

**Titel:** Gesundheitspolitische und organisatorische Maßnahmen zur verbesserten Implementierung der HPV-Impfung in Deutschland – Empfehlungen aus der S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF-Register Nr.: 082-002)

**Zeichen:** 15.791

**Tabellen:** 1

**Interessenkonflikte:** Eine ausführliche Darstellung der Interessenerklärungen aller an der Leitlinienentwicklung Beteiligten findet sich im Leitlinienreport, verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>.

**Funding:** Das vorliegende Leitlinienprojekt wurde finanziell durch das HPV Management Forum an der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. unterstützt. Die Leitlinienentwicklung erfolgte methodisch und inhaltlich unabhängig vom Fördermittelgeber.

**Korrespondenz:**

Dr. med. Ricardo N. Werner

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Division of Evidence based Medicine (dEBM)

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte

Charitéplatz 1, 10117 Berlin

t: +49 30 450 518 313

f: +49 30 450 518 977

Mail: [ricardo.werner@charite.de](mailto:ricardo.werner@charite.de)

## Epidemiologische Relevanz

Anogenitale Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) gehören zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen (STIs).<sup>1-7</sup> Obwohl die Mehrzahl der HPV-Infektionen transient und nach 1-2 Jahren nicht mehr nachweisbar ist,<sup>8</sup> haben die klinischen Manifestationen der HPV-Infektion aufgrund der hohen HPV-Prävalenz erhebliche Auswirkungen: anogenitale Warzen (AGW) gehören weltweit zu den häufigsten viralen STIs.<sup>9-16</sup> 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 (intraepitheliale Neoplasien, IEN). Dies betrifft neben der Zervix (cervikale IEN, CIN) auch die Schleimhäute und schleimhautnahen Hautareale anderer anogenitaler Lokalisationen, z.B. anale und perianale (AIN und PAIN), vulväre (VIN), vaginale (VaIN) und penile IEN (PIN). Diese Dysplasien 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.<sup>17, 18</sup> Im Jahr 2013 waren in Deutschland insgesamt über 7.500 Krebserkrankungen einer chronischen HPV-Infektion zuzuschreiben.<sup>19</sup> Im Fall einer klinisch manifesten Erkrankung ist die HPV-Infektion mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität assoziiert,<sup>20-24</sup> die Behandlung geht mit einer hohen Rezidivrate einher und invasive Neoplasien (z.B. Zervix-, Anal-, Vulva-, Penis-, Oropharynxkarzinom) sind zudem durch eine signifikante Morbidität und Mortalität gekennzeichnet.<sup>19, 25-27</sup> Die ökonomischen Auswirkungen der Behandlung HPV-assoziiert anogenitaler und oropharyngealer Läsionen sind erheblich.<sup>28-35</sup>

## Effektivität und Effizienz der HPV-Impfung

Die bi-, quadri- und nonavalente HPV-Impfung wurde weltweit im Rahmen zahlreicher randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) untersucht und stellt einen effektiven und sicheren Schutz vor HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen dar.<sup>36-57</sup> Eine ausführliche Darstellung der verfügbaren Evidenz findet sich im Evidenzbericht und in der Langfassung der Leitlinie.<sup>58</sup>

Während RCTs geeignet sind, kausale Effekte von Interventionen nachzuweisen und eine Abschätzung der Effektgrößen zu ermöglichen, können populationsbezogene Studien helfen, die Effizienz einer gesundheitspolitischen Maßnahme einzuordnen. In einem systematischen Review<sup>59</sup> wurden Daten aus 14 Industrienationen vor und nach Einführung der HPV-Impfung verglichen. Unabhängig von den ergriffenen Maßnahmen und dem tatsächlichen Ausmaß der Implementierung der HPV-Impfung zeigte sich auf Populationsebene eine signifikante Reduktion verschiedener relevanter Endpunkte in einem Zeitraum von 5-9 Jahren nach Einführung der Impfung. Eine nach Impfempfehlungen und Ausmaß der Implementierung stratifizierte Analyse zeigte für Länder mit verschiedene Alterskohorten umfassenden Impfempfehlungen (z.B. 9-26 Jahre) und mit einer HPV-Impfquote  $\geq 50\%$  einen signifikant schnelleren und stärkeren Abfall der Inzidenz von AGW und CIN2+ im Vergleich zu Ländern mit Impfempfehlungen für eine einzelne Alterskohorte (z.B. 9-14 Jahre) oder einer HPV-Impfquote  $< 50\%$ . Die populationsbezogen größere Effektivität der geschlechtsneutralen HPV-Impfung konnte auch in einer finnischen cluster-randomisierten Studie nachgewiesen werden.<sup>60</sup>

