

# Impfprävention HPV- assoziierter Neoplasien

Leitlinie des **HPV Management Forums der PEG** erstellt unter Mitwirkung von (alphabetisch)

Berufsverband der Frauenärzte  
Berufsverband für Kinder- und Jugendärzte  
Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.  
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie  
Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie  
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg  
Deutsche Krebsgesellschaft, AGO  
Deutsche Krebsgesellschaft, PRIO  
Deutsche Krebsgesellschaft, PSO  
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,  
Kopf und Hals-Chirurgie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik,  
Biometrie und Epidemiologie e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Pathologie  
Deutsche Gesellschaft für Urologie  
Deutsche STI-Gesellschaft e.V.  
Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der  
Viruskrankheiten  
Gesellschaft für Virologie  
Frauenselbsthilfe nach Krebs-BV e.V.  
Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.  
VulvaKarzinom-Selbsthilfegruppe e.V.

## Federführender Autor:

Prof. Dr. med. Gerd Gross (Rostock)

## Mitglieder der Leitliniengruppe (HPV Management-Forum)

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

## Erweiterte interdisziplinäre Leitliniengruppe

- Prof. Dr. med. Nikolaus Becker (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie)
- Prof. Dr. med. Norbert Brockmeyer (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STI Gesellschaft e.V.)
- PD Dr. med. Daniel Dindo (Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie)
- Dr. med. Stefan Esser (Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.)
- Dipl med. Ulrich Freitag)
- Marion Gebhardt (Frauenselbsthilfe nach Krebs-BV e.V.)
- Dr. med. Herbert Grundhewer (Berufsverband für Kinder und Jugendärzte)
- Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn (Deutsche Gesellschaft für Pathologie)
- Dr. med. Heiko Jessen (Deutsche AIDS-Gesellschaft)
- Prof. Dr. rer. nat et med. Stefanie J. Klug (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.)
- PD Dr. med. Jens Klußmann (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie e.V.)

- Aktualisierung der 2007 publizierten S3-Leitlinie zur „082-002 Impfprävention anogenitaler Neoplasien“.
- Definition von 6 Schlüsselfragen, evidenzbasiert beantwortet
- Systemische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Medline in Process, Embase und Cochrane Library mit Stand 27.03.2012
- Aufnahme von 28 Studien mit methodischer Begutachtung

- 12 Hochrisiko HPV-Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)
- HPV Infektion kann zur Entwicklung von mittel- und hochgradigen zervikalen Dysplasien und Zervixkarzinom führen. Zusätzlich in geringer Inzidenz zu Analkarzinomen, Vulva-, Vagina-, Penis- und Kopf/Hals-Tumore
- Mindestens 15 verschiedene Niedrigrisiko HPV-Typen als Verursacher von Genitalwarzen bzw. niedriggradigen Dysplasien
- Hauptinfektionsweg für genitale HPV ist der Sexualkontakt
- Das Immunsystem erkennt und eliminiert die meisten HPV Infektionen. In 40% der Fälle kann die Infektionen jedoch über mehr als 6 Monate persistieren
- Ziel der Impfung: Verhinderung der primären Infektion → Reduktion der Inzidenz von hochgradigen Dysplasien → Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinom

- Zulassung: Europaweit zwei HPV-Impfstoffe zugelassen
  - Gardasil®: Impfung von Mädchen und Jungen ab 9 Jahren zur Prävention von Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva und Vagina), Vorstufen maligner Läsionen im Analbereich, Zervix- und Analkarzinome und Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch HPV verursacht werden.
  - Zervarix®: Impfung von Mädchen ab 9 Jahren zur Prävention von prämaligen genitalen Läsionen der Zervix, Vulva und Vagina und von Zervixkarzinomen, die durch HPV verursacht werden.
- STIKO-Empfehlung: Für Mädchen und junge Frauen zwischen 12-17 Jahren

- Prophylaktische HPV-VLP(virus-like particles)-Impfstoffe:
  - Antikörper-Titer mehr als hundertfach über dem der natürlichen Infektion
  - Antikörper wirkt Virus-neutralisierend mit Verhinderung der Infektion an der Epithelzelle
  - Hohe Antikörper-Titer bereits nach erster Immunisierung bei 99,9 % der Geimpften

- Impfung (i.m.) ist gut verträglich, hoch immunogen und effektiv
- Möglichst alle 3 Impfdosen vor dem ersten GV
  - Gardasil<sup>®</sup>: Zeitpunkt 0, 2, 6 Monate
  - Zervarix<sup>®</sup>: Zeitpunkt 0, 1, 6 Monate
- Erweiterung der Impfempfehlung auf Jüngere und auf Jungen (in Diskussion RKI/DGGG):
  - Verbesserung der Durchimpfungsrate und
  - bessere Herdenimmunität, sowie
  - geringeres Risiko einer bereits erfolgten HPV-Exposition (Kohabitarche)
  - höhere Immunogenität bei Jüngeren sowie kein Hinweis auf schlechtere Verträglichkeit
  - Erreichbarkeit der Zielgruppe (Impfschemakompatibilität)



