

Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien

Empfehlungen aus der aktuellen S3-Leitlinie des HPV-Management-Forums der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. – AWMF Leitlinien-Register Nr. 082-002 (Kurzfassung), gültig bis 31.12.2018

Vaccination against HPV-Associated Neoplasias

Recommendations from the Current S3 Guideline of the HPV Management Forum of the Paul-Ehrlich Society – AWMF Guidelines, Registry No. 082-002 (short version), valid until Dec. 31st, 2018

Autoren

G. Gross¹, N. Becker², N. H. Brockmeyer³, S. Esser⁴, U. Freitag⁵, M. Gebhardt⁶, L. Gissmann⁷, P. Hillemanns⁸, H. Grundhewer⁹, H. Ikenberg¹⁰, H. Jessen¹¹, A. Kaufmann¹², S. Klug¹³, J. P. Klussmann¹⁴, A. Nast¹⁵, D. Pathirana¹⁵, K. U. Petry¹⁶, H. Pfister¹⁷, U. Röllinghof¹⁸, P. Schneede¹⁹, A. Schneider²⁰, E. Selka¹⁸, S. Singer²¹, S. Smola²², B. Sporbeck¹⁵, M. von Knebel Doeberitz²³, P. Wutzler²⁴

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

Abkürzungen

AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia, zervikale intraepitheliale Neoplasie
HC2-Test	Hybrid-Capture 2-Test
HPV	Humane Papillomviren
HR	High-Risk (Hochrisiko-HPV)
ICC	Invasive Cervix Carcinoma (invasives Zervixkarzinom)
MSM	Men who have sex with men
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
TVC	Total Vaccinated Cohort
VaIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
VLP	Virus-Like Particles

1 Einleitung

Mit anogenitalen humanen Papillomviren (HPV) assoziierte Neoplasien sind einerseits durch eine hohe Morbidität und Mortalität, andererseits durch eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Jährlich erkranken weltweit 530 000 Frauen, in Deutschland 4800 Frauen an Gebärmutterhalskrebs [1,2]. Molekularbiologische und epidemiologische Untersuchungen der vergangenen 25 Jahre konnten zeigen, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der persistierenden Infektion mit HPV 16 und HPV 18 sowie mindestens 11 weiteren sogenannten Hochrisiko-HPVs (HR-HPVs) und der Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorläuferläsionen (sog. Dysplasien bzw. Cervical Intraepithelial Neoplasias – CIN) besteht. HPV 16, HPV 18 und andere HR-HPVs sind auch die Ursache anderer Karzinome und ihrer Vorstufen, wie der Vulva-, Vaginal-, Penis- und Analkar-

zinome sowie Tonsillen-, Kehlkopfkrebs und bestimmten Formen von Hautkrebs. Sogenannte Niedrigrisiko-HPVs (NR-HPVs) wie HPV 6 und HPV 11 sind ursächlich für über 90% der anogenitalen Condylomata acuminata (spitze Kondylome, anogenitale Warzen) verantwortlich. Condylomata acuminata sind die weltweit häufigste virale, sexuell übertragene Krankheit (STD) [3]. Es wird geschätzt, dass ca. 1% der europäischen und bundesdeutschen Bevölkerung (Altersgruppe vom 15.–49. Lebensjahr) von diesen gutartigen, die Patienten jedoch häufig sehr beeinträchtigenden Tumoren betroffen ist. Mit der Entwicklung prophylaktischer Vierfachimpfstoffe (HPV 6, 11, 16, 18) bzw. Zweifachimpfstoffe (HPV 16, 18) lässt sich die Infektion des Zervixepithels und anderer Plattenepithelien, die Entwicklung von Krebsvorstufen und im Falle der Vierfachimpfstoffe (HPV 6, 11, 16, 18) auch die Entwicklung von Condylomata acuminata verhindern. Für die HPV-Impfung liegt eine Empfehlung der ständigen Impfkommission (STIKO) vor. Basierend auf den Studiendaten zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe bei der Prävention von Krebsvorstufen von Zervix, Vagina und Vulva empfiehlt die STIKO die Impfung bei Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Die vorliegende Leitlinie steht nicht im Widerspruch zu dieser Empfehlung, sondern stellt eine umfassende Ergänzung dar. Die S3-Leitlinie befasst sich mit der prophylaktischen Vakzinierung gegen die HPV-16- und HPV-18- bzw. HPV-6- und HPV-11-Infektion und damit mit der Prävention des Zervixkarzinoms, des Vulvakarzinoms, Vaginalkarzinoms, Analkarzinoms, Peniskarzinoms und deren Vorstufen sowie der primären Prävention der Condylomata acuminata und Larynxpapillome. Diese S3-Leitlinie ist dabei von anderen Leitlinien, wie der S1-Leitlinie „Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre“ (Leitlinie der Deutschen STIGesellschaft e. V. in Zusammenarbeit mit der

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1382013>
Laryngo-Rhino-Otol 2014; 93: 848–856 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0935-8943

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Gerd Gross
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Rostock
AöR
Stempelstraße 13
18057 Rostock
gerd.e.gross@t-online.de

Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft) und der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und HPV-assoziiertes präinvasives Läsionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe“ klar abgegrenzt. Die S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wird sich entsprechend erfolgter Absprachen hinsichtlich der HPV-Impfprävention an der vorliegenden zu erarbeitenden Leitlinie orientieren. Im Folgenden werden der Entwicklungsprozess und wesentliche Inhalte der Leitlinie gekürzt dargestellt. Eine ausführliche Darstellung stellt die Langfassung der Leitlinie dar (www.awmf.org).

2 Methodik

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung der 2009 publizierten ersten Version der S3-Leitlinie zur Impfprävention anogenitaler Neoplasien (Kurzversion) [4]. Die Kernleitliniengruppe (HPV-Management Forum), welche die Aktualisierung dieser S3-Leitlinie initiiert hat, ist eine Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Sie ist eine multidisziplinäre Expertengruppe unterschiedlicher Fachgesellschaften. Zusätzlich war an der Aktualisierung der

Leitlinie eine erweiterte multidisziplinäre Expertengruppe mit Vertretern mehrerer relevanter medizinischer Fachgesellschaften beteiligt. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe findet sich in **Tab. 1**.