## Empfehlungen für die verbesserte Implementierung der HPV-Impfung

2018 wurde von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Deutschland die geschlechtsneutrale HPV-Impfempfehlung für Kinder und Jugendliche zwischen 9 und 18 Jahren beschlossen. Die bis zu diesem Zeitpunkt in Deutschland erreichten HPV-Impfquoten und -Schutzwirkungen der Bevölkerung müssen im internationalen Vergleich als unzureichend bezeichnet werden: Im Dezember 2018 betrug der Anteil vollständig gegen HPV-geimpfter 15-Jähriger Mädchen im Bundesdurchschnitt 43%.<sup>61</sup> Die Impfquote für Jungen liegt durch die spätere Einführung und mangelndes Bewusstsein viel niedriger.<sup>61</sup>

Während die WHO 2019 Impfmüdigkeit als eine der 10 größten Bedrohungen globaler Gesundheit bezeichnete,<sup>62</sup> kann diese alleine den unzureichenden Erfolg des HPV-Impfprogramms in Deutschland kaum hinreichend erklären. Vielmehr sollte geklärt werden, welche HPV-Impfempfehlungen, Versorgungsstrukturen und kontextuellen Faktoren bei weltweiter Betrachtung erfolgreicher als das deutsche Impfprogramm waren, durch welche gesundheitspolitischen Maßnahmen die aktuellen HPV-Impfempfehlungen besser zu unterstützen gewesen wären und wie die zentrale Bedeutung der Impfméizin zur Prävention von Infektionskrankheiten in möglichst vielen medizinischen Fachdisziplinen und Berufsgruppen zukünftig aktiver genutzt werden kann.

Die aktualisierte S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertter Neoplasien“<sup>58</sup> enthält, über die evidenzbasierten, spezifischen Impfempfehlungen für individuelle Patient\*innen hinaus, erstmals auch Empfehlungen zu organisatorischen Maßnahmen, die sich primär an Gremien richten, die über solche Maßnahmen und deren Umsetzung entscheiden können. Die Empfehlungen orientieren sich an der aktuellen Organisation des Gesundheitswesens in Deutschland und wurden auf der Grundlage von Konsens innerhalb des Leitliniengremiums erstellt. Eine Übersicht über die Empfehlungen findet sich in Tabelle 1, eine Zusammenfassung der Begründungen im folgenden Text.

Die vorliegende Publikation stellt eine gekürzte Fassung dieser Implementierungsempfehlungen aus der auf den Seiten der AWMF verfügbaren Langfassung der S3-Leitlinie<sup>58</sup> dar. Einen relevanten Beitrag zu den Hintergrundtexten dieses Abschnitts erbrachten, neben den unten genannten Autor\*innen, die folgenden Mitglieder der Leitliniengruppe: Prof. Dr. Markus Knuf, Prof. Dr. Klaus J. Neis, Prof. Dr. Peter Schneede, Prof. Dr. Sigrun Smola, Dr. Sven Tiews.

Eine ausführliche Darstellung der Methodik der Leitlinienerstellung einschließlich der Bedeutung der Empfehlungsgrade, der Zusammensetzung der Leitlinienkommission und des Umgangs mit Interessenkonflikten findet sich im separat verfügbaren Leitlinienreport.<sup>58</sup> Die genannten Leitliniendokumente sind auf den Seiten der AWMF frei verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>.

**Tabelle 1:** Implementierungsempfehlungen der Leitlinie "Impfprävention HPV-assoziiertter Neoplasien"

#	Empfehlung	Empfehlungsgrad und Zustimmung
1	Organisatorische Maßnahmen zur verbesserten Implementierung der HPV-Impfung <b>sollen</b> unabhängig vom Geschlecht umgesetzt werden.	↑↑, Starker Konsens

