

S3-Leitlinie

Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiert- ter Neoplasien - Langfassung -

AWMF-Register Nr.: 082-002, 2020

Schlagworte: Humane Papillomaviren, Humanes Papillomavirus, HPV, Impfung, Vakzine, Prävention, Condylomata acuminata, Feigwarzen, Intraepitheliale Neoplasien (IEN), zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN), anale intraepitheliale Neoplasie (AIN), vaginale intraepitheliale Neoplasie (VaIN), vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN), penile intraepitheliale Neoplasie (PIN).

Stand: Mai 2020

Gültig bis: April 2025

Leitlinienkoordination: Prof. em. Dr. med. Gerd E. Gross
Prof. Dr. med. Ulrike Wieland
Dr. med. Ricardo N. Werner



Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungen.....	IV
Vorbemerkungen.....	V
Hinweise zur Anwendung der vorliegenden Leitlinie.....	V
Empfehlungsgrad, Konsensstärke und Evidenzklassifikation.....	VI
1 Bedarf, Adressaten und Ziele der Leitlinie.....	1
1.1 Bedarf.....	1
1.2 Adressaten und Geltungsbereich der Leitlinie.....	2
1.3 Ziele der Leitlinie.....	2
2 Klinischer Hintergrund.....	4
2.1 Virologie und Pathogenese.....	4
2.2 Epidemiologie der durch eine HPV-Impfung vermeidbaren Krankheiten.....	6
2.3 Verfügbare Impfstoffe und deren Anwendung.....	8
2.3.1 Impfstoffe / Impfanbieter	8
2.3.2 Dosierung und Impfzeitpunkte	9
2.3.3 Wirkmechanismus	9
2.3.4 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	10
2.3.5 Kostenerstattung	10
3 Primärprävention.....	12
3.1 Allgemeine Impfempfehlungen im Alter von 9 bis 14 Jahren.....	12
3.1.1 Evidenzbericht (Zusammenfassung): Mädchen im Alter von 9 bis 14	12
3.1.2 Evidenzbericht (Zusammenfassung): Jungen im Alter von 9 bis 14	15
3.2 Allgemeine Impfempfehlungen im Alter von 15 Jahren und älter.....	18
3.2.1 Evidenzbericht (Zusammenfassung): Mädchen/Frauen im Alter von 15 und älter ...	18
3.2.2 Evidenzbericht (Zusammenfassung): Jungen/Männer im Alter von 15 und älter	21
3.3 Weitere Effekte der HPV-Impfung: nicht systematisch recherchierte Daten.....	23
3.3.1 Effektivität und Effizienz auf Populationsebene	23
3.3.2 Effekte der Impfung auf oropharyngeale HPV-Infektionen und -Läsionen	24
3.4 HPV-Testung vor Durchführung der Impfung.....	25
3.5 Auffrischimpfungen.....	26
3.6 Austauschbarkeit der Impfstoffe.....	27
3.7 Zusätzliche Impfung nach bereits erfolgter Impfung.....	28
4 Sekundärprävention.....	29
4.1 Impfung bei bestehenden HPV-assoziierten Läsionen.....	29
4.2 Screening.....	31

5	Besondere Personengruppen.....	33
5.1	Immunkompromittierte Personen.....	33
5.2	HIV-positive Personen.....	36
5.3	Personen, die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) einnehmen.....	38
6	Implementierung.....	40
6.1	Geschlechtsneutrale Organisation der Impfung.....	41
6.2	HPV-Impfpflicht	41
6.3	Allgemeine Strategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten	42
6.4	Kommunikationsstrategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten	43
6.5	Schulbasierte Impfprogramme	44
6.6	Vorsorgeuntersuchungen	45
6.7	Öffentlicher Gesundheitsdienst	46
6.8	Spezielle Gruppen.....	47
7	Informationen zu dieser Leitlinie	48
7.1	Leitliniensekretariat, Methodik, Evidenzbericht, Redaktion	48
7.2	Leitlinienkommission	48
8	Literaturverzeichnis	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungsgrad – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014² und AWMF Regelwerk Leitlinien³)..... VI

Tabelle 2: Klassifikation der Konsensusstärke nach den Vorgaben im AWMF-Regelwerk³. VII

Tabelle 3: Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer (modifiziert nach Balshem et al.⁶ und Meerpohl et al.¹²) VIII

Abkürzungen

2v-HPV-Impfstoff	Bivalenter Impfstoff gegen humane Papillomviren
4v-HPV-Impfstoff	Quadrivalenter Impfstoff gegen humane Papillomviren
9v-HPV-Impfstoff	Nonavalenter Impfstoff gegen humane Papillomviren
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
dEBM	Division of Evidence-Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz)
HC2-Test	Hybrid-Capture 2-Test
HPV	Humane Papillomviren
HR-HPV	Hoch Risiko (high risk)-Humane Papillomviren
HSIL	Hochgradige intraepitheliale Läsion (high-grade squamous intraepithelial lesion)
IQTiG	Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat-Analyse
KI	Konfidenzintervall
L1	Late protein 1
L2	Late protein 2
LSIL	Niedriggradige intraepitheliale Läsion (low-grade squamous intraepithelial lesion)
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
mITT	Modifizierte Intention-to-treat-Analyse
oKFE-RL	Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme
OPC	Oropharynxkarzinome (oropharyngeal cancers)
Pap-Abstrich	Papanicolaou-Abstrich
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
PV	Papillomviren
PrEP	HIV-Präexpositionsprophylaxe
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko (risk ratio, relative risk)
STIKO	Ständige Impfkommision
VaIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie

Vorbemerkungen

Die Leitlinie ist eine Aktualisierung, einige Textabschnitte sind aus der Vorversion der Leitlinie aus dem Jahre 2013 übernommen worden (S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien).¹

Eine ausführliche Darstellung der **Methodik der Leitlinienerstellung** und des **Umgangs mit Interessenkonflikten** findet sich im separat verfügbaren **Leitlinienreport**. Die ausführliche Darstellung der **Methodik und Ergebnisse der systematischen Aufarbeitung der Evidenz** findet sich im separat verfügbaren **Evidenzbericht**. Darüber hinaus ist eine **Kurzversion der Leitlinie** für Praxis und Klinik separat verfügbar.

Alle genannten Leitliniendokumente sind auf den Seiten der **Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)** verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>

Hinweise zur Anwendung der vorliegenden Leitlinie

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden.

Nutzerinnen und Nutzer dieser Leitlinie sind angehalten, vor Umsetzung der in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen die Fachinformationen der Hersteller in Hinblick auf die spezifische Situation (z.B. Indikation, individuelle Patienteneigenheiten, Unverträglichkeiten, Alter, Komorbiditäten, Kontraindikationen) zu prüfen. Dies gilt insbesondere auch für die Prüfung der Indikation und darüber hinaus für die Prüfung der Erstattungsfähigkeit der Impfung für verschiedene Personen- und Altersgruppen.

Hinsichtlich Empfehlungen dieser Leitlinie, die von den Empfehlungen der Bundesländer – basierend auf den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) – abweichen, ist auf Folgendes hinzuweisen: Bei nicht mit den Empfehlungen der STIKO bzw. den jeweils geltenden Impfempfehlungen konformer Durchführung der Impfung kann die Übernahme der Kosten von den Krankenkassen verweigert werden. Darüber hinaus kann bei eventuell eintretenden Impfschäden der Versorgungsanspruch der betreffenden Patienten nach dem Bundesversorgungsgesetz entfallen. Patientinnen und Patienten sind entsprechend über eine von den geltenden Impfempfehlungen der STIKO bzw. der Länder und der offiziellen Zulassung der Impfstoffe abweichende Durchführung der Impfung und die entsprechenden Konsequenzen aufzuklären; dies ist entsprechend zu dokumentieren.

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

Empfehlungsgrad, Konsensstärke und Evidenzklassifikation

Alle konsentierten Empfehlungen dieser Leitlinie werden in entsprechend markierten Kästen präsentiert. Zur standardisierten Darstellung der Stärke und Richtung der Empfehlungen (Empfehlungsgrad) wurden die in Tabelle 1 dargestellten Begrifflichkeiten und Symbole verwendet. Die Empfehlungsstärke impliziert verschiedene für die praktische Umsetzung zu berücksichtigende Aspekte, die ebenfalls in Tabelle 1 dargestellt sind.

Tabelle 1: Empfehlungsgrad – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014² und AWMF Regelwerk Leitlinien³)

Empfehlungsgrad	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„... <i>soll</i> ...“	↑↑	Wir sind der Ansicht, dass sich alle oder fast alle informierten Menschen für diese Vorgehensweise entscheiden würden. Kliniker*innen müssen ggf. weniger Zeit für den Prozess der partizipativen Entscheidungsfindung aufwenden und können sich auf ihre Bemühungen konzentrieren, Schwierigkeiten in Bezug auf die Implementierung oder Adhärenz zu adressieren. Für Entscheidungsträger*innen impliziert eine starke Empfehlung, dass die Empfehlung in den meisten Fällen als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden kann.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“... <i>sollte</i> ...“	↑	Wir sind der Ansicht, dass sich die meisten informierten Menschen für diese Vorgehensweise entscheiden würden, aber eine substantielle Anzahl von Personen nicht. Kliniker*innen müssen mehr Zeit für den Prozess der partizipativen Entscheidungsfindung aufwenden, um sicherzustellen, dass die Werte und Präferenzen der individuellen Patient*innen angemessen berücksichtigt sind. Für Entscheidungsträger*innen impliziert eine schwache Empfehlung, dass der Entscheidungsprozess eine tiefgehende Diskussion und Einbeziehung vieler Stakeholder erfordert.
<u>Keine</u> Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden.“	0	Wir sind der Ansicht, dass die zur Zeit vorliegenden Informationen eine allgemeine Empfehlung für oder gegen eine Vorgehensweise nicht ermöglichen. Dies kann verschiedene Gründe haben, zum Beispiel das Fehlen von Daten aus wissenschaftlichen Studien zu relevanten Endpunkten, das Fehlen von praktischen Erfahrungen mit dem Einsatz eines Verfahrens, oder ein uneindeutiges bzw. ausgewogenes Nutzen-Schaden-Verhältnis.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... <i>sollte</i> nicht ...“	↓	Siehe schwache Empfehlung für eine Vorgehensweise
<u>Starke</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... <i>soll</i> nicht ...“	↓↓	Siehe starke Empfehlung für eine Vorgehensweise

Die dargestellten Empfehlungsgrade einschließlich der verwendeten Symbolik wurden konsistent sowohl für die evidenz- als auch für die konsensbasierten Abschnitte der vorliegenden Leitlinie ange-

wandt. Konsensbasierte Empfehlungen wurden als solche gekennzeichnet (Überschrift: „Konsensbasierte Empfehlung“), evidenzbasierte Empfehlungen beinhalten neben der Kennzeichnung in der Überschrift auch eine Angabe zur Qualität der Evidenzgrundlage (s.u.) und einen Verweis auf das jeweils relevante Kapitel im Evidenzbericht.

Zur Klassifikation der Konsensstärke wurden die vom AWMF-Regelwerk³ vorgegebenen Kategorien und die entsprechende prozentuale Zustimmung unter den abstimmungsberechtigten Mitgliedern der Leitlinienkommission während der Konsensuskonferenz zugrunde gelegt. Diese sind in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Klassifikation der Konsensusstärke nach den Vorgaben im AWMF-Regelwerk³

Konsensusstärke	Zustimmung unter den abstimmungsberechtigten Mitgliedern der Leitlinienkommission während der Konsensuskonferenz
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

Für die evidenzbasierten Empfehlungen wurde das Vertrauen in die Evidenzgrundlage mit Hilfe des GRADE-Systems⁴ angegeben. Hierzu erfolgte eine endpunktbezogene Einstufung des Vertrauens in die aus der systematischen Aufarbeitung der Literatur gewonnenen Effektschätzer. Zunächst wurde in diesem Rahmen eine Bewertung des Risikos für Verzerrung der Studienergebnisse der einzelnen eingeschlossenen Studien mit Hilfe des Risk of Bias tools von Cochrane⁵ für randomisiert kontrollierte Studien vorgenommen. Die Bewertung des Vertrauens in die (gepoolten) Effektschätzer⁶ erfolgte, wie in der GRADE-Methodik vorgegeben, Outcome-bezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias⁷, Präzision⁸, Konsistenz⁹, Direktheit¹⁰, Publikationsbias¹¹). Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die zur Einstufung des Vertrauens in die Effektschätzer relevanten Aspekte und die Interpretation der jeweiligen Einstufung.

Tabelle 3: Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer (modifiziert nach Balshem et al.⁶ und Meerpohl et al.¹²)

Studiensign	Niedrigeres Vertrauen, wenn...	Höheres Vertrauen, wenn...	Vertrauen in den Effektschätzer	Interpretation / Implikationen
Randomisierte Studien → Start mit hoher Qualität (⊕⊕⊕⊕)	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko für systematische Verzerrung • Inkonsistenz • Indirektheit • Mangelnde Präzision • Publikationsbias 	<ul style="list-style-type: none"> • Großer Effekt • Dosis-Wirkungs-Beziehung • Konfundierende Faktoren würden den Effekt verringern 	Hoch ⊕⊕⊕⊕	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
			Moderat ⊕⊕⊕○	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Beobachtungsstudien → Start mit geringer Qualität (⊕⊕○○)			Gering ⊕⊕○○	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
			Sehr gering ⊕○○○	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Im vorliegenden Leitliniendokument wurden hinsichtlich der Bezeichnung für Personen oder Personengruppen bevorzugt geschlechtsneutrale Formulierungen verwendet. Wurden geschlechtsspezifische Aussagen getroffen, ist dies durch die explizite Verwendung von Geschlechterbezeichnungen kenntlich gemacht (z.B. Mädchen/Frauen, Jungen/Männer). In einigen Fällen wurde zur Verbesserung des Leseflusses für die Bezeichnung von Personengruppen nur die weibliche und männliche Form verwendet (z.B. Ärztinnen und Ärzte), dies bezieht jedoch gender-non-binäre Personen dieser Personengruppen mit ein.

1 Bedarf, Adressaten und Ziele der Leitlinie

Gross, Werner, Wieland

1.1 Bedarf

Anogenitale Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) gehören zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen.¹³⁻¹⁹ Obwohl die Mehrzahl der HPV-Infektionen im Anogenitalbereich transient und nach 1-2 Jahren nicht mehr nachweisbar ist,²⁰ haben die klinischen Manifestationen der HPV-Infektion aufgrund der hohen Prävalenz der HPV-Infektionen erhebliche Auswirkungen: Feigwarzen (anogenitale Warzen, Condylomata acuminata) gehören weltweit zu den häufigsten viralen sexuell übertragbaren Krankheiten.²¹⁻²⁶ Das Lebenszeitrisiko für diese gutartigen Tumore liegt bei ca. 5-10%²⁷ und die Inzidenz beträgt in Deutschland unabhängig vom Geschlecht 170/100.000 Personen/Jahr.²⁸ Darüber hinaus besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen persistierenden Infektionen mit HPV 16, HPV 18 oder anderen karzinogenen high risk- (HR-)HPV-Typen und der Entstehung anogenitaler Krebsvorläuferläsionen (niedrig- und hochgradige Dysplasien bzw. intraepitheliale Neoplasien, IEN). Dies betrifft neben der Zervix (cervikale intraepitheliale Neoplasie, CIN 1-3) auch die Schleimhäute und schleimhautnahen Hautareale anderer Lokalisationen im Anogenitaltrakt, z.B. anale und perianale intraepitheliale Neoplasie (AIN und PAIN), vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN), vaginale intraepitheliale Neoplasie (VaIN), penile intraepitheliale Neoplasie (PIN). Diese Vorläuferläsionen können innerhalb mehrerer Jahre zu Karzinomen der Cervix uteri, des Anus, der Vulva, der Vagina und des Penis führen. HPV-Infektionen sind ursächlich auch an der Entstehung von Karzinomen des Mund-Rachen-Bereichs beteiligt, wobei Zungengrund- und Tonsillenkarzinome zu über 50% HR-HPV-positiv sind.^{29,30} Im Jahr 2013 waren in Deutschland insgesamt über 7.500 Krebserkrankungen einer chronischen HPV-Infektion zuzuschreiben.³¹ Immundefiziente Personen, wie z.B. HIV-positive oder iatrogen immunsupprimierte Personen, z.B. nach Organtransplantation, haben ein vergleichsweise erhöhtes Risiko für HPV-induzierte Anogenitalwarzen, Dysplasien und Karzinome.³² Im Fall einer klinisch manifesten Erkrankung ist die HPV-Infektion mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität assoziiert,³³⁻³⁷ die Behandlung geht mit einer hohen Rezidivrate einher, und invasive Neoplasien (z.B. Zervix-, Anal-, Vulva-, Peniskarzinom) sind zudem durch eine signifikante Morbidität und Mortalität gekennzeichnet.^{31, 38-40} Darüber hinaus sind die ökonomischen Auswirkungen der Behandlung HPV-assoziiierter anogenitaler und oropharyngealer Läsionen auf das Gesundheitssystem erheblich.⁴¹⁻⁴⁸

Die HPV-Impfung wurde weltweit im Rahmen zahlreicher kontrollierter klinischer Studien untersucht und stellt einen effektiven und sicheren Schutz vor HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen dar.^{49, 50} Die HPV-Impfung wird in Deutschland von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) seit 2014 für Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren (Nachholimpfungen bis zum 18. Lebensjahr) empfohlen.⁵¹ Bereits das erste Update der vorliegenden S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Läsionen“ enthielt die Forderung nach der HPV-Impfung für Jungen.¹ Seitens der STIKO liegt eine aktualisierte Impfempfehlung seit Juni 2018 vor, die analog zur Empfehlung für Mädchen die HPV-Impfung auch für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren (Nachholimpfungen bis zum 18. Lebensjahr) empfiehlt.⁵²

In Ländern mit einer hohen Impfquote der Mädchen mit 70-85%, wie z.B. Australien und Großbritannien, konnten durch die Herdenimmunität die Inzidenz der HPV-Infektionen und HPV-assoziierten

Krankheitsbilder bereits vor Einführung der HPV-Impfung für Jungen bzw. bei HPV-ungeimpften Jungen und Männern signifikant gesenkt werden.⁵³ Die Durchimpfungsraten von Frauen (und Männern) in Deutschland sind jedoch nach wie vor gering.⁵⁴ Insbesondere Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), unterliegen zudem nicht dem Herdenschutz durch die bisherige Standardimpfung für Frauen, repräsentieren aber ein in besonderem Maße von HPV-assoziierten benignen, prämaligen und malignen anogenitalen Läsionen betroffenes Kollektiv.^{16, 55-59} Angesichts der geringen Durchimpfungsraten ist die möglichst weitreichende Implementierung der Impfeempfehlungen sowohl für Mädchen als auch für Jungen von hoher Priorität.

Das vorliegende Projekt einer evidenz- und konsensbasierten Leitlinie soll die Effektivität der drei HPV-Impfstoffe (bivalenter, quadrivalenter und nonavalenter HPV-Impfstoff) für verschiedene Patientengruppen unter evidenzbasierten Gesichtspunkten beleuchten. Auf dieser Grundlage wurden von einem repräsentativen Gremium erstellte, formell konsentierete Empfehlungen erarbeitet. Darüber hinaus wurden alltags- und praxisrelevante Fragestellungen im Zusammenhang mit der HPV-Impfung auf konsensueller Grundlage beantwortet und entsprechende Empfehlungen erstellt.

1.2 Adressaten und Geltungsbereich der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie richtet sich primär an Ärztinnen und Ärzte aller beteiligten medizinischer Fachrichtungen in Klinik und Praxis, die an der Impfung zur Prophylaxe HPV-induzierter Neoplasien und anogenitaler Warzen beteiligt sind.

Darüber hinaus soll sie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern, Gesundheitsberaterinnen und -beratern im Bereich der sexuellen Gesundheit, aber auch betroffenen Personen zur Orientierung dienen. Aufgrund der bislang unzureichenden Implementierung der HPV-Impfung in Deutschland enthält die vorliegende Leitlinie, über die spezifischen Impfeempfehlungen für individuelle Patientinnen und Patienten hinaus, erstmals auch Empfehlungen zu organisatorischen Maßnahmen, die sich primär an Gremien richten, die über solche Maßnahmen und deren Umsetzung entscheiden können.

1.3 Ziele der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist es, Menschen vor HPV-Infektionen und ihren Folgen zu schützen, also die populationsbezogene Krankheitslast HPV-assoziiierter anogenitaler und oropharyngealer Läsionen – von benignen bis hin zu malignen, invasiven Tumoren – zu reduzieren. Außerdem sollen durch die Impfung die hohen Kosten im Rahmen der zytologischen Krebspräventionsdiagnostik und der Therapie des Zervixkarzinoms sowie weiterer HPV-assoziiierter Läsionen einschließlich der anogenitalen Warzen und Dysplasien langfristig verringert werden. Darüber hinaus sollen durch das Leitlinienprojekt spezifische, im Praxisalltag relevante Fragestellungen bzgl. besonderer Situationen geklärt werden, hierzu wurden konsensbasierte Empfehlungen erstellt. Diese sollen in einem Themenfeld, in dem vielfach Unsicherheiten bestehen und sowohl Patientinnen und Patienten als auch Gesundheitsdienstleisterinnen und -dienstleister teils mit kontroversen und emotional aufgeladenen Standpunkten konfrontiert sind, auf Grundlage der aktuell vorliegenden Studienlage und eines repräsentativen Expertenkonsenses Orientierung und Sicherheit bieten.

Die vorliegende Leitlinie steht nicht im Widerspruch zu den Empfehlungen der STIKO,^{51,52} sondern stellt eine umfassende Ergänzung dar, die Hilfestellungen bei der Implementierung der Impfeempfehlungen geben soll. Das in Deutschland seit Jahrzehnten bestehende Früherkennungskonzept zur rechtzeitigen Erkennung von Krebsvorstufen der Cervix uteri mit jährlichem Pap-Abstrich bietet auch nicht-HPV-geimpften Frauen einen signifikanten Schutz vor der Erkrankung am Zervixkarzinom. Mit Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 22.11.2018 umfasst dieses ab dem 01. Januar 2020 für Frauen ab dem Alter von 20 Jahren die jährliche Untersuchung mit Pap-Abstrich und ab dem Alter von 35 Jahren ein kombiniertes Zervixkarzinomscreening, bestehend aus zytologischer Untersuchung und HPV-Test, alle drei Jahre.⁶⁰ Auch für das von der entsprechenden Leitlinie empfohlene jährliche Zytologie-basierte Analkrebscreening bei HIV-positiven MSM,⁶¹ die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein >100fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Analkarzinomen aufweisen,^{59,62} gibt es mittlerweile Studiendaten, die die Wirksamkeit des Screenings belegen.⁶³

Die Leitlinie soll eine optimale Einfügung der HPV-Impfung in ein Gesamtkonzept zur Prävention HPV-induzierter Tumoren ermöglichen. Dies umfasst die Evaluation der Früherkennungsuntersuchung bei HPV-geimpften Frauen ebenso wie den möglichen Einsatz der Impfung bei älteren Risikopatientinnen. Weitere relevante Punkte, die von der Impfung berührt werden, sind zum Beispiel der Stellenwert der Impfung nach Therapie von HPV-assoziierten Läsionen und der Wert der HPV-Testung vor Durchführung einer HPV-Impfung. Darüber hinaus sind in der vorliegenden Leitlinie Empfehlungen zur Impfung bei bestimmten Risikopopulationen enthalten, z.B. HIV-positiven Patienten, anderweitig immunkompromittierten Patienten sowie Personen, die planen, die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) einzunehmen. Auch in diesen Punkten soll die Leitlinie allen Verantwortlichen und Betroffenen Orientierung und Sicherheit geben.

Ein weiteres Ziel dieser Leitlinie bestand in der Erarbeitung von Empfehlungen für organisatorische Maßnahmen zur Verbesserung der bislang unzureichenden Implementierung der HPV-Impfung in Deutschland. Diese Empfehlungen wenden sich insofern primär an Gremien, die über solche organisatorischen Maßnahmen und deren Umsetzung entscheiden können, und nicht an individuelle Anbieterinnen und Anbieter von Gesundheitsdienstleistungen. Die Empfehlungen orientieren sich an der aktuellen Organisation des Gesundheitswesens in Deutschland und greifen die existierenden Strukturen auf und wurden auf der Grundlage von Konsens innerhalb des Leitliniengremiums erstellt.

2 Klinischer Hintergrund

2.1 Virologie und Pathogenese

Smola, Pfister, von Knebel Doeberitz

Nach dem initialen Nachweis von DNA-Sequenzen von humanen Papillomviren (HPV) in genitalen Warzen und im Zervixkarzinom Anfang der 1980er Jahre belegten umfangreiche molekularbiologische und epidemiologische Studien den Zusammenhang von HPV-Infektion und Entwicklung von zervikalen Dysplasien und Gebärmutterhalskrebs. Heute sind mindestens 15 verschiedene sogenannte Niedrigrisiko HPV-Typen (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 74, 81, 83) als Verursacher von anogenitalen Warzen bzw. niedriggradigen anogenitalen und oropharyngealen Dysplasien beschrieben. Die Rolle von zwölf Hochrisiko (HR-)HPV-Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) bei der Entstehung von hochgradigen anogenitalen und oropharyngealen Dysplasien bzw. Karzinomen gilt als gesichert, HPV 68 gilt als wahrscheinlich karzinogen und für 12 weitere HPV-Typen (HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, 97) ist eine Beteiligung möglich, d.h. es besteht begrenzte epidemiologische oder experimentelle Evidenz bzw. eine phylogenetische Verwandtschaft mit anerkannten oder vermuteten HR-HPV-Typen.^{64, 65}

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

HPV infizieren das Plattenepithel der Haut oder der Schleimhäute und können dort zu produktiven Infektionen führen. Neben dem Menschen sind auch bei vielen Säugetieren und einigen Vogel- und Reptilienarten Papillomviren gefunden worden. PV sind jedoch speziesspezifisch, d.h. HPV infizieren nur den Menschen. Das klinische und histopathologische Erscheinungsbild der durch PV hervorgerufenen Veränderungen ist sehr unterschiedlich und reicht von unscheinbaren flachen Warzen über Kondylome bis zu Krebsvorstufen (sogenannten intraepithelialen Neoplasien, IEN) oder gar invasiven Karzinomen. Mit Ausnahme der hochgradigen Krebsvorstufen und Karzinome findet in diesen Läsionen die Virusvermehrung statt und es sind virale Partikel in den oberen Lagen des Epithels nachweisbar. Bisher gibt es kein einfaches experimentelles System, in dem natürliche HPV effizient gezüchtet werden können.

HPV werden durch direkten Kontakt übertragen. Da sie aber resistent gegen Austrocknung sind, können auch Schmierinfektionen über kontaminierte Oberflächen vorkommen. Für die genitalen HPV-Typen gilt Sexualkontakt als Hauptinfektionsweg. Die meisten HPV-Infektionen werden durch das Immunsystem frühzeitig erkannt und eliminiert, ohne dass klinisch relevante Läsionen entstehen.⁶⁶ In etwa 40% der Fälle können die Infektionen jedoch über mehr als 6 Monate persistieren und ggf. zu hochgradigen intraepithelialen Neoplasien progredieren.⁶⁷

Die meisten Untersuchungen zur Pathogenese von HPV konzentrierten sich auf 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.⁶⁸

Analogieschlüsse hinsichtlich der Pathogenese dieser Tumoren sind wahrscheinlich berechtigt, aber bedürfen weiterer Bestätigung.

Die weit verbreiteten HPV-Infektionen des Anogenitalbereichs bleiben entweder klinisch inapparent oder führen abhängig vom Virustyp zu milden bis mäßigen Dysplasien (CIN1/2) oder gutartigen anogenitalen Warzen (*Condylomata acuminata*), in denen aktive Virusvermehrung und Virusproduktion zu beobachten sind. Etwa 70% der Frauen mit HPV-Infektion eliminieren das Virus innerhalb eines Jahres, wahrscheinlich in Folge einer effektiven Immunantwort, verbunden mit einer Regression der assoziierten Neoplasie.^{69, 70} Verlust der Immunkontrolle durch Immunsuppression, sei es beispielsweise als therapeutische Maßnahme infolge einer Organtransplantation oder im Rahmen einer HIV-Infektion, führt zu deutlich erhöhten HPV-Prävalenzen und einem erhöhten Risiko einer HPV-assoziierten Krebsentstehung.⁷¹

Der HPV-Vermehrungszyklus ist eng an den Differenzierungsgrad des Plattenepithels gekoppelt.^{72, 73} 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.⁷⁴ Das E7-Protein ist notwendig und hinreichend für die Induktion zellulärer DNA-Replikation, die notwendig ist für die vegetative Replikation der viralen DNA.⁷⁵ Antiapoptotische Aktivitäten des E6-Proteins wirken dem frühzeitigen Tod der durch E7 zur DNA-Synthese angeregten Zellen entgegen. Virale Strukturproteine und komplette Virionen sind schließlich in den obersten Zelllagen milder Dysplasien und Genitalwarzen nachzuweisen.⁷² Die für die vegetative Replikation notwendigen mitogenen und antiapoptotischen Aktivitäten von E6/E7 in suprabasalen Zellen führen aber nicht zur Krebsentstehung. Dieses Stadium der HPV-Infektion wird auch als replikative HPV-Infektion bezeichnet. Die für die Zervixkarzinogenese besonders relevanten HR-HPV-Infektionen von „squamo-columnar junction“ Zellen zwischen Ekto- und Endozervix verlaufen im Gegensatz zum Plattenepithel zunächst weitgehend unauffällig und nicht replikativ. Im histologisch normalen Epithel ist die HPV-E2 Expression der einzige immunhistochemisch nachweisbare, virus-spezifische Marker.^{76, 77} Erst eine Deregulation der E6 und E7 Expression kann zur onkogenen Transformation der infizierten Zelle führen.⁷⁸ Die Aktivierung der viralen Onkogene E6 und E7 kann durch Methylierung von spezifischen CpG-Dinukleotiden innerhalb der sog. E2-Bindungsstellen in der viralen Kontrollregion vermittelt werden.⁷⁹ Unter dem Einfluss der E6/E7 Onkogene der HR-HPV-Typen wird in diesen Zellen eine Destabilisierung des zellulären Genoms hervorgerufen. Diese Zellen können im weiteren Verlauf zu Krebsvorstufen bzw. invasiven Karzinomen auswachsen. Die deregulierte Expression der E6 und E7 Gene führt zu einer Überexpression des zyklin-abhängigen Kinase Inhibitors p16INK4a in betroffenen Zellen (transformierende HPV-Infektion).^{78, 80} Nur die E6/E7 Proteine der Hochrisiko-HPV-Typen, nicht jedoch anderer HPV-Typen, können zu einer malignen Transformation der Wirtszelle führen. Auch die verschiedenen Hochrisiko-HPV-Typen weisen eine heterogene Onkogenität auf. Dabei ist allerdings noch nicht vollständig geklärt, 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 häufiger und Vagina-, Vulva- und Peniskarzinom um den Faktor 10 bis 20 seltener sind. Dies spricht dafür, dass das Risiko der Tumorentstehung in hohem Maße vom befallenen Gewebe abhängt.

