

**Leitlinie der
 Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (AG HPV-Management-Forum),
 Deutschen STD-Gesellschaft,
 Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 082/002	Entwicklungsstufe:	3 + IDA
--------------------------	-------------	--------------------	---------



Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien

ICD-10-Ziffern

A63.0, N87.0, N87.1, D06.9, N89.0, N89.1, D07.2, N90.0, N90.1, D07.1

Inhaltsverzeichnis

[1 Einführung](#)

- [1.1 Bedarfsanalyse](#)
- [1.2 Ziele der Leitlinie](#)
- [1.3 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie](#)
- [1.4 Methodik](#)

[2 Hintergrund](#)

- [2.1 Virologie](#)
- [2.2 Epidemiologie der anogenitalen HPF-Infektion](#)
- [2.3 Pathogenese](#)
- [2.4 Testverfahren zum HPV-Nachweis](#)

[3 Durch eine HPV-Impfung vermeidbare Krankheiten](#)

- [3.1 CIN, ICC](#)
- [3.2 VAIN, VIN, PIN, AIN](#)
- [3.3 Genitalwarzen](#)
- [3.4 Extragenitale HPV-Läsionen](#)

[4 Krebsfrüherkennung \(Sekundärprävention\)](#)

[5 Primärprävention](#)

- [5.1 Impfstoffe/Impfanbieter](#)
 - [5.1.1 Wirkmechanismus](#)
 - [5.1.2 Dosierung und Impfzeitpunkte](#)
- [5.2 Primärprävention von CIN/Primärprävention von Vulva-Dysplasien](#)
- [5.3 Primärprävention von Genitalwarzen](#)
- [5.4 Primärprävention anderer HPV-assoziiierter Läsionen](#)

[6 UAW/Sicherheit](#)

[7 Patientenfragen](#)

[8 Glossar](#)

[Anlagen](#)

[9 Literatur](#)

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AIN	Anale Intraepitheliale Neoplasie
ATP	According-To-Protocol
AS04	3-Deacyliertes Monophosphoryl Lipid A
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia, zervikale intraepitheliale Neoplasie dEBM Division of Evidence Based Medicine
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DSTDG	Deutsche STD-Gesellschaft (STD: Sexually Transmitted Disease)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungs begründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

EMEA	European Medicines Agency
EV	Epidermodysplasia Verruciformis
GMT	Geometric Mean Titer, mittlere geometrische Titer
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
HC2-Test	Hybrid-Capture 2-Test
HPV	Humane Papillomviren
HR-HPV	Hochrisiko-HPV
ICC	Invasive Cervix Carcinoma (invasives Zervixkarzinom)
ITT	Intention-To-Treat
L1	Late Protein 1
L2	Late Protein 2
MSM	Men Having Sex With Men
NR-HPV	Niedrigrisiko-HPV
Pap-Abstrich	Papanicolaou-Abstrich
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIN	Penile Intraepitheliale Neoplasie
STD	Sexually Transmitted Disease, sexuell übertragene Krankheit
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
USP	Unrestricted Susceptible Population
VaIN	Vaginale Intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
VLP	Virus-Like Particles

1. Einführung

1.1 Bedarfsanalyse

Mit anogenitalen humanen Papillomviren (HPV)-assoziierte Neoplasien sind einerseits durch eine hohe Morbidität und Mortalität andererseits durch eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Jährlich erkranken weltweit 494.000 Frauen, in Deutschland 6.500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) [1]. Laut Erhebungen des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2004 in Deutschland 1660 Todesfälle in Folge eines Zervixkarzinoms dokumentiert. Die Zahl der jährlichen Todesfälle in Europa, die auf diesen malignen Tumor zurückzuführen sind, beträgt 15.000, weltweit etwa 275.000.

Molekularbiologische und epidemiologische Untersuchungen der vergangenen 25 Jahre konnten zeigen, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der persistierenden Infektion mit HPV 16 und HPV 18 sowie mindestens 11 weiteren sogenannten Hochrisiko-HPVs (HR-HPVs) und der Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorläuferläsionen (sog. Dysplasien bzw. Cervical Intraepithelial Neoplasias – CIN) besteht. HPV 16, HPV 18 und andere HR-HPVs sind auch die Ursache anderer Karzinome und ihrer Vorstufen. Dies gilt für einen Teil der Vulva-, Vaginal-, Penis- und Analkarzinome sowie Tonsillen-, Kehlkopfkrebs und bestimmte Formen von Hautkrebs.

Sogenannte Niedrigrisiko-HPVs (NR-HPVs) wie HPV 6 und HPV 11 sind ursächlich mit über 90% der anogenitalen Condylomata acuminata (spitze Kondylome, anogenitale Warzen) verknüpft. Condylomata acuminata sind die weltweit häufigste virale sexuell übertragene Krankheit (STD). Es wird geschätzt, dass ca. 1% der europäischen und bundesdeutschen Bevölkerung (Altersgruppe von 15.-49. Lebensjahr) von diesen gutartigen, die Patienten jedoch häufig schwer beeinträchtigenden Tumoren betroffen ist. Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass die Häufigkeit weiter steigt.

Condylomata acuminata führen oft zu Ängsten und psychosozialen Komplikationen sowie zu Partnerproblemen und damit zur erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. 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, Diagnostik und Therapie anfallenden hohen Kosten zu reduzieren. Durch die Vakzinierung soll zudem verhindert werden, dass Patienten, die an Condylomata acuminata und/oder anogenitalen HPV-assoziierten Krebsvorstufen leiden, eine Verminderung der Lebensqualität erfahren.

Die vorliegende S3-Leitlinie zur „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ befasst sich ausschließlich 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, der Zervixdysplasien, anderer Karzinome und Vorstufen sowie der primären Prävention der Condylomata acuminata und Larynxpapillome. Damit ist diese S3-Leitlinie von zwei anderen HPV-Leitlinien klar abgegrenzt:

- S1-Leitlinie: „Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre“, Leitlinie der Deutschen STD-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-assoziiierter präinvasiver Läsionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe“

1.2 Ziele der Leitlinie

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

Für die HPV-Impfung liegt eine Empfehlung der ständigen Impfkommission (STIKO) vor. Basierend auf den Studiendaten zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe bei der Prävention von Krebsvorstufen von Zervix, Vagina und Vulva empfiehlt die STIKO die Impfung bei Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren (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 eines völlig neuartigen Impfkonzpts in ein bestehendes, sehr

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

komplexes Vorsorgeprogramm geben soll. Das in Deutschland seit Jahrzehnten bestehende Vorsorgekonzept zur rechtzeitigen Erkennung von Präneoplasien der Zervix 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 Vorsorge 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 Patientenleitlinie allen Verantwortlichen und Betroffenen Orientierung und Sicherheit geben. Aber auch außerhalb des Bereichs der Krebsvorsorge 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 im Konsens beantworteten Patientenfragen in die Leitlinie.

1.3 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie

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 von der ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO) herausgegebenen Empfehlungen bezüglich der Impfung abweichen, ist auf Folgendes hinzuweisen. Bei nicht STIKO-konformer Anwendung der Vakzinierung kann, trotz "evidenz"basierter 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 verwendet, 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

Eine ausführliche Beschreibung der Methodik der Leitlinienerstellung sowie der Vorgehensweise ist im Methodenreport zur Leitlinie zu finden.

Zusammensetzung der Gruppe

Die Leitliniengruppe (HPV-Management-Forum), die diese "evidenz"basierte Leitlinie der Stufe 3 zur Empfehlung der Impfprävention HPV-assoziiierter Anogenitalneoplasien erarbeitet hat, ist eine Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Sie ist eine multidisziplinäre Expertengruppe, deren Mitglieder von unterschiedlichen Fachgesellschaften benannt wurden. Innerhalb der Leitlinie erarbeitete sie, unterstützt durch das Koordinationsteam (dEBM), aufbauend auf der systematischen Literaturbeurteilung wissenschaftlich fundierte, "evidenz"basierte Empfehlungen. An den Textpassagen, die während der Konsensuskonferenzen erarbeitet wurden, war eine erweiterte Konsensgruppe unter Einbeziehung von Vertretern mehrerer relevanter medizinischer Fachgesellschaften beteiligt. Somit wirkten Experten, die von folgenden Fachgesellschaften benannt wurden, an der Leitlinienerstellung mit:

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Kompetenznetz HIV/AIDS
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e. V.
Deutsche STD-Gesellschaft e.V. (DSTDG)
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV)
Gesellschaft für Virologie (GVF)
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

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 Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc.M. übernommen. Die Projektkoordination lag bei Herrn Delano Pathirana. Der formale Konsensusprozess wurde durch Frau PD Dr. Ina Kopp sowie in Vertretung durch Prof. Dr. Berthold Rzany Sc.M. moderiert.

Mitglieder des HPV-Management-Forums sind:
Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann (Virologie, Heidelberg)
Prof. Dr. med. Gerd E. Gross (Dermatologie und Venerologie, Rostock)
Prof. Dr. med. Peter Hillemanns (Gynäkologie und Geburtshilfe, Hannover)
PD Dr. med. Hans Ikenberg (Gynäkologie und Geburtshilfe, Frankfurt/Main)
PD Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann (Gynäkologie und Geburtshilfe, Berlin)
Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry (Gynäkologie und Geburtshilfe, Wolfsburg)
Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Herbert Pfister (Virologie, Köln)
PD Dr. med. Peter Schneede (Urologie, Memmingen)
Prof. Dr. med. Achim Schneider (Gynäkologie und Geburtshilfe, Berlin)
Prof. Dr. med. Sigrun Smola (Virologie, Köln)

Mitglieder der erweiterten Konsensgruppe sind:
Prof. Dr. Nikolaus Becker (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg)
Prof. Dr. N.H. Brockmeyer (Dermatologie und Venerologie, Bochum)
Dr. Herbert Grundhewer (Kinder- und Jugendheilkunde, Berlin)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Konsensuspflichtige Passagen

Die Leitliniengruppe hat besonders relevante Abschnitte der Leitlinie als konsensuspflichtige Passagen definiert und diese im Rahmen der Konsensuskonferenzen verabschiedet. Diese Abschnitte sind grafisch durch grau umrahmte Felder markiert

Externe Begutachtung

Die erste Fassung der Leitlinie wurde vier externen Gutachtern vorgelegt. Die Ergänzungen und Verbesserungsvorschläge wurden in die Leitlinie eingearbeitet.

Finanzierung

Das Leitlinienprojekt wurde von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft finanziert. Eine inhaltliche Beeinflussung fand nicht statt. Von allen an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Personen liegt der dEBM eine Erklärung zur Darlegung ihrer Unabhängigkeit sowie zur Angabe eventueller Interessenskonflikte vor. Ein Muster der Erklärung findet sich im Methodenreport zur Leitlinie.

2. Hintergrund

2.1 Virologie

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 11 verschiedene "low-risk" HPV-Typen (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) als Verursacher von Genitalwarzen bzw. niedriggradigen Dysplasien beschrieben. Die Rolle von 13 "high-risk" HPV-Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) bei der Entstehung von hochgradigen Dysplasien bzw. Gebärmutterhalskrebs gilt als gesichert, für 5 weitere (HPV 26, 53, 68, 73, 82) wird eine Beteiligung vermutet [2].

Papillomviren sind kleine DNA-Viren, deren etwa 8000 Basenpaar 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, in einem Verhältnis von 30:1. 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 Epithelzellen der Haut oder der Schleimhäute. Neben dem Menschen sind auch bei vielen anderen Säugetieren und einigen Vogelarten Papillomviren gefunden worden. Das Erscheinungsbild der durch PV hervorgerufenen Veränderungen ist sehr unterschiedlich und reicht von unscheinbaren flachen Plantarwarzen über Kondylome zu zervikalen Neoplasien. Mit Ausnahme der hochgradigen Krebsvorstufen und Karzinome findet in diesen Läsionen die Virusvermehrung statt und es sind Partikel nachweisbar. Bisher gibt es kein effizientes experimentelles System, in dem natürliche HPV gezüchtet werden können. Mit Hilfe gentechnischer Verfahren wurde es aber möglich, sogenannte Pseudovirionen (enthalten ein Markergen, dessen Expression leicht nachgewiesen werden kann und die zur Bestimmung neutralisierender Antikörper benutzt werden) sowie Virus-ähnliche Partikel (virus-like particles: VLP, der Bestandteil der prophylaktischen Impfstoffe), zu produzieren.

HPV werden durch direkten Hautkontakt übertragen. Da sie aber resistent gegen Austrocknung sind könnten auch Schmierinfektionen über kontaminierte Oberflächen vorkommen. Für die genitalen HPV-Typen gilt Sexualkontakt als Hauptinfektionsweg. Bereits 2 Jahre nach Kohabitarche waren in einer Studie kumulativ 33% der jungen Frauen mit HPV infiziert Diese HPV-Infektionen heilen in den meisten Fällen spontan aus. In etwa 20% können aber persistente Infektionen auftreten, die über hochgradige Dysplasien zu Karzinomen progredieren können.

Da die Infektion mit HPV ein initiales und notwendiges Ereignis für die Entstehung von Zervixkarzinomen ist, kann die Unterbindung der primären Infektion mit HPV zu einer Verhinderung des Zervixkarzinoms führen.

2.2 Epidemiologie der anogenitalen HPV-Infektion

Weltweit wird die HPV-Prävalenz bei Frauen auf 2-44%, für Europa auf 8-15% geschätzt [3, 4]. 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). Der erste Gipfel der 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 und 18 handelte. Die Niedrigrisiko-Typen HPV 6 und 11 wurden dagegen in der gleichen Kohorte nur bei 2,2% detektiert [5]. 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% [3]. Eine Ko-Infektion oder sequentielle Infektion mit multiplen, auch eng verwandten HPV-Typen ist möglich. Das Risiko für gentile 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) [6]. Bei etwa 67% der Patientinnen mit inzidenter HPV 16-Infektion kommt es innerhalb von 16 Monaten zu einer Serokonversion [7]. 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 [3].

Wie im Kapitel Nachweisverfahren 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 HR-HPV bei Frauen nach dem 35. Lebensjahr bei 4-6% [8-10]. HPV 16 ist der häufigste HR-HPV-Typ und konnte bei 26,8% aller HR-HPV-positiven Frauen nachgewiesen werden, gefolgt von HPV 31 (10,9%). HPV 18 fand sich in der gleichen Untersuchung nur bei 7,7% [8]. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen transient über circa 4-20 Monate, wobei Hochrisiko-Viren länger zu persistieren scheinen als Niedrigrisiko-Viren [11]. 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 [11]. Auch bei Männern ist die HPV-Prävalenz sehr hoch. Sie betrug in verschiedenen Studien zwischen 3,5% und 45%. Für Hochrisiko-Typen lag sie zwischen 2,3% und 34,8% mit HPV 16 als häufigstem Typ, für Niedrigrisiko-Typen zwischen 2,3% und 23,9% [6]. Bei Männern beobachtete man eine kürzere Infektionsdauer (meist unter einem Jahr).

2.3 Pathogenese

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 [2]. 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 und mäßigen Dysplasien (CIN1/2) oder gutartigen Genitalwarzen (Condylomata acuminata), in denen aktive Virusvermehrung und Virusproduktion zu beobachten sind. Etwa 70% der Frauen mit inzidenter HPV-Infektion eliminieren das Virus innerhalb eines Jahres, wahrscheinlich in Folge einer effektiven Immunantwort, verbunden mit einer Regression der assoziierten Neoplasie [12, 13].

Der HPV-Vermehrungszyklus ist eng an den Differenzierungsgrad des Plattenepithels gekoppelt [14, 15]. 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 [16]. Das E7-Protein ist notwendig und hinreichend für die Induktion zellulärer DNA-Replikation, die notwendig ist für die vegetative Replikation der viralen DNA [17]. Antiapoptotische Aktivitäten des E6-

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Proteine wirken dem frühzeitigen Tod der durch E7 zur DNA-Synthese angeregten Zellen entgegen. Virale Strukturproteine und komplette Virionen sind schließlich in den obersten Zellschichten milder Dysplasien und Genitalwarzen nachzuweisen [14]. Die für die vegetative Replikation notwendigen mitogenen und antiapoptischen Aktivitäten von E6/E7 in suprabasalen Zellen führen aber nicht zur Krebsentstehung. Erst eine Deregulation der E6- und E7-Expression über mehrere Jahre persistierender Infektionen kann zu schweren Dysplasien führen. Die gesteigerte Expression von E6/E7 in proliferationskompetenten Zellen führt über die Interferenz mit der Zellzykluskontrolle und der Apoptose zur onkogenen Transformation [18]. 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 HR-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 HR-HPV-Infektionen in Verbindung gebrachten Karzinome ist sehr unterschiedlich, wobei Zervix- und Analkarzinom besonders häufig 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.