2	Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis 17 Jahren sowie deren Eltern <b>soll-</b> <b>ten</b> bei jedem Arztkontakt auf die Empfehlung zur geschlechtsneutralen HPV-Impfung hingewiesen bzw. diese vom medizinischen Personal empfohlen werden.	↑, Starker Konsens
3	Informationsschreiben zur HPV-Impfung <b>sollen</b> an alle Jugendlichen und deren Eltern versendet werden oder im Rahmen des Schulunterrichts verteilt werden.	↑↑, Starker Konsens
4	Die medizinischen Fachgesellschaften <b>sollen</b> spezifische Barrieren zur Durchführung der HPV-Impfung in ihrer jeweiligen Fachrichtung identifizieren und Strategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten entwickeln.	↑↑, Starker Konsens
5	Eine Schulimpfung bezüglich HPV <b>soll</b> implementiert werden.	↑↑, Starker Konsens
6	Die Schulung zur Wichtigkeit und zum Ablauf der J1-Untersuchungen, HPV-Impfung sowie zu HPV-assoziierten Neoplasien und sicherem Geschlechtsverkehr <b>soll</b> vor den Terminen zu den J1-Untersuchungen im Rahmen des Schulunterrichts stattfinden.	↑↑, Starker Konsens
7	Die HPV-Impfaktivitäten während der U11- und J1-Vorsorgeuntersuchungen <b>sollen</b> unterstützt werden.	↑↑, Starker Konsens
8	Die Überwachung der HPV-Impfquoten <b>soll</b> kontinuierlich auf Kreis-, Landes- und Bundesebene (unter anderem durch den öffentlichen Gesundheitsdienst) stattfinden, sodass Implementierungsbarrieren zeitnah identifiziert und eliminiert werden können.	↑↑, Starker Konsens
9	Menschen mit Migrationshintergrund <b>sollen</b> bei Bedarf Informationsmaterialien in ihrer Muttersprache erhalten.	↑↑, Starker Konsens

## Geschlechtsneutrale Organisation der HPV-Impfung (#1)

Ähnlich wie die individuellen Impfeempfehlungen sollten auch organisatorische Maßnahmen zu einer verbesserten Implementierung der HPV-Impfung unabhängig vom Geschlecht ausgesprochen bzw. durchgeführt werden. Geschlechtsneutrale Empfehlungen wie bei anderen Impfstoffen können zu einer Normalisierung der HPV-Impfung<sup>63</sup> und einer verbesserten Herdenimmunität<sup>60</sup> beitragen.

## HPV-Impfpflicht

Eine mögliche Strategie zur Erhöhung der Impfquoten ist die Einführung der Impfpflicht, welche in 11 von 31 von Bozzola et al. analysierten europäischen Staaten praktiziert wird.<sup>64</sup> Trotz der kontroversen Debatten und der Komplexität ethischer und praktischer Fragestellungen, scheint die Impfpflicht in den meisten von Gualano et al. analysierten Studien mehrheitsfähig zu sein: Die Impfpflicht wird in den Studien durch 53% bis 97% der Eltern (für verschiedene Impfprogramme) unterstützt. Im Falle von HPV-Impfprogrammen ist allerdings die Unterstützung mit 27% bis 63,5% geringer.<sup>65</sup> In Deutschland wurde das Thema ethisch, rechtlich und medizinisch kontrovers diskutiert. Durch die Einführung der

Nachweispflicht für Masernimpfung im Masernschutzgesetz im Dezember 2019 werden für Deutschland erste spezifische Erfahrungen gesammelt werden können.

## **Allgemeine Strategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten (#2, 3)**

Verschiedene Kommunikationsstrategien können zur Erhöhung der HPV-Impfquoten eingesetzt werden, wobei die Zielgruppen Jugendliche, ihre Eltern und medizinisches Personal sein können. In der Metaanalyse von Rodriguez et al.<sup>66</sup> wurden Public-Health-Maßnahmen zur Erhöhung der HPV-Impfquoten untersucht und hierzu in Verhaltens-, Informations- und Umweltstrategien eingeteilt. Verhaltensstrategien umfassen Erinnerungssysteme für Jugendliche, Eltern und Impfbereite in Form von Postkarten, Anrufen, Briefen usw. Als Umweltstrategien werden u.a. schul-, universitäts- und klinikbasierte Impfprogramme bezeichnet. Verschiedene Schulungsangebote mittels z.B. Übungen, Videos, Info-Webseiten, Broschüren usw. werden als Informationsstrategien zusammengefasst. Die Verhaltens- und Informationsstrategien waren effektiver als Umweltstrategien, die höchste Effektivität wiesen jedoch kombinierte Interventionen auf, da diese zugleich positivere Einstellungen gegenüber der Impfung bewirkten, den Zugang erhöhten und Erinnerungssysteme etablierten.<sup>66</sup>