Die Mehrheit der zervikalen intraepithelialen Neoplasien entsteht im Epithel der sog. "squamo-columnar junction" an der Transformationszone der Zervix uteri. Analog entstehen auch Läsionen im Anus in erster Linie an der Linea dentata, also dem Übergang des Zylinderepithels der Darmschleimhaut in das Plattenepithel des Analkanals. Dies deutet darauf hin, dass Epithelzellen in der Grenzregion zwischen Zylinderepithel und Plattenepithel besonders leicht durch eine HR-HPV-Infektion onkogen transformierbar sind.

2.2 Epidemiologie der durch eine HPV-Impfung vermeidbaren Krankheiten

Wieland, Gross, Jongen, Klußmann, Mikolajczyk, Petry, Schneede, Schneider

Anogenitale HPV-Infektionen sind sowohl bei Frauen als auch bei Männern weit verbreitet. Bei sexuell aktiven jungen Menschen sind Infektionen mit zahlreichen HPV-Typen relativ kurz nach Aufnahme des Sexuallebens nachweisbar und 85% bis über 90% sexuell aktiver Personen erwerben im Laufe ihres Lebens eine HPV-Infektion. Meist handelt es sich dabei um transiente Infektionen, die nach 6 bis 18 Monaten mittels HPV-DNA-Test nicht mehr nachweisbar sind.^{67, 81-88} 10 bis 15% HPV-infizierter Frauen zeigen jedoch keine ausreichende Immunantwort gegen HPV und entwickeln persistierende HPV-Infektionen. Persistierende Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Typen wie HPV16 oder HPV18 können nach einigen Monaten bis Jahren zu Krebsvorstufen, sogenannten Dysplasien oder intraepithelialen Neoplasien führen, welche wiederum nach einigen Jahren zu invasiven Karzinomen des Anogenitalbereichs fortschreiten können.^{84, 88, 89} Niedrigrisiko-HPV-Typen wie HPV6 oder HPV11 verursachen gutartige Genitalwarzen, die teilweise zu Rezidiven neigen und wiederholte Behandlungen erfordern können.⁹⁰ HPV-Infektionen der Mundhöhle findet man in der Allgemeinbevölkerungen bei ca. 7%, bei Männern häufiger als bei Frauen, wobei die große Mehrheit dieser Infektionen transient ist (Männer 10 - 12% HPV-positiv, 7% HR-HPV-positiv; Frauen 3 - 4% HPV-positiv, ca. 1% HR-HPV-positiv).^{91, 92} Risikofaktoren für persistierende HPV-Infektionen, für HPV-bedingte Dysplasien und für HPV-assoziierte Karzinome sind unter anderem eine hohe Anzahl an Sexualpartner*innen, Rauchen, und Immunsuppression, z.B. durch immunsuppressive Medikamente im Rahmen einer Organtransplantation oder durch eine HIV-Infektion.^{89, 93-98} Ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Krebsvorstufen und Karzinomen ist außerdem der jeweils vorliegende HR-HPV-Typ, wobei HPV16 wesentlich onkogener als die restlichen HR-HPV-Typen ist.^{87, 99, 100}

Insgesamt sind ca. 5% aller Karzinome weltweit gesehen HPV-bedingt.¹⁰¹ Momentan geht man von ca. 690.000 Neuerkrankungen mit HPV-bedingten Karzinomen pro Jahr aus.¹⁰² Zu den HPV-bedingten Karzinomen zählen Zervix-, Vaginal-, Vulva-, Anal-, und Peniskarzinom, sowie bestimmte Oropharynxkarzinome.^{101, 102}

Das häufigste HPV-assoziierte Karzinom ist das Zervixkarzinom, wobei über 99% aller Zervixkarzinome HPV-bedingt sind. Ca. 70% der Zervixkarzinome werden durch HPV16 und HPV18 verursacht, die restlichen 30% durch andere HR-HPV-Typen.^{84, 103, 104} Das Zervixkarzinom ist weltweit gesehen mit ca. 570.000 Neuerkrankungen pro Jahr (und 230.000 Todesfällen) die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen.^{67, 102} In Deutschland rechnet man aktuell trotz einer seit den 1970-iger Jahren angebotenen Krebsvorsorge (Pap-Screening) mit ca. 4400 Zervixkarzinom-Erkrankungen und ca. 1600 Todesfällen

pro Jahr, ohne wesentliche Änderungen dieser Zahlen in den letzten Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren mit einer Spannweite von unter 19 bis über 85 Jahre. Mit einer rohen Inzidenzrate von 10,5 Neuerkrankungen pro 100.000/Jahr liegt Deutschland im europäischen Mittelfeld.¹⁰⁵

Fast alle Analkarzinome (89-100%) werden durch HR-HPV verursacht, vorwiegend durch HPV16.⁸⁷ Bei HIV-positiven Personen sind fast 100% der Analkarzinome HPV-positiv, wobei HPV16 seltener gefunden wird als bei Immunkompetenten und dafür andere HR-HPV-Typen wie HPV18, 31 und 33 häufiger vorkommen.⁸⁷ In der Allgemeinbevölkerung liegt die Analkarzinom-Inzidenz bei 1 bis 2 pro 100.000/Jahr. In westlichen Ländern, darunter auch Deutschland, wird seit mehreren Jahren ein kontinuierlicher Anstieg der Analkarzinom-Inzidenz beobachtet, sowohl bei Frauen als auch bei Männern.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Momentan rechnet man in Deutschland mit ca. 2500 neu diagnostizierten Analkarzinomen pro Jahr (1500 bei Frauen, 980 bei Männern).¹⁰⁵ Drei Personen- bzw. Patientengruppen haben ein, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms: 1. Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten (MSM), 2. Frauen mit HPV-bedingten genitalen Dysplasien/Karzinomen in der Anamnese, und 3. Immunsupprimierte wie Organtransplantierte oder HIV-infizierte Personen.^{94, 96, 98, 108-110} Für HIV-positive MSM liegt die Analkarzinom-Inzidenz bei 60 – 100 pro 100.000/Jahr.^{96, 98}

25 bis 40% der Vulvakarzinome und 70 bis 80% der Vaginalkarzinome sind HPV-bedingt.^{101, 102, 111} HPV16 ist hierbei jeweils der vorherrschende HPV-Typ.¹¹¹ Insbesondere bei Vulvakarzinomen wird in den letzten Jahren ein Anstieg der Inzidenzraten beobachtet, auch in Deutschland.^{105, 107}

Die Mehrheit (78 - 87%) der Peniskarzinomvorstufen (PIN) und bis zur Hälfte (33 - 51%) aller Peniskarzinome werden durch HPV verursacht, wobei auch hier HPV 16 der am häufigsten gefundene HPV-Typ ist.^{112, 113} Peniskarzinome sind in Europa bei immunkompetenten Männern relativ selten und betreffen vor allem ältere Männer. Die Inzidenzrate liegt bei 0,3 – 1,0 pro 100.000/Jahr. HIV-positive und organtransplantierte Personen haben ein 4- bis 16-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Peniskarzinoms im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.⁹⁴ In Deutschland rechnet man mit ca. 250 neu diagnostizierten Peniskarzinomen pro Jahr.¹¹⁴

In den letzten Jahren sieht man in westlichen Ländern, auch in Deutschland, einen kontinuierlichen Anstieg HPV-bedingter Oropharynxkarzinome (OPC), wobei Männer wesentlich häufiger betroffen sind als Frauen. Dieser Anstieg betrifft sowohl den Anteil HPV-bedingter OPC an allen OPC, als auch die OPC-Inzidenzraten.^{107, 115-118} Im Gegensatz zu den oben genannten HPV-bedingten anogenitalen Karzinomen kennt man für OPC bisher keine Krebsvorstufen. Insbesondere mit lymphoepitheliales Gewebe assoziierte OPC wie das Zungengrund- und das Tonsillenkarzinom sind häufig (in 30 bis > 70%) HPV-assoziiert, wobei HPV16 der bei weitem häufigste HPV-Typ ist und in ca. 90% der HPV-assoziierten OPC gefunden wird.^{103, 115, 118} In den USA wurden in den Jahren 2015 und 2016 erstmals mehr HPV-bedingte OPC bei Männern diagnostiziert als Zervixkarzinome bei Frauen (2015: 11788 Zervixkarzinome, 15479 HPV-bedingte OPC bei Männern und 3438 bei Frauen; 2016: 12015 Zervixkarzinome, 15540 HPV-bedingte OPC bei Männern und 3460 bei Frauen).^{107, 116} Die vom Robert Koch-Institut berechneten altersstandardisierten Inzidenzraten für Mundhöhlen- und Rachenkarzinome liegen aktuell für Frauen bei 6,9 und für Männer bei 15,9 pro 100.000/Jahr, wobei diese Zahlen HPV-negative und HPV-positive OPC umfassen.¹⁰⁵ In den USA liegen die altersstandardisierten Inzidenzraten für HPV-bedingte OPC bei 1,7 (Frauen) bzw. 8,5 (Männer) pro 100.000/Jahr.¹¹⁶

Genitalwarzen (Kondylome, Condylomata acuminata) stellen die häufigste HPV-bedingte Erkrankung dar. Über 90% der Genitalwarzen werden durch HPV6 oder HPV11 verursacht. Für Europa schätzt man fast 1 Million Kondylom-Neudiagnosen pro Jahr.¹¹⁹ Die Prävalenz von Kondylomen bei sexuell aktiven Erwachsenen liegt bei ca. 1% (0,2 - 5,1%) und das geschätzte Lebenszeitrisiko an Kondylomen zu erkranken beträgt für HIV-negative Personen in westlichen Ländern 4 – 12%.¹²⁰ Weltweit liegen die Kondylom-Inzidenzraten bei 160 – 289 pro 100.000/Jahr.¹²⁰ Für Deutschland wurden eine Inzidenzrate von 169,5 pro 100.000/Jahr geschätzt, wobei die Rate bei in Großstädten lebenden Personen mit einem Alter von unter 30 Jahren am höchsten ist (700 – 900 pro 100.000/Jahr).¹²¹

Für detaillierte Informationen zur Epidemiologie, Klinik und Behandlung der einzelnen durch eine HPV-Impfung vermeidbaren Erkrankungen sei auf die jeweiligen themenspezifischen Leitlinien verwiesen:

- S3-Leitlinie „Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen)“, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/081-004OL.html>
- S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033OL.html>
- S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms“, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-042OL%20KF.html>
- S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-027OL.html>
- S2k-Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie“, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-007.html>
- S2k-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen“, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-042.html>
- S2k-Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitoanalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-008.html>
- S2k-Leitlinie „Vulvakarzinom und seine Vorstufen, Diagnostik und Therapie“, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>

2.3 Verfügbare Impfstoffe und deren Anwendung

Gaskins, Werner

2.3.1 Impfstoffe / Impfanbieter

Von der European Medicines Agency (EMA) sind europaweit drei HPV-Impfstoffe zur Prävention von Infektionen mit im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen zugelassen: ein bivalenter, ein quadrivalenter und ein nonavalenter Impfstoff. Die Zulassung besteht für die Impfung von Mädchen und Jungen ab

einem Alter von 9 Jahren ohne Altersbegrenzung nach oben.¹²²⁻¹²⁴ In Deutschland wurde der quadrivalente Impfstoff im Jahr 2017 vom nonavalenten Impfstoff abgelöst, wodurch derzeit zwei Impfstoffe auf dem deutschen Markt zur Verfügung stehen: der bivalente HPV-Impfstoff (2v-HPV-Impfstoff, Cervarix®) und der nonavalente HPV-Impfstoff [9v-HPV-Impfstoff, Gardasil-9®]. Der bivalente HPV-Impfstoff enthält die gereinigten Kapsid-Proteine (L1) der HPV-Typen 16 und 18, der nonavalente Impfstoff die der HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58.

Für die Anwendung der Impfung in Deutschland hat die STIKO eine Empfehlung ausgesprochen. Diese erstreckt sich auf die Impfung aller Kinder und Jugendlichen (d.h. sowohl Mädchen und jungen Frauen als auch Jungen und jungen Männer) im Alter von 9-14 Jahren. Spätestens bis zum Alter von 17 Jahren sollen versäumte Impfungen gegen HPV nachgeholt werden.¹²⁵ Im Fall einer eingeschränkten Verfügbarkeit der Impfstoffe empfiehlt die STIKO die vorrangige Impfung noch ungeimpfter 9- bis 14-jähriger Kinder mit der ersten Impfdosis.¹²⁶

2.3.2 Dosierung und Impfzeitpunkte

Bei Beginn der Impfserie im Alter von 9 bis 14 Jahren ist in Deutschland sowohl für den bivalenten als auch für den nonavalenten HPV-Impfstoff ein zwei-Dosen-Impfschema mit einem Impfabstand von fünf Monaten zugelassen. Bei Nachholimpfungen im Alter von mehr als 14 Jahren oder bei einem Impfabstand von weniger als fünf Monaten zwischen der ersten und zweiten Dosis ist eine dritte Impfstoffdosis empfohlen.¹²⁵

Im Vergleich eines zwei-Dosen HPV-Impfschemas mit einem drei-Dosen Impfschema bei 9- bis 15-jährigen Mädchen berichtet ein aktueller Cochrane Review¹²⁷ bezüglich der Immunogenität Gleichwertigkeit oder Inkonklusivität der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien: In einer Studie mit 93 Teilnehmerinnen zeigte sich für den bivalenten HPV-Impfstoff inkonklusive Ergebnisse bezüglich der Nichtunterlegenheit des zwei-Dosen-Impfschemas (GRADE: geringes Vertrauen). Für den quadrivalenten Impfstoff zeigte sich in einer Studie mit 101 Teilnehmerinnen die Nicht-Unterlegenheit für HPV-6/-11/-16; für HPV-18 waren die Daten jedoch inkonklusiv (GRADE: geringes Vertrauen). In einer weiteren Studie mit Daten von 476 bis 511 Teilnehmerinnen zeigte sich für alle im nonavalenten Impfstoff enthaltenen HPV-Typen eine Nichtunterlegenheit des zwei-Dosen-Impfschemas gegenüber dem drei-Dosen-Impfschema, außer für die HPV-Typen 45 und 52, für die die vorliegenden Ergebnisse inkonklusiv waren (GRADE: hohes Vertrauen). Daten zu klinischen Endpunkten hinsichtlich der Effektivität lagen nicht vor. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (4 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), OR 1,03; 95%-KI: 0,64 – 1,66; GRADE: sehr geringes Vertrauen) und Mortalität nach 5 Jahren Follow-up (3 RCTs; OR 0,33; 95%-KI: 0,01 – 8,19; GRADE: geringes Vertrauen).¹²⁷

2.3.3 Wirkmechanismus

Alle Papillomviren verfügen über eine Hülle (ein „Kapsid“), die aus sogenannten L1- und L2-Proteinen besteht. Aktuell verfügbare Impfstoffe basieren auf rekombinanten, gereinigten L1-Proteinen, da diese im Gegensatz zu L2-Proteinen virusähnlichen Partikel formieren und somit vermutlich immunogener

sind.¹²⁸ Der bivalente Impfstoff enthält die gereinigten L1-Proteine für die HPV-Typen 16 und 18, und der nonavalente Impfstoff enthält die gereinigten L1-Proteine für die HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58.

Die in den Impfstoffen enthaltenen Proteine werden nach einer Methode hergestellt, die als rekombinante DNA-Technologie bezeichnet wird. Aus diesen Proteinen werden virusähnliche Partikel generiert, die sich nicht vermehren und nicht in der Lage sind, Erkrankungen zu verursachen. Beide Impfstoffe induzieren Serum-Antikörper, deren Titer vielfach über denen nach einer natürlichen Infektion liegen.^{129, 130} Die Antikörper sind Virus-neutralisierend, d.h. sie verhindern durch Bindung an die Virus-kapside die Infektion der Epithelzellen.^{131, 132} Die Impfstoffe enthalten außerdem Adjuvantien, die ein besseres immunologisches Ansprechen bewirken.¹²² Im Fall des bivalenten Impfstoffs handelt es sich dabei um AS04 (3-O-Desacyl-4'-monophosphoryl-Lipid A);¹³³ im Falle des quadri- und des nonavalenten Impfstoffs um amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans.¹³⁴

2.3.4 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

In der Zulassung für den nonavalenten wie auch den bivalenten Impfstoff werden keine spezifischen Gegenanzeigen für die HPV-Impfung angegeben außer bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder in der Fachinformation genannte sonstige Impfstoff-Bestandteile. Bei einer bestehenden Schwangerschaft sollte eine Impfung gegen HPV verschoben werden.¹³⁵ Stillenden Frauen können die HPV-Impfstoffe verabreicht werden.^{136, 137}

Laut den Fachinformationen beider Impfstoffe sollte die Impfung außerdem verschoben werden, wenn die zu impfende Person an einer akuten, schweren, fieberhaften Erkrankung leidet, wobei jedoch eine leichte Infektion (z.B. der oberen Atemwege, oder eine leichte Temperaturerhöhung) keine Kontraindikation für eine Impfung darstellt.^{133, 134}

2.3.5 Kostenerstattung

Schutzimpfungen sind seit Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) am 1. April 2007 Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Aufnahme einer Schutzimpfung in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung setzt eine Empfehlung der STIKO und den Beschluss der Kostenübernahme durch den G-BA voraus.

Bezüglich der Empfehlungen in dieser Leitlinie ist daher darauf hinzuweisen, dass die Übernahme der Kosten von den Krankenkassen verweigert werden kann, wenn die Durchführung der HPV-Impfung nicht mit den Empfehlungen der STIKO bzw. mit den in den jeweiligen Bundesländern geltenden Impfempfehlungen konform ist.

In einzelnen Bundesländern können Empfehlungen gelten, die vom bundesweiten Impfkalendar abweichen, wie zum Beispiel in Sachsen, wo die HPV-Impfung für alle Personen (Frauen und Männer) bis zum vollendeten 26. Lebensjahr empfohlen wird.¹³⁸ Darüber hinaus werden die Kosten der HPV-Impfung bei Personen- und Altersgruppen, die von der STIKO-Empfehlungen nicht gedeckt sind, in Einzelfällen von einigen Krankenkassen erstattet. In Fällen einer von den offiziell geltenden Impfempfehlung

abweichenden HPV-Impfung empfiehlt sich daher für Nutzerinnen und Nutzer dieser Leitlinie, mit der jeweiligen Krankenkasse Rücksprache hinsichtlich einer Kostenerstattung zu halten.

Darüber hinaus kann bei eventuell eintretenden Impfschäden der Versorgungsanspruch der betroffenen Patientinnen und Patienten nach dem Bundesversorgungsgesetz entfallen. Patientinnen und Patienten sind entsprechend über eine von den Impfempfehlungen und der offiziellen Zulassung der Impfstoffe abweichende Durchführung der Impfung und die entsprechenden Konsequenzen aufzuklären; dies ist entsprechend zu dokumentieren.

3 Primärprävention

3.1 Allgemeine Impfpfehlungen im Alter von 9 bis 14 Jahren

Empfehlung 01: Evidenzbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Alle Kinder sollen unabhängig von ihrem Geschlecht im Alter von 9 bis 14 Jahren, möglichst frühzeitig, gegen HPV geimpft werden.
Evidenzgrundlage (Empfehlung 01):	
<u>GRADE:</u> Gering ⊕⊕○○ bis Moderat ⊕⊕⊕○	<u>Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren:</u> Indirekte Evidenz aus 12 randomisierten placebo-kontrollierten Studien, ^{129, 139-150} die Daten zu älteren Teilnehmerinnen berichteten, die bei Studieneinschluss gegenüber verschiedenen relevanten HPV-Typen negativ waren. Detaillierte Informationen siehe Evidenzbericht, Kapitel 2.4 .
<u>GRADE:</u> Sehr gering ⊕○○○ bis Moderat ⊕⊕⊕○	<u>Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren:</u> Indirekte Evidenz aus zwei randomisierten placebo-kontrollierten Studien, ¹⁵¹⁻¹⁵³ die Daten zu älteren Teilnehmern berichteten, die bei Studieneinschluss gegenüber verschiedenen relevanten HPV-Typen negativ waren. Detaillierte Informationen siehe Evidenzbericht, Kapitel 2.5 .

3.1.1 Evidenzbericht (Zusammenfassung): Mädchen im Alter von 9 bis 14

Gaskins, Avila Valle, Werner

Leitlinienfrage: Sollen Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?

Eine ausführliche Darstellung der systematischen Aufarbeitung und Auswertung der Evidenz zu dieser Fragestellung einschließlich der detaillierten Summary-of-Findings-Tabellen findet sich im Evidenzbericht zur Leitlinie (Kapitel 2.4).

Für den **Vergleich des 2v-HPV-Impfstoffs mit Placebo** bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt konnten acht Publikationen^{129, 139-145} zu sechs RCTs eingeschlossen werden. Alle acht Publikationen berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten. Keine der RCTs schloss Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren. Allerdings berichteten alle acht Publikationen Daten zu jugendlichen und älteren Frauen, die bei Studieneinschluss gegenüber den HPV-Typen 16/18 seronegativ und gegenüber HPV-Typen 16/18 und ggf. anderen HPV-Typen DNA-negativ waren. Diese Population kann in Hinblick auf die Impfeffektivität als Proxy für Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt gesehen werden. Insofern liefern alle Daten und die berichteten Endpunkte lediglich indirekte Evidenz für die hier behandelte Fragestellung. Diese Indirektheit wurde in der GRADE-Bewertung der Evidenz für die einzelnen Endpunkte berücksichtigt.

Sieben Publikationen¹³⁹⁻¹⁴⁵ zu sechs RCTs berichteten Daten zum Auftreten zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN), jedoch berichteten nur vier¹⁴⁰⁻¹⁴³ dieser Publikationen (zu vier RCTs) Daten, die sich auf das Auftreten von CIN unabhängig vom HPV-Typen bezogen. Es zeigte sich hinsichtlich des Auftretens von CIN 1+, 2+ und 3+ unabhängig vom auslösenden bzw. assoziierten HPV-Typen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Verumgruppe. In Bezug auf CIN 1+ war das Risiko in der Impfungsgruppe

statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (3 RCTs; RR: 0,50; 95%-KI: 0,42 bis 0,59; GRADE: moderat).¹⁴¹⁻¹⁴³ Der beobachtete Effekt war für CIN 2+ (4 RCTs; RR: 0,33; 95%-KI: 0,25 bis 0,43; GRADE: moderat)¹⁴⁰⁻¹⁴³ und CIN 3+ (2 RCTs; RR: 0,08; 95%-KI: 0,03 bis 0,23; GRADE: moderat)^{141, 142} jeweils noch größer. Daten zu anogenitalen Warzen wurden nicht berichtet.

Fünf Publikationen^{129, 139-142} zu fünf RCTs berichteten Daten zu persistierenden genitalen Infektionen mit HPV 16/18. Der gepoolte Effektschätzer erbrachte einen statistisch signifikanten Vorteil in der Verumgruppe (5 RCTs; RR: 0,08; 95%-KI: 0,06 bis 0,11; GRADE: moderat).

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe (6 RCTs; RR: 1,00; 95%-KI: 0,93 bis 1,09; GRADE: moderat).^{49, 139} Bezüglich der Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (6 RCTs; RR: 1,17; 95%-KI: 0,59 bis 2,31; GRADE: gering).^{49, 139} Die Nachbeobachtungsdauer der einzelnen Studien variierte und betrug ein bis sechs Jahre (Median). Alle RCTs berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis erhalten hatten. Für beide Endpunkte konnten zu diesem Vergleich Daten aus fünf RCTs aus dem systematischen Review von Arbyn et al. 2018⁴⁹ (ClinicalTrials.gov-Kennungen: NCT00122681, NCT00128661, NCT00294047, NCT00316693, NCT00689741) und einer RCT aus der Update-Recherche (NCT00779766)¹³⁹ berücksichtigt werden.

Für den **Vergleich des 4v-HPV-Impfstoffs mit Placebo** bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt konnten insgesamt fünf Publikationen¹⁴⁶⁻¹⁵⁰ zu sechs RCTs eingeschlossen werden. Die Daten von zwei dieser RCTs wurden zusammen in einer Publikation¹⁴⁸ berichtet. Vier^{146, 148-150} der fünf Publikationen berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis erhalten hatten; in der anderen Publikation¹⁴⁷ wurden ausschließlich die Daten der Teilnehmerinnen berichtet, die eine volle Impfserie erhalten hatten. Keine der RCTs schlossen Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren. Allerdings berichteten vier^{146, 147, 149, 150} der fünf Publikationen Daten zu jugendlichen und älteren Frauen, die bei Studieneinschluss gegenüber den HPV-Typen 6/11/16/18 seronegativ und DNA-negativ waren, und die weitere Publikation¹⁴⁸ (zu zwei RCTs) berichtete Daten zu jugendlichen und älteren Frauen die bei Studieneinschluss gegenüber den HPV-Typen 16/18 seronegativ und gegenüber HPV-Typen 16/18 und anderen HPV-Typen DNA-negativ waren. Diese Populationen können in Hinblick auf die Impfeffektivität als Proxy für Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt gesehen werden. Insofern liefern alle Daten und die berichteten Endpunkte lediglich indirekte Evidenz für die hier behandelte Fragestellung. Diese Indirektheit wurde in der GRADE-Bewertung der Evidenz für die einzelnen Endpunkte berücksichtigt.

Zwei Publikationen^{148, 149} zu drei RCTs erhoben Daten zu genitalen Warzen. Im vorliegenden systematischen Review berücksichtigten wir jedoch nur die Daten aus einer Publikation¹⁴⁸ zu zwei dieser RCTs, die den Endpunkt genitale Warzen unabhängig vom auslösenden bzw. assoziierten HPV-Typen berichtete. Für die HPV-geimpften Teilnehmerinnen dieser RCT war das Risiko für das Auftreten genitaler Warzen statistisch signifikant niedriger als für Teilnehmerinnen der Placebogruppen (2 RCTs; RR: 0,17; 95%-KI: 0,12 bis 0,26; GRADE: moderat).¹⁴⁸

In Bezug auf zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) konnten vier Publikationen^{146, 148-150} zu fünf RCTs eingeschlossen werden, jedoch berichtete hiervon nur eine Publikation¹⁴⁸ zu zwei dieser RCTs Daten zum Auftreten von CIN unabhängig vom auslösenden bzw. assoziierten HPV-Typen. Das relative Risiko für das Auftreten von CIN 1+ (unabhängig vom HPV-Typen) war in der Verumgruppe statistisch

signifikant reduziert (2 RCTs; RR: 0,71; 95%-KI: 0,61 bis 0,82; GRADE: gering),¹⁴⁸ ebenso wie das Risiko für CIN 2+ (2 RCTs; RR: 0,57; 95%-KI: 0,44 bis 0,76; GRADE: moderat)¹⁴⁸ und CIN 3+ (2 RCTs; RR: 0,54; 95%-KI: 0,36 bis 0,82; GRADE: gering).¹⁴⁸

Eine Publikation¹⁴⁸ zu zwei RCTs berichtete darüber hinaus Daten zur Reduktion des Risikos von vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN/VaIN) durch die 4-HPV-Impfung. In Bezug auf VIN/VaIN 1 (unabhängig vom HPV-Typen) war die Rate in der Verumgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,45; 95%-KI: 0,28 bis 0,72; GRADE: moderat).¹⁴⁸ Diese statistisch signifikante Reduktion des Risikos wurde auch hinsichtlich des Endpunkts VIN/VaIN 2-3 (2 RCTs; RR: 0,23; 95%-KI: 0,10 bis 0,52; GRADE: moderat)¹⁴⁸ beobachtet.

Zwei Publikationen^{146, 147} zu zwei RCTs erhoben Daten zu persistierenden anogenitalen und genitalen HPV-Infektionen. Davon berichtete eine jedoch nur Daten von Teilnehmerinnen, die 3 Dosen des Impfstoffs erhalten hatten.¹⁴⁷ Bezüglich persistierender anogenitaler Infektionen mit HPV 6/11/16/18 fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied (1 RCT; RR: 0,23; 95%-KI: 0,13 bis 0,42; GRADE: moderat).¹⁴⁶ Das Risiko von persistierenden genitalen Infektionen mit HPV 6/11/16/18 war in der Verumgruppe ebenfalls statistisch signifikant reduziert (2 RCTs; RR: 0,18; 95%-KI: 0,10 bis 0,32; GRADE: moderat).^{146, 147}

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe (6 RCTs; RR: 0,83; 95%-KI: 0,68 bis 1,01; GRADE: gering).^{49, 154} Auch bezüglich der Mortalität ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (6 RCTs; RR: 1,65; 95%-KI: 0,79 bis 3,46; GRADE: gering).^{49, 154} Bezüglich der Mortalität ist zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Studien einen Nachbeobachtungszeitraum von weniger als fünf Jahren berichtete. Für beide Endpunkte konnten zu diesem Vergleich Daten aus fünf RCTs aus dem systematischen Review von Arbyn et al. 2018⁴⁹ (ClinicalTrials.gov-Kennungen: NCT00092521, NCT00092534, NCT00090220, NCT00378560, NCT00365716)¹⁵⁴ und eine RCT aus der Update-Recherche (NCT00834106)¹⁵⁵ berücksichtigt werden.

Für den **Vergleich der nonavalenten HPV-Impfung (9v-HPV-Impfstoff) mit Placebo** konnten keine randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen werden, die klinische Endpunkte berichteten.

