaxe von CIN/VIN/VAIN 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 Altersspektrum. 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)

Mit steigendem Alter bzw. der Anzahl und dem Sexualverhalten der Partner erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer stattgehabten HPV-Infektion, damit verringert sich der erwartete Nutzen der Impfung.

Daher sollte bei Mädchen/Frauen über 17 Jahre in einem individuellen Gespräch die Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung diskutiert werden und auf dieser Basis eine Entscheidungsfindung erfolgen. Eine eindeutige und allgemeine Empfehlung kann für diese Gruppe nicht gegeben werden.

2. Sollen Männer geimpft werden?

Die Impfung (Gardasil) ist bei Männern immunogen, sicher und hat eine gute Effektivität gegen Genitalwarzen gezeigt. Insbesondere bei Risikogruppen wie z.B. Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten könnte sie einen wichtigen Beitrag zur Verhinderung einer HPV Infektion und daraus folgender Erkrankung leisten. Eine Zulassung besteht für Männer, aber momentan wird die Impfung für Männer nicht von der STIKO empfohlen. Daher werden auch die Kosten nicht durch die Krankenkassen erstattet.

3. Gibt es Empfehlungen für Frauen außerhalb der STIKO-Empfehlung?

Die Empfehlungen dieser Leitlinie liegen teilweise außerhalb der STIKO-Empfehlung, die eine Vakzinierung aller Mädchen im Alter von 12-17 Jahren empfiehlt. Dies betrifft vor allem das Alter ab dem die Vakzinierung begonnen werden kann; die Empfehlung der Leitliniengruppe ist eine Impfung ab einem Alter von neun Jahren. Die Leitlinie verweist auch auf einen möglichen Nutzen der Impfung älterer Mädchen und Frauen, basierend auf einer individuellen Nutzen-Kosten-Risiko-Abwägung (näheres siehe Frage 1 sowie Kapitel 5.1 der Leitlinie). Darüber hinaus nimmt die Leitlinie zu einem größeren Spektrum an Erkrankungen Stellung. Dies betrifft vor allem die VIN und VAIN sowie die Genitalwarzen (siehe Kapitel 5.3 der Leitlinie).

4. Wird von der Leitliniengruppe eine HPV-Impfung für Frauen empfohlen

- mit bestehender Infektion?
Bei Infektionen mit HPV16 und HPV18 wird die Impfung keinen direkten Nutzen haben, d.h. nicht zu einer Ausheilung führen. Bei Infektionen mit anderen HPV Typen kann sie weiterhin die Infektion mit HPV16 und HPV18 verhindern.
- mit bereits diagnostiziertem Gebärmutterhalskrebs?
Die Impfung wird keinen direkten Nutzen haben.
- nach überstandener HPV- Infektion?
Die Impfung ist in dieser Situation immunogen und kann vor einer Reinfektion mit HPV16 und HPV18 schützen.
- nach Therapie einer höhergradigen Dysplasie (CIN) zum Schutz vor Reinfektion?

Es gibt bislang wenige Studiendaten, die einen Nutzen erwarten lassen, da die Wiedererkrankungsrate bei HPV geimpften Frauen 67-88% niedriger war, wenn sie geimpft waren (148).

Der Impfstoff wirkt ausschließlich vorbeugend, d.h. er verhindert die erste Infektion mit humanen Papillomviren und schützt dadurch vor der Entstehung von Krebszellen. Die HPV-Impfung hat bei bestehender Infektion nachgewiesenermaßen keinen therapeutischen Effekt. Hinsichtlich der Prävention einer Reinfektion liegen inzwischen Daten vor. So findet man bei Frauen, die eine Konisation wegen einer HPV-positiven Dysplasie hatten und geimpft waren, eine deutliche Reduktion der Wiedererkrankungsrate von 67-88%. Hier sollten weitere geeignete Studien zur Validität, Praktikabilität und Kosteneffizienz z.B. bei Frauen, die frisch operiert und bei denen eine Krebsvorstufe vollständig im Gesunden exzidiert wurde, durchgeführt werden. Da die HPV-Impfung eine Infektion mit einem anderen im Impfstoff enthaltenen Virustyp vermeiden kann, ist gleichwohl eine individuelle Risikobeurteilung gemäß Kapitel 5.2 der Leitlinie zu empfehlen. Therapeutische Impfstoffe sind in Entwicklung, aber es wurde kein eindeutiger Effekt gezeigt. Hier sind die Ergebnisse hinsichtlich der Entwicklung neuerer Impfstoffe abzuwarten.

5. Können HIV-positive Personen mit multiplen Läsionen geimpft werden?

Der Impfstoff wirkt ausschließlich vorbeugend, d.h. er verhindert die erste Infektion mit humanen Papillomviren und schützt dadurch vor der Entstehung von Krebszellen. Zur Behandlung bereits bestehender CIN oder ICC ist eine Impfung nutzlos. AIN und Analkarzinom sind ein besonderes klinisches Problem bei HIV-infizierten Frauen und Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten. Angesichts der Häufigkeit von u. a. AIN2/3 bei diesen Patienten sollte die Wirksamkeit der prophylaktischen HPV-Vakzine in geeigneten klinischen Studien untersucht werden.

6. Ist die HPV-Impfung auch für Menschen empfehlenswert, die Immunsuppressiva einnehmen?

Es gibt dazu keine Daten und somit kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.

7. Sollen Beschäftigte im OP-Bereich geimpft werden, da sie beim Lasern oder Elektrokoagulieren von HPV-haltigen Geweben über die entstehenden Rauchgase aerogen gefährdet sein könnten?

Ein allgemeines Impfangebot ist beim gegenwärtigen Wissensstand für Laserchirurginnen und Laserchirurgen oder OP-Krankenschwestern derzeit nicht begründet, da ein allgemein erhöhtes Risiko für eine HPV-Infektion bei Laserbehandlung von Papillomvirus-induzierten Tumoren durch HPV im Laserrauch nicht belegt ist (224). Experimente von Sawchuk et al. (1989) (225) zeigten, dass eine chirurgische Maske praktisch sämtliches Virus aus dem Dampf entfernt. Das Tragen solcher Masken wird heute für Patient, Therapeut und Hilfspersonal allgemein empfohlen (226). Unter Einhaltung dieser Prophylaxemaßnahme ist die Gefährdung medizinischen Personals als sehr gering einzuschätzen. Des Weiteren ist eine Effizienz der HPV-Vakzine zur Prophylaxe von Larynxpapillomen in Folge iatrogenen Infektionen nicht belegt, und solche Daten sind bei der geschilderten Risikolage auch nicht zu erwarten.

8. Soll vor der Impfung auf HPV getestet werden?

Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung ist gegenwärtig aufgrund des Fehlens geeigneter Testsysteme und mangelnder praktischer Konsequenzen nicht sinnvoll.