2.4 Testverfahren zum HPV-Nachweis

Standard bei der Detektion von humanen Papillomviren im Abstrich ist der Nachweis der viralen DNA. Alle anderen Methoden wie der Nachweis von RNA, Protein oder HPV-spezifischen Antikörpern (Serologie) bzw. von durch HPV verursachten zytopathischen Effekten sind nicht geeignet bzw. für eine Routinediagnostik nicht ausreichend validiert. Standardisierte Methoden zum HPV-DNA-Nachweis sind die Polymerasekettenreaktion (PCR) und 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 high-risk-Gruppe (13 Typen) und der low-risk-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 ist bisher als einziges Verfahren von der US-amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) für einen Routineeinsatz (in Primärscreening, Triage und nach Therapie von CIN) zugelassen. Bei der PCR erfolgt eine Hybridisierung mit spezifischen Oligonukleotiden, die „Primer“ genannt werden, 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 diese vermehrte Erfassung von klinisch irrelevanten HPV-Infektionen ergibt sich eine deutliche Verminderung der Spezifität der PCR gegenüber dem HC2-Test [19, 20]. Zudem ist gegenwärtig für die meisten kommerziell erhältlichen Verfahren zum PCR-Nachweis von HPV nur eine geringe Zahl von Publikationen verfügbar. In der klinischen Routine ergibt sich daher kein Vorteil für den Einsatz der PCR mit Konsensusprimern im Vergleich mit dem HC2.

Erste Ergebnisse der Studien zur prophylaktischen HPV-Vakzine deuten darauf hin, dass die Impfung keinen Einfluss auf bereits bestehende HPV-Infektionen hat [21]. Aus dieser Beobachtung könnte der Schluss nahe liegen, dass einer Impfung eine HPV-Testung vorausgehen sollte. Dies ist aus folgenden Gründen gegenwärtig nicht der Fall:

1. Persistierende HPV-Infektionen sind überwiegend Einzelinfektionen, so dass in den meisten Fällen ein Schutz gegen weitere Impftypen gegeben bleibt
2. Ein negativer DNA Test schließt nicht aus, dass eine Frau nicht vorher schon HPV infiziert war, die Infektion überwunden und eine immunologische Kompetenz hat.
3. Gegenwärtig ist kein validiertes HPV-Testsystem verfügbar, welches einen Nachweis der impfrelevanten HPV-Typen zu vertretbaren Kosten ermöglicht.
4. 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) möglichst mit dem HC2-Test durchgeführt werden.
5. Gegenwärtig ist kein Testsystem zum serologischen Nachweis der typenspezifischen 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.

Hingegen ist ein HPV-Test als Ergänzung der Zytologie bei der Krebsvorsorge 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).

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

3. Durch eine HPV-Impfung vermeidbare Krankheiten

3.1 CIN, ICC

Die Inhalte der folgenden Unterkapitel werden ausführlich in der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe behandelt.

Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 6.500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs [1]. Mehr als 95% aller Zervixkarzinome sind HPV-positiv, wobei HPV 16 in 50-60% und HPV 18 in 10-20% der Karzinome nachweisbar sind [22, 23]. 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 [24]. Daten zu Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland, die in einer Kohorte von 4.761 Frauen zwischen 1996 und 1998 erhoben wurden, ergaben 105 CIN2/3 Läsionen [10]. 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 [8].

Klinik

Präinvasive Neoplasien der Zervix 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 Zeldysplasie, die durch humanes Papillomvirus (HPV) verursacht wird. Die Einteilung erfolgt in drei Grade: CIN 1 mit leichter Dysplasie; CIN 2 mit mittelschwerer Dysplasie; CIN 3 mit schwerer Dysplasie und Carcinom in situ [25]. In Deutschland ist die Früherkennung im GKV System gesetzlich geregelt. Berechtig sind Frauen ab dem 20. Lebensjahr ohne Altersbegrenzung.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

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 cervikalen intraepithelialen Neoplasien richtet sich nach dem Schweregrad der Präkanzerose, dem Typ der Transformationszone, dem Alter und dem Wunsch der Patientin.

3.2 VAIN, VIN, PIN, AIN

Näheres zu VIN und Vulvakarzinom wird in der S2-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Organkommission Vagina/Vulva geregelt.

Epidemiologie

HPV-assoziierte präinvasive Neoplasien des unteren Anogenitaltrakts sind wesentlich seltener als die der Cervix uteri und können in absteigender Häufigkeit die Vulva (VIN), die Vagina (VAIN), den Penis (PIN) und den Analkanal (AIN) befallen.

VIN und Vulvakarzinom

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 [26]. 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 [8]. Vor allem junge Frauen zwischen 20 und 35 Jahren erkranken zunehmend an VIN vom undifferenzierten, HPV assoziierten Typ. Im Gegensatz zur differenzierten, HPV unabhängigen VIN sind HPV assoziierte VIN meist multifokal bzw. multizentrisch [9, 10, 27].

VAIN und Vaginalkarzinom

Das Vaginalkarzinom gehört zu den seltenen Genitalmalignomen mit einer Inzidenz von 0,4/100.000 Frauen pro Jahr. Am häufigsten tritt es in höherem Alter auf (zwischen 60 und 79 Jahren). Eine VAIN 3 kommt mit einer Inzidenz von 0,2/100.000 Frauen pro Jahr vor. HPV-DNA wurde in 91% aller VAIN, in 80% der in situ- Karzinome und in 60% der invasiven Karzinome nachgewiesen. Bei VAIN handelte es sich in 64% um die Hochrisiko-Typen HPV 16 oder 18 [26, 28].

PIN und Peniskarzinom

Das Peniskarzinom mit seinen Vorstufen (PIN) ist eine Rarität und hat nur einen Anteil von 0,5% der Karzinome beim Mann. HPV-DNA konnte in ca. 42-80% aller Peniskarzinome nachgewiesen werden, hier stellen HPV 16 und 18 die am häufigsten nachgewiesenen Typen dar [29-31]

Anale Läsionen

Das Analkarzinom ist häufiger bei Frauen als bei Männern. Die Inzidenz liegt zwischen 0,3 bis 1,2/100.000 Frauen pro Jahr und zwischen 0,2 bis 2,0/100.000 Männern pro Jahr, die höhere maximale Inzidenz bei Männern erklärt sich durch die unten genannten Risikogruppen. In 95% der Analkanal-Karzinome bei Frauen und in 83% bei Männern wurden Hochrisiko-HPV-Typen nachgewiesen, während der Nachweis bei perianalen Hautkarzinomen bei 80% bzw. 28% lag [32]. Insbesondere bei HIV-positiven Männern ist die Inzidenz des Analkarzinoms stark angestiegen. Sie lag in der prä-HAART Ära zwischen 1984 und 1995 bei 35 pro 100.000, hat in der HAART Ära auf 92 pro 100.000 HIV-Patienten zugenommen und betrifft insbesondere Homosexuelle (MSM) [33].

Klinik

Von Vulvakarzinomvorstufen scheinen vor allem junge Frauen zwischen 20 und 35 Jahren zunehmend betroffen zu sein. 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 Vulvakarzinoms der älteren Frau gilt. Penile intraepitheliale Neoplasien werden histopathologisch entsprechend der Ausdehnung der Zellatypien innerhalb der penilen Epithelien als PIN Grad I; II und III unterschieden. Während PIN III-Epithelveränderungen klinisch als papulöse (M. Bowen, bowenoide Papulose) oder als flache, rötliche (Erythroplasia Queyrat) klinisch leicht erkennbar sind [34] können PIN I- und PIN II-Befunde, kaum über das Normalepithel erhaben, durchaus leicht klinisch übersehen werden.

Diagnostik

Die prä malignen Hautveränderungen des unteren Genitaltrakts weisen eine sehr heterogene Symptomatik (Pruritus vulvae, Brennen, Wundgefühl, aber häufig auch asymptomatisch) auf. 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.

Die Diagnose eines PIN-Befundes kann allein histopathologisch gesichert und differenziert werden. Die Essigsäure-Testung färbt die Läsionen in einer unspezifischen Reaktion weiß an. Dieser 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. HPV-Typanalysen haben hier lediglich wissenschaftlichen Wert, beeinflussen die Patientenberatung aber nicht. Eine Ausnahme stellen riesenhafte Kondylome dar. Hier ist die HPV-Typisierung indiziert um zwischen harmlosen low-risk-HPV assoziierten Kondylomen und high-risk-HPV-assoziierten verrukösen Karzinomen [35] zu unterscheiden. Die Diagnostik einer AIN ist nur im Rahmen der Anoskopie und mittels Entnahme einer Biopsie und histologischer Untersuchung möglich. Die Anwendung zytologischer Verfahren bei analen Dysplasien hat sich noch nicht durchgesetzt. Abstriche und virologische Untersuchungen auf low-risk- und high-risk- HPV sind jedoch sehr hilfreich.

Therapieoptionen

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

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Methode der Wahl bei PIN 3-Befunden ist die vollständige Beseitigung (z.B. Exzision, Laser, Kryotherapie, Elektrotherapie) der Präkanzerose. Behandlungen mit Immuntherapeutika (z.B. Imiquimod) oder andere medikamentöse Lokaltherapien sind bislang unzureichend untersucht. PIN 1- und PIN 2-Befunde haben vergleichsweise hohe Chancen auf eine Spontanregression und Remission. Unter kontrollierter Beobachtung bedarf es daher weniger aggressiver Therapiestrategien.

3.3 Genitalwarzen

Die Inhalte der folgenden Unterkapitel werden ausführlich in der S1-Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft e.V. abgehandelt [40].

Epidemiologie

Zur Epidemiologie der Genitalwarzen siehe Kapitel 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 weitgehend mit HPV-low-risk-Typen (HPV 6/11 in > 90%) assoziiert. HPV 6- und HPV 11-assoziierte Condylomata acuminata unterscheiden sich weder klinisch noch histologisch voneinander [36]. 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 Erkrankungen an Genitalwarzen verlaufen in der Regel symptom- und komplikationsarm, Spontanremissionen sollen in bis zu 30% vorkommen [37].

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

Eine HPV-spezifische, antivirale Therapie steht nicht zur Verfügung. Nebeneinander existieren unterschiedliche empfehlenswerte Therapieverfahren für Genitalwarzen [38, 39]. Neben Medikamenten für die Selbsttherapie werden von ärztlicher Seite verschiedene Therapieoptionen angeboten.

3.4 Extragenitale HPV-Läsionen

Epidemiologie

Larynxpapillome

Die Larynxpapillomatose zeigt eine bimodale Altersverteilung mit einem ersten Häufigkeitsgipfel in den ersten 5 Lebensjahren und einem zweiten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [40]. 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 oder 11 im Genitalbereich handelt es sich bei der juvenilen Larynxpapillomatose um eine seltene Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz um 2 von 100.000 [41]. 7 von 1000 Kindern, die von Müttern mit vaginalen Kondylomen geboren werden, entwickeln in Folge perinataler Ansteckung eine Larynxpapillomatose [42].

Kopf- und Halskarzinome

Die Rate für HPV-positive Karzinome wird für den gesamten Kopf-Hals-Bereich auf ca. 25% geschätzt. Eine Assoziation mit high-risk-HPV konnte insbesondere für Oropharynxkarzinome gezeigt werden, die ihren Ausgang von der Gaumen- oder Zungengrundtonsille nehmen und die in ca. 50% der Fälle HPV-DNA positiv sind [43]. In ca. 90% der HPV-positiven Tumoren ist HPV 16 zu finden [44]. Der Nachweis von HPV-16 L1 Antikörpern [45, 46] und der high-risk-HPV-DNA-Nachweis in Mundspülungen [47] konnte mit einem erhöhten Risiko für ein Oropharynxkarzinom assoziiert werden. In Kontrollkollektiven lag die Rate von HPV-positiven Mundspülungen bei 4,7% [44] bis 10,8% [47], allerdings sind bisher kaum Daten zum natürlichen Verlauf einer HPV-Infektion in der Mundhöhle oder Oropharynx bekannt. Fall-Kontroll-Studien legen sexuelle Risikofaktoren für das HPV-positive Oropharynxkarzinom nahe [45, 47].

Klinik

In extragenitalen HPV-Läsionen lassen sich zum Teil genitale HPV-Typen, aber auch sogenannte kutane HPV-Typen nachweisen. Ein extragenitaler Befall mit Kondylomen an der Mamille, in der Mundschleimhaut und am Larynx ist beispielsweise bekannt, kommt aber selten vor. Die beiden Formen der Larynxpapillomatose sind fast ausschließlich HPV 6/11-assoziiert. Maligne Entartungen sind extrem selten. Erwähnung finden müssen auch digitale, v. a. periunguale HPV 6, 11- bzw. HPV 16, 18-assoziierte warzenartige Effloreszenzen, diese sind v. a. bei immunsupprimierten Patienten zu beobachten. Sie werden histologisch häufig als Carcinoma in situ oder Stachelzellkarzinom eingestuft [38]. 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 günstigere Prognose auf, was deren Abgrenzung auch klinisch bedeutsam macht [48, 49].

Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel klinisch durch Inspektion und je nach befallener Körperregion durch entsprechend ausgerüstete medizinische Fachdisziplinen. Gelegentlich sind histopathologische Befundsicherungen erforderlich, selten ist die HPV-Typanalyse notwendig, etwa bei Verdacht auf Vorliegen einer EV. HPV-positive Kopf-Hals-Karzinome können mittels p16-Immunhistologie und PCR in der Routinehistologie identifiziert werden [50].

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 [38]. Zukünftige Studien müssen zeigen, inwiefern die Therapie der Kopf-Hals-Karzinome nach dem HPV-Status stratifiziert werden muss.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

4. Krebsfrüherkennung (Sekundärprävention)

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 Teilnahme an dem Programm war zunächst unbefriedigend und liegt gegenwärtig bei etwa 50% der Teilnehmberechtigten. Trotzdem wurde eine Senkung der Inzidenz und Mortalität an Gebärmutterhalskrebs von etwa 75% erreicht [51]. Während die HPV-Impfung den gesamten Zyklus der Krebsentstehung unterbindet und deshalb auch als primäre Prävention bezeichnet wird, unterbricht das Vorsorgeprogramm die Karzinogenese durch die Entdeckung und Behandlung von Krebsvorstufen (sekundäre Prävention). Allerdings bleibt das Früherkennungsprogramm in Deutschland hinter der theoretisch erreichbaren Senkung von Inzidenz und Mortalität um bis zu 90% zurück [52]. Auch wurden Erkenntnisse über effizientere Organisationsformen für Früherkennungsprogramme (organisiertes Screening) und eine damit verbundene höhere Qualität [53] bisher nicht aufgegriffen, und Empfehlungen des Rates der Europäischen Union aus dem Jahr 2003 (2003/878/EG), die auf diesen Ergebnissen beruhen, nicht umgesetzt. Die Empfehlungen sprechen sich für ein organisiertes, qualitätsgesichertes Screening aus. Organisiertes Screening umfasst eine schriftliche Einladung aller Anspruchsberechtigten. Bei einer streng qualitätskontrollierten Durchführung der Untersuchungen und einer hochwertigen Dokumentation der Screeningteilnahme und Ergebnisse haben sich Screeningintervalle von 3 Jahren als ausreichend erwiesen. Für Einzelheiten siehe die S2-Leitlinien der DGGG sowie der DSTDG.

5. Primärprävention

5.1 Impfstoffe/Impfanbieter

Als prophylaktische Impfstoffe zur Verhinderung der HPV-Infektion wurden bisher zwei Präparate formuliert und in klinischen Studien getestet. Sie basieren auf „viruslike particles“ (VLP), leeren Virusshüllen, 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 VLP der in Hefe produzierten HPV-Typen 6, 11, 16, und 18, mit Aluminiumsalzen als Adjuvans. Es wird erwartet, dass durch Immunisierung 90% der Genitalwarzen und 70% der Zervixkarzinome zu verhindern sind. Untersucht wurde die Prävention von HPV-induzierten intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN), Vulva (VIN) und Vagina (VAIN).

Gardasil® wurde im September 2006 von der EMEA für die Staaten der EU zugelassen und ist seit Oktober 2006 in Deutschland erhältlich [54]. Die Zulassung beruht auf Studiendaten zur Effektivität an Frauen im Alter von 16-26 Jahre und zur Immunogenität bei Mädchen und Jungen im Alter von 9-15 Jahren [55, 56]. 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 [54].