Für den **Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit dem 4v-HPV-Impfstoff** wurden Daten aus einem aktuellen Cochrane Review¹²⁷ verwendet: Es zeigten sich in den eingeschlossenen und ausgewerteten Studien keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens hochgradiger CIN oder invasiver Zervixkarzinome (OR: 1,00; 95%-KI: 0,85 bis 1,16; GRADE: hoch) sowie des kombinierten Endpunkts hochgradiger zervikaler, vulvärer, oder vaginaler Neoplasien (OR: 0,99; 95%-KI: 0,85 bis 1,15; GRADE: hoch). Diese Daten beziehen sich jedoch auf 9 bis 26jährige Frauen. Darüber hinaus wurden in dem genannten Review auch Daten zu unerwünschten Ereignissen ausgewertet, die jedoch auch die Daten einer RCT, in der Jungen/Männer eingeschlossen wurden, beinhalten. Lokale unerwünschte Ereignisse traten unter der 9v-HPV-Impfung etwas häufiger auf als unter dem 4v-HPV-Impfstoff (RR: 1,07; 95%-KI: 1,05 bis 1,08; GRADE: hoch). Hinsichtlich aller weiteren untersuchten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR: 0,60; 95%-KI: 0,14 bis 2,61; GRADE: gering), Mortalität (RR: 1,20; 95%-KI: 0,37 bis 3,94; GRADE: gering).

3.1.2 Evidenzbericht (Zusammenfassung): Jungen im Alter von 9 bis 14

Gaskins, Avila Valle, Werner

Leitlinienfrage: Sollen Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?

Eine ausführliche Darstellung der systematischen Aufarbeitung und Auswertung der Evidenz zu dieser Fragestellung einschließlich der detaillierten Summary-of-Findings-Tabellen findet sich im Evidenzbericht zur Leitlinie (Kapitel 2.5).

Insgesamt drei Publikationen¹⁵¹⁻¹⁵³ zu zwei RCTs erfüllten die Einschlusskriterien und berichteten Daten zum Auftreten analer und genitaler Warzen, peniler intraepithelialer Neoplasien, analer intraepithelialer Neoplasien und persistierender analer und anogenitaler Infektionen. Alle zu dieser Fragestellung eingeschlossenen Publikationen untersuchten die Effektivität der **quadrivalenten HPV-Impfung (4v-HPV-Impfstoff)**. Keine der damit verbundenen RCTs schlossen Jungen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren. Allerdings berichteten die drei Publikationen Daten zu jugendlichen und älteren Männern, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studien gegenüber den HPV-Typen 6/11/16/18 seronegativ und diesen und ggf. weiteren HPV-Typen DNA-negativ waren. Diese Population kann als Proxy für Jungen vor dem ersten Sexualkontakt gesehen werden. Insofern liefern alle Daten und die berichteten Endpunkte lediglich indirekte Evidenz für die hier behandelte Fragestellung. Diese Indirektheit wurde in der GRADE-Bewertung der Evidenz für die einzelnen Endpunkte berücksichtigt.

Keine der zu dieser Fragestellung eingeschlossenen Publikationen berichtete Daten, die sich auf die relevanten Endpunkte unabhängig von den mit den Läsionen assoziierten HPV-Typen bezogen. In den folgenden Absätzen werden deswegen Daten zu klinischen Endpunkten berücksichtigt, die sich ausschließlich auf die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen beziehen.

Für anale und genitale Warzen konnten drei Publikationen¹⁵¹⁻¹⁵³ zu zwei RCTs eingeschlossen werden. Zwei dieser Publikationen^{151, 153} berichteten Daten aus derselben RCT, allerdings fokussierte sich eine¹⁵³ hiervon (mittels Subgruppenanalyse) ausschließlich auf die 602 Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), im Alter von 16 bis 26 Jahren, die an der RCT teilgenommen hatten. In Bezug auf das Auftreten analer, mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierter Warzen wurde in dieser Publikation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Kontrollgruppe gefunden (1 RCT; RR: 0,08; 95%-KI: 0,00 bis 1,45; GRADE: sehr gering).¹⁵³ In der Stichprobe hatten alle Teilnehmer eine vollständige Impfserie (d.h. alle drei Dosen) erhalten. Bezüglich des Auftretens genitaler, mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierter Warzen war dagegen in der Metaanalyse der Daten aus beiden RCTs (mit jeweils gemischten Stichproben aus heterosexuellen Männern und MSM im Alter zwischen 16 und 27 Jahren) (2 RCTs; RR: 0,21; 95%-KI: 0,11 bis 0,41; GRADE: moderat)^{151, 152} das Risiko für Teilnehmer der Verumgruppen statistisch signifikant geringer als für Teilnehmer der Placebogruppen.

Zwei Publikationen^{151, 152} zu zwei RCTs mit jeweils gemischten Stichproben aus heterosexuellen Männern und MSM im Alter von 16 bis 26 bzw. 27 Jahren erhoben Daten zu penilen intraepithelialen Neoplasien. In Bezug auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 1 zeigte sich in der Metaanalyse der Daten aus diesen zwei RCTs kein statistisch signifikanter Unterschied (2 RCTs; RR: 0,56; 95%-KI:

0,12 bis 2,69; GRADE: gering);^{151, 152} ebenso wie in Hinblick auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 2 (1 RCT; RR: 1,69; 95%-KI: 0,18 bis 21,97; GRADE: gering).¹⁵¹ Keine Teilnehmer wiesen bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 3 auf.¹⁵¹

In Bezug auf das Auftreten analer intraepithelialer Neoplasien berichtete eine Publikation¹⁵³ Daten von 402 MSM zwischen einem Alter von 16 und 26 Jahren, die eine vollständige Impfserie (d.h. alle drei Dosen) erhalten hatten. Diese waren Teil einer Stichprobe von MSM (n = 602), die an einer größeren RCT¹⁵¹ zusammen mit heterosexuellen Teilnehmern teilgenommen hatten. Das Auftreten von mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten AIN 1 war in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikant reduziert (1 RCT; RR: 0,27; 95%-KI: 0,09 bis 0,79; GRADE: moderat).¹⁵³ Dieser Unterschied zeigte sich auch in Bezug auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten AIN 2+ (1 RCT; RR: 0,25; 95%-KI: 0,07 bis 0,86; GRADE: gering).¹⁵³ In Bezug auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte AIN 3+ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (1 RCT; RR: 0,36; 95%-KI: 0,07 bis 1,75; GRADE: gering).¹⁵³

Bezüglich des Endpunkts persistierender HPV-Infektionen wurde der 4v-HPV-Impfstoff in drei Publikationen¹⁵¹⁻¹⁵³ zu zwei RCTs mit Placebo verglichen. In Bezug auf persistierende anale Infektionen mit HPV 6/11/16/18 zeigte sich in der Verumgruppe durch Metaanalyse der Daten aus dieser zwei RCTs ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für persistierende anale Infektionen mit HPV 6/11/16/18 im Vergleich zur Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,05; 95%-KI: 0,02 bis 0,19; GRADE: moderat).^{152, 153} In einer der beiden RCTs bestand die analysierte Stichprobe (mittels Subgruppenanalyse) ausschließlich aus MSM,¹⁵³ in der anderen bestand die Stichprobe aus heterosexuellen Männern und MSM,¹⁵² alle im Alter zwischen 16 und 27 Jahren. In beiden Stichproben, haben die Teilnehmer, die Daten zu diesem Endpunkt beigetragen haben, eine vollständige Impfserie (d.h. alle drei Dosen) erhalten.^{152, 153} Ebenso zeigte sich in der Metaanalyse der Daten aus den zwei RCTs ein durch die HPV-Impfung statistisch signifikant reduziertes Risiko für persistierende anogenitale Infektionen mit HPV 6/11/16/18 in der Verumgruppe im Vergleich zu Placebo (2 RCTs; RR: 0,26; 95%-KI: 0,13 bis 0,53; GRADE: moderat).^{151, 152} In beiden dieser RCTs bestanden die Stichproben aus heterosexuellen Männern und MSM, in einer¹⁵² wiederum haben alle Teilnehmer, die Daten zu diesem Endpunkt beigetragen haben, eine vollständige Impfserie (d.h. alle drei Dosen) erhalten.

In Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Mortalität bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt konnten zwei Publikationen^{151, 152} zu zwei RCTs eingeschlossen werden. In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,69; 95%-KI: 0,29 bis 1,65; GRADE: gering).^{151, 152} Auch bezüglich der Mortalität ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (2 RCTs; RR: 0,31; 95%-KI: 0,09 bis 1,01; GRADE: gering).^{151, 152} Zu berücksichtigen ist bezüglich der Beurteilung der Mortalität, dass die Daten in der Analyse aus Studien mit einem medianen Follow-up von weniger als 4 Jahren stammen.

Für den **Vergleich der nonavalenten HPV-Impfung (9v-HPV-Impfstoff) mit Placebo** konnten keine randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen werden, die klinische Endpunkte berichteten.

Für den **Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit dem 4v-HPV-Impfstoff** wurden Daten aus einem aktuellen Cochrane Review¹²⁷ verwendet: Daten zur klinischen Effektivität (z.B. anale oder penile intraepitheliale Neoplasien oder invasive Karzinome) konnten für diesen Vergleich nicht identifiziert werden. In

dem genannten Review wurden Daten zur unerwünschten Ereignissen ausgewertet, die jedoch auch die Daten zweier RCTs, in denen Mädchen/Frauen eingeschlossen wurden, beinhalten. Lokale unerwünschte Ereignisse traten unter der 9v-HPV-Impfung etwas häufiger auf als unter dem 4v-HPV-Impfstoff (RR: 1,07; 95%-KI: 1,05 bis 1,08; GRADE: hoch). Hinsichtlich aller weiteren untersuchten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR: 0,60; 95%-KI: 0,14 bis 2,61; GRADE: gering), Mortalität (RR: 1,20; 95%-KI: 0,37 bis 3,94; GRADE: gering).

3.2 Allgemeine Impfempfehlungen im Alter von 15 Jahren und älter

Empfehlungen 02-04: Evidenzbasierte Empfehlungen	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	HPV-impfnaive Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren sollen unabhängig von ihrem Geschlecht, möglichst frühzeitig, gegen HPV geimpft werden.
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	HPV-impfnaive Erwachsene im Alter von 18 bis 26 Jahren sollten unabhängig von ihrem Geschlecht gegen HPV geimpft werden.
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↓ <u>Zustimmung:</u> Mehrheitliche Zustimmung – Konsens*	HPV-impfnaiven Erwachsenen im Alter von 27 Jahren oder älter sollte unabhängig von ihrem Geschlecht eine HPV-Impfung nicht empfohlen werden.
Evidenzgrundlage (Empfehlungen 02-04):	
<u>GRADE:</u> Gering ⊕⊕○○ bis Hoch ⊕⊕⊕⊕	<u>Mädchen und Frauen im Alter von 15 Jahren und älter:</u> Evidenz aus 8 randomisierten placebo-kontrollierten Studien. ^{141, 142, 145, 146, 148, 150, 156, 157} Detaillierte Informationen siehe <u>Evidenzbericht, Kapitel 2.6.</u>
<u>GRADE:</u> Gering ⊕⊕○○ bis Hoch ⊕⊕⊕⊕	<u>Jungen und Männer im Alter von 15 Jahren und älter:</u> Evidenz aus drei randomisierten placebo-kontrollierten Studien. ^{151-153, 158} Detaillierte Informationen siehe <u>Evidenzbericht, Kapitel 2.7.</u>

* Diese Empfehlung wurde in Bezug auf Frauen mit mehrheitlicher Zustimmung (72,7% Zustimmung), in Bezug auf Männer mit Konsens (81,8% Zustimmung) angenommen.

3.2.1 Evidenzbericht (Zusammenfassung): Mädchen/Frauen im Alter von 15 und älter

Gaskins, Avila Valle, Werner

Leitlinienfrage: Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Mädchen/Frauen (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?

Eine ausführliche Darstellung der systematischen Aufarbeitung und Auswertung der Evidenz zu dieser Fragestellung einschließlich der detaillierten Summary-of-Findings-Tabellen findet sich im Evidenzbericht zur Leitlinie (Kapitel 2.6).

Für den **Vergleich des 2v-HPV-Impfstoffs mit Placebo** bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt wurden insgesamt fünf Publikationen^{141, 142, 145, 156, 157} zu vier RCTs eingeschlossen. Hierbei wurden Daten von allen eingeschlossenen Frauen berücksichtigt, unabhängig von deren Serostatus bzw.

HPV-DNA-Positivität bei Einschluss in die Studien. Für zwei der Endpunkte wurden Subgruppenanalysen nach Alter durchgeführt, um die Heterogenität der Daten aus den einzelnen Studien zu untersuchen. Alle vier eingeschlossenen Publikationen berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten.

Vier Publikationen^{141, 142, 145, 157} zu drei RCTs berichteten Daten zum Auftreten zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN), jedoch berichteten nur drei dieser Publikationen^{141, 142, 145} (zu drei RCTs) Daten, die sich auf das Auftreten von CIN unabhängig vom HPV-Typen bezogen. Zur Untersuchung der Heterogenität der gepoolten Effektschätzer wurden für CIN 1+ und CIN 2+ jeweils Subgruppenanalysen stratifiziert nach Alter durchgeführt. Grundsätzlich wurden dabei nur die Daten zur CIN unabhängig von den auslösenden bzw. assoziierten HPV-Typen berücksichtigt. In der Verumgruppe war das Risiko für das Auftreten von CIN 1+ signifikant geringer als in der Placebogruppe (3 RCTs; RR: 0,69; 95%-KI: 0,57 bis 0,83; GRADE: gering).^{141, 142, 145} Die relativ hohe Heterogenität ($I^2=64\%$) konnte durch eine altersstratifizierte Subgruppenanalyse nicht erklärt bzw. reduziert werden. Auch in Bezug auf CIN 2+ zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion in den Verumgruppen (3 RCTs; RR: 0,71; 95%-KI: 0,51 bis 0,97; GRADE: gering).^{141, 142, 145} Hier erbrachte die nach Alter stratifizierte Subgruppenanalyse eine Erklärung für die statistische Heterogenität ($I^2=75\%$): Bei jüngeren Frauen (15-25 Jahre) war das Risiko nach Impfung für das Auftreten von CIN2+ statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,61; 95%-KI: 0,44 bis 0,84; GRADE: moderat),^{141, 142} bei älteren Frauen (>26 Jahre) zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (1 RCT; RR: 0,95; 95%-KI: 0,73 bis 1,24; GRADE: moderat).¹⁴⁵ In Hinblick auf CIN 3+ (unabhängig vom HPV-Typen) zeigte sich für die HPV-geimpfte Gruppe von Frauen im Vergleich zur Placebogruppe ein statistisch signifikant reduziertes Risiko (2 RCTs; RR: 0,55; 95%-KI: 0,43 bis 0,71; GRADE: hoch).^{141, 142} Daten zu anogenitalen Warzen wurden nicht berichtet.

Für persistierende genitale Infektionen mit HPV 16/18 konnten Daten aus zwei Publikationen^{142, 156} zu zwei RCTs gepoolt werden. Für diesen Endpunkt war das Risiko in der Impfungsgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,46; 95%-KI: 0,40 bis 0,54; GRADE: hoch).

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe (6 RCTs; RR: 1,00 95%-KI: 0,93 bis 1,09; GRADE: hoch).^{49, 139} Bezüglich der Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (6 RCTs; RR: 1,17; 95%-KI: 0,59 bis 2,31; GRADE: moderat).^{49, 139} Die Nachbeobachtungsdauer der einzelnen Studien variierte und betrug ein bis sechs Jahre (Median). Alle RCTs berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis erhalten hatten. Für beide Endpunkte konnten zu diesem Vergleich Daten aus fünf RCTs aus dem systematischen Review von Arbyn et al. 2018⁴⁹ (ClinicalTrials.gov-Kennungen: NCT00122681, NCT00128661, NCT00294047, NCT00316693, NCT00689741)¹⁵⁴ und einer RCT aus der Update-Recherche (NCT00779766)¹³⁹ berücksichtigt werden.

Für den **Vergleich des 4v-HPV-Impfstoffs mit Placebo** bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt wurden insgesamt drei Publikationen^{146, 148, 150} zu vier RCTs eingeschlossen, die Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, berichten. Die Daten aus zwei dieser RCTs werden in einer Publikation¹⁴⁸ berichtet. Auch für diesen Vergleich wurden Daten von allen eingeschlossenen Frauen berücksichtigt, unabhängig von deren Serostatus bzw. HPV-DNA-Positivität bei Einschluss in die Studien.

Eine Publikation¹⁴⁸ zu zwei RCTs berichteten Daten zum Auftreten von genitalen Warzen unabhängig vom HPV-Typen. Es zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für die Gruppe von HPV-geimpften Frauen im Vergleich zur Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,38; 95%-KI: 0,31 bis 0,47; GRADE: hoch).¹⁴⁸

Drei Publikationen^{146, 148, 150} zu vier RCTs berichteten Daten zum Auftreten zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) bei Teilnehmerinnen nach quadrivalenter Impfung im Vergleich zu Placebo. Das Risiko von CIN 1+ (unabhängig vom HPV-Typen) war nach der 4v-HPV-Impfung statistisch signifikant reduziert (2 RCTs; RR: 0,82; 95%-KI: 0,75 bis 0,88; GRADE: moderat).¹⁴⁸ Eine altersstratifizierte Analyse des Auftretens von CIN 1+ war nur unter Betrachtung der Daten zum Auftreten von mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten CIN 1+ möglich: Bei jüngeren Studienteilnehmerinnen (16-26 Jahre) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem geringeren Risiko für die HPV-Geimpften (2 RCTs; RR: 0,41; 95%-KI: 0,36 bis 0,46; GRADE: hoch),¹⁴⁸ während für die älteren (20-45jährigen) Frauen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der geimpften und der ungeimpften Gruppe aufzuzeigen waren (1 RCT; RR: 0,70; 95%-KI: 0,45 bis 1,11; GRADE: moderat).¹⁴⁶ Für CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (3 RCTs; RR: 0,96; 95%-KI: 0,65 bis 1,41; GRADE: gering).^{148, 150} Allerdings wies hier eine altersstratifizierte Subgruppenanalyse nach, dass das Risiko für das Auftreten von CIN 2+ bei HPV-geimpften jüngeren Frauen (16-26 Jahre) im Vergleich zu den ungeimpften Frauen reduziert war (2 RCTs; RR: 0,81; 95%-KI: 0,72 bis 0,92; GRADE: moderat),¹⁴⁸ während sich in der RCT, die ältere Frauen einschloss keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten (1 RCT; RR: 1,21; 95%-KI: 0,84 bis 1,75; GRADE: moderat).¹⁵⁰ Ein statistisch signifikant reduziertes Risiko zeigte sich auch bezüglich des Auftretens von CIN 3+ für die 4v-HPV-geimpften Frauen im Vergleich zur Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,81; 95%-KI: 0,69 bis 0,96; GRADE: moderat).¹⁴⁸

Eine Publikation¹⁴⁸ zu zwei RCTs berichtete Daten zum Auftreten vulvärer und vaginaler intraepithelialer Neoplasien. Das Risiko des Auftretens von VIN/VaIN 1 (unabhängig vom HPV-Typen) war bei den HPV-geimpften Teilnehmerinnen statistisch signifikant geringer als bei den Teilnehmerinnen aus den Placebogruppen (2 RCTs; RR: 0,70; 95%-KI: 0,54 bis 0,92; GRADE: moderat). Diese Ergebnisse zeigten sich analog auch für VIN/VaIN 2 (unabhängig vom HPV-Typen) (2 RCTs; RR: 0,49; 95%-KI: 0,32 bis 0,76; GRADE: hoch).

Eine Publikation¹⁴⁶ zu einer RCT berichtete Daten zu persistierenden anogenitalen und genitalen Infektionen. HPV-geimpfte Teilnehmerinnen wiesen ein geringeres Risiko für persistierende anogenitale Infektionen mit HPV 6/11/16/18 auf als Teilnehmerinnen aus der Placebogruppe (1 RCT; RR: 0,53; 95%-KI: 0,37 bis 0,74; GRADE: hoch).¹⁴⁶ Dieselbe Publikation berichtete das Risiko persistierender genitaler Infektionen mit HPV 6/11/16/18 und berichtete analog ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für die geimpften Studienteilnehmerinnen im Vergleich zu denjenigen, die Placebo erhielten (1 RCT; RR: 0,52; 95%-KI: 0,35 bis 0,77; GRADE: hoch).¹⁴⁶

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe (6 RCTs; RR: 0,83; 95%-KI: 0,68 bis 1,01; GRADE: gering).^{49, 154} Auch bezüglich der Mortalität ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (6 RCTs; RR: 1,65; 95%-KI: 0,79 bis 3,46; GRADE: moderat).^{49, 154} Bezüglich der Mortalität ist zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Studien einen Nachbeobachtungszeitraum von weniger als fünf Jahren berichtete. Für beide Endpunkte konnten zu diesem Vergleich Daten

aus fünf RCTs aus dem systematischen Review von Arbyn et al. 2018⁴⁹ (ClinicalTrials.gov-Kennungen: NCT00092521, NCT00092534, NCT00090220, NCT00378560, NCT00365716)¹⁵⁴ und eine RCT aus der Update-Recherche (NCT00834106)¹⁵⁵ berücksichtigt werden.

Für den **Vergleich der nonavalenten HPV-Impfung (9v-HPV-Impfstoff) mit Placebo** konnten keine randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen werden, die klinische Endpunkte berichteten.

Für den **Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit dem 4v-HPV-Impfstoff** wurden Daten aus einem aktuellen Cochrane Review¹²⁷ verwendet: Es zeigten sich in den eingeschlossenen und ausgewerteten Studien keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens hochgradiger CIN oder invasiver Zervixkarzinome (OR: 1,00; 95%-KI: 0,85 bis 1,16; GRADE: hoch) sowie des kombinierten Endpunkts hochgradiger zervikaler, vulvärer, oder vaginaler Neoplasien (OR: 0,99; 95%-KI: 0,85 bis 1,15; GRADE: hoch). Darüber hinaus wurden im genannten Review auch Daten zu unerwünschten Ereignissen ausgewertet, die jedoch auch die Daten einer RCT, in der Jungen/Männer eingeschlossen wurden, beinhalten. Lokale unerwünschte Ereignisse traten unter der 9v-HPV-Impfung etwas häufiger auf als unter dem 4v-HPV-Impfstoff (1 RCT; RR: 1,07; 95%-KI: 1,05 bis 1,08; GRADE: hoch). Hinsichtlich aller weiteren untersuchten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR: 0,60; 95%-KI: 0,14 bis 2,61; GRADE: gering), Mortalität (RR: 1,20; 95%-KI: 0,37 bis 3,94; GRADE: gering).

3.2.2 Evidenzbericht (Zusammenfassung): Jungen/Männer im Alter von 15 und älter

Gaskins, Avila Valle, Werner

Leitlinienfrage: Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Jungen/Männern (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?

Eine ausführliche Darstellung der systematischen Aufarbeitung und Auswertung der Evidenz zu dieser Fragestellung einschließlich der detaillierten Summary-of-Findings-Tabellen findet sich im Evidenzbericht zur Leitlinie (Abschnitt 2.7).

Insgesamt vier Publikationen^{151-153, 158} zu drei RCTs erfüllten die Einschlusskriterien und berichteten Daten zu einem Vergleich der quadrivalenten HPV-Impfung (4v-HPV-Impfstoff) mit Placebo bei Jungen oder Männern im Alter von 16 Jahren oder höher unabhängig von ihrem Baseline-HPV-Status. Alle vier Publikationen berichteten Daten von Teilnehmern, die mindestens eine Dosis erhalten hatten. Nur eine¹⁵¹ der vier Studien berichtete Daten, die sich auf einen der relevanten Endpunkte unabhängig von den mit den Läsionen assoziierten HPV-Typen bezogen (genitale Warzen). Mit Ausnahme dieses Endpunkts werden deswegen in den folgenden Absätzen Daten zu klinischen Endpunkten berücksichtigt, die sich ausschließlich auf die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen beziehen.

Zwei Publikationen^{151, 153} zu einer RCT berichteten Daten zum Auftreten analer und genitaler Warzen. In einer Subgruppenanalyse, die die Daten von den an der RCT teilnehmenden MSM (Alter: 16 bis 26 Jahre) auswertete, war das Auftreten analer, mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierter Warzen in der Verumgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (1 RCT; RR: 0,42; 95%-KI: 0,23 bis 0,79; GRADE: moderat).¹⁵³ In der Gesamtstichprobe, die aus heterosexuellen Männern und

MSM bestand, zeigte sich analog ein statistisch signifikant selteneres Auftreten genitaler Warzen (unabhängig vom HPV-Typen) in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe (1 RCT; RR: 0,38; 95%-KI: 0,26 bis 0,58; GRADE: hoch).¹⁵¹

Eine Publikation¹⁵¹ zu einer RCT berichtete Daten zu penilen intraepithelialen Neoplasien. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Teilnehmern in der Verumgruppe und Teilnehmern der Placebogruppe in Hinblick auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 1 (1 RCT; RR: 0,75; 95%-KI: 0,17 bis 3,34; GRADE: moderat) und mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 2 (1 RCT; RR: 1,50; 95%-KI: 0,25 bis 8,94; GRADE: moderat). Während des Beobachtungszeitraums traten keine mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten PIN 3-Läsionen auf, so dass ein Effektschätzer hierzu nicht kalkulierbar war.

Eine Publikation¹⁵³ zu einer RCT berichtete Daten von 551 MSM zwischen einem Alter von 16 und 26 Jahren zu analen intraepithelialen Neoplasien. Diese waren Teil einer Stichprobe von MSM (n = 602), die an einer größeren RCT¹⁵¹ zusammen mit heterosexuellen Teilnehmern teilgenommen hatten. Es zeigte sich für die HPV-geimpften Studienteilnehmer ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten sowohl von mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten AIN 1 (1 RCT; RR: 0,50; 95%-KI: 0,34 bis 0,75; GRADE: moderat) als auch mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten AIN 2 (1 RCT; RR: 0,46; 95%-KI: 0,27 bis 0,79; GRADE: moderat). In Bezug auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte AIN 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (1 RCT; RR: 0,53; 95%-KI: 0,25 bis 1,12; GRADE: gering).

In Bezug auf persistierende anale, anogenitale und orale Infektionen wurden Daten aus vier Publikation^{151-153, 158} zu drei RCTs eingeschlossen. In der Metaanalyse der Daten aus zwei dieser RCTs war bezüglich des Auftretens persistierender analer Infektionen mit HPV 6/11/16/18 das Risiko für Teilnehmer der geimpften Gruppe statistisch signifikant geringer als für Teilnehmer der Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,53; 95%-KI: 0,36 bis 0,79; GRADE: moderat).^{153, 158} In einer¹⁵⁸ der beiden RCTs waren alle Teilnehmer HIV-positiv und 27 Jahre alt oder älter. In einer Subgruppenanalyse mit alleiniger Berücksichtigung der Studiendaten aus der RCT mit HIV-negativen Teilnehmern (Alter: 16 bis 26) zeigte sich ebenfalls ein reduziertes Auftreten persistierender analer Infektionen unter den geimpften Teilnehmern (1 RCT; RR: 0,45; 95%-KI: 0,34 bis 0,60; GRADE: hoch).¹⁵³ In zwei randomisierten kontrollierten Studien (zwei Publikationen^{151, 152}) mit jeweils gemischten Stichproben aus heterosexuellen Männern und MSM im Alter von 16 bis 26 bzw. 27 wurde das Auftreten persistierender anogenitaler Infektionen mit den HPV-Typen 6/11/16/18 untersucht. Auch für diesen Endpunkt zeigte sich in der Metaanalyse der Daten aus beiden RCTs eine signifikante Reduktion des Risikos nach der Impfung (2 RCTs; RR: 0,52; 95%-KI: 0,43 bis 0,64; GRADE: hoch).^{151, 152} Hinsichtlich persistierender oraler Infektionen mit den HPV-Typen 6/11/16/18 zeigten sich in der o.g. RCT, in der ausschließlich HIV-positive Teilnehmer eingeschlossen wurden, keine statistisch signifikanten Unterschiede (1 RCT; RR: 0,43; 95%-KI: 0,17 bis 1,09; GRADE: hoch).¹⁵⁸

In Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Mortalität bei Männern nach dem ersten Sexualekontakt konnten drei Publikation^{151, 152, 158} zu drei RCTs eingeschlossen werden. Hinsichtlich beider Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von fraglicher klinischer Signifikanz und mit sehr geringem oder geringem Vertrauen in den Effektschätzer für die Gruppe geimpfter Studienteilnehmer: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (3 RCTs; RR: 0,58; 95%-KI: 0,39 bis 0,85; GRADE: gering); Mortalität (3 RCTs; RR: 0,38; 95%-KI: 0,15 bis 0,93; GRADE: gering).

Für den **Vergleich der nonavalenten HPV-Impfung (9v-HPV-Impfstoff) mit Placebo** konnten keine randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen werden, die klinische Endpunkte berichteten.

Für den **Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit dem 4v-HPV-Impfstoff** wurden Daten aus einem aktuellen Cochrane Review¹²⁷ verwendet: Daten zur klinischen Effektivität (z.B. anale oder penile intraepitheliale Neoplasien oder invasive Karzinome) konnten für diesen Vergleich nicht identifiziert werden. In dem genannten Review wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen ausgewertet, die jedoch auch die Daten zweier RCTs, in denen Mädchen/Frauen eingeschlossen wurden, beinhalten. Lokale unerwünschte Ereignisse traten unter der 9v-HPV-Impfung etwas häufiger auf als unter dem 4v-HPV-Impfstoff (RR: 1,07; 95%-KI: 1,05 bis 1,08; GRADE: hoch). Hinsichtlich aller weiteren untersuchten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR: 0,60; 95%-KI: 0,14 bis 2,61; GRADE: gering), Mortalität (RR: 1,20; 95%-KI: 0,37 bis 3,94; GRADE: gering).

