



# Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie: Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien

## German evidence- and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1111/ddg.14438>

AWMF-Registernummer: o82-002  
Gültig bis Juni 2025

*Federführende Fachgesellschaft:* Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), HPV Management Forum.  
*Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen:* Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD), Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. (BVJK), Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie e.V. (DGEpi), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) – Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) – Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG), Frauensebsthilfe Krebs – Bundesverband e.V., Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV), Studiengruppe Kolposkopie.

**Gerd E. Gross<sup>1,2\*</sup>, Ricardo N. Werner<sup>3\*</sup>, Gabriela L. Avila Valle<sup>3</sup>, Markus Bickel<sup>4</sup>, Norbert H. Brockmeyer<sup>5</sup>, Klaus Doubek<sup>6</sup>, Julia Gallwas<sup>7</sup>, Friederike Gieseking<sup>8</sup>, Heidemarie Haase<sup>9</sup>, Peter Hillemanns<sup>10</sup>, Hans Ikenberg<sup>11</sup>, Johannes Jongen<sup>12</sup>, Andreas M. Kaufmann<sup>13</sup>, Jens Peter Klußmann<sup>14</sup>, Magnus von Knebel Doeberitz<sup>15</sup>, Markus Knuf<sup>16,17</sup>, Ralf Köllges<sup>18</sup>, Hans-Jürgen Laws<sup>19</sup>, Rafael Mikolajczyk<sup>20</sup>, Klaus J. Neis<sup>21</sup>, Karl-Ulrich Petry<sup>22,†</sup>, Herbert Pfister<sup>23</sup>, Martin Schlaeger<sup>24</sup>, Peter Schneede<sup>25</sup>, Achim Schneider<sup>26</sup>, Sigrun Smola<sup>27</sup>, Sven Tiewes<sup>28</sup>, Alexander Nast<sup>3</sup>, Matthew Gaskins<sup>3\*</sup>, Ulrike Wieland<sup>29\*</sup>**

- (1) Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinik Rostock, Rostock
- (2) Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., HPV Management Forum
- (3) 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
- (4) Infektiologikum Frankfurt, Frankfurt am Main
- (5) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, Zentrum für Sexuelle Gesundheit – WIR „Walk In Ruhr“, Bochum
- (6) Frauenarztpraxis Dr. Klaus Doubek, Wiesbaden
- (7) Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg-August-Universität Göttingen
- (8) Frauenarztpraxis Heussweg, Hamburg
- (9) Frauensebsthilfe Krebs - Bundesverband e.V.
- (10) Frauenklinik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- (11) MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frankfurt GbR (CytoMol), Frankfurt am Main
- (12) Proktologische Praxis Kiel, Kiel
- (13) Klinik für Gynäkologie, Campus Virchow Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin

- (14) Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Uniklinik Köln, Medizinische Fakultät, Universität zu Köln
- (15) Abteilung für Angewandte Tumorbiologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg und Klinische Kooperationseinheit G105 des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ)
- (16) Klinik für Kinder und Jugendliche, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden
- (17) Pädiatrische Infektiologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz
- (18) Praxis für Kinder und Jugendliche, Mönchengladbach
- (19) Klinik für Kinderonkologie, -hämatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf
- (20) Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI), Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
- (21) Frauenärzte am Staden, Saarbrücken
- (22) Frauenklinik, Klinikum Wolfsburg
- (23) Institut für Virologie, Universität zu Köln, Köln
- (24) Praxis Dr. Martin Schlaeger, Oldenburg
- (25) Urologische Klinik, Klinikum Memmingen, Memmingen
- (26) MVZ im Fürstenberg-Karree, Berlin
- (27) Institut für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
- (28) MVZ Labor für Cytopathologie Dr. Steinberg GmbH, Soest
- (29) Nationales Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren, Institut für Virologie, Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln

\*Die beiden erstgenannten sowie die beiden letztgenannten Autoren haben in gleichem Maße zur Publikation beigetragen.

†verstorben vor Fertigstellung des Manuskripts.

## Zusammenfassung

Anogenitale und oropharyngeale Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) sind weit verbreitet. Im Fall einer klinisch manifesten Erkrankung ist die HPV-Infektion mitunter mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität assoziiert, die Behandlung geht mit einer hohen Rezidivrate einher und invasive Neoplasien (zum Beispiel Zervix-, Anal-, Vulva-, Penis-, Oropharynxkarzinom) sind zudem durch eine signifikante Morbidität und Mortalität gekennzeichnet. Die Impfung gegen HPV ist eine effektive und sichere Maßnahme zur Primärprävention HPV-assoziiierter Läsionen, allerdings sind die HPV-Impfraten in Deutschland nach wie vor niedrig. Die vorliegende Publikation ist eine gekürzte Fassung der auf den Seiten der AWMF verfügbaren Langfassung der evidenz- und konsensbasierten Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“. Auf der Grundlage eines systematischen Reviews mit Metaanalysen wurden von einem repräsentativen Gremium erstellte und formell konsentierete Empfehlungen zur Vakzinierung verschiedener Alters- und Personengruppen erarbeitet. Darüber hinaus wurden konsensbasierte Empfehlungen zu spezifischen, im Praxisalltag relevanten Fragestellungen bezüglich besonderer Situationen erstellt. Diese sollen in einem Themenfeld, in dem vielfach Unsicherheiten bestehen und sowohl Patientinnen und Patienten als auch Gesundheitsdienstleisterinnen und -dienstleister teils mit kontroversen und emotional aufgeladenen Standpunkten konfrontiert sind, auf Grundlage der aktuell vorliegenden Studienlage und eines repräsentativen Expertenkonsenses Orientierung und Sicherheit bieten.

## Summary

Anogenital and oropharyngeal infections with human papilloma viruses (HPV) are common. Clinically manifest disease may significantly impact quality of life; the treatment of HPV-associated lesions is associated with a high rate of recurrence, and invasive neoplasms, such as cervical, anal, vulvar, penile, and oropharyngeal cancers, are characterized by significant morbidity and mortality. Vaccination against HPV is an effective and safe measure for the primary prevention of HPV-associated lesions, but immunization rates are still low in Germany. The present publication is a shortened version of the German evidence- and consensus-based guideline “Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions”, which is available on the website of the German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF). On the basis of a systematic review with meta-analyses, a representative panel developed and agreed upon recommendations for the vaccination of different populations against HPV. In addition, consensus-based recommendations were developed for specific issues relevant to everyday practice. Based on current evidence and a representative expert consensus, these recommendations are intended to provide orientation in a field with uncertainties and in which both patients and health care providers are sometimes confronted with controversial points of view.

## Informationen zur vorliegenden Leitlinie

### Hinweise zur Anwendung der Leitlinie

Die vorliegende Publikation ist eine gekürzte Fassung der auf den Seiten der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) verfügbaren *Langfassung* der S3-Leitlinie. Es handelt sich um eine Aktualisierung – einige Textabschnitte wurden aus der Vorversion der Leitlinie aus dem Jahr 2013 übernommen [1]. Eine ausführliche Darstellung der Methodik der Leitlinienerstellung, der Zusammensetzung der Leitlinienkommission und des Umgangs mit Interessenkonflikten findet sich im separat verfügbaren *Leitlinienreport*. Die detaillierte Beschreibung der Leitlinienfragen, der Methodik und der Ergebnisse der systematischen Aufarbeitung der Evidenz findet sich im *Evidenzbericht*. Darüber hinaus ist eine *Kurzversion* der Leitlinie für Praxis und Klinik verfügbar. Alle genannten Leitliniendokumente sind auf den Seiten der AWMF frei verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/082-002.html>.

Leitlinien sind systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Vor Umsetzung der Empfehlungen sind die Fachinformationen der Hersteller in Hinblick auf die spezifische Situation (zum Beispiel Indikation, Unverträglichkeiten, Komorbidität, Kontraindikationen) zu prüfen. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich

verbindlichen Charakter; unter Umständen kann und muss von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden.

Bei nicht mit den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) [2, 3] am Robert Koch-Institut (RKI) beziehungsweise den jeweils geltenden Impfeempfehlungen der Bundesländer konformer Impfung kann die Übernahme der mit der Impfung assoziierten Kosten von den Krankenkassen verweigert werden. Patienten sind über eine von den geltenden Impfeempfehlungen der STIKO beziehungsweise der Länder und der offiziellen Zulassung der Impfstoffe abweichende Durchführung der Impfung aufzuklären. In einzelnen Bundesländern können Empfehlungen gelten, die vom bundesweiten Impfkalendar abweichen, wie zum Beispiel in Sachsen, wo die HPV-Impfung für alle Personen (Frauen und Männer) bis zum vollendeten 26. Lebensjahr empfohlen wird [4]. Die Kosten der HPV-Impfung bei Personen- und Altersgruppen, die von den STIKO-Empfehlungen nicht gedeckt sind, werden in Einzelfällen von einigen Krankenkassen erstattet; eine diesbezügliche Nachfrage kann daher sinnvoll sein.

## Empfehlungsgrad, Evidenzklassifikation und Konsensstärke

Alle konsentierten Empfehlungen dieser Leitlinie werden in entsprechend markierten Kästen präsentiert. Zur standardisierten Darstellung der Stärke und Richtung der Empfehlungen (Empfehlungsgrad) wurden die in Tabelle 1 dargestellten

**Tabelle 1** Empfehlungsgrad – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al., 2014 [5] und AWMF-Regelwerk Leitlinien [6]).