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 [57]. Cervarix® ist somit für die Prävention von HPV 16- und 18-induzierten Krebsvorstufen, Zervixkarzinomen und anderen HPV 16- und 18-assoziierten Tumoren entwickelt worden [57]. Eine Zulassung seitens der EMEA für die Staaten der EU besteht seit September 2007.

5.1.1 Wirkmechanismus

Passive Immunisierungen in tierexperimentellen Systemen zeigten, dass der Transfer spezifischer Immenserien die Empfängertiere vor Infektionen mit PV schützt [58]. Impfungen mit den prophylaktischen HPV-VLP Impfstoffen induzieren Serum- Antikörper, deren Titer mehr als hundertfach über denen nach einer natürlichen Infektion liegen [55, 59]. Die Antikörper sind Virus-neutralisierend, d.h. sie verhindern durch Bindung an die Virus kapside 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 allen Geimpften nachgewiesen werden.

5.1.2 Dosierung und Impfzeitpunkte

Die Impfung wird i.m. verabreicht, wobei 0,5 ml Impfstoff vollständig injiziert werden. Die Menge an Antigen in beiden Präparaten ist vergleichbar. Die Verabreichung einer höheren Dosis erzielte keine grundlegende Verbesserung der Immunantwort [60]. Beide Impfstoffe werden in jeweils 3 Dosen verabreicht. Es wird empfohlen, nach initialer Immunisierung nach etwa einem (Cervarix®) bzw. 2 (Gardasil®) sowie nach 6 Monaten den Impfzyklus zu vervollständigen. Auf jeden Fall sollte die zweite Dosis zwischen dem 2. und 6. Monat und die dritte innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Die ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut (STIKO) hat in ihrem Epidemiologischen Bulletin Nr. 12 vom 23. März 2007 [61] ihre Empfehlung einer generellen Impfung aller Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren gegen HPV 16 und 18 ausgesprochen. Primäres Impfziel ist die Reduktion der Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs und seiner Vorstufen. Die Impfung mit 3 Impfdosen sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein.

Auch Frauen, die in diesem 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 [61].

5.2 Primärprävention von CIN/Primärprävention von Vulva-Dysplasien

Zielpopulation (Mädchen/Frauen in der Adoleszenz/bereits infizierte, Immunsupprimierte)

Die Zielpopulation der HPV-Vakzinierung ist im konsensuspflchtigen Abschnitt dieses Kapitels beschrieben.

Wirksamkeit CIN

Es erfüllen insgesamt neun Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, wobei es sich bei den Publikationen um sieben randomisierte kontrollierte klinische Studien [21, 55, 59, 62-65] sowie zwei Nachbeobachtungsstudien handelt [66, 67]. Alle neun Studien haben eine hohe methodische Qualität und wurden folglich mit einem "Evidenz" grad A2 beurteilt. Somit ergibt sich ein "Evidenz"niveau 1.

Studien mit einem monovalenten Impfstoff (Gardasil®-Basisstudie)

Koutsky et al. [63] untersuchten die monovalente HPV 16-Impfung in Bezug auf die Wirksamkeit in einer multizentrischen Studie an einem Kollektiv von 2392 Frauen (16-23 Jahre). Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 17,4 Monaten nach letzter Impfung (Monat 6). Es traten

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

insgesamt 53 Fälle einer CIN auf. Davon waren neun mit persistierender HPV 16-DNA assoziiert. Dabei handelte es sich um fünf Frauen mit histologisch gesicherter CIN 1 sowie vier Frauen mit einer CIN 2, alle Fälle waren der Placebogruppe zuzuordnen. Die restlichen 44 Fälle nachgewiesener CIN waren nicht mit HPV 16 assoziiert und traten zu gleichen Teilen in der Placebo- sowie der Vakzingroupe auf (jeweils 22). Eine Wirksamkeitsberechnung für die Vakzine in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte nicht.

Mao et al. [64] untersuchten in einer Studie mit 2409 Frauen im Alter von 16-23 Jahren die Wirksamkeit der monovalenten HPV 16-Vakzine. Nach einem Beobachtungszeitraum von über 48 Monaten wurde bei 24 Frauen eine HPV 16- assoziierte CIN entdeckt (ATP-Analyse). Davon waren 14 Fälle eine CIN 1, sieben Fälle eine CIN 2 sowie sechs Fälle eine CIN 3. In der ITT-Analyse wurden 37 Fälle einer Impfstofftyp-assozierten CIN beschrieben (20 CIN 1, neun CIN 2 sowie acht CIN 3). Keine dieser Fälle war der Vakzingroupe zuzuordnen, alle Frauen gehörten der Placebogruppe an.

Die Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV 16-assoziierter CIN errechnet sich somit auf 100% (ATP 95% CI CIN 1: 71-100, CIN 2: 33-100, CIN 3: 18-100; ITT 95% CI CIN 1: 80-100, CIN 2: 50-100, CIN 3: 42-100) im Vergleich zum Placebo.

Studien mit einem bivalenten Impfstoff (Cervarix®)

Harper et al. [59] führten eine multizentrische Phase II Studie mit dem bivalenten Impfstoff (HPV 16/18-L1-VLP) an 1113 Frauen im Alter von 15-25 Jahren durch. Nach einem Beobachtungszeitraum von bis zu 27 Monaten erfolgte die Auswertung in Hinblick auf das Neuaufreten einer CIN.

Es konnten insgesamt sieben Fälle einer CIN nachgewiesen werden, davon waren vier eine CIN 1 und drei eine CIN 2. Sechs Fälle, davon drei CIN 1 sowie drei CIN 2, traten in der Placebogruppe auf, alle waren mit einer persistierenden HPV 16- Infektion assoziiert. Die vierte CIN 1 fand sich bei einer Frau in der Vakzingroupe. Hier konnte eine Assoziation mit einer persistierenden HPV 51-Infektion nachgewiesen werden. Somit trat in der Vakzingroupe keine zervikale intraepitheliale Neoplasie, die mit HPV 16 oder 18 assoziiert war, auf.

Eine Wirksamkeitsberechnung für die Vakzine in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte nicht.

Harper et al. [67] beobachteten aufbauend auf der oben genannten Studie 776 Frauen der Initialstudie bis zu 53 Monate nach. Hier konnten in der Placebogruppe insgesamt 13 Fälle einer CIN nachgewiesen werden, davon acht CIN 1 sowie fünf CIN 2. In der Vakzingroupe wurde keine CIN gefunden. Damit errechnet sich eine Effektivität der Vakzine im Vergleich zum Placebo von 100% (CIN 1: 95% CI 42.4-100, CIN 2: -7.7-100).

Paavonen et al. untersuchten den bivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18 in der vorläufigen Analyse einer laufenden multizentrischen randomisierten kontrollierten Phase III Studie an 18644 Frauen im Alter von 15-25 Jahren [65]. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 14,8 Monaten konnte in 17 Fällen eine HPV 16/18-assozierte CIN 2, bei 6 Frauen eine Impfstofftyp-assozierte CIN 3 nachgewiesen werden. Die überwiegende Mehrheit der Fälle war der Kontrollgruppe zuzuordnen (CIN 2: 16/7838; CIN 3: 5/7838). Jeweils ein Fall einer CIN 2 bzw. CIN 3 trat in der HPV-Vakzingroupe auf (CIN 2 bzw. 3: 1/7788). Damit errechnet sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuaufretens impfstoffassoziierter hochgradiger CIN von 90,4% (95% CI: 53,4-99,3) In einer post hoc Analyse ergab sich allerdings, dass die beiden Läsionen in der Impfstoffgruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch einen der Impfstypen (HPV 16) verursacht worden waren, 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 ergibt sich dann eine Wirksamkeit von 100% [65].

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)

Villa et al. [55] führten eine multizentrische Phase II Studie mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 an insgesamt 552 Frauen im Alter von 16-23 Jahren durch. Nach einem Beobachtungszeitraum von 36 Monaten traten insgesamt drei bzw. sieben Fälle (ATP bzw. ITT) einer CIN auf; alle waren der Placebogruppe zuzuordnen.

Villa et al. [66] beobachteten aufbauend auf der oben genannten Studie 241 Frauen der Initialstudie über einen Zeitraum von fünf Jahren kontrolliert nach. Auch in dieser Verlängerungsphase traten keine neuen Fälle einer CIN auf. Alle drei bzw. sieben Fälle (ATP bzw. ITT) einer CIN 1-3 traten in der Placebogruppe auf. Die Effektivität der Vakzine bezogen auf die Prävention HPV 6/11/16/18-assoziierter CIN beläuft sich somit auf 100% (ATP 95% CI < 0,0, 100,0, ITT 95% CI 30,8, 100,0).

Garland et al. [62] führten eine multizentrische randomisierte kontrollierte Phase III Studie an 5455 Frauen im Alter von 16-24 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 durch.

Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten konnte in 21 Fällen eine HPV 6/11/16/18-assozierte CIN 2, in 17 Fällen eine Impfstofftypassozierte CIN 3 nachgewiesen werden. Alle Fälle waren der Placebogruppe zuzuordnen (CIN2, ATP: 21/2258; CIN 3, ATP: 17/2258). Damit errechnet sich in der ATP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuaufretens impfstoffassoziierter hochgradiger CIN von 100% (CIN 2, 95% CI: 81-100; CIN 3, 95% CI: 76-100). In der Studie von Garland et al. [62] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen untersucht, nämlich der „unrestricted susceptible population (USP)“ sowie an der „intention-to-treat population (ITT)“: Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten 28 bzw. 24 Fälle einer impfstoffassozierten CIN 2 bzw. CIN 3 auf. Auch diese Fälle waren alle der Placebogruppe zuzuordnen (CIN 2: 28/2684, CIN 3: 24/2684). Damit errechnet sich auch in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuaufretens impfstoffassoziierter CIN von 100% (CIN 2, 95% CI: 86-100; CIN 3, 95% CI: 83-100).

In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 87 Fälle einer impfstoffassozierten CIN 2 nachweisbar, davon 51 in der Placebogruppe (51/2732) sowie 36 in der Vakzingroupe (36/2723). Eine CIN 3 war in insgesamt 83 Fällen nachweisbar. 44 Fälle traten in der Placebogruppe (44/2732), 39 Fälle in der Vakzingroupe auf (39/2723). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuaufretens impfstoffassoziierter CIN 2 von 30% (95% CI: <0-56), die Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuaufretens impfstoffassoziierter CIN 3 errechnet sich auf 12% (95% CI: <0-44). In Bezug auf die kumulative Inzidenz in dieser Gruppe fiel auf, dass diese in der Placebogruppe kontinuierlich über die Zeit anstieg. In der Vakzingroupe zeichnete sich dagegen ein Plateau ab.

Garland et al. [62] untersuchten in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller CIN, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzin-Typen) sie ausgelöst wurden. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 218 Fälle einer CIN 2 nachweisbar, davon 116 in der Placebogruppe (116/2732) sowie 102 in der Vakzingroupe (102/2723). Eine CIN 3 wurde in insgesamt 151 Fällen diagnostiziert: 72 Fälle in der Placebogruppe (72/2732) sowie 79 in der Vakzingroupe (79/2723). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuaufretens einer CIN 2 von 13% (95% CI: <0-34), in Bezug auf die Prävention des Neuaufretens einer CIN 3 von -9% (95% CI: <0-22).

In der Studie der FUTURE II Study Group [21] wurden 12167 Frauen in einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie über einen Zeitraum von durchschnittlich 36 Monaten hinsichtlich der Wirksamkeit der tetravalenten Vakzine untersucht. Eine HPV 16/18-assozierte CIN 2 war nach diesem Zeitraum in 28 Fällen nachweisbar. Alle Fälle traten in der Placebogruppe auf (28/5260). Eine CIN 3 war in 30 Fällen nachweisbar, wobei eine Frau in der Vakzingroupe betroffen war (1/5305). Wie oben bei Studie mit dem bivalenten Impfstoff beschrieben [65], ist auch diese Läsion sehr wahrscheinlich nicht durch einen im Impfstoff enthaltenen HPV Typen bedingt [21]. Die restlichen Diagnosen einer CIN 3 (29/5260) betrafen Frauen, die der Placebogruppe zuzuordnen waren.

In der ATP-Analyse errechnet sich die Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuaufretens impfstoffassoziierter CIN 2 damit auf 100% (95% CI: 86-100). In Bezug auf die Prävention des Neuaufretens impfstoffassoziierter CIN 3 errechnet sich eine Effektivität von 97% (95% CI: 79-100) bzw. 100% bei Berücksichtigung der einen sehr wahrscheinlich nicht durch HPV 16 bedingten Läsion in der Vakzingroupe. In der FUTURE II Studie [21] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen untersucht: an USP sowie an der ITT Population.

Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 86 Fälle einer HPV 16/18-assozierten CIN 2 oder CIN 3 auf. Davon traten eine CIN 2 (1/5865) bzw. zwei CIN 3 (2/5865) in der Vakzingroupe auf. Die übrigen Fälle waren der Placebogruppe zuzuordnen (CIN 2: 40/5863, CIN 3: 43/5863). Damit errechnet sich in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

auf die Prävention des Neuauftretens HPV 16/18-assoziiertes CIN 2 von 97% (95% CI: 85-100). Die Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens HPV 16/18-assoziiertes CIN 3 errechnet sich auf 95% (95% CI: 82-99).

In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 137 Fälle einer impfstoffassoziierten CIN 2 nachweisbar, davon 96 in der Placebogruppe (96/6080) sowie 41 in der Vakzingroupe (41/6087). Eine CIN 3 war in insgesamt 161 Fällen nachweisbar, 104 Fälle traten in der Placebogruppe (104/6080), 57 Fälle in der Vakzingroupe auf (57/6087). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziiertes CIN 2 von 57% (95% CI: 38-71), die Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziiertes CIN 3 errechnet sich auf 45% (95% CI: 23-61).

In der FUTURE II Studie [21] wurde darüber hinaus in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller CIN, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzin-Typen) sie ausgelöst wurden, untersucht. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 341 Fälle einer CIN 2 nachweisbar, davon 192 in der Placebogruppe (192/6080) sowie 149 in der Vakzingroupe (149/6087). Eine CIN 3 wurde in insgesamt 288 Fällen diagnostiziert: 161 Fälle in der Placebogruppe (161/6080) sowie 127 in der Vakzingroupe (127/6087). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer CIN 2 von 22% (95% CI: 3-38), in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer CIN 3 von 21% (95% CI: <0-38).

Wirksamkeit Vulva-Dysplasie

Es erfüllten zwei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie [62, 68]. Beide Studien wurden mit einem "Evidenz"grad A2 bewertet, wobei die Studie von Joura et al. [68] als kombinierte Analyse dreier multizentrischer randomisierter kontrollierter Studien die Studie von Garland et al. mit einschließt. Somit ergibt sich ein "Evidenz"niveau 2.

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)

Garland et al. [62] führten eine multizentrische randomisierte kontrollierte Phase III Studie mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 an 5455 Frauen im Alter von 16-24 Jahren durch. In dieser Studie wurden in der Auswertung die VIN und VAIN zusammengefasst.

Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten konnte in je neun Fällen eine HPV 6/11/16/18-assoziierte VIN/VAIN 1 bzw. eine höhergradige VIN/VAIN (2/3) nachgewiesen werden. Alle Fälle waren der Placebogruppe zuzuordnen (ATP: 9/2279). Damit errechnet sich in der ATP-Analyse eine Effektivität von 100% (95% CI: 49-100) bezogen auf die Prävention des Neuauftretens aller Grade impfstoffassoziiertes VIN und VAIN.

In der Studie von Garland et al. [62] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen untersucht: An der „unrestricted susceptible population (USP)“ sowie an der „intention-to-treat population (ITT)“. Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten 13 bzw. 12 Fälle von impfstoffassoziierten VIN/VAIN 1 bzw. VIN/VAIN 2/3 auf. Dabei war die große Mehrheit der Placebogruppe zuzuordnen (jeweils 11/2684). In zwei Fällen der Vakzingroupe trat im Verlauf der Studie eine impfstoffassoziierte VIN/VAIN Grad 1 (2/2667), bei einer Frau eine höhergradige VIN/VAIN auf (1/2667). Damit errechnet sich in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziiertes VIN/VAIN Grad 1 von 82% (95% CI: 16-98), in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziiertes VIN/VAIN Grad 2/3 von 91% (95% CI: 37-100). In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 22 Fälle einer impfstoffassoziierten VIN/VAIN Grad 1 nachweisbar, davon 16 in der Placebogruppe (16/2732) sowie sechs in der Vakzingroupe (6/2723). Eine höhergradige VIN/VAIN wurde in insgesamt 18 Fällen diagnostiziert: 13 Fälle in der Placebogruppe (13/2732) sowie fünf in der Vakzingroupe (5/2723). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziiertes VIN/VAIN Grad 1 von 63% (95% CI: <0-88), in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziiertes VIN/VAIN Grad 2/3 von 62% (95% CI: <0-89).