Seitens des HPV-Management-Forums wurden im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie 6 Schlüsselfragen definiert, die evidenzbasiert beantwortet werden. Alle 6 Schlüsselfragen sind in der Leitlinie deutlich gekennzeichnet und im Methodenreport aufgeführt. Zur Beantwortung der Schlüsselfragen wurde eine aktualisierte systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Medline in Process, Embase und Cochrane Library mit Stand 27.03.2012 durchgeführt. Stand der Recherche der initialen Leitlinie war der 31. 07.2007. Es wurden insgesamt 665 Publikationen identifiziert. Nach Dokumentation und Elimination von Dubletten erfolgte die Beurteilung der Relevanz der Artikel für die Leitlinie anhand der Abstracts. Es wurden 59 Studien im Volltext beschafft und hinsichtlich der Einschlusskriterien dieser Leitlinie zur Beantwortung der Schlüsselfragen bewertet. Nach Abschluss dieser Bewertung wurden insgesamt 28 Studien in die Leitlinie aufgenommen und entsprechend ihrer methodischen Qualität begutachtet. Diese 28 Studien dienten zur Beantwortung der Schlüsselfragen und als Grundlagen für einen Teil des Kapitels „UAW/Sicherheit“. Für jede einzelne eingeschlossene Studie zur Beantwortung der Schlüsselfragen wurde ein Evidenzgrad als Maß ihrer Qualität festgelegt:

Tab. 1 Zusammensetzung der Gruppe.

Mitglieder des HPV-Management Forums	
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.	Prof. Dr. med. Gerd Gross
Deutsche STI-Gesellschaft e.V.	Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann
	Prof. Dr. med. Gerd Gross
	PD Dr. med. Hans Ikenberg
	Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry
Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e. V.	Prof. Dr. med. Gerd Gross
	PD Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann
Deutsche Krebsgesellschaft, AGO	Prof. Dr. med. Peter Hillemanns
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg	Prof. Dr. med. Magnus von Knebel Doeberitz
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry
	Prof. Dr. med. Achim Schneider
Gesellschaft für Virologie	Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. Herbert Pfister
	Prof. Dr. med. Sigrun Smola
Deutsche Gesellschaft für Urologie	Prof. Dr. med. Peter Schneede
Mitglieder der erweiterten Expertengruppe	
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie	Prof. Dr. med. Nikolaus Becker
	Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Stefanie Klug
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.	Prof. Dr. med. N. H. Brockmeyer
Deutsche STI-Gesellschaft e.V.	Prof. Dr. med. N. H. Brockmeyer
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie	PD Dr. med. Daniel Dindo
Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.	Dr. med. Stefan Esser
	Dr. med. Heiko Jessen
Berufsverband der Frauenärzte	Dipl. med. Ulrich Freitag
Frauenselbsthilfe nach Krebs-BV e.V.	Marion Gebhardt
Berufsverband für Kinder- und Jugendärzte	Dr. med. Herbert Grundhewer
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V.	Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Stefanie Klug
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie e. V.	Prof. Dr. med. Jens P. Klussmann
Deutsche Krebsgesellschaft, PRIO, PSO	Prof. Dr. Karsten Münstedt
	Prof. Dr. Susanne Singer
VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V.	Ulf Röllinghof
	Enzia Selka
Berufsverband Frauenärzte	Dr. med. Michael Wojcinski
Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten	Prof. Dr. med. Peter Wutzler

- A1** Metaanalysen, die wenigstens eine randomisierte Studie vom A2-Level beinhalten, wobei die Ergebnisse unterschiedlicher Studien konsistent sind.
- A2** Randomisierte, doppelblind klinisch vergleichende Studien von guter Qualität (z. B. Fallzahlberechnung, Flussdiagramm, ITT-Analyse, ausreichender Umfang).
- B** Randomisierte, klinische Studien von weniger guter Qualität oder andere vergleichende Studien (nicht randomisiert: Kohorten-, oder Fall-Kontroll-Studien).
- C** Nicht vergleichende Studien.

Für jede Schlüsselfrage wurde zusätzlich unter Berücksichtigung der Evidenzgrade der einzelnen Studien ein die Evidenzlage zusammenfassendes Evidenzniveau vergeben:

- 1 Studien vom Evidenzgrad A1 oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad A2
- 2 Studien vom Evidenzgrad A2 oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad B
- 3 Studien vom Evidenzgrad B oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad C
- 4 Wenig oder keine systematische empirische Evidenz

Aufbauend auf den Daten zu den Schlüsselfragen wurden evidenzbasierte und nichtevidenzbasierte Empfehlungen im formellen Konsensusverfahren im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses diskutiert und beschlossen. Aussagen bzw. Empfehlungen, für die keine experimentellen wissenschaftlichen Studien verfügbar sind, deren Anwendung dennoch allgemein üblich ist und für die innerhalb der Konsensusgruppe eine Übereinkunft erzielt werden konnte, sind als Klinischer Konsensuspunkt (KKP, synonym: Good Clinical Practice, GCP) gekennzeichnet. Die anderen Aspekte der Leitlinie wurden entsprechend vorliegender Literatur ohne systematische Auswertung sowie unter Berücksichtigung der langjährigen persönlichen Erfahrungen der Experten beurteilt.

3 Hintergrund



3.1 Virologie und Pathogenese

Nach dem initialen Nachweis von DNA-Sequenzen von 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. Eine ursächliche Rolle von HPV wird darüber hinaus gesehen für die Mehrzahl der Analkarzinome und Untergruppen von Vulva-, Vagina-, Penis- und Kopf/Hals-Karzinomen [5]. Analogieschlüsse hinsichtlich der Pathogenese dieser Tumoren sind wahrscheinlich berechtigt, aber bedürfen weiterer Bestätigung. Heute sind mindestens 15 verschiedene sogenannte Niedrigrisiko-HPV-Typen als Verursacher von Genitalwarzen bzw. Niedriggradigen Dysplasien beschrieben. Die Rolle von 12 Hochrisiko HPV-Typen bei der Entstehung von hochgradigen Dysplasien bzw. Gebärmutterhalskrebs gilt als gesichert, für 13 weitere wird aufgrund begrenzter epidemiologischer Evidenz bzw. phylogenetischer Verwandtschaft mit anerkannten oder vermuteten Hochrisiko-HPV-Typen eine Beteiligung vermutet [6]. HPV werden durch direkten Kontakt übertragen. 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 [7]. In etwa 40% der Fälle können die Infektio-

nen jedoch über mehr als 6 Monate persistieren und ggf. zu hochgradigen intraepithelialen Neoplasien progredieren [8]. Da eine Hochrisiko-HPV Infektion kausal für die Entstehung von Zervixkarzinomen ist [4], ist anzunehmen, dass die Unterbindung der primären Infektion mit HPV zu einer Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms und wahrscheinlich auch anderer HPV-induzierter Karzinome führt.