Ein kürzlich publizierter Review,<sup>67</sup> betont die Bedeutung von starken Impfeempfehlungen durch ärztliche Leistungserbringer und Pflegepersonal als wichtigen Eckpfeiler zur Steigerung der HPV-Impfquoten. Die positive Assoziationen zwischen ärztlicher Empfehlung sowie Vorsorgeuntersuchungen für Jugendliche mit dem HPV-Impfstatus wurde auch in einer weiteren Metaanalyse identifiziert.<sup>68</sup>

In einer RCT konnte durch die am Tag der Impfung erfolgte, kurzfristige Ankündigung der anstehenden HPV-Impfung im Vergleich zur Besprechung mit den Eltern und zur Kontrollgruppe eine Erhöhung der Impfquote erzielt werden (5,4% Anstieg).<sup>69</sup> In einer clusterrandomisierten Studie wurden zusätzlich eine Broschüre und eine Info-Webseite zur HPV-Impfung für Eltern sowie ein Kommunikationstraining für medizinisches Personal bereitgestellt, die die HPV-Impfquote gegenüber der Kontrollgruppe um 9,5% erhöhen konnte.<sup>70</sup> In einem Cochrane Review<sup>71</sup> wurden die Effekte öffentlicher Informationskampagnen (Broschüren, Plakate, Videos usw.) auf Impfquoten im Alter bis 6 Jahren untersucht: hierfür zeigte sich mit niedriger bis moderater Qualität der Evidenz, dass sowohl Wissen über die Impfung als auch die tatsächlichen Impfquoten verbessert werden konnten.<sup>71</sup> In einer systematischen Übersichtsarbeit konnten darüber hinaus automatisierte PC-, SMS-, telefon- und internetbasierte Benachrichtigungen einen positiven Einfluss auf den HPV-Impfstatus zeigen.<sup>72</sup>

Der Einfluss der Niederschwelligkeit wurde bei dem HPV-Impfprogramm im Kanton Genf in der Schweiz positiv hervorgehoben. Die Autoren Jeannot, Petignat und Sudre berichten über eine Erhöhung der vollständigen Impfquote für adoleszente Mädchen zwischen 2009 und 2012 von 45,6% auf 72,6% mittels Einladungsschreiben vom Gesundheitsamt, die drei Impfgutscheine und Informationsmaterialien beinhalteten.<sup>73</sup>

## **Kommunikationsstrategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten (#4)**

In einer systematischen Übersichtsarbeit<sup>74</sup> wurden die Möglichkeiten der Schulung von medizinischem Personal untersucht. Obwohl die HPV-Impfempfehlung geschlechtsunabhängig ausgesprochen wurde, scheint medizinisches Personal geneigt zu sein, die Impfung eher den Mädchen zu empfehlen. Weiterhin scheinen Unsicherheiten zu bestehen, welche Kommunikationstechniken angewendet werden sollten. In den untersuchten Studien waren Schulungen des medizinischen Personals zu den folgenden Themen mit höheren HPV-Impfquoten assoziiert: Wichtigkeit der HPV-Impfung, Kommunikationstechniken bezüglich Impfstoffsicherheit und Impfstoffablehnung. Im Umgang mit Personen, die gegen die Impfung eingestellt sind, gibt es keine Evidenz für bestimmte Interventionen, obwohl komplexe und dialogbasierte Interventionen tendenziell bessere Effekte zeigen.<sup>75-77</sup>

## **Schulbasierte HPV-Impfprogramme (#5, 6)**

Für die EU-Länder konnte gezeigt werden, dass das Bestehen von strukturierten schulbasierten Impfprogrammen und einem Einladungswesen mit höheren HPV-Impfquoten assoziiert ist.<sup>78</sup> Als Vorbild für hohe HPV-Impfquoten können Australien (72,0% für Geburtskohorte 1997) und Flandern in Belgien (81,6% für Geburtskohorte 1999) gelten, die beide schulbasierte HPV-Impfprogramme durchführen.<sup>79</sup> In der Literaturübersicht von Paul und Fabio<sup>80</sup> sowie der systematischen Übersichtsarbeit von Perman et al.<sup>81</sup> werden zum Erreichen von hohen Impfquoten schulbasierte Impfprogramme empfohlen. Allerdings müssten eine Reihe organisatorischer Faktoren berücksichtigt werden: Zusammenarbeit zwischen pädagogischem und medizinischem Personal, Notwendigkeit ausreichender Schulung, ausreichende Personalkapazität usw. In einer clusterrandomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass durch Schulgesundheitspflegekräfte das Wissen über sicheren Geschlechtsverkehr und HPV gesteigert werden sowie die HPV-Impfquoten mittels persönlicher Informierung erhöht werden kann.<sup>82</sup> Schulen bieten sich demnach als Orte an, wo die Jugendlichen nicht nur über die Prävention von STIs aufgeklärt werden können, sondern auch als Rahmen zur strukturierten Durchführung der HPV-Impfung.