3.3 Weitere Effekte der HPV-Impfung: nicht systematisch recherchierte Daten

Werner, Gaskins

In diesem Abschnitt der Leitlinie werden nicht systematisch recherchierte, studien-basierte Daten vorgestellt, die aus Sicht der Leitlinienkommission von Relevanz für die Evaluation der Effektivität und der Bewertung des Nutzen-Schaden-Profiles der HPV-Impfung sind. Die hier aufgeführten Daten wurden im Rahmen der oben dargestellten systematischen Aufarbeitung der Evidenz nicht erfasst, da sie nicht den à priori während der Kick-off-Konferenz festgelegten Einschlusskriterien entsprachen. Einschlusskriterien für die systematische Aufarbeitung der Evidenz war z.B. ein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign (für Details zu den Einschlusskriterien siehe Evidenzbericht). Es handelt sich somit bei den folgenden Daten um eine narrative, nicht-systematische Darstellung relevanter Aspekte, es wurden jedoch präferenziell Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen genannt.

3.3.1 Effektivität und Effizienz auf Populationsebene

Während randomisierte kontrollierte Studien in der medizinisch-klinischen Forschung geeignet sind, kausale Effekte von Interventionen nachzuweisen, und eine Abschätzung der Größe der Effekte ermöglichen, können epidemiologische, populationsbezogene Studien helfen, die Effizienz einer gesundheitspolitischen Maßnahme, zum Beispiel der Implementierung einer Impfung, einzuordnen. In Bezug auf die HPV-Impfung ist die Betrachtung der Effekte der HPV-Impfung auf die populationsbezogene Prävalenz und Inzidenz der durch die Impfung zu verhindernden HPV-assoziierten Läsionen von großem Interesse. In einem systematischen Review mit Metaanalysen von Drolet et al. (2019)¹⁵⁹ wurden Daten aus 14 Industrienationen vor und nach Einführung der HPV-Impfung verglichen. Unabhängig von den ergriffenen Maßnahmen und dem tatsächlichen Ausmaß der Implementierung der HPV-Impfung zeigte sich auf Populationsebene eine signifikante Reduktion verschiedener relevanter Endpunkt in

verschiedenen Altersgruppen, in einem Zeitraum von zwischen 5 und 8 Jahren nach Einführung der Impfung: So kam es zu einer Reduktion der Prävalenz von genitalen Infektionen mit HPV 16 und 18 um 83% in der Gruppe der 13-19jährigen Mädchen (RR: 0,17; 95%-KI: 0,11 – 0,25) und um 66% bei den 20-24jährigen Frauen (RR: 0,34; 95%-KI: 0,23 – 0,49). Die Inzidenz anogenitaler Warzen reduzierte sich um 67% in der Gruppe der 15-19jährigen Mädchen (RR: 0,33; 95%-KI: 0,24 – 0,46), um 54% bei 20-24jährigen Frauen (RR: 0,46; 95%-KI: 0,36 – 0,60) und um 31% bei 25-29jährigen Frauen (RR: 0,69; 95%-KI: 0,53 – 0,89). Die signifikante Reduktion der anogenitalen Warzen zeigte sich auch bei Jungen und Männern: Diese betrug 48% unter 15-19jährigen Jungen (RR: 0,52; 95%-KI: 0,37 – 0,75) und 32% unter 20-24jährigen Männern (RR: 0,68; 95%-KI: 0,47 – 0,98). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz auch hinsichtlich histologisch gesicherter CIN2+ (CIN2 bis hin zu invasiven Zervixkarzinomen) innerhalb eines Zeitraums von 5 bis 9 Jahren nach Implementierung der HPV-Impfung um 51% bei den 15-19jährigen Mädchen (RR: 0,49; 95%-KI: 0,42 – 0,58) und um 31% bei den 20-24jährigen Frauen (RR: 0,69; 95%-KI: 0,57 – 0,84).

Eine nach bestehenden Impfeempfehlungen und Ausmaß der Implementierung stratifizierte Analyse zeigte für Länder mit allgemeinen Impfeempfehlungen für verschiedene Alterskohorten (z.B. 9-26 Jahre) und mit einer Umsetzung der Impfeempfehlungen bei 50% oder mehr einen signifikant schnelleren und ausgeprägteren Abfall der Inzidenz anogenitaler Warzen und CIN2+ im Vergleich zu Ländern mit Impfeempfehlungen für eine einzelne Alterskohorte (z.B. 9-14 Jahre) und/oder einer Umsetzung bei weniger als 50% derjenigen für die die Impfung empfohlen ist. Die in dem systematischen Review von Drolet et al. genannten Daten enthalten auch Daten aus einer deutschen Studie, die ein Jahr nach Einführung der allgemeinen Impfeempfehlungen für Mädchen eine Reduktion der Inzidenz anogenitaler Warzen um 23% bei den 15-19jährigen Frauen aufzeigte.¹⁶⁰

3.3.2 Effekte der Impfung auf oropharyngeale HPV-Infektionen und -Läsionen

Für verschiedene oropharyngeale Karzinome und Vorstufen von Karzinomen wurde ein Zusammenhang mit HPV-Infektionen, v.a. Infektionen mit HPV 16, nachgewiesen.¹⁶¹⁻¹⁶⁴ Daher wird ein präventiver Effekt der HPV-Impfung auch auf die Entstehung oropharyngealer Karzinome angenommen.¹⁶⁵ Diese Annahme wird gestützt durch den experimentellen Nachweis neutralisierender Antikörper in der oralen Mukosa nach erfolgter Impfung.¹⁶⁶ In einer randomisierten kontrollierten Studie,¹⁶⁷ in der 7.466 18-25jährige Frauen entweder die bivalente HPV-Impfung (Verumgruppe) oder die Hepatitis A-Impfung (Kontrollgruppe) erhielten, zeigte sich vier Jahre nach der Impfung eine orale HPV-Infektion bei einer Frau in der Verumgruppe im Vergleich zu 15 Frauen in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer um 93% reduzierten Prävalenz oropharyngealer HPV16/18-Infektionen (93,3%; 95%-KI: 63-100%). Eine in ähnlichem Ausmaß reduzierte Prävalenz von oropharyngealen HPV 16/18/6/11-Infektionen zeigte sich ebenfalls in einer Querschnittsstudie im Vergleich der HPV-geimpften versus ungeimpften Teilnehmerinnen und Teilnehmer.¹⁶⁸ Eine weitere Querschnittsstudie mit 3.040 Teilnehmern unterstützt diese Daten.¹⁶⁹ Darüber hinaus zeigte sich nach Implementierung der HPV-Impfung in Australien eine Reduktion der Inzidenz der rezidivierenden juvenilen Kehlkopfpapillomatose von initial 0,16 pro 100.000 auf 0,02 pro 100.000 innerhalb eines Zeitraums von 4 Jahren nach Implementierung der HPV-Impfung.¹⁷⁰

3.4 HPV-Testung vor Durchführung der Impfung

Laws, Bickel, Doubek, Gross, Hillemanns, Knuf, Köllges, Pfister, Schlaeger, Tiews

Leitlinienfrage: Soll vor einer HPV-Impfung eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung erfolgen?

Empfehlung 05: Konsensbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↓↓ <u>Zustimmung:</u> Mehrheitliche Zustimmung	Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung soll nicht erfolgen.

Idealerweise soll die HPV-Impfung vor dem ersten Sexualkontakt durchgeführt werden. In der Praxis stellt sich jedoch häufig die Frage einer Impfung zu einem späteren Zeitpunkt; in diesem Zuge ergibt sich regelmäßig auch die Frage nach einer HPV-Testung vor der Impfung.

Standard bei der Detektion von humanen Papillomviren im Abstrich ist der Nachweis der viralen DNA. Während der Nachweis von HPV-Proteinen oder HPV-spezifischen Antikörpern (Serologie)¹⁷¹ nicht geeignet bzw. für eine Routinediagnostik nicht ausreichend validiert sind, kann der Nachweis von HPV-RNA mittlerweile als hierfür ausreichend validiert gelten.^{172, 173} Die Sensitivität der PCR ist sehr hoch. Für den HPV-Nachweis gibt es PCR-Verfahren mit Konsensusprimern (welche mehrere verschiedene HPV-Typen in einem Ansatz amplifizieren) und typenspezifische PCR-Verfahren. Verschiedene Testverfahren und –systeme verfügen über eine Anerkennung durch die FDA.¹⁷⁴

Eine detailliertere HPV-Typisierung in der Routine erscheint gegenwärtig mit mehr Nachteilen als Vorteilen verbunden.¹⁷⁵ Persistierende HPV-Infektionen sind oftmals Einzelinfektionen, sodass in einem substantiellen Anteil der Fälle ein Schutz gegen weitere Impftypen möglicherweise gegeben bleibt. Bei der durch die Kreuzprotektion gegebenen Abdeckung von weiteren HPV-Typen wird eine völlige Unwirksamkeit der Impfung durch persistierende Infektionen noch unwahrscheinlicher. Eine umfassende HPV-Testung in der Altersgruppe ab 18 Jahren würde zudem zahlreiche passagere Infektionen identifizieren, die keine klinische Bedeutung besitzen und deren Nachweis zu einer erheblichen Verunsicherung der Betroffenen und der behandelnden Ärzte führen würde. So wird etwa auch der Einsatz einer HPV-Testung im Primärscreening entsprechend der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) ein HPV-Test als Ergänzung der Zytologie erst ab dem 35. Lebensjahr durchgeführt.^{60, 176} Eine besondere Situation stellt darüber hinaus nach den Empfehlungen der S3-LL Prävention des Zervixkarzinoms auch das Auftreten zytologischer Auffälligkeiten nach Impfung auf, in diesem Fall ist eine HPV-Testung sinnvoll.¹⁷⁷ Dies kann bei Nachweis von nicht durch die Impfung abgedeckten HPV-Typen auch helfen, vermeintliches Impfversagen auszuschließen. Gegenwärtig ist kein Testsystem zum serologischen Nachweis der typspezifischen Immunantwort auf die HPV-Impftypen vorhanden. Die entsprechenden Untersuchungen bei den Impfstudien wurden mit Nachweisverfahren durchgeführt, welche von den Firmen selbstentwickelt wurden und die nicht kommerziell erhältlich sind.

Hingegen ist laut der seit dem 01.01.2020 geltenden Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) ein HPV-Test als Ergänzung der Zytologie bei der Krebsfrüherkennung ab dem 35. Lebensjahr sinnvoll.^{60, 176} Bei Vorliegen zytologischer, kolposkopischer oder anamnestischer Auffälligkeiten ist dies laut den Empfehlungen der S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms auch bei jüngeren Frauen der Fall.¹⁷⁷

Für die obenstehende Empfehlung wurde nur eine mehrheitliche Zustimmung innerhalb der Leitliniengruppe erreicht. Mitglieder der Leitliniengruppe, die nicht zustimmten, sprachen sich für eine schwache anstatt einer starken Empfehlung gegen die HPV-Testung vor Impfung aus, da aus ihrer Sicht eine HPV-Testung in wenigen Situationen sinnvoll sein könnte. Die Empfehlung in der obenstehenden Form erreichte jedoch die höchste Zustimmung innerhalb der Leitlinienkommission.

3.5 Auffrischimpfungen

Laws, Bickel, Doubek, Gross, Hillemanns, Knuf, Köllges, Pfister, Schlaeger, Tiewes

Leitlinienfrage: Sind HPV-Auffrischimpfungen erforderlich?

Empfehlung 06: Konsensbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↓↓	Nach einer vollständig durchgeführten Impfserie soll eine Auffrischimpfung nicht durchgeführt werden.
<u>Zustimmung:</u>	
Starker Konsens	

Definitive Daten zur Dauer des Impfschutzes aus klinischen Studien liegen nicht vor und derzeit kann somit keine abschließende Empfehlung zur Frage nach der Notwendigkeit von Auffrischimpfungen getroffen werden – aktuelle Daten sprechen jedoch gegen die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung nach Durchführung einer vollständigen Impfserie. Studienbasierte klinische Daten zur Dauer des Impfschutzes werden erst nach etlichen Jahren im Verlauf von populationsbasierten Studien vorliegen – falls dort in nennenswertem Umfang Infektionen bzw. Erkrankungen nach Impfung auftreten. Zum aktuellen Zeitpunkt mehren sich Hinweise auf einen langjährig bestehenden effektiven Schutz vor Infektionen mit den geimpften HPV-Typen. So wurden während einer 12-jährigen Nachbeobachtung von Frauen nach Impfung mit dem 4-valenten HPV-Impfstoff keine Impfdurchbrüche im Sinne HPV 16/18 positiver CIN 2+ beobachtet; die Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass die diesbezügliche Effektivität der Impfung auch zehn Jahre nach der Impfung noch bei über 90% liegt.¹⁷⁸ In einer Subgruppe von Frauen, die im Rahmen einer Phase IIb Studie den bivalenten HPV-Impfstoff erhalten hatte und die über 9,4 Jahre nachbeobachtet wurde, wurden ebenfalls keine Impfdurchbrüche beobachtet, während in der Placebogruppe 21 Fälle von 6 Monate persistierenden Infektionen auftraten.¹⁷⁹ Dies korreliert mit einem über den Zeitraum konstanten mittleren Antikörpertiter bei den geimpften Frauen, der um ein Vielfaches über dem auf natürliche Weise erworbenen Immunantwort lag.¹⁷⁹ Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in vergleichbaren langjährigen Nachbeobachtungen von geimpften Frauen.¹⁸⁰⁻¹⁸² In zwei Studien wird auf Basis einer mathematischen Modellkalkulation eine Dauer des Impfschutzes von mindestens 50 Jahren¹⁸⁰ bzw. 21 Jahren¹⁸¹ extrapoliert.

Eine Ausnahme zur obenstehenden Empfehlung können Personen nach onkologischer Grunderkrankung und entsprechender (Chemo-)Therapie, insbesondere nach einer Stammzelltransplantation, darstellen. Diese Personengruppen könnten möglicherweise auch nach voller Impfserie von einer HPV-Auffrischimpfung profitieren – Daten aus klinischen Studien, die den klinischen Nutzen einer Auffrischimpfung für diese Personengruppen nachweisen, liegen jedoch aktuell nicht vor. Eine Stellungnahme des RKI hierzu wird für Anfang 2020 erwartet („Impfen bei hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten, solider Organtransplantation, Stammzelltransplantation und Asplenie“).¹⁸³

3.6 Austauschbarkeit der Impfstoffe

Laws, Bickel, Doubek, Gross, Hillemanns, Knuf, Köllges, Pfister, Schlaeger, Tiewis

Leitlinienfrage: Kann eine mit einem HPV-Impfstoff begonnene Impfserie mit einem anderen HPV-Impfstoff komplettiert werden?

Empfehlung 07: Konsensbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> 0 <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Die Fortführung einer mit dem 4-valenten HPV-Impfstoff begonnenen Impfserie mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff kann erwogen werden.

Wie bei anderen Impfungen auch, sollte prinzipiell eine begonnene HPV-Impfserie mit dem gleichen HPV-Impfstoff abgeschlossen werden. Es liegen nur wenige Daten aus klinischen Studien zur Austauschbarkeit der Impfstoffe vor. In einer randomisierten Studie, in der die Immunogenität nach voller Impfserie mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff im Vergleich zu einer gemischten Impfserie (eine Impfung mit dem 2-valenten und eine Impfung mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff) untersucht wurde, zeigte, dass in beiden Studiengruppen nach der Intervention protektive Antikörpertiter gegen die neun im 9-valenten Impfstoff enthaltenen HPV-Typen vorlagen (in der Gruppe mit der gemischten HPV-Impfung waren die AK-Titer gegen HPV 16 und 18 höher; in der Gruppe mit der vollen 9-valenten HPV-Impfserie waren die AK-Titer gegen die anderen sieben HPV-Typen höher).¹⁸⁴ Unabhängig von der Wahl des HPV-Impfstoffs werden die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe mindestens die HPV-Typen 16 und 18 beinhalten und, wenngleich keine Daten zu klinischen Endpunkten aus Studien hierzu vorliegen, lässt sich vermuten, dass eine vollständige Impfserie, die mit unterschiedlichen Impfstoffen durchgeführt wurde, denselben Schutz vor Infektionen mit HPV 16 und 18 bietet wie eine vollständige Impfserie, die mit ein und demselben Impfstoff durchgeführt wurde. Diese Vermutung wird gestützt durch Daten aus klinischen Studien, die nahelegen, dass eine einzige Impfung bereits einen mit einer vollen Impfserie vergleichbaren Schutz vor Infektionen mit HPV 16 und 18 bieten könnte.¹⁸⁵

3.7 Zusätzliche Impfung nach bereits erfolgter Impfung

Laws, Bickel, Doubek, Gross, Hillemanns, Knuf, Köllges, Pfister, Schlaeger, Tiews

Leitlinienfrage: Kann eine volle Impfserie mit dem 9-valenten Impfstoff durchgeführt werden, wenn eine komplette Impfserie mit dem 2- oder 4-valenten HPV-Impfstoff bereits erfolgt ist?

Empfehlung 08: Konsensbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> 0	Bei Personen, die bereits eine komplette Impfserie mit dem 2- oder 4-valenten HPV-Impfstoff erhalten haben, kann eine Impfung mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff erwogen werden , um dadurch einen Schutz gegenüber zusätzlichen HPV-Typen zu bewirken.
<u>Zustimmung:</u>	
Mehrheitliche Zustimmung	

Wurde eine vollständige HPV-Impfserie bereits durchgeführt, ist eine erneute HPV-Impfung zum Erhalt des Schutzes gegen die im verwendeten Impfstoff abgedeckten HPV-Typen nicht erforderlich (siehe Empfehlung #06). In dieser Situation eine weitere HPV-Impfung durchzuführen ist nur dann relevant, wenn angestrebt wird, einen Schutz gegenüber den zusätzlichen im 9-valenten Impfstoff enthaltenen HPV-Typen zu bewirken. In einer randomisierten Studie erhielten Frauen im Alter von 12 bis 26 Jahren, die zuvor bereits die 4-valente HPV-Impfung erhalten hatten, drei Dosen des 9-valenten HPV-Impfstoffs oder Placebo. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen den Studiengruppen bei zugleich protektiven AK-Titern gegen die zusätzlichen fünf HPV-Typen in der Verumgruppe.¹⁸⁶ Es liegen jedoch keine Daten zu klinischen Endpunkten vor, die belegen, dass die zusätzliche Impfung mit dem 9-valenten Impfstoff für die betreffenden Patienten Vorteile mit sich bringt. Zu berücksichtigen ist, dass einerseits durch die 2- oder 4-valente HPV-Impfung bereits eine gewisse Kreuzprotektion gegen andere HPV-Typen (z.B. HPV Typ 31, 33, 35, 45, 52) induziert wird,^{187, 188} und dass bei Impfung zu einem späteren Zeitpunkt (nach Aufnahme der Sexualität) eine verminderte Effektivität zu erwarten ist. Daher bleibt die Entscheidung, Personen, die bereits eine komplette Impfserie mit dem 2- oder 4-valenten HPV-Impfstoff erhalten haben, mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff zu impfen, um dadurch einen Schutz gegenüber zusätzlichen HPV-Typen zu bewirken, eine von Fall zu Fall zu treffende Entscheidung. Für die obenstehende Empfehlung wurde nur eine mehrheitliche Zustimmung innerhalb der Leitliniengruppe erreicht, da die oben genannte verfügbare Evidenz sich nur auf die Ergänzung einer kompletten mit dem 4-valenten Impfstoff durchgeführten Impfserie und nicht auf die Ergänzung einer kompletten Impfserie mit dem 2-valenten Impfstoff bezieht. Die Empfehlung in der obenstehenden Form erreichte jedoch die höchste Zustimmung innerhalb der Leitlinienkommission.

4 Sekundärprävention

4.1 Impfung bei bestehenden HPV-assoziierten Läsionen

Ikenberg, Bickel, Brockmeyer, Gallwas, Giesecking, Jongen, Kaufmann, Klußmann, von Knebel Doeberitz, Petry, Schlaeger, Schneider, Tiewes

Leitlinienfrage: Sollen HPV-impfnaive Personen mit HPV-assoziierten anogenitalen oder oropharyngealen Läsionen eine HPV-Impfung erhalten?

Empfehlungen 09-10: Konsensbasierte Empfehlungen	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↓ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Eine HPV-Impfung mit dem Ziel eines therapeutischen Nutzens im Rahmen der Behandlung bestehender HPV-assoziiierter Läsionen sollte nicht durchgeführt werden.
<u>Empfehlungsgrad:</u> 0 <u>Zustimmung:</u> Konsens	Bei HPV-impfnaiven Frauen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) kann eine HPV-Impfung vor oder nach der Behandlung der CIN mit dem Ziel einer Reduktion der Wiedererkrankungsrate erwogen werden .

Eine therapeutische Wirksamkeit der aktuell zugelassenen HPV-Impfstoffe konnte in randomisierten kontrollierten Studien mit immunkompetenten sowie mit HIV-positiven Teilnehmern bisher nicht belegt werden, weder gegen die Persistenz von HPV noch zur Elimination bestehender benignen und prä-maligner Neoplasien.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Da die prophylaktischen HPV-Impfstoffe vermutlich nur die initialen Infektionsschritte verhindern, lassen sich auch aufgrund theoretischer Überlegungen Effekte einer HPV-Impfung auf den klinischen Verlauf bei bereits vorliegenden HPV-assoziierten Läsionen nicht erwarten.¹³¹ In den aktuellen Fachinformationen zum bivalenten (Cervarix®) bzw. zum nonavalenten Impfstoff (Gardasil®9) wird jeweils explizit darauf hingewiesen, dass der Impfstoff nur prophylaktisch anzuwenden ist und keinen Effekt auf aktive HPV-Infektionen oder bereits bestehende Erkrankungen hat.^{133, 134}

Während eine therapeutische Wirksamkeit der HPV-Impfung nicht zu erwarten ist, deuten jedoch die Ergebnisse einzelner Studien darauf hin, dass die HPV-Impfung einen Schutz vor Reinfektion und daraus resultierender Wiedererkrankung nach erfolgreicher Therapie bestehender HPV-assoziiierter Läsionen bieten kann. Die Studienergebnisse zu dieser Fragestellung sind jedoch heterogen und Studien, die eine sekundärprophylaktische Wirksamkeit der Impfung nahelegen, in der Mehrzahl durch ein retrospektives Studiendesign und eine relativ geringe Studiengröße charakterisiert.

Die erste Publikation hierzu umfasste mit 587 bzw. 229 geimpften Patientinnen mit zervikalen bzw. vulvären Läsionen die bisher größte Fallzahl.¹⁹² Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse einer Subgruppe von Patientinnen aus zwei randomisierten Studien zur Wirksamkeit des quadrivalenten HPV-Impfstoffs, bei denen nach Erhalt der ersten Dosis des Impfstoffs die Diagnose einer zervikalen, vulvären oder vaginalen HPV-assoziierten Läsion gestellt und eine entsprechende Behandlung durchgeführt wurde. Sowohl bezüglich zervikaler als auch vulvärer und vaginaler Läsionen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt der HPV-Impfung auf die Inzidenz von neu auftretenden Läsionen

nach der Behandlung: In der Gruppe geimpfter Frauen traten 65% weniger CIN 2+ und 35% weniger vulväre und vaginale Dysplasien bzw. Genitalwarzen auf als in der Gruppe ungeimpfter Frauen. Eine vergleichbare retrospektive Auswertung einer Subpopulation einer randomisiert kontrollierten Studie zur 2-valenten HPV-Impfung erbrachte für die geimpften Frauen im Vergleich zu den ungeimpften Frauen eine Reduktion der Inzidenz von CIN 2+ nach Durchführung des chirurgischen Eingriffs von 88%.¹⁹³

An den genannten Daten ist bemerkenswert, dass der Effekt beobachtet wurde, obwohl die Impfung vor der chirurgischen Therapie appliziert wurde. Das könnte in der Routine von Vorteil sein, weil so auch das Angehen frischer Infektionen bzw. Autoinokulationen von HPV aus vaginalen oder vulvären Läsionen in die im Wundbett zutage liegenden basalen Keratinozyten vermieden werden könnten. Andererseits zeigten sich in zwei nicht-randomisierten, klinisch kontrollierten Studien, in denen der Effekt einer post-interventionellen Vakzinierung untersucht wurde, ebenfalls reduzierte Rezidivraten in der geimpften Gruppe im Vergleich zu den ungeimpften Frauen.^{194, 195} Das gleiche Ergebnis erbrachte eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Frauen bei Rezidiv- und HPV-Freiheit drei Monate nach Behandlung einer HPV-assoziierten Erkrankung entweder gegen HPV geimpft wurden oder ausschließlich Verlaufskontrollen erhielten.¹⁹⁶ Die Ergebnisse der letztgenannten Studie sind in ihrer klinischen Signifikanz jedoch dadurch eingeschränkt, dass der untersuchte Endpunkt sämtliche HPV-assoziierte genitale Auffälligkeiten inklusive intraepithelialer Läsionen geringen Grades (LSIL) waren.

Bei Männern mit anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen sind die Ergebnisse der wenigen Studien heterogener, auch bedingt durch die Heterogenität der untersuchten Studienpopulationen (teils HIV-positive Teilnehmer). Eine retrospektiv vergleichende Kohortenstudie zeigte nach Impfung von 26-jährigen oder älteren Männern, die Sex mit Männern haben, und die mindestens 12 Monate vor Impfung keine manifesten HPV-Läsionen aufwiesen, nach Impfung eine Reduktion des Neuauftretens analer Kondylome.¹⁹⁷ Dagegen erbrachte eine randomisiert kontrollierte Studie für die Impfung von Männern mit Genitalwarzen zusätzlich zur lokalen Behandlung keinen Vorteil hinsichtlich der Rezidivrate.¹⁸⁹ In einer randomisierten prospektiven Studie an HIV-positiven Patienten mit persistierenden HPV-Infektionen hatte die ergänzende therapeutische Gabe der quadrivalenten präventiven HPV-Vakzine keinen zusätzlichen Effekt auf die persistierende anale HPV-Infektion oder auf höhergradige anale intraepitheliale Neoplasien.¹⁵⁸ Auch in kleineren Fallserien zeigte sich keine Evidenz für einen Effekt der HPV-Impfung auf die posttherapeutische Rezidivrate anogenitaler Kondylome.¹⁹⁸

Aufgrund der heterogenen Studienlage kann eine eindeutige Empfehlung für die HPV-Impfung vor oder nach Behandlung HPV-assoziiierter Läsionen mit dem Ziel einer Reduktion der Reinfektions- bzw. Wiedererkrankungsrate nicht ausgesprochen werden. Während die adjuvante HPV-Impfung bei Frauen nach Behandlung zervikaler, vulvärer und vaginaler HPV-assoziiierter Läsionen in verschiedenen Studien eine statistisch signifikante Reduktion der Rezidivrate erbrachte, zeigte sich vor allem für Männer mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen in randomisierten Studien kein signifikanter Effekt der Impfung. Hier gilt jedoch einschränkend, dass es sich zum Teil um Studien mit HIV-positiven Männern handelte. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass frühe Neuerkrankungen in Folge von neuen Infektionen durch die Impfung möglicherweise vermieden werden können. Wie im obenstehenden Abschnitt bereits festgestellt, zeigt die Impfung keine Wirksamkeit gegen Rezidive, welche durch Persistenz des gleichen HPV-Typs induziert werden oder gegen persistierende Erkrankungen. Daher ist aus Sicht der Leitliniengruppe eine Entscheidung von Fall zu Fall zu treffen. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass

die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen und Patienten oftmals erheblich eingeschränkt ist, und die HPV-Impfung in einer solchen Situation psychologisch entlastend wirken kann.

4.2 Screening

Neis, Petry, Doubek, Ikenberg, Schlaeger, Tiewis

Leitlinienfrage: Soll das Zervixkarzinom-Screening für regulär HPV-geimpfte Frauen (d.h. vor dem ersten Sexualkontakt) hinsichtlich des Alters und der Intervalle nach den bisherigen Screening-Empfehlungen erfolgen?

Während die zeitgerechte, d.h. vor dem ersten Sexualkontakt durchgeführte HPV-Impfung Infektionen mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen und die durch diese ausgelösten initialen Schritte der Zervixkarzinomentstehung effektiv unterbindet (primäre Prävention), unterbrechen Vorsorgeprogramme die Karzinogenese durch die Entdeckung und Behandlung von Krebsvorstufen (sekundäre Prävention). 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 sah für die Früherkennung des Zervixkarzinoms eine jährliche Untersuchung ab dem 21. Lebensjahr vor. Bis 2019 basierte die Früherkennung auf der alleinigen Entnahme eines Abstrichs von der Ekto- und Endozervix für die Exfoliativzytologie, der nach Papanicolaou gefärbt und auf das Vorliegen von dysplastischen Zellen untersucht wurde (Pap-Abstrich). Die Teilnehmerate an dieser jährlichen Vorsorgeuntersuchung war altersabhängig, mit abnehmender Häufigkeit der Inanspruchnahme mit zunehmendem Alter: In den Jahren 2002 bis 2004 nahmen 81,1% der 25-29jährigen und 61,7% der Frauen zwischen dem 60. bis 64. Lj. mindestens einmal am Zervixkarzinomscreening teil.¹⁹⁹ Die Effektivität des Zervixkarzinomscreenings in Hinblick auf eine Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms und zum Teil auch in Hinblick auf die Mortalität konnte in randomisierten und nicht-randomisierten Studien nachgewiesen werden.^{200,}
²⁰¹

Im Rahmen der im Oktober 2018 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beschlossenen Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL)^{60, 176} ergeben sich für das Zervixkarzinomscreening Neuerungen: Ab 2020 werden alle anspruchsberechtigten Frauen alle 5 Jahre zur Teilnahme am Zervixkarzinomscreening eingeladen. Für Frauen im Alter von 20 bis 34 Jahren soll auch weiterhin jährlich eine reine zytologische Diagnostik erfolgen. Frauen ab dem Alter von 35 Jahren wird in dreijährigen Intervallen eine Ko-Testung aus Zytologie und HPV-Test angeboten. Der GBA-Beschluss regelt zudem ein qualitätsgesichertes Screening mit festgelegten Patientinnenpfaden abhängig vom Befund des Screenings. Das in der Richtlinie definierte Angebot des Zervixkarzinomscreenings differenziert nicht zwischen HPV-geimpften und nicht-geimpften Vorsorgeteilnehmerinnen.