3.2 Impfstoffe/Impfanbieter und Zulassung der Impfstoffe

Von der European Medicines Agency wurden europaweit 2 HPV-Impfstoffe zur Prävention von Infektionen mit im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen zugelassen. Die Zulassung besteht für die Impfung von Mädchen und Jungen (quadrivalenter Impfstoff) bzw. Mädchen (bivalenter Impfstoff) ab einem Alter von 9 Jahren ohne obere Altersbegrenzung. Für die Anwendung der Impfung in Deutschland hat die STIKO eine Empfehlung ausgesprochen. Diese erstreckt sich bisher auf die Impfung von Mädchen und jungen Frauen im Alter von 12–17 Jahren [9].

3.3 Wirkmechanismus

Impfungen mit den prophylaktischen HPV-VLP-Impfstoffen induzieren Serum-Antikörper, deren Titer mehr als 100-fach über denen nach einer natürlichen Infektion liegen [10, 11]. Die Antikörper sind Virus-neutralisierend, d. h. sie verhindern durch Bindung an die Viruskapside die Infektion der Epithelzellen. Inwieweit auch das zelluläre Immunsystem mit CD4-Helferzellen und CD8 zytotoxischen T-Zellen eine Rolle für das immunologische Gedächtnis und die Verhinderung der Persistenz der Infektion spielen, ist bislang nicht geklärt. In den bisherigen Studien mit > 25 000 Probanden konnten bereits nach der ersten Immunisierung hohe Antikörpertiter bei > 99,9% der Geimpften nachgewiesen werden.

3.4 Dosierung und Impfzeitpunkte/Impfschutzdauer

Die bisher durchgeführten und veröffentlichten klinischen Studien zur Effektivität des Impfstoffs wurden an Frauen zwischen 15 und 25 Jahren durchgeführt. Darüber hinaus zeigten Studien mit gesunden 9–15-jährigen Jugendlichen, Jungen und Männern sowie Frauen bis 55 Jahre, dass die Impfung generell gut verträglich, hoch immunogen und, soweit messbar, effektiv ist. Zurzeit ist die Impfung von der STIKO für Mädchen/Frauen zwischen 12 und 17 Jahren empfohlen. Sie sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (d. h. mit 3 Dosen) abgeschlossen sein. Die Zulassung der Impfstoffe gilt für Jungen und Mädchen ab 9 Jahre mit nach oben offenem Alter. Eine Erweiterung der Impfeempfehlung auf jüngere und auf Jungen kann die Durchimpfungsraten verbessern und eine bessere Herdenimmunität erzielen, allerdings voraussichtlich auf Kosten der Kosteneffizienz. Für einen frühen Beginn sprechen:

- ▶ geringeres Risiko einer bereits erfolgten HPV-Exposition (Kohabitarche)
- ▶ höhere Immunogenität bei Jüngeren sowie kein Hinweis auf schlechtere Verträglichkeit
- ▶ Erreichbarkeit der Zielgruppe (Impfschemakompatibilität)

Es wird empfohlen, nach initialer Immunisierung nach etwa einem (bivalenter Impfstoff) beziehungsweise zwei (quadrivalenter Impfstoff) sowie nach 6 Monaten den Impfzyklus zu vervollständigen. Neue Daten belegen allerdings, dass ähnlich hohe Immunantworten erreicht werden können, wenn von den empfohlenen Schemata abgewichen wird und beispielsweise zu den Zeitpunkten 0, 6 und 12 Monaten geimpft wird [12–14]. Auch Frauen, die in dem von der STIKO empfohlenen Impfzeitraum kei-

ne Impfung erhalten haben, können von der Impfung profitieren. Die betreuenden Ärzte haben Nutzen und Risiko der Impfung zu prüfen und die Patientinnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen [9]. In diesem Zusammenhang sind Daten interessant, die das Wiederauftreten von Dysplasien nach einer Konisation untersucht haben. Bei einem retrospektiven Vergleich der Patientinnen aus den Phase-III-Studien FUTURE I + II (quadrivalenter Impfstoff) sowie PATRICIA (bivalenter Impfstoff) zeigte sich eine signifikante Reduktion von Wiedererkrankungen in der geimpften Gruppe gegenüber der Placebogruppe. In nur 1,4 Jahren Nachbeobachtungszeit wurde in der Analyse der FUTURE-Daten eine Reduktion der Inzidenz einer Wiedererkrankung um 65% beschrieben [15]. Die Analyse der PATRICIA-Daten ergab eine Reduktion von CIN2 oder höhergradigen Läsionen um 88,2% im Verlauf [16]. Diese Daten können mit einer hohen Wiederinfektionsrate bei Patientinnen interpretiert werden, die vor der Konisation offensichtlich keine effiziente Immunität generieren konnten, sich danach schnell wieder infizieren können und daher als eine besondere Risikogruppe angesehen werden könnten. Daten zur Dauer des Impfschutzes liegen nicht vor und sind auch im Rahmen der von den Firmen durchgeführten Studien nicht zu erwarten. Immerhin wurden in einer Subgruppe von Frauen aus einer Phase-IIb-Studie, die bislang über 9,4 Jahre nachbeobachtet wurden, keine Impfdurchbrüche beobachtet, während in der Placebogruppe 4 Fälle von persistierenden Infektionen auftraten (Unterschied statistisch nicht signifikant) [17]. Dies korreliert mit einem über den Zeitraum konstanten mittleren Antikörpertiter bei den geimpften Frauen, der um ein Vielfaches über dem der auf natürliche Weise erworbenen Immunantwort liegt [18]. Informationen zur Dauer des Impfschutzes werden erst nach etlichen Jahren im Verlauf von populationsbasierten Studien vorliegen – falls dort in nennenswertem Umfang Infektionen bzw. Erkrankungen nach Impfung auftreten.

3.5 Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

In der Zulassung für den quadrivalenten wie auch bivalenten Impfstoff werden keine spezifischen Gegenanzeigen für die HPV-Impfung angegeben [19,20]. Die Impfung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da noch keine ausreichenden Daten vorliegen, welche die Unbedenklichkeit belegen. Stillenden Frauen können die HPV-Impfstoffe verabreicht werden [9].