## **Vorsorgeuntersuchungen (#7)**

Die J1-Vorsorgeuntersuchung wird im Alter zwischen 12 und 14 Jahren durchgeführt und stellt die einzige von allen gesetzlichen Krankenkassen übernommene Früherkennungsuntersuchung für Jugendliche dar, die im Bereich der HPV-Altersempfehlung stattfindet. Für Deutschland konnten Rieck et al.<sup>83</sup> eine positive Assoziation (altersspez. RR: 1,4-6,9) zwischen Teilnahme an der J1-Untersuchung und HPV-Impfquoten zeigen. Allerdings nahmen in der Studie von Rieck et al. bis 2012 weniger als 50% der Mädchen an den J1-Untersuchungen teil und von den teilnehmenden 12- bis 16-Jährigen Mädchen erhielten weniger als 50% die HPV-Impfung.<sup>83</sup> In der Studie von Schulz et al.<sup>84</sup> wurde auf Kreisebene eine enorme Spanne der J1-Teilnahmeraten festgestellt. Die Teilnahme an der J1-Untersuchung war mit dem Bestehen eines Einladungswesens positiv assoziiert (RR: 1,3) und mit HPV-Impfungen schwach positiv korreliert (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,13-0,28). Die Schwäche der Korrelation wird durch die konkurrierende Impfung durch Gynäkolog\*innen erklärt.<sup>84</sup> In der Studie von Poethko-Müller et al.<sup>85</sup> konnte dagegen bei der Auswertung der KiGGS-Welle 1 keine Assoziation zwischen J1-Untersuchung und HPV-Impfung festgestellt werden.

In das HPV-Impfalter zwischen 9 und 14 Jahren fällt auch die Vorsorgeuntersuchung U11. Die U11-Vorsorgeuntersuchung wird im Alter zwischen 9 und 10 Jahren durchgeführt, ihre Kosten werden allerdings bisher nicht von allen Krankenkassen erstattet.<sup>86</sup> Durch das jüngere Alter werden die Kinder häufiger als bei der J1 Untersuchung durch ihre Eltern begleitet und somit könnte die Einwilligung zur HPV-Impfung sofort eingeholt werden. Aus dieser Überlegung heraus wäre es sinnvoll, die U11 weiter zu fördern und mit der HPV-Impfung zu verknüpfen.

## Öffentlicher Gesundheitsdienst (#8)

In Deutschland bestehen hinsichtlich der HPV-Impfquoten erhebliche Unterschiede auf Kreisebene, mit einer Spannweite zwischen 13,2% und 70,1%. Diese werden durch traditionelle Unterschiede zwischen der alten BRD und der ehemaligen DDR, im Engagement der Ärzteschaft und Unterschieden in den regionalen Strukturen im Public Health-Bereich erklärt.<sup>87</sup> Durch kontinuierliche lokale Überwachung der Impfquoten und die Identifizierung von spezifischen Impflücken könnten maßgeschneiderte Strategien zur Erhöhung der HPV-Impfquoten erreicht werden. Das Robert Koch-Institut könnte durch Zusammenführung der aktuellen Daten auf Bundesebene Maßnahmen empfehlen.

In einer Analyse von Ellsäßer und Trost-Brinkhues<sup>88</sup> wird eine systematische Prüfung der Impfausweise durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) in Schulen empfohlen. Der ÖGD hat heute eine subsidiäre Rolle im Impfwesen durch Impfprogramme an Gemeinschaftseinrichtungen und andere Impfaktionen, während vom ÖGD durchgeführte Reihenimpfungen in der BRD seit den 1980er-Jahren nicht mehr üblich sind.<sup>89</sup> Ein niederschwelliges Angebot könnte durch die proaktive Rolle des ÖGD bei der Organisation der J1-Vorsorgeuntersuchungen erreicht werden.

