

S3-Leitlinie

Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien - **Leitlinienreport** -

AWMF-Register Nr.: 082-002, 2020

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.....	ii
Abkürzungen.....	iii
1 Informationen zu dieser Leitlinie und dem vorliegenden Leitlinienreport.....	1
1.1 Initiierung und Vorsitz der Leitlinie.....	1
1.2 Leitliniensekretariat.....	1
1.3 Leitlinienkommission.....	2
1.4 Berücksichtigung der Betroffenenperspektive.....	5
1.5 Finanzierung des vorliegenden Leitlinienprojekts.....	5
1.6 Management von Interessenkonflikten.....	5
1.7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	6
2 Bedarf, Adressaten und Ziele der Leitlinie.....	7
2.1 Bedarf.....	7
2.2 Adressaten und Geltungsbereich der Leitlinie.....	8
2.3 Ziele der Leitlinie.....	8
3 Leitlinienfragen.....	10
4 Inhaltliche Gliederung der Leitlinie und Einteilung von Arbeitsgruppen.....	12
5 Systematische Aufarbeitung der Evidenz und Evidenzklassifikation.....	14
6 Methoden der Konsensfindung.....	15
7 Darstellung und Bedeutung von Empfehlungen.....	16
8 Reviewverfahren und Verabschiedung der Leitlinie.....	18
9 Pilotierung und Implementierung der Leitlinienempfehlungen.....	18
10 Interessenkonflikterklärungen und –Management.....	19
11 Literaturverzeichnis.....	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitwirkende Fachgesellschaften und Mandatsträger*innen.....	2
Tabelle 2: Konsentierete Leitlinienfragen und Modus der Beantwortung.....	10
Tabelle 3: Gliederung der Langfassung der Leitlinie und Einteilung von Arbeitsgruppen.....	12
Tabelle 4: Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer (modifiziert nach Balshem et al. ⁵⁸ und Meerpohl et al. ⁶⁴).....	14
Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke nach den Vorgaben im AWMF-Regelwerk ⁶⁵	15
Tabelle 6: Empfehlungsgrad – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. Al, 2014 ⁶⁷ und AWMF Regelwerk Leitlinien ⁶⁵).....	16

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
HPV	Humane Papillomviren
HR-HPV	Hoch Risiko (high risk)-Humane Papillomviren
HSIL	Hochgradige intraepitheliale Läsion (high-grade squamous intraepithelial lesion)
LSIL	Niedriggradige intraepitheliale Läsion (low-grade squamous intraepithelial lesion)
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
oKFE-RL	Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme
Pap-Abstrich	Papanicolaou-Abstrich
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
PrEP	HIV-Präexpositionsprophylaxe
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko (risk ratio, relative risk)
STIKO	Ständige Impfkommission
VaIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie

1 Informationen zu dieser Leitlinie und dem vorliegenden Leitlinienreport

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

Der hier vorliegende **Leitlinienreport** beinhaltet eine ausführliche Darstellung der **Methodik der Leitlinienerstellung** und des **Umgangs mit Interessenkonflikten**.

Die ausführliche Darstellung der **Methodik und Ergebnisse der systematischen Aufarbeitung der Evidenz** findet sich im separat verfügbaren **Evidenzbericht**. Die **klinisch und praktisch relevanten Inhalte der Leitlinie (Empfehlungen und Begründung für die Empfehlungen)** finden sich in der **Langfassung der Leitlinie**. 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>

1.1 Initiierung und Vorsitz der Leitlinie

Das vorliegende Leitlinienprojekt wurde von Herrn Prof. em. Dr. med. G. Gross initiiert, federführende medizinische Fachgesellschaft ist die Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) und die AG HPV Management Forum in der PEG.

Prof. em. Dr. med. Gerd Gross (Initiierung, Vorsitz)

Klinik für Dermatologie und Venerologie Rostock, Universitätsmedizin Rostock; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., HPV Management Forum

Prof. Dr. med. Ulrike Wieland (Vorsitz)

Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren, Universitätsklinikum Köln

1.2 Leitliniensekretariat

Die methodische Koordination und Durchführung der Leitlinienentwicklung erfolgte durch das an der Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, angesiedelte Leitliniensekretariat (Dr. med. Ricardo N. Werner; Matthew Gaskins, MPH; Gabriela L. Avila Valle, M.Sc.; Prof. Dr. med. Alexander Nast).

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

Am Leitliniensekretariat erfolgte die gesamte methodische und klinische Koordination der Leitlinienentwicklung. Dies umfasste unter anderem die finale Erstellung und Zusammenstellung der Leitliniendokumente, die Unterstützung der Arbeitsgruppen bei der Erstellung und redaktionelle Überarbeitung von Entwürfen für Empfehlungen und Hintergrundtexte, die Erstellung des Evidenzberichts (u.a. systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabellen, narrative Zusammenfassungen) und die Durchführung des internen und externen Begutachtungsprozesses.