Näheres siehe Kapitel 2.5

9. Wie ist das möglich, dass ich bereits aufgrund eines Cervix-Ca operiert wurde und jetzt an VIN/VAIN erkrankt bin?

Als Patientin mit einer HPV-induzierten Geschwulst haben Sie erstens offensichtlich keine passende Immunabwehr gegen dieses HP-Virus und zweitens waren Sie der Infektion auch an anderen Stellen als dem Gebärmuttermund ausgesetzt. Damit besteht leider ein erhöhtes Risiko von Zweiterkrankungen durch HPV. In der Regel wird bei Patientinnen wie Ihnen eine verstärkte Nachbeobachtung durchgeführt.

10. Woran erkenne ich, ob eine HPV-Infektion vorbei ist - quasi ganz ausgeheilt ist?

Ob eine HPV-Testnegativität tatsächlich eine vollkommene Ausheilung bedeutet oder nur eine Abnahme der Virusmenge unterhalb der Nachweisgrenze, kann man derzeit nicht sagen. Ausserdem können lediglich HPV-Infektionen am Muttermund durch einen Test festgestellt werden. Ob Infektionen unter der Nachweisgrenze später reaktiviert werden können, wird zurzeit erforscht.

11. Ich bin 28 Jahre alt und würde gerne wissen, ob ich die HPV-Impfung kostenlos bekomme.

Nein, da die generelle Finanzierung nur für Mädchen und Frauen im Alter von 12-17 Jahren erfolgt. Da die Finanzierung der Impfung an die Empfehlung der STIKO gebunden ist und diese die Impfung nur im Altersbereich 12-17 Jahre für Mädchen empfohlen hat, ist es aber eine freiwillige Einzelfallentscheidung der Krankenkasse, ob sie die Impfung im Alter über 18 Jahre finanziert. Ausnahme ist das Land Sachsen, wo die Impfung von der SIKO bis 26 Jahre empfohlen wurde. Die Kosten liegen etwa bei 500 Euro für alle drei Impfdosen.

12. Ab welchem Alter sollte man seine Töchter impfen? Bis wann sollte man sie geimpft haben?

Die Impfung kann ab dem 9. Lebensjahr verabreicht werden und das empfiehlt diese Leitlinie. Vollzogen sollte die Impfung ab einem Alter von 12 bis 15 Jahren und am besten vor dem ersten Geschlechtsverkehr sein. So lautet die Empfehlung der STIKO und so erfolgt die Finanzierung durch die Krankenkassen. Die Impfung schützt vor einer ersten Infektion mit HP-Viren, sollte also unbedingt vorher abgeschlossen sein. HP-Viren sind weit verbreitet, auch schon jüngere Mädchen haben Kontakt zu diesen Viren (Warzen bei Kindern), jedoch werden die gefährlichen anogenitalen HP-Viren meistens erst durch Geschlechtsverkehr übertragen. Also sollte die Impfung eher früher als später durchgeführt werden, auch weil der

vollständige Impfzyklus 6 Monate braucht. Die Zulassung der Impfung besteht ab 9 Jahren für Mädchen und Jungen. Der Impfstoff wirkt nach neuesten Studien voraussichtlich über 20 Jahre.

13. Ich möchte gern wissen, ob man sich durch inniges Küssen mit HP-Viren beim Mann anstecken kann?

Diese schwierige Frage ist nicht geklärt und es gibt keine wirklichen Untersuchungen dazu. Es wurde in Paaruntersuchungen gezeigt, dass HPV zwischen den Partnern ausgetauscht wird, auch zwischen Körperregionen. Es werden auch HPV-Infektionen und HPV-assoziierte Geschwülste im Mund-Rachenraum gefunden. Wie die Übertragung stattfindet ist noch nicht untersucht. Bisher sprechen die Daten aber nicht dafür, dass Küssen gefährlich ist.

14. Besteht ein Impfschutz, wenn man nur eine Impfung erhält?

Der Impfschutz nach einer Impfung ist nicht so gut wie nach einer vollständigen 3-maligen Impfung. Selbst wenn der Abstand größer ist als empfohlen, sollte man die Impfung komplettieren, um einen guten und anhaltenden Impfschutz zu haben. Da jede Impfung zählt, muss man nicht wieder bei Null mit dem Impfzyklus anfangen.

15. Ich finde die Nebenwirkungen der Impfung sind sehr heruntergespielt worden. Es gibt sehr wohl Fälle mit schlimmen Nebenwirkungen!

Das ist nicht richtig. Es ist sehr systematisch von nordamerikanischen und europäischen Gesundheitsbehörden untersucht worden, ob bestimmte Krankheitsbilder häufiger bei geimpften oder nicht geimpften Patienten aufgetreten sind. Es gab anfänglich Berichte über neurologische Krankheitsbilder bei Jugendlichen die mit den Impfungen in Verbindungen gebracht wurden. Statistisch ist es aber so, dass keine Häufung bei Geimpften im Vergleich zu nicht Geimpften Patienten aufgetreten sind. Diese Daten beruhen inzwischen auf Millionen von Geimpften weltweit.

16. Ich habe mich im Internet schlau gemacht und habe echt Bedenken, meine Tochter impfen zu lassen. Es ist von schweren Nebenwirkungen und Todesfällen die Rede. Gibt es Alternativen?

Die Informationen im Internet zu angeblichen schweren Nebenwirkungen durch die HPV-Impfung sind leider nicht qualitätsgesichert und falsch. Alle wissenschaftlich durchgeführten Beurteilungen zeigen, dass von der Impfung keinerlei generelles Krankheitsrisiko ausgeht. Es können aber impftypische Nebenwirkungen auftreten. Umgekehrt haben nicht Geimpfte ein erhöhtes Krankheitsrisiko durch HPV. Eine vergleichbar gute und effiziente Alternative zur Impfung gibt es nicht.

17. Stimmt es, dass die Impfung nur bestimmte Viren bekämpft, also ein Restrisiko zu erkranken bleibt?

Das ist richtig. Die Impfung schützt vor den HPV-Typen 16, 18, 6, 11 - das sind die wichtigsten. Zusätzlich gibt es einen Kreuzschutz, sie schützen also auch vor verwandten Typen. Nach derzeitigen Untersuchungen dürften 80 Prozent aller durch HPV bedingten Krebserkrankungen und -vorstufen und 90 Prozent aller Genitalwarzen verhindert werden. Wegen des Restrisikos durch Nicht-Impfstoff HPV-Typen sollten daher auch Geimpfte an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Auffällige Befunde werden bei ihnen aber deutlich seltener auftreten.