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

Begrifflichkeiten und Symbole verwendet. Die Empfehlungsstärke berücksichtigt verschiedene Aspekte für die praktische Umsetzung, die ebenfalls in Tabelle 1 enthalten sind.

Evidenzbasierte Empfehlungen beinhalten eine Angabe zur Qualität der Evidenzgrundlage nach dem GRADE-System [7]. Die Bewertung des Vertrauens in die (gepoolten) Effektschätzer [8] erfolgte, wie in der GRADE-Methodik vorgegeben, *Outcome*-bezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (*Risk of Bias* [9], Präzision [10], Konsistenz [11], Direktheit [12], Publikations-Bias [13]). Zur Klassifikation der Konsensstärke wurden die vom AWMF-Regelwerk [6] vorgegebenen Kategorien zugrunde gelegt.

## Epidemiologie der durch eine HPV-Impfung vermeidbaren Erkrankungen

Anogenitale Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) gehören zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen [14–20]. Bei sexuell aktiven jungen Menschen sind Infektionen mit zahlreichen HPV-Typen relativ kurz nach Aufnahme des Sexuallebens nachweisbar und 85 % bis über 90 % sexuell aktiver Personen erwerben im Laufe ihres Lebens eine HPV-Infektion. Meist handelt es sich dabei um transiente Infektionen, die nach sechs bis 18 Monaten mittels

HPV-DNA-Test nicht mehr nachweisbar sind [21–30]. Persistierende Infektionen mit Hochrisiko (HR)-HPV-Typen wie HPV16 oder HPV18 können jedoch nach einigen Monaten bis Jahren zu Krebsvorstufen (intraepitheliale Neoplasien, IEN) führen, die wiederum nach einigen Jahren zu invasiven Karzinomen fortschreiten können [25, 29, 31]. Im Jahr 2013 waren in Deutschland mehr als 7500 Krebserkrankungen chronischen HPV-Infektionen zuzuschreiben [32].

Das häufigste HPV-assoziierte Karzinom ist das Zervixkarzinom, wobei über 99 % aller Zervixkarzinome HPV-bedingt sind. Circa 70 % der Zervixkarzinome werden durch HPV16 und HPV18 verursacht, die restlichen 30 % durch andere HR-HPV-Typen [25, 33, 34]. Das Zervixkarzinom ist weltweit gesehen mit circa 570 000 Neuerkrankungen pro Jahr (und 230 000 Todesfällen) die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen [24, 35]. In Deutschland rechnet man aktuell trotz einer seit den 1970er Jahren angebotenen Krebsvorsorge mit circa 4400 Zervixkarzinom-Erkrankungen und circa 1600 Todesfällen pro Jahr, ohne wesentliche Änderungen dieser Zahlen in den letzten Jahren. Mit einer rohen Inzidenzrate von 10,5 Neuerkrankungen pro 100 000/Jahr liegt Deutschland im europäischen Mittelfeld [36].

Fast alle Analkarzinome (89–100 %) werden durch HR-HPV verursacht, vorwiegend durch HPV16 [28]. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Analkarzinom-Inzidenz bei 1–2 pro 100 000/Jahr. In westlichen Ländern, darunter auch Deutschland, wird seit mehreren Jahren ein kontinuierlicher Anstieg der Analkarzinom-Inzidenz beobachtet, sowohl bei Frauen als auch bei Männern [36–38]. Momentan rechnet man in Deutschland mit circa 2500 neu diagnostizierten Analkarzinomen pro Jahr (1500 bei Frauen, 980 bei Männern) [36]. Drei Personen- beziehungsweise Patientengruppen haben ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms: (1) Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), (2) Frauen mit HPV-bedingten genitalen Dysplasien/Karzinomen in der Anamnese, und (3) Immunsupprimierte wie Organtransplantierte oder HIV-positive Personen [39–44]. Für HIV-positive MSM liegt die Analkarzinom-Inzidenz bei 60–100 pro 100 000/Jahr [42, 44].

25–40 % der Vulvakarzinome und 70–80 % der Vaginalkarzinome sind HPV-bedingt [35, 45, 46]. Insbesondere bei Vulvakarzinomen wird in den letzten Jahren ein Anstieg der Inzidenzraten beobachtet, auch in Deutschland [36, 38]. Die Mehrheit (78–87 %) der Peniskarzinomvorstufen und bis zur Hälfte (33–51 %) aller Peniskarzinome werden durch HPV verursacht, wobei auch hier HPV16 der am häufigsten gefundene HPV-Typ ist [47, 48]. In Deutschland rechnet man mit circa 250 neu diagnostizierten Peniskarzinomen pro Jahr [49].

HPV-Infektionen sind ursächlich auch an der Entstehung von Oropharynxkarzinomen (OPC) beteiligt, wobei

Zungenrund- und Tonsillkarzinome zu über 50 % HR-HPV-positiv sind [50, 51]. In den letzten Jahren sieht man in westlichen Ländern, auch in Deutschland, einen kontinuierlichen Anstieg HPV-bedingter OPC, wobei Männer wesentlich häufiger betroffen sind als Frauen. Dieser Anstieg betrifft sowohl den Anteil HPV-bedingter OPC an allen OPC, als auch die OPC-Inzidenzraten [38, 52–55]. Die vom Robert Koch-Institut berechneten altersstandardisierten Inzidenzraten für Mundhöhlen- und Rachenkarzinome liegen aktuell für Frauen bei 6,9 und für Männer bei 15,9 pro 100 000/Jahr, wobei diese Zahlen HPV-negative und HPV-positive OPC umfassen [36].

Niedrigrisiko-HPV-Typen wie HPV6 oder HPV11 verursachen gutartige anogenitale Warzen (AGW, Feigwarzen, Condylomata acuminata), die teilweise zu Rezidiven neigen und wiederholte Behandlungen erfordern können [56]. Genitalwarzen sind die häufigste HPV-bedingte Erkrankung. Über 90 % der AGW werden durch HPV6 oder HPV11 verursacht. Die Prävalenz von AGW bei sexuell aktiven Erwachsenen liegt bei circa 1 % (0,2–5,1 %) und das geschätzte Lebenszeitrisko beträgt für HIV-negative Personen in westlichen Ländern 4–12 % [57]. Für Deutschland wurde eine Inzidenzrate der AGW von 169,5 pro 100 000/Jahr geschätzt, wobei die Rate bei in Großstädten lebenden Personen mit einem Alter von unter 30 Jahren am höchsten ist (700–900 pro 100 000/Jahr) [58].

Im Fall einer klinisch manifesten Erkrankung ist die HPV-Infektion mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität assoziiert [59–63], die Behandlung geht mit einer hohen Rezidivrate einher, und invasive Neoplasien (zum Beispiel Zervix-, Anal-, Vulva-, Peniskarzinom) sind zudem durch signifikante Morbidität und Mortalität gekennzeichnet [32, 64–66]. Darüber hinaus sind die ökonomischen Auswirkungen der Behandlung HPV-assoziiertes anogenitaler und oropharyngealer Läsionen auf das Gesundheitssystem erheblich [67–74].

## Ziele der Leitlinie

Die vorliegende evidenz- und konsensbasierte Leitlinie soll die Effektivität der drei HPV-Impfstoffe für verschiedene Patientenpopulationen unter evidenzbasierten Gesichtspunkten beleuchten. Auf der Grundlage eines systematischen Reviews mit Metaanalysen wurden von einem repräsentativen Gremium erstellte, formell konsentierete Empfehlungen erarbeitet. Ziel der Leitlinie ist es, Menschen vor HPV-Infektionen und ihren Folgen zu schützen, also die populationsbezogene Krankheitslast HPV-assoziiertes Läsionen – von benignen bis hin zu malignen, invasiven Tumoren – zu reduzieren. Darüber hinaus sollen spezifische, im Praxisalltag relevante Fragestellungen zu besonderen Situationen geklärt werden. Hierzu wurden konsensbasierte

Empfehlungen erstellt. Diese sollen in einem Themenfeld, in dem vielfach Unsicherheiten bestehen und sowohl Patienten als auch Gesundheitsdienstleister teils mit kontroversen und emotional aufgeladenen Standpunkten konfrontiert sind, auf Grundlage der aktuell vorliegenden Studienlage und eines repräsentativen Expertenkonsenses Orientierung und Sicherheit bieten.

Ein weiteres Ziel dieser Leitlinie bestand in der Erarbeitung von Empfehlungen für organisatorische Maßnahmen zur Verbesserung der bislang unzureichenden Implementierung der HPV-Impfung in Deutschland [75]. Diese Empfehlungen finden sich nicht in der hier vorliegenden Publikation, sondern ausschließlich in der *Langfassung* der Leitlinie.