1.3 Leitlinienkommission

Mitglieder der Leitlinienkommission wurden von den an der Leitlinienentwicklung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen benannt. Die folgende tabellarische Übersicht (Tabelle 1) zeigt die involvierten Fachgesellschaften und Organisationen sowie die jeweils zu ihrer Vertretung mandatierten Personen.

Tabelle 1: Mitwirkende Fachgesellschaften und Mandatsträger*innen

Fachgesellschaft(en)	Mandatsträger*innen	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
Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V.	Dr. med. Martin Schläger	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

Fachgesellschaft(en)	Mandatsträger*innen	Fachrichtung	Institution
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie e.V.	Prof. Dr. med. Rafael Mikolajczyk	Epidemiologie / Biometrie	Institut Medizinische Epidemiologie, Universität Halle
	Dr. Sven Tiews (<i>stellvertr. Mandatsträger</i>)	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 (<i>stellvertr. Mandatsträger</i>)	Gynäkologie	Frauenklinik, Medizinische Hochschule Hannover
	Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry † (<i>stellvertr. Mandatsträger</i>)	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 Gieseke (<i>stellv. Mandatsträgerin</i>)	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 (<i>stellv. Mandatsträger</i>)	Infektiologie / Kinderheilkunde	Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
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

Fachgesellschaft(en)	Mandatsträger*innen	Fachrichtung	Institution
	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.	Heidmarie 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 der Langfassung (Implementierung) mit.

Über die in der obenstehenden Tabelle 1 genannten teilnehmenden Fachgesellschaften und Organisationen hinaus wurde auch die Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), das Robert Koch-Institut (RKI) und die Vulva-Karzinom-Selbsthilfegruppe um ihre Beteiligung gebeten. Die DEGAM und Vulva-Karzinom-Selbsthilfegruppe lehnten eine Teilnahme aufgrund mangelnder Ressourcen ab. Von den anderen genannten Fachgesellschaften erhielten wir keine Rückmeldung oder die Beteiligung an dem Leitlinienprojekt wurde abgelehnt.

1.4 Berücksichtigung der Betroffenenperspektive

Die Berücksichtigung der Perspektive der durch HPV-Infektionen potenziell Betroffenen erfolgte durch die Beteiligung des Bundesverbands der Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.. In diesem Rahmen wurde Frau Heidemarie Haase als Patientinnen-Vertreterin nominiert (siehe auch Tabelle 1). Frau Haase nahm am gesamten Prozess der Leitlinienentwicklung und stimmberechtigt an der Konsensuskonferenz teil.

Die Teilnahme der Vulva-Karzinom-Selbsthilfegruppe wurde aufgrund von Ressourcenmangel abgelehnt (s.o.).

1.5 Finanzierung des vorliegenden Leitlinienprojekts

Das vorliegende Leitlinienprojekt wurde durch eine Förderung durch das HPV Management Forum der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. finanziell unterstützt. Die Finanzierung umfasste dabei die durch das Leitliniensekretariat geleistete Koordinationsarbeit, insbesondere die Erstellung und Zusammenstellung der Leitliniendokumente, die systematische Aufarbeitung der Evidenz, die Koordination der Erstellung von Entwürfen für Empfehlungen und Hintergrundtexte und deren redaktionelle Überarbeitung. Die Leitlinienentwicklung erfolgte redaktionell unabhängig von der Finanzierung durch das HPV Management Forum der Paul Ehrlich-Gesellschaft.

Die von den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen nominierten Mandatsträgerinnen und Mandatsträger erhielten keine finanzielle Unterstützung oder Anreize für ihre Teilnahme an der Leitlinienentwicklung. Wir möchten allen Mitgliedern der Leitlinienkommission für Ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

1.6 Management von Interessenkonflikten

Von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurde vor Teilnahme an der Kick off- und Konsensuskonferenz eine Erklärung der materiellen und immateriellen Interessen eingeholt. Hierzu wurde das von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Verfügung gestellten Formular (V.2.5)² verwendet.