18. Mir wurde von meiner Frauenärztin aufgrund meines Alters (31 Jahre) und bereits erfolgtem Geschlechtsverkehr von einer Impfung abgeraten. Welches Vorgehen würden Sie mir raten? Erst HPV-Test (wenn der negativ ist), dann Impfung?

Eine HPV-Impfung bei Frauen nach dem 30. Geburtstag ist zwar nicht sinnlos, bringt aber deutlich weniger Schutz als bei jüngeren Frauen. Die Impfung wird von den Krankenkassen in diesem Alter meist nicht bezahlt. Insofern ist es fraglich ob diese Kosten sinnvoll sind. Es ist nicht empfohlen, einen HPV Test zum Impfscheid durchzuführen.

19. Gibt es neue Erkenntnisse darüber, wodurch der Krebs begünstigt wird, da ja eine HPV-Infektion allein ihn noch nicht auslösen muss?

Die HPV-Infektion allein reicht aus. Es braucht keine zusätzlichen Faktoren. Begünstigend wirken allerdings das Rauchen, eine Immunschwäche oder eine langjährige Einnahme der Anti-Baby-Pille. Insbesondere HPV 16 ist aber auch ohne Kofaktoren hartnäckig und birgt das höchste Risiko für eine Krebsentstehung.

7.2 Fragen aus der Praxis

1. Wenn bei der ersten Impfung Gardasil und bei der zweiten Cervarix gegeben wurde, wie soll dann weiter verfahren werden?

Wie bei anderen Impfungen auch, sollte wenn möglich immer der gleiche HPV-Impfstoff verwendet werden. Daten zur Austauschbarkeit liegen nicht vor. Es sollte aber in diesem Fall wahlweise mit einem der Impfstoffe die dritte Impfung gegeben werden. Beide Impfungen werden eine Immunität gegen die HPV-Typen 16 und 18 erzeugen.

Hierzu gibt es eine Stellungnahme des US-amerikanischen Center of Disease Control (CDC): "Whenever feasible, the same HPV vaccine should be used for the entire vaccination series. No studies address interchangeability of HPV vaccines. However, if the vaccine provider does not know or have available the HPV vaccine product previously administered, either HPV vaccine can be used to complete the series to provide protection against HPV 16 and 18. For protection against HPV 6 or 11-related genital warts, a vaccination series with less than 3 doses of HPV4 might provide less protection against genital warts than a complete 3-dose HPV4 series."(227).

2. Sollte man ein Mädchen, das bereits 3 Dosen Cervarix erhalten hat, zum Schutz vor Genitalwarzen mit Gardasil nachimpfen?

Ziel der generellen HPV-Impfung ist die Primärprävention von Zervixkarzinomen und deren Vorstufen. Dieses Ziel ist bei diesem Mädchen erreicht. Für einen Schutz vor Genitalwarzen wären erneut wahrscheinlich drei Impfdosen notwendig. Dies ist aufgrund der hohen Kosten doch in Frage zu stellen.

3. Wie soll man sich verhalten, wenn die dritte Impfung erst nach mehr als 12 Monaten gegeben werden kann?

Die Fachinformation geht von einem Maximalabstand von 12 Monaten aus. Ähnlich wie bei anderen Totimpfungen ist aber auch bei HPV mit einer guten Immunantwort zu rechnen, wenn die 3. Impfung später als 12 Monate gegeben wird. Für die Impfung wurde ein sehr gutes Immungedächtnis nachgewiesen, sodass auch spätere Komplettierungsimpfungen zu einer Verstärkung der Immunantwort führen. Es gilt die Faustregel: „Jede Impfung zählt“.

4. Ist bei einem der Impfstoffe eine Auffrischimpfung erforderlich?

Bisher zeigen beide Impfstoffe eine lang anhaltende, hervorragende Schutzwirkung. Nach heutigem Wissensstand ist keine Auffrischung notwendig. Es sind allerdings weitere Langzeitbeobachtungen zur Wirksamkeit und zur Auswirkung auf die Epidemiologie notwendig.

5. Kann man eine HPV-Impfung mit anderen Impfungen zusammen geben?

Gardasil kann zusammen mit Polio-, Tetanus-, Diphtherie-, Pertussis- und Hepatitis-B-Impfstoffen gegeben werden. Cervarix darüber hinaus mit Hepatitis A-Impfstoff. Die Impfstoffe sollten an unterschiedlichen Injektionsstellen injiziert werden. Die Auswirkungen einer zeitgleichen Gabe von anderen Impfstoffen wurden nicht untersucht.

6. Soll man vor einer Impfung einen Schwangerschaftstest machen? Was weiß man über die Sicherheit der Impfung in der Schwangerschaft?

Es soll vor dem ersten sexuellen Kontakt geimpft werden. Beide Impfstoffe sind nicht empfohlen für eine Impfung in der Schwangerschaft. Mehrere Studien während des Zulassungsverfahrens und auch nach Einführung der Impfung beschäftigten sich mit dieser Fragestellung (228-230). Mehrere tausend Frauen bemerkten nach Start der Impfserie eine Schwangerschaft. Für beide Impfstoffe wurde kein erhöhtes Risiko von Fehlgeburten, Missbildungen beim Kind oder anderen Schwangerschaftskomplikationen gefunden. Die bisherigen Daten reichen jedoch nicht für eine Zulassung der Impfung in der Schwangerschaft. Die Impfungen sollten nach Ende der Schwangerschaft gegeben bzw. fortgesetzt werden. Ein Schwangerschaftstest vor der Impfung ist nicht erforderlich.

7. Welche schweren Nebenwirkungen der Impfung sind bekannt?

Anaphylaktische Reaktionen und andere schwere Nebenwirkungen traten nach HPV Impfung extrem selten auf. Z.B. nach der HPV-Impfung mit Cervarix mit einer Inzidenz von 1,4 Fällen pro 1 Million Impfdosen (222). Vergleichbare Zahlen gelten für Gardasil. Demnach sind diese Fälle extrem selten.

Siehe ausführlich zu diesem Thema Kapitel 6.

8. Können immunsupprimierte Jugendliche gegen HPV geimpft werden?

Für HIV-infizierte Jugendliche: die Immunogenität und Sicherheit von Gardasil wurde nachgewiesen. Für Immunsupprimierte aus anderen Gründen liegen keine klinischen Studien zur Wirksamkeit vor.

7.3 Fragestellungen für Forschungsprojekte

Studien zur Impfung von Kindern (jünger 9 Jahre)

Mit der beobachteten höheren Antikörperantwort und der langen stabilen Antikörpertiter und klinischen Wirksamkeit der HPV-Impfung wäre eine Vorverlegung des Impfalters möglich. Damit könnte die Impfung mit anderen Kinderimpfungen kombiniert werden und eine höhere Durchimpfungsrate erreicht werden. Dazu sind entsprechende Studien bei Kindern jünger als 9 Jahre nötig.