## Primärprävention

### Allgemeine Impfempfehlungen im Alter von 9 bis 14 Jahren

Empfehlung 01: Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad: ↑↑ Zustimmung: Starker Konsens*	Alle Kinder <i>sollen</i> unabhängig von ihrem Geschlecht im Alter von 9 bis 14 Jahren, möglichst frühzeitig, gegen HPV geimpft werden.
Evidenzgrundlage (Empfehlung 01):	
GRADE: Gering ⊕⊕○○ bis moderat ⊕⊕⊕○	<i>Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren:</i> Indirekte Evidenz aus zwölf randomisierten placebo-kontrollierten Studien [76–88], die Daten zu älteren Teilnehmerinnen berichteten, die bei Studieneinschluss gegenüber verschiedenen relevanten HPV-Typen negativ waren. Detaillierte Informationen siehe Evidenzbericht.
GRADE: Sehr gering ⊕○○○ bis moderat ⊕⊕⊕○	<i>Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren:</i> Indirekte Evidenz aus zwei randomisierten placebokontrollierten Studien [89–91], die Daten zu älteren Teilnehmern berichteten, die bei Studieneinschluss gegenüber verschiedenen relevanten HPV-Typen negativ waren. Detaillierte Informationen siehe Evidenzbericht.

\*Zustimmung: 100 %.

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

Keine der identifizierten RCT schloss Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren. Allerdings berichteten die eingeschlossenen Publikationen Daten zu jugendlichen und älteren Frauen, die bei Studieneinschluss gegenüber den in den Impfstoffen enthaltenen und zum Teil weiteren HPV-Typen seronegativ und DNA-negativ waren. Diese Population kann in Hinblick auf die Impfeffektivität stellvertretend für Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt gesehen werden. Insofern liefern die Daten zu den berichteten Endpunkten indirekte Evidenz für die hier behandelte Fragestellung.

Für den *Vergleich des bivalenten (2v-) HPV-Impfstoffs mit Placebo* bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt konnten acht Publikationen [76–83] zu sechs RCT eingeschlossen werden. Sieben Publikationen [76–79, 81–83] berichteten Daten zum Auftreten zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN), jedoch berichteten nur vier [77–79, 81] dieser Publikationen Daten, die sich auf das Auftreten von CIN unabhängig vom HPV-Typ bezogen. Es zeigte sich hinsichtlich CIN1+, CIN2+ und CIN3+ ein signifikanter Vorteil für die Teilnehmerinnen aus den Verumgruppen (CIN1+: 3 RCT, RR: 0,50, 95 %-KI: 0,42–0,59, GRADE: moderat; CIN2+: 4 RCT, RR: 0,33, 95 %-KI: 0,25–0,43, GRADE: moderat; CIN3+: 2 RCT, RR: 0,08, 95 %-KI: 0,03–0,23, GRADE: moderat). In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) und Mortalität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verum- und Placebogruppen (SAE: 6 RCT, RR: 1,00, 95 %-KI: 0,93–1,09, GRADE: moderat; Mortalität: 6 RCT, RR: 1,17, 95 %-KI: 0,59–2,31, GRADE: gering). Bezüglich der Mortalität ist zu berücksichtigen, dass die Nachbeobachtungsdauer der einzelnen Studien variierte und ein bis sechs Jahre (Median) betrug.

Für den *Vergleich des quadrivalenten (4v-) HPV-Impfstoffs mit Placebo* bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt konnten insgesamt fünf Publikationen [84–88] zu sechs RCT eingeschlossen werden. Vier [84, 86–88] der fünf Publikationen berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis erhalten hatten; in der anderen Publikation [85] wurden ausschließlich die Daten der Teilnehmerinnen berichtet, die eine volle Impfserie erhalten hatten. Zwei Publikationen [86, 87] zu drei RCT erhoben Daten zu genitalen Warzen. Im vorliegenden systematischen Review berücksichtigten wir jedoch nur die Daten aus einer Publikation [86] zu zwei dieser RCT, die den Endpunkt genitale Warzen unabhängig vom auslösenden beziehungsweise assoziierten HPV-Typen berichtete. Für die HPV-geimpften Teilnehmerinnen war das Risiko für das Auftreten genitaler Warzen signifikant niedriger (2 RCT, RR: 0,17, 95 %-KI: 0,12–0,26, GRADE: moderat). In Bezug auf CIN konnten

vier Publikationen [84, 86–88] zu fünf RCT eingeschlossen werden, jedoch berichtete hiervon nur eine Publikation [86] zu zwei RCT Daten zum Auftreten von CIN unabhängig vom auslösenden beziehungsweise assoziierten HPV-Typen. Das relative Risiko für das Auftreten von CIN unterschiedlicher Schweregrade war für die geimpften Teilnehmerinnen signifikant geringer (CIN1+: 2 RCT, RR: 0,71; 95 %-KI: 0,61–0,82, GRADE: gering; CIN2+: 2 RCT, RR: 0,57, 95 %-KI: 0,44–0,76, GRADE: moderat; CIN3+: 2 RCT, RR: 0,54, 95 %-KI: 0,36–0,82, GRADE: gering). In derselben Publikation [86] wurde darüber hinaus eine signifikante Reduktion des Risikos von vulvären und vaginalen intraepithelialen Neoplasien (VIN und VaIN) durch die 4v-HPV-Impfung berichtet (VIN/VaIN1: 2 RCT, RR: 0,45, 95 %-KI: 0,28–0,72, GRADE: moderat; VIN/VaIN2-3: 2 RCT, RR: 0,23, 95 %-KI: 0,10–0,52; GRADE: moderat). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf SAE (6 RCT, RR: 0,83, 95 %-KI: 0,68–1,01, GRADE: gering) und Mortalität (6 RCT, RR: 1,65, 95 %-KI: 0,79–3,46, GRADE: gering). Bezüglich der Mortalität ist zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Studien einen Nachbeobachtungszeitraum von weniger als fünf Jahren berichtete.

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

Für den Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit dem 4v-HPV-Impfstoff wurden Daten aus einem aktuellen Cochrane-Review [92] verwendet: Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens hochgradiger CIN oder invasiver Zervixkarzinome (OR: 1,00, 95 %-KI: 0,85–1,16, GRADE: hoch) sowie des kombinierten Endpunkts hochgradiger CIN, VIN und VaIN (OR: 0,99, 95 %-KI: 0,85–1,15, GRADE: hoch). Diese Daten beziehen sich auf 9 bis 26-jährige Mädchen/Frauen. Darüber hinaus wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen ausgewertet, die jedoch auch die Daten einer RCT, in der Jungen/Männer eingeschlossen wurden, beinhalten. Lokale unerwünschte Ereignisse traten unter der 9v-HPV-Impfung etwas häufiger auf als unter dem 4v-HPV-Impfstoff (RR: 1,07, 95 %-KI: 1,05–1,08, GRADE: hoch). Hinsichtlich SAE (RR: 0,60; 95 %-KI: 0,14–2,61; GRADE: gering) und Mortalität (RR: 1,20, 95 %-KI: 0,37–3,94, GRADE: gering) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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

Keine der identifizierten RCT schloss Jungen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren. Allerdings berichteten die eingeschlossenen Publikationen Daten zu jugendlichen und älteren Männern, die bei Studieneinschluss gegenüber den in den

Impfstoffen enthaltenen und zum Teil weiteren HPV-Typen seronegativ und DNA-negativ waren. Diese Population kann in Hinblick auf die Impfeffektivität stellvertretend für Jungen vor dem ersten Sexualkontakt gesehen werden. Insofern liefern die Daten zu den berichteten Endpunkten indirekte Evidenz für die hier behandelte Fragestellung.

Insgesamt drei Publikationen [89–91] zu zwei RCT erfüllten die Einschlusskriterien und berichteten Daten zum Auftreten analer und genitaler Warzen sowie peniler und analer intraepithelialer Neoplasien (PIN und AIN). Alle zu dieser Fragestellung eingeschlossenen placebokontrollierten Studien untersuchten die Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs. Keine der Publikationen berichtete Daten, die sich auf die relevanten Endpunkte unabhängig von den mit den Läsionen assoziierten HPV-Typen bezogen. Im Folgenden werden daher Daten zu klinischen Endpunkten berichtet, die sich ausschließlich auf Läsionen, die mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen assoziiert waren, beziehen. Für anale und genitale Warzen konnten drei Publikationen [89–91] zu zwei RCT eingeschlossen werden. Zwei dieser Publikationen [89, 91] berichteten Daten aus derselben RCT, allerdings eine [91] hiervon ausschließlich Daten der 602 MSM im Alter von 16 bis 26 Jahren, die an der RCT teilgenommen hatten. In Bezug auf das Auftreten analer Warzen wurde in dieser Publikation kein signifikanter Unterschied gefunden (1 RCT, RR: 0,08, 95 %-KI: 0,00–1,45; GRADE: sehr gering). Bezüglich des Auftretens genitaler Warzen war dagegen in der Metaanalyse der Daten aus beiden RCT (mit jeweils gemischten Stichproben aus heterosexuellen Männern und MSM) das Risiko für geimpfte Teilnehmer signifikant reduziert (2 RCT, RR: 0,21, 95 %-KI: 0,11–0,41, GRADE: moderat). Zwei Publikationen [89, 90] zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf PIN1 (2 RCT, RR: 0,56, 95 %-KI: 0,12–2,69, GRADE: gering) und PIN2 (1 RCT, RR: 1,69, 95 %-KI: 0,18–21,97, GRADE: gering). Keine Teilnehmer wiesen bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums PIN3 auf. In Bezug auf das Auftreten von AIN berichtete eine Publikation [91] Daten von 402 MSM zwischen einem Alter von 16 und 26 Jahren, die eine vollständige Impfsérie (das heißt alle drei Dosen) erhalten hatten. Das Risiko für AIN1 und AIN2 war bei geimpften Teilnehmern signifikant reduziert (AIN1: 1 RCT, RR: 0,27, 95 %-KI: 0,09–0,79, GRADE: moderat; AIN2+: 1 RCT, RR: 0,25, 95 %-KI: 0,07–0,86, GRADE: gering). In Bezug auf AIN3+ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (1 RCT, RR: 0,36, 95 %-KI: 0,07–1,75, GRADE: gering). In Hinblick auf SAE und Mortalität konnten zwei Publikationen [89, 90] zu zwei RCT eingeschlossen werden, die keine statistisch signifikanten Unterschiede erbrachten (SAE: 2 RCT, RR: 0,69, 95 %-KI: 0,29–1,65, GRADE: gering; Mortalität: 2 RCT, RR: 0,31, 95 %-KI: 0,09–1,01, GRADE: gering). Zu berücksichtigen

ist bezüglich der Beurteilung der Mortalität, dass die Daten in der Analyse aus Studien mit einem medianen Follow-up von weniger als vier Jahren stammen.