Das Management von Interessenkonflikten erfolgte entsprechend den Vorgaben der AWMF.³ Zunächst erfolgte eine Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens eines Themenbezugs zur Leitlinie, im nächsten Schritt, bei Vorliegen eines Interessenkonflikts mit Themenbezug zur Leitlinie, eine Einteilung in „geringe“, „moderate“ und „hohe“ Interessenkonflikte. Die folgenden Kriterien wurden hierfür festgelegt: Als „gering“ wurden Interessenkonflikte gewertet, wenn es sich um Forschungsmittel für die Klinik / AG (nicht persönlich), Honorare für Schulungen / Vorträge ≤ 5.000 / Jahr oder Honorare für Autorenschaften ≤ 5.000 / Jahr handelte. „Geringe Interessenkonflikte“ führten zu einer Limitierung von Leitungsfunktionen (z.B. Leitlinienvorsitz, AG-Leitung). Als „moderat“ wurden Interessenkonflikte gewertet, wenn es sich um Honorare für Advisory Boards, Honorare für Gutachter-/Beratertätigkeit, Honorare für Schulungen / Vorträge > 5.000 / Jahr oder Honorare für Autorenschaften > 5.000 / Jahr handelte. „Moderate Interessenkonflikte“ führten zum Ausschluss von Abstimmungsverfahren im Rahmen

der Kick off- und der Konsensuskonferenz. Interessenkonflikte und deren Handhabung wurden zu Beginn der Kick off- und der Konsensuskonferenz transparent dargestellt.

Die Bewertung der Interessenkonflikterklärungen der methodischen Koordinatoren (Dr. med. Ricardo N. Werner, Matthew Gaskins, MPH) erfolgte durch die federführende Fachgesellschaft (Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.). Die Bewertung der Interessenkonflikterklärungen aller anderen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten erfolgte durch die methodischen Koordinatoren (Dr. med. Ricardo N. Werner, Matthew Gaskins, MPH).

Im Rahmen der nach den oben genannten Kriterien durchgeführten Bewertung der vorliegenden Erklärungen zeigten sich ausschließlich als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte, die entsprechend gehandhabt wurden. Eine Darstellung der vollständigen Interessenkonflikterklärungen und dem Umgang mit den entsprechenden Interessenkonflikten findet sich anhängend.

1.7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer der vorliegenden Leitlinie wird auf 5 Jahre geschätzt. Bei dringendem Änderungsbedarf aufgrund relevanter neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse werden diese ggf. gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden (s.o.).

2 Bedarf, Adressaten und Ziele der Leitlinie

2.1 Bedarf

Anogenitale Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) gehören zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen.⁴⁻¹⁰ Obwohl die Mehrzahl der HPV-Infektionen im Anogenitalbereich transient und nach 1-2 Jahren nicht mehr nachweisbar ist,¹¹ 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.¹²⁻¹⁷ Das Lebenszeitrisiko für diese gutartigen Tumore liegt bei ca. 5-10%¹⁸ und die Inzidenz beträgt in Deutschland unabhängig vom Geschlecht 170/100.000 Personen/Jahr.¹⁹ 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.^{20, 21} Im Jahr 2013 waren in Deutschland insgesamt über 7.500 Krebserkrankungen einer chronischen HPV-Infektion zuzuschreiben.²² 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.²³ Im Fall einer klinisch manifesten Erkrankung ist die HPV-Infektion mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität assoziiert,²⁴⁻²⁸ 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.^{22, 29-31} Darüber hinaus sind die ökonomischen Auswirkungen der Behandlung HPV-assoziiierter anogenitaler und oropharyngealer Läsionen auf das Gesundheitssystem erheblich.³²⁻³⁹

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.^{40, 41} 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.⁴² 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.⁴³

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.⁴⁴ Die Durchimpfungsraten von Frauen (und Männern)

in Deutschland sind jedoch nach wie vor gering.⁴⁵ 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.^{7, 46-50} 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 konsenterte Empfehlungen erarbeitet. Darüber hinaus wurden alltags- und praxisrelevante Fragestellungen im Zusammenhang mit der HPV-Impfung auf konsensueller Grundlage beantwortet und entsprechende Empfehlungen erstellt.

2.2 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.

2.3 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,^{42,43} sondern stellt eine umfassende Ergänzung dar, die Hilfestellungen bei der Implementierung der Impfempfehlungen 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.⁵¹ Auch für das von der entsprechenden Leitlinie empfohlene jährliche Zytologie-basierte Analkrebscreening bei HIV-positiven MSM,⁵² die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein >100fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Analkarzinomen aufweisen,^{50,53} gibt es mittlerweile Studiendaten, die die Wirksamkeit des Screenings belegen.⁵⁴

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 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.

3 Leitlinienfragen

Die zu beantwortenden Leitlinienfragen wurden von den methodischen Koordinatoren der Leitlinie vorbereitend erarbeitet. Diese Entwürfe dienten der Leitlinienkommission als Grundlage für die Konsentierung der Leitlinienfragen im Rahmen der Kick off-Konferenz am 16.11.2018. Zu Beginn der Kick off-Konferenz wurde den Teilnehmenden ein ausführlicher Überblick über die Methodik und Bedeutung der einzelnen Schritte der Leitlinienentwicklung gegeben. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die während der Kick off-Konferenz im Konsensverfahren festgelegten Leitlinienfragen (Moderation: Dr. med. Ricardo N. Werner).