Zur Prävention des Zervixkarzinoms stehen somit zwei wirksame Instrumente zur Verfügung: die primäre Prävention durch HPV-Impfung und die sekundäre Prävention durch Früherkennung der nichtinvasiven Vorläuferläsionen (zervikale intraepitheliale Neoplasien). Die Wirksamkeit und Kosteneffektivität der Prävention des Zervixkarzinoms wird davon abhängen, dass es mittelfristig gelingt, ein integriertes Konzept für das Zusammenspiel beider Ansätze zu entwickeln.²⁰²⁻²⁰⁵

Empfehlung 11: Konsensbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad: ↑	Das Zervixkarzinomscreening sollte , entsprechend den Empfehlungen der S3 Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms ¹⁷⁷ und den Vorgaben der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme, ^{60, 176} unabhängig vom HPV-Impfstatus angeboten werden.
Zustimmung:	
Starker Konsens	

Inzwischen liegen mehrere Publikationen aus Australien und Schottland vor, die die Effekte der breiten Implementierung der HPV-Impfung auf Populationsebene aufzeigen. So konnten Kavanagh et al.¹⁸⁷ bei einem Vergleich einer HPV-geimpften und einer nicht geimpften Kohorte bei Eintritt in das Screening im Alter von 20-21 Jahren eine Reduktion von HPV16 und 18 von 30,0% auf 4,5% zeigen. Gleichzeitig wurde eine Herdenimmunität auch bei nicht geimpften Frauen unter 25 Jahren beobachtet.^{187, 206} Analoge Daten liegen auch aus Australien vor.^{207, 208} In zwei Modellierungen bislang vorliegender Daten wird bei einer angenommenen Impfquote für Mädchen und Jungen von 80% und einem primären HPV-Screening im 5jährigen Intervall eine stetig sinkende Inzidenz invasiver Karzinome berechnet. Mit zunehmendem Anteil geimpfter Frauen vom jungen über das mittlere Alter bis in die Postmenopause nimmt die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinom kontinuierlich ab. Im Jahre 2066 soll sie dann nur noch bei 1/100.000 liegen. Die Bedeutung des Screenings tritt im Verlauf der Jahre zunehmend gegenüber dem Einfluss der Impfung zurück.^{209, 210}

Allerdings lassen sich die Verhältnisse in Schottland und insbesondere in Australien nicht mit denen in Deutschland vergleichen. In Australien werden bereits seit 2007 sowohl Mädchen als auch Jungen konsequent geimpft, wobei die Abdeckung in dieser Altersklasse bei über 80 % liegt.²⁰⁹ In Deutschland lag der Anteil vollständig gegen HPV-geimpfter 15-Jähriger Mädchen im Jahr 2015 im Bundesdurchschnitt bei lediglich 31,3%, wobei erhebliche regionale Unterschiede in der Aufnahme der HPV-Impfung mit einem Gefälle zwischen Nordostdeutschland und Süddeutschland bestehen.^{54, 211} Bei über der Hälfte der jungen Frauen besteht somit kein Impfschutz.

Die Strategie des Vorsorgeprogramms besteht darin, durch Screeningbefunde (Zytologie und/oder HPV-Testung) das individuelle Risiko der Teilnehmerinnen für die Erkrankung an CIN3 oder Zervixkarzinomen (CIN3+) zu bestimmen. Für nicht geimpfte Frauen mit unauffälliger Zytologie und negativem HPV-Test ist die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung an CIN 3+ mit 0,005% so gering, dass keinerlei Maßnahmen erforderlich sind – umgekehrt ist das Risiko für eine CIN 3+ bei auffälligen zytologischen Befunden und positivem HPV-Test mit 38% so hoch, dass eine Abklärung durch Kolposkopie erforderlich wird.²¹² Der positive und der negative prädiktive Wert von Testverfahren hängen jedoch in erheblichem Maße von der Prävalenz in der zu untersuchenden Population ab, und die bisherigen Risikokalkulationen basieren auf Untersuchungen von nicht geimpften Vorsorgeteilnehmerinnen. Sollten geimpfte Frauen, gleich welcher Altersgruppe, auffällige Befunde im Rahmen des Screenings aufweisen, müssen diese immer sehr differenziert interpretiert werden. Möglichkeiten hierzu bietet die nochmalige genaue Anamnese zum Impfstatus, idealerweise auch der Einblick in den Impfpass, eine detaillierte Genotypisierung sowie der Einsatz von Biomarkern. Lassen andererseits das Reviews des zytologischen Befundes und/oder die Kolposkopie keine Zweifel an der Diagnose einer höhergradigen Dysplasie, so muss diese entsprechend den geltenden Vorsorgerichtlinien abgeklärt und ggf. behandelt werden.

Um in Deutschland die Auswirkungen der neuen Screeningstrategie zu überwachen, wird der G-BA das Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) voraussichtlich im ersten Quartal 2020 beauftragen, das Screeningprogramm systematisch zu monitorieren und hinsichtlich verschiedener Aspekte zu evaluieren.^{213, 214} Hiermit wird es möglich, differenzierte Aussagen zum Screening in Deutschland zu treffen und die Krebsvorsorge gezielt zu optimieren. Die Evaluation wird unter anderem Daten zur Rate falsch-positiver Befunde des Zervixkarzinomscreenings bei HPV-geimpften Frauen und einer daraus möglicherweise entstehenden Über- und Fehlversorgung mit entsprechendem psychologischem und somatischem Schadenspotenzial umfassen.²¹⁴ Entscheidend sind insbesondere auch Daten zur negativen und positiven prädiktiven Vorhersagekraft der Screeningbefunde. Diese sind im Gegensatz zur Sensitivität und Spezifität nicht nur abhängig von den eingesetzten Testverfahren, sondern auch von der Prävalenz der abklärungs- bzw. behandlungsbedürftigen zervikalen Neoplasien in der zu screenenden Bevölkerung. Insofern ist eine Stratifizierung der Screeningpopulation nach HPV-Impfstatus im Rahmen der geplanten Evaluation der Screeningstrategie ein wichtiger Faktor zur Beurteilung der Wertigkeit von Befunden des Zervixkarzinomscreenings. Im internationalen Kontext wird ein Zervixkarzinomscreening für optimal geimpfte Frauen bis 25 Jahren, die ein Kollektiv mit geringer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von CIN 3+ und somit einer höheren Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Befunde darstellen, zunehmend in Frage gestellt.^{204, 215, 216} Die Frage, ob für geimpfte Frauen eine spezifische Screeningstrategie empfohlen werden sollte, lässt sich jedoch nicht nur anhand einzelner Parameter beantworten, sondern nur in der Gesamtschau der Ergebnisse der Evaluation, die auch etwa Faktoren wie die Inanspruchnahme des Programms in verschiedenen Populationen umfassen.²¹⁴ Aufgrund der aktuell noch ausstehenden Ergebnisse einer Evaluation im deutschen Kontext, können zum jetzigen Zeitpunkt keine spezifischen Empfehlungen für die Durchführung des Zervixkarzinomscreenings für HPV-geimpfte Frauen ausgesprochen werden. Das Zervixkarzinomscreening sollte entsprechend den Empfehlungen der S3 Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms¹⁷⁷ und den Vorgaben der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme,^{60, 176} unabhängig vom HPV-Status angeboten werden.

5 Besondere Personengruppen

Wieland, Werner, Bickel, Brockmeyer, Jongen, Klußmann, Laws

5.1 Immunkompromittierte Personen

Leitlinienfrage: Soll im zeitlichen Umfeld einer immunsuppressiven Therapie oder einer immunkompromittierenden Grunderkrankung gegen HPV geimpft werden?

Empfehlungen 12-14: Konsensbasierte Empfehlungen	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Noch nicht HPV-geimpfte immunsupprimierte oder immunkompromittierte Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis 17 Jahren sollen gegen HPV geimpft werden.

<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Noch nicht HPV-geimpfte immunsupprimierte oder immunkompromittierte Personen im Alter von 18 Jahren oder älter sollten gegen HPV geimpft werden, insbesondere bis zum Alter von 26 Jahren.
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Die HPV-Impfung sollte bei immunsupprimierten oder immunkompromittierten Personen in allen Altersgruppen nach den Impfschemata mit drei Dosen erfolgen.

Immunsupprimierte Personen wie Organtransplantierte oder Patienten mit systemischen Erkrankungen, die mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt werden, wie z.B. systemischer Lupus erythematodes (SLE) oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) haben, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, ein erhöhtes Risiko für HPV-bedingte Erkrankungen.^{71, 217-226} Auch nach onkologischen Erkrankungen und entsprechender (Chemo-)Therapie kann ein erhöhtes Risiko für HPV-assoziierte Läsionen bestehen.^{227, 228}

Da es sich bei den prophylaktischen HPV-Impfstoffen um Totimpfstoffe handelt, stellt eine Immunsuppression per se keine Kontraindikation für die Impfung dar.

Sowohl für den nonavalenten als auch den bivalenten Impfstoff liegen gemäß den aktuellen Fachinformationen keine Daten für Patienten mit eingeschränkter Immunantwort, wie Patienten die eine immunsuppressive Behandlung erhalten, vor. In den Fachinformationen beider Impfstoffe wird darauf hingewiesen, dass Personen, deren Immunantwort aufgrund einer Therapie mit stark wirksamen Immunsuppressiva, eines genetischen Defekts, einer HIV-Infektion oder einer anderen Ursache eingeschränkt ist, möglicherweise keine Immunantwort auf den Impfstoff entwickeln.^{133, 134}

Für den quadrivalenten Impfstoff liegen kleinere Studien zur Immunogenität und Sicherheit für iatrogen immunsupprimierten Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (9–26 Jahre, 3-Dosen-Schema²²⁹), für Organtransplantierte²³⁰⁻²³² und für Patientinnen mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) vor.²³³⁻²³⁷

Bei Patientinnen mit SLE ist der quadrivalente Impfstoff (3-Dosen-Schema) immunogen (Serokonversionsraten 76 - 100%), gut verträglich, sicher, und führte nicht zu einer Erhöhung der Krankheitsaktivität. Allerdings war die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen jeweils gering (Fallkontroll-Studie mit 50 Patientinnen und 50 gesunden Kontrollen von 18 – 35 Jahren;²³⁶ offene, prospektive Studie mit 27 Patientinnen von 12–26 Jahren;²³⁵ Phase I Studie mit 34 Frauen von 19–50 Jahren mit mildem bis mäßigem SLE.²³³ In einer Studie zur Langzeit-Immunität nach quadrivalenter Impfung (3 Dosen) bei Frauen mit SLE (18–35 Jahre) hatten die meisten Patientinnen fünf Jahre nach Impfung noch Antikörper gegen die vier Impfstoff-Typen (84–94% für die vier verschiedenen HPV-Typen), allerdings waren die Antikörper-Titer signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollen. 21% der Patientinnen hatten eine Sero-Reversion für mindestens einen der Impfstoff-Typen, wobei dies insbesondere Frauen mit höheren kumulativen Dosen immunsuppressiver Medikamente betraf.²³⁷

Populations-basierte Studien haben gezeigt, dass die quadrivalente Impfung bei Mädchen und Frauen mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen nicht mit einer erhöhten Inzidenz von neuen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist.^{238, 239}

Für den bivalenten Impfstoff liegen drei Studien für Mädchen/junge Frauen mit Autoimmun-/rheumatischen Erkrankungen mit jeweils geringen Fallzahlen vor. Es handelt sich um eine prospektive kontrollierte Beobachtungsstudie mit 68 Mädchen mit juveniler idiopathischer Arthritis und 55 gesunden Mädchen zwischen 12 und 18 Jahren, um eine Studie mit 21 Patientinnen mit juveniler idiopathischer Arthritis (12–25 Jahre) und 21 gesunden Kontrollen, sowie um eine Studie mit sechs Patientinnen mit SLE und sechs Patientinnen mit juveniler Dermatomyositis und 49 gesunden Kontrollen im Alter von 13–17 Jahren. Die drei Studien zeigen die Sicherheit und Immunogenität des bivalenten Impfstoffes (3 Dosen) in den untersuchten Patientengruppen, wobei jedoch niedrigere Impftiter als bei gesunden Kontrollen gefunden wurden.²⁴⁰⁻²⁴²

In einem systematischen Review zur Immunogenität und Sicherheit der HPV-Impfung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurden der bi- und der quadrivalente Impfstoff als effektiv und sicher für diese Patienten eingeschätzt, mit der Einschränkung, dass nur wenige Studien mit geringen Patientenzahlen vorlagen.²⁴³

In den aktuellen Empfehlungen der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) wird die HPV-Impfung für Kinder und Erwachsene mit autoimmun-bedingten inflammatorischen rheumatischen Erkrankungen wegen der oben genannten Daten zur Immunogenität und Sicherheit und trotz noch fehlender Daten zur Krankheitsverhütung in dieser Patientengruppe insbesondere für Patientinnen mit SLE empfohlen.^{238, 244, 245}

Mehrere nationale Leitlinien und die WHO empfehlen die HPV-Impfung von Organtransplantierten, meistens im Alter von 9 bis 26 Jahren.^{218, 225, 246, 247} Studien zur klinischen Effektivität der HPV-Impfung bei Organtransplantierten liegen allerdings nicht vor, sondern nur kleine unkontrollierte Studien zur Sicherheit und Immunogenität des quadrivalenten Impfstoffs (3-Dosen-Schema) mit jeweils unter 50 Teilnehmern im Alter von 11–35 Jahren.^{218, 230-232} Zwei dieser Studien finden bei Organtransplantierten geringere Seropositivitätsraten und niedrigere Antikörper-Titer gegen die HPV-Impfstoff-Typen als bei Gesunden, wobei die klinische Bedeutung dieser Befunde unklar ist.^{218, 230, 231, 246}

In den USA ist die HPV-Impfung auch jenseits von 17 Jahren empfohlen, und zwar für alle Erwachsenen bis 26 Jahre bzw. von 27 bis 45 Jahren nach individueller Abwägung (shared clinical decision making). In den US-Impfempfehlungen wird darauf hingewiesen, dass die Effektivität der Impfung hoch ist, wenn man den vom Impfstoff abgedeckten HPV-Typen vor der Impfung noch nicht exponiert war und niedrig, wenn man bereits multiple Sexualpartner hatte. Für nicht-HIV-infizierte immunkompromittierte Patienten wird in den USA die HPV-Impfung mit 3 Dosen bis zu einem Alter von 26 Jahren empfohlen und auf die möglicherweise erniedrigte Effektivität der Impfung bei immunkompromittierten Personen hingewiesen.^{248, 249}

In den Anwendungshinweisen zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen „Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie“ wird die prophylaktische HPV-Impfung für diese Patientengruppen wegen des häufigeren Auftretens von HPV-Infektionen gemäß den STIKO-Empfehlungen für Kinder und Jugendliche empfoh-

len, wobei für alle Altersgruppen ein 3-Dosen-Impfschema nahegelegt wird. Es wird darauf hingewiesen, dass möglichst frühzeitig, vor dem ersten Sexualkontakt geimpft werden soll, dass aber auch Immunsupprimierte, die älter als 17 Jahre sind möglicherweise von einer HPV-Impfung profitieren können.²⁵⁰

Da in HPV-assoziierten Läsionen von Immunsupprimierten häufig HPV-Typen gefunden werden, die nicht von den Impfstoffen abgedeckt sind, und da Immunsupprimierte eine im Vergleich zu Gesunden reduzierte Immunantwort nach der HPV-Impfung entwickeln können, sind intensiviertere Screening-Programme zur frühzeitigen Erkennung von anogenitalen Dysplasien und Karzinomen in dieser Patientengruppe wichtig.^{32, 218, 225}

5.2 HIV-positive Personen

Leitlinienfrage: Sollen HPV-impfnaive Personen mit HIV-Infektion gegen HPV geimpft werden und wenn ja, wann?

Empfehlungen 15-18: Konsensbasierte Empfehlungen	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Noch nicht HPV-geimpfte HIV-positive Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis 17 Jahren sollen gegen HPV geimpft werden.
<u>Empfehlungsgrad:</u> 0 <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Bei noch nicht HPV-geimpften HIV-positiven Erwachsenen im Alter von 18 bis 26 Jahren kann die Durchführung der HPV-Impfung nach individueller Prüfung der Impfindikation unter Berücksichtigung der Sexualanamnese erwogen werden .
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↓↓ <u>Zustimmung:</u> Konsens	Noch nicht HPV-geimpfte HIV-positive Personen im Alter von 27 Jahren oder älter, die eine Sexualanamnese mit multiplen Partnern aufweisen, sollen nicht gegen HPV geimpft werden.
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Die HPV-Impfung sollte bei HIV-positiven Personen in allen Altersgruppen nach den Impfschemata mit drei Dosen erfolgen.

Anogenitale HPV-Infektionen sind bei HIV-positiven Frauen und Männern sehr weit verbreitet.^{251, 252} Anale HPV-Infektionen finden sich bei über 90% HIV-positiver Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), wobei Infektionen mit HR-HPV-Typen bei 70 bis 80% und Infektionen mit multiplen HPV-Typen bei über 70% vorliegen.^{251, 253, 254} Auch bei HIV-positiven Frauen sind sowohl zervikale als auch anale HPV-Infektionen sehr häufig, wobei Letztere öfter zu finden sind als Erste (anal 90%, zervikal 83%, HR-HPV anal 85%, zervikal 70%).²⁵⁵ In einer kürzlich publizierten Metaanalyse lag die anale HPV-Prävalenz bei HIV-positiven Frauen und Männern bei 59% bzw. 76%. HPV16 war jeweils der häufigste HR-HPV-Typ, jedoch war die Prädominanz von HPV16 nicht so ausgeprägt wie bei HIV-negativen Individuen und

andere HR-HPV-Typen traten dafür häufiger hervor.⁸⁷ Bei HIV-positiven Personen liegen oft persistierende HPV-Infektionen vor.²⁵⁶ Demgemäß haben HIV-positive Personen, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, ein zum Teil deutlich erhöhtes Risiko für HPV-bedingte Kondylome, Dysplasien und Karzinome.^{71, 223, 252, 254, 257-262} Die Analkarzinom-Inzidenzraten von HIV-positiven MSM liegen bis zu 100-fach über denen der Allgemeinbevölkerung und erreichen Werte von 60 bis 100 pro 100.000 Personenjahre.^{261, 262}

Alle zugelassenen HPV-Impfstoffe können bei HIV-positiven Personen angewandt werden.²⁶³ Es liegen etliche Studien vor, die zeigen, dass die HPV-Impfung auch bei HIV-positiven Kindern, Frauen und Männern sicher und immunogen ist und keinen Einfluss auf die CD4-Zellzahl oder die HIV-1 RNA-Last im Plasma hat.²⁶⁴⁻²⁶⁶ HIV-positive Personen mit schlechtem Immunstatus (CD4-Zellen < 200/µl, hohe HIV-1 Viruslast) hatten niedrigere Serokonversionsraten oder niedrigere Impftiter als solche mit besserem Immunstatus.^{265, 267, 268} HIV-positive Kinder hatten 30-50% niedrigere Impftiter als HIV-negative Kinder, die im weiteren Verlauf auch schneller abfielen als bei HIV-negativen, aber mit einer vierten Impfdosis geboostert werden konnten.^{264, 269, 270} Bei perinatal HIV-infizierten Jugendlichen fanden sich nach quadrivalenter HPV-Impfung niedrigere Serokonversionsraten für HPV6, 11, 16 und 18 und niedrigere Impftiter als bei HIV-negativen Jugendlichen, die perinatal HIV-exponiert, aber uninfiziert geblieben waren. Die höheren Impftiter waren mit jüngerem Alter, niedriger HIV-1 Viruslast und höheren CD4-Zellzahlen assoziiert. Die Inzidenzrate für abnormale Zytologie-Befunde war bei den perinatal HIV-infizierten Jugendlichen höher als bei den perinatal exponierten, aber HIV-negativ gebliebenen Jugendlichen (15,0 vs. 2,9 pro 100 Personenjahre); dies zeigt eine reduzierte klinische Wirksamkeit der quadrivalenten HPV-Impfung bei HIV-positiven, sexuell aktiven Jugendlichen.²⁷¹ In einer nicht-kontrollierten, monozentrischen Kohorten Studie mit HIV-positiven und HIV-negativen MSM, die eine vorher behandelte hochgradig anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) hatten, wurden bei HPV-geimpften Männer seltener Rezidive der hochgradigen AIN festgestellt als bei Nicht-Geimpften.²⁷²

Die meisten Studien bei HIV-positiven Personen wurden mit dem quadrivalenten Impfstoff durchgeführt, es liegen aber auch Studien für den bivalenten Impfstoff vor.¹²⁷ Für den nonavalenten Impfstoff liegen noch keine Daten bei HIV-positiven Personen vor.¹³⁴

Die HPV-Impfung ist eine rein prophylaktische Impfung. Bei bereits vorliegenden HPV-Infektionen bzw. HPV-bedingten Läsionen wurden in kontrollierten Studien bisher keine therapeutischen Effekte der HPV-Impfung gezeigt.^{158, 189, 190, 273} Auch Erkenntnisse zum Wirkmechanismus der HPV-Impfung lassen keinen Effekt bei bereits vorliegenden Läsionen erwarten, da die Impfstoffe vermutlich nur die initialen Infektionsschritte verhindern.¹³¹ In den Fachinformationen zum bivalenten und zum nonavalenten Impfstoff wird darauf hingewiesen, dass der Impfstoff nur prophylaktisch anzuwenden ist und keinen Effekt auf aktive HPV-Infektionen oder bereits bestehende Erkrankungen hat.^{133, 134}

In den USA wird die HPV-Impfung mit 3 Dosen für HIV-positive Patienten bis zum Alter von 26 Jahren unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen.²⁴⁹ Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit der Impfung bei Erwachsenen mit multiplen Sexualpartnern und bei Immunkompromittierten niedrig sein kann, und dass die Impfung nur prophylaktisch im Sinne der Verhinderung neuer Infektionen wirkt.²⁴⁸

Die "American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers 2018" rät von der HPV-Impfung bei Patienten mit analen Dysplasien zur sekundären Prävention von Dysplasien und Karzinomen ab (schwache Empfehlung, die auf hochwertiger Evidenz basiert), ohne Bezug zum HIV-Status zu nehmen.²⁷⁴ Als Begründung für die Empfehlung dient ein systematischer Review mit Metaanalyse, in dem die mangelnde Wirksamkeit der Impfung bei vorliegenden zervikalen Dysplasien gezeigt wurde.²⁷⁵

In den Anwendungshinweisen zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen „Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion“ wird die prophylaktische HPV-Impfung bei HIV-positiven Personen wegen des deutlich erhöhten Analkarzinom-Risikos bei MSM als sinnvoll eingestuft. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass der Impfstoff nicht schützt, wenn vor der Impfung bereits eine Infektion mit den vom Impfstoff abgedeckten HPV-Typen stattgefunden hat, und dass die Schutzwirkung bei schlechtem Immunstatus eingeschränkt sein kann.²⁶³ Bei Personen ab 18 Jahren sollte eine Einzelfallentscheidung getroffen werden und mit der jeweiligen Krankenkasse vorab geklärt werden, ob die Kosten für die Impfung übernommen werden. HIV-infizierte Kinder sollten wie alle Kinder im Alter von 9 bis 14 Jahren geimpft werden und versäumte Impfungen spätestens bis zum Alter von 17 Jahren nachgeholt werden.²⁶³

Die aktuellen Leitlinien der europäischen AIDS Gesellschaft (European AIDS Clinical Society, EACS) empfehlen die HPV-Impfung für HIV-positive Personen zwischen 9 und 40 Jahren mit 3 Dosen des nonavalenten Impfstoffs, weisen aber auch darauf hin, dass bei bereits vorliegender HPV-Infektion die Wirksamkeit der Impfung fraglich ist.²⁷⁶ Im Widerspruch zu letzterer Aussage erwähnt die EACS Leitlinie, dass Frauen, die wegen einer hochgradigen zervikalen Dysplasie behandelt wurden, einen Nutzen von einer kompletten Impfserie im Rahmen der sekundären Prävention haben könnten. Vermutlich wurde in der EACS Leitlinie eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-3 Studie zur Wirksamkeit der HPV-Impfung bei HIV-positiven Patienten ab 27 Jahren noch nicht berücksichtigt.¹⁵⁸ Diese 575 HIV-positive Männer (82%) und Frauen (18%) ab 27 Jahre (medianes Alter 47) umfassende Studie wurde vom „Data and Safety Monitoring Board“ vorzeitig beendet, da der quadrivalente Impfstoff weder neue persistierende anale Infektionen mit den Impfstofftypen verhinderte, noch einen Einfluss auf die anale Zytologie oder auf histologisch bestätigte hochgradige AIN hatte.¹⁵⁸ Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die HPV-Impfung bei HIV-infizierten Patienten ab 27 Jahren keine relevanten Effekte hat. Vorstellbar wäre allenfalls ein Schutz vor Neuinfektion mit den Impfstoff-HPV-Typen an nicht-anogenitalen Lokalisationen wie der Mundhöhle.¹⁵⁸

Für HIV-positive Personen zwischen 18 und 26 Jahren liegen keine kontrollierten randomisierten Studien zur Wirksamkeit der HPV-Impfung vor. Vermutlich ist die HPV-Impfung bei den meisten HIV-positiven Personen dieser Altersgruppe aufgrund der bereits erworbenen multiplen HPV-Infektionen nicht sinnvoll, je nach Sexualanamnese (wenige Sexualpartner) und HIV-Transmissionsweg, kann die Impfung jedoch erwogen werden.

5.3 Personen, die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) einnehmen

Leitlinienfrage: Sollen HPV-impfnaive Personen, die mit der Einnahme einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) beginnen, gegen HPV geimpft werden?

Empfehlungen 19-20: Konsensbasierte Empfehlungen	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	HPV-impfnaive Jugendliche, die mit der Einnahme einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) beginnen, sollen gegen HPV geimpft werden.
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↓ <u>Zustimmung:</u> Konsens	HPV-impfnaive Erwachsene, die mit der Einnahme einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) beginnen, sollten nicht gegen HPV geimpft werden.

Bei jugendlichen, HIV-negativen 16- bis 20-jährigen MSM findet man hohe HPV-Inzidenzraten.²⁷⁷ In einer relativ kleinen (n=61) Querschnittsstudie mit HIV-negativen MSM, die PrEP benutzen, wurden anale HPV-Infektionen in allen Altersgruppen bei über 85% der Männer gefunden (74% mit multiplen HPV-Typen), bei jüngeren MSM zwischen 19 und 29 Jahren sogar in 95%.²⁷⁸ Eine weitere kürzlich publizierte Studie zu HIV-negativen MSM zeigte, dass PrEP-Benutzer ein ähnlich hohes Risiko für HPV-Infektionen (anal 92%, HR-HPV 84%; Penis 32%, HR-HPV 25%; oral 12%, HR-HPV 10%) haben wie HIV-positive MSM. Multiple HPV-Infektionen waren bei den PrEP-Benutzern häufig und HPV-Typen, die im nonavalenten Impfstoff enthalten sind wurden in 77% (anal), 22% (Penis) und 6% (oral) der Proben gefunden. Nur 32% der Männer hatten einen unauffälligen analen Zytologiebefund.²⁷⁹

Wie oben bereits erläutert (siehe Hintergrundtext zu den Schlüsselfragen 11 und 12), ist die HPV-Impfung bei bereits erfolgter bzw. vorliegender Infektion mit den Impfstoff-Typen nicht mehr sinnvoll, da die Impfung gemäß den Angaben in den Fachinformationen der Impfstoffhersteller „keinen Effekt auf aktive HPV-Infektionen oder bereits bestehende klinische Erkrankungen hat“ und „nicht vor Läsionen schützt, die durch HPV-Typen verursacht werden, gegen die der Impfstoff gerichtet ist, wenn die zu impfende Person zum Zeitpunkt der Impfung bereits mit diesem HPV-Typ infiziert ist“ (Zitate aus den Fachinformationen von Gardasil 9 und Cervarix, April 2019).^{133, 134} Die fehlende Wirksamkeit der HPV-Impfung bei bereits vorliegender Infektion mit den Impfstoff-Typen wurde in mehreren kontrollierten Studien bei Frauen und Männern gezeigt.^{158, 190, 273, 275}

Angesichts der hohen anogenitalen HPV-Prävalenz bei PrEP-Benutzern ist die prophylaktische HPV-Impfung in dieser Personengruppe strittig, auch wenn die Impfung von MSM aufgrund der Ergebnisse von Modellrechnungen nahegelegt wurde.^{280, 281}

Der hohen anogenitalen HPV-Prävalenz bei erwachsenen PrEP-Nutzern als Argument gegen die Durchführung der Impfung in dieser Personengruppe stehen die relativ hohe HPV-assoziierte Krankheitslast und Inzidenz neuer HPV-Infektionen als Argumente für die Durchführung der Impfung in dieser Personengruppe gegenüber: In der o.g. Studie von Cotte et al.²⁷⁹ betrug die Inzidenz von HR-HPV-Infektionen während der Einnahme der PrEP 72,3 pro 1000 Personen-Monaten. Während in analen PCR-Abstrichen die Prävalenz eines in der nonavalenten HPV-Impfung enthaltenen HR-HPV-Typen 64% betrug, wiesen nur 24% der PrEP-Nutzer eine Prävalenz von mehr als einem in der nonavalenten HPV-Impfung enthaltenen HR-HPV-Typen auf. Diese Daten deuten darauf hin, dass die nonavalente HPV-Impfung dieser Gruppe einen Nutzen in der Prävention anogenitaler HPV-assoziiierter Läsionen bringen könnte, wenn-

gleich der Nutzen im Vergleich zu Personen vor dem ersten Sexualkontakt sicherlich erheblich reduziert ist. Umso wichtiger ist es, die HPV-Impfraten bei HPV-naiven Kindern zu erhöhen. Alle Jungen und Mädchen ab 9 Jahren sollten so früh wie möglich gegen HPV geimpft werden und die vollständige Impfserie sollte gemäß STIKO-Empfehlungen vor dem ersten Sexualkontakt abgeschlossen sein.²⁸²

6 Implementierung

Wittenberg, Mikolajczyk, Tiews, Gross, Knuf, Neis, Schneede, Smola

Leitlinienfrage: Welche Public Health Maßnahmen zur Verbesserung der Implementierung der HPV-Impfung können empfohlen werden?