Für den Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit dem 4v-HPV-Impfstoff wurden Daten aus einem aktuellen Cochrane-Review [92] verwendet: Daten zur klinischen Effektivität (zum Beispiel AIN, PIN, invasive Karzinome) konnten für diesen Vergleich nicht identifiziert werden. In dem genannten Review wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen ausgewertet, die jedoch auch die Daten zweier RCT, in denen Mädchen/Frauen eingeschlossen wurden, beinhalten (Zusammenfassung siehe oben).

## Allgemeine Impfeempfehlungen im Alter von 15 Jahren oder älter

Empfehlungen 02-04: Evidenzbasierte Empfehlungen	
Empfehlungsgrad: ↑↑ Zustimmung: Starker Konsens*	HPV-impfnaive Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren sollen unabhängig von ihrem Geschlecht, möglichst frühzeitig, gegen HPV geimpft werden.
Empfehlungsgrad: ↑ Zustimmung: Starker Konsens*	HPV-impfnaive Erwachsene im Alter von 18 bis 26 Jahren sollten unabhängig von ihrem Geschlecht gegen HPV geimpft werden.
Empfehlungsgrad: ↓ Zustimmung: Mehrheitliche Zustimmung – Konsens**	HPV-impfnaiven Erwachsenen im Alter von 27 Jahren oder älter sollte unabhängig von ihrem Geschlecht eine HPV-Impfung nicht empfohlen werden.
Evidenzgrundlage (Empfehlungen 02-04):	
GRADE: Gering ⊕⊕○○ bis hoch ⊕⊕⊕⊕	Mädchen und Frauen im Alter von 15 Jahren und älter: Evidenz aus acht randomisierten placebokontrollierten Studien [78, 79, 83, 84, 86, 88, 93, 94]. Detaillierte Informationen siehe Evidenzbericht
GRADE: Gering ⊕⊕○○ bis hoch ⊕⊕⊕⊕	Jungen und Männer im Alter von 15 Jahren und älter: Evidenz aus drei randomisierten placebokontrollierten Studien [89–91, 95]. Detaillierte Informationen siehe Evidenzbericht

\*Zustimmung: 100 %, \*\*diese Empfehlung wurde in Bezug auf Frauen mit mehrheitlicher Zustimmung (72,7 %), in Bezug auf Männer mit Konsens (81,8 %) angenommen.

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

Für den Vergleich des 2v-HPV-Impfstoffs mit Placebo bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt wurden insgesamt fünf Publikationen [78, 79, 83, 93, 94] zu vier RCT eingeschlossen. Vier Publikationen [78, 79, 83, 94] zu drei RCT berichteten Daten zum Auftreten von CIN, jedoch berichteten nur drei dieser Publikationen [78, 79, 83] Daten, die sich auf das Auftreten von CIN unabhängig vom HPV-Typen bezogen. Für geimpfte Teilnehmerinnen zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko für CIN1+ (3 RCT, RR: 0,69, 95 %-KI: 0,57–0,83, GRADE: gering), CIN2+ (3 RCT, RR: 0,71, 95 %-KI: 0,51–0,97, GRADE: gering) und CIN3+ (2 RCT, RR: 0,55, 95 %-KI: 0,43–0,71, GRADE: hoch). In Bezug auf CIN2+ erbrachte die nach Alter stratifizierte Subgruppenanalyse eine Erklärung für die statistische Heterogenität ( $I^2 = 75\%$ ): Bei jüngeren Frauen (15–25 Jahre) war das Risiko nach Impfung für das Auftreten von CIN2+ signifikant reduziert (2 RCT, RR: 0,61, 95 %-KI: 0,44–0,84; GRADE: moderat), bei älteren Frauen (> 26 Jahre) zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied (1 RCT, RR: 0,95, 95 %-KI: 0,73–1,24; GRADE: moderat). In Bezug auf SAE (6 RCT, RR: 1,00, 95 %-KI: 0,93–1,09, GRADE: hoch) und Mortalität (6 RCT, RR: 1,17, 95 %-KI: 0,59–2,31; GRADE: moderat) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Nachbeobachtungsdauer der einzelnen Studien variierte und betrug ein bis sechs Jahre (Median).

Für den Vergleich des 4v-HPV-Impfstoffs mit Placebo bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt wurden insgesamt drei Publikationen [84, 86, 88] zu vier RCT eingeschlossen. Eine Publikation [86] zu zwei RCT berichtete ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten genitaler Warzen in der Gruppe HPV-geimpfter Frauen (2 RCT, RR: 0,38, 95 %-KI: 0,31–0,47, GRADE: hoch). Drei Publikationen [84, 86, 88] zu vier RCT berichteten Daten zu CIN: Das Risiko für das Auftreten von CIN1+ und CIN 3+ war bei geimpften Teilnehmerinnen signifikant reduziert (CIN1+: 2 RCT, RR: 0,82, 95 %-KI: 0,75–0,88, GRADE: moderat; CIN3+: 2 RCT, RR: 0,81, 95 %-KI: 0,69–0,96, GRADE: moderat); für CIN2+ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (3 RCT, RR: 0,96, 95 %-KI: 0,65–1,41, GRADE: gering). In Bezug auf CIN2+ zeigte die altersstratifizierte Subgruppenanalyse, dass das Risiko für das Auftreten von CIN2+ bei HPV-geimpften jüngeren Frauen (16–26 Jahre) im Vergleich zu den ungeimpften Frauen reduziert war (2 RCT, RR: 0,81, 95 %-KI: 0,72–0,92, GRADE: moderat), während sich in der RCT, die ältere Frauen einschloss, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten (1 RCT, RR: 1,21, 95 %-KI: 0,84–1,75; GRADE: moderat). In eine Publikation [86] zu zwei RCT zeigte sich für VIN/VaIN1 (2 RCT, RR: 0,70, 95 %-KI: 0,54–0,92, GRADE: moderat) und VIN/VaIN2 (2 RCT, RR: 0,49, 95 %-KI: 0,32–0,76, GRADE: hoch) ein signifikanter Vorteil

für HPV-geimpfte Frauen. In Bezug auf SAE (6 RCT, RR: 0,83, 95 %-KI: 0,68–1,01, GRADE: gering) und Mortalität (6 RCT, RR: 1,65, 95 %-KI: 0,79–3,46, GRADE: moderat) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bezüglich der Mortalität ist zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Studien einen Nachbeobachtungszeitraum < 5 Jahre berichtete.

Für den Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit Placebo konnten keine randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen werden, die klinische Endpunkte berichteten.

Für den Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit dem 4v-HPV-Impfstoff wurden die oben bereits berichteten Daten aus dem Cochrane-Review [92] verwendet, die keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens hochgradiger CIN oder invasiver Zervixkarzinome und des kombinierten Endpunkts hochgradiger zervikaler, vulvärer oder vaginaler Neoplasien sowie der SAE und Mortalität aufzeigten (siehe oben).