Garland et al. [62] untersuchten in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller VIN und VAIN, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzin-Typen) sie ausgelöst wurden. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 100 Fälle einer VIN/VAIN Grad 1 nachweisbar, davon 55 in der Placebogruppe (55/2732) sowie 45 in der Vakzingroupe (45/2723). Eine höhergradige VIN/VAIN wurde in insgesamt 40 Fällen diagnostiziert: 23 Fälle in der Placebogruppe (23/2732) sowie 17 in der Vakzingroupe (17/2723). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer VIN/VAIN Grad 1 von 18% (95% CI: <0-46), in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer VIN/VAIN Grad 2/3 von 26% (95% CI: <0-63). Joura et al. [68] führten eine kombinierte Analyse dreier multizentrischer randomisierter kontrollierter Phase III Studien, welche den tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 an 18174 Frauen im Alter von 16-26 Jahren untersuchten, durch.

Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten konnte in acht Fällen eine HPV 16/18-assoziierte VIN 2/3 bzw. in sieben Fällen eine VAIN 2/3 nachgewiesen werden. Alle Fälle waren der Placebogruppe zuzuordnen (ATP, VIN 2/3: 8/7785, VAIN 2/3: 7/7785). Damit errechnet sich in der ATP-Analyse eine Effektivität von 100% (95% CI: 72-100) bezogen auf die Prävention des Neuauftretens höhergradiger impfstoffassoziiertes VIN/VAIN.

In der Studie von Joura et al. [68] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen (USP und ITT) untersucht. Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten 21 bzw. 9 Fälle einer impfstoffassoziierten VIN 2/3 bzw. VAIN 2/3 auf. Dabei war die große Mehrheit der Placebogruppe zuzuordnen (VIN 2/3: 20/8774, VAIN 2/3: 9/8774). Bei einer Frau der Vakzingroupe trat im Verlauf der Studie eine impfstoffassoziierte VIN 2/3 auf (1/8757), eine höhergradige VAIN trat in dieser Gruppe bei keiner der Frauen auf. Damit errechnet sich in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziiertes höhergradiger VIN und VAIN von 97% (95% CI: 79-100).

In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 29 Fälle einer impfstoffassoziierten VIN 2/3 nachweisbar, davon 21 in der Placebogruppe (21/9087) sowie 8 in der Vakzingroupe (8/9087). Eine VAIN 2/3 wurde in insgesamt 13 Fällen diagnostiziert: 11 Fälle in der Placebogruppe (11/9087) sowie zwei in der Vakzingroupe (2/9087). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziiertes VIN/ VAIN 2/3 von 71% (95% CI: 37-88).

Joura et al. [68] untersuchten in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller höhergradiger VIN und VAIN, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzin-Typen) sie ausgelöst wurden. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 49 Fälle einer VIN 2/3 nachweisbar, davon 33 in der Placebogruppe (33/9087) sowie 16 in der Vakzingroupe (16/9087). Eine höhergradige VAIN wurde in insgesamt 33 Fällen diagnostiziert: 21 Fälle in der Placebogruppe (21/9087) sowie 12 Fälle in der Vakzingroupe (12/9087). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer VIN/VAIN 2/3 von 49% (95% CI: 18-69).

Impfschutz - Impfdauer - Erfolgskontrolle

Ein annähernd 100 prozentiger Impfschutz vor der Entwicklung von HPV 16 oder HPV 18 verursachten CIN wurde bei Frauen festgestellt, die zum Zeitpunkt der vollständigen Immunisierung, d.h. nach den 3 Impfdosen, negativ für die HPV/Impfgenotypen waren (sowohl in der PCR als auch seronegativ [21]). Ein teilweiser Impfschutz von 44% wurde bereits nach Gabe von mindestens einer Impfdosis an Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status beobachtet.

Der Schutz vor impfstoffassoziiertes 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 impfstoffassoziiertes 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 Vakzinieren primär hohe Antikörpertiter erreicht, sodass mit dem Auftreten einer großen Zahl von Impfersagern nicht zu rechnen ist. 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

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

der Gardasil®-Impfung nur in 68% noch nachweisbar, trotzdem wurde die volle Wirksamkeit belegt [21]. Daher erscheint eine Antikörperkontrolle zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll (siehe auch Kapitel 2.4 Testverfahren).

Kreuzprotektion

Die natürlich induzierten Antikörper gegen einen HPV-Typ reagieren nicht oder nur sehr schwach mit den Kapsiden anderer HPV-Typen [69]. Nach Impfung sind die Antikörpertiter jedoch erheblich höher als nach natürlicher Infektion. Es wurde auch gezeigt, dass die induzierten Antikörper teilweise kreuzneutralisierend und kreuzprotektiv [67] 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 [70]. Daher könnten die Impfstoffe einen breiteren Schutz als nur gegen die Impfstofftypen bieten.

Eine teilweise Kreuzprotektion über die Impfgenotypen HPV 16 und HPV 18 hinaus konnte für nahe verwandte Genotypen HPV 31 und HPV 45 in der Phase II Studie mit Cervarix® belegt werden [67]. 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. [65] 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%.

Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

In der Zulassung für Gardasil® wie auch Cervarix® werden keine spezifischen Gegenanzeigen für die HPV-Impfung angegeben [71, 72]. 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. 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. Derzeit liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Eine Aussage zur Sicherheit des Impfstoffs bei diesen Risikogruppen, welche von der Impfung profitieren könnten, kann noch nicht gemacht werden. Auf Grund der Natur des Impfstoffs als rekombinant hergestellte Vakzine, kann man aber von einem guten Sicherheitsprofil auch bei dieser Patientengruppe ausgehen.

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. Die zeitgleiche Gabe von Gardasil® mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht. Für Cervarix® liegen noch keine Daten vor.

Kosten

Mit der Veröffentlichung der STIKO-Empfehlung vom 23. März 2007 werden alle gesetzlichen Krankenkassen die Kosten der Impfung für die empfohlene Altersgruppe der Mädchen von 12 bis 17 Jahre übernehmen. Krankenkassen können die Impfung für weitere Altersgruppen finanzieren.

Gesundheitsökonomische Aspekte HPV-assoziiertes Krankheitsbilder

Bisher liegen nur wenige Untersuchungen zu den volkswirtschaftlichen Kosten HPV-assoziiertes Krankheiten in Deutschland vor. In zwei repräsentativen Studien wurden die direkten und indirekten Kosten der Behandlung von Condylomata acuminata sowie der Abklärung auffälliger Vorsorgebefunde der Gruppen 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 Vorsorgebefunde, bei Berücksichtigung von Arbeitsausfällen summieren sich die Kosten auf mehr als 300 Millionen Euro [73]. Diese Daten erlauben keine Bewertung der Kosteneffizienz einer HPV-Impfung, sie belegen aber die erheblichen volkswirtschaftlichen Kosten, die im derzeitigen Gesundheitssystem durch die Behandlung und Prävention HPV-bedingter Krankheitsbilder entstehen.

In einer vor kurzem durchgeführten Kosteneffektivitätsanalyse für Deutschland konnte eine Kosteneffektivität der HPV 6, 11, 16, 18-Impfung gegenüber einem alleinigen Krebsfrüherkennungsprogramm gezeigt werden. Die Kosteneffektivität ergab sich durch die Reduktion von Krebsvorstufen, abklärungsbedürftigen Vorsorgeabstrichen und auch Kondylomen [74]. Bei einer Durchimpfungsrate von 100% beträgt die Kosteneffektivitätsrelation 12.076 €/QALY, was als sehr kosteneffektiv gilt.

Einfluss auf die Krebsfrüherkennung (Sekundärprävention)

Mit der Verfügbarkeit des HPV-Impfstoffes stehen zur Prävention des Zervixkarzinoms nun zwei Instrumente bereit: die primäre Prävention durch Vakzination und die sekundäre Prävention durch Früherkennung. Die Wirksamkeit und Kosteneffektivität der Prävention des Zervixkarzinoms wird davon abhängen, ob es gelingt, ein integriertes Konzept für beide Ansätze zu entwickeln.

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 nur unvollständig und beträgt in Deutschland etwa bis 70%. Als Alternative zur Früherkennung käme die Impfung allenfalls dann in Frage, wenn die Protektion eines in Zukunft vielleicht verfügbaren HPV-Impfstoffes in die Nähe des durch Früherkennung erreichbaren Wertes von etwa 90% Reduktion der Zervixkarzinominzidenz käme.

Unter den gegebenen Bedingungen wird es in einigen Jahren daher darauf ankommen, die Geimpften Frauen davon zu überzeugen, trotz Impfung wegen der nur begrenzten Protektion regelmäßig an der Früherkennung teilzunehmen. Ob sie dies tatsächlich tun, ist unter den bestehenden Konzepten für die Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland allerdings kaum feststellbar und sollte Anlass zu Überlegungen über geeignete Modifikationen geben. Bleibt das Programm in seiner bisherigen Form bestehen und nehmen die geimpften Frauen an den jährlichen Untersuchungen teil, dann ist in dieser Personengruppe die Prävalenz von Dysplasien aufgrund der gegebenen Protektion deutlich vermindert und damit auch der positive Vorhersagewert der Untersuchung deutlich geringer.

Das impliziert, dass der Anteil der falsch-positiven Befunde unter den positiven Befunden bei den Geimpften besonders hoch ist. Mit den mit einem positiven Früherkennungsbefund einhergehenden psychischen Belastungen, die unter den Geimpften vielleicht umso stärker ausfallen, je mehr sie auf die Impfung vertraut haben, muss dann unter diesem Aspekt auch ein Nutzen der HPV-Testung untersucht werden.

Das bestehende Früherkennungsprogramm hat für die Geimpften also zur Folge, dass die unerwünschten Nebenwirkungen für sie an relativem Gewicht im Vergleich zum Nutzen zunehmen, d.h. das Programm verliert mit zunehmender Impfteilnahme an Effektivität und deshalb auch an Attraktivität für die Zielbevölkerung. Auch diesbezüglich sind daher entsprechende konzeptionelle Überlegungen angezeigt. Die Einführung von Screeningregistern und einer Registrierungspflicht für die Impfung wären erste rasch einzuleitende Schritte in diese Richtung.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Da ca. 30% aller Zervixkarzinome durch die Impfung nicht verhindert werden können, sollten geimpfte wie ungeimpfte Frauen weiterhin an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen.

Zusammenfassende Beurteilung

Bezogen auf die CIN erfüllten insgesamt neun Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie und konnten somit für die Wirksamkeitsanalyse herangezogen werden. Alle neun Studien wurden mit einem "Evidenz"grad A2 bewertet. Daraus ergibt sich ein "Evidenz"niveau 1. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Impfung gegenüber VIN/VAIN erfüllten zwei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, wobei eine Studie die andere mit einschließt. Somit ergibt sich für die VIN/VAIN ein "Evidenz"niveau 2.

Die HPV-Impfung zeigt bei beiden Impfstoffen bei Frauen von 16 – 23 (25) Jahren eine Verminderung des Auftretens von CIN-Läsionen bei einem sehr guten Sicherheitsprofil ("Evidenz"niveau 1). Die Impfung hat das Potential, mehr als 70% der Gebärmutterhalskrebsfälle zu verhindern. Es gibt keine Gegenanzeigen.

Das verminderte Auftreten von VAIN/VIN wurde bislang nur in den o.g. Studien mit dem tetravalenten Impfstoff als Endpunkt gezeigt. In diesen kommt es zu einer signifikanten Verminderung des Auftretens von VAIN/VIN-Läsionen. Die Impfung hat das Potential, ca. 40% der invasiven Vaginal- und Vulvakarzinome zu verhindern [75].

CIN
<ul style="list-style-type: none">Die Wirksamkeit der Impfung hinsichtlich der Verhinderung der HPV 16/18- positiven Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs (CIN) ist bei HPV 16/18- negativen Frauen überzeugend belegt (EN 1). Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit beruht auf Studien bei 15-25 Jährigen. Die Impfung sollte jedoch bereits zwischen 9 und 17 Jahren erfolgen und möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (drei Dosen) abgeschlossen sein. <p>Für einen frühen Beginn sprechen:</p> <ul style="list-style-type: none">geringeres Risiko einer bereits erfolgten HPV-Exposition (Kohabitarche)höhere Immunogenität bei Jüngeren sowie kein Hinweis auf schlechtere Verträglichkeit- Erreichbarkeit der Zielgruppe (Impfschemakompatibilität)
<ul style="list-style-type: none">Mädchen/Frauen über 17 Jahre Bei Mädchen/Frauen über 17 Jahre sollte in einem individuellen Gespräch die Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung diskutiert werden, und auf dieser Basis eine Entscheidungsfindung erfolgen. Mit steigendem Alter bzw. der Anzahl und dem Sexualverhalten der Partner erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion, damit verringert sich der erwartete Nutzen der Impfung. Eine eindeutige und allgemeine Empfehlung kann für diese Gruppe nicht gegeben werden.Frauen mit CIN und Zervixkarzinom 29 Zur Behandlung bereits bestehender CIN oder ICC ist eine Impfung nutzlos.Männer/ männliche Jugendliche <p>Falls durch die Vakzinierung von weiblichen Adoleszenten eine hohe Durchimpfungsrate zur Erzielung einer Herdenimmunität erreicht wird, besteht keine Notwendigkeit der Impfung von männlichen Jugendlichen zur Verhinderung von CIN.</p>
VIN/VAIN
<ul style="list-style-type: none">Analog zu den Ergebnissen bei der CIN wirkt der Impfstoff auch präventiv bei impftypassozierten VIN/VAIN. Die für die CIN gültigen Aussagen zur HPV-Impfung können auch für die VAIN- und VIN- Prävention übernommen werden.

5.3 Primärprävention von Genitalwarzen

Zielpopulation

Die meisten Studien, welche die Wirksamkeit der tetravalenten Impfung untersuchten, wurden an Mädchen/Frauen im Alter zwischen 15 und 25 Jahren durchgeführt. Somit können als allgemeine temporäre Zielgruppen zunächst die präadoleszenten Mädchen genannt werden. Zusätzlich zu den Studien, die nur Mädchen mit einschließen, gibt es auch neuere Veröffentlichungen, bei denen im Rahmen von Studien Jungen geimpft wurden [56] und bei denen bei beiden Geschlechtern eine hohe Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

Wirksamkeit Genitalwarzen

Es erfüllten drei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie [55, 62, 66]. Dabei handelt es sich um zwei Initialstudien [55, 62] sowie eine Nachbeobachtungsstudie [66], die einen Teil der Studienpopulation der Vorgängerstudie umfasst. Alle drei Studien wurden mit einem "Evidenz"grad A2 bewertet. Somit ergibt sich ein "Evidenz"niveau 1.

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)

Villa et al. [55] führten eine multizentrische Phase II Studie an insgesamt 552 Frauen im Alter von 16-23 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 im Vergleich zu Placebo durch. Bezogen auf das Neuaufreten von Genitalwarzen wurde in dieser Studie die Inzidenz extragenitaler Läsionen erfasst. Darunter wurden Condylomata acuminata, VIN und VAIN zusammengefasst. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 30 Monaten war bei insgesamt drei bzw. vier Frauen (ATP: 3/233, ITT: 4/261) eine extragenitale Läsion nachzuweisen, alle waren der Placebogruppe zuzuordnen. Eine weitere Differenzierung der extragenitalen Läsionen wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurde kein statistischer Test durchgeführt.

Villa et al. [66] führten mit 241 Frauen der Initialstudie eine Nachbeobachtungsstudie über einen Zeitraum von fünf Jahren durch. Auch in dieser Verlängerungsperiode traten keine neuen Fälle extragenitaler Läsionen bei den Frauen der Vakzingroupe auf. In der Placebogruppe kam es bei 3 von 233 Patientinnen (ATP) bzw. bei 4 von 261 Patientinnen (ITT) zum Auftreten von Kondylomen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurden für die statistische Auswertung Kondylome und CIN 1-3 Läsionen zusammengefasst. Für die Vakzine ergab sich damit eine Effektivität bezogen auf die Prävention der HPV 6/11/16/18-assoziierten extragenitalen Infektionen von 100% (95% CI:55.3-100%).

Garland et al. [62] führten eine multizentrische randomisierte kontrollierte Phase III Studie mit 5455 Frauen im Alter von 16-24 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 durch. Neben dem Neuaufreten von CIN, VIN und VAIN wurde auch die Inzidenz von Genitalwarzen in dieser Studienpopulation untersucht.

Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten konnten bei 48 Frauen HPV 6/11/16/18-assoziierte Genitalwarzen nachgewiesen werden. Alle Fälle waren der Placebogruppe zuzuordnen (ATP: 48/2279). Damit errechnet sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuaufretens impfstoffassoziierter Genitalwarzen in der ATP-Analyse von 100% (95% CI: 92-100). In der Studie von Garland et al. [62] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen (USP und ITT) untersucht. Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten 70 Fälle von impfstoffassozierten Genitalwarzen auf. Dabei war die große Mehrheit der Placebogruppe zuzuordnen (67/2684). Bei insgesamt drei Frauen der Vakzingroupe (3/2667) traten im Verlauf der Studie impfstoffassozierte Genitalwarzen auf. Damit errechnet sich in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter Genitalwarzen von 96% (95% CI: 86-99). In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 107 Fälle von impfstoffassozierten Genitalwarzen nachweisbar, davon 86 in der Placebogruppe (86/2732) sowie 21 in der Vakzingroupe (21/2723). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter Genitalwarzen von 76% (95% CI: 61-86). In Bezug auf die kumulative Inzidenz in dieser Gruppe fiel auf, dass diese in der Placebogruppe kontinuierlich über die Zeit anstieg. In der Vakzingroupe zeichnete sich dagegen ein Plateau ab. Garland et al. [62] untersuchten in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller anogenitalen Läsionen, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzin-Typen) sie ausgelöst wurden. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 166 Fälle von Genitalwarzen nachweisbar, davon 111 in der Placebogruppe (111/2732) sowie 55 in der Vakzingroupe (55/2723). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens von Genitalwarzen von 51% (95% CI: 32-65).

Impfschutz - Impfdauer - Erfolgskontrolle

Über die Dauer des Impfschutzes und die damit verbundenen Impfkontrollen lässt sich zum heutigen Datum noch keine definitive Aussage machen. 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 [55, 59, 63, 64, 66, 67, 76]. 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 Vakzingroupe nach Vollendung der Impfung. Die erste Messung im Monat 7 ergab dabei deutlich höhere Werte als in der Kontrollgruppe (Frauen mit natürlicher Seropositivität).

Die volle Wirksamkeit der Gardasil®-Impfung wurde belegt, wobei die Seropositivität 2 Jahre nach der Impfung für HPV 6, 11 und 16 bei über 96% lag, während der Titer bei HPV 18 in 68% noch nachweisbar war [21]. Daten von Block und Mitarbeitern zeigen, dass die Impfung von 10-15-jährigen Mädchen und Jungen mit der HPV 6, 11, 16, 18-L1-VLP-Vakzine zu hohen Titern HPV-typspezifischer neutralisierender Antikörper bei beiden Geschlechtern führt [56]. Dies deutet darauf hin, die präventive HPV 6, 11, 16, 18-Impfung in der allgemeinen Bevölkerung geschlechtsneutral einzuführen, sofern auch laufende klinische Untersuchungen zur Prävention von Condylomata acuminata bei männlichen Jugendlichen erfolgreich verlaufen.

Wesentlich Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

Es gelten die allgemeinen Anwendungsbeschränkungen und Gegenanzeigen, wie in der Produktinformation und auf Seite 30 der Leitlinie beschrieben.

Praktikabilität

Die tetravalente Impfung wird einmal initial, dann im Abstand von zwei und sechs Monaten jeweils noch einmal intramuskulär verabreicht. Damit ist der Aufwand für Arzt und Patient als gering und die Praktikabilität der Impfung als gut einzuschätzen.

Kosten

Genitalwarzen sind sehr häufige Erkrankungen. In den USA und in Europa werden Warzen des Genitoanalbereiches bei ca. 1 % der sexuell aktiven Erwachsenen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr nachgewiesen. Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass die Häufigkeit weiter steigt. Verschiedene teils zeit-, teils kostenintensive therapeutische Verfahren stehen zur Verfügung [77]. Nach Untersuchungen von Gieseck (2005) [78] geht die Behandlung von Genitalwarzen in Deutschland mit erheblichen Kosten für die Gesellschaft einher. Die durchschnittlichen Gesamtkosten belaufen sich auf 733 € und 1370 € für rezidivierende und persistierende Fälle. Bei neu aufgetretenen Genitalwarzen fallen ca. 378 € an. Die Gesamtkosten durch Genitalwarzen in Deutschland pro Jahr werden auf 50 Millionen Euro geschätzt. In einer Kosteneffektivitätsanalyse für Deutschland wurde eine Kosteneffektivität der HPV 6, 11, 16, 18-Impfung durch die Reduktion von Krebsvorstufen, abklärungsbedürftigen Vorsorgeabstrichen und auch Kondylomen gegenüber einem alleinigen Krebsfrüherkennungsprogramm festgestellt. In einer Kohorte von 400.064 12-jährigen Mädchen würden bei alleinigem Krebsfrüherkennungsprogramm 41.257 Fälle von Genitalwarzen auftreten. Die Einführung der HPV 6, 11, 16, 18-Impfung würde 36.815 Fälle von Genitalwarzen verhindern [74]. Bei einer Durchimpfungsrate von 100% beträgt die Kosteneffektivitätsrelation 12.076 €/QALY, was als sehr kosteneffektiv gilt.

Einfluss auf Sekundärprävention

Eine routinemäßig durchgeführte Vorsorgeuntersuchung, ähnlich dem Pap-Abstrich zur Zervixkarzinomvorsorge gibt es zur Früherkennung von Genitalwarzen nicht. Somit ist hier keine Aussage möglich.

Zusammenfassende Beurteilung

Es erfüllten insgesamt drei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Alle Studien wurden mit einem "Evidenz"grad A2 bewertet. Daraus ergibt sich ein "Evidenz"niveau 1.

Zur Wirksamkeit der tetravalenten Impfung zur Verhinderung von Genitalwarzen bei weiblichen Minderjährigen und jungen Frauen liegen somit ausreichende Daten vor. Im Rahmen der durchgeführten Studien gibt es Hinweise darauf, dass bei weiblichen Minderjährigen/jungen Frauen die tetravalente Impfung auch gegen Genitalwarzen wirksam ist. Trotz fehlender klinischer Studien bei Mädchen im Alter von 9-16 Jahren ist aufgrund überzeugender immunologischer Daten eine Impfung dieser Altersgruppe zum Schutz vor Condylomata acuminata dringend zu empfehlen.

Bei Männern wurde eine Immunogenität des tetravalenten Impfstoffs gezeigt, Daten zur klinischen Wirksamkeit liegen bislang nicht vor. Mit Ergebnissen laufender Studien wird in einigen Monaten gerechnet.

Genitalwarzen
<ul style="list-style-type: none"> Die Wirksamkeit der Impfung hinsichtlich der Verhinderung der ganz überwiegend HPV 6/11 enthaltenden Genitalwarzen (Condylomata acuminata) ist bei HPV 6/11-negativen Frauen überzeugend belegt (EN 1). Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit beruht auf Studien bei 15-25 Jährigen. Die Impfung mit dem HPV 6 und 11 enthaltenden Impfstoff sollte jedoch bereits zwischen 9 und 17 Jahren erfolgen und möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (drei Dosen) abgeschlossen sein. <p>Für einen frühen Beginn sprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> geringeres Risiko einer bereits erfolgten HPV-Exposition (Kohabitarche) höhere Immunogenität bei Jüngeren sowie kein Hinweis auf schlechtere Verträglichkeit Erreichbarkeit der Zielgruppe (Impfschemakompatibilität) <ul style="list-style-type: none"> Mädchen/Frauen über 17 Jahre <p>Bei Mädchen/Frauen über 17 Jahre sollte in einem individuellen Gespräch die Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung diskutiert werden, und</p>

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

auf dieser Basis eine Entscheidungsfindung erfolgen. Mit steigendem Alter bzw. der Anzahl und dem Sexualverhalten der Partner erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion, damit verringert sich der erwartete Nutzen der Impfung. Eine eindeutige und allgemeine Empfehlung kann für diese Gruppe nicht gegeben werden.

- Männer/männliche Jugendliche

Bisher fehlen Ergebnisse zur Wirksamkeit aus klinischen Untersuchungen. Der Wirksamkeitsnachweis ist eine Voraussetzung für die Empfehlung der Impfung männlicher Jugendlicher.

5.4 Primärprävention anderer HPV-assoziiierter Läsionen

Alle bisher beschriebenen Fälle von Larynxpapillomen sind durch HPV 6 bzw. HPV 11 bedingt. 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 6/11-induzierten Condylomata acuminata. 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 zwar ein erhöhtes Risiko für Larynxpapillome und eine Impfung könnte hier empfehlenswert sein. 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 theoretisch zu verhindern sein sollten.

Neben den Tumoren im Anogenitalbereich sind auch etwa 30% der Kopf-Hals Tumoren mit Infektionen durch high-risk-HPV – meist HPV 16 – bedingt. Da diese Tumoren meist im Alter zwischen 40 und 50 Jahren auftreten und keine klinisch oder pathologisch definierten Vorläuferläsionen bekannt sind, ist auch in diesem Fall nicht mit klinischen Studien zur Verhinderung dieser Tumoren zu rechnen. Ein Nachweis der Wirksamkeit kann nur retrospektiv – viele Jahre nach Einführung der Impfung und in Populationen mit einer hohen Teilnahmerate – erbracht werden, wenn nämlich anhand der Krebsregister 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).

Sollte die Impfung bei anderen HPV-assoziierten Läsionen erfolgreich sein, würden vor allem Personen mit hohem Risiko, z.B. Immunsupprimierte, davon 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 etwa 100-fach erhöhten Inzidenz des Analkarzinoms im Vergleich zur heterosexuellen Bevölkerung. In mehr als 80% der AIN2/3-Läsionen ist DNA des in der Vakzine enthaltenen HPV 16 nachweisbar [26, 79]. Bei Organtransplantierten liegen ähnliche Zahlen vor: bei 20% (27/133) der untersuchten Patienten wurde eine AIN festgestellt, bei 47% der Patienten konnte der high-risk- HPV-Typ 16 nachgewiesen werden [80]. Daten zur Wirksamkeit der HPV-Vakzine bezüglich der Prävention von AIN liegen nicht vor. Die mögliche Effizienz der Vakzine bei HIV-infizierten MSM ist auf Grund der Immunsuppression und der multiplen Infektionen mit high-risk-HPV-Typen nur schwer zu beurteilen. In Abstrichen von 9/13 AIN2/3-Läsionen von HIV-Patienten wurden 3-7 verschiedene HR-HPV identifiziert und HPV 16/18 allein lagen nur in 23% der Fälle vor [79]. Es ist gegenwärtig unklar, wie weit HPV 16 auch bei Vorliegen weiterer HR-HPV-Infektionen die Tumorprogression maßgeblich (mit-)bestimmt. Bei Transplantatempfängern zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zu gesunden Kontrollen in der Höhe der Viruslast und der Zahl der HPV-Typen [81]. Angesichts der Häufigkeit von AIN2/3 bei HIV-infizierten MSM und Organtransplantierten sollte die Wirksamkeit der HPV-Vakzine in geeigneten klinischen Studien untersucht werden.

Andere HPV-assoziierte Läsionen

- Es liegen bisher keine Wirksamkeitsbelege für folgende HPV-assoziierte Läsionen vor: Genitalwarzen beim Mann (siehe Kapitel Genitalwarzen), Larynxpapillomatosen, Kopf-Hals-Tumoren, PIN und Peniskarzinom, AIN und Analkarzinome, perianale intraepitheliale Neoplasien und Karzinome, periunguale Karzinome.
- Es ist davon auszugehen, dass diese anderen HPV-assoziierten Läsionen, welche durch im Impfstoff enthaltene HPV-Typen verursacht sind, potentiell durch die Impfung verhindert werden können. Dieser Effekt wird sich allerdings erst viele Jahre nach Einführung der Impfung nachweisen lassen. Dafür müssen bereits heute die erforderlichen Instrumente (z.B. Impfreister) geschaffen werden.
- AIN und Analkarzinom sind ein besonderes klinisches Problem bei HIVinfizierten Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten. Angesichts der Häufigkeit von AIN2/3 bei diesen Patienten sollte die Wirksamkeit der prophylaktischen HPV-Vakzine in geeigneten klinischen Studien untersucht werden.

6. UAW/Sicherheit

Sieben Studien, welche die Einschlusskriterien der Leitlinie erfüllten, erfassten die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen der HPV-Vakzinierung. Dabei handelt es sich bei einer Studie um eine Nachbeobachtungsstudie. Alle sieben Studien wurden mit einem "Evidenz"grad A2 bewertet, damit ergibt sich ein "Evidenz"niveau 1.

Studien mit einem monovalenten Impfstoff (Gardasil® Basisstudie)

Koutsky et al. [63] untersuchten die monovalente HPV 16-Impfung in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit in einer multizentrischen Studie an einem Kollektiv von 2392 Frauen (16-23 Jahre) über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 17,4 Monaten nach Vollendung der letzten Impfung (Monat 6). Die Inzidenz der Nebenwirkungen war dabei in beiden Gruppen (Vakzine und Placebo) vergleichbar. Die am häufigsten mit der Impfung assoziierten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle. Diese wurden bei 86% der Frauen in der Vakzingroupe angegeben, im Vergleich dazu berichteten 82% der Frauen der Placebogruppe über diese Nebenwirkung. Impfstoffassoziierte systemische Nebenwirkungen, am häufigsten erhöhte Temperatur, gaben 42% der Frauen der Vakzingroupe und 44% der Frauen der Kontrollgruppe an. Bei sieben Frauen kam es während der Studie zu einem nicht näher bezeichneten schweren unerwünschten Ereignis (Vakzingroupe: vier Frauen, Placebogruppe: 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. Placebogruppe) die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab, allerdings keine aufgrund des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse.

Studien mit einem bivalenten Impfstoff (Cervarix®)

In der multizentrischen randomisierten doppelblinden Studie von Harper et al. [59] mit 1113 Frauen über 27 Monate gab es insgesamt vier Studienabbrucherinnen. Eine Frau aus der Vakzingroupe beendete die Studie aufgrund eines schweren unerwünschten Ereignisses (Spontanabort). Dieses wurde aber nicht als im Zusammenhang mit der Vakzinierung stehend angesehen. Die restlichen drei Studienabbrucherinnen, die aufgrund von nicht schwerwiegenden Ereignissen (nicht näher bezeichnet) austraten, kamen alle aus der Placebogruppe. Die häufigste Nebenwirkung, die in einem Zeitraum von bis zu 30 Tagen nach Injektion angegeben wurde, war eine Lokalreaktion an der Injektionsstelle. Dabei gaben etwas mehr Frauen aus der Vakzingroupe diese Nebenwirkung an (94% Vakzingroupe, 88% Placebogruppe). Folgende Reaktionen traten in einem Zeitraum von bis zu eine Woche nach Injektion in abnehmender Häufigkeit an der Injektionsstelle auf (Prozentzahlen jeweils Vakzingroupe im Vergleich zur Placebogruppe): Schmerzen an der Einstichstelle (93%/87%),

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Schwellung (34%/21%) und Erythem (36%/24%). Alle diese Nebenwirkungen wurden überwiegend als mild beschrieben. Die Inzidenz der systemischen Nebenwirkungen, die in einem Zeitraum von bis zu 30 Tagen nach Injektion angegeben wurde, war in beiden Gruppen vergleichbar (jeweils 86%). Die häufigste Nebenwirkung waren Kopfschmerzen, die 62% der Vakzingroupe sowie 61% der Placebogruppe angaben. Die übrigen Nebenwirkungen, angegeben bis zu eine Woche nach Injektion, waren (Prozentzahlen jeweils Vakzingroupe im Vergleich zur Placebogruppe): 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 (22 in der Vakzingroupe, 19 in der Placebogruppe), wobei keines als im Zusammenhang mit der Impfung gewertet wurde. Harper et al [67] beobachteten 776 Frauen der Initialstudie bis zu 53 Monate nach. In dieser Nachbeobachtungsstudie berichteten mehr Frauen aus der Placebogruppe als aus der Vakzingroupe über das Auftreten von mindestens einem unerwünschten Ereignis (22%/14%), wobei dieses nicht näher erläutert wird. Harper et al. [67] untersuchten insbesondere das Neuaufreten chronischer Erkrankungen, welche Störungen des Immunsystems, endokrinen Systems, Muskuloskeletalsystems, Atemwegserkrankung und nicht näher spezifizierte thorakale Beschwerden mit einschlossen. Hierüber berichteten 5% der Frauen aus der Placebogruppe im Vergleich zu 3% der Frauen aus der Vakzingroupe. Die Anzahl der Frauen, die mindestens über ein schweres unerwünschtes Ereignis berichteten, war in beiden Gruppen vergleichbar (Vakzingroupe: 4%, Placebogruppe: 5%). Dabei wurde keines dieser Ereignisse als mit der Impfung im Zusammenhang stehend oder nur als möglich zusammenhängend gewertet.