Tabelle 2: Konsentierte Leitlinienfragen und Modus der Beantwortung

Leitlinienfrage		Beantwortung
PRIMÄRPRÄVENTION		
01	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?	Evidenzbasiert*
02	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?	Evidenzbasiert*
03	Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Mädchen/Frauen (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?	Evidenzbasiert*
04	Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Jungen/Männern (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?	Evidenzbasiert*
05	Soll vor einer HPV-Impfung eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung erfolgen?	Konsensbasiert
06	Sind HPV-Auffrischimpfungen erforderlich?	Konsensbasiert
07	Kann eine mit einem HPV-Impfstoff begonnene Impfserie mit einem anderen HPV-Impfstoff komplettiert werden?	Konsensbasiert
08	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?	Konsensbasiert
SEKUNDÄRPRÄVENTION		
09	Sollen HPV-impfnaive Personen mit HPV-assoziierten anogenitalen oder oropharyngealen Läsionen eine HPV-Impfung erhalten?	Konsensbasiert
10	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?	Konsensbasiert

BESONDERE PERSONENGRUPPEN		
11	Soll im zeitlichen Umfeld einer immunsuppressiven Therapie oder einer immunkompromittierenden Grunderkrankung gegen HPV geimpft werden?	Konsensbasiert
12	Sollen HPV-impfnaive Personen mit HIV-Infektion gegen HPV geimpft werden und wenn ja, wann?	Konsensbasiert
13	Sollen HPV-impfnaive Personen, die mit der Einnahme einer HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) beginnen, gegen HPV geimpft werden?	Konsensbasiert
IMPLEMENTIERUNG		
14	Welche Public Health Maßnahmen zur Verbesserung der Implementierung der HPV-Impfung können empfohlen werden?	Konsensbasiert

* Basierend auf den obenstehenden evidenzbasierten Schlüsselfragen wurden während der Kick off-Konferenz für jede Frage detaillierte PICOS konsentiert, die zur Definition der Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen des systematischen Reviews verwendet wurden. Diese finden sich im separat publizierten Evidenzbericht zur Leitlinie.

4 Inhaltliche Gliederung der Leitlinie und Einteilung von Arbeitsgruppen

Im Rahmen der Kick off-Konferenz wurde die inhaltliche Gliederung der Langfassung der Leitlinie besprochen und entsprechend den thematischen Abschnitten Arbeitsgruppen gebildet. Die Arbeitsgruppen waren für die konsensbasierten Abschnitte der Leitlinie für die Erstellung von Entwürfen für Empfehlungen und die Hintergrundtexte verantwortlich. Hierfür erhielten die Arbeitsgruppen von der methodischen Leitlinienkoordination themenrelevante Studien, systematische Reviews und Leitlinien, die während orientierender Recherchen durch das Leitliniensekretariat identifiziert wurden. Für die Zusammensetzung der Arbeitsgruppen wurden die individuelle Expertise, individuelle Präferenzen und Interessenkonflikte berücksichtigt. Die folgende Tabelle (Tabelle 3) gibt einen Überblick über die Einteilung der Arbeitsgruppen.

Tabelle 3: Gliederung der Langfassung der Leitlinie und Einteilung von Arbeitsgruppen

Abschnitte der Langfassung der Leitlinie	Autor*innen, Arbeitsgruppe (AG-Leitung fettgedruckt)
Methodische Vorbemerkungen	Werner
1. Bedarf, Adressaten und Ziele der Leitlinie	Gross, Werner, Wieland
2. Klinischer Hintergrund	
2.1. Virologie und Pathogenese	Smola , von Knebel Doeberitz, Pfister
2.2. Epidemiologie der durch eine HPV-Impfung vermeidbaren Erkrankungen	Wieland , Gross, Jongen, Klußmann, Micolaiczky, Petry, Schneede, Schneider
2.3. Verfügbare Impfstoffe und deren Anwendung	Gaskins , Werner
3. Primärprävention	
3.1. Allgemeine Impfeempfehlungen im Alter von 9 bis 14 Jahren 3.1.1. Evidenzbericht (Zusammenfassung): Mädchen im Alter von 9 bis 14 3.1.2. Evidenzbericht (Zusammenfassung): Jungen im Alter von 9 bis 14 3.2. Allgemeine Impfeempfehlungen im Alter von 15 Jahren und älter 3.2.1. Evidenzbericht (Zusammenfassung): Mädchen/Frauen im Alter von 15 und älter 3.2.2. Evidenzbericht (Zusammenfassung): Jungen/Männer im Alter von 15 und älter	Gaskins , Avila Valle, Werner
3.3. Weitere Effekte der HPV-Impfung: nicht systematisch recherchierte Daten	Werner , Gaskins
3.4. HPV-Testung vor Durchführung der Impfung	Laws , Bickel, Doubek, Gross, Hillemanns, Knuf, Köllges, Pfister, Schlaeger, Tiewes