4 Primärprävention von CIN, Vulva-Dysplasien und Genitalwarzen

Ein annähernd 100-prozentiger Impfschutz vor der Entwicklung von durch HPV 16 oder HPV 18 verursachten CIN wurde bei Frauen festgestellt, die zum Zeitpunkt der vollständigen Immunisierung, d.h. nach den 3 Impfdosen, negativ für die HPV-Impfgenotypen waren (sowohl in der PCR als auch seronegativ) [21]. Ein teilweiser Impfschutz von 44% wurde bereits nach Gabe von mindestens einer Impfdosis an Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status beobachtet. Der Schutz vor impftypassoziierter VIN/VAIN liegt bei prophylaktischer Gabe ebenfalls bei 100%. Ohne Berücksichtigung des HPV-Status bei Studienbeginn sank dieser Effekt auf 71% in Bezug auf die Prävention von impftypassoziierter VIN/VAIN Grad 2/3. Alle VIN/VAIN-1-Läsionen ließen sich unabhängig vom HPV-Typ in 18%, die VIN/VAIN 2/3 in 26% verhindern. Die natürlich induzierten Antikörper gegen einen

HPV-Typ reagieren nicht oder nur sehr schwach mit den Kapsiden anderer HPV-Typen [22]. Nach Impfung sind die Antikörpertiter jedoch erheblich höher als nach natürlicher Infektion. Es wurde auch gezeigt, dass die induzierten Antikörper teilweise kreuzneutralisierend und kreuzprotektiv [23] wirken. Kreuzbindung oder Kreuzreaktion wurde mit Seren von Probandinnen, die mit dem quadrivalenten Impfstoff geimpft worden waren, gezeigt. Diese Seren enthielten Antikörper, die, wenn auch weniger effektiv, an die Kapside der mit HPV 16 und 18 nahe verwandten HPV-Typen HPV 31, 45, 52, 58 binden. In einem Pseudovirionen-Neutralisationstest konnte in vitro gezeigt werden, dass diese Kreuzreaktion auch die Infektiosität reduziert [24]. Daher könnten die Impfstoffe einen breiteren Schutz als nur gegen die Impfstofftypen bieten. Eine teilweise Kreuzprotektion über die Impfgenotypen HPV 16 und 18 hinaus konnte für nahe verwandte Genotypen HPV 31 und 45 in der Phase-II-Studie mit bivalentem Impfstoff belegt werden [23]. Die Effektivität betrug 50 bzw. 90%. Unterstützt werden diese Daten durch serologische Untersuchungen zur kreuzneutralisierenden Wirkung der spezifischen induzierten Antikörper. In der Phase-III-Studie von Paavonen et al. [25] zeigte sich eine Effektivität bezüglich der Verhinderung einer 6-monatigen Persistenz der HPV-Typen 45, 31, 33, 52 von 59,9%, 36,1%, 36,5% und 31,6%. Neue Analysen der End-of-Study-Daten aus der PATRICIA-Studie zeigten eine konsistente Effektivität gegen persistierende Infektionen und CIN2 oder höhergradige Läsionen in Subkohorten für HPV 31, 33, 45 und 51. Eine Vakzineffizienz gegen 12 nicht in der Vakzine enthaltene HPV-Typen (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, und 68) betrug zusammengenommen 46,8% für die According-to-Protocol-(ATP-)Population, 56,2% in der TVC-naiven Population (alle Geimpften, die im Monat 7 HPV-negativ waren) und 34,2% für alle mindestens einmalig geimpften Probandinnen. Die Effektivität in der Verhinderung von CIN 3 oder höhergradigen Läsionen betrug in denselben Gruppen jeweils 73,8%, 91,4% und 47,5%.

5 Primärprävention von PIN und AIN

AIN und Analkarzinom sind ein besonderes klinisches Problem bei HIV-infizierten Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten mit einer AIN2/3-Prävalenz von über 30% und einer heute im Vergleich zur heterosexuellen Bevölkerung etwa 100-fach erhöhten Inzidenz des Analkarzinoms. In mehr als 50% der AIN2/3-Läsionen ist DNA des in der Vakzine enthaltenen HPV 16 nachweisbar [26]. Bei Organtransplantierten liegen ähnliche Zahlen vor: bei 20% (27/133) der untersuchten Patienten wurde eine AIN festgestellt, bei 47% der Patienten konnte der High-Risk-HPV-Typ 16 nachgewiesen werden [27]. Die mögliche Effizienz der Vakzine bei HIV-infizierten MSM (Men who have sex with men) ist aufgrund der Immunsuppression und der multiplen Infektionen mit High-Risk-HPV-Typen nur schwer zu beurteilen. In teilweise mehr als 60% der AIN2/3-Läsionen von HIV-Patienten werden multiple HPV-Infektionen identifiziert und HPV 16 ist relativ zu anderen HR-HPV unterrepräsentiert [26,28]. Die Dominanz von HPV 16 im Analkarzinom (73% positiv) spricht jedoch dafür, dass HPV 16 trotz des Vorliegens weiterer HR-HPV-Infektionen die Tumorprogression maßgeblich bestimmt. Bei Transplantatempfängern zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zu gesunden Kontrollpersonen in der Höhe der Viruslast und der Zahl der HPV-Typen [29]. Giuliano et al. [30] untersuchten in ihrer multinationalen Studie die quadrivalente Vakzine an 4065 Männern im Alter von 16–26 Jahren. Nach ei-

ner durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2,9 Jahren zeigte sich in der Per-Protokoll-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV-6-, -11-, -16- und -18-assoziiertes externer genitaler Läsionen (Kondylome, PIN, perianale und perineale intraepitheliale Neoplasie) von 90,4% (95%-KI: 69,2–98,1). Giuliano et al. [30] untersuchten weiterhin die Effektivität der Vakzine gegenüber PIN. Hier zeigte sich eine Effektivität von 100% (95%-KI: – 3788,2–100,0) in der Per-Protokoll-Analyse bezogen auf die Prävention einer PIN 2 oder 3. In der Subanalyse an MSM der gleichen Gesamtpopulation errechneten Palewski et al. [31] in der Per-Protokoll-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention HPV-6-, -11-, -16- und -18-assoziiertes AIN von 77,5% (95%-KI: 39,6, 93,3).