Eine Impfung gegen HPV wird als günstige, effektive und nachhaltige Maßnahme zur Reduktion der Inzidenz und Krankheitslast HPV-assoziiierter Neoplasien angesehen. Es bestehen ausreichend ethische, wissenschaftliche, strategische und ökonomische Gründe, um eine umfassende Strategie zur Einführung der HPV-Impfung unabhängig vom Geschlecht und geographisch verteilt durchzuführen.²⁸³

Ende 2018 wurde für Deutschland die geschlechtsneutrale HPV-Impfempfehlung der Kinder und Jugendlichen zwischen 9 und 18 Jahren beschlossen. Die bis zu diesem Zeitpunkt in Deutschland erreichten HPV-Impfquoten und -Schutzwirkungen der Bevölkerung bei freiwilliger, alleiniger Mädchenimpfung müssen im internationalen Vergleich als absolut unzureichend bezeichnet werden.⁵⁴ Im Dezember 2015 betrug der Anteil vollständig gegen HPV-geimpfter 15-Jährigen Mädchen im Bundesdurchschnitt 31,3% (alte Bundesländer: 29,1%; neue Bundesländer: 46,2%).⁵⁴ Die Impfquoten für Jungen könnten durch die spätere Einführung und mangelndes Bewusstsein viel niedriger liegen. Um die Krankheitslast durch HPV-assoziierte Neoplasien für beide Geschlechter zu mindern, wäre eine höhere Impfquote erforderlich. Eine Impfquote von 80% für alle Jugendliche würde zu einer Eliminierung der häufigsten mit Genitalwarzen und Neoplasien assoziierten HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 führen.²⁸⁴

Während die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2019 Impfmüdigkeit als eine der 10 größten Bedrohungen globaler Gesundheit bezeichnete,²⁸⁵ kann diese alleine den Misserfolg des HPV-Impfprogramms in Deutschland kaum hinreichend erklären. Vielmehr sollte geklärt werden, welche HPV-Impfempfehlungen, Versorgungsstrukturen und kontextuellen Faktoren bei weltweiter Betrachtung erfolgreicher als das deutsche Impfprogramm waren, durch welche gesundheitspolitischen Maßnahmen die aktuellen HPV-Impfempfehlungen besser zu unterstützen gewesen wären und wie die zentrale Bedeutung der Impfmedizin zur Prävention von Infektionskrankheiten in möglichst vielen medizinischen Fachdisziplinen und Berufsgruppen zukünftig aktiver genutzt werden kann.

Die im Folgenden aufgeführten Empfehlungen betreffen grundsätzlich organisatorische Maßnahmen und wenden sich insofern primär an Gremien, die über solche Maßnahmen und deren Umsetzung entscheiden können. Die Empfehlungen orientieren sich an der aktuellen Organisation des Gesundheitswesens in Deutschland und greifen die existierenden Strukturen auf. Nach zwei grundsätzlichen Aspekten werden die Themen der individuellen Maßnahmen, schulbasierten Programme und Rolle des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) sowie spezielle Risikogruppen und fachärztliche Perspektive

angesprochen. Der primäre Blickwinkel bezieht sich auf ein Impffalter entsprechend der aktuellen Empfehlung, obwohl sich angesichts der niedrigen Impfquoten einige Aspekte auch auf die Impfung zu späteren Zeitpunkten beziehen lassen.

6.1 Geschlechtsneutrale Organisation der Impfung

Empfehlung 21: Konsensbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Organisatorische Maßnahmen zur verbesserten Implementierung der HPV-Impfung sollen unabhängig vom Geschlecht umgesetzt werden.

Da HPV unabhängig vom Geschlecht gesundheitliche Schäden verursachen können, sollten geschlechtsneutrale Empfehlungen für HPV-Impfung ausgesprochen werden, um einer nachteiligen Feminisierung von HPV-Impfung und HPV-assoziiierter Neoplasien entgegenzutreten. Zudem führen die geschlechtsneutrale Empfehlung wie bei anderen Impfstoffen zur Normalisierung der HPV-Impfung.²⁸⁶ Die STIKO empfiehlt in der wissenschaftlichen Begründung die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14, weil die Reduktion der Krankheitslast unabhängig vom Geschlecht verteilt werden sollte und vor dem Hintergrund, dass Männer, die Sex mit Männern haben, nicht ausreichend durch den Impfschutz von Frauen profitieren.²⁸⁷ Auch organisatorische Maßnahmen zu einer verbesserten Implementierung der HPV-Impfung sollten dementsprechend unabhängig vom Geschlecht forciert werden.

6.2 HPV-Impfpflicht

Eine mögliche Strategie zur Erhöhung der Impfquoten ist die Einführung der Impfpflicht, welche in 11 von 31 von Bozzola et al. analysierten europäischen Staaten praktiziert wird.²⁸⁸ Trotz der kontroversen Debatten und der Komplexität ethischer und praktischer Fragestellungen, scheint die Impfpflicht in den meisten von Gualano et al. analysierten Studien mehrheitsfähig zu sein: Die Impfpflicht wird in den Studien durch 53% bis 97% der Eltern (für verschiedene Impfprogramme) unterstützt. Im Falle von HPV-Impfprogrammen ist allerdings die Unterstützung mit 27% bis 63,5% geringer.²⁸⁹ In Deutschland wurde das Thema ethisch, rechtlich und medizinisch kontrovers diskutiert. Durch die Einführung der Nachweispflicht für Masernimpfung im Masernschutzgesetz im Dezember 2019 werden für Deutschland erste spezifische Erfahrungen gesammelt werden können.

6.3 Allgemeine Strategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten

Empfehlungen 22-23: Konsensbasierte Empfehlungen	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis 17 Jahren sowie deren Eltern sollten bei jedem Arztkontakt auf die Empfehlung zur geschlechtsneutralen HPV-Impfung hingewiesen bzw. diese vom medizinischen Personal empfohlen werden.
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Informationsschreiben zur HPV-Impfung sollen an alle Jugendlichen und deren Eltern versendet werden oder im Rahmen des Schulunterrichts verteilt werden.

Verschiedene Kommunikationsstrategien können zur Erhöhung der HPV-Impfquoten eingesetzt werden, wobei die Zielgruppen Jugendliche, ihre Eltern und medizinisches Personal sein können. Zur Erhöhung der Impfquoten im frühen Kindesalter wurden für die persönliche Information und Aufklärung heterogene Ergebnisse mit niedriger bis moderater Qualität der Evidenz im Cochrane Review von Kaufman et al. beobachtet, wobei hier die Wichtigkeit der Beachtung der örtlichen Gegebenheiten betont wird.²⁹⁰ Ein kürzlich publizierter Review, in den 46 Studien eingeschlossen wurden, betont die Bedeutung von starken Impfeempfehlungen durch ärztliche Leistungserbringer und Pflegepersonal als wichtigen Eckpfeiler zur Steigerung der HPV-Impfquoten.²⁹¹ Zusätzlich wurden im Cochrane Review von Saeterdal et al. die Effekte der öffentlichen Information (Broschüren, Plakate, Videos, Massenwerbung usw.) auf Impfquoten im Alter bis 6 Jahren untersucht: hierfür zeigte sich mit niedriger bis moderater Qualität der Evidenz, dass sowohl Wissen über die Impfung als auch die tatsächlichen Impfquoten verbessert werden können, wobei diese Effekte in Gebieten mit bisher niedrigen Impfquoten vermutlich stärker ausgeprägt sind.²⁹² Eine Metaanalyse von Newman et al. identifizierte positive Assoziationen zwischen ärztlicher Empfehlung sowie Vorsorgeuntersuchungen für Jugendliche mit dem HPV-Impfstatus.²⁹³ In einem RCT von Brewer et al. konnten durch die am Tag der Impfung und somit kurzfristige Ankündigung der bevorstehenden HPV-Impfung im Vergleich zur offenen Diskussion mit den Eltern und zur Kontrollgruppe bessere Ergebnisse erzielt werden (5,4% Anstieg).²⁹⁴ In der clusterrandomisierten klinischen Studie von Dempsey et al. wurden zusätzlich eine Broschüre und eine Info-Webseite zur HPV-Impfung für Eltern sowie eine Kommunikationstraining für medizinisches Personal bereitgestellt, die die HPV-Impfquote gegenüber zur Quote der Kontrollgruppe um 9,5% erhöhen konnte.²⁹⁵ In einer systematischen Übersichtsarbeit von Francis et al. konnten automatisierte PC-, SMS-, telefon- und internetbasierte Benachrichtigungen einen positiven Einfluss auf den HPV-Impfstatus zeigen, wobei dieser Effekt stärker bei den Eltern als beim medizinischen Personal sichtbar wurde.²⁹⁶ Ergebnisse einer retrospektiven Befragung legen nahe, dass eine starke Empfehlung durch medizinisches Personal, die die Prävention von HPV-assoziierten Krebserkrankungen thematisiert, zu einer deutlichen Steigerung der HPV-Impfquoten führt.²⁹⁷

In den Vereinigten Staaten wurden Public-Health-Maßnahmen zur Erhöhung der HPV-Impfquoten in der Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Rodriguez et al. analysiert und in Verhaltens-, Informations- und Umweltstrategien eingeteilt. Unter Verhaltensstrategien sind Erinnerungssysteme für Ju-

gendliche, Eltern und Impfende in Form von z.B. Postkarten, telefonischen Anrufen, Briefen, Nachrichten- und Videosysteme usw. zusammengefasst. Als Umweltstrategien werden u.a. schul-, universitäts- und klinikbasierte Impfprogramme bezeichnet. Verschiedene Schulungsangebote mittels z.B. Übungen, Videos, Info-Webseiten, Broschüren usw. werden als Informationsstrategien zusammengefasst. Die Verhaltens- und Informationsstrategien waren effektiver als Umweltstrategien, die höchste Effektivität wiesen jedoch kombinierte Interventionen auf, da diese zugleich positivere Einstellungen gegenüber der Impfung bewirkten, den Zugang erhöhten sowie Erinnerungssysteme etablierten.²⁹⁸

Erinnerungssysteme zur Erhöhung der HPV-Impfquoten in den USA wurden unabhängig von der Art (postalisch, telefonisch usw.) in einer systematischen Übersichtsarbeit von Smulian et al. als effektiv bezeichnet. Größte Effekte wurden durch den Einsatz mehrerer Komponenten (z.B. Erinnerungssysteme neben schulbasierten Impfprogrammen) erzielt, während die Effekte der schulbasierten Impfung inkonsistent waren.²⁹⁹ In der Metaanalyse von Harvey et al. wurden postalische und telefonische Erinnerungssysteme neben diskussionsbasierten Elternschulungen zur Erhöhung von Impfquoten im frühen Kindesalter als effektive Interventionen empfohlen.³⁰⁰ In der KiGGS-Studie wurde eine schwankende Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen festgestellt, wobei sie im Alter von 11 bis 13 Jahren am niedrigsten war (84,9% innerhalb eines Jahres).³⁰¹ Zusätzlich wurde festgestellt, dass eine Vielzahl von Arztkontakten (inklusive der J1-Vorsorgeuntersuchungen) nicht zur HPV-Impfung genutzt wurde.³⁰² Durch die routinemäßigen Abfragen des HPV-Status aller Jugendlichen im Alter zwischen 9 und 17 Jahren bei jedem Arztkontakt könnte der schwankenden Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen in dieser Altersgruppe entgegengetreten werden. Die HPV-Impfung sollte möglichst schnell nach der Empfehlung verabreicht werden und deswegen wäre die Möglichkeit, die HPV-Impfstoffdosen über Praxisbedarf beziehen zu können und vorrätig zu halten, vorteilhaft.

Der Einfluss der Niederschwelligkeit wurde bei dem HPV-Impfprogramm im Kanton Genf in der Schweiz positiv hervorgehoben. Die Autoren Jeannot, Petignat und Sudre berichten über eine Erhöhung der vollständigen Impfquote für adoleszente Mädchen (Geburtskohorten: 1989-1997) zwischen 2009 und 2012 von 45,6% auf 72,6% mittels Einladungsschreiben vom Gesundheitsamt, die drei Impfgutscheine und Informationsmaterialien beinhalteten. Die Verabreichung der Impfdosen konnte beliebig entweder vom Schulgesundheitsdienst, von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten oder vom Universitätsklinikum Genf erfolgen und an die zweite sowie dritte Impfdosis wurden die Mädchen über Mobilfunknachrichten und Postbriefe erinnert.³⁰³

6.4 Kommunikationsstrategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten

Empfehlung 24: Konsensbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Die medizinischen Fachgesellschaften sollen spezifische Barrieren zur Durchführung der HPV-Impfung in ihrer jeweiligen Fachrichtung identifizieren und Strategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten entwickeln.

Die Möglichkeiten der Schulung von medizinischem Personal wurden in der systematischen Übersichtsarbeit von Leung et al. in den Vereinigten Staaten untersucht. Obwohl die HPV-Impfempfehlung

geschlechtsunabhängig ausgesprochen wurde, scheint das medizinische Personal eher geneigt zu sein, die Impfung den Mädchen zu empfehlen. Weiterhin scheint es Unsicherheiten zu geben, welche Kommunikationstechniken angewendet werden sollten. In den untersuchten Studien waren höhere HPV-Impfquoten mit Schulungen des medizinischen Personals zu den folgenden Themen assoziiert: Wichtigkeit der HPV-Impfung, Kommunikationstechniken bezüglich Impfstoffsicherheit und Impfstoffablehnung.³⁰⁴ Im Umgang mit Personen, die gegen die Impfung eingestellt sind, gibt es keine Evidenz für bestimmte Interventionen, obwohl komplexe und dialogbasierte Interventionen tendenziell bessere Effekte zeigen.³⁰⁵⁻³⁰⁷

6.5 Schulbasierte Impfprogramme

Empfehlungen 25-26: Konsensbasierte Empfehlungen	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Eine Schulimpfung bezüglich HPV soll implementiert werden.
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Die Schulung zur Wichtigkeit und zum Ablauf der J1-Untersuchungen, HPV-Impfung sowie zu HPV-assoziierten Neoplasien und sicherem Geschlechtsverkehr soll vor den Terminen zur J1-Untersuchungen im Rahmen des Schulunterrichts stattfinden.

In einer Analyse von Nguyen-Huu et al. wurde für Public-Health-Maßnahmen verschiedener EU-Länder gezeigt, dass das Bestehen von strukturierten schulbasierten Impfprogrammen und einem Einladungswesen mit höheren HPV-Impfquoten assoziiert sind.³⁰⁸ Als Vorbild für hohe HPV-Impfquoten können Australien (72,0% für Geburtskohorte 1997) und Flandern in Belgien (81,6% für Geburtskohorte 1999) aufgeführt werden, die beide schulbasierte HPV-Impfprogramme durchführen.³⁰⁹ In der Literaturübersicht von Paul und Fabio sowie der systematischen Übersichtsarbeit von Perman et al. werden zum Erreichen von hohen Impfquoten schulbasierte Impfprogramme empfohlen. Allerdings müssten eine Reihe organisatorischer Faktoren berücksichtigt werden: Zusammenarbeit zwischen pädagogischem und medizinischem Personal, Notwendigkeit ausreichender Schulung, ausreichende Personalkapazität usw.^{310, 311} In der clusterrandomisierten Studie von Grandahl et al. konnte in Schweden durch Schulgesundheitspflegekräfte das Wissen über sicheren Geschlechtsverkehr und HPV gesteigert werden sowie die HPV-Impfquoten mittels persönlicher Informierung erhöht werden.³¹² Schulen bieten sich demnach als Orte an, wo die Jugendlichen nicht nur über die Prävention von sexuell übertragbaren Krankheiten aufgeklärt werden können, sondern auch als Rahmen zur strukturierten Durchführung der HPV-Impfung. Die deutschlandweite Einführung der Schulimpfprogramme wird auch in der Wissenschaftlichen Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 der Ständigen Impfkommission (STIKO) erwogen.⁵²

6.6 Vorsorgeuntersuchungen

Empfehlung 27: Konsensbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Die HPV-Impfaktivitäten während der U11- und J1-Vorsorgeuntersuchungen sollen unterstützt werden.

Für Deutschland konnte bisher in einer Studie von Rieck et al. eine positive Assoziation (altersspez. RR: 1,4-6,9) zwischen Teilnahme an der Jugendgesundheitsuntersuchung J1 und HPV-Impfquoten gezeigt werden. Die J1-Vorsorgeuntersuchung wird im Alter zwischen 12 und 14 Jahren durchgeführt und stellt die einzige von allen gesetzlichen Krankenkassen übernommene Früherkennungsuntersuchung für Jugendliche dar, die im Bereich der HPV-Altersempfehlung stattfindet. Allerdings nahmen in der Studie von Rieck et al. bis 2012 weniger als 50% der Mädchen an den J1-Untersuchungen teil und von den teilnehmenden 12- bis 16-Jährigen Mädchen erhielten weniger als 50% die HPV-Impfung.³¹³ In der Studie von Schulz et al. wurde auf Kreisebene eine enorme Spanne der J1-Teilnahmeraten festgestellt. Im Geburtsjahrgang 1997 nahmen bis 2014 im Kreis Mettmann (NRW) 76% der Jugendlichen teil, im Kreis Miesbach (Bayern) dagegen nur 23% der Jugendlichen. Die Teilnahme an der J1-Untersuchung ist in der genannten Studie mit dem Bestehen eines Einladungswesens positiv assoziiert (RR: 1,3) und mit HPV-Impfungen schwach positiv korreliert (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,13-0,28). Die Schwäche der Korrelation wird durch die konkurrierende Impfung durch GynäkologInnen erklärt.³¹⁴ In der Studie von Poethko-Müller et al. konnte jedoch bei der Auswertung der KiGGS-Welle 1 keine Assoziation zwischen J1-Untersuchung und HPV-Impfung festgestellt werden. Die Autoren wiesen darauf hin, dass auch abgesehen von der J1-Untersuchung eine Vielzahl von Arztkontakten im entsprechenden Alter nicht dazu genutzt wurde, das HPV-Impfdefizit auszugleichen.³⁰² Allerdings bietet die J1-Vorsorgeuntersuchung eine günstige Gelegenheit, diese Altersgruppe zu erreichen. Ein niederschwelliges Angebot könnte insbesondere gemacht werden, wenn vor der J1-Untersuchung Gelegenheit bestünde, die Formulare zur schriftlichen Einwilligung an die Eltern zu verteilen, sodass keine rechtlichen Barrieren bei der Impfung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung bestehen würden. Dies könnte beispielsweise durch postalischen Versand oder direkte Verteilung an SchülerInnen im Schulunterricht erfolgen.

In das HPV-Impfalter zwischen 9 und 14 Jahren fällt auch die Vorsorgeuntersuchung U11. Die U11-Vorsorgeuntersuchung wird im Alter zwischen 9 und 10 Jahren durchgeführt, ihre Kosten werden allerdings bisher nicht von allen Krankenkassen erstattet.³¹⁵ Durch das jüngere Alter werden die Kinder häufiger als bei der J1 Untersuchung durch ihre Eltern begleitet und somit könnte die Einwilligung zur HPV-Impfung sofort eingeholt werden. Aus dieser Überlegung heraus wäre es sinnvoll, die U11 weiter zu fördern und mit der HPV-Impfung zu verknüpfen. Eine Evidenz zu dieser möglichen Strategie liegen allerdings noch nicht vor. Dies sollte wissenschaftlich untersucht werden.

6.7 Öffentlicher Gesundheitsdienst

Empfehlung 28: Konsensbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Die Überwachung der HPV-Impfquoten soll kontinuierlich auf Kreis-, Landes- und Bundesebene (unter anderem durch den öffentlichen Gesundheitsdienst) stattfinden, sodass Implementierungsbarrieren zeitnah identifiziert und eliminiert werden können.

In einer Analyse von Ellsäßer und Trost-Brinkues wird eine systematische Überprüfung der Impfausweise durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) in Schulen empfohlen. Gleichzeitig werden Catch-Up-Programme und zentrale Einladungen zu J1-Untersuchungen und/oder HPV-Impfungen für sinnvoll erachtet. Im ländlichen Raum sollten die Hausärzt*innen verstärkt eingebunden und informiert werden, weil es an anderen Fachärzt*innengruppen mangle. ³¹⁶ Der ÖGD hat heute eine subsidiäre Rolle im Impfwesen durch Impfprogramme an Gemeinschaftseinrichtungen und andere Impfaktionen, während vom ÖGD durchgeführte Reihenimpfungen in der BRD seit den 1980er-Jahren nicht mehr üblich sind. ³¹⁷ Ein niederschwelliges und nicht-opportunistisches Angebot könnte durch die proaktive Rolle des ÖGD bei der Organisation der J1-Vorsorgeuntersuchungen erreicht werden. Es wäre sinnvoll, dass der ÖGD terminlich und logistisch Schulen, Arztpraxen und Jugendliche durch Maßnahmen wie Einladungs- und Erinnerungsschreiben koordiniert. Durch kontinuierliche lokale Überwachung der Impfquoten und die Identifizierung von spezifischen Impflücken könnten maßgeschneiderte Strategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten erreicht werden. Das Robert Koch-Institut könnte durch Zusammenführung der aktuellen Daten auf Bundesebene Maßnahmen empfehlen. Auch die STIKO kommt in ihrer Wissenschaftlichen Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 zum Schluss, dass strukturelle Änderungen notwendig seien, um Impfquoten über 70% zu erreichen. ⁵²

Dass es strukturelle Unterschiede in der Intensität und Qualität der Durchführung vom HPV-Impfprogramm geben kann, zeigen die Unterschiede auf Kreisebene in der BRD. In einer Untersuchung der Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen von Rieck, Feig und Wichmann betrug die geringste Impfquote im Jahr 2013 für die vollständige Impfsreihe 17-jähriger Mädchen 13,2 % im Landkreis Mühlendorf am Inn und die höchste 70,1 % im Kyffhäuserkreis (Thüringen). Diese werden durch traditionelle Unterschiede zwischen der alten BRD und der ehemaligen DDR, im Engagement der Ärzteschaft und Unterschieden in den regionalen Strukturen im Public Health-Bereich erklärt. ²¹¹ Die Umfrage unter Ärztinnen und Ärzten in der BRD von Weigel et al. zeigte, dass die Assoziation zwischen ärztlicher Einstellung gegenüber Impfungen und Impfquoten durch bevölkerungsbezogene Variablen überlagert wird. ³¹⁸ Demnach scheint es naheliegend, dass der ÖGD in Regionen mit unterdurchschnittlichen HPV-Impfquoten Impfkampagnen intensivieren bzw. starten sollte und auch die Regierungen der Bundesländer bzw. die Bundesregierung über konkrete lokale Probleme und etwaige Lösungsvorschläge kontinuierlich informieren sollte.

6.8 Spezielle Gruppen

Empfehlung 29: Konsensbasierte Empfehlung	
<u>Empfehlungsgrad:</u> ↑↑ <u>Zustimmung:</u> Starker Konsens	Menschen mit Migrationshintergrund sollen bei Bedarf Informationsmaterialien in ihrer Muttersprache erhalten.

Das Bewusstsein für die Notwendigkeit der HPV-Impfung variiert in verschiedenen Subpopulationen in der BRD, sodass es sinnvoll ist, Fokusgruppen für Impfprogramme zu identifizieren. In der Studie von Delere et al. in Deutschland waren hoher Bildungsstatus (OR: 1,54; 1,10-2,16) und Wohnen in neuen Bundesländern (OR: 1,55; 1,21-1,97) mit dem HPV-Impfstatus positiv assoziiert. Wichtige Erkenntnis dieser Studie war auch, dass 34,1% der 18 – 20-Jährigen Frauen mit niedrigem Bildungsstand glaubten, dass nach der HPV-Impfung keine Gebärmutterhalskrebs-Vorsorgeuntersuchungen nötig seien.³¹⁹ Auch Schülein et al. berichteten, dass der hohe Bildungsstatus von Müttern positiv mit dem HPV-Impfstatus ihrer Töchter assoziiert ist (OR: 1,5; 1,0-2,3).³²⁰ Durch Untersuchungen verschiedener Schulbezirke in München konnten Koller et al. herausstellen, dass bei Kindern mit nichtdeutscher Muttersprache das Risiko höher war, nicht an Vorsorgeuntersuchungen teilgenommen zu haben, aber niedriger für verpasste Impfungen im Vorschulalter. Die gleiche Schlussfolgerung kann auf die Klassifizierung der Schulbezirke nach Bildungsstatus übertragen werden. Eine mögliche Erklärung sei, dass Eltern mit Migrationshintergrund bezüglich Impfungen stark von ärztlichen Impfeempfehlungen beeinflusst werden, während Eltern mit hohem Bildungsstatus häufiger Bedenken bezüglich Nebenwirkungen äußern.³²¹ In einer Umfrage unter schwedischen Schülern von Grandahl et al. war ein positiver HPV-Impfstatus mit der Geburt in Europa, hohem Bildungsstatus der Mutter, besserer Einstellung gegenüber HPV-Prävention und weniger riskantem Sexualverhalten assoziiert. Unabhängig vom Impfstatus waren das Wissen über HPV niedrig und Kondomnutzung niedrig. Empfohlen wurde eine stärkere Aufklärung durch die Schulgesundheitspflege, weil diese alle Schüler*innen, unabhängig vom Bildungsstatus und Geburtsland, erreichen könne.³²² Es wurde eine bedeutsame Assoziation zwischen einem Besuch einer frauenärztlichen Praxis und HPV-Impfung (alterskorrigiert, OR: 2,14 (1,54-2,98)) festgestellt.³⁰² In der BRD nehmen Migrantinnen seltener gynäkologische Krebsvorsorgeuntersuchen wahr als Frauen ohne Migrationshintergrund.³²³ Es ließe sich ableiten, dass die HPV-Impfung den größten Effekt bei Menschen bringen könnte, die im späteren Alter weniger geneigt sind, an Vorsorgeuntersuchungen teilzunehmen. Schließlich könnten niederschwellige Aufklärungsmaßnahmen (z.B. im verpflichtenden Schulunterricht) über HPV-assoziierte Neoplasien sowie ihre Primär- und Sekundärprävention eine breite Masse der Jugendlichen erreichen und somit zur Reduktion der Krankheitslast beitragen. Der ÖGD könnte zur Information von Eltern, die nicht Deutsch sprechen, Informationsmaterialien und Einladungsschreiben auf mehreren Sprachen zur Verfügung stellen. Unabhängig von der Ethnizität könnten die Ärztinnen und Ärzte zu höheren Impfquoten beitragen, indem sie Neuzugezogene immer über ihren HPV-Impfstatus abfragen.

7 Informationen zu dieser Leitlinie

Eine ausführliche Darstellung der **Methodik der Leitlinienerstellung** und des **Umgangs mit Interessenkonflikten** findet sich im separat verfügbaren **Leitlinienreport**. Die ausführliche Darstellung der **Methodik und Ergebnisse der systematischen Aufarbeitung der Evidenz** findet sich im separat verfügbaren **Evidenzbericht**.

Alle genannten Leitliniendokumente sind auf den Seiten der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>

7.1 Leitliniensekretariat, Methodik, Evidenzbericht, Redaktion

Dr. med. Ricardo N. Werner
 Matthew Gaskins, MPH
 Gabriela L. Avila Valle, M.Sc.
 Prof. Dr. med. Alexander Nast

Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)
 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin
 Tel.: +49 30 450 518313
 Fax.: +49 30 450 518977
 Email: debm01@charite.de

7.2 Leitlinienkommission

Fachgesellschaft(en)	MandatsträgerInnen	Fachrichtung	Institution
1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. 2. HPV Management Forum, AG der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.	Prof. em. Dr. med. Gerd Gross (Leitlinienvorsitz)	Dermatologie	Klinik für Dermatologie und Venerologie Rostock, Universitätsmedizin Rostock; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., HPV Management Forum
Gesellschaft für Virologie e.V.	Prof. Dr. med. Ulrike Wieland (Leitlinienvorsitz)	Virologie	Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren, Universitätsklinikum Köln
	Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Herbert Pfister	Virologie	Institut für Virologie der Universität zu Köln
	Prof. Dr. med. Sigrun Smola	Virologie	Institut für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien
- Langfassung - AWMF-Register Nr.: 082-002, 2020

Fachgesellschaft(en)	MandatsträgerInnen	Fachrichtung	Institution
Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V.	Dr. med. Martin Schlaeger	Dermatologie	Niedergelassener Dermatologe
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	Dr. med. Klaus Doubek	Gynäkologie	Niedergelassener Gynäkologe
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.	Ralph Köllges	Kinder- und Jugendmedizin	Praxis für Kinder und Jugendliche, Mönchengladbach
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie e.V.	Prof. Dr. med. Rafael Mikolajczyk	Epidemiologie / Biometrie	Institut Medizinische Epidemiologie, Universität Halle
	Dr. Sven Tiews (stellvertr. Mandatsträger)	Medizininformatik / Epidemiologie	MVZ Labor für Cytopathologie, Soest
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	Prof. Dr. med. Klaus J Neis	Gynäkologie	Frauenärzte am Staden, Saarbrücken
	Prof. Dr. med. Peter Hillemanns (stellvertr. Mandatsträger)	Gynäkologie	Frauenklinik, Medizinische Hochschule Hannover
	Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry † (stellvertr. Mandatsträger)	Gynäkologie	Abteilung Gynäkologische Onkologie, Klinikum Wolfsburg
Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie)	Prof. Dr. med. Julia Gallwas	Gynäkologie	Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg-August-Universität Göttingen
	Dr. med. Friederike Gieseking (stellv. Mandatsträgerin)	Gynäkologie	Frauenarztpraxis Heussweg, Hamburg
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie e.V.	Prof. Dr. med. Jens Peter Klußmann	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Klinikum der Universität zu Köln
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.	PD Dr. med. Markus Bickel	Infektiologie	Infektiologikum Frankfurt
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	PD Dr. med. Hans-Jürgen Laws	Kinder- und Jugendmedizin	Klinik für Kinderonkologie, -hämatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V.	Dr. med. Johannes Jongen	Koloproktologie	Proktologische Praxis Kiel
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.	Prof. Dr. med. Markus Knuf	Infektiologie / Kinderheilkunde	Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden
	Prof. Dr. med. Johannes Hübner (stellv. Mandatsträger)	Infektiologie / Kinderheilkunde	Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien
- Langfassung - AWMF-Register Nr.: 082-002, 2020

Fachgesellschaft(en)	MandatsträgerInnen	Fachrichtung	Institution
Deutsche Gesellschaft für Urologie	Prof. Dr. med. Peter Schneede	Urologie	Urologische Klinik, Klinikum Memmingen
Deutsches Krebsforschungszentrum	Prof. Dr. med. Magnus von Knebel Doeberitz	Molekulare Onkologie / Pathologie	Abteilung für Angewandte Tumorbiologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg und Klinische Kooperationseinheit G105 des DKFZ
	Prof. Dr. med. Michael Baumann (<i>stellv. Mandatsträger</i>)	Radioonkologie	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ Heidelberg)
Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	Prof. Dr. med. Peter Hillemanns	Gynäkologie	Frauenklinik, Medizinische Hochschule Hannover
Deutsche STI-Gesellschaft e.V.	Prof. Dr. med. Norbert Brockmeyer	Dermatologie	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum
	PD Dr. med. Hans Ikenberg	Gynäkologie	MVZ für Zytologie und Molekularbiologie (CytoMol), Frankfurt am Main
Frauenselbsthilfe nach Krebs - Bundesverband e.V.	Heidemarie Haase	Patientenvertreterin	Frauenselbsthilfe nach Krebs - Bundesverband e.V.
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.	PD Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann	Gynäkologie	Klinik für Gynäkologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
	Prof. em. Dr. med. Gerd Gross	Dermatologie	Klinik für Dermatologie und Venerologie Rostock, Universitätsmedizin Rostock; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., HPV Management Forum
Studiengruppe Kolposkopie	Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry †	Gynäkologie	Abteilung Gynäkologische Onkologie, Klinikum Wolfsburg
	Prof. Dr. med. Achim Schneider, MPH (<i>stellv. Mandatsträger</i>)	Gynäkologie	MVZ im Fürstenberg-Karree, Berlin

† verstorben

Weitere, an der Leitlinienentwicklung Beteiligte: Ian Wittenberg, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI), Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg arbeitete als ‚externer Experte‘ an der Erstellung der Hintergrundtexte des Kapitels 6 (Implementierung) mit.