- Mögliche Variabilität der Impfzeitpunkte/Anzahl der Impfungen
  - Ähnlich hohe Immunantworten zu Zeitpunkten: 0, 6, 12 Monaten
  - Auch Frauen außerhalb des von der STIKO empfohlenen Zeitraumes können von der Impfung profitieren
  - Wegfall des dritten Impfzeitpunktes (für 9 – 14 jährige Mädchen) oder dritter Impfzeitpunkt nach 5 Jahren
- Signifikante Reduktion von Wiedererkrankungen bei Impfung nach Konisation (Phase III Studie FUTURE I+II, PATRICIA-Daten)
- Keine Daten zur Dauer des Impfschutzes, bisher keine Impfdurchbrüche nach 9,4 Jahre. Hier sind im Verlauf populationsbasierten Studien nötig.

- Keine spezifischen Gegenanzeigen für beide Impfstoffe, keine Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft, Impfung in Stillzeit möglich
- Eine Kombination mit anderen Impfungen (z.B. Hepatitis B) ist möglich und sollte in Betracht gezogen werden
- Kreuzprotektivität für beide Impfstoffe erhöht Impfschutz
- Dauer des Impfschutzes bei 5 Jahren mit 100% Effektivität

- Hervorragendes Sicherheitsprofil
- Geringe Nebenwirkungsrate (Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bisher beobachtet)
- Impftypische lokale und systemische Nebenwirkungen von mild bis mittelschwer beschrieben
- Kein signifikanter Unterschied der Nebenwirkungsrate zwischen Verum und Placebo

- CIN:
  - 100 % Impfschutz vor HPV 16/18-assoziiertes CIN bei Frauen, die nach allen drei Impfdosen HPV negativ für die HPV Impfgentypen waren
- VIN/VaIN:
  - 100 % Impfschutz
- Genitalwarzen
  - 100 % Impfschutz vor HPV 6/11/16/18 assoziierten Kondylomen bei zuvor HPV negativen Frauen und 89,4% bei zuvor HPV negativen Männern.

- AIN und Analkarzinom:
  - AIN II/III Prävalenz bei HIV infizierten Männern bei > 30 %
  - 100-fach erhöhte Inzidenz des Analkarzinoms im Vergleich zur heterosexuellen Bevölkerung
  - In > 50 % der AIN 2/3 ist HPV 16 nachzuweisen
  - In 73 % der Analkarzinom ist HPV 16 nachzuweisen
- Effizienz der Impfung bei HIV-infizierten MSM (Men who have sex with men) auf Grund Immunsuppression und multiplen Infektionen mit HPV high risk nur schwer beurteilbar
- Quadrivalente Vakzine (Gardasil®)
  - Effektivität Primärprävention PIN 2/3: 100 % bzw. 97,6%
  - Effektivität Primärprävention AIN bei Subgruppe MSM: 77,5 % (95% CI: 39,6 – 93,3).

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

<b>Empfehlung 2</b>		
Evidenzbasierte Empfehlung (Evidenzdarstellung siehe Langfassung)	<b>Alle Mädchen sollen ab dem 9. Lebensjahr, möglichst frühzeitig gegen HPV geimpft werden.</b>	Konsens
<b>Statement 1</b>		
Evidenzbasierte Empfehlung (Evidenzdarstellung siehe Langfassung)	<b>Mit Aufnahme sexueller Aktivität kann sich der erwartete Nutzen der Impfung verringern.</b>	mehrheitliche Zustimmung
<b>Empfehlung 3</b>		
Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	<b>Für diese Personen soll eine Einzelfallentscheidung getroffen werden.</b>	Konsens

## Empfehlung 4

Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	<b>Eine Behandlung bereits bestehender CIN oder ICC mittels Impfung wird nicht empfohlen, da eine Wirksamkeit nicht belegt ist.</b>	starker Konsens
---------------------------------	---	-----------------

## Statement 2

Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	<b>Es gibt Hinweise für eine Verhinderung einer Wiedererkrankung nach chirurgischer Therapie bei HPV-Geimpften.</b>	starker Konsens <sup>1</sup>
---------------------------------	---	------------------------------

## Empfehlung 5

Klinischer Konsensuspunkt (KKP)	<b>Die HPV-Impfung könnte im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden, um das Wiedererkrankungsrisiko zu vermindern.</b>	mehrheitliche Zustimmung <sup>1</sup>
---------------------------------	--	---------------------------------------



## 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<sup>2</sup>

## Empfehlung 7

Klinischer  
Konsensuspunkt  
(KKP)

**Die HPV-Impfung könnte im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden, um das Wiedererkrankungsrisiko zu vermindern.**

Konsens<sup>2</sup>

## 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