6 HPV-Testung vor Impfung

Zwar gilt die klare Empfehlung, möglichst vor der Kohabitarche zu impfen. Da sich jedoch in der Praxis häufig die Frage einer späteren Impfung stellt, kommt hier regelmäßig die Frage nach einer HPV-Testung vor der Vakzination auf. Während der Nachweis von HPV-Proteinen oder HPV-spezifischen Antikörpern (Serologie) [32] bzw. von durch HPV verursachten zytopathischen Effekten weiter nicht geeignet bzw. für eine Routinediagnostik nicht ausreichend validiert sind, kann der Nachweis von HPV-RNA mittlerweile als hierfür ausreichend gesichert gelten [33]. Ein Verfahren erhielt mittlerweile eine FDA-Anerkennung [34]. Standardisierte Methoden zum HPV-DNA-Nachweis sind die Polymerasekettenreaktion (PCR) und Hybridisierungsverfahren mit Signalamplifikation. Hier ist der Prototyp der Hybrid-Capture-2-(HC2-)Test. Es werden hierbei HPV der High-Risk-Gruppe (13 Typen) und der Low-Risk-Gruppe (5 Typen) nachgewiesen. Seit Kurzem ist auch ein separater Nachweis der mit dem höchsten Progressionsrisiko behafteten Typen 16, 18 und 45 möglich. Inzwischen hat ein zweites auf Signalamplifikation beruhendes Verfahren eine FDA-Zulassung erhalten [35]. Bei der PCR erfolgt eine Hybridisierung mit spezifischen Oligonukleotiden, den „Primern“, das Hybridisierungsprodukt wird nachfolgend in zyklischen Reaktionen amplifiziert. Die Sensitivität der PCR ist sehr hoch, mit dieser Methode lässt sich theoretisch ein einziges Molekül nachweisen. Die sehr hohe analytische Sensitivität aller PCR-Verfahren für HPV bedingt im Vergleich mit dem HC2-Test aber keine bessere Sensitivität für die bei der Krebsfrüherkennung gesuchten Krebsvorstufen und Karzinome. Die vermehrte Erfassung von klinisch irrelevanten HPV-Infektionen ergab in früheren Studien eine deutliche Verminderung der Spezifität der PCR gegenüber dem HC2-Test [36,37]. Eine detailliertere HPV-Typisierung in der Routine erscheint gegenwärtig mit mehr Nachteilen als Vorteilen verbunden [38]. Ergebnisse der

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

1. Persistierende HPV-Infektionen sind überwiegend Einzelinfektionen, sodass in den meisten Fällen ein Schutz gegen weitere Impftypen gegeben bleibt. Nur in einem von 10000 Fällen dürfte eine gleichzeitige Infektion mit 4 HPV-Typen vorliegen. Bei der durch die Kreuzprotektion gegebenen Abdeckung von weiteren HPV-Typen wird eine völlige Unwirksamkeit der Impfung durch persistierende Infektionen noch unwahrscheinlicher.
2. Eine umfassende HPV-Testung in der Altersgruppe ab 18 Jahren würde zahlreiche passagere Infektionen identifizieren, die keine klinische Bedeutung besitzen und deren Nachweis zu einer erheblichen Verunsicherung von Frauen und Ärzten führen würde. Nicht umsonst wird von allen Experten ein Einsatz einer HPV-Testung im Primärscreening erst ab dem 30. Lebensjahr empfohlen. Dann sollte diese wegen des relativ hohen cut-offs (mit entsprechend hoher Spezifität) mit einem nach der Leitlinie validierten Test durchgeführt werden.
3. Sollte vor einer Impfung doch ein HPV-Testergebnis vorliegen, erscheint es sinnvoll, bei HPV-HR-Positivität eine Testung auf HPV 16 und 18 durchzuführen. Falls diese negativ ausfällt, kann geimpft werden. Bei HPV-18- und insbesondere bei HPV-16-Positivität ist es sinnvoll, den Test nach 6–12 Monaten zu wiederholen und die Impfung erst bei HPV-16-Negativität vorzunehmen.
4. Gegenwärtig ist kein Testsystem zum serologischen Nachweis der typenspezifischen Immunantwort auf die HPV-Impftypen vorhanden. Die entsprechenden Untersuchungen bei den Impfstudien wurden mit Nachweisverfahren durchgeführt, die von den Firmen selbst entwickelt wurden und nicht kommerziell erhältlich sind.

NB: Bei Auftreten zytologischer Auffälligkeiten nach Impfung ist eine HPV-Testung nach den Empfehlungen der S2K-Leitlinie sinnvoll [39]. Meist werden dann Non-16-, -18-HPV-Typen nachgewiesen werden. Dies kann argumentativ hilfreich sein, vermeintliches Impfversagen auszuschließen.

Hingegen ist ein HPV-Test als Ergänzung der Zytologie bei der Krebsfrüherkennung ab dem 30. Lebensjahr sinnvoll. Bei Vorliegen zytologischer, kolposkopischer oder anamnestischer Auffälligkeiten ist dies auch bei jüngeren Frauen der Fall. Ebenso ist eine HPV-Testung nach der Therapie von CIN indiziert (siehe auch S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) [39].

7 Empfehlungen der Leitlinie

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

7.1 Empfehlungen zu Mädchen/Frauen

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

Statement 1		
Evidenzbasierte Empfehlung (Evidenzdarstellung siehe Langfassung)	Mit Aufnahme sexueller Aktivität kann sich der erwartete Nutzen der mehrheitliche Impfung verringern.	mehrheitliche Zustimmung

Empfehlung 3		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Für diese Personen soll eine Einzelfallentscheidung getroffen werden.	Konsens

Empfehlung 4		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Eine Behandlung bereits bestehender CIN oder ICC mittels Impfung wird nicht starker Konsens empfohlen, da eine Wirksamkeit nicht belegt ist.	starker Konsens

Statement 2		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Es gibt Hinweise für eine Verhinderung einer Wiedererkrankung nach chirurgischer Therapie bei HPV-Geimpften.	starker Konsens*

*Dieses Statement wird von den folgenden Fachgesellschaften nicht mitgetragen: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V.

Empfehlung 5		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Die HPV-Impfung könnte im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden, um das Wiedererkrankungsrisiko zu vermindern.	mehrheitliche Zustimmung*

*Diese Empfehlung wird von den folgenden Fachgesellschaften nicht mitgetragen: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V.

7.2 Empfehlungen zu Männern/männliche Jugendliche

Empfehlung 6		
Evidenzbasierte Empfehlung (Evidenzdarstellung siehe Abschnitt 5.3)	Alle Jungen sollen ab dem 9. Lebensjahr, möglichst frühzeitig gegen HPV geimpft werden.	Konsens

Statement 3		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Es gibt Hinweise für eine Verhinderung einer Wiedererkrankung nach chirurgischer Therapie bei HPV-Geimpften.	Konsens*

*Dieses Statement wird von den folgenden Fachgesellschaften nicht mitgetragen: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V., Gesellschaft für Virologie

Empfehlung 7		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Die HPV-Impfung könnte im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden, um das Wiedererkrankungsrisiko zu vermindern.	Konsens*

*Diese Empfehlung wird von den folgenden Fachgesellschaften nicht mitgetragen: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V., Gesellschaft für Virologie

7.3 Empfehlungen zur Krebsfrüherkennung

Empfehlung 8		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten geimpfte Frauen weiterhin an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen, da die gegenwärtigen Impfstoffe nicht alle onkogenen HPV-Infektionen verhindern können.	Konsens