Studien zur Impfung bei Immunsupprimierten

iatrogen Immunsupprimierte, z.B. Organtransplantatempfänger, haben eine erhöhte Inzidenz von HPV-assoziierten Dysplasien. Es sollte untersucht werden, ob eine HPV-Impfung vor Einleitung oder während der immunsuppressiven Therapie die Inzidenz solcher Dysplasien reduziert.

Posttherapeutische Impfung zur Rezidivprophylaxe

Es gibt erste retrospektive Studienergebnisse aus den Phase-III-Studien, dass HPV-Geimpfte nach therapeutischer Intervention eine geringere Wiedererkrankungsrate zeigen. Diese ermutigenden Ergebnisse sollten in prospektiven Studien evaluiert werden.

Prospektive Kohortenstudie zur Effektivität der HPV Impfung in Deutschland

Eine langfristige Untersuchung der Fälle in Krebsregistern mit Zusammenführung der Kenntnis des Impfstatus und der zytologischen Befunde. Diese Register müssen eingerichtet werden und verknüpfbar sein, um die Frage der Impfeffektivität in Deutschland beantworten zu können.

Glossar

According-to-protocol (ATP)	Analyse, in die nur Frauen eingeschlossen wurden, die eine vollständige Vakzinierung (3 Dosen) innerhalb von 12 Monaten erhalten haben, die seronegativ und HPV-DNA negativ (PCR) in Bezug auf die Impfstofftypen zu Beginn und bis einen Monat nach der letzten Vakzinierung waren, und die keine größere Protokollabweichung aufwiesen.
Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)	Neubildung von Körpergeweben im Sinne des dysregulierten, enthemmten, autonomen Wachstums
Intention-to-treat (ITT)	Analyse, in die Frauen eingeschlossen wurden, bei denen eine HPV-assoziierte (auch impfstoffassoziierte) anogenitale Infektion und/oder Erkrankung vor Vakzinierung nachgewiesen wurde. Des Weiteren Einschluss von Frauen, die zu Studienbeginn HPV-DNA negativ sowie seronegativ - bezogen auf die impfstoff-assoziierten Typen - waren, bei denen es aber zu Protokollabweichung und/oder auffälligen zytologischen Befunden in der zervikalen Untersuchung am ersten Tag kam.
Kreuzprotektion	Die schützende Wirkung (Protektion) gegen einen bestimmten Erreger nach Impfung kann zu einem Schutz vor der Infektion mit einem anderen, meist nahe verwandten Erreger führen, der nicht im Impfstoff enthalten ist. Dieser Schutz kann vollständig oder zumindest teilweise gegeben sein. Damit wird die Effektivität der Impfung erhöht.
Kreuzneutralisation	Die prophylaktische Schutzwirkung einer Impfung beruht auf der Inaktivierung der infizierenden Erreger, was auch als Neutralisation bezeichnet wird. Wenn die induzierten Abwehrmechanismen (z.B. Antikörper, Lymphozyten) mit weiteren, meist nahe verwandten Erregern interagieren, die nicht selbst im Impfstoff enthalten waren, ist eine Kreuzreaktion gegeben. Führt diese Kreuzreaktion auch zu einer Inaktivierung der verwandten Erreger, die nicht im Impfstoff enthalten waren, werden diese kreuzneutralisiert.
Nominaler Gruppenprozess	Gruppenentscheidungsprozess im Rahmen einer Konsensusfindung. Ein von der Expertengruppe erarbeiteter Vorschlag wird von der Gesamtgruppe strukturiert diskutiert und verabschiedet. Der Leiter des Gruppenprozesses darf nur steuern, aber nicht aktiv an der Diskussion teilnehmen.
Pap-Abstrich	Zytologischer Abstrich vom Gebärmutterhals im Rahmen der sekundären Prävention (siehe Primärprävention) des Gebärmutterhalskrebses.

Primärprävention	<p>Der Begriff primäre Prävention wird im Entwurf des Präventionsgesetzes definiert und bezeichnet die Vorbeugung des erstmaligen Auftretens einer Erkrankung. Dies kann in optimaler Form durch eine Impfung wie z.B. die HPV-Impfung erreicht werden. Man unterscheidet die primäre Prävention von der sekundären Prävention, mit der die Früherkennung von symptomlosen Krankheitsvor- (z.B. CIN) und -frühstadien (z. B. frühinvasives Zervixkarzinom) bezeichnet wird und damit die Diagnose in einem Stadium mit guter Heilbarkeit ermöglicht wird. Unter der tertiären Prävention versteht man die Verhütung der Verschlimmerung von Erkrankungen und Behinderungen sowie die Vorbeugung von Folgeerkrankungen.</p> <p>Primäre Prävention soll den Menschen helfen, gesund alt zu werden. Zudem erhoffen sich die Träger der Sozialversicherung (dies sind u.a. die gesetzliche Krankenversicherung, die gesetzliche Rentenversicherung und die soziale Pflegeversicherung) von konsequent betriebener primärer Prävention eine Reduzierung der Krankheitsbehandlungs- und Pflegekosten.</p>
Sekundärprävention	siehe Primärprävention
Tertiärprävention	siehe Primärprävention
Unrestricted susceptible population (USP)	Frauen, die zu Studienbeginn HPV-DNA negativ sowie seronegativ - bezogen auf die impfstoffassoziierten Typen - waren. Einschluss in die Analyse trotz Protokollabweichung und/oder auffälliger zytologischer Befunde der zervikalen Untersuchung am ersten Tag.
Vorsorgeprogramm	<p>Unter Vorsorgeprogramm versteht man die von der gesetzlichen Krankenversicherung vorgesehenen Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten. Es werden Vorsorgeprogramme für Neugeborene und Kinder, Jugendliche, Frauen und Männer unterschieden. Dieser Begriff ist jedoch sachlich nicht ganz korrekt. Maßnahmen zur Vorbeugung von Krankheiten werden als Prophylaxe oder Prävention bezeichnet. Viele Krebserkrankungen können nicht oder nur unzureichend vorgebeugt werden. Daher ist der Begriff Früherkennung besser. Früherkennung ist Sekundärprävention. Ein „Vorsorgen“ oder „Vorbeugen“ durch regelmäßige Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen im Sinne von „verhindern, nicht zu erkranken“, kann damit nicht erreicht werden. Das Ziel ist es, den Krebs (z.B. Brustkrebs) in einem frühen Stadium zu erkennen, um mit weniger belastenden Maßnahmen eine Behandlung durchzuführen und die Überlebenschancen so hoch wie möglich zu gestalten.</p>