Paavonen et al. [65] untersuchten den bivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18 in der vorläufigen Analyse einer laufenden multizentrischen randomisierten kontrollierten Phase III Studie an 18644 Frauen im Alter von 15-25 Jahren. In dieser Studie, deren vorläufige Auswertung nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 14,8 Monaten erfolgte, waren die lokalen Nebenwirkungen der Vakzine in der HPV-Vakzingroupe häufiger als in der Kontrollgruppe. Dies waren in abnehmender Häufigkeit (Vakzingroupe vs. Kontrollgruppe): Schmerzen an der Einstichstelle (90% vs. 78%), Erythem (44% vs. 28%) sowie eine Schwellung (42% vs. 20%). Auch die Anzahl der impfstoffassoziierten systemischen Nebenwirkungen war in der HPV-Vakzingroupe meist gering häufiger als in der Kontrollgruppe. Am häufigsten trat dabei eine Abgeschlagenheit (58% Vakzingroupe vs. 54% Placebogruppe) auf, gefolgt von Kopfschmerzen (54% vs. 51%), Muskelschmerzen (52% vs. 45%), gastrointestinales Beschwerden (28% vs. 27%), Gelenkschmerzen (21% vs. 18%), Fieber (12% vs. 11%), Ausschlag (10% vs. 8%) sowie Urtikaria (10% vs. 8%). Die Anzahl der Frauen, bei denen im Rahmen dieser Studie das Auftreten einer neuen chronischen Erkrankung oder einer Autoimmunerkrankung festgestellt wurde war in beiden Gruppen etwa gleich (HPV-Vakzingroupe vs. Kontrollgruppe 1,5% vs. 1,7% bzw. 0,3% vs. 0, 3%).

Studien mit einem tetraivalenten Impfstoff (Gardasil®)

Villa et al. [55] führten eine multizentrische Phase II Studie an insgesamt 552 Frauen im Alter von 16-23 Jahren mit dem tetraivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 durch. Der Beobachtungszeitraum lag bei durchschnittlich 30 Monaten. Es berichteten insgesamt 89% der Frauen der Vakzingroupe und 82% der Frauen der Placebogruppe von unerwünschten Ereignissen, die als impfstoffassoziiert gewertet wurden. Davon war die Mehrzahl lokal auf die Injektionsstelle beschränkt, wobei die Anzahl in der Vakzingroupe (86%) leicht höher war als die in der Placebogruppe (77%). Dabei wurden Schmerzen an der Einstichstelle als häufigste lokale unerwünschte Nebenwirkung angegeben. Die Anzahl der impfstoffassoziierten systemischen Nebenwirkungen, am häufigsten wurden Kopfschmerzen angegeben, betrug in der Vakzingroupe 38% im Vergleich zu 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 niedrig (1%) und wurde jeweils als nicht im Zusammenhang mit der Impfung angesehen.

Garland et al. [62] führten eine multizentrische randomisierte kontrollierte Phase III Studie mit dem tetraivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 an 5455 Frauen im Alter von 16-24 Jahren durch. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten berichteten insgesamt 87% der Frauen der Vakzingroupe sowie 77% der Frauen der Placebogruppe von lokalen unerwünschten Ereignissen, die als impfstoffassoziiert gewertet wurden. Dabei wurden Schmerzen an der Einstichstelle als häufigste lokale unerwünschte Nebenwirkung angegeben. Diese war bei den Frauen der Vakzingroupe (85%) häufiger als bei denen der Placebogruppe (75%). Auch die Anzahl der Frauen, die über andere lokale Nebenwirkungen berichteten war in der Vakzingroupe höher (Vakzingroupe vs. Placebogruppe, in Prozent): Schwellung an der Einstichstelle 26% vs. 15%, Erythem 25% vs. 17% sowie Juckreiz 4% vs. 3%. Die Anzahl der Frauen, die systemische Nebenwirkungen angaben, welche als impfstoffassoziiert gewertet wurden (am häufigsten traten eine erhöhte Temperatur oder Fieber auf) war in beiden Gruppen annähernd gleich (Vakzingroupe 65% im Vergleich zu 64% in der Placebogruppe).

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

In der Studie der FUTURE II Study Group [21] wurden 12167 Frauen in einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie über eine Zeitraum von durchschnittlich 36 Monaten hinsichtlich der Wirksamkeit der tetraivalenten Vakzine untersucht. Dabei berichteten mehr Frauen der Vakzingroupe als der Placebogruppe über mindestens ein lokales unerwünschtes Ereignis (84% vs. 78%). Schmerzen an der Injektionsstelle wurden mit Abstand am häufigsten angegeben (83% vs. 76%). Schwere unerwünschte Ereignisse, welches als im Zusammenhang mit der Impfung gesehen wurde, betrafen drei Frauen der Vakzingroupe sowie zwei Frauen der Placebogruppe. Bei den Frauen der Vakzingroupe waren dies zusammenfassend eine Gastroenteritis, Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Schmerzen an der Injektionsstelle sowie eine eingeschränkte Beweglichkeit von Gelenken an der Injektionsstelle. In der Placebogruppe waren es: eine Hypersensitivität gegenüber der Injektion, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Fieber. Es brach nur eine Frau die Studie deswegen ab. Diese Probandin war der Placebogruppe zuzuordnen.

Nebenwirkungen, nicht "evidenz"basierter Abschnitt

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 [54, 82]. 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 Placebo. Schwerwiegende Nebenreaktionen, die definitiv durch die Impfstoffe ausgelöst wurden, sind nicht beobachtet worden. Es traten impftypische akute lokale und systemische Reaktionen auf, die als mild bis mittelschwer bezeichnet wurden und nur vorübergehend (<3 Tage) anhielten.

Lokale Nebenwirkungen

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 Placeboempfängerinnen registriert. Dies wird durch eine spezifische Reaktion gegen das Antigen erklärt. Eine Antigen-spezifische Reaktion kann bei Folgeimpfungen zur Komplettierung des Impfyklus und bei Auffrischungsimpfungen stärker ausfallen als bei einer Erstimmunisierung.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Systemische Nebenwirkungen

Systemische Nebenreaktionen waren Fieber, Kopfschmerz und Übelkeit. Eine Körpertemperatur über 37,8 Grad Celsius war bei etwa 10% und über 38,9 Grad Celsius bei ca. 1% der Probandinnen messbar. Die Nebenwirkungsraten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Verum und Placeboempfängern. In einer Brückenstudie zum Nachweis vergleichbarer Immunogenität und Reaktivität des tetraivalenten Impfstoffs wurden auch die Nebenwirkungen bei Kindern/Jugendlichen mit denen bei jungen Frauen verglichen [56]. 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 GradC, <39,9 GradC).

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. [83]. 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.

Bisher reicht die Beobachtungszeit nach Impfung über maximal 5 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 Thrombembolien unter oralen Kontrazeptiva und 1x Myokarditis). Die bisherigen Analysen durch das „Center for Disease Control“ (CDC) und der amerikanischen Zulassungsbehörde „Federal Drug Association“ (FDA) ergaben keine Häufung von bestimmten Erkrankungen oder Komplikationen, so dass der HPV-Impfstoff weiterhin als sehr sicher und verträglich eingestuft wird.

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 in der Obduktion. Sowohl die deutschen Behörden (Paul-Ehrlich-Institut), der österreichische Impfausschuss der Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde wie auch die europäische Zulassungsbehörde EMEA (European Medicine Agency) sahen keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabfolgung 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.

Auf der Grundlage der bisher verfügbaren "Evidenz" gibt es bisher keine Hinweise, die ein erhöhtes gesundheitliches Risiko der HPV-Impfung derzeit erkennen lassen. Diese Erkenntnis basiert auf dem Verkauf von rund 2,2 Mio. Impfdosen in Deutschland und Österreich und deckt sich mit dem bisherigen Informationsstand aus den USA und anderer Länder, 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) frühzeitig aus ethischen Gründen dringend empfahl, den mit Placebo geimpften Studienteilnehmerinnen ebenfalls die Impfung anzubieten. Basierend auf diesen sehr positiven Resultaten haben bis jetzt weltweit mehr als 80 Länder, u.a. die Länder der Europäischen Union und die USA, die Impfstoffe Gardasil® und zum Teil auch Cervarix® zugelassen.

In der Diskussion um Impfungen steht auch immer wieder die Sorge um Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose (MS), Guillain-Barre-Syndrom u.a. Auch bei der HPV-Impfung wurden Einzelfälle von Polyneuropathie und unklaren strablogische Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit Medien berichtet. In den Phase III Studien beider Impfstoffe ergaben sich keine erhöhten Inzidenzen im Vergleich zum Placebo. Auch bei der Hepatitis-B Impfung wurde nach initialen Berichten mehrere epidemiologische Studien veröffentlicht, die keinen Zusammenhang zwischen MS und der Impfung herstellen konnten. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse wies eher auf einen potentiell schützenden Effekt vor einer MS durch die Tetanus-Impfung hin mit einer mittleren Odds Ratio von 0,67 (95% Konfidenzintervall (CI) 0,55 - 0,81) [84], d.h. ein signifikant um ein Drittel reduziertes Risiko.

Die Überwachung und auch Erfassung von potentiellen Nebenwirkungen ist wichtig. Das HPV Management Forum 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.

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 pränatal 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, Frühgeburtlichkeit und Kaiserschnitte 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.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Überdosierungen und nicht eingehaltene Impfabstände

Weder Personen, die eine geringere Dosis noch jene, die eine höhere Dosis erhielten, zeigten ein deutlich verändertes Nebenwirkungsprofil [60]. 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. STIKO, AkdÄ) zu melden, damit auch seltene Ereignisse registriert werden.

7. 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 Erkrankungen wurden an Frauen zwischen 15 und 25 Jahren durchgeführt. Darüber hinaus laufen Studien mit gesunden 9-15 jährigen Jugendlichen, Jungen und Männern sowie Frauen bis 55 Jahre. Zurzeit kann die Impfung zur Prophylaxe einer CIN, VIN/VAIN sowie von Genitalwarzen für Mädchen/Frauen zwischen 9 und 17 Jahren empfohlen werden. Sie sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (d.h. mit drei Dosen) abgeschlossen sein.

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 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 ist bei Männern immunogen und sicher, ob sie schützt ist aber noch nicht gezeigt. Hierzu braucht es weitere Studien. Daher kann für Jungen/Männer die Impfung zurzeit nicht empfohlen werden

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 an dem die Vakzinierung begonnen werden kann; die Empfehlung ist eine Impfung ab einem Alter von neun Jahren. Die Leitlinie verweist auch auf einen möglichen Nutzen der Impfung älterer Mädchen, basierend auf einer individuellen Nutzen-Kosten-Risiko-Abwägung (näheres siehe Frage eins sowie Kapitel 5.2 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 und 5.4. der Leitlinie).

4. Wird vom HPV-Management-Forum eine HPV-Impfung für Frauen empfohlen:

- mit bestehender Infektion?
- mit bereits diagnostiziertem Gebärmutterhalskrebs?
- vor Organtransplantation und mit positivem HPV-Nachweis?
- nach überstandener HPV- Infektion?
- nach Therapie einer höhergradigen Dysplasie (CIN) zum Schutz vor Reinfektion?

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 nachgewiesener Maßen keinen therapeutischen Effekt. Hinsichtlich der Prävention einer Reinfektion liegen keine Daten vor. Hier sollten 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 Patientinnen 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 Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten. Angesichts der Häufigkeit von AIN2/3 bei diesen Patienten sollte die Wirksamkeit der prophylaktischen HPV-Vakzine in geeigneten klinischen Studien untersucht werden.

6. 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 [85]. Experimente von Sawchuk et al. (1989) [86] 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 [87]. Unter Einhaltung dieser Prophylaxemaßnahme ist die Gefährdung medizinischen Personals in Übereinstimmung mit der Literaturlage 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.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

7. 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 indiziert.

Näheres siehe Kapitel 2.4

8. 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 Körpergewebe 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 impfstoffassoziierten 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	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. 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.
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	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.

Anlagen

Anlage 1: Einschlusskriterien der Leitlinie (LBF)

Anlage 2: Literaturtabellen

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungs begründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Literaturbeurteilungsformular (LBF)

Artikelnummer: #

Name des Beurteilers:

A Ein/Ausschluss von einem Artikel:

*N.B. Dies ist ein Vorscreening. Wenn der Artikel nicht eingeschlossen wird, werden auch nicht Qualität und Ergebnisse beurteilt.
Grau markierte Felder bedeuten Ausschluss.*

1. Erstautor + Jahreszahl:
2. Sprache:
3. Art der Studie: prospektive Studie? (nein → Studie fällt raus) ja nein
4. Handelt es sich um eine Studie am Menschen? ja nein
5. Ist ein eindeutiger Surrogatparameter oder ein klinischer Endpunkt angegeben (z.B. persistierende HPV DNA, Genitalwarzen, CIN-Läsionen)? ja nein
6. Wurde bei der Studie ein HPV-Impfstoff verwendet? ja nein
7. Hat die Studie einen Mindestbeobachtungszeitraum von 12 Monaten? ja nein

B Qualität der Artikel / Methoden

1. Informationen zur Erstellung der Randomisierungsliste gegeben?
ja nein unsicher
2. Unkenntlichmachen/Geheimhaltung der Zuordnung
adäquat - z.B.: durch 3. Partei oder blickdicht verschlossene Notfallumschläge A
unklar - ungenügende Angaben B
inadäquat - z.B.: offene Liste, abhängig vom Wochentag C
nicht angewandt D
3. Blindung
Proband/Teilnehmer ja nein unsicher
Behandelnder Arzt ja nein unsicher
Beurteilender Arzt ja nein unsicher
4. Loss to follow-up / Intention to treat Auswertung
Wurden alle randomisierten Teilnehmer in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden? ja nein unsicher
andere Kriterien (optional):
5. Fallzahlberechnung angegeben? ja nein
6. Waren die Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar? ja nein unsicher
Unterschiede bitte angeben:

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

7. Art der Studie:
Initialstudie Follow up-Studie beides

8. Arme benennen:
Arm 1:
Arm 2:
Arm 3:
Arm 4:

9. Anzahl der randomisierten Patienten: (gesamt)

Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4

10. Dosierung:

Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4

N.B. Bitte geben Sie hier die Zusammensetzung des Impfstoffs bzw des Placebos an.

11. Impfzeitpunkte (in Monaten):

Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4

12. Andere relevante Merkmale:
N.B. Bitte gebe Sie hier Merkmale an, die die Studienqualität beeinflussen können:

13. Nebenwirkungen qualitativ angegeben? ja nein
Nebenwirkungen quantitativ angegeben? ja nein
Nebenwirkungen bewertet, analysiert, kommentiert? ja nein

C Orientierende Klassifikation der Literatur:

Dieser Artikel gehört zur Klasse:

- 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

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungs begründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

D Ergebnisse:

1. Welche Impfung: Gardasil (quadrivalent VLP-HPV-16/18 + 6/11)
 Cervarix (bivalent VLP-HPV 16/18)
 andere / ohne Markenname, ggf. angeben:
2. Anzahl der Impfung: 1x 2x 3x andere:
3. Geschlecht: männlich weiblich beide
4. Altersdurchschnitt (ggf. mit Range):
5. Ergebnisse:

5.1. Surrogatparameter/ Klinische Endpunkte (Angabe ... /...):
N.B.: Falls die Definition für persistierende HPV DNA anders als „Nachweis von HPV-DNA in Proben von zwei oder mehr Studienvisits“ angegeben ist, bitte entsprechend eintragen.