3.5. Auffrischimpfungen 3.6. Austauschbarkeit der Impfstoffe 3.7. Zusätzliche Impfung nach bereits erfolgter Impfung	
4. Sekundärprävention	
4.1. Impfempfehlungen bei bereits bestehenden HPV-assoziierten Läsionen	Ikenberg , Bickel, Brockmeyer, Gallwas, Giesecking, Jongen, Kaufmann, Klußmann, von Knebel Doeberitz, Petry, Schlaeger, Schneider, Tiews
4.2. Screening	Neis, Petry , Doubek, Ikenberg, Schlaeger, Tiews
5. Besondere Personengruppen 5.1. Immunkompromittierte Personen 5.2. HIV-positive Personen 5.3. Personen, die die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) einnehmen	Wieland , Werner, Bickel, Brockmeyer, Jongen, Klußmann, Laws
6. Implementierung	Mikolajczyk, Tiews , Gross, Knuf, Neis, Schneede, Smola
7. Informationen zur Leitlinie	Werner

5 Systematische Aufarbeitung der Evidenz und Evidenzklassifikation

Eine detaillierte Darstellung der Methodik und der Ergebnisse der systematischen Aufarbeitung der Evidenz findet sich im separat verfügbaren Evidenzbericht.

Zur Beantwortung der evidenzbasierten Leitlinienfragen wurden nach Prüfung der methodischen Qualität und inhaltlichen Eignung zwei aktuelle und hochwertige systematische Reviews (Arbyn et al. 2018⁴⁰ und Harder et al. 2018⁴¹) herangezogen und aktualisiert. Nach Publikation des systematischen Reviews von Arbyn et al. 2018⁴⁰ wurde vom Nordic Cochrane Centre Kritik an der Such- und Auswahlstrategie geäußert.⁵⁵ Diese Kritik wurde im Rahmen der Aktualisierung ausgiebig geprüft – Details hierzu finden sich im Evidenzbericht. Die Aktualisierung der beiden systematischen Übersichtsarbeiten erfolgte gemäß der Vorgaben von Cochrane und entsprechend der GRADE-Methodik.⁵⁶ Die Aktualisierungsrecherche erfolgte am 13. November 2019 in drei verschiedenen Datenbanken: MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid) und Cochrane CENTRAL.

Für die evidenzbasierten Leitlinienfragen und die hier ausgesprochenen Empfehlungen wurde das Vertrauen in die Evidenzgrundlage mit Hilfe des GRADE-Systems⁵⁶ 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 Cochrane⁵⁷ für randomisiert kontrollierte Studien vorgenommen. Die Bewertung des Vertrauens in die (gepoolten) Effektschätzer⁵⁸ erfolgte, wie in der GRADE-Methodik vorgegeben, Outcome-bezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias⁵⁹, Präzision⁶⁰, Konsistenz⁶¹, Direktheit⁶², Publikationsbias⁶³). Detaillierte Angaben zu den angewandten Kriterien finden sich im separat publizierten Evidenzbericht. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die zur Einstufung des Vertrauens in die Effektschätzer relevanten Aspekte und die Interpretation der jeweiligen Einstufung.

Tabelle 4: Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer (modifiziert nach Balshem et al.⁵⁸ und Meerpohl et al.⁶⁴)

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 	<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 (⊕⊕○○)	<ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde Präzision • Publikationsbias 		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.

6 Methoden der Konsensfindung

Die Konsentierung sowohl der evidenz- als auch der konsensbasierten Empfehlungen erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz (14.02.2020). Alle von den mitwirkenden medizinischen Fachgesellschaften und Organisationen mandatierten Mitglieder der Leitlinienkommission waren während der Konsensuskonferenz stimmberechtigt, sofern aufgrund vorliegender Interessenkonflikte keine Einschränkung vorlag. Für die evidenzbasierten Leitlinienfragen wurde vor Konsentierung von Empfehlungen zunächst die Evidenzgrundlage dargestellt, für die konsensbasierten Fragen erfolgte vor Konsentierung eine Darstellung der in den Arbeitsgruppen vorbereiteten Empfehlungen und des Hintergrunds mit anschließender Diskussion. Die Entwürfe für Empfehlungen wurden von jedem Mitglied der Leitlinienkommission zunächst kommentiert und abweichende Vorschläge notiert. Nach Reihendiskussion, Vorabstimmung und Diskussion erfolgte die endgültige Abstimmung. Die Moderation der Konsensuskonferenz erfolgte durch Dr. med. Ricardo N. Werner (zertifizierter AWMF-Leitlinienberater). Es wurde angestrebt, für alle ausgesprochenen Empfehlungen eine möglichst hohe Zustimmung innerhalb der stimmberechtigten Mitglieder der Leitlinienkommission zu erreichen.