Interessenkonflikte

Erklärungen zum Umgang mit Interessenkonflikten siehe Methodenreport

Erklärungen über Interessenkonflikte: Tabellarische Zusammenfassung

Nikolaus Becker	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Norbert H. Brockmeyer	<p>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Abbott und Essex Pharma.</p> <p>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Abbott und Essex Pharma.</p> <p>Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern durch die Firmen Sanofi Pasteur und Bristol-Myers Squibb.</p> <p>Mitglied der Deutschen STI Gesellschaft.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Stefan Esser	<p>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Abbott, Böhringer, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, MSD und ViiV Healthcare.</p> <p>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.</p> <p>Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern durch die Firmen Abbott, Böhringer, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, MSD und ViiV Healthcare.</p> <p>Mitglied der Deutschen AIDS-Gesellschaft.</p> <p>Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.</p>
Ulrich Freitag	<p>Beratertätigkeit im Rahmen des Advisory Board Meeting, HPV Impfung, Erhalt von Aufwandsentschädigungen in Höhe von insgesamt 4000,00 € von Sanofi Pasteur MSD.</p> <p>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</p>

	<p>der DGGG.</p> <p>Geschäftsführer des Institutes für Prävention und Gesundheitsförderung Mecklenburg-Vorpommern GmbH.</p> <p>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>Lizenzeeinnahmen aus dem Verkauf von Gardasil und Cervarix bis 06/2012, seit 07/2012 werden keine Lizenzeeinnahmen 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</p>

	<p>Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von 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&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&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>Beratertätigkeit 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 & Neck Society, der Deutschen 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 des Autors 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 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>DerAutor 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 Independend 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>

Der Autor ist Präsident der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten.
Hieraus ergeben sich nach Ansicht des Autors keine Interessenkonflikte.

Im Folgenden wurden die Interessenkonflikterklärungen der Mitglieder der Leitliniengruppe durch die Division of Evidence Based Medicine (dEBM) unabhängig bewertet und klassifiziert nach:

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

	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 Gesellschaft für Chemotherapie e.V.	3 (Vorträge, Autorenschaften)
Peter Hillemanns	Deutsche Krebsgesellschaft, AGO	3 (Vorträge, Autorenschaften, Forschung)
Herbert 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	2

	Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.	
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)

8 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. Tying, S. K. (ed). Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. Springer; 2011; ISBN 978-3642146626.
4. Petry KU, Luyten A, Justus A, Iftner A, Strehlke S, Schulze-Rath R, et al. Prevalence of low-risk HPV types and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84 -results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. BMC Infect Dis. 2012;12:367. Epub 2012/12/25.
5. Gall SA. Female genital warts: global trends and treatments. Infect Dis Obstet Gynecol. 2001;9(3):149-54. Epub 2001/08/23.
6. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet. 2011;377(9783):2085-92. Epub 2011/06/21.
7. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. Sex Transm Dis. 2013;40(1):28-31. Epub 2012/12/20.
8. 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.
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. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol. 2009;10(4):321-2. Epub 2009/04/08.
11. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. J Clin Invest. 2011;121(12):4593-9. Epub 2011/12/03.
12. 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.
13. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis. 2010;202(12):1789-99. Epub 2010 Nov 10.

14. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng Q, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis.* 2006;33(8):502-8. Epub 2006/03/31.
15. Petry KU, Luyten A, Justus A, Iftner A, Strehlke S, Reinecke-Luthge A, et al. Prevalence of high-risk HPV types and associated genital diseases in women born in 1988/89 or 1983/84--results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infect Dis.* 2013;13:135. Epub 2013/03/19.
16. Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, Duzenli N, Schopp B, Petry KU, et al. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol.* 2007;79(5):616-25. Epub 2007/03/28.
17. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S16-24. Epub 2005/03/09.
18. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(1):21-31. Epub 2005/12/27.
19. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, Christensen ND, Lee SK, Kuypers J, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis.* 1996;174(5):927-36. Epub 1996/11/01.
20. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer.* 2003;88(10):1570-7. Epub 2003/05/29.
21. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kuhne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer.* 2000;89(6):529-34. Epub 2000/12/05.
22. Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer.* 2007;96(9):1419-24. Epub 2007/03/08.
23. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S1-15.
24. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health.* 2011;48(6):540-52. Epub 2011/05/18.
25. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet.* 2011;377(9769):932-40. Epub 2011/03/04.
26. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 2005;6(4):204. Epub 2005/04/16.
27. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423-8. Epub 1998/02/12.

28. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001;358(9295):1782-3. Epub 2001/12/06.
29. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67. Epub 2007/07/10.
30. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol*. 2005;32 Suppl 1:S7-15. Epub 2005/03/09.
31. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):362-72. Epub 2004/06/10.
32. Durst M, Glitz D, Schneider A, zur Hausen H. Human papillomavirus type 16 (HPV 16) gene expression and DNA replication in cervical neoplasia: analysis by in situ hybridization. *Virology*. 1992;189(1):132-40. Epub 1992/07/01.
33. Demeter LM, Stoler MH, Broker TR, Chow LT. Induction of proliferating cell nuclear antigen in differentiated keratinocytes of human papillomavirus-infected lesions. *Hum Pathol*. 1994;25(4):343-8. Epub 1994/04/01.
34. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res*. 2002;89(2):213-28. Epub 2002/11/26.
35. von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M, Schmidt D, Bergeron C. Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16(INK4a) to highlight transforming HPV infections. *Expert Rev Proteomics*. 2012;9(2):149-63. Epub 2012/04/03.
36. 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. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1248-54. Epub 2003/10/02.
37. Burger EA, Kornor H, Klemp M, Lauvrak V, Kristiansen IS. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):430-8. Epub 2010/12/07.
38. 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. *Clin Cancer Res*. 2007;13(9):2599-605. Epub 2007/05/03.
39. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20. Epub 2008/11/01.
40. 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. *J Clin Virol*. 2011;52(1):23-7. Epub 2011/07/05.
41. 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. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):118-20. Epub 2003/07/16.

42. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol.* 2003;201(1):1-6. Epub 2003/09/02.
43. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):880-90. Epub 2011/08/26.
44. Cuzick J, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G, et al. Performance of the Abbott RealTime high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears. *J Med Virol.* 2010;82(7):1186-91. Epub 2010/06/01.
45. 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.
46. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-27. Epub 2007/05/15.
47. 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.
48. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27. Epub 2003/02/07.
49. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9. Epub 1999/08/19.
50. Statistisches Bundesamt. Gesundheitswesen, Todesursachen in Deutschland 2004. Wiesbaden. 2005; Fachserie 12 / Reihe 4.
51. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1968;10:748-84.
52. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ.* 2007;335(7629):1077. Epub 2007/10/26.
53. 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. *Int J Cancer.* 2009;124(7):1626-36. Epub 2008/12/31.
54. Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 1995;56(1):45-52. Epub 1995/01/01.

55. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Expertengruppe dert Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). S1 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Vaginalkarzinoms. 2008; Available from: http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/g_01_02_04_diagnostik_t herapie_vaginalkarzinoms_s2leitlinie.pdf.
56. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Expertengruppe dert Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen 2008; Available from: http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/1-2-3-vulva-2010.pdf.
57. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1361-8. Epub 2006/12/02.
58. Hillemanns P, Wang X. Integration of HPV-16 and HPV-18 DNA in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):276-82. Epub 2005/11/23.
59. Petry KU, Bohmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kuhnle H. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):28-34. Epub 2002/01/26.
60. Pizzocaro G, Algaba F, Solsona E, Tana S, H. VDP, Watkin N, et al. Guidelines on Penile Cancer. 2012; Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/11_Penile_Cancer_LR%20II.pdf.
61. Minhas S, Manseck A, Watya S, Hegarty PK. Penile cancer--prevention and premalignant conditions. *Urology.* 2010;76(2 Suppl 1):S24-35. Epub 2010/08/19.
62. Hartwig S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsague X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer.* 2012;12:30. Epub 2012/01/21.
63. National Cancer Institute. Penile cancer. 2012; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/penile>.
64. Gross G. Penile cancer and penile intraepithelial neoplasia In: Pfister H, editor. *Prophylaxis and early detection of HPV-related neoplasia.* Basel: Karger; 2012. p. 58-71; ISBN 978-3805599641.
65. Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, Nardi AC, Destefano V. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology.* 2010;76(2 Suppl 1):S2-6. Epub 2010/08/19.
66. Lawindy SM, Rodriguez AR, Horenblas S, Spiess PE. Current and future strategies in the diagnosis and management of penile cancer. *Adv Urol.* 2011;2011:593751. Epub 2011/06/21.
67. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ,

- verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol*. 1995;154(3):1024-9. Epub 1995/09/01.
68. Dillner J, Meijer CJ, von Krogh G, Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2000(205):194-200. Epub 2001/01/06.
 69. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2001;159(4):1211-8. Epub 2001/10/05.
 70. Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health*. 2010;46(4 Suppl):S12-9. Epub 2010/03/30.
 71. Shabbir M, Minhas S, Muneer A. Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Ther Adv Urol*. 2011;3(3):151-8. Epub 2011/09/10.
 72. Chaux A, Pfannl R, Lloveras B, Alejo M, Clavero O, Lezcano C, et al. Distinctive association of p16INK4a overexpression with penile intraepithelial neoplasia depicting warty and/or basaloid features: a study of 141 cases evaluating a new nomenclature. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):385-92. Epub 2010/02/09.
 73. Gross G, Barrasso R. Human papillomavirus infection. A clinical atlas. Wiesbaden, Berlin: Ullstein-Mosby; 1997; ISBN: 3-86126-117-0.
 74. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol*. 2004;193(1):35-44. Epub 2003/07/03.
 75. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, Krieg T, Pfister H, Ritzkowsky A. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol*. 2000;115(3):396-401. Epub 2000/08/22.
 76. O'Kane HF, Pahuja A, Ho KJ, Thwaini A, Nambirajan T, Keane P. Outcome of glansctomy and skin grafting in the management of penile cancer. *Adv Urol*. 2011;2011:240824. Epub 2011/05/24.
 77. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. WHO/ICO (Institut Català d'Oncologia) Information Centre on HPV and Cervical Cancer. 2010; Available from: <http://www.who.int/hpvcentre/en/>.
 78. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):1026-34. Epub 2012/02/01.
 79. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stucker M, et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol*. 2010;162(6):1269-77. Epub 2010/02/27.
 80. Brown DR, Bryan JT, Cramer H, Fife KH. Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata acuminata by hybrid capture and Southern blot techniques. *J Clin Microbiol*. 1993;31(10):2667-73. Epub 1993/10/01.

81. Gissmann L, deVilliers EM, zur Hausen H. Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. *Int J Cancer*. 1982;29(2):143-6. Epub 1982/02/15.
82. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*. 1995;33(8):2058-63. Epub 1995/08/01.
83. Gross G, Ikenberg H, Gissmann L, Hagedorn M. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology, clinical picture, and virus type. Proposal of a new nomenclature. *J Invest Dermatol*. 1985;85(2):147-52. Epub 1985/08/01.
84. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol*. 2005;32 Suppl 1:S82-90. Epub 2005/03/09.
85. Patel RV, Yanofsky VR, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(6):25-36. Epub 2012/07/07.
86. Bishop PE, McMillan A, Fletcher S. An immunohistological study of spontaneous regression of condylomata acuminata. *Genitourin Med*. 1990;66(2):79-81. Epub 1990/04/01.
87. Gross G, Ikenberg H, Petry KU, Pfister H, Schneede P, Schofer H, et al. [Condyloma acuminata and other HPV-associated diseases of the genitals, anus and urethra]. *Hautarzt*. 2007;58(2):179-86. Epub 2007/06/22.
88. Krogh v, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV Associated Pathology (ECHPV), European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. *Int J STD AIDS*. 2001;12 Suppl 3:40-7.
89. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Epub 2012/03/14.
90. Wiatrak BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(6):433-41. Epub 2003/11/25.
91. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108. Epub 2005/03/12.
92. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, Klusmann JP. [Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer]. *Laryngorhinootologie*. 2012;91 Suppl 1:S1-26. Epub 2012/03/30.
93. Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer*. 2011;129(3):733-41. Epub 2010/09/30.
94. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(6):665-73. Epub 2011/06/04.
95. Mork J, Moller B, Dahl T, Bray F. Time trends in pharyngeal cancer incidence in Norway 1981-2005: a subsite analysis based on a reabstraction and

- recoding of registered cases. *Cancer Causes Control*. 2010;21(9):1397-405. Epub 2010/05/01.
96. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467-75. Epub 2005/03/01.
 97. Ramqvist T, Dalianis T. Oropharyngeal cancer epidemic and human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(11):1671-7. Epub 2010/10/30.
 98. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-56. Epub 2007/05/15.
 99. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(6):449-55. Epub 2004/03/18.
 100. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):166-81. Epub 2009/12/22.
 101. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2606-11. Epub 2006/06/10.
 102. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stutzer H, Preuss SF, Hoffmann TK, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 2007;120(8):1731-8. Epub 2007/01/20.
 103. Park K, Cho KJ, Lee M, Yoon DH, Kim J, Kim SY, et al. p16 immunohistochemistry alone is a better prognosticator in tonsil cancer than human papillomavirus in situ hybridization with or without p16 immunohistochemistry. *Acta Otolaryngol*. 2012. Epub 2012/11/08.
 104. Klusmann JP, Gultekin E, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Dienes HP, et al. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol*. 2003;162(3):747-53. Epub 2003/02/25.
 105. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2465-72. Epub 2007/08/08.
 106. Kerek-Bodden H, Altenhofen L, Brenner G, Franke A. Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002–2004. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2010.
 107. Klug SJ, Taylor KJ, Scheidemann-Wesp U, Lautz D, Guther B, Potthoff P, et al. Participation in cervical cancer screening in Germany. *Prev Med*. 2010;51(5):431-2. Epub 2010/08/26.
 108. Seidel D, Becker N, Rohrmann S, Nimptsch K, Linseisen J. Socio-demographic characteristics of participation in the opportunistic German cervical cancer screening programme: results from the EPIC-Heidelberg cohort. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(4):533-41. Epub 2008/10/09.