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

Insgesamt vier Publikationen [89–91, 95] zu drei RCT erfüllten die Einschlusskriterien und berichteten Daten zu einem Vergleich des 4v-HPV-Impfstoffs mit Placebo bei Jungen oder Männern im Alter von 16 Jahren oder höher. Nur eine [89] der vier Studien berichtete Daten, die sich auf einen der relevanten Endpunkte unabhängig von den mit den Läsionen assoziierten HPV-Typen bezogen (genitale Warzen). Mit Ausnahme dieses Endpunkts werden im Folgenden Daten zu klinischen Endpunkten berücksichtigt, die sich ausschließlich auf Läsionen, die mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen assoziiert waren, beziehen. Zwei Publikationen [89, 91] zu einer RCT berichteten Daten zum Auftreten analer und genitaler Warzen. In einer Subgruppenanalyse, die die Daten von den an der RCT teilnehmenden MSM (Alter: 16 bis 26 Jahre) auswertete, war das Auftreten analer Warzen für die geimpften Teilnehmer signifikant reduziert (1 RCT, RR: 0,42, 95 %-KI: 0,23–0,79, GRADE: moderat). In der Gesamtstichprobe, die aus heterosexuellen Männern und MSM bestand, zeigte sich analog ein signifikant selteneres Auftreten genitaler Warzen bei den geimpften Männern (1 RCT, RR: 0,38, 95 %-KI: 0,26–0,58, GRADE: hoch). Eine Publikation [89] zu einer RCT berichtete keine signifikanten Unterschiede zwischen den geimpften und den ungeimpften Teilnehmern in Hinblick auf PIN1 (1 RCT, RR: 0,75, 95 %-KI: 0,17–3,34; GRADE: moderat) und PIN2 (1 RCT, RR: 1,50, 95 %-KI: 0,25–8,94, GRADE: moderat). Während des Beobachtungszeitraums traten keine PIN3-Läsionen auf. Eine Publikation [91] zu einer RCT berichtete Daten von 551 MSM zu AIN. Es zeigte sich für die HPV-geimpften Studienteilnehmer ein signifikant geringeres Risiko für AIN1 (1 RCT, RR: 0,50, 95 %-KI: 0,34–0,75, GRADE: moderat) und AIN2 (1 RCT, RR: 0,46, 95 %-KI: 0,27–0,79, GRADE:

moderat). In Bezug auf AIN3 bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (1 RCT, RR: 0,53, 95 %-KI: 0,25–1,12; GRADE: gering). In Hinblick auf SAE und Mortalität bei Männern nach dem ersten Sexualkontakt konnten drei Publikationen [89, 90, 95] zu drei RCT eingeschlossen werden, die hinsichtlich beider Endpunkte einen statistisch signifikanten Vorteil von fraglicher klinischer Signifikanz und mit geringem Vertrauen in den Effektschätzer für die Gruppe geimpfter Studienteilnehmer dokumentierten (SAE: 3 RCT, RR: 0,58, 95 %-KI: 0,39–0,85, GRADE: gering; Mortalität: 3 RCT, RR: 0,38, 95 %-KI: 0,15–0,93; GRADE: gering).

Für den Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit Placebo konnten keine randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen werden, die klinische Endpunkte berichteten.

Für den Vergleich des 9v-HPV-Impfstoffs mit dem 4v-HPV-Impfstoff wurden Daten aus einem aktuellen Cochrane-Review [92] verwendet: Daten zur klinischen Effektivität (zum Beispiel AIN, PIN, invasive Karzinome) konnten für diesen Vergleich nicht identifiziert werden. In dem genannten Review wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen ausgewertet, die jedoch auch die Daten zweier RCT, in denen Mädchen/Frauen eingeschlossen wurden, beinhalten (Zusammenfassung siehe oben).

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

Während RCTs in der medizinisch-klinischen Forschung unter anderem geeignet sind, kausale Effekte von Interventionen nachzuweisen, können populationsbezogene epidemiologische Studien helfen, die Effizienz gesundheitspolitischer Maßnahmen einzuordnen. In einem systematischen Review mit Metaanalysen von Drolet et al. (2019) [96] wurden populationsbezogene Daten aus 14 Industrienationen vor und nach Einführung der HPV-Impfung verglichen. Unabhängig von den zur Implementierung ergriffenen Maßnahmen und dem tatsächlichen Ausmaß der Umsetzung der HPV-Impfung zeigte sich eine signifikante Reduktion verschiedener relevanter Endpunkte in verschiedenen Altersgruppen, in einem Zeitraum von zwischen fünf und acht Jahren nach Einführung der Impfung: So kam es zu einer Reduktion der Prävalenz genitaler Infektionen mit HPV 16 und 18 um 83 % in der Gruppe der 13–19-jährigen Mädchen (RR: 0,17; 95 %-KI: 0,11–0,25) und um 66 % bei den 20–24-jährigen Frauen (RR: 0,34; 95 %-KI: 0,23–0,49). Die Inzidenz anogenitaler Warzen reduzierte sich um 67 % in der Gruppe der 15–19-jährigen Mädchen (RR: 0,33; 95 %-KI: 0,24–0,46), um 54 % bei 20–24-jährigen Frauen (RR: 0,46; 95 %-KI: 0,36–0,60) und um 31 % bei 25–29-jährigen Frauen (RR: 0,69; 95 %-KI: 0,53–0,89). Die signifikante Reduktion der anogenitalen Warzen zeigte sich auch bei Jungen und Männern: Diese betrug 48 % bei 15–19-jährigen Jungen (RR: 0,52;

95 %-KI: 0,37–0,75) und 32 % bei 20–24-jährigen Männern (RR: 0,68; 95 %-KI: 0,47–0,98). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz histologisch gesicherter CIN2+ innerhalb eines Zeitraums von fünf bis neun Jahren nach Implementierung der HPV-Impfung um 51 % bei den 15–19-jährigen Mädchen (RR: 0,49; 95 %-KI: 0,42–0,58) und um 31 % bei den 20–24-jährigen Frauen (RR: 0,69; 95 %-KI: 0,57–0,84). Eine nach bestehenden Impfempfehlungen und Ausmaß der Implementierung stratifizierte Analyse zeigte für Länder mit allgemeinen Impfempfehlungen für verschiedene Alterskohorten (zum Beispiel 9–26 Jahre) und mit einer Umsetzung der Impfempfehlungen bei 50 % oder mehr einen signifikant schnelleren und ausgeprägteren Abfall der Inzidenz anogenitaler Warzen und CIN2+ im Vergleich zu Ländern mit Impfempfehlungen für eine einzelne Alterskohorte (zum Beispiel 9–14 Jahre) und/oder einer Umsetzung bei weniger als 50 % derjenigen für die die Impfung empfohlen ist.

Für verschiedene *oropharyngeale Karzinome* wurde ein Zusammenhang mit HPV-Infektionen, vor allem Infektionen mit HPV 16, nachgewiesen [97–100]. Daher wird ein präventiver Effekt der HPV-Impfung auch auf die Entstehung oropharyngealer Karzinome angenommen [101]. Diese Annahme wird gestützt durch den experimentellen Nachweis neutralisierender Antikörper in der oralen Mukosa nach erfolgter Impfung [102]. In einer randomisierten kontrollierten Studie [103], in der 7466 18–25-jährige Frauen entweder den 2v-HPV-Impfstoff (Verumgruppe) oder die Hepatitis-A-Impfung (Kontrollgruppe) erhielten, zeigte sich vier Jahre nach der Impfung eine um 93 % reduzierten Prävalenz oropharyngealer HPV16/18-Infektionen (93,3 %; 95 %-KI: 63–100 %) in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Eine in ähnlichem Ausmaß reduzierte Prävalenz von oropharyngealen HPV16/18/6/11-Infektionen zeigte sich ebenfalls in einer Querschnittsstudie im Vergleich der HPV-geimpften versus ungeimpften Teilnehmerinnen und Teilnehmer [104]. Eine weitere Querschnittsstudie mit 3040 Teilnehmern unterstützt diese Daten [105]. Darüber hinaus zeigte sich nach Implementierung der HPV-Impfung in Australien eine Reduktion der Inzidenz der rezidivierenden juvenilen Kehlkopfpapillomatose von initial 0,16 pro 100 000 auf 0,02 pro 100 000 innerhalb eines Zeitraums von vier Jahren nach Implementierung der HPV-Impfung [106].

## HPV-Testung vor Durchführung der Impfung

### Empfehlung o5: Konsensbasierte Empfehlung

**Empfehlungsgrad:** ↓↓  
**Zustimmung:** Mehrheitliche Zustimmung\*  
 Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung *soll nicht* erfolgen.

\*Zustimmung: 62,5 %.

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

Eine detailliertere HPV-Typisierung in der Routine erscheint gegenwärtig mit mehr Nachteilen als Vorteilen verbunden [107]. Persistierende HPV-Infektionen sind oftmals Einzelinfektionen, sodass in einem substanziellen Anteil der Fälle ein Schutz gegen weitere Impftypen möglicherweise gegeben bleibt. Bei der durch die Kreuzprotektion gegebenen Abdeckung von weiteren HPV-Typen wird eine völlige Unwirksamkeit der Impfung durch persistierende Infektionen noch unwahrscheinlicher. Eine umfassende HPV-Testung in der Altersgruppe ab 18 Jahren würde zudem zahlreiche passagere Infektionen identifizieren, die keine klinische Bedeutung besitzen und deren Nachweis zu einer erheblichen Verunsicherung der Betroffenen und der behandelnden Ärzte führen würde. So wird etwa auch der Einsatz einer HPV-Testung im Primärscreening entsprechend der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) als Ergänzung der Zytologie erst ab dem 35. Lebensjahr durchgeführt [108, 109]. Bei zytologischen, kolposkopischen oder anamnestic Auffälligkeiten wird nach der S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms auch bei jüngeren Frauen ein HPV-Test empfohlen [110].

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

## Auffrischimpfungen

### Empfehlung o6: Konsensbasierte Empfehlung

**Empfehlungsgrad:** ↓↓  
**Zustimmung:** Starker Konsens\*  
 Nach einer vollständig durchgeführten Impfserie *soll* eine Auffrischimpfung *nicht* durchgeführt werden.