## Spezielle Gruppen (#9)

Eine Darstellung der Hintergründe für die Implementierungsempfehlung #9 findet sich in der Langfassung der Leitlinie.

## Autorinnen und Autoren

Ian Wittenberg<sup>1</sup>, Ricardo N. Werner<sup>2</sup>, Rafael Mikolajczyk<sup>1</sup>, Ulrike Wieland<sup>3</sup>, Matthew Gaskins<sup>2</sup> und Gerd E. Gross<sup>4,5</sup> im Namen der Leitlinienkommission

1. Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI), Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
2. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence Based Medicine in Dermatology (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin
3. Nationales Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren, Institut für Virologie, Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln

4. Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinik Rostock, Rostock
5. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., HPV Management Forum

## Literaturverzeichnis

1. World Health Organization (WHO). (2017) Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec*, 92(19),241-68.
2. 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.
3. 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.
4. 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. *J Infect Dis*, 204(11),1711-22.
5. 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 Infect Dis*, 14,87.
6. 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 Infect Dis*, 12,367.
7. 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 Infect Dis*, 13,135.
8. 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.
9. Gross, G. (2014) Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias. *Curr Probl Dermatol*, 45,98-122.
10. 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). *Sex Transm Dis*, 35(8),772-3.
11. Garland, S. M., Steben, M., Sings, H. L., James, M., Lu, S., Railkar, R., Barr, E., Haupt, R. M., Joura, E. A. (2009) Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*, 199(6),805-14.
12. 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. *Clin Infect Dis*, 36(11),1397-403.
13. 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. *Sex Transm Dis*, 31(12),748-52.
14. Marra, F., Ogilvie, G., Colley, L., Kliewer, E., Marra, C. A. (2009) Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sex Transm Infect*, 85(2),111-5.
15. Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., Kothari, S. (2013) Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*, 13,39.



16. 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 Infect Dis*, 10,360.
17. 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.
18. 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. *Eur J Cancer*, 51(4),514-21.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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. *Lancet Glob Health*.
26. Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., Bruni, L. (2018) Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 47,14-26.
27. 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.
28. Preaud, E., Llargeron, N. (2013) Economic burden of non-cervical cancers attributable to human papillomavirus: a European scoping review. *J Med Econ*, 16(6),763-76.
29. 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.
30. 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. *Eur J Public Health*, 19(1),106-10.
31. 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.
32. 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.
33. Hylén, 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.
34. Ostensson, E., Silfverschiold, M., Greiff, L., Ascitutto, C., Wennerberg, J., Lydrup, M. L., Hakansson, U., Sparen, P., Borgfeldt, C. (2017) The economic burden of human papillomavirus-related precancers and cancers in Sweden. *PLoS One*, 12(6),e0179520.
35. 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.

36. Zhu, F. C., Hu, S. Y., Hong, Y., et al. (2019) Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Medicine*, 15,15.
37. Lang Kuhs, K. A., Porras, C., Schiller, J. T., et al. (2014) Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am J Epidemiol*, 180(6),599-607.
38. Konno, R., Yoshikawa, H., Okutani, M., Quint, W., P, V. S., Lin, L., Struyf, F. (2014) Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women. *Hum Vaccin Immunother*, 10(7),1781-94.
39. Lehtinen, M., Paavonen, J., Wheeler, C. M., et al. (2012) Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, 13(1),89-99.
40. Harper, D. M., Franco, E. L., Wheeler, C. M., Moscicki, A. B., Romanowski, B., Roteli-Martins, C. M., Jenkins, D., Schuind, A., Costa Clemens, S. A., Dubin, G. (2006) Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 367(9518),1247-55.
41. Romanowski, B., de Borja, P. C., Naud, P. S., et al. (2009) Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*, 374(9706),1975-85.
42. De Carvalho, N., Teixeira, J., Roteli-Martins, C. M., Naud, P., De Borja, P., Zahaf, T., Sanchez, N., Schuind, A. (2010) Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*, 28(38),6247-55.
43. Wheeler, C. M., Skinner, S. R., Del Rosario-Raymundo, M. R., et al. (2016) Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*, 16(10),1154-68.
44. Wei, L., Xie, X., Liu, J., et al. (2018) Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. *Vaccine*, 37(27),3617-24.
45. Yoshikawa, H., Ebihara, K., Tanaka, Y., Noda, K. (2013) Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci*, 104(4),465-72.
46. Munoz, N., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., et al. (2010) Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*, 102(5),325-39.
47. Villa, L. L., Costa, R. L., Petta, C. A., et al. (2006) High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*, 95(11),1459-66.
48. Castellsague, X., Munoz, N., Pitisuttithum, P., et al. (2011) End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, 105(1),28-37.
49. Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., et al. (2011) Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*, 364(5),401-11.
50. Mikamo, H., Yamagishi, Y., Murata, S., Yokokawa, R., Han, S. R., Wakana, A., Sawata, M., Tanaka, Y. (2019) Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*, 37(12),1651-8.
51. Palefsky, J. M., Giuliano, A. R., Goldstone, S., et al. (2011) HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*, 365(17),1576-85.
52. Herrero, R., Wacholder, S., Rodriguez, A. C., et al. (2011) Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov*, 1(5),408-19.