8 UAW/Sicherheit

Die übereinstimmende Einschätzung der die HPV-Impfung zulassenden und empfehlenden Stellen ist, dass die Impfstoffe ein hervorragendes Sicherheitsprofil und eine geringe Nebenwirkungsrate aufweisen. Es wurde festgestellt, dass die Methodik und die Auswertungen zur Sicherheitsanalyse anerkannt und angemessen waren [17, 40]. In den bisher durchgeführten Studien brachen nur sehr wenige Probandinnen (0,2%) die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese Abbrüche gab es in beiden Studienarmen und die Anzahl war vergleichbar zwischen Verum und Plazebo. Schwerwiegende Nebenreaktionen, die definitiv durch die Impfstoffe ausgelöst wurden, sind

nicht beobachtet worden. Es traten impftypische, akute, lokale und systemische Reaktionen auf, die als mild bis mittelschwer bezeichnet wurden und nur vorübergehend (<Tage) anhielten. Lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle wie Schmerz, Rötung und Schwellung wurden häufig, d.h. in über 10% der Probandinnen und in Impfstoffempfängerinnen häufiger und mit höherem Schweregrad als in Plazeboempfängerinnen registriert. Dies wird durch eine spezifische Reaktion gegen das Antigen erklärt. Systemische Nebenreaktionen waren Fieber, Kopfschmerz und Übelkeit. Eine Körpertemperatur über 37,8° Celsius war bei etwa 10% und über 38,9° Celsius bei ca. 1% der Probandinnen messbar. Die Nebenwirkungsraten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Verum- und Plazeboempfängern.

Einzelne Fälle (<0,1/1000) von möglicherweise impfbezogenen schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden registriert, wozu Fälle von Bronchospasmus, Gastroenteritis, Kopfschmerz mit Bluthochdruck sowie vaginale Blutung gehörten. Aufgrund der geringen Anzahl kann keine Aussage zur Häufung nach Impfung gemacht werden. Erst große Phase-IV-Anwendungsstudien werden einen Zusammenhang solcher Ereignisse mit der Impfung belegen oder ausschließen können. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf, die in Zusammenhang mit der Impfung zu bringen waren. Gee et al. [41] registrierten prospektiv zwischen 2006 und 2009 das Auftreten von schwerwiegenden Erkrankungen (Guillain-Barré-Syndrom [GBS], Schlaganfall, venöse Thromboembolie, Appendizitis, Krampfanfälle, Synkope, allergische Reaktionen und Anaphylaxie) nach Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff. Nach über 600 000 Impfdosen gab es statistisch kein erhöhtes Risiko für eine der erwähnten Erkrankungen in dieser Studie. Bisher reicht die Beobachtungszeit nach Impfung über maximal 9,4 Jahre. In diesem Zeitraum wurde in den verschiedenen Phase-II und -III-Studien keine Zunahme der Häufigkeit neu auftretender Autoimmunerkrankungen in den Studienarmen beobachtet. Zwischen den Studienarmen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Das zahlenmäßig etwas höhere Auftreten von möglichen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Arthritis in der Impfstoffgruppe liegt innerhalb der Schwankungsbreite der natürlichen Fallzahlen. Dem internetbasierten US-amerikanischen Meldesystem VAERS („Vaccine Adverse Event Reporting System“) wurden zwischen Juni 2006 und Oktober 2007 fast 3 500 potenzielle Nebenwirkungen nach dem quadrivalenten Impfstoff gemeldet, davon wurden 347 als ernst eingestuft. Es traten zeitlich assoziiert mit der Impfung 3 Todesfälle auf. Es war jedoch kein Kausalzusammenhang mit der Impfung festzustellen, vielmehr fanden sich andere Ursachen. Bei der Auswertung der Meldedaten zwischen 2006 und 2008 zu unerwünschten Ereignissen nach der quadrivalenten HPV-Impfung in den USA (VAERS-System) zeigte sich eine im Vergleich zu anderen Impfungen leicht erhöhte Melde-rate für venöse Thrombosen und Synkopen [42]. Die bisherigen Analysen durch das „Center for Disease Control“ (CDC) und der amerikanischen Zulassungsbehörde „Food and Drug Administration“ (FDA) ergaben keine Häufung von bestimmten Erkrankungen oder Komplikationen, sodass der HPV-Impfstoff weiterhin als sehr sicher und verträglich eingestuft wird. Pomfret et al. [43] kamen in einer systematischen Übersichtsarbeit zu ähnlichen Schlussfolgerungen. Sie bewerteten systematisch die Literatur von 1966 bis 2008. Beide Impfstoffe wurden als sicher angesehen, die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen war leicht und vorübergehend. Die beobachteten schweren Erkrankungen wurden von den Autoren und den amerikanischen Zulassungsbehörden (FDA) in einem zeitlichen, aber nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Impfung gesehen [43]. Lu et al. [44] führten eine systematische Metaanalyse von Studien bis Mitte 2009 durch, um Effektivität und Sicherheit der HPV-Impfstoffe zu bewerten. Die zitierten Studien zeigten die gute Verträglichkeit, schwere unerwünschte Ereignisse wurden nur gelegentlich berichtet; es gab einzelne Fälle mit Komplikationen in der Schwangerschaft. Seit der Einführung der HPV-Impfung in Europa wurden 2 Todesfälle bekannt, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff in Deutschland und in Österreich auftraten. Bei dem einen Fall in Deutschland handelte es sich um eine 18-jährige Frau, die einen Tag nach der zweiten Gabe des quadrivalenten Impfstoffes leblos aufgefunden wurde. In der Obduktion ergab sich keine eindeuti-

ge Todesursache. Beim 2. Fall einer 19-jährigen Frau in Österreich lag die Verabreichung der ersten Impfdosis 3 Wochen zurück. Auch bei diesem Fall ergab die Obduktion – bis auf eine Bronchitis – keinen auffälligen Befund. Sowohl die deutschen Behörden (Paul-Ehrlich-Institut), der österreichische Impfschuss der Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde wie auch die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) sahen keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung der HPV-Impfung und dem Tod der beiden jungen Frauen. In der Diskussion um Impfungen kommt auch immer wieder die Sorge um Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose (MS), Guillain-Barré-Syndrom u. a. auf. Auch bei der HPV-Impfung wurden von Medien Einzelfälle von Polyneuropathie und unklaren strabologischen Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang berichtet.