ITT	persistierende HPV DNA	CIN	PAP-Abstrich:	Invasives Karzinom	Condylomata acuminata	andere:
Arm 1						
Arm 2						
Arm 3						
Arm 4						

ATP/PP	persistierende HPV DNA	CIN	PAP-Abstrich:	Invasives Karzinom	Condylomata acuminata	andere:
Arm 1						
Arm 2						
Arm 3						
Arm 4						

nicht def.	persistierende HPV DNA	CIN	PAP-Abstrich:	Invasives Karzinom	Condylomata acuminata	andere:
Arm 1						
Arm 2						
Arm 3						
Arm 4						

5.2. Bei Infektion Angabe zum HPV-Typ vorhanden? Ja Nein

Typ →				
Arm 1				
Arm 2				
Arm 3				
Arm 4				

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

w weiblich
 ∅ nicht
 3x dreifach verblindet

Erstautor	Jahr	Evidenzgrad	Patientenzahl (randomisiert)	Geschlecht	Studiendauer (Monate)	Impfstoff / Placebo	Dosierung	Impfzeitpunkte (Monate)	Beurteilungzeitpunkt	persezierende HPV-DNA	CIN	Genitalwarzen	VIN, VaIN	AIS	Infektion mit anderen Subtypen	PAP-Abstrich (EUSm)	Antikörper GfT UAI angaben	Anzahl Dropouts	Randomisierung	Blindung	ITT	Population			
Futura II	2007	A2	12167	w	15-26	36*	Gardasil	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	0-2-6	n.a.	M 7 M 12 M 24 M 36 M 48	HPV 16/18: CIN 2: 0/5305 (ATP) 1/5865 (USP) 41/6087 (ITT)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.**	ja	n.a.	n.a.	ja	3x	ja	ATP USP ITT
							Placebo	225 µg Aluminium adjuvant			n.a.	CIN 3: 1/5305 (ATP) 2/5865 (USP) 57/6087 (ITT)	HPV 16/18: CIN 2: 28/5260 (ATP) 40/5863 (USP) 96/6080 (ITT)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.							

* durchschnittlicher Beobachtungszeitraum aller Probandinnen
 ** Serokonversion nach 24 M: 96% (HPV 6), 97% (HPV 11), 99% (HPV 16), 68% (HPV 18)

Erstautor	Jahr	Evidenzgrad	Patientenzahl (randomisiert)	Geschlecht	Studiendauer (Monate)	Impfstoff / Placebo	Dosierung	Impfzeitpunkte (Monate)	Beurteilungzeitpunkt	persezierende HPV-DNA	CIN	Genitalwarzen	VIN, VaIN	AIS	Infektion mit anderen Subtypen	PAP-Abstrich (EUSm)	Antikörper GfT UAI angaben	Anzahl Dropouts	Randomisierung	Blindung	ITT	Population			
Gerland	2007	A2	5455	w	16-24	36*	Gardasil	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	0-2-6	n.a.	M 0 M 3 M 7 M 12 M 18 M 24 M 30 M 36 M 48	HPV 6/11/16/18	HPV 6/11/16/18	HPV 6/11/16/18	HPV 6/11/16/18	ja	n.a.	n.a.	ja	n.a.	n.a.	ja	3x	ja	PP USP ITT**
							Placebo	225 µg Aluminium adjuvant			n.a.	CIN 2** 0/2241 (FP) 0/2667 (USP) 36/2723 (ITT)	HPV 6/11/16/18 0/2261 (FP) 3/2667 (USP) 21/2723 (ITT)	VIN/VaIN 1 0/2261 (FP) 2/2667 (USP) 6/2723 (ITT)	HPV 6/11/16/18 0/2241 (FP) 0/2667 (USP) 1/2723 (ITT)	HPV 6/11/16/18 0/2241 (FP) 0/2667 (USP) 1/2723 (ITT)	ja	n.a.							

* Durchschnittliche Beobachtungsdauer aller Probandinnen
 ** CIN 1 (Vakzine): 0/2241 (FP), 2/2667 (USP), 45/2723 (ITT); CIN 1 (Placebo): 49/2256 (FP), 68/2684 (USP), 118/2732 (ITT)
 ***PP: Per-Protocol Susceptible Population, USP: Unrestricted Susceptible Population, ITT: Intention-to-Treat General Study Population

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Erstautor	Jahr	Erstgrad	Patentstatus (randomisiert)	Geschlecht	Studienalter (Monate)	Implantiert / Placebo	Dosisierung	Implanzpunkte (Monate)	Beurteilungzeitpunkt	persistierende HPV-DNA	Genitalwarzen	CIN	VIN, VAIN	Injektion mit anderen Subtypen	PAP-Abstrich	Anikopierter GMT (EU/ml)	UAW angegeben	Anzahl Droppits	Randomisierung	Blindung	ITT	Population			
Harper	2004	A2	1113	w	15-25	18*	Cervarix	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 16 20 µg HPV 18 500 µg Aluminium adjuvant 50 µg MPLA	0-1-6	M 0 M 6 M 12 danach alle drei M bis Studienende	HPV 16/18** 4/560 (ITT) 0/366 (ATP)	HPV 16/18 CIN 1/2 0/560	n.a.	n.a.	n.a.	ja	HPV 16 4,0 (M 0) 5334,5 (M 7) 801,4 (M 18) HPV 18 3,5 (M 0) 3364,7 (M 7) 480,5 (M 18)	1 ASCUS 1 LSIL	ja	155****	nein	ja	3x	ja	HPV 16 r18: naiv ****
							Placebo	500 µg Aluminium adjuvant	HPV 16/18** 31/553 (ITT) 16/355 (ATP)	HPV 16/18 CIN 1/2 6/553	n.a.	n.a.	n.a.	ja	HPV 16 4,0 (M 0) 4,2 (M 7/M 18) HPV 18 3,5 (M 0) 3,6 (M 7) 3,5 (M 18)	27 ASCUS									

* 27 M follow up Verlängerungsphase
 ** Angabe persistierender HPV DNA für kombiniert cervicovaginale Befunde. Werte für persistierende HPV 16/18 DNA in nur cervicalen Befunden: Vakzine 1/560 (ITT), 0/366 (ATP), Placebo 20/553 (ITT), 7/355 (ATP).
 *** insgesamt auffällige PAP-Abstriche: Vakzine 3, Placebo 30
 **** Nicht zur Visite M 18 erschienen
 ***** zusätzlich: 6 sechs Sexualpartner, anamnestisch ohne pathologisch PAP-Abstrich, keine aktuelle Behandlung von Genitalwarzen

Erstautor	Jahr	Erstgrad	Patentstatus (randomisiert)	Geschlecht	Studienalter (Monate)	Implantiert / Placebo	Dosisierung	Implanzpunkte (Monate)	Beurteilungzeitpunkt	persistierende HPV-DNA	Genitalwarzen	CIN	VIN, VAIN	Injektion mit anderen Subtypen	PAP-Abstrich	Anikopierter GMT (EU/ml)	UAW angegeben	Anzahl Droppits	Randomisierung	Blindung	ITT	Population		
Harper	2006	A2	776	w	16-25	53*	Cervarix	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 16 20 µg HPV 18 500 µg Aluminium adjuvant 50 µg MPLA	0-1-6	alle 6 M	HPV 16** 0/357 (ITT) 0/311 (ATP) HPV 18** 0/358 (ITT) 0/311 (ATP)	HPV 16/18** CIN 1 + 2 0/481	n.a.	n.a.	n.a.	HPV 46 1/528 HPV 31 14/628 HPV 33 12/529 ASCUS 2/505 40/524 HPV 68 14/529 ***	HPV- 16/18 HPV 16 + 18 -900 (M 25-32) -700 (M 33-38) -900 (M 39-44) -700 (M 45-60) -800 (M 61-63)	ja	366	nein	ja	3x	ja	entspricht Initialstudie (Harper 2004)
							Placebo	500 µg Aluminium adjuvant	HPV 16** 8/341 (ITT) 5/295 (ATP) HPV 18** 3/344 (ITT) 2/295 (ATP)	HPV 16/18** CIN 1 8/470	n.a.	n.a.	n.a.	HPV 45 17/518 HPV 31 30/516 HPV 33 13/619 ASCUS 4/497 48/515 HPV 58 26/497 16/517 ***	HPV- 16/18 HPV 16 + 18 -6 (M 25-32) -7 (M 33-38) -7 (M 39-44) -7 (M 45-60) -7 (M 51-63)									

* mittlere Nachbeobachtungszeit: 47,7 M
 ** nur Frauen dieser Verlängerungsstudie analysiert
 *** Auswertung beider Studien (Initial und Verlängerung)

Erstautor	Jahr	Erstgrad	Patentstatus (randomisiert)	Geschlecht	Studienalter (Monate)	Implantiert / Placebo	Dosisierung	Implanzpunkte (Monate)	Beurteilungzeitpunkt	persistierende HPV-DNA	Genitalwarzen	CIN	VIN, VAIN	Injektion mit anderen Subtypen	PAP-Abstrich	Anikopierter GMT (EU/ml)	UAW angegeben	Anzahl Droppits	Randomisierung	Blindung	ITT	Population			
Joura*	2007	A2	18174	w	16-26	36**	Gardasil	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 16 40 µg HPV 18 40 µg HPV 18 20 µg HPV 18 225 µg Aluminium adjuvant	0-2-6	M 7 M 12 danach halbjährlich	n.a.	n.a.	n.a.	HPV 16/18 VIN 2/3 0/7811 (ATP) 1/8757 (USP) 8/9087 (ITT)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	ja	n.a.	n.a.	ja	3x	ja	ATP*** USP ITT
							Placebo	225 µg Aluminium adjuvant	n.a.	n.a.	n.a.	HPV 16/18 VIN 2/3 6/7785 (ATP) 20/8774 (USP) 21/9087 (ITT)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

* Zusammenfassung der Studie Gardasil, Villa LL und Future II mit Focus auf VIN und VAIN
 ** mittlere Beobachtungszeit aller Probandinnen
 *** zusätzlich: anamnestisch ohne auffälligen PAP-Abstrich sowie \leq vier Sexualpartner

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Erstautor	Jahr	Evidenzgrad	Patentanzahl (randomisiert)	Geschlecht	Studienalter	Impfstoff / Placebo	Dosierung	Impfzeitpunkte (Monate)	Beurteilungszeitpunkt	Parasitäre HPV-DNA	CIN	Genitalwarzen	VIN, VAIN	Injektion mit anderen Subtypen	PAP-Abstrich	Analysezeitpunkt (mN/Um)	UAW angegeben	Anzahl UAW	Dropouts vor/w. wg. UAW	Randomisierung	Blindung	Population
Koutsky	2002	A2	2392	w	16-23	48*	HPV L1 VLP: 40 µg HPV 16 225 µg Aluminium adjuvant	0-2-6	M7/ M12/ danach halbjährlich bis Studienende	HPV 16 0/768	HPV 16 CIN 1/2 0/768	n.a.	n.a.	22/768	n.a.	HPV 16 15/10 (M 7) **	ja	859 ***	nein	ja	3x	n.a.
							Placebo			225 µg Aluminium adjuvant	HPV 16 41/765	HPV 16 CIN 1: 5/765 CIN 2: 4/765	n.a.	n.a.	22/765	n.a.	HPV 16 < 6 (M 7) **	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

* Median 23,4 M
 ** Bezugspunkt: Antikörpertiter bei ausgeschlossenen HPV-16 positiven Frauen (25,7 ,M 0)
 *** Gesamtanzahl der von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossenen Probandinnen
 **** zusätzlich: anamnestisch ohne pathol. PAP-Abstrich, ≤ fünf männliche Sexualpartner

Erstautor	Jahr	Evidenzgrad	Patentanzahl (randomisiert)	Geschlecht	Studienalter	Impfstoff / Placebo	Dosierung	Impfzeitpunkte (Monate)	Beurteilungszeitpunkt	Parasitäre HPV-DNA	CIN	Genitalwarzen	VIN, VAIN	Injektion mit anderen Subtypen	PAP-Abstrich	Analysezeitpunkt (mN/Um)	UAW angegeben	Anzahl UAW	Dropouts vor/w. wg. UAW	Randomisierung	Blindung	Population
Meo	2006	A2	2409	w	16-23	48	HPV L1 VLP: 40 µg HPV 16 225µg Aluminium adjuvant	0-2-6	M 7 M 12 danach halbjährlich bis Studienende	HPV 16: CIN 1/2/3 0/755 (ATP) 0/834 (ITT)	HPV 16: CIN 1/2/3 0/755 (ATP) 0/834 (ITT)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	5 (M 0) ~150 (M 7) ~500 (M 12) ~300 (M 18) ~250 (M 30) ~200 (M 42) ~200 (M 48)	nein	360	nein	ja	3x	ja
							Placebo			225µg Aluminium adjuvant	HPV 16: CIN 1 14/750 (ATP) 20/843 (ITT)	HPV 16: CIN 2 7/750 (ATP) 9/843 (ITT)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	5 (M 0/7/12/18/3 0/42/43)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Erstautor	Jahr	Evidenzgrad	Patentanzahl (randomisiert)	Geschlecht	Studienalter	Impfstoff / Placebo	Dosierung	Impfzeitpunkte (Monate)	Beurteilungszeitpunkt	Parasitäre HPV-DNA	CIN	Genitalwarzen	VIN, VAIN	Injektion mit anderen Subtypen	PAP-Abstrich	Analysezeitpunkt (E/Um)	UAW angegeben	Anzahl UAW	Dropouts vor/w. wg. UAW	Randomisierung	Blindung	Population
Paarvonen	2007	A2	18644	w	15-25	14,8	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 16 20 µg HPV 18 500 µg Aluminium adjuvant 50 µg MPLA	0-1-6	M 0* M 12	HPV 16/18** 36/8344	HPV 16/18 CIN 2 1/7768 CIN 3 1/7768	n.a.	n.a.	n.a.	ja	n.a.	496 (5%)	ja	nein	ja	3x	n.a.
							Hepatitis A Vakzine			720 EU inaktiviertes Hepatitis A Antigen 500 µg Aluminium adjuvant	HPV 16/18** 193/6402	HPV 16/18 CIN 2 16/7838 CIN 3 5/7838	n.a.	n.a.	n.a.	ja	n.a.	458 (5%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

* Zytologische Proben für HPV-DNA Testung: M 0-6-12-18
 ** nach sechs Monaten

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Erstautor	Jahr	Studienart (randomisiert)	Geschlecht	Alter	Intervall (Placobo)	Impfzeitpunkte (Monate)	Dosierung	Beurteilungzeitpunkt	Perseverierende HPV-DNA	CHN	Genitalherzen	VIN, VAIN	Infektion mit anderen Subtypen AIS	PAP-Abstrich	Anklebendes GMT (mIU/mL)	UAI* angegeben	Anzahl Droptests	Randomelement	Blindung	Population ITT		
Villa	2005	A2	w	16-23	36	Gardasil	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18 225 µg Aluminium adjuvant	HPV 6/11/16/18 8/258 (ITT) 4/235 (ATP)	HPV 6/11/16/18 0/258 (ITT) 0/235 (ATP)	HPV 6/11/16/18 0/265 (ITT) 0/235 (ATP)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	M 7 HPV 6: 582 HPV 11: 697 HPV 16: 3892 HPV 18: 801	ja	71	nein	ja	3x	ja	nicht HPV-typisiert**
						Placobo	225 bzw. 450 µg Aluminium adjuvant	HPV 6/11/16/18 47/254 (ITT) 35/233 (ATP)	HPV 6/11/16/18 7/256 (ITT) 3/233 (ATP)	4/261 (ITT) 3/233 (ATP)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	M 7 HPV 6: 55 HPV 11: 94 HPV 16: 37 HPV 18: 42	ja	71	nein	ja	3x	ja	nicht HPV-typisiert**

* Bopsie und Serumproben, PAP-Test M 07/12/18/24/30/36
 ** Condylomata acuminata mit VIN und VAIN als externe genitale Läsionen zusammengefasst.
 *** ohne auffälligen PAP-Abstrich in der Anamnese, ≠ vier Sexualpartner in der Anamnese

Erstautor	Jahr	Studienart (randomisiert)	Geschlecht	Alter	Intervall (Placobo)	Impfzeitpunkte (Monate)	Dosierung	Beurteilungzeitpunkt	Perseverierende HPV-DNA	CHN	Genitalherzen	VIN, VAIN	Infektion mit anderen Subtypen AIS	PAP-Abstrich	Anklebendes GMT (mIU/mL)	UAI* angegeben	Anzahl Droptests	Randomelement	Blindung	Population ITT		
Villa	2006	A2	w	16-23	60	Gardasil	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18 225 µg Aluminium adjuvant	HPV 6/11/16/18 4/266 (ITT) 2/235 (ATP)	HPV 6/11/16/18 0/258 (ITT) 0/235 (ATP)	HPV 6/11/16/18 CIN 1-3 0/265 (ITT) 0/235 (ATP)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	M 7 HPV 6: 550,7 HPV 11: 642,4 HPV 16: 3883,1 HPV 18: 755,5	nein	6	nein	ja	3x	ja	siehe Vergleichsstudie (Villa 05)
						Placobo	225 µg Aluminium adjuvant	HPV 6/11/16/18 59/263 (ITT) 46/233 (ATP)	HPV 6/11/16/18 CIN 1-3 7/256 (ITT) 3/233 (ATP)	4/261 (ITT) 3/233 (ATP)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	M 60 HPV 6: 66,5 HPV 11: 67,6 HPV 16: 395,4 HPV 18: 43,7	nein	6	nein	ja	3x	ja	siehe Vergleichsstudie (Villa 05)