\*Zustimmung: 100 %.

Definitive Daten zur Dauer des Impfschutzes liegen nicht vor und derzeit kann somit keine abschließende Empfehlung getroffen werden – aktuelle Daten sprechen jedoch gegen die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung nach Durchführung einer vollständigen Impfserie. Es mehren sich Hinweise auf einen langjährig bestehenden effektiven Schutz vor

Infektionen mit den geimpften HPV-Typen. So wurden während einer 12-jährigen Nachbeobachtung von Frauen nach Impfung mit dem 4v-HPV-Impfstoff keine Impfdurchbrüche im Sinne HPV-16/18-positiver CIN2+ beobachtet; die Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass die diesbezügliche Effektivität der Impfung auch zehn Jahre nach der Impfung noch bei über 90 % liegt [111]. In einer Subgruppe von Frauen, die im Rahmen einer Phase-IIb-Studie den 2v-HPV-Impfstoff erhalten hatte und die über 9,4 Jahre nachbeobachtet wurde, wurden ebenfalls keine Impfdurchbrüche beobachtet, während in der Placebogruppe 21 Fälle von sechs Monate persistierenden Infektionen auftraten [112]. Dies korreliert mit einem über den Zeitraum konstanten mittleren Antikörpertiter bei den geimpften Frauen, der um ein Vielfaches über dem auf natürliche Weise erworbenen Immunantwort lag [112]. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in vergleichbaren langjährigen Nachbeobachtungen von geimpften Frauen [113–115]. In zwei Studien wird auf Basis einer mathematischen Modellkalkulation eine Dauer des Impfschutzes von mindestens 50 Jahren [113] beziehungsweise 21 Jahren [114] extrapoliert.

Eine Ausnahme zur obenstehenden Empfehlung können Personen nach onkologischer Grunderkrankung und entsprechender (Chemo-)Therapie sein, insbesondere nach autologer Stammzelltransplantation. Diese Personengruppen könnten möglicherweise auch nach voller Impfserie von einer HPV-Auffrischimpfung profitieren – Daten aus klinischen Studien, die den klinischen Nutzen einer Auffrischimpfung für diese Personengruppen nachweisen, liegen jedoch aktuell nicht vor. In einer auf Initiative der STIKO erarbeiteten Stellungnahme wird nach antineoplastischer Therapie (im Fall einer vor der Therapie bereits abgeschlossenen Grundimmunisierung gegen HPV) die Verabreichung einer weiteren einzelnen HPV-Impfstoffdosis empfohlen. Nach autologer Stammzelltransplantation wird bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von neun Jahren eine erneute Grundimmunisierung gegen HPV empfohlen [116].

## Austauschbarkeit der Impfstoffe

### Empfehlung o7: Konsensbasierte Empfehlung

**Empfehlungsgrad:** o  
**Zustimmung:** Starker Konsens\*  
Die Fortführung einer mit dem 4-valenten HPV-Impfstoff begonnenen Impfserie mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff *kann erwogen werden*.

\*100 % Zustimmung.

Wie bei anderen Impfungen auch, sollte prinzipiell eine begonnene HPV-Impfserie mit dem gleichen HPV-Impfstoff abgeschlossen werden. Es liegen nur wenige Daten aus klinischen Studien zur Austauschbarkeit der Impfstoffe vor. In

einer randomisierten Studie, in der die Immunogenität nach voller Impfserie mit dem 9v-HPV-Impfstoff im Vergleich zu einer gemischten Impfserie (eine Impfung mit dem 2v- und eine Impfung mit dem 9v-HPV-Impfstoff) untersucht wurde, zeigte, dass in beiden Studiengruppen nach der Intervention protektive Antikörpertiter gegen die neun im 9v-HPV-Impfstoff enthaltenen HPV-Typen vorlagen (in der Gruppe mit der gemischten HPV-Impfung waren die AK-Titer gegen HPV 16 und 18 höher; in der Gruppe mit der vollen 9v-HPV-Impfserie waren die AK-Titer gegen die anderen sieben HPV-Typen höher) [117]. Unabhängig von der Wahl des HPV-Impfstoffs werden die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe mindestens die HPV-Typen 16 und 18 beinhalten. Und, wenngleich keine Daten zu klinischen Endpunkten aus Studien hierzu vorliegen, lässt sich vermuten, dass eine vollständige Impfserie, die mit unterschiedlichen Impfstoffen durchgeführt wurde, denselben Schutz vor Infektionen mit HPV16/18 bietet wie eine vollständige Impfserie, die mit ein und demselben Impfstoff durchgeführt wurde. Diese Vermutung wird gestützt durch Daten aus klinischen Studien, die nahelegen, dass eine einzige Impfung bereits einen mit einer vollen Impfserie vergleichbaren Schutz vor Infektionen mit HPV16/18 bieten könnte [118].

## Zusätzliche Impfung nach bereits erfolgter Impfung

### Empfehlung o8: Konsensbasierte Empfehlung

**Empfehlungsgrad:** o  
**Zustimmung:** Mehrheitliche Zustimmung\*  
Bei Personen, die bereits eine komplette Impfserie mit dem 2- oder 4-valenten HPV-Impfstoff erhalten haben, *kann* eine Impfung mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff *erwogen werden*, um dadurch einen Schutz gegenüber zusätzlichen HPV-Typen zu bewirken.

\*75 % Zustimmung.

Wurde eine vollständige HPV-Impfserie bereits durchgeführt, ist eine erneute HPV-Impfung zum Erhalt des Schutzes gegen die im verwendeten Impfstoff abgedeckten HPV-Typen nicht erforderlich. In dieser Situation eine weitere HPV-Impfung durchzuführen, ist nur dann relevant, wenn angestrebt wird, einen Schutz gegenüber den zusätzlichen im 9v-HPV-Impfstoff enthaltenen HPV-Typen zu bewirken. In einer randomisierten Studie erhielten Frauen im Alter von 12 bis 26 Jahren, die zuvor bereits die 4-valente HPV-Impfung erhalten hatten, drei Dosen des 9v-HPV-Impfstoffs oder Placebo. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen

den Studiengruppen bei zugleich protektiven AK-Titern gegen die zusätzlichen fünf HPV-Typen in der Verumgruppe [119]. Es liegen jedoch keine Daten zu klinischen Endpunkten vor, die belegen, dass die zusätzliche Impfung mit dem 9v-HPV-Impfstoff Vorteile für die betreffenden Patienten bringt. Zu berücksichtigen ist, dass einerseits durch den 2v- und 4v-HPV-Impfstoff bereits eine gewisse Kreuzprotektion gegen andere HPV-Typen (zum Beispiel HPV-Typ 31, 33, 35, 45, 52) induziert wird [120, 121], und dass bei Impfung zu einem späteren Zeitpunkt (nach Aufnahme der Sexualität) eine verminderte Effektivität zu erwarten ist. Daher bleibt die Entscheidung, Personen, die bereits eine komplette Impfserie mit dem 2v- oder 4v-HPV-Impfstoff erhalten haben, mit dem 9v-HPV-Impfstoff zu impfen, um dadurch einen Schutz gegenüber zusätzlichen HPV-Typen zu bewirken, eine von Fall zu Fall zu treffende Entscheidung. Für die obenstehende Empfehlung wurde nur eine mehrheitliche Zustimmung innerhalb der Leitliniengruppe erreicht, da die oben genannte verfügbare Evidenz sich nur auf die Ergänzung einer kompletten mit dem 4v-HPV-Impfstoff durchgeführten Impfserie und nicht auf die Ergänzung einer kompletten Impfserie mit dem 2v-HPV-Impfstoff bezieht. Die Empfehlung in der obenstehenden Form erreichte jedoch die höchste Zustimmung innerhalb der Leitlinienkommission.

## Sekundärprävention

### Impfung bei bestehenden HPV-assoziierten Läsionen

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

\*Zustimmung: 100 %, \*\*Zustimmung: 81,8 %.

Eine therapeutische Wirksamkeit der aktuell zugelassenen HPV-Impfstoffe konnte in RCT mit immunkompetenten sowie mit HIV-positiven Teilnehmern bisher nicht

belegt werden, weder gegen die Persistenz von HPV noch zur Elimination bestehender benignen und prämaligener Neoplasien [122–124]. Da die prophylaktischen HPV-Impfstoffe vermutlich nur die initialen Infektionsschritte verhindern, lassen sich auch aufgrund theoretischer Überlegungen Effekte einer HPV-Impfung auf den klinischen Verlauf bei bereits vorliegenden HPV-assoziierten Läsionen nicht erwarten [125].

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

Die erste Publikation hierzu umfasste mit 587 beziehungsweise 229 geimpften Patientinnen mit zervikalen beziehungsweise vulvären Läsionen die bisher größte Fallzahl [126]. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse einer Subgruppe von Patientinnen aus zwei RCT zur Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs, bei denen nach Erhalt der ersten Dosis des Impfstoffs die Diagnose einer zervikalen, vulvären oder vaginalen HPV-assoziiertes Läsion gestellt und eine entsprechende Behandlung durchgeführt wurde. Sowohl bezüglich zervikaler als auch vulvärer und vaginaler Läsionen zeigte sich ein signifikanter Effekt der HPV-Impfung auf die Inzidenz von neu auftretenden Läsionen nach der Behandlung: In der Gruppe geimpfter Frauen traten 65 % weniger CIN2+ und 35 % weniger vulväre und vaginale Dysplasien beziehungsweise Genitalwarzen auf als in der Gruppe ungeimpfter Frauen. Eine vergleichbare retrospektive Auswertung einer Subpopulation einer RCT zur 2v-HPV-Impfung erbrachte für die geimpften Frauen im Vergleich zu den ungeimpften Frauen eine Reduktion der Inzidenz von CIN2+ nach Durchführung des chirurgischen Eingriffs von 88 % [127].