In den Phase-III-Studien beider Impfstoffe ergaben sich keine erhöhten Inzidenzen im Vergleich zum Placebo. Chao et al. [45] untersuchten bei ca. 190 000 Mädchen und Frauen, ob in einem Zeitraum von 180 Tagen nach der quadrivalenten HPV-Impfung eine von 16 verschiedenen Autoimmunerkrankungen neu auftrat. Es wurde kein Hinweis für ein häufigeres Auftreten von Autoimmunerkrankungen nach der Impfung gefunden. In der Literatur wird über Einzelfälle berichtet, z. B. einer Autoimmunhepatitis in zeitlichem Zusammengang mit der Impfung [46], einer Lipoatrophie an der Injektionsstelle [47] oder eines Erythema multiforme [48, 49].

Souayah et al. [50] analysierten die US-amerikanischen Daten zwischen 2006 und 2009 des Vaccine Adverse Reporting Systems (VAERS) mit der Fragestellung, wie häufig ein Guillain-Barré-Syndrom nach Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff berichtet wurde. Sie fanden eine Rate von 6,6 Fällen pro 10 Millionen Impfungen in den 6 Wochen nach Impfung. Diese Rate war gegenüber anderen Impfungen und dem altersentsprechenden Bevölkerungsdurchschnitt leicht erhöht [50]. In der Literatur finden sich mehrere Einzelfallbeschreibungen von demyelisierenden ZNS-Erkrankungen, die in zeitlichem Zusammenhang zu einer HPV-Impfung auftraten [51–55]. Inwieweit es sich dabei um ein zufälliges Zusammentreffen oder um einen kausalen Zusammenhang handelt, lässt sich aus diesen Einzelbeobachtungen nicht ableiten. Sicherlich ist eine weitere Aufmerksamkeit für diese seltenen Ereignisse geboten. Im letzten Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts zur Pharmakovigilanz wurde im Jahr 2010 bei 3 Patienten eine Multiple Sklerose nach HPV-Impfung im Jahr 2007, 2008 und einmal mit unbekanntem Impfdatum gemeldet. Der ursächliche Zusammenhang konnte nicht beurteilt werden. Es erfolgte eine quantitative Auswertung der relativen Meldehäufigkeit von Multipler Sklerose in Bezug auf die HPV-Impfung zwischen 2006 und Ende 2010. Daraus ergab sich kein Hinweis auf ein Signal, also auf ein mögliches Risiko durch den Impfstoff [56].

In Großbritannien wurde zwischen 2008 und 2009 über 7 Fälle mit einer Anaphylaxie nach Impfungen berichtet. Davon traten 3 Fälle nach einer bivalenten HPV-Impfung auf, das entsprach einer Rate von 1,4 Fällen pro eine Million Impfdosen des bivalenten Impfstoffes. Fast alle diese 7 Fälle traten bei Kindern auf, die schon vorher anaphylaktische Reaktionen z. B. auf Nahrungsmittel gezeigt hatten [57]. In Australien wurden 2007 8 Fälle von Anaphylaxie nach Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff identifiziert, das entsprach einer Rate von 2,6 Fällen pro 100 000 Impfdosen [58]. Diese Rate ist wie auch die britische verglichen mit anderen Impfstoffen leicht erhöht. Insgesamt betrachtet ist

Anaphylaxie nach Impfungen und insbesondere auch nach einer HPV-Impfung ein extrem seltenes Ereignis.

Die HPV-Impfung wird vor allem bei jungen Frauen angewendet, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft haben. Es wurden keine Hinweise auf eine mangelnde Sicherheit bei der Impfstoffanwendung an schwangeren Frauen gefunden. Die Rate der Schwangerschaften mit einer kongenitalen Anomalie betrug 3–4% und war damit niedrig und im Rahmen der Häufigkeit wie in Überwachungsregistern angegeben. Die Zahl der Spontanaborte, von Frühgeburtlichkeit und von Kaiserschnitten war vergleichbar in den beiden Studienarmen. Die bisherigen Studien waren aber nicht ausgerichtet auf die Untersuchung der Impfung bei Schwangeren. Daher wird bis zum Beweis einer Unbedenklichkeit in Phase-IV-Studien die Impfung während der Schwangerschaft in Deutschland nicht empfohlen. Eine Impfung während der Stillzeit führte weder bei der Mutter noch beim Kind zu schwerwiegenden impfinduzierten Nebenwirkungen. Die Überwachung und auch Erfassung von potenziellen Nebenwirkungen ist wichtig. Das HPV-Managementforum empfiehlt aber in vollem Einklang mit der Europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut wie auch dem amerikanischen Center for Disease Control zum gegenwärtigen Zeitpunkt die uneingeschränkte Durchführung der HPV-Impfung. Aufgrund der bereits erreichten Impfraten ist statistisch mit ungeklärten Todesfällen und auch Autoimmunerkrankungen im zeitlichen, aber nicht ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung zu rechnen.

Interessenkonflikt: Finanziert hat die Leitlinienerstellung die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). Eine inhaltliche Beeinflussung fand nicht statt. GG, LG, HI, AMK, HP, KUP, PS haben Honorare der Firmen Glaxo-SmithKline und Sanofi Pasteur MSD erhalten. PH hat Honorare mehrerer Firmen erhalten, die im Bereich HPV, Zervixkarzinom, Molekulardiagnostik, Zytologie und Vakzine tätig sind. AS und SS erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Dieser Artikel wurde erstveröffentlicht in der Zeitschrift: Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2014; 74: 233–241.

Institute

- ¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin, Universität Rostock, Rostock
- ² Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Epidemiologie von Krebskrankungen (C020), Heidelberg
- ³ Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität, Bochum
- ⁴ Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen, Essen
- ⁵ Frauenarztpraxis, Wismar
- ⁶ Frauenselbsthilfe nach Krebs, Forchheim
- ⁷ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), FS Infektion und Krebs, Heidelberg
- ⁸ Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Frauenklinik, Abt. I für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hannover
- ⁹ Ausschuss Prävention des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Berlin
- ¹⁰ MVZ für Zytologie und Molekularbiologie (CytoMol), Frankfurt/M.
- ¹¹ Praxis Jessen + Kollegen, Berlin
- ¹² Gynäkologische Tumorimmunologie, Gynäkologie mit Hochschulambulanz, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin
- ¹³ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden
- ¹⁴ Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Klinikum der Universität Gießen, Gießen

- ¹⁵ Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin
- ¹⁶ Klinikum Wolfsburg, Abteilung Gynäkologische Onkologie, Wolfsburg
- ¹⁷ Institut für Virologie der Universität zu Köln
- ¹⁸ VulvaKarzinom-SHG e. V., Wilhelmshaven
- ¹⁹ Klinikum Memmingen, Klinik für Urologie, Memmingen
- ²⁰ Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin
- ²¹ Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Abt. Epidemiologie und Versorgungsforschung, Mainz
- ²² Institut für Virologie, Institut für Infektionsmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
- ²³ Abteilung für Molekulare Pathologie, Pathologisches Institut des Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- ²⁴ Universitätsklinikum Jena (Friedrich-Schiller-Universität), Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Beutenberg Campus, Jena