* vorherige Beurteilungzeitpunkte: siehe Initialstudie

Literatur:

- Jahn I, Eberle A, Niehus C, Birn A, Horch K. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gebärmuttererkrankungen. Heft 37, Robert Koch-Institut; 2007
- Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol. 2005 Apr; 6 (4): 204.
- Baseman J. G., Koutsky L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005 Mar; 32 Suppl 1: S16-24.
- Bosch F., de Sanjosé S., Castellsagué X., Moreno V., Muñoz N. Epidemiology of human papillomavirus infections and associations with cervical cancer: New opportunities for prevention. In Papillomavirus Research: From Natural History To Vaccines and Beyond. M Campo, ed (Wymondham, Caister Academic Press). 2006: 19-39.
- Manhart L. E., Holmes K. K., Koutsky L. A., Wood T. R., Kenney D. L., 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 Aug; 33 (8): 502-8.
- Partridge J. M., Koutsky L. A. Genital human papillomavirus infection in men. Lancet Infect Dis. 2006 Jan; 6 (1): 21-31.
- Carter J. J., Koutsky L. A., Wipf G. C., Christensen N. D., Lee S. K., Kuypers J., et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. J Infect Dis. 1996 Nov; 174 (5): 927-36.
- Klug S. J., Hukelmann M., Hollwitz B., Duzenli N., Schopp B., Petry K. U., et al. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. J Med Virol. 2007 May; 79 (5): 616-25.
- Petry K. U., 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 May 19; 88 (10): 1570-7.
- Schneider A., Hoyer H., Lotz B., Leistriz S., Kühne-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 Nov 20; 89 (6): 529-34.
- Trottier H., Franco E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006 Mar 30; 24 Suppl 1: S1-15.
- Ho G. Y., Bierman R., Beardsley L., Chang C. J., Burk R. D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 1998 Feb 12; 338 (7): 423-8.
- Nobbenhuis M. A., Helmerhorst T. J., van den Brule A. J., Rozendaal L., Voorhorst F. J., Bezemer P. D., et al. Cytological regression and clearance of 47 high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. Lancet. 2001 Nov 24; 358 (9295): 1782-3.
- Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J Clin Virol. 2005 Mar; 32 Suppl 1: S7-15.
- Longworth M. S., Laimins L. A. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. Microbiol Mol Biol Rev. 2004 Jun; 68 (2): 362-72.
- Durst M., Gitz 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 Jul; 189 (1): 132-40.
- Demeter L. M., Stoler M. H., Broker T. R., Chow L. T. Induction of proliferating cell nuclear antigen in differentiated keratinocytes of human papillomavirus-infected lesions. Hum Pathol. 1994 Apr; 25 (4): 343-8.
- Munger K., Howley P. M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Res. 2002 Nov; 89 (2): 213-28.
- Bohmer G., van den Brule A. J., Brummer O., Meijer C. L., Petry K. U. 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 Jul; 189 (1): 118-20.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

20. Snijders P. J., van den Brule A. J., Meijer C. J. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol.* 2003 Sep; 201 (1): 1-6.
21. FITZURE II STUDY GROUP. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007 May 10; 356 (19): 1915-27.
22. Munoz N., Bosch F. X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K. V., et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6; 348 (6): 518-27.
23. Walboomers J. M., Jacobs M. V., Manos M. M., Bosch F. X., Kummer J. A., Shah K. V., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep; 189 (1): 12-9.
24. Statistisches Bundesamt. Gesundheitswesen, Todesursachen in Deutschland 2004. Fachserie 12 / Reihe 4, Statistisches Bundesamt; 2005
25. Richart R. M. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 1968; 10: 748-84.
26. Hampf M., Sarajauit H., Wentzensen N., Bender H. G., Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006 Dec; 108 (6): 1361-8.
27. Petry K. U., Bohmer G., Itner 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 Jan; 186 (1): 28-34.
28. Creasman W. T. Vaginal cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Feb; 17 (1): 71-6.48
29. Cupp M. R., Malek R. S., Goellner J. R., Smith T. F., Espy M. J. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol.* 1995 Sep; 154 (3): 1024-9.
30. Dillner J., Meijer C. J., von Krogh G., Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000; (205): 194-200.
31. Rubin M., Kleitman H., Zhou M., Ayala C., Cubilla A. L., Quint W. G., et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2001 Oct; 159 (4): 1211-8.
32. Frisch M., Fenger C., van den Brule A. J., Sorensen P., Meijer C. J., Walboomers J. M., et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res.* 1999 Feb 1; 59 (3): 753-7.
33. Fox P. A. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Infect Dis.* 2006 Feb; 19 (1): 62-6.
34. Gross G., Barrasso R. Human Papillomavirus Infection. A Clinical Atlas. Wiesbaden, Berlin: Ullstein-Mosby; 1997: ISBN: 3-86126-117-0.
35. Gross G., Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol.* 2004 Feb; 193 (1): 35-44.
36. 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 Aug; 85 (2): 147-52.
37. Lacey C. J. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol.* 2005 Mar; 32 Suppl 1: S82-90.
38. Gross G., Ikenberg H., Petry K. U., Pfister H., Schneede P., Schofer H., et al. [Condyloma acuminata and other HPV-associated diseases of the genitals, anus and urethra]. *Hautarzt.* 2007 Feb; 58 (2): 179-86.
39. Krogh von, Lacey C. J., 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.
40. Lowy D. R., Richardson H., Glisman L., Hagedorn M. *Fields Virology*, 11th ed (Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins), 2001: 2231-64.
41. Armstrong L. R., Preston E., Reichert M., Phillips D. L., Nisenbaum R., Todd N. W., et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis.* 2000 Jul; 31 (1): 107-9.
42. Wiatrak B. J. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Dec; 11 (6): 433-41.
43. Kreimer A. R., Clifford G. M., Boyle P., Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb; 14 (2): 467-75.49
44. Herrero R., Castellsague X., Pawlita M., Lissowska J., Kee F., Balaram P., et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Dec 3; 95 (23): 1772-83.
45. D'Souza G., Kreimer A. R., Visconti R., Pawlita M., Fakhry C., Koch W. M., et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007 May 10; 356 (19): 1944-56.
46. Mork J., Lie A. K., Glatte E., Hallmans G., Jellum E., Koskela P., et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2001 Apr 12; 344 (15): 1125-31.
47. Smith E. M., Ritchie J. M., Summersgill K. F., Hoffman H. T., Wang D. H., Haugen T. H., et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Mar 17; 96 (6): 449-55.
48. Reimers N., Kasper H. U., Weissborn S. J., Stutzer H., Preuss S. F., Hoffmann T. K., et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 2007 Apr 15; 120 (8): 1731-8.
49. Fakhry C., Gillison M. L. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 10; 24 (17): 2606-11.
50. Smeets S. J., Hesselink A. T., Speel E. J., Haesevoets A., Snijders P. J., 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 Dec 1; 121 (11): 2465-72.
51. Becker N. Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003 Dec; 129 (12): 691-702.
52. Hakama M., Miller A. B., Day N. E. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scientific Publications. 1986; 76 (Lyon).
53. IARC. Cervix cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. 2005; 10 (Lyon).
54. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report, EPAR for authorised medicinal products for human use 2006, Revision 4, Published 07/09/07 Online im Internet URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm> external Link
55. Villa L. L., Costa R. L., Petta C. A., Andrade R. P., Ault K. A., Giuliano A. R., 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 May; 6 (5): 271-8.
56. Block S. L., Nolan T., Sattler C., Barr E., Giacoletti K. E., Marchant C. D., et al. Comparison of the immunogenicity and reactivity 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 Nov; 118 (5): 2135-45.
57. Giannini S. L., 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 T102 aluminium salt compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006 Aug 14; 24 (33-34): 5937-49.50
58. Breitburg T., Sapp M., Lane C., Fligg C., Christensen N. D., Streeck R. E., et al. Titin-Diethyl-Desmethyl-C, Orth G., et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol.* 1995 Jun; 69 (6): 3959-63.
59. Harper D. M., Franco E. L., Wheeler C., Ferris D. G., Jenkins D., Schuid 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 Nov 13-19; 364 (9447): 1757-65.
60. Fife K. H., Wheeler C. M., Koutsky L. A., Barr E., Brown D. R., Schiff M. A., 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 Jul 29; 22 (21-22): 2943-52.
61. 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 der Bundesärztekammer. *Berliner Gesundheitsbulletin.* 2007; 2: 2007
62. Garland S. M., Hernandez-Avila M., Wheeler C. M., Perez G., Harper D. M., Leodoter S., et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007 May 10; 356 (19): 1928-43.
63. Koutsky L. A., Ault K. A., Wheeler C. M., Brown D. R., Barr E., Alvarez F. B., et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002 Nov 21; 347 (21): 1645-51.
64. Mao C., Koutsky L. A., Ault K. A., Wheeler C. M., Brown D. R., Wiley D. J., et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan; 107 (1): 18-27.
65. Paavonen J., Jensen U., Dillner J., Bosh F. X., Lazard P., Wheeler C. M., 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 Jun 30; 369 (9580): 2161-70.
66. Villa L. L., Costa R. L., Petta C. A., Andrade R. P., Paavonen J., Iversen O. E., 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 Dec 4; 95 (11): 1459-66.
67. Harper D. M., Franco E. L., Wheeler C. M., Moscicki A. B., Romanowski B., Roteli-Martins C. M., et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: followup from a randomised control trial. *Lancet.* 2006 Apr 15; 367 (9518): 1247-55.
68. Joura E. A., Leodoter S., Hernandez-Avila M., Wheeler C. M., Perez G., Koutsky L. A., et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007 May 19; 369 (9574): 1693-702.
69. Gireglou T., Sapp M., Lane C., Fligg C., Christensen N. D., Streeck R. E., et al. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine.* 2001 Feb 8; 19 (13-14): 1783-93.51
70. Smith J. F., Brownlow M., Brown M., Kowalski R., Esser M. T., Ruiz W., et al. Antibodies from Women Immunized with Gardasil ((R)) Cross-Neutralize HPV 45 Pseudovirions. *Hum Vaccin.* 2007 Jul-Aug; 3 (4): 109-16.
71. MSD sanofi pasteur. Fachinformation Gardasil, August 2007 Online im Internet URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/search?praep> external Link
72. GlaxoSmithKline. Fachinformation Cervarix, September 2007 Online im Internet URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/search?praep> external Link
73. Petry K.U., Hillermanns P., Gieseck F., Littlewood K.J., Busch K., Breugelmanns J.G. Direkte und indirekte Kostenbewertungen HPV-assoziiierter Erkrankungen (Genitalwarzen und zervikale Läsionen) in Deutschland, 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, 2007, Basel, Poster P68.
74. Hillermanns P., Petry K. U., McAllister R., Busch K., Langeron N. Vortrag zur HPV (6, 11, 16 & 18)-Impfung als Primärprävention bei HPV-bedingten Erkrankungen - eine Kosteneffektivitätsanalyse in Deutschland. (Informationsquelle: Sanofi MSD). 2007
75. Parkin D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006 Jun 15; 118 (12): 3030-44.
76. Emery R. T., Wheeler C. M., Jansen K. U., Hunt W. C., Fu T. M., Smith J. F., 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 Aug; 76 (15): 7832-42.
77. Gross G. [Impact of prophylactic HPV vaccines on dermatology and venereology]. *Hautarzt.* 2007 Jun; 58 (6): 507-14.
78. Gieseck F. Incidence, prevalence and cost of treating genital warts in the pre-HPV vaccine era in Germany. *Value Health.* 2005; 8: 64-5.
79. Kreuter A., Brockmeyer M. H., Hochkofner B., Weissborn S. J., Stucker M., Swoboda J., et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Apr; 52 (4): 603-9.
80. Roka S., Rasoul-Rockenschau S., Roka J., Kimbauer R., Muhlbacher F., Salat A. Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transpl Int.* 2004 Aug; 17 (7): 366-9.
81. Busnach G., Piselli P., Arbustini E., Baccarani U., Burra P., Carrieri M. P., et al. Immunosuppression and cancer: A comparison of risks in recipients of organ transplants and in HIV-positive individuals. *Transplant Proc.* 2006 Dec; 38 (10):3533-5.
82. European Medicines Agency, Cervarix, European Public Assessment Report, EPARs for authorised medicinal products for human use 2007, Published 03/10/2007 Online im Internet URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm> external Link
83. Schwarz T. F., Dubin C. O. An AS 04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer in immunogenic and welltolerated in women 15-55 years old. *Journal of Clinical Oncology.* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2006 June 20; 24 (18 Suppl). 52
84. Hernan M. A., Alonso A., Hernandez-Diaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2006 Jul 25; 67 (2): 212-5.
85. Gloster H. M., Jr., Roenigk R. K. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Mar; 32 (3): 436-41.
86. Sawchuk W. S., Weber P. J., Lowy D. R., Dzubow L. M. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Jul; 21 (1): 41-9.
87. Barrett W. L., Garber S. M. Surgical smoke: a review of the literature. Is this just a lot of hot air? *Surg Endosc.* 2003 Jun; 17 (6): 979-87.

Verfahren zur Konsensbildung:

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Folgende Gesellschaften waren an der Entwicklung der Leitlinie beteiligt:

- o Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (HPV-Management-Forum)
- o Deutsche STD-Gesellschaft e.V.
- o Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.

sowie

- o Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte
- o Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.
- o Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.
- o Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
- o Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.
- o Deutsche Gesellschaft für Urologie
- o Deutsche Krebsgesellschaft
- o Gesellschaft für Virologie
- o Kompetenznetz HIV/AIDS

An der Erstellung der Leitlinie mitgewirkt haben:

Pathirana D², Hillemanns P^{1,3}, Petry K-U^{1,4}, Becker N⁵, Brockmeyer N H⁶, Erdmann R², Gissmann L^{*1,5}, Grundhewer H⁷, Ikenberg H^{1,8}, Kaufmann AM^{1,9}, Klußmann J¹⁰, Kopp I¹¹, Pfister H^{1,12}, Rzany B², Schneede P^{1,13}, Schneider A^{1,9}, Smola S^{1,12}, Winter-Koch N¹⁴, Wutzler P¹⁵ und Gross G^{1,16}

1. HPV-Management-Forum (AG der Paul-Ehrlich-Gesellschaft)
2. Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin
3. Frauenklinik, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover (Deutsche Krebsgesellschaft)
4. Abteilung Gynäkologische Onkologie, Klinikum Wolfsburg, Wolfsburg (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)
5. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Universität Heidelberg, Heidelberg (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie)
6. Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, Bochum (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Kompetenznetz HIV/AIDS)
7. Niedergelassener Arzt für Kinder- und Jugendheilkunde, Berlin (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte)
8. MVZ für Zytologie und Molekularbiologie (CytoMol), Frankfurt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Krebsgesellschaft, Internationale Papillomavirus-Gesellschaft)
9. Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, CBF, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie)
10. Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Klinikum der Universität zu Köln, Köln (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.)
11. AWMF, Ständige Kommission Leitlinien, c/o Phillips-Universität Marburg, Institut für theoretische Chirurgie, Marburg
12. Institut für Virologie der Universität zu Köln, Köln (Gesellschaft für Virologie)
13. Urologische Klinik, Klinikum Memmingen, Memmingen (Deutsche Gesellschaft für Urologie)
14. Vulva-CA Forum, Bobingen
15. Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Universitätsklinikum Jena, Jena (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Viruskrankheiten)
16. Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock, Rostock (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutsche STD-Gesellschaft)

*Prof. Dr. Lutz Gissmann aus Heidelberg erhält Honorare für Beratung von Sanofi Pasteur MSD und GlaxoSmithKline sowie Einnahmen von den weltweiten Verkäufen der HPV Impfstoffe.

Mitglieder des HPV-Management-Forums (AG der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.)

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. G. Gross
Direktor der Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Venerologie der
Universität Rostock
Augustenstrasse 80-84
18055 Rostock
Tel: +49 381 494 9701
Fax: +49 381 494 9702

Erstellungsdatum:

06/2006

Letzte Überarbeitung:

06/2008

Nächste Überprüfung geplant:

k.A.

Zurück zum [Index Leitlinien Paul-Ehrlich-Ges.](#)
Zurück zum [Index Leitlinien Dermatologie](#)
Zurück zum [Index Leitlinien STD-Gesellschaft](#)
Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)
Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 06/2008

©: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie u.a.

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 16.06.2009; 12:20:47

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.