An den genannten Daten ist bemerkenswert, dass der Effekt beobachtet wurde, obwohl vor der chirurgischen Therapie geimpft wurde. Andererseits zeigten sich in zwei nichtrandomisierten kontrollierten Studien, in denen der Effekt einer postinterventionellen Vakzinierung untersucht wurde, ebenfalls reduzierte Rezidivraten bei den geimpften Frauen [128, 129]. Das gleiche Ergebnis erbrachte eine RCT, in der Frauen bei Rezidiv- und HPV-Freiheit drei Monate nach Behandlung einer HPV-assoziiertes Erkrankung entweder gegen HPV geimpft wurden oder ausschließlich Verlaufskontrollen erhielten [130].

Bei Männern mit anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen sind die Ergebnisse der wenigen Studien heterogener, auch bedingt durch die Heterogenität der untersuchten Studienpopulationen (teils HIV-positive Teilnehmer). Eine retrospektiv vergleichende Kohortenstudie zeigte nach Impfung von 26-jährigen oder älteren Männern, die Sex mit Männern haben, und die mindestens zwölf Monate vor Impfung keine manifesten HPV-Läsionen aufwiesen, nach Impfung eine Reduktion des Neuauftretens analer Kondylome [131]. Dagegen erbrachte eine RCT für die Impfung von Männern mit Genitalwarzen zusätzlich zur lokalen Behandlung keinen Vorteil hinsichtlich der Rezidivrate [122]. In einer RCT mit HIV-positiven Patienten mit persistierenden HPV-Infektionen hatte die ergänzende therapeutische Gabe des 4v-HPV-Impfstoffs keinen zusätzlichen Effekt auf die persistierende anale HPV-Infektion oder auf höhergradige AIN [95]. Auch in kleineren Fallserien zeigte sich keine Evidenz für einen Effekt der HPV-Impfung auf die posttherapeutische Rezidivrate anogenitaler Kondylome [132].

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

## Screening

Die Effektivität des Zervixkarzinomscreenings in Hinblick auf eine Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms und zum Teil auch in Hinblick auf die Mortalität konnte in randomisierten und nichtrandomisierten Studien nachgewiesen werden [133, 134]. Zur Prävention des Zervixkarzinoms stehen somit zwei wirksame Instrumente zur Verfügung: die primäre Prävention durch HPV-Impfung und die sekundäre Prävention durch Früherkennung der nichtinvasiven Vorläuferläsionen (CIN). Die Wirksamkeit und

Kosteneffektivität der Prävention des Zervixkarzinoms wird davon abhängen, dass es mittelfristig gelingt, ein integriertes Konzept für das Zusammenspiel beider Ansätze zu entwickeln [135–138].

### Empfehlung 11: Konsensbasierte Empfehlung

<b>Empfehlungsgrad:</b> ↑	Das Zervixkarzinomscreening <i>sollte</i> , entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms [110] und den Vorgaben der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme [108, 109], unabhängig vom HPV-Impfstatus, angeboten werden.
<b>Zustimmung:</b> Starker Konsens*	

\*Zustimmung: 100 %.

Die Strategie des Vorsorgeprogramms besteht darin, durch Screeningbefunde (Zytologie und/oder HPV-Testung) das individuelle Risiko der Teilnehmerinnen für die Erkrankung an CIN3 oder Zervixkarzinomen (CIN3+) zu bestimmen. Der positive und der negative prädiktive Wert von Testverfahren hängen jedoch in erheblichem Maße von der Prävalenz in der zu untersuchenden Population ab, und die bisherigen Risikokalkulationen basieren auf Untersuchungen von nicht geimpften Vorsorgeteilnehmerinnen. Sollten geimpfte Frauen, gleich welcher Altersgruppe, auffällige Befunde im Rahmen des Screenings aufweisen, müssen diese sehr differenziert interpretiert werden.

Um in Deutschland die Auswirkungen der neuen Screeningstrategie zu überwachen, wird der G-BA das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) voraussichtlich im ersten Quartal 2020 beauftragen, das Screeningprogramm systematisch zu monitorieren und hinsichtlich verschiedener Aspekte zu evaluieren [139, 140]. Hiermit wird es möglich, differenzierte Aussagen zum Screening in Deutschland zu treffen und die Krebsvorsorge gezielt zu optimieren. Die Evaluation wird unter anderem Daten zur Rate falschpositiver Befunde des Zervixkarzinomscreenings bei HPV-geimpften Frauen und einer daraus möglicherweise entstehenden Über- und Fehlversorgung mit entsprechendem psychologischem und somatischem Schadenspotenzial umfassen [140]. Im internationalen Kontext wird ein Zervixkarzinomscreening für optimal geimpfte Frauen bis 25 Jahren, die ein Kollektiv mit geringer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von CIN 3+ und somit einer höheren Wahrscheinlichkeit für falschpositive Befunde darstellen, zunehmend in Frage gestellt [137, 141, 142]. Die Frage, ob für geimpfte Frauen eine spezifische Screeningsstrategie empfohlen werden sollte, lässt sich jedoch nicht nur anhand einzelner Parameter beantworten, sondern nur in

der Gesamtschau der Ergebnisse der Evaluation, die auch etwa Faktoren wie die Inanspruchnahme des Programms in verschiedenen Populationen umfassen [140]. Aufgrund der aktuell noch ausstehenden Ergebnisse einer Evaluation im deutschen Kontext können zum jetzigen Zeitpunkt keine spezifischen Empfehlungen für die Durchführung des Zervixkarzinomscreenings für HPV-geimpfte Frauen ausgesprochen werden. Das Zervixkarzinomscreening sollte entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms [110] und den Vorgaben der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme [108, 109], unabhängig vom HPV-Status angeboten werden.

## Besondere Personengruppen

### Immunkompromittierte Personen

Empfehlungen 12-14: Konsensbasierte Empfehlungen	
Empfehlungsgrad: ↑↑ Zustimmung: Starker Konsens*	Noch nicht HPV-geimpfte immunsupprimierte oder immunkompromittierte Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis 17 Jahren <i>sollen</i> gegen HPV geimpft werden.
Empfehlungsgrad: ↑ Zustimmung: Starker Konsens*	Noch nicht HPV-geimpfte immunsupprimierte oder immunkompromittierte Personen im Alter von 18 Jahren oder älter <i>sollten</i> gegen HPV geimpft werden, insbesondere bis zum Alter von 26 Jahren.
Empfehlungsgrad: ↑ Zustimmung: Starker Konsens*	Die HPV-Impfung <i>sollte</i> bei immunsupprimierten oder immunkompromittierten Personen in allen Altersgruppen nach den Impfschemata mit drei Dosen erfolgen.

\*Zustimmung: 100 %.

Immunsupprimierte Personen wie Organtransplantierte oder Patienten mit systemischen Erkrankungen, die mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt werden, wie zum Beispiel systemischer Lupus erythematodes (SLE) oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für HPV-bedingte Erkrankungen [143–153]. Auch nach onkologischen Erkrankungen und entsprechender (Chemo-) Therapie kann ein erhöhtes Risiko für HPV-assoziierte Läsionen bestehen [154, 155]. Da es sich bei den prophylaktischen HPV-Impfstoffen um Totimpfstoffe handelt, stellt eine

Immunsuppression *per se* keine Kontraindikation für die Impfung dar.

Für den 4v-HPV-Impfstoff liegen kleinere Studien zur Immunogenität und Sicherheit für iatrogen immunsupprimierten Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (9–26 Jahre, 3-Dosen-Schema [156]), für Organtransplantierte [157–159] und für Patientinnen mit SLE vor [160–164].

Bei Patientinnen mit SLE ist der 4v-HPV-Impfstoff (3-Dosen-Schema) immunogen (Serokonversionsraten 76–100 %), gut verträglich, sicher, und führte nicht zu einer Erhöhung der Krankheitsaktivität. Allerdings war die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen jeweils gering (Fallkontrollstudie mit 50 Patientinnen und 50 gesunden Kontrollen von 18–35 Jahren [163]; offene, prospektive Studie mit 27 Patientinnen von 12–26 Jahren [162]; Phase-I-Studie mit 34 Frauen von 19–50 Jahren mit mildem bis mäßigem SLE [160]). In einer Studie zur Langzeitimmunität nach 4v-HPV-Impfung (3 Dosen) bei Frauen mit SLE (18–35 Jahre) hatten die meisten Patientinnen fünf Jahre nach Impfung noch Antikörper gegen die vier Impfstoff-Typen (84–94 % für die vier verschiedenen HPV-Typen), allerdings waren die Antikörpertiter signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollen. Einundzwanzig Prozent der Patientinnen hatten eine Sero-Reversion für mindestens einen der Impfstoff-Typen, wobei dies insbesondere Frauen mit höheren kumulativen Dosen immunsuppressiver Medikamente betraf [164]. Populationsbasierte Studien haben gezeigt, dass die 4v-HPV-Impfung bei Mädchen und Frauen mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen nicht mit einer erhöhten Inzidenz von neuen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist [165, 166].