Literatur

- 1 Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd revised ed. Bertrams 2008 ISBN 978-92-79-07698-5
- 2 Jahn I, Eberle A, Niehues C, Birn A, Horch K. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gebärmuttererkrankungen. Heft 37. Robert Koch-Institut 2007
- 3 Gross G, Tyring SK (eds.). Sexually transmitted Infections and sexually transmitted Diseases. Springer, 2011 ISBN 978-3-642-14662-6
- 4 Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU, Becker N, Brockmeyer NH, Erdmann R et al. Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. Vaccine 2009; 27: 4551–4559
- 5 Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol 2005; 6: 204
- 6 Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009; 10: 321–322
- 7 Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. J Clin Invest 2011; 121: 4593–4599
- 8 Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007; 370: 890–907
- 9 Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. Epidemiologisches Bulletin 2007; 12
- 10 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757–1765
- 11 Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005; 6: 271–278
- 12 Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, Vladareanu R et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. Ped Inf Dis J 2011; 30: e49–e55
- 13 Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. JAMA 2011; 305: 1424–1431
- 14 Zimmerman RK, Nowalk MP, Lin CJ, Fox DE, Ko FS, Wettick E et al. Randomized trial of an alternate human papillomavirus vaccine administration schedule in college-aged women. Journal of Women's Health (Larchmont) 2010; 19: 1441–1447
- 15 Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. Br Med J 2012; 344: e1401
- 16 Garland S; on behalf of the HPV PATRICIA Study Group. Does the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? EUROGIN 2011 2011; Lissabon
- 17 European Medicines Agency. Cervarix. 2012; Online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&-murl=menus/medicines/medicines.jsp

- 18 Naud P, Roteli-Martins CM, De Carvalho N, Teixeira J, Borba P, Sanchez N et al. HPV-16/18 vaccine: sustained immunogenicity and efficacy up to 9.4 years. Berlin: 27th International papillomavirus conference and clinical workshop, 2011; Online: <http://www.hpv2011.org/pics/1/4/Abstract%20Book%20%20APSC%20WEBB%20110922.pdf>
- 19 GlaxoSmithKline. Fachinformation Cervarix 2007; Online: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>
- 20 Sanofi Pasteur MSD. Fachinformation Gardasil. 2007; Online: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>
- 21 FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927
- 22 Girogrou T, Sapp M, Lane C, Fligge C, Christensen ND, Streeck RE et al. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine* 2001; 19: 1783–1793
- 23 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–1255
- 24 Smith JF, Brownlow M, Brown M, Kowalski R, Esser MT, Ruiz W et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human Vaccines* 2007; 3: 109–115
- 25 Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–2170
- 26 De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a metaanalysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626–1636
- 27 Roka S, Rasoul-Rockenschaub S, Roka J, Kirnbauer R, Muhlbacher F, Salat A. Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 2004; 17: 366–369
- 28 Wieland U, Stuecker M, Kreuter A. HPV vaccine against anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 378 author reply – 9
- 29 Busnach G, Piselli P, Arbustini E, Baccarani U, Burra P, Carrieri MP et al. Immunosuppression and cancer: a comparison of risks in recipients of organ transplants and in HIV-positive individuals. *Transpl Proc* 2006; 38: 3533–3535
- 30 Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED jr, Penny ME, Aranda C et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401–411
- 31 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED jr, Aranda C, Jessen H et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365: 1576–1585
- 32 Wang SS, Schiffman M, Shields TS, Herrero R, Hildesheim A, Bratti MC et al. Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer* 2003; 89: 1248–1254
- 33 Burger EA, Kornor H, Klemp M, Lauvrak V, Kristiansen IS. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 430–438
- 34 Castle PE, Dockter J, Giachetti C, Garcia FA, McCormick MK, Mitchell AL et al. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2599–2605
- 35 Quigley NB, Potter NT, Chivukula M, Knight MZ, Welch JR, Olson MC. Rate of detection of high-risk HPV with two assays in women \geq 30 years of age. *J Clin Virol* 2011; 52: 23–27
- 36 Bohmer G, van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CL, Petry KU. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 118–120
- 37 Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol* 2003; 201: 1–6
- 38 Ikenberg H. Detection of HPV DNA and RNA. In: Pfister H (ed.). *Monographs in Virology: Prophylaxis and early Detection of HPV-related Neoplasia*. Basel: Karger, 2011; 109–119
- 39 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGI); Berufsverband der Frauenärzte (BVF); Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP); Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU); Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) et al. S2 k Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale*. 2010. Online: http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/1-4-4-hpv-2010.pdf
- 40 European Medicines Agency. Gardasil. 2012; Online: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp
- 41 Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011; 29: 8279–8284
- 42 Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A et al. Post-licensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750–757
- 43 Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36: 1–9
- 44 Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 13
- 45 Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Int Med* 2012; 271: 193–203
- 46 Della Corte C, Carlucci A, Francalanci P, Alisi A, Nobili V. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. *Vaccine* 2011; 29: 4654–4656
- 47 Ojaimi S, Buttery JP, Korman TM. Quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. *Vaccine* 2009; 27: 4876–4878
- 48 Katoulis AC, Liakou A, Bozi E, Theodorakis M, Alevizou A, Zafeiraki A et al. Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus. *Dermatology* 2010; 220: 60–62
- 49 Perez-Carmona L, Aguayo-Leiva I, Gonzalez-Garcia C, Jaen-Olasolo P. The quadrivalent human papillomavirus vaccine: erythema multiforme and cutaneous side effects after administration. *Dermatology* 2010; 221: 197–200
- 50 Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006–2009. *Vaccine* 2011; 29: 886–889
- 51 Alvarez-Soria MJ, Hernandez-Gonzalez A, Carrasco-Garcia de Leon S, del Real-Francia MA, Gallardo-Alcaniz MJ, Lopez-Gomez JL. Trastornos neurologicos desmielinizantes y vacunacion del papilomavirus humano [Demyelinating disease and vaccination of the human papillomavirus]. *Revista de Neurologia* 2011; 52: 472–476
- 52 Bomprezzi R, Wildemann B. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology* 2010; 74: 864–865
- 53 Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, Bomprezzi R. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1296–1298
- 54 DiMario FJ, Hajjar M, Ciesielski T. A 16-year-old girl with bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma virus. *J Child Neurol* 2010; 25: 321–327
- 55 Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology* 2009; 72: 2132–2133
- 56 Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2010. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2012; 21–29
- 57 Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2012; 97: 487–490
- 58 Brotherton JML, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Can Med Ass J* 2008; 179: 525–533