53. Skinner, S. R., Szarewski, A., Romanowski, B., et al. (2014) Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet*, 384(9961),2213-27.
54. Wilkin, T. J., Chen, H., Cespedes, M. S., et al. (2018) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis*, 67(9),1339-46.
55. Joura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O. E., et al. (2015) A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*, 372(8),711-23.
56. Van Damme, P., Meijer, C., Kieninger, D., Schuyleman, A., Thomas, S., Luxembourg, A., Baudin, M. (2016) A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine*, 34(35),4205-12.
57. Vesikari, T., Brodzki, N., van Damme, P., Diez-Domingo, J., Icardi, G., Petersen, L. K., Tran, C., Thomas, S., Luxembourg, A., Baudin, M. (2015) A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil(R) in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*, 34(9),992-8.
58. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2020) S3-Leitlinie "Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien" (AWMF-Reg. Nr.: 082-002). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html> Accessed: 28.08.2020.
59. Drolet, M., Benard, E., Perez, N., Brisson, M., Group, H. P. V. V. I. S. (2019) Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 394(10197),497-509.
60. Lehtinen, M., Luostarinen, T., Vanska, S., et al. (2018) Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). *Int J Cancer*, 143(9),2299-310.
61. Rieck, T., Feig, M., Wichmann, O., Siedler, A. (2020) Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull*, (32/33),9-27.
62. World Health Organization (WHO). (2019) Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019> Accessed: 28.01.2020.
63. Daley, E. M., Vamos, C. A., Thompson, E. L., Zimet, G. D., Rosberger, Z., Merrell, L., Kline, N. S. (2017) The feminization of HPV: How science, politics, economics and gender norms shaped U.S. HPV vaccine implementation. *Papillomavirus Res*, 3,142-8.
64. Bozzola, E., Spina, G., Russo, R., Bozzola, M., Corsello, G., Villani, A. (2018) Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: the position of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr*, 44(1),67.
65. Gualano, M. R., Olivero, E., Voglino, G., Corezzi, M., Rossello, P., Vicentini, C., Bert, F., Siliquini, R. (2019) Knowledge, attitudes and beliefs towards compulsory vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*, 15,918-31.
66. Rodriguez, A. M., Do, T. Q. N., Goodman, M., Schmeler, K. M., Kaul, S., Kuo, Y. F. (2019) Human Papillomavirus Vaccine Interventions in the U.S.: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med*, 56,591-602.
67. Holloway, G. L. (2019) Effective HPV Vaccination Strategies: What Does the Evidence Say? An Integrated Literature Review. *Journal of Pediatric Nursing-Nursing Care of Children & Families*, 44,31-41.
68. Newman, P. A., Logie, C. H., Lacombe-Duncan, A., Baiden, P., Tepjan, S., Rubincam, C., Doukas, N., Asey, F. (2018) Parents' uptake of human papillomavirus vaccines for their children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*, 8(4),e019206.
69. Brewer, N. T., Hall, M. E., Malo, T. L., Gilkey, M. B., Quinn, B., Lathren, C. (2017) Announcements Versus Conversations to Improve HPV Vaccination Coverage: A Randomized Trial. *Pediatrics*, 139.
70. Dempsey, A. F., Pyrznowski, J., Lockhart, S., Barnard, J., Campagna, E. J., Garrett, K., Fisher, A., Dickinson, L. M., O'Leary, S. T. (2018) Effect of a Health Care Professional Communication Training