Für den 2v-HPV-Impfstoff liegen drei Studien für Mädchen/junge Frauen mit Autoimmun-/rheumatischen Erkrankungen mit jeweils geringen Fallzahlen vor. Die drei Studien zeigen die Sicherheit und Immunogenität des 2v-HPV-Impfstoffs (3 Dosen) in den untersuchten Patientengruppen, wobei jedoch niedrigere Impftiter als bei gesunden Kontrollen gefunden wurden [167–169]. In einem systematischen Review zur Immunogenität und Sicherheit der HPV-Impfung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurden der 2v- und 4v-HPV-Impfstoff als effektiv und sicher für diese Patienten eingeschätzt, mit der Einschränkung, dass nur wenige Studien mit geringen Patientenzahlen vorlagen [170].

Mehrere nationale Leitlinien und die WHO empfehlen die HPV-Impfung von Organtransplantierten, meistens im Alter von 9 bis 26 Jahren [144, 151, 171, 172]. Studien zur klinischen Effektivität der HPV-Impfung bei Organtransplantierten liegen allerdings nicht vor, sondern nur kleine unkontrollierte Studien zur Sicherheit und Immunogenität

des 4v-HPV-Impfstoffs (3-Dosen-Schema) mit jeweils unter 50 Teilnehmern im Alter von 11–35 Jahren [144, 157–159]. Zwei dieser Studien finden bei Organtransplantierten geringere Seropositivitätsraten und niedrigere Antikörpertiter gegen die HPV-Impfstoff-Typen als bei Gesunden, wobei die klinische Bedeutung dieser Befunde unklar ist [144, 157, 158, 171].

## HIV-positive Personen

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

\*Zustimmung: 100 %, \*\*Zustimmung: 91,7 %.

Anogenitale HPV-Infektionen sind bei HIV-positiven Frauen und Männern sehr weit verbreitet [173, 174]. Anale HPV-Infektionen finden sich bei über 90 % HIV-positiver MSM, wobei Infektionen mit HR-HPV-Typen bei 70 bis 80 % und Infektionen mit multiplen HPV-Typen bei über 70 % vorliegen [173, 175, 176]. Auch bei HIV-positiven Frauen sind sowohl zervikale als auch anale HPV-Infektionen sehr häufig [177]. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse lag die anale HPV-Prävalenz bei HIV-positiven Frau-

en und Männern bei 59 % beziehungsweise 76 %. HPV16 war jeweils der häufigste HR-HPV-Typ, jedoch war die Prädominanz von HPV16 nicht so ausgeprägt wie bei HIV-negativen Individuen und andere HR-HPV-Typen traten dafür häufiger hervor [28]. Bei HIV-positiven Personen liegen oft persistierende HPV-Infektionen vor [178]. Demgemäß haben HIV-positive Personen, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, ein zum Teil deutlich erhöhtes Risiko für HPV-bedingte Kondylome, Dysplasien und Karzinome [149, 153, 174, 176, 179–184]. Die Analkarzinom-Inzidenzraten von HIV-positiven MSM liegen bis zu 100fach über denen der Allgemeinbevölkerung und erreichen Werte von 60 bis 100 pro 100 000 Personenjahre [183, 184].

Alle zugelassenen HPV-Impfstoffe können bei HIV-positiven Personen angewandt werden [185]. Es liegen etliche Studien vor, die zeigen, dass die HPV-Impfung auch bei HIV-positiven Kindern, Frauen und Männern sicher und immunogen ist und keinen Einfluss auf die CD4-Zellzahl oder die HIV-1-RNA-Last im Plasma hat [186–188]. HIV-positive Personen mit schlechtem Immunstatus (CD4-Zellen < 200/μl, hohe HIV-1-Viruslast) hatten niedrigere Serokonversionsraten und Impftiter als solche mit besserem Immunstatus [187, 189, 190]. In einer nicht kontrollierten, monozentrischen Kohortenstudie mit HIV-positiven und HIV-negativen MSM, die eine vorher behandelte hochgradige AIN hatten, wurden bei HPV-Geimpften seltener Rezidive festgestellt als bei nicht Geimpften [191]. Die meisten Studien bei HIV-positiven Personen wurden mit dem 4v-HPV-Impfstoff durchgeführt, es liegen aber auch Studien für den 2v-HPV-Impfstoff vor [92]. Für den 9v-HPV-Impfstoff liegen noch keine Daten bei HIV-positiven Personen vor [192].

Eine doppelblinde, randomisierte, 575 HIV-positive Männer (82 %) und Frauen (18 %) ab 27 Jahre (medianes Alter 47) umfassende Studie wurde vom *Data and Safety Monitoring Board* vorzeitig beendet, da der 4v-HPV-Impfstoff weder neue persistierende anale Infektionen mit den Impfstofftypen verhinderte, noch einen Einfluss auf die anale Zytologie oder auf histologisch bestätigte hochgradige AIN hatte [95]. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die HPV-Impfung bei HIV-positiven Patienten ab 27 Jahren keine relevanten Effekte hat. Vorstellbar wäre allenfalls ein Schutz vor Neuinfektion mit den Impfstoff-HPV-Typen an nicht-anogenitalen Lokalisationen wie der Mundhöhle [95].

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

## Personen, die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) einnehmen

### Empfehlungen 19-20: Konsensbasierte Empfehlungen

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

\*Zustimmung: 100 %, Zustimmung: 90,9 %.

Bei jugendlichen, HIV-negativen 16 bis 20-jährigen MSM findet man hohe HPV-Inzidenzraten [193]. In einer relativ kleinen Querschnittsstudie mit HIV-negativen MSM, die PrEP benutzen, wurden anale HPV-Infektionen in allen Altersgruppen bei über 85 % der Männer gefunden, bei jüngeren MSM zwischen 19 und 29 Jahren sogar in 95 % [194]. Eine weitere kürzlich publizierte Studie zu HIV-negativen MSM zeigte, dass PrEP-Benutzer ein ähnlich hohes Risiko für HPV-Infektionen haben wie HIV-positive MSM. Multiple HPV-Infektionen waren bei den PrEP-Benutzern häufig und HPV-Typen, die im 9v-HPV-Impfstoff enthalten sind, wurden in 77 % (anal), 22 % (Penis) und 6 % (oral) der Proben gefunden [195].

Wie oben bereits erläutert, ist die HPV-Impfung bei bereits erfolgter beziehungsweise vorliegender Infektion mit den Impfstoff-Typen nicht mehr sinnvoll, da ein Effekt auf bestehende HPV-Infektionen oder klinisch manifeste Läsionen nicht zu erwarten ist: Die fehlende Wirksamkeit der HPV-Impfung bei bereits vorliegender Infektion mit den Impfstoff-Typen wurde in mehreren kontrollierten Studien bei Frauen und Männern gezeigt [95, 123, 196, 197]. Angesichts der hohen anogenitalen HPV-Prävalenz bei PrEP-Benutzern ist die HPV-Impfung in dieser Personengruppe strittig, auch wenn die Impfung von MSM aufgrund der Ergebnisse von Modellrechnungen nahegelegt wurde [198, 199].

Der hohen anogenitalen HPV-Prävalenz bei erwachsenen PrEP-Nutzern als Argument gegen die Durchführung der Impfung in dieser Personengruppe stehen die relativ hohe HPV-assoziierte Krankheitslast und Inzidenz neuer

HPV-Infektionen als Argumente für die Durchführung der Impfung in dieser Personengruppe gegenüber: In der oben genannten Studie von Cotte et al. [195] betrug die Inzidenz von HR-HPV-Infektionen während der Einnahme der PrEP 72,3 pro 1000 Personenmonaten. Während in analen PCR-Abstrichen die Prävalenz eines im 9v-HPV-Impfstoff enthaltenen HR-HPV-Typen 64 % betrug, wiesen nur 24 % der PrEP-Nutzer eine Prävalenz von mehr als einem im 9v-HPV-Impfstoff enthaltenen HR-HPV-Typen auf. Diese Daten deuten darauf hin, dass der 9v-HPV-Impfstoff dieser Personengruppe einen Nutzen in der Prävention anogenitaler HPV-assoziiierter Läsionen bringen könnte, wenngleich der Nutzen im Vergleich zu Personen vor dem ersten Sexualkontakt sicherlich erheblich reduziert ist.

## Danksagung

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

## Finanzierung

Das vorliegende Leitlinienprojekt wurde durch eine Förderung vom HPV Management Forum der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. finanziell unterstützt. Die Leitlinienentwicklung erfolgte redaktionell unabhängig von der Finanzierung.

## Interessenkonflikt

Eine vollständige Liste der Interessenkonflikte finden Sie im Leitlinienreport unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>.

## Korrespondenzanschrift

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

E-Mail: ricardo.werner@charite.de

## Literatur

Die Liste der Referenzen wurde als Online-Supplement publiziert.