8 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2013) S3-Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien (AWMF-Register Nr.: 082-002). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html> Accessed: 24.02.2020.
2. Kaminski-Hartenthaler, A., Meerpohl, J. J., Gartlehner, G., Kien, C., Langer, G., Wipplinger, J., Schunemann, H. J. (2014) [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 108(7),413-20.
3. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2012) Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/20180608_Druckversion_AWMF-Regelwerk_2013_f_Vermerke_Links.pdf Accessed: 24.02.2020.
4. Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., et al. (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*, 64(4),383-94.
5. Higgins, J. P. T., Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Hróbjartsson, A., Boutron, I., Reeves, B., Eldridge, S. (2016) A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
6. Balshem, H., Helfand, M., Schunemann, H. J., et al. (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*, 64(4),401-6.
7. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G., et al. (2011) GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *Journal of clinical epidemiology*, 64(4),407-15.
8. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., et al. (2011) GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology*, 64(12),1283-93.
9. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., et al. (2011) GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *Journal of clinical epidemiology*, 64(12),1294-302.
10. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., et al. (2011) GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *Journal of clinical epidemiology*, 64(12),1303-10.
11. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Montori, V., et al. (2011) GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *Journal of clinical epidemiology*, 64(12),1277-82.
12. Meerpohl, J. J., Langer, G., Perleth, M., Gartlehner, G., Kaminski-Hartenthaler, A., Schunemann, H. (2012) [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 106(6),449-56.
13. (2017) Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Releve epidemiologique hebdomadaire*, 92(19),241-68.
14. Kjaer, S. K., Breugelmans, G., Munk, C., Junge, J., Watson, M., Iftner, T. (2008) Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer*, 123(8),1864-70.
15. Giuliano, A. R., Nyitray, A. G., Kreimer, A. R., Pierce Campbell, C. M., Goodman, M. T., Sudenga, S. L., Monsonego, J., Franceschi, S. (2015) EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*, 136(12),2752-60.
16. Nyitray, A. G., Carvalho da Silva, R. J., Baggio, M. L., et al. (2011) Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: the HPV in men study. *The Journal of infectious diseases*, 204(11),1711-22.
17. Delere, Y., Remschmidt, C., Leuschner, J., Schuster, M., Fesenfeld, M., Schneider, A., Wichmann, O., Kaufmann, A. M. (2014) Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC infectious diseases*, 14,87.

18. Petry, K. U., Luyten, A., Justus, A., Iftner, A., Strehlke, S., Schulze-Rath, R., Iftner, T. (2012) Prevalence of low-risk HPV types and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84 -results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC infectious diseases*, 12,367.
19. Petry, K. U., Luyten, A., Justus, A., Iftner, A., Strehlke, S., Reinecke-Luthge, A., Grunwald, E., Schulze-Rath, R., Iftner, T. (2013) Prevalence of high-risk HPV types and associated genital diseases in women born in 1988/89 or 1983/84--results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC infectious diseases*, 13,135.
20. Bulkmand, N. W., Berkhof, J., Bulk, S., Bleeker, M. C., van Kemenade, F. J., Rozendaal, L., Snijders, P. J., Meijer, C. J., Group, P. S. (2007) High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer*, 96(9),1419-24.
21. Gross, G. (2014) Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias. *Current problems in dermatology*, 45,98-122.
22. Dinh, T. H., Sternberg, M., Dunne, E. F., Markowitz, L. E. (2008) Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004 (vol 35, pg 357, 2008). *Sexually Transmitted Diseases*, 35(8),772-3.
23. Garland, S. M., Steben, M., Sings, H. L., James, M., Lu, S., Railkar, R., Barr, E., Haupt, R. M., Joura, E. A. (2009) Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *The Journal of infectious diseases*, 199(6),805-14.
24. Insinga, R. P., Dasbach, E. J., Myers, E. R. (2003) The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 36(11),1397-403.
25. Koshiol, J. E., St Laurent, S. A., Pimenta, J. M. (2004) Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sexually Transmitted Diseases*, 31(12),748-52.
26. Marra, F., Ogilvie, G., Colley, L., Kliewer, E., Marra, C. A. (2009) Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sexually Transmitted Infections*, 85(2),111-5.
27. Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., Kothari, S. (2013) Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC infectious diseases*, 13,39.
28. Kraut, A. A., Schink, T., Schulze-Rath, R., Mikolajczyk, R. T., Garbe, E. (2010) Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC infectious diseases*, 10,360.
29. Gooi, Z., Chan, J. Y., Fakhry, C. (2016) The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope*, 126(4),894-900.
30. Tinhofer, I., Johrens, K., Keilholz, U., et al. (2015) Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 51(4),514-21.
31. Buttmann-Schweiger, N., Delere, Y., Klug, S. J., Kraywinkel, K. (2017) Cancer incidence in Germany attributable to human papillomavirus in 2013. *BMC Cancer*, 17(1),682.
32. Wieland, U., Kreuter, A., Pfister, H. (2014) Human papillomavirus and immunosuppression. *Current problems in dermatology*, 45,154-65.
33. Dominiak-Felden, G., Cohet, C., Atrux-Tallau, S., Gilet, H., Tristram, A., Fiander, A. (2013) Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. *BMC Public Health*, 13,1065.
34. Drolet, M., Brisson, M., Maunsell, E., Franco, E. L., Coutlee, F., Ferenczy, A., Ratnam, S., Fisher, W., Mansi, J. A. (2011) The impact of anogenital warts on health-related quality of life: a 6-month prospective study. *Sex Transm Dis*, 38(10),949-56.
35. Senecal, M., Brisson, M., Maunsell, E., Ferenczy, A., Franco, E. L., Ratnam, S., Coutlee, F., Palefsky, J. M., Mansi, J. A. (2011) Loss of quality of life associated with genital warts: baseline analyses from a prospective study. *Sex Transm Infect*, 87(3),209-15.

36. Woodhall, S. C., Jit, M., Soldan, K., Kinghorn, G., Gilson, R., Nathan, M., Ross, J. D., Lacey, C. J. (2011) The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. *Sex Transm Infect*, 87(6),458-63.
37. Woodhall, S., Ramsey, T., Cai, C., Crouch, S., Jit, M., Birks, Y., Edmunds, W. J., Newton, R., Lacey, C. J. (2008) Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect*, 84(3),161-6.
38. Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjose, S., Saraiya, M., Ferlay, J., Bray, F. (2019) Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global health*.
39. Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., Bruni, L. (2018) Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 47,14-26.
40. Forman, D., de Martel, C., Lacey, C. J., et al. (2012) Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 30 Suppl 5,F12-23.
41. Preaud, E., LARGERON, N. (2013) Economic burden of non-cervical cancers attributable to human papillomavirus: a European scoping review. *Journal of medical economics*, 16(6),763-76.
42. Olsen, J., Jorgensen, T. R., Kofoed, K., Larsen, H. K. (2012) Incidence and cost of anal, penile, vaginal and vulvar cancer in Denmark. *BMC Public Health*, 12,1082.
43. Castellsague, X., Cohet, C., Puig-Tintore, L. M., Acebes, L. O., Salinas, J., San Martin, M., Breitscheldel, L., Remy, V. (2009) Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *European journal of public health*, 19(1),106-10.
44. Baio, G., Capone, A., Marcellusi, A., Mennini, F. S., Favato, G. (2012) Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. *PLoS One*, 7(11),e49699.
45. Abramowitz, L., Lacau Saint Guily, J., Moyal-Barracco, M., et al. (2018) Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. *PLoS One*, 13(9),e0202564.
46. Hylin, H., Thrane, H., Pedersen, K., Kristiansen, I. S., Burger, E. A. (2019) The healthcare costs of treating human papillomavirus-related cancers in Norway. *BMC Cancer*, 19(1),426.
47. Ostensson, E., Silfverschiold, M., Greiff, L., Ascitutto, C., Wennerberg, J., Lydrup, M. L., Hakansson, U., Sparen, P., Borgfeldt, C. (2017) The economic burden of human papillomavirus-related precancers and cancers in Sweden. *PLoS One*, 12(6),e0179520.
48. Ong, K. J., Checchi, M., Burns, L., Pavitt, C., Postma, M. J., Jit, M. (2019) Systematic review and evidence synthesis of non-cervical human papillomavirus-related disease health system costs and quality of life estimates. *Sex Transm Infect*, 95(1),28-35.
49. Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C., Martin-Hirsch, P. P. (2018) Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5,CD009069.
50. Harder, T., Wichmann, O., Klug, S. J., van der Sande, M. A. B., Wiese-Posselt, M. (2018) Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Medicine*, 16(1),110.
51. Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. (2014) Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2014. *Epidemiologisches Bulletin*, 2014(35),341-6.
52. Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. (2018) Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epidemiologisches Bulletin*, 2018(26),233-51.
53. Chow, E. P. F., Machalek, D. A., Tabrizi, S. N., Danielewski, J. A., Fehler, G., Bradshaw, C. S., Garland, S. M., Chen, M. Y., Fairley, C. K. (2017) Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious diseases*, 17(1),68-77.
54. Rieck, T., Feig, M., Siedler, A., Wichmann, O. (2018) Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*, 2018(1),1-14.

55. Damay, A., Fabre, J., Costes, V., Didelot, J. M., Didelot, M. N., Boulle, N., Segondy, M. (2010) Human papillomavirus (HPV) prevalence and type distribution, and HPV-associated cytological abnormalities in anal specimens from men infected with HIV who have sex with men. *Journal of medical virology*, 82(4),592-6.
56. Nyitray, A. G., Carvalho da Silva, R. J., Baggio, M. L., Lu, B., Smith, D., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Villa, L. L., Lazcano-Ponce, E., Giuliano, A. R. (2011) Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *The Journal of infectious diseases*, 203(1),49-57.
57. Daling, J. R., Madeleine, M. M., Johnson, L. G., Schwartz, S. M., Shera, K. A., Wurscher, M. A., Carter, J. J., Porter, P. L., Galloway, D. A., McDougall, J. K. (2004) Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*, 101(2),270-80.
58. Holly, E. A., Whittemore, A. S., Aston, D. A., Ahn, D. K., Nickoloff, B. J., Kristiansen, J. J. (1989) Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst*, 81(22),1726-31.
59. Silverberg, M. J., Lau, B., Justice, A. C., et al. (2012) Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(7),1026-34.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2018) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3597/2018-11-22_oKFE-RL_Zervixkarzinom.pdf Accessed: 21.01.2020.
61. Esser, S., Kreuter, A., Oette, M., et al. (2015) German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J*, 13(12),1302-19.
62. Machalek, D. A., Poynten, M., Jin, F., et al. (2012) Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 13(5),487-500.
63. Revollo, B., Videla, S., Llibre, J. M., et al. (2019) Routine screening of anal cytology in HIV-infected subjects and the impact on invasive anal cancer. A prospective cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
64. Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., et al. (2009) A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *The Lancet Oncology*, 10(4),321-2.
65. International Agency for Research on Cancer (IARC). (2019) List of Classifications - Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–125. <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications> Accessed: 31.01.2020.
66. Gravitt, P. E. (2011) The known unknowns of HPV natural history. *The Journal of clinical investigation*, 121(12),4593-9.
67. Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C., Wacholder, S. (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 370(9590),890-907.
68. Coglian, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F. (2005) Carcinogenicity of human papillomaviruses. *The Lancet Oncology*, 6(4),204.
69. Ho, G. Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J., Burk, R. D. (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *The New England journal of medicine*, 338(7),423-8.
70. Nobbenhuis, M. A., Helmerhorst, T. J., van den Brule, A. J., Rozendaal, L., Voorhorst, F. J., Bezemer, P. D., Verheijen, R. H., Meijer, C. J. (2001) Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*, 358(9295),1782-3.
71. Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M. O., Vajdic, C. M. (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 370(9581),59-67.

72. Doorbar, J. (2005) The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 32 Suppl 1,S7-15.
73. Longworth, M. S., Laimins, L. A. (2004) Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 68(2),362-72.
74. Durst, M., Glitz, D., Schneider, A., zur Hausen, H. (1992) Human papillomavirus type 16 (HPV 16) gene expression and DNA replication in cervical neoplasia: analysis by in situ hybridization. *Virology*, 189(1),132-40.
75. Demeter, L. M., Stoler, M. H., Broker, T. R., Chow, L. T. (1994) Induction of proliferating cell nuclear antigen in differentiated keratinocytes of human papillomavirus-infected lesions. *Human pathology*, 25(4),343-8.
76. Xue, Y., Bellanger, S., Zhang, W., Lim, D., Low, J., Lunny, D., Thierry, F. (2010) HPV16 E2 is an immediate early marker of viral infection, preceding E7 expression in precursor structures of cervical carcinoma. *Cancer Res*, 70(13),5316-25.
77. Mirkovic, J., Howitt, B. E., Roncarati, P., et al. (2015) Carcinogenic HPV infection in the cervical squamo-columnar junction. *The Journal of pathology*, 236(3),265-71.
78. Munger, K., Howley, P. M. (2002) Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res*, 89(2),213-28.
79. Vinokurova, S., von Knebel Doeberitz, M. (2011) Differential methylation of the HPV 16 upstream regulatory region during epithelial differentiation and neoplastic transformation. *PLoS One*, 6(9),e24451.
80. von Knebel Doeberitz, M., Reuschenbach, M., Schmidt, D., Bergeron, C. (2012) Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16(INK4a) to highlight transforming HPV infections. *Expert review of proteomics*, 9(2),149-63.
81. Chesson, H. W., Dunne, E. F., Hariri, S., Markowitz, L. E. (2014) The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sexually Transmitted Diseases*, 41(11),660-4.
82. Delere, Y., Remschmidt, C., Leuschner, J., Schuster, M., Fesenfeld, M., Schneider, A., Wichmann, O., Kaufmann, A. M. (2014) Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC infectious diseases*, 14.
83. Giuliano, A. R., Lee, J. H., Fulp, W., et al. (2011) Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 377(9769),932-40.
84. Stanley, M. (2010) Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology*, 117(2),S5-S10.
85. Weaver, B., Shew, M., Qadadri, B., Tu, W. Z., Tong, Y., Denski, C., Fortenberry, J. D., Brown, D. (2011) Natural History of Multiple Human Papillomavirus Infections in Female Adolescents With Prolonged Follow-up. *Journal of Adolescent Health*, 48(5),473-80.
86. Wheeler, C. M., Hunt, W. C., Cuzick, J., Langsfeld, E., Pearse, A., Montoya, G. D., Robertson, M., Shearman, C. A., Castle, P. E., Steeri, N. M. H. P. R. (2013) A population-based study of human papillomavirus genotype prevalence in the United States: baseline measures prior to mass human papillomavirus vaccination. *International Journal of Cancer*, 132(1),198-207.
87. Lin, C., Franceschi, S., Clifford, G. M. (2018) Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*, 18(2),198-206.
88. Robert Koch-Institut. (2018) RKI-Ratgeber Humane Papillomviren. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber HPV.html;jsessionid=1D5017C8ABFA57309EF82B337117AD9D.internet062](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPV.html;jsessionid=1D5017C8ABFA57309EF82B337117AD9D.internet062) Accessed: 15.04.2020.
89. Tota, J. E., Chevarie-Davis, M., Richardson, L. A., deVries, M., Franco, E. L. (2011) Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: Implications for prevention strategies. *Preventive Medicine*, 53,S12-S21.
90. Gross, G. E., Werner, R. N., Becker, J. C., et al. (2018) S2k guideline: HPV-associated lesions of the external genital region and the anus - anogenital warts and precancerous lesions of the

- vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin (short version). *J Dtsch Dermatol Ges*, 16(2),242-55.
91. Gillison, M. L., Broutian, T., Pickard, R. K., Tong, Z. Y., Xiao, W., Kahle, L., Graubard, B. I., Chaturvedi, A. K. (2012) Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*, 307(7),693-703.
 92. Sonawane, K., Suk, R., Chiao, E. Y., Chhatwal, J., Qiu, P. H., Wilkin, T., Nyitray, A. G., Sikora, A. G., Deshmukh, A. A. (2017) Oral Human Papillomavirus Infection: Differences in Prevalence Between Sexes and Concordance With Genital Human Papillomavirus Infection, NHANES 2011 to 2014. *Annals of Internal Medicine*, 167(10),714-+.
 93. Bertisch, B., Franceschi, S., Lise, M., et al. (2013) Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 178(6),877-84.
 94. Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M., Vajdic, C. M. (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 370(9581),59-67.
 95. Plummer, M., Herrero, R., Franceschi, S., Meijer, C. J. L. M., Snijders, P., Bosch, F. X., de Sanjose, S., Munoz, N., Study, I. M.-c. C. C. (2003) Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes & Control*, 14(9),805-14.
 96. Richel, O., Van der Zee, R. P., Smit, C., De Vries, H. J. C., Prins, J. M. (2015) Brief Report: Anal Cancer in the HIV-Positive Population: Slowly Declining Incidence After a Decade of cART. *J Aids- J Acq Imm Def*, 69(5),602-5.
 97. Sarian, L. O., Hammes, L. S., Longatto, A., et al. (2009) Increased Risk of Oncogenic Human Papillomavirus Infections and Incident High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Among Smokers Experience From the Latin American Screening Study. *Sexually Transmitted Diseases*, 36(4),241-8.
 98. Silverberg, M. J., Lau, B., Achenbach, C. J., et al. (2015) Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 163(7),507-+.
 99. Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., et al. (2009) A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *The Lancet Oncology*, 10(4),321-2.
 100. Sand, F. L., Munk, C., Frederiksen, K., Junge, J., Iftner, T., Dehlendorff, C., Kjaer, S. K. (2019) Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *International Journal of Cancer*, 144(8),1975-82.
 101. Schiller, J. T., Lowy, D. R. (2012) Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nature Reviews Microbiology*, 10(10),681-92.
 102. de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., Clifford, G. M. (2020) Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Global Health*, 8(2),E180-E90.
 103. Guo, T., Eisele, D. W., Fakhry, C. (2016) The potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination on oropharyngeal cancer. *Cancer*, 122(15),2313-23.
 104. Walboomers, J. M. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., Snijders, P. J. F., Peto, J., Meijer, C. J. L. M., Munoz, N. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*, 189(1),12-9.
 105. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). (2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf? blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile) Accessed: 15.04.2020.
 106. Deshmukh, A. A., Suk, R., Shiels, M. S., Sonawane, K., Nyitray, A. G., Liu, Y., Gaisa, M. M., Palefsky, J. M., Sigel, K. (2019) Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst*.
 107. Van Dyne, E. A., Henley, S. J., Saraiya, M., Thomas, C. C., Markowitz, L. E., Benard, V. B. (2018) Trends in Human Papillomavirus-Associated - Cancers United States, 1999-2015. *Mmwr-Morbidity Mortal W*, 67(33),918-24.

108. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Gilbert, E. S., et al. (2007) Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: Evaluation of long-term risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(21),1634-43.
109. Madeleine, M. M., Finch, J. L., Lynch, C. F., Goodman, M. T., Engels, E. A. (2013) HPV-Related Cancers After Solid Organ Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*, 13(12),3202-9.
110. Saleem, A. M., Paulus, J. K., Shapter, A. P., Baxter, N. N., Roberts, P. L., Ricciardi, R. (2011) Risk of Anal Cancer in a Cohort With Human Papillomavirus-Related Gynecologic Neoplasm. *Obstetrics and Gynecology*, 117(3),643-9.
111. De Vuyst, H., Clifford, G. M., Nascimento, M. C., Madeleine, M. M., Franceschi, S. (2009) Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 124(7),1626-36.
112. Alemany, L., Cubilla, A., Halc, G., et al. (2016) Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol*, 69(5),953-61.
113. Olesen, T. B., Sand, F. L., Rasmussen, C. L., Albieri, V., Toft, B. G., Norrild, B., Munk, C., Kjaer, S. K. (2019) Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology*, 20(1),145-58.
114. Gredner, T., Behrens, G., Stock, C., Brenner, H., Mons, U. (2018) Cancers Due to Infection and Selected Environmental Factors Estimation of the Attributable Cancer Burden in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 115(35-36),586-+.
115. Reuschenbach, M., Tinhofer, I., Wittekindt, C., Wagner, S., Klusmann, J. P. (2019) A systematic review of the HPV-attributable fraction of oropharyngeal squamous cell carcinomas in Germany. *Cancer Medicine*, 8(4),1908-18.
116. Senkomago, V., Henley, S. J., Thomas, C. C., Mix, J. M., Markowitz, L. E., Saraiya, M. (2019) Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012-2016. *Mmwr-Morbid Mortal W*, 68(33),724-8.
117. Tota, J. E., Best, A. F., Zumsteg, Z. S., Gillison, M. L., Rosenberg, P. S., Chaturvedi, A. K. (2019) Evolution of the Oropharynx Cancer Epidemic in the United States: Moderation of Increasing Incidence in Younger Individuals and Shift in the Burden to Older Individuals. *Journal of Clinical Oncology*, 37(18).
118. Wittekindt, C., Wagner, S., Bushnak, A., Prigge, E. S., von Knebel Doeberitz, M., Wurdemann, N., Bernhardt, K., Pons-Kuhnemann, J., Maulbecker-Armstrong, C., Klusmann, J. P. (2019) Increasing Incidence rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus. *Cancer Prev Res (Phila)*, 12(6),375-82.
119. Hartwig, S., St Guily, J. L., Dominiak-Felden, G., Alemany, L., de Sanjose, S. (2017) Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agents Cancer*, 12.
120. Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., Kothari, S. (2013) Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC infectious diseases*, 13.
121. Kraut, A. A., Schink, T., Schulze-Rath, R., Mikolajczyk, R. T., Garbe, E. (2010) Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC infectious diseases*, 10.
122. Agency, E. M. (2016) EPAR summary for the public: Gardasil 9 human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed). EMA/192711/2016; EMEA/H/C/003852,1-4.
123. Agency, E. M. (2016) EPAR summary for the public: Cervarix human papillomavirus vaccine [types 16, 18] (recombinant, adjuvanted, adsorbed). EMA/462426/2016; EMEA/H/C/000721,1-4.
124. (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England journal of medicine*, 356(19),1915-27.

125. Koch-Institut, R. (2009) Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI): Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut – 2019/2020. *Epidemiologisches Bulletin*, (34).
126. Robert Koch-Institut. (2020) Mitteilungen der STIKO zum Impfen bei eingeschränkter Verfügbarkeit von Impfstoffen. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Lieferengpaesse/Lieferengpaesse_node.html Accessed: 30.06.2020.
127. Bergman, H., Buckley, B. S., Villanueva, G., Petkovic, J., Garritty, C., Lutje, V., Riveros-Balta, A. X., Low, N., Henschke, N. (2019) Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019(11).
128. Yadav, R., Zhai, L. K., Tumban, E. (2020) Virus-like Particle-Based L2 Vaccines against HPVs: Where Are We Today? *Viruses-Basel*, 12(1).
129. Harper, D. M., Franco, E. L., Wheeler, C. M., Moscicki, A. B., Romanowski, B., Roteli-Martins, C. M., Jenkins, D., Schuind, A., Costa Clemens, S. A., Dubin, G. (2006) Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 367(9518),1247-55.
130. Harper, D. M., DeMars, L. R. (2017) HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol*, 146(1),196-204.
131. Schiller, J., Lowy, D. (2018) Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*, 36(32 Pt A),4768-73.
132. Schiller, J. T., Lowy, D. R. (2012) Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol*, 10(10),681-92.
133. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. (2019) Fachinformation Cervarix Accessed: 31.07.2019.
134. MSD SHARP & DOHME GmbH. (2019) Fachinformation GARDASIL(R) 9 Accessed: 31.07.2019.
135. Koch-Institut, R. (2018) Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren *Epidemiologisches Bulletin*, (26).
136. Koch-Institut, R. (2007) Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*, 12.
137. Agency, E. M. (2015) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel : Gardasil 9 - EMEA/H/C/003852 - R/0035. Anhang I.
138. Sachsen, K. V. (2019) Impfvereinbarung Sachsen - Satzungsleistungen: Anlage 4.
139. Zhu, F. C., Hu, S. Y., Hong, Y., et al. (2019) Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Medicine*, 15,15.
140. Lang Kuhs, K. A., Porras, C., Schiller, J. T., et al. (2014) Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am J Epidemiol*, 180(6),599-607.
141. Konno, R., Yoshikawa, H., Okutani, M., Quint, W., P, V. S., Lin, L., Struyf, F. (2014) Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women. *Hum Vaccin Immunother*, 10(7),1781-94.
142. Lehtinen, M., Paavonen, J., Wheeler, C. M., et al. (2012) Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology*, 13(1),89-99.
143. Romanowski, B., de Borja, P. C., Naud, P. S., et al. (2009) Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*, 374(9706),1975-85.
144. De Carvalho, N., Teixeira, J., Roteli-Martins, C. M., Naud, P., De Borja, P., Zahaf, T., Sanchez, N., Schuind, A. (2010) Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*, 28(38),6247-55.

145. Wheeler, C. M., Skinner, S. R., Del Rosario-Raymundo, M. R., et al. (2016) Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet Infectious diseases*, 16(10),1154-68.
146. Wei, L., Xie, X., Liu, J., et al. (2018) Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. *Vaccine*, 37(27),3617-24.
147. Yoshikawa, H., Ebihara, K., Tanaka, Y., Noda, K. (2013) Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer science*, 104(4),465-72.
148. Munoz, N., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., et al. (2010) Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*, 102(5),325-39.
149. Villa, L. L., Costa, R. L., Petta, C. A., et al. (2006) 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*, 95(11),1459-66.
150. Castellsague, X., Munoz, N., Pitisuttithum, P., et al. (2011) End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, 105(1),28-37.
151. Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., et al. (2011) Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *The New England journal of medicine*, 364(5),401-11.
152. Mikamo, H., Yamagishi, Y., Murata, S., Yokokawa, R., Han, S. R., Wakana, A., Sawata, M., Tanaka, Y. (2019) Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*, 37(12),1651-8.
153. Palefsky, J. M., Giuliano, A. R., Goldstone, S., et al. (2011) HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *The New England journal of medicine*, 365(17),1576-85.
154. Arbyn, M., Xu, L. (2018) Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Review of Vaccines*, 17(12),1085-91.
155. Chen, W., Zhao, Y., Xie, X., et al. (2019) Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90months of follow-up. *Vaccine*, 37(6),889-97.
156. Herrero, R., Wacholder, S., Rodriguez, A. C., et al. (2011) Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer discovery*, 1(5),408-19.
157. Skinner, S. R., Szarewski, A., Romanowski, B., et al. (2014) Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet*, 384(9961),2213-27.
158. Wilkin, T. J., Chen, H., Cespedes, M. S., et al. (2018) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clinical Infectious Diseases*, 67(9),1339-46.
159. Drolet, M., Benard, E., Perez, N., Brisson, M., Group, H. P. V. V. I. S. (2019) Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 394(10197),497-509.
160. Mikolajczyk, R. T., Kraut, A. A., Horn, J., Schulze-Rath, R., Garbe, E. (2013) Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. *Sex Transm Dis*, 40(1),28-31.
161. Herrero, R., Castellsague, X., Pawlita, M., et al. (2003) Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*, 95(23),1772-83.

162. Chaturvedi, A., Engels, E., Pfeiffer, R., et al. (2011) Human papillomavirus (HPV) and rising oropharyngeal cancer incidence and survival in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15).
163. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., et al. (2011) Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 29(32),4294-301.
164. Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., Fakhry, C. (2015) Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*, 33(29),3235-42.
165. Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Lowy, D. R. (2008) HPV Prophylactic Vaccines and the Potential Prevention of Noncervical Cancers in Both Men and Women. *Cancer*, 113(10),3036-46.
166. Handisurya, A., Schellenbacher, C., Haitel, A., Senger, T., Kirnbauer, R. (2016) Human papillomavirus vaccination induces neutralising antibodies in oral mucosal fluids. *Br J Cancer*, 114(4),409-16.
167. Herrero, R., Quint, W., Hildesheim, A., et al. (2013) Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*, 8(7),e68329.
168. Chaturvedi, A. K., Graubard, B. I., Broutian, T., Pickard, R. K. L., Tong, Z. Y., Xiao, W. H., Kahle, L., Gillison, M. L. (2018) Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 36(3),262-+.
169. Hirth, J. M., Chang, M., Resto, V. A., Guo, F. J., Berenson, A. B., Grp, H. S. (2017) Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18-30 years old). *Vaccine*, 35(27),3446-51.
170. Novakovic, D., Cheng, A. T. L., Zurynski, Y., et al. (2018) A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *The Journal of infectious diseases*, 217(2),208-12.
171. Wang, S. S., Schiffman, M., Shields, T. S., et al. (2003) Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer*, 89(7),1248-54.
172. Burger, E. A., Kornor, H., Klemp, M., Lauvrak, V., Kristiansen, I. S. (2011) HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 120(3),430-8.
173. Arbyn, M., Snijders, P. J. F., Meijer, C. J. L. M., Berkhof, J., Cuschieri, K., Kocjan, B. J., Poljak, M. (2015) Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clinical Microbiology and Infection*, 21(9),817-26.
174. Salazar, K. L., Duhon, D. J., Olsen, R., Thrall, M. (2019) A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol*, 8(5),284-92.
175. Ikenberg, H. (2011) Detection of HPV DNA and RNA. In *Monographs in Virology: Prophylaxis and Early Detection of HPV-Related Neoplasia* (ed. H. Pfister), pp. 109-19, Basel: Karger.
176. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2018) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-Richtlinie/oKFE-RL) in der Fassung vom 19. Juli 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.10.2018 B3, in Kraft getreten am 19. Oktober 2018, zuletzt geändert am 5. Dezember 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 20.12.2019 B10, in Kraft getreten am 1. Januar 2020. <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2001/oKFE-RL-2019-12-05-iK-2020-01-01.pdf> Accessed: 29.01.2020.
177. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2017) S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0270LI_Praevention_Zervixkarzinom_2018-01.pdf Accessed: 22.01.2020.
178. Kjaer, S. K., Nygard, M., Dillner, J., et al. (2018) A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(3),339-45.