109. Becker N. Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129(12):691-702. Epub 2003/10/15.
110. Hakama M, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: IARC Scientific Publications; 1986.
111. International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Scientific Publications; 2005.
112. Der Rat der Europäischen Union. Empfehlung des Rates vom 2. Dezember 2003 zur Krebsfrüherkennung (2003/878/EG). 2003; Available from: http://beck-online.beck.de/default.aspx?bcid=Y-100-G-EWG_32003H0878.
113. Berkhof J. 27th International Papillomavirus Conference. Clinical Workshop: Organization of cervical screening. Policies combining screening and vaccination. 2011; Available from: http://www.hpv2011.org/webcast/HPV-Presentations/9-3_Berkhof/9-3_Berkhof.html.
114. Bogaards JA, Coupe VM, Xiridou M, Meijer CJ, Wallinga J, Berkhof J. Long-term impact of human papillomavirus vaccination on infection rates, cervical abnormalities, and cancer incidence. *Epidemiology.* 2011;22(4):505-15. Epub 2011/05/05.
115. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology.* 2002;13(6):631-9. Epub 2002/11/01.
116. Ginsberg GM, Edejer TT, Lauer JA, Sepulveda C. Screening, prevention and treatment of cervical cancer -- a global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine.* 2009;27(43):6060-79. Epub 2009/08/04.
117. Canfell K, Shi JF, Lew JB, Walker R, Zhao FH, Simonella L, et al. Prevention of cervical cancer in rural China: evaluation of HPV vaccination and primary HPV screening strategies. *Vaccine.* 2011;29(13):2487-94. Epub 2011/01/08.
118. Campos NG, Kim JJ, Castle PE, Ortendahl JD, O'Shea M, Diaz M, et al. Health and economic impact of HPV 16/18 vaccination and cervical cancer screening in Eastern Africa. *Int J Cancer.* 2012;130(11):2672-84. Epub 2011/07/01.
119. Diaz M, Kim JJ, Albero G, de Sanjose S, Clifford G, Bosch FX, et al. Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *Br J Cancer.* 2008;99(2):230-8. Epub 2008/07/10.
120. Accetta G, Biggeri A, Carreras G, Lippi G, Carozzi FM, Confortini M, et al. Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis. *J Med Screen.* 2010;17(4):181-9. Epub 2011/01/25.
121. Coupe VM, de Melker HE, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. How to screen for cervical cancer after HPV16/18 vaccination in The Netherlands. *Vaccine.* 2009;27(37):5111-9. Epub 2009/07/02.
122. Sharma M, Ortendahl J, van der Ham E, Sy S, Kim JJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Thailand. *BJOG.* 2012;119(2):166-76. Epub 2011/04/13.
123. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA

- testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(5):308-20. Epub 2008/03/04.
124. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med.* 2006;3(5):e138. Epub 2006/04/01.
 125. Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis.* 2011;204(3):372-6. Epub 2011/07/12.
 126. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine.* 2010;28(42):6858-67. Epub 2010/08/18.
 127. Lynge E, Antilla A, Arbyn M, Segnan N, Ronco G. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. *Eur J Cancer.* 2009;45(15):2714-21. Epub 2009/08/22.
 128. Bauch CT, Li M, Chapman G, Galvani AP. Adherence to cervical screening in the era of human papillomavirus vaccination: how low is too low? *Lancet Infect Dis.* 2010;10(2):133-7. Epub 2010/02/02.
 129. Bach PB. Gardasil: from bench, to bedside, to blunder. *Lancet.* 2010;375(9719):963-4. Epub 2010/03/23.
 130. Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect.* 2011;87(7):544-7. Epub 2011/10/06.
 131. 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.
 132. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006;118(5):2135-45. Epub 2006/11/03.
 133. 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. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):271-8. Epub 2005/05/03.
 134. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006;24(33-34):5937-49. Epub 2006/07/11.
 135. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-

- study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):89-99. Epub 2011/11/15.
136. 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.
 137. Garland S on behalf of the HPV PATRICIA Study Group, editor. Does the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? *EUROGIN* 2011; 2011 May 8 - 11, 2011; Lissabon.
 138. 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>.
 139. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol.* 1995;69(6):3959-63. Epub 1995/06/01.
 140. 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.
 141. Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, Brown DR, Schiff MA, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine.* 2004;22(21-22):2943-52. Epub 2004/07/13.
 142. 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. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(3):e49-55. Epub 2011/01/29.
 143. 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.* 2011;305(14):1424-31. Epub 2011/04/14.
 144. 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. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(8):1441-7. Epub 2010/07/16.
 145. Public Health Agency of Canada. Publicly funded Immunization Programs in Canada - Routine Schedule for Infants and Children including special programs and catch-up programs. Ottawa 2012; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-eng.php>.

146. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1444-51. Epub 2011/09/13.
147. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1374-86. Epub 2011/11/04.
148. 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. *BMJ.* 2012;344:e1401. Epub 2012/03/29.
149. GlaxoSmithKline. Fachinformation Cervarix. 2007; Available from: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
150. Sanofi Pasteur MSD. Fachinformation Gardasil. 2007; Available from: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
151. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* 2010;202(8):1246-53. Epub 2010/09/04.
152. Petry KU, Hillemanns P, Giesecking F, Littlewood KJ, Büsch K, Breugelmans JG. Direkte und indirekte Kostenbewertungen HPV-assoziiierter Erkrankungen (Genitalwarzen und zervikale Läsionen) in Deutschland Poster P68. Basel: 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; 2007.
153. Giesecking F. Incidence, prevalence and costs of treating genital warts in the pre-HPV vaccine era in Germany. *Value Health.* 2005;8:64-5.
154. Hillemanns P, Petry KU, Largeron N, McAllister R, Tolley K, K. B. Cost-effectiveness of a tetravalent human papillomavirus vaccine in Germany. *J Public Health.* 2009;17(2):77-86.
155. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(2):244-51. Epub 2008/02/09.
156. Soergel P, Makowski L, Schippert C, Staboulidou I, Hille U, Hillemanns P. The cost efficiency of HPV vaccines is significantly underestimated due to omission of conisation-associated prematurity with neonatal mortality and morbidity. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(2):243-51.
157. Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich SN, Greiner W. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen. DIMDI Schriftenreihe Health Technology Assessment. 2009;83.
158. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update. Stockholm2012; Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf.