Zur Klassifikation der Konsensstärke wurden die vom AWMF-Regelwerk⁶⁵ vorgegebenen Kategorien und die entsprechende prozentuale Zustimmung unter den abstimmungsberechtigten Mitgliedern der Leitlinienkommission während der Konsensuskonferenz zugrunde gelegt. Diese sind in der folgenden Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke nach den Vorgaben im AWMF-Regelwerk⁶⁵

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

7 Darstellung und Bedeutung von Empfehlungen

Alle konsentierten Empfehlungen dieser Leitlinie wurden zur einfachen Identifikation in entsprechend markierten Kästen dargestellt.

Zur standardisierten Darstellung des Empfehlungsgrads wurden die in Tabelle 6 dargestellten Begrifflichkeiten und Symbole verwendet. Der Empfehlungsgrad orientiert sich dabei an den Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe, nach denen positive und negative Empfehlungen starker oder schwacher Empfehlungsstärke unterschieden werden.^{66, 67} Es wird eine einheitliche Wortwahl und Symbolik zur Repräsentation der Empfehlungsgrade verwendet. Die Determinierung der Empfehlungsgrade orientiert sich, dem GRADE-System folgend, in erster Linie am Verhältnis der zu erwartenden Nutzen und Risiken einer therapeutischen oder diagnostischen Strategie, dem Vertrauen in die aus der systematischen Evidenzbearbeitung abgeleiteten Effekte und an der Variabilität von Werten und Präferenzen auf Seiten der Patienten. Des Weiteren zu berücksichtigen sind gesundheitsökonomische Aspekte. Die Empfehlungsstärke impliziert verschiedene für die praktische Umsetzung zu berücksichtigende Aspekte, die ebenfalls in Tabelle 6 dargestellt sind.

Tabelle 6: Empfehlungsgrad – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. Al, 2014⁶⁷ und AWMF Regelwerk Leitlinien⁶⁵)

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 substanzielle 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

<p><u>Starke Empfehlung gegen eine Vorgehensweise</u></p>	<p>“... <i>soll</i> nicht ...”</p>	<p>↓↓</p>	<p>Siehe starke Empfehlung für eine Vorgehensweise</p>
---	------------------------------------	-----------	--

Die dargestellten Empfehlungsgrade einschließlich der verwendeten Symbolik wurden konsistent sowohl für die evidenz- als auch für die konsensbasierten Abschnitte der vorliegenden Leitlinie angewandt. 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.o.) und einen Verweis auf das jeweils relevante Kapitel im Evidenzbericht.

8 Reviewverfahren und Verabschiedung der Leitlinie

Die finalisierten Leitliniendokumente wurden zunächst einer internen Begutachtung unterzogen. Nach Freigabe durch die Mitglieder der Leitlinienkommission erfolgte die externe Begutachtung der Leitlinie. In diesem Rahmen wurden die finalisierten Leitliniendokumente allen beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und Organisationen zur Kommentierung und Freigabe zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus wurden die Leitliniendokumente auf den Seiten der dEBM auch öffentlich zugänglich gemacht (26.05.2020 bis 02.07.2020) und waren durch alle Interessierten kommentierbar. Während der externen Begutachtung aufkommende Kommentare zur Leitlinie wurden durch die Methodengruppe und die Leitlinienkoordination individuell gesichtet und anschließend je nach Relevanz im Leitliniengremium diskutiert. Der Umgang mit Kommentaren und Veränderungen des Leitliniendokuments wurde systematisch dokumentiert und ist auf Anfrage im Leitliniensekretariat einsehbar.

9 Pilotierung und Implementierung der Leitlinienempfehlungen

Eine formelle Pilotierung der Leitlinienempfehlungen ist nicht erfolgt. Die Mitglieder der Leitlinienkommission wurden jedoch gebeten, die Leitlinienempfehlungen während der externen Begutachtung in ihrer jeweiligen Praxis anzuwenden. Dieses Vorgehen diente dazu, mögliche Probleme, Unstimmigkeiten oder sonstige Schwierigkeiten bei der Anwendung der Leitlinienempfehlungen frühzeitig zu identifizieren.

Zur optimalen Implementierung der Leitlinienempfehlungen wurden verschiedene Strategien gewählt: Einerseits wurde die Leitlinie in verschiedenen Formaten publiziert, unter anderem in Form einer Kurzfassung, die die relevanten Empfehlungen für die Klinik und Praxis in übersichtlicher Weise darstellt. Darüber hinaus ist die Publikation in mehreren Fachzeitschriften geplant, so dass die relevanten ärztlichen Fachrichtungen möglichst breit erreicht werden. Die Leitlinie enthält des Weiteren eine ausführliche Sektion mit konsensbasierten Empfehlungen für gesundheitspolitische Maßnahmen zur Verbesserung der Implementierung der HPV-Impfung (siehe Langfassung).