179. Naud, P. S., Roteli-Martins, C. M., De Carvalho, N. S., Teixeira, J. C., de Borba, P. C., Sanchez, N., Zahaf, T., Catteau, G., Geeraerts, B., Descamps, D. (2014) Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother*, 10(8),2147-62.
180. Schwarz, T. F., Huang, L. M., Valencia, A., et al. (2019) A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother*, 15(7-8),1970-9.
181. Romanowski, B., Schwarz, T. F., Ferguson, L., et al. (2016) Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*, 12(1),20-9.
182. Huh, W. K., Joura, E. A., Giuliano, A. R., et al. (2017) Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 390(10108),2143-59.
183. Ständige Impfkommission. (2019) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull*, 34,313-64.
184. Gilca, V., Sauvageau, C., Panicker, G., De Serres, G., Ouakki, M., Unger, E. R. (2018) Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. *Vaccine*, 36(46),7017-24.
185. Whitworth, H. S., Gallagher, K. E., Howard, N., et al. (2019) Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*.
186. Garland, S. M., Cheung, T. H., McNeill, S., Petersen, L. K., Romaguera, J., Vazquez-Narvaez, J., Bautista, O., Shields, C., Vuocolo, S., Luxembourg, A. (2015) Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*, 33(48),6855-64.
187. Kavanagh, K., Pollock, K. G., Cuschieri, K., et al. (2017) Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *The Lancet Infectious diseases*, 17(12),1293-302.
188. Woestenberg, P. J., King, A. J., van Benthem, B. H. B., Donken, R., Leussink, S., van der Klis, F. R. M., de Melker, H. E., van der Sande, M. A. B., Hoebe, C., Bogaards, J. A. (2018) Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors. *The Journal of infectious diseases*, 217(2),213-22.
189. Coskuner, E. R., Ozkan, T. A., Karakose, A., Dillioglugil, O., Cevik, I. (2014) Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV Infection: a randomized study. *The journal of sexual medicine*, 11(11),2785-91.
190. Hildesheim, A., Gonzalez, P., Kreimer, A. R., et al. (2016) Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 215(2),212.e1-e15.
191. Wilkin, T. J., Chen, H., Cespedes, M. S., et al. (2018) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(9),1339-46.
192. Joura, E. A., Garland, S. M., Paavonen, J., Ferris, D. G., Perez, G., Ault, K. A., Huh, W. K., Sings, H. L., James, M. K., Haupt, R. M. (2012) Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ (Clinical research ed)*, 344,e1401.
193. Garland, S. M., Paavonen, J., Jaisamrarn, U., et al. (2016) Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia

- after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*, 139(12),2812-26.
194. Kang, W. D., Choi, H. S., Kim, S. M. (2013) Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*, 130(2),264-8.
195. Ghelardi, A., Parazzini, F., Martella, F., Pieralli, A., Bay, P., Tonetti, A., Svelato, A., Bertacca, G., Lombardi, S., Joura, E. A. (2018) SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*, 151(2),229-34.
196. Pieralli, A., Bianchi, C., Auzzi, N., Fallani, M. G., Bussani, C., Fambrini, M., Cariti, G., Scarselli, G., Petraglia, F., Ghelardi, A. (2018) Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*, 298(6),1205-10.
197. Swedish, K. A., Goldstone, S. E. (2014) Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. *PLoS One*, 9(4),e93393.
198. Kreuter, A., Wieland, U. (2013) Lack of efficacy in treating condyloma acuminata and preventing recurrences with the recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine in a case series of immunocompetent patients. *J Am Acad Dermatol*, 68(1),179-80.
199. Kerek-Bodden, H., Altenhofen, L., Brenner, G., Franke, A. (2009) Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten. https://www.zi.de/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Diskussionspapier_ZervixCA.pdf
Accessed: 29.01.2020.
200. Peirson, L., Fitzpatrick-Lewis, D., Ciliska, D., Warren, R. (2013) Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2,35.
201. Ronco, G., Dillner, J., Elfstrom, K. M., et al. (2014) Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, 383(9916),524-32.
202. Kim, J. J., Burger, E. A., Regan, C., Sy, S. (2018) Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 320(7),706-14.
203. Kim, J. J., Burger, E. A., Sy, S., Campos, N. G. (2017) Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus. *J Natl Cancer Inst*, 109(2).
204. Lew, J. B., Feletto, E., Wade, S., et al. (2019) Benefits, harms and cost-effectiveness of cancer screening in Australia: an overview of modelling estimates. *Public health research & practice*, 29(2).
205. Pedersen, K., Burger, E. A., Nygard, M., Kristiansen, I. S., Kim, J. J. (2018) Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 91,68-75.
206. Pollock, K. G., Kavanagh, K., Potts, A., et al. (2014) Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*, 111(9),1824-30.
207. Brotherton, J. M., Saville, A. M., May, C. L., Chappell, G., Gertig, D. M. (2015) Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. *Cancer causes & control : CCC*, 26(6),953-4.
208. McGregor, S., Saulo, D., Brotherton, J. M. L., et al. (2018) Decline in prevalence of human papillomavirus infection following vaccination among Australian Indigenous women, a population at higher risk of cervical cancer: the VIP-I study. *Vaccine*, 36(29),4311-6.
209. Hall, M. T., Simms, K. T., Lew, J. B., Smith, M. A., Brotherton, J. M., Saville, M., Frazer, I. H., Canfell, K. (2019) The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*, 4(1),e19-e27.
210. Simms, K. T., Steinberg, J., Caruana, M., Smith, M. A., Lew, J. B., Soerjomataram, I., Castle, P. E., Bray, F., Canfell, K. (2019) Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *The Lancet Oncology*, 20(3),394-407.

211. Rieck, T., Feig, M., Wichmann, O. (2016) HPV-Impfquoten im Regionalvergleich: Eine Sekundärdatenanalyse aus der KV-Impfsurveillance. In, Versorgungsatlas- Bericht Nr. 16/01: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi).
212. Luyten, A., Buttmann-Schweiger, N., Luyten, K., Mauritz, C., Reinecke-Luthge, A., Pietralla, M., Meijer, C. J., Petry, K. U. (2014) Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. *Int J Cancer*, 135(6),1408-16.
213. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2017) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des IQTIG: Entwicklung eines Konzepts für die Programmbeurteilung des organisierten Zervixkarzinomscreenings. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2851/2017-01-19_IQTIG-Beauftragung_Programmbeurteilung-Zervixkarzinomscreening.pdf Accessed: 03.03.2020.
214. Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). (2017) Zervixkarzinomscreening - Konzept einer gestuften Evaluation. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6040/2018-11-22_oKFE-RL_Zervixkarzinom_IQTIG-Konzept.pdf Accessed: 29.01.2020.
215. Canfell, K. (2018) Cervical screening in HPV-vaccinated populations. *Climacteric*, 21(3),227-34.
216. Giorgi Rossi, P., Carozzi, F., Federici, A., Ronco, G., Zappa, M., Franceschi, S. (2017) Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med*, 98,21-30.
217. Madeleine, M. M., Finch, J. L., Lynch, C. F., Goodman, M. T., Engels, E. A. (2013) HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 13(12),3202-9.
218. Vinkenes, E., Nielsen, M. A., Blaakaer, J. (2019) Is there evidence for efficacy of human papillomavirus vaccination in solid organ transplant recipients? *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X*, 4,100015.
219. Coukos, J., Farraye, F. A. (2018) Update on Vaccinating the Patient With Inflammatory Bowel Disease. *Current treatment options in gastroenterology*, 16(4),548-60.
220. Allegretti, J. R., Barnes, E. L., Cameron, A. (2015) Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 21(5),1089-97.
221. Beaugerie, L., Carrat, F., Nahon, S., et al. (2018) High Risk of Anal and Rectal Cancer in Patients With Anal and/or Perianal Crohn's Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(6),892-9.e2.
222. Grein, I. H., Groot, N., Lacerda, M. I., Wulffraat, N., Pileggi, G. (2016) HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. *Pediatric rheumatology online journal*, 14(1),12.
223. Moscicki, A. B., Flowers, L., Huchko, M. J., Long, M. E., MacLaughlin, K. L., Murphy, J., Spiryda, L. B., Gold, M. A. (2019) Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis*, 23(2),87-101.
224. Weaver, K. N., Long, M. D. (2019) Preventive Medicine in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(5),824-8.
225. Chin-Hong, P. V., Reid, G. E. (2019) Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*, 33(9),e13590.
226. Feldman, C. H., Liu, J., Feldman, S., Solomon, D. H., Kim, S. C. (2017) Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive drugs. *Lupus*, 26(7),682-9.

227. Ojha, R. P., Jackson, B. E., Tota, J. E., Offutt-Powell, T. N., Hudson, M. M., Gurney, J. G. (2014) Younger age distribution of cervical cancer incidence among survivors of pediatric and young adult cancers. *Gynecologic Oncology*, 134(2),309-13.
228. Ojha, R. P., Tota, J. E., Offutt-Powell, T. N., Klosky, J. L., Minniear, T. D., Jackson, B. E., Gurney, J. G. (2013) Human Papillomavirus-Associated Subsequent Malignancies among Long-Term Survivors of Pediatric and Young Adult Cancers. *Plos One*, 8(8).
229. Jacobson, D. L., Bousvaros, A., Ashworth, L., Carey, R., Shrier, L. A., Burchett, S. K., Renna, H., Lu, Y. (2013) Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 19(7),1441-9.
230. Nelson, D. R., Neu, A. M., Abraham, A., Amaral, S., Batsky, D., Fadrowski, J. J. (2016) Immunogenicity of Human Papillomavirus Recombinant Vaccine in Children with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 11(5),776-84.
231. Kumar, D., Unger, E. R., Panicker, G., Medvedev, P., Wilson, L., Humar, A. (2013) Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 13(9),2411-7.
232. Gomez-Lobo, V., Whyte, T., Kaufman, S., Torres, C., Moudgil, A. (2014) Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. *Pediatric transplantation*, 18(3),310-5.
233. Dhar, J. P., Essenmacher, L., Dhar, R., Magee, A., Ager, J., Sokol, R. J. (2017) The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*, 35(20),2642-6.
234. Dhar, J. P., Essenmacher, L., Dhar, R., Magee, A., Ager, J., Sokol, R. J. (2018) The effect of history of abnormal pap smear or preceding HPV infection on the humoral immune response to Quadrivalent Human Papilloma virus (qHPV) vaccine in women with systemic lupus erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*, 14(9),2318-22.
235. Soybilgic, A., Onel, K. B., Utset, T., Alexander, K., Wagner-Weiner, L. (2013) Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatric rheumatology online journal*, 11,29.
236. Mok, C. C., Ho, L. Y., Fong, L. S., To, C. H. (2013) Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(5),659-64.
237. Mok, C. C., Ho, L. Y., To, C. H. (2018) Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*, 36(23),3301-7.
238. Furer, V., Rondaan, C., Heijstek, M. W., et al. (2020) 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(1),39-52.
239. Gronlund, O., Herweijer, E., Sundstrom, K., Arnheim-Dahlstrom, L. (2016) Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *Journal of internal medicine*, 280(6),618-26.
240. Heijstek, M. W., Scherpenisse, M., Groot, N., Wulffraat, N. M., Van Der Klis, F. R. (2013) Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. *The Journal of rheumatology*, 40(9),1626-7.
241. Heijstek, M. W., Scherpenisse, M., Groot, N., Tacke, C., Schepp, R. M., Buisman, A. M., Berbers, G. A., van der Klis, F. R., Wulffraat, N. M. (2014) Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(8),1500-7.
242. Esposito, S., Corona, F., Barzon, L., Cuoco, F., Squarzon, L., Marcati, G., Torcoletti, M., Gambino, M., Palu, G., Principi, N. (2014) Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human

- papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines*, 13(11),1387-93.
243. Pellegrino, P., Radice, S., Clementi, E. (2015) Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine*, 33(30),3444-9.
244. Heijstek, M. W., Ott de Bruin, L. M., Bijl, M., et al. (2011) EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(10),1704-12.
245. Rondaan, C., Furer, V., Heijstek, M. W., et al. (2019) Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD open*, 5(2),e001035.
246. Kumar, D. (2014) Immunizations following solid-organ transplantation. *Current opinion in infectious diseases*, 27(4),329-35.
247. Danziger-Isakov, L., Kumar, D. (2019) Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical transplantation*, 33(9),e13563.
248. Meites, E., Szilagyi, P. G., Chesson, H. W., Unger, E. R., Romero, J. R., Markowitz, L. E. (2019) Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 68(32),698-702.
249. Freedman, M., Kroger, A., Hunter, P., Ault, K. A., Practices, f. t. A. C. o. I. (2020) Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020*. *Annals of Internal Medicine*.
250. Wagner, N., Assmus, F., Arendt, G., et al. (2019) Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 62(4),494-515.
251. Kahn, J. A., Belzer, M., Chi, X., et al. (2019) Pre-vaccination prevalence of anogenital and oral human papillomavirus in young HIV-infected men who have sex with men. *Papillomavirus Res*, 7,52-61.
252. Cranston, R. D., Cespedes, M. S., Paczuski, P., et al. (2018) High Baseline Anal Human Papillomavirus and Abnormal Anal Cytology in a Phase 3 Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Older Than 26 Years: ACTG 5298. *Sexually Transmitted Diseases*, 45(4),266-71.
253. Palefsky, J. M., Holly, E. A., Ralston, M. L., Jay, N. (1998) Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *The Journal of infectious diseases*, 177(2),361-7.
254. Kreuter, A., Potthoff, A., Brockmeyer, N. H., Gambichler, T., Swoboda, J., Stucker, M., Schmitt, M., Pfister, H., Wieland, U. (2010) Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *The British journal of dermatology*, 162(6),1269-77.
255. Kojic, E. M., Cu-Uvin, S., Conley, L., et al. (2011) Human papillomavirus infection and cytologic abnormalities of the anus and cervix among HIV-infected women in the study to understand the natural history of HIV/AIDS in the era of effective therapy (the SUN study). *Sex Transm Dis*, 38(4),253-9.
256. Kojic, E. M., Cu-Uvin, S. (2007) Update: human papillomavirus infection remains highly prevalent and persistent among HIV-infected individuals. *Current opinion in oncology*, 19(5),464-9.
257. Stier, E. A., Lensing, S. Y., Darragh, T. M., et al. (2019) Prevalence of and Risk Factors for Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 70(8),1701-7.
258. Jongen, V. W., Richel, O., Marra, E., Siegenbeek van Heukelom, M. L., van Eeden, A., de Vries, H. J. C., Cairo, I., Prins, J. M., Schim van der Loeff, M. F. (2019) Anal squamous intraepithelial lesions (aSIL) in HIV-positive MSM: incidence and risk factors of aSIL, and of progression and clearance of low-grade aSIL. *The Journal of infectious diseases*.

259. Yarchoan, R., Uldrick, T. S. (2018) HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *The New England journal of medicine*, 378(11),1029-41.
260. Fuchs, W., Wieland, U., Skaletz-Rorowski, A., Brockmeyer, N. H., Swoboda, J., Kreuter, A., Michalik, C., Potthoff, A. (2016) The male ScreenING Study: prevalence of HPV-related genital and anal lesions in an urban cohort of HIV-positive men in Germany. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 30(6),995-1001.
261. Silverberg, M. J., Lau, B., Achenbach, C. J., et al. (2015) Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 163(7),507-18.
262. Richel, O., Van Der Zee, R. P., Smit, C., De Vries, H. J., Prins, J. M. (2015) Brief Report: Anal Cancer in the HIV-Positive Population: Slowly Declining Incidence After a Decade of cART. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 69(5),602-5.
263. Ehl, S., Bogdan, C., Niehues, T., Burchard, G., Baumann, U., Hecht, J., Koch, J., Neubert, J., Wiese-Posselt, M., Zepp, F. (2018) *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 61(10),1307-8.
264. Levin, M. J., Moscicki, A. B., Song, L. Y., et al. (2010) Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 55(2),197-204.
265. Kojic, E. M., Kang, M., Cespedes, M. S., et al. (2014) Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(1),127-35.
266. Wilkin, T., Lee, J. Y., Lensing, S. Y., et al. (2010) Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *The Journal of infectious diseases*, 202(8),1246-53.
267. Cespedes, M. S., Kang, M., Kojic, E. M., et al. (2018) Anogenital human papillomavirus virus DNA and sustained response to the quadrivalent HPV vaccine in women living with HIV-1. *Papillomavirus Res*, 6,15-21.
268. Mugo, N. R., Eckert, L., Magaret, A. S., et al. (2018) Quadrivalent HPV vaccine in HIV-1-infected early adolescent girls and boys in Kenya: Month 7 and 12 post vaccine immunogenicity and correlation with immune status. *Vaccine*, 36(46),7025-32.
269. Weinberg, A., Song, L. Y., Saah, A., Brown, M., Moscicki, A. B., Meyer, W. A., 3rd, Bryan, J., Levin, M. J. (2012) Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *The Journal of infectious diseases*, 206(8),1309-18.
270. Levin, M. J., Huang, S., Moscicki, A. B., Song, L. Y., Read, J. S., Meyer, W. A., Saah, A. J., Richardson, K., Weinberg, A., Team, I. P. P. (2017) Four-year persistence of type-specific immunity after quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-infected children: Effect of a fourth dose of vaccine. *Vaccine*, 35(13),1712-20.
271. Moscicki, A. B., Karalius, B., Tassiopoulos, K., Yao, T. J., Jacobson, D. L., Patel, K., Purswani, M., Seage, G. R. (2019) Human Papillomavirus Antibody Levels and Quadrivalent Vaccine Clinical Effectiveness in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-infected and Exposed, Uninfected Youth. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(7),1183-91.
272. Swedish, K. A., Factor, S. H., Goldstone, S. E. (2012) Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(7),891-8.
273. Hildesheim, A., Herrero, R., Wacholder, S., et al. (2007) Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *Jama*, 298(7),743-53.
274. Stewart, D. B., Gaertner, W. B., Glasgow, S. C., Herzig, D. O., Feingold, D., Steele, S. R. (2018) The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers (Revised 2018). *Diseases of the colon and rectum*, 61(7),755-74.

275. Miltz, A., Price, H., Shahmanesh, M., Copas, A., Gilson, R. (2014) Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *PLoS One*, 9(3),e90348.
276. EACS. (November 2019) European AIDS Clinical Society, EACS Guidelines, Version 10.0, November 2019. In (ed. E. A. C. Society).
277. Zou, H., Tabrizi, S. N., Grulich, A. E., et al. (2015) Site-specific human papillomavirus infection in adolescent men who have sex with men (HYPER): an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*, 15(1),65-73.
278. Mboumba Bouassa, R. S., Belec, L., Gubavu, C., et al. (2019) High Prevalence of Anal and Oral High-Risk Human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus-Uninfected French Men Who Have Sex With Men and Use Preexposure Prophylaxis. *Open Forum Infect Dis*, 6(9),ofz291.
279. Cotte, L., Veyer, D., Charreau, I., et al. (2020) Prevalence and incidence of HPV infection in men having sex with men enrolled in a PrEP study: A sub-study of the ANRS IPERGAY trial. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.
280. Bogaards, J. A., Mooij, S. H., Xiridou, M., Schim van der Loeff, M. F. (2019) Potential effectiveness of prophylactic HPV immunization for men who have sex with men in the Netherlands: A multi-model approach. *PLoS Med*, 16(3),e1002756.
281. Lin, A., Ong, K. J., Hobbelen, P., et al. (2017) Impact and Cost-effectiveness of Selective Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 64(5),580-8.
282. Koch-Institut, R. (2019) STIKO - Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut – 2019/2020. *Epidemiologisches Bulletin* 34/2019. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/34_19.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/34_19.pdf?blob=publicationFile) Accessed.
283. Audisio, R. A., Icardi, G., Isidori, A. M., et al. (2016) Public health value of universal HPV vaccination. *Critical reviews in oncology/hematology*, 97,157-67.
284. Brisson, M., Bénard, É., Drolet, M., et al. (2016) Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*, 1(1),e8-e17.
285. World Health Organization (WHO). (2019) Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019> Accessed: 28.01.2020.
286. Daley, E. M., Vamos, C. A., Thompson, E. L., Zimet, G. D., Rosberger, Z., Merrell, L., Kline, N. S. (2017) The feminization of HPV: How science, politics, economics and gender norms shaped U.S. HPV vaccine implementation. *Papillomavirus Res*, 3,142-8.
287. (2018) Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. In, pp. 233-51, *Epidemiologisches Bulletin: Robert-Koch-Institut*.
288. Bozzola, E., Spina, G., Russo, R., Bozzola, M., Corsello, G., Villani, A. (2018) Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: the position of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr*, 44(1),67.
289. Gualano, M. R., Olivero, E., Voglino, G., Corezzi, M., Rossello, P., Vicentini, C., Bert, F., Siliquini, R. (2019) Knowledge, attitudes and beliefs towards compulsory vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*, 15,918-31.
290. Kaufman, J., Ryan, R., Walsh, L., Horey, D., Leask, J., Robinson, P., Hill, S. (2018) Face-to-face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev*, 5,CD010038.
291. Holloway, G. L. (2019) Effective HPV Vaccination Strategies: What Does the Evidence Say? An Integrated Literature Review. *J Pediatr Nurs*, 44,31-41.
292. Saeterdal, I., Lewin, S., Austvoll-Dahlgren, A., Glenton, C., Munabi-Babigumira, S. (2014) Interventions aimed at communities to inform and/or educate about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev*, (11),CD010232.

293. Newman, P. A., Logie, C. H., Lacombe-Duncan, A., Baiden, P., Tepjan, S., Rubincam, C., Doukas, N., Asey, F. (2018) Parents' uptake of human papillomavirus vaccines for their children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*, 8(4),e019206.
294. Brewer, N. T., Hall, M. E., Malo, T. L., Gilkey, M. B., Quinn, B., Lathren, C. (2017) Announcements Versus Conversations to Improve HPV Vaccination Coverage: A Randomized Trial. *Pediatrics*, 139.
295. Dempsey, A. F., Pyrznowski, J., Lockhart, S., Barnard, J., Campagna, E. J., Garrett, K., Fisher, A., Dickinson, L. M., O'Leary, S. T. (2018) Effect of a Health Care Professional Communication Training Intervention on Adolescent Human Papillomavirus Vaccination: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 172,e180016.
296. Francis, D. B., Cates, J. R., Wagner, K. P. G., Zola, T., Fitter, J. E., Coyne-Beasley, T. (2017) Communication technologies to improve HPV vaccination initiation and completion: A systematic review. *Patient Educ Couns*, 100(7),1280-6.
297. Gilkey, M. B., Calo, W. A., Moss, J. L., Shah, P. D., Marciniak, M. W., Brewer, N. T. (2016) Provider communication and HPV vaccination: The impact of recommendation quality. *Vaccine*, 34(9),1187-92.
298. Rodriguez, A. M., Do, T. Q. N., Goodman, M., Schmeler, K. M., Kaul, S., Kuo, Y. F. (2019) Human Papillomavirus Vaccine Interventions in the U.S.: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med*, 56,591-602.
299. Smulian, E. A., Mitchell, K. R., Stokley, S. (2016) Interventions to increase HPV vaccination coverage: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*, 12,1566-88.
300. Harvey, H., Reissland, N., Mason, J. (2015) Parental reminder, recall and educational interventions to improve early childhood immunisation uptake: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 33(25),2862-80.
301. Rattay, P., Starker, A., Domanska, O., Butschalowsky, H., Gutsche, J., Kamtsiuris, P., Group, K. S. (2014) [Trends in the utilization of outpatient medical care in childhood and adolescence: results of the KiGGS study - a comparison of baseline and first follow up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 57(7),878-91.
302. Poethko-Muller, C., Buttman-Schweiger, N., Ki, G. G. S. G. (2014) [HPV vaccination coverage in German girls: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 57,869-77.
303. Jeannot, E., Petignat, P., Sudre, P. (2015) Successful implementation and results of an HPV vaccination program in Geneva Canton, Switzerland. *Public health reports*, 130,202-6.
304. Leung, S. O. A., Akinwunmi, B., Elias, K. M., Feldman, S. (2019) Educating healthcare providers to increase Human Papillomavirus (HPV) vaccination rates: A Qualitative Systematic Review. *Vaccine: X*, 3,100037.
305. Fu, L. Y., Bonhomme, L. A., Cooper, S. C., Joseph, J. G., Zimet, G. D. (2014) Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: a systematic review. *Vaccine*, 32,1901-20.
306. Jarrett, C., Wilson, R., O'Leary, M., Eckersberger, E., Larson, H. J., Hesitancy, S. W. G. o. V. (2015) Strategies for addressing vaccine hesitancy - A systematic review. *Vaccine*, 33(34),4180-90.
307. Sadaf, A., Richards, J. L., Glanz, J., Salmon, D. A., Omer, S. B. (2013) A systematic review of interventions for reducing parental vaccine refusal and vaccine hesitancy. *Vaccine*, 31(40),4293-304.
308. Nguyen-Huu, N. H., Thilly, N., Derrough, T., Sdoná, E., Claudot, F., Pulcini, C., Agrinier, N., group, H. P. w. (2019) Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine*.
309. Bruni, L., Diaz, M., Barrionuevo-Rosas, L., Herrero, R., Bray, F., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Castellsagué, X. (2016) Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet Global health*, 4(7),e453-63.
310. Paul, P., Fabio, A. (2014) Literature review of HPV vaccine delivery strategies: considerations for school- and non-school based immunization program. *Vaccine*, 32(3),320-6.

Evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien
- Langfassung - AWMF-Register Nr.: 082-002, 2020

311. Perman, S., Turner, S., Ramsay, A. I., Baim-Lance, A., Utley, M., Fulop, N. J. (2017) School-based vaccination programmes: a systematic review of the evidence on organisation and delivery in high income countries. *BMC Public Health*, 17(1),252.
312. Grandahl, M., Rosenblad, A., Stenhammar, C., Tydén, T., Westerling, R., Larsson, M., Oscarsson, M., Andrae, B., Dalianis, T., Nevéus, T. (2016) School-based intervention for the prevention of HPV among adolescents: a cluster randomised controlled study. *BMJ Open*, 6(1),e009875.
313. Rieck, T., Feig, M., Delere, Y., Wichmann, O. (2014) Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*, 32,5564-9.
314. Schulz, M., Goffrier, B., Bätzing-Feigenbaum, J. (2016) Teilnahme an der Jugendgesundheitsuntersuchung J 1 in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) – Update für den Zeitraum 2009 bis 2014. In, *Versorgungsatlas-Bericht Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi)*.
315. Schmidt, R. G. (2016) Strategien der Erkennung im Rahmen der pädiatrischen Früherkennungsuntersuchungen. In *Frühe Hilfen in der Pädiatrie* (eds. V. Mall, F. A.), Berlin, Heidelberg: Springer.
316. Ellsasser, G., Trost-Brinkhues, G. (2013) [Vaccination among students in grades 6-10, 2011 - a comparison of German states: need for action for a targeted nationwide immunisation strategy]. *Gesundheitswesen*, 75,705-13.
317. Klein, S., Schoneberg, I., Krause, G. (2012) [The historical development of immunization in Germany. From compulsory smallpox vaccination to a National Action Plan on Immunization]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55,1512-23.
318. Weigel, M., Weitmann, K., Rautmann, C., Schmidt, J., Bruns, R., Hoffmann, W. (2014) Impact of physicians' attitude to vaccination on local vaccination coverage for pertussis and measles in Germany. *European journal of public health*, 24(6),1009-16.
319. Delere, Y., Bohmer, M. M., Walter, D., Wichmann, O. (2013) HPV vaccination coverage among women aged 18-20 years in Germany three years after recommendation of HPV vaccination for adolescent girls: results from a cross-sectional survey. *Hum Vaccin Immunother*, 9,1706-11.
320. Schülein, S., Taylor, K. J., König, J., Claus, M., Blettner, M., Klug, S. J. (2016) Factors influencing uptake of HPV vaccination among girls in Germany. *BMC Public Health*, 16,995.
321. Koller, D., Mielck, A. (2009) Regional and social differences concerning overweight, participation in health check-ups and vaccination. Analysis of data from a whole birth cohort of 6-year old children in a prosperous German city. *BMC Public Health*, 9,43.
322. Grandahl, M., Larsson, M., Dalianis, T., Stenhammar, C., Tyden, T., Westerling, R., Neveus, T. (2017) Catch-up HPV vaccination status of adolescents in relation to socioeconomic factors, individual beliefs and sexual behaviour. *PLoS One*, 12,e0187193.
323. Berens, E. M., Mohwinkel, L. M., van Eckert, S., Reder, M., Kolip, P., Spallek, J. (2019) Uptake of Gynecological Cancer Screening and Performance of Breast Self-Examination Among 50-Year-Old Migrant and Non-migrant Women in Germany: Results of a Cross-Sectional Study (InEMa). *J Immigr Minor Health*, 21(3),674-7.

Versions-Nummer:	4.0
Erstveröffentlichung:	06/2002
Überarbeitung von:	05/2020
Nächste Überprüfung geplant:	04/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online