- Intervention on Adolescent Human Papillomavirus Vaccination: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 172,e180016.
71. Saeterdal, I., Lewin, S., Austvoll-Dahlgren, A., Glenton, C., Munabi-Babigumira, S. (2014) Interventions aimed at communities to inform and/or educate about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev*, (11),CD010232.
  72. Francis, D. B., Cates, J. R., Wagner, K. P. G., Zola, T., Fitter, J. E., Coyne-Beasley, T. (2017) Communication technologies to improve HPV vaccination initiation and completion: A systematic review. *Patient Educ Couns*, 100(7),1280-6.
  73. Jeannot, E., Petignat, P., Sudre, P. (2015) Successful implementation and results of an HPV vaccination program in Geneva Canton, Switzerland. *Public Health Rep*, 130,202-6.
  74. Leung, S. O. A., Akinwunmi, B., Elias, K. M., Feldman, S. (2019) Educating healthcare providers to increase Human Papillomavirus (HPV) vaccination rates: A Qualitative Systematic Review. *Vaccine X*, 3,100037.
  75. Fu, L. Y., Bonhomme, L. A., Cooper, S. C., Joseph, J. G., Zimet, G. D. (2014) Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: a systematic review. *Vaccine*, 32,1901-20.
  76. Jarrett, C., Wilson, R., O'Leary, M., Eckersberger, E., Larson, H. J., Hesitancy, S. W. G. o. V. (2015) Strategies for addressing vaccine hesitancy - A systematic review. *Vaccine*, 33(34),4180-90.
  77. Sadaf, A., Richards, J. L., Glanz, J., Salmon, D. A., Omer, S. B. (2013) A systematic review of interventions for reducing parental vaccine refusal and vaccine hesitancy. *Vaccine*, 31(40),4293-304.
  78. Nguyen-Huu, N. H., Thilly, N., Derrough, T., Sdoná, E., Claudot, F., Pulcini, C., Agrinier, N., HPV Policy working group. (2020) Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine*, 38(6),1315-31.
  79. Bruni, L., Diaz, M., Barrionuevo-Rosas, L., Herrero, R., Bray, F., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Castellsagué, X. (2016) Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health*, 4(7),e453-63.
  80. Paul, P., Fabio, A. (2014) Literature review of HPV vaccine delivery strategies: considerations for school- and non-school based immunization program. *Vaccine*, 32(3),320-6.
  81. Perman, S., Turner, S., Ramsay, A. I., Baim-Lance, A., Utley, M., Fulop, N. J. (2017) School-based vaccination programmes: a systematic review of the evidence on organisation and delivery in high income countries. *BMC Public Health*, 17(1),252.
  82. Grandahl, M., Rosenblad, A., Stenhammar, C., Tydén, T., Westerling, R., Larsson, M., Oscarsson, M., Andrae, B., Dalianis, T., Nevéus, T. (2016) School-based intervention for the prevention of HPV among adolescents: a cluster randomised controlled study. *BMJ Open*, 6(1),e009875.
  83. Rieck, T., Feig, M., Delere, Y., Wichmann, O. (2014) Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*, 32,5564-9.
  84. Schulz, M., Goffrier, B., Bätzing-Feigenbaum, J. (2016) Teilnahme an der Jugendgesundheitsuntersuchung J 1 in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) – Update für den Zeitraum 2009 bis 2014. <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=77> Accessed: 01.09.2020.
  85. Poethko-Muller, C., Buttman-Schweiger, N., Ki, G. G. S. G. (2014) [HPV vaccination coverage in German girls: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 57,869-77.
  86. Schmidt, R. G. (2016) Strategien der Erkennung im Rahmen der pädiatrischen Früherkennungsuntersuchungen. In *Frühe Hilfen in der Pädiatrie* (eds. V. Mall, F. A.), Berlin, Heidelberg: Springer.
  87. Rieck, T., Feig, M., Wichmann, O. (2016) HPV-Impfquoten im Regionalvergleich: Eine Sekundärdatenanalyse aus der KV-Impfsurveillance. In *Versorgungsatlas- Bericht Nr. 16/01: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi)*.

88. Ellsasser, G., Trost-Brinkhues, G. (2013) [Vaccination among students in grades 6-10, 2011 - a comparison of German states: need for action for a targeted nationwide immunisation strategy]. *Gesundheitswesen*, 75,705-13.
89. Klein, S., Schoneberg, I., Krause, G. (2012) [The historical development of immunization in Germany. From compulsory smallpox vaccination to a National Action Plan on Immunization]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55,1512-23.