10 Interessenkonflikterklärungen und –Management

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/o-der Schu-lungstätig-keit	Bezahlte Au-toren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Pa-tent, Urheber-recht, Aktien-besitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene The-men der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Rele-vanz, Konsequenz
Gabriela Lizeth Avila Valle, M.Sc.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. med. Michael Bau-mann	Keine Interessenerklärung vorliegend.							Stellvertretender Man-datsträger, keine aktive Teilnahme an LL-Entwick-lung
PD Dr. Markus Bickel	Nein	Nein	Nein	Nein	GSK, MSD (nicht persönlich)	Nein	Mitglied: DGI, DAIG, Deutsche Arbeitsge-meinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-infizierte e.V.	Geringer IK, Limitierung Leitungsfunktion
Prof. Dr. Norbert H. Brock-meyer	Nein	Nein	MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Rat für Gesundheit und Medizi-nethik des Bistums Essen, AG Immundefi-zienz der ständigen Impfkommision (STIKO)	Geringer IK, Limitierung Leitungsfunktion
Dr. Klaus Doubek	Nein	Sanofi Pasteur MSD	MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVF, DGGG	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimm-enthaltung Leitlinienfra-gen 1-4,6-9,11-14
Prof. Dr. Julia Gallwas	Nein	Nein	Roche, MSD	Nein	DKFZ, EN 3/ EN 5 NOGGO	Nein	Mitglied: DGGG, AGCPC, AGO, Uterus Pro-jektgruppe des Tumorzentrums München	Geringer IK, Limitierung Leitungsfunktion
Matthew Gaskins	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Dr. Friederike Giesecking	MSD	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGO Vulva/Vagina	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimm-enthaltung Leitlinienfra-gen 1-4,6-9,11-14

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF Reg.-Nr. 082-002) - Leitlinienreport

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advi-sory board)	Bezahlte Vortrags-/o-der Schu-lungstätig-keit	Bezahlte Au-toren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Pa-tent, Urheber-recht, Aktien-besitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene The-men der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Rele-vanz, Konsequenz
Prof. Dr. Gerd E. Gross	Nein	MSD	MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: PEG (HPV-MF), DDG, EADV (HPV-Task Force), DSTIG, DKG	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimmenthaltung Leitlinienfragen 1-4,6-9,11-14
Heidemarie Haase	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Frauenselbsthilfe nach Krebs	Keine
Prof. Dr. Peter Hillemanns	Nein	Nein	MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, AGO, AG-CPC	Geringer IK, Limitierung Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Johannes Hübner	Keine Interessenerklärung vorliegend.							Stellvertretender Mandatsträger, keine aktive Teilnahme an LL-Entwicklung
Prof. Dr. Hans Ikenberg	BD Biosciences	BD Biosciences	Roche, BD Biosciences	Nein	Nein	Cytomol	Mitglied: AZÄD, HMF, DSTD	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimmenthaltung Leitlinienfragen 5,10
Dr. Johannes Jongen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGK, BCD, DGCh, DGAV, ESCP, ACS, ASCRS	Keine
Dr. Andreas Kaufmann	MSD	GSK	MSD	Nein	MSD	Nein	Mitglied: HPV-Management Forum der Paul-Ehrlich-Gesellschaft	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimmenthaltung Leitlinienfragen 1-4,6-9,11-14
Prof. Jens Peter Klußmann	Nein	MSD, BMS, Merck, Astra Zeneca	Merck, Astra Zeneca	Nein	MSD	Nein	Mitglied: DGHNO, Dt. Berufsverband der HNO-Ärzte, DKG, AACR, ELS, AHNS, CORLAS, ASCO	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimmenthaltung Leitlinienfragen 1-4,6-9,11-14
Prof. Dr. Markus Knuf	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGKJ, DAKJ, BVKH, SGKJ, GNP, GNPI, DGSPJ, DGPI, API	Geringer IK, Limitierung Leitungsfunktion
Dr. Ralph Köllges	Nein	Nein	MSD, GSK, Berg Apotheke, Sanofi,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DAAB	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimmenthaltung Leitlinienfragen 1-4,6-9,11-14

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF Reg.-Nr. 082-002) - Leitlinienreport