159. Financing HPV vaccination in developing countries. *Lancet*. 2011;377(9777):1544. Epub 2011/05/10.
160. Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: Global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine*. 2013. Epub 2013/02/05.
161. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28-37. Epub 2011/06/02.
162. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 2010;28(38):6247-55. Epub 2010/07/21.
163. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-43. Epub 2007/05/15.
164. 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.
165. Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov*. 2011;1(5):408-19. Epub 2012/05/16.
166. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(5):847-55. Epub 2010/07/08.
167. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(3):404-10. Epub 2010/04/09.
168. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1645-51. Epub 2002/11/22.
169. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):18-27. Epub 2006/01/06.
170. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):325-39. Epub 2010/02/09.
171. 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.
172. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301-14. Epub 2009/07/10.
 173. Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009;374(9706):1975-85. Epub 2009/12/08.
 174. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009;27(41):5612-9. Epub 2009/08/04.
 175. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95(11):1459-66. Epub 2006/11/23.
 176. Munoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1949-57. Epub 2009/06/06.
 177. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199(7):926-35. Epub 2009/02/25.
 178. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis*. 2007;196(10):1438-46. Epub 2007/11/17.
 179. Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, Garland SM, Ferris DG, Paavonen JA, et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer*. 2011;129(11):2632-42. Epub 2011/04/15.
 180. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*. 2009;5(10):696-704. Epub 2009/10/27.
 181. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):100-10. Epub 2011/11/15.

182. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis.* 2009;199(7):936-44. Epub 2009/02/25.
183. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369(9574):1693-702. Epub 2007/05/22.
184. 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. *N Engl J Med.* 2011;364(5):401-11. Epub 2011/02/04.
185. 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. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1576-85. Epub 2011/10/28.
186. Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, Hunt WC, Fu TM, Smith JF, et al. Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. *J Virol.* 2002;76(15):7832-42. Epub 2002/07/05.
187. 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.
188. 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. *Hum Vaccin.* 2007;3(4):109-15. Epub 2007/07/06.
189. 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. *Transpl Int.* 2004;17(7):366-9. Epub 2004/09/07.
190. Wieland U, Stuecker M, Kreuter A. HPV vaccine against anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2012;366(4):378; author reply -9. Epub 2012/01/27.
191. 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. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3533-5. Epub 2006/12/19.
192. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnurch HG, zur Hausen H. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983;80(2):560-3. Epub 1983/01/01.
193. Mounts P, Shah KV, Kashima H. Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79(17):5425-9. Epub 1982/09/01.
194. Terry RM, Lewis FA, Griffiths S, Wells M, Bird CC. Demonstration of human papillomavirus types 6 and 11 in juvenile laryngeal papillomatosis by in-situ DNA hybridization. *J Pathol.* 1987;153(3):245-8. Epub 1987/11/01.

195. Corbitt G, Zarod AP, Arrand JR, Longson M, Farrington WT. Human papillomavirus (HPV) genotypes associated with laryngeal papilloma. *J Clin Pathol.* 1988;41(3):284-8. Epub 1988/03/01.
196. Draganov P, Todorov S, Todorov I, Karchev T, Kalvatchev Z. Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR Green real-time PCR. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(3):469-73. Epub 2005/09/03.
197. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):39. Epub 2013/01/26.
198. Medeiros LR, Ethur AB, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica.* 2005;21(4):1006-15. Epub 2005/07/16.
199. Schwarz TF, Huang L-M, Medina DMR, Valencia A, Lin T-Y, Behre U, et al. Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10-14 years. *J Adolesc Health.* 2012;50(22265115):187-94.
200. Gasparini R, Bonanni P, Levi M, Bechini A, Boccalini S, Tiscione E, et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. *Hum Vaccin.* 2011;7 Suppl:136-46. Epub 2011/01/27.
201. van Klooster TM, Kemmeren JM, van der Maas NAT, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine.* 2011;29(21549785):4601-7.
202. Schwarz TF, Dubin GO. An AS 04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer in immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ACSO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2006;24 (18 Suppl).
203. 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.
204. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 2009;302(19690307):750-7.
205. Gold MS, McIntyre P. Human papillomavirus vaccine safety in Australia: experience to date and issues for surveillance. *Sex Health.* 2010;7(20719221):320-4.
206. Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(21198715):1-9.
207. 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 Infect Dis.* 2011;11(21226933):13.

208. Paul-Ehrlich-Institut. Informationen zur Todesursache 'plötzlicher ungeklärter Tod'. 2008; Available from: <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impfungen-impfstoffe/hpv-gebaermutterhalskrebs/def.html?nn=3252520>.
209. 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. *J Intern Med*. 2012;271(21973261):193-203.
210. 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.
211. Ojaimi S, Buttery JP, Korman TM. Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. *Vaccine*. 2009;27(19555713):4876-8.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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]. *Rev Neurol*. 2011;52(8):472-6. Epub 2011/03/23. Trastornos neurologicos desmielinizantes y vacunacion del papilomavirus humano.
216. Bompreszi R, Wildemann B. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology*. 2010;74(20211914):864-5.
217. Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, Bompreszi R. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(20935322):1296-8.
218. 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. *J Child Neurol*. 2010;25(20189933):321-7.
219. 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.
220. Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2010. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2012(3):21-9.
221. Crawford NW, Clothier HJ, Elia S, Lazzaro T, Royle J, Buttery JP. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. *Med J Aust*. 2011;194(21449862):16-8.

222. Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2012;97(22275307):487-90.
223. Brotherton JML, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ*. 2008;179(18762618):525-33.
224. Gloster HM, Jr., Roenigk RK. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(3):436-41.
225. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, Dzubow LM. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(1):41-9.
226. Barrett WL, Garber SM. Surgical smoke: a review of the literature. Is this just a lot of hot air? *Surg Endosc*. 2003;17(6):979-87.
227. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(20):626-9. Epub 2010/05/29.
228. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1170-8. Epub 2009/11/26.
229. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1179-88. Epub 2009/11/26.
230. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;340:c712. Epub 2010/03/04.

Anlagen

Anlage 1: Tabellen

Anlage 2: STIKO-Empfehlung