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/o-der Schu-lungstätig-keit	Bezahlte Au-toren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Pa-tent, Urheber-recht, Aktien-besitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene The-men der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Rele-vanz, Konsequenz
			SPMSD, Pfi-zer					
PD Dr. Hans-Jürgen Laws	Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGKJ, GPOH, DGPI, PAAD, GPOH/ DGPI AG Neutropenie und Fieber	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimmenthaltung Leitlinienfragen 5,10
Prof. Dr. Rafael Mikolajczyk	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. Alexander Nast	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, EADV, EDF	Keine
Prof. Dr. Klaus J. Neis	Nein	AZAD	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVF, DGGG, AZAD	Geringer IK, Limitierung Leitungsfunktion
Prof. Dr. Karl-Ulrich Petry †	Nein	MSD	Medac	Nein	MSD	Nein	Mitglied: Studiengruppe Kolposkopie, ASCO, DGGG, AG-CPC, EFC, IPVS	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimmenthaltung Leitlinienfragen 1-4,6-9,11-14
Prof. Dr. Herbert Pfister	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Dr. Martin Schlaeger	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVDD	Keine
Prof. Dr. Peter Schneede	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, HPV Management Forum der PEG, DSTIG	Keine
Prof. Dr. Achim Schneider, MPH	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Geringer IK, Limitierung Leitungsfunktion
Prof. Dr. Sigrun Smola	Nein	Nein	Nein	Nein	G-BA	Nein	Mitglied: GfV, PEI	Keine
Dr. Sven Tiewis	Nein	Becton Dickin-son	Becton Di-ckinson	Nein	Becton Dickin-son	Nein	Mitglied: DGEpi, DGZ	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimmenthaltung Leitlinienfragen 5,10
Prof. Dr. Magnus von Knebel Doeberitz	Nein	Oncgnostics GmbH	Nein	Nein	MSD	Nein	Mitglied: HPV Management Forum der PEG	Moderater IK, Limitierung Leitungsfunktion, Stimmenthaltung Leitlinienfragen 5,10

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF Reg.-Nr. 082-002) - Leitlinienreport

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advi-sory board)	Bezahlte Vortrags-/o-der Schu-lungstätig-keit	Bezahlte Au-toren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Pa-tent, Urheber-recht, Aktien-besitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene The-men der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Rele-vanz, Konsequenz
Dr. Ricardo N. Werner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DSTIG, DNEbM, DDG	Keine
Prof. Dr. Ulrike Wieland	Nein	Nein	Nein	Nein	BMBF, BMG, DZIF	Nein	Mitglied: GfV, DGHM, BÄMI, IPVS, Robert-Koch-Stiftung	Keine
Ian Wittenberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Pharmazeutische Ge-sellschaft, Deutsche Gesellschaft für Epi-demiologie, Apothekerkammer Sachsen-Anhalt	Keine

¹ In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

² Alternativ kann auch nur ein „Ja“ eingetragen werden und auf die Nennung der Unternehmen verzichtet werden

† verstorben

11 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2013) S3-Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien (AWMF-Register Nr.: 082-002). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html> Accessed: 24.02.2020.
2. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2018) AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben, Stand 23.05.2018. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/Anhaenge/20180523_AWMF_Formular_Erkl%C3%A4rung_Interessen_V.2.5.docx Accessed.
3. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben. <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-interessenkonflikte/interessenskonflikte.html> Accessed: 20.03.2020.
4. (2017) Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Releve epidemiologique hebdomadaire*, 92(19),241-68.
5. 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.
6. Giuliano, A. R., Nyitray, A. G., Kreimer, A. R., Pierce Campbell, C. M., Goodman, M. T., Sudenga, S. L., Monsonogo, 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Bulkman, 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.
12. Gross, G. (2014) Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias. *Current problems in dermatology*, 45,98-122.
13. 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.
14. Garland, S. M., Steben, M., Sings, H. L., James, M., Lu, S., Railkar, R., Barr, E., Haupt, R. M., Jaura, 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., Kothari, S. (2013) Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC infectious diseases*, 13,39.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Buttman-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.
23. Wieland, U., Kreuter, A., Pfister, H. (2014) Human papillomavirus and immunosuppression. *Current problems in dermatology*, 45,154-65.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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*.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Castellsague, X., Cohet, C., Puig-Tintore, L. M., Acebes, L. O., Salinas, J., San Martin, M., Breitschdel, L., Remy, V. (2009) Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *European journal of public health*, 19(1),106-10.

35. 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.
36. 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.
37. Hysin, 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.
38. Ostensson, E., Silfverschiold, M., Greiff, L., Asciutto, 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. (2014) Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am RKI vom August 2014. *Epidemiologisches Bulletin*, 2014(35),341-6.
43. Ständige Impfkommision (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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
 53. 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.
 54. 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*.
 55. Jørgensen, L., Gøtzsche, P. C., Jefferson, T. (2018) The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 23(5),165.
 56. 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.
 57. 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*.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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 Gesundheitsw*, 106(6),449-56.
 65. 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.
 66. Andrews, J., Guyatt, G., Oxman, A. D., et al. (2013) GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*, 66(7),719-25.
 67. 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 Gesundheitsw*, 108(7),413-20.

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!