Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien

S3-Leitlinie der Arbeitsgruppe HPV-Management-Forum der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Delano Pathirana[2], Peter Hillemanns[1,3], Karl Ulrich Petry[1,4], Nikolaus Becker[5], Norbert H. Brockmeyer[6], Ricardo Erdmann[2], Lutz Gissmann[1,5], Herbert Grundhewer[7], Hans Ikenberg[1,8], Andreas M. Kaufmann[1,9], Jens Peter Klußmann[10], Ina Kopp[11], Herbert Pfister[1,12], Berthold Rzany[2], Peter Schneede[1,13], Achim Schneider[1,9], Sigrun Smola[1,12], Nadja Winter-Koch[14], Peter Wutzler[15] und Gerd Gross[1,16]

[1] HPV-Management-Forum (AG der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.), [2] Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.), [3] Frauenklinik, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover (Deutsche Krebsgesellschaft), [4] Abteilung Gynäkologische Onkologie, Klinikum Wolfsburg, Wolfsburg (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche STD-Gesellschaft e.V.), [5] Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Universität Heidelberg, Heidelberg, [6] Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, Bochum (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Kompetenznetz HIV/AIDS, Deutsche STD-Gesell-schaft e.V., Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.), [7] Niedergelassener Arzt für Kinder- und Jugendheilkunde, Berlin (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte), [8] MVZ für Zytologie und Molekularbiologie (CytoMol), Frankfurt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche Krebsgesellschaft, Internationale Papillomavirus-Gesellschaft), [9] Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, CBF, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, [10] Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Klinikum der Universität zu Köln, Köln (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.), [11] Ständige Kommission Leitlinien der AWMF, c/o Phillips-Universität Marburg, Institut für theoretische Chirurgie, Marburg, [12] Institut für Virologie der Universität zu Köln, Köln (Gesellschaft für Virologie, Deutsche STD-Gesellschaft e.V.), [13] Urologische Klinik, Klinikum Memmingen, Memmingen (Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche STD-Gesellschaft e.V.), [14] Vulva-CA Forum, Bobingen, [15] Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Universitätsklinikum Jena, Jena (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.), [16] Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock, Rostock (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STD-Gesellschaft e.V.)

Springer

Inhalt

1	**Einführung**	**121**
1.1	Bedarfsanalyse	121
1.2	Ziele der Leitlinie	121
1.3	Hinweise zur Anwendung der Leitlinie	122
1.4	Methodik	122
2	**Hintergrund**	**124**
2.1	Virologie	124
2.2	Epidemiologie der anogenitalen HPV-Infektion	125
2.3	Pathogenese	125
2.4	Testverfahren zum HPV-Nachweis	126
3	**Durch eine HPV-Impfung vermeidbare Krankheiten**	**126**
3.1	CIN, ICC	126
3.2	VAIN, VIN, PIN, AIN	127
3.3	Genitalwarzen	128
3.4	Extragenitale HPV-Läsionen	128
4	**Krebsfrüherkennung (Sekundärprävention)**	**129**
5	**Primärprävention**	**129**
5.1	Impfstoffe/Impfanbieter	129
5.1.1	Wirkmechanismus	130
5.1.2	Dosierung und Impfzeitpunkte	130
5.2	Primärprävention von CIN/Primärprävention von Vulva-Dysplasien	130
5.3	Primärprävention von Genitalwarzen	135
5.4	Primärprävention anderer HPV-assoziierter Läsionen	137
6	**UAW/Sicherheit**	**138**
7	**Patientenfragen**	**141**
8	**Glossar**	**143**
9	**Verantwortlichkeiten**	**144**
10	**Literatur**	**146**
Anlagen		**147**

Chemother J 2008;17:120–71.

Links

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ
www.p-e-g.de

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

1 Einführung

1.1 Bedarfsanalyse

Mit anogenitalen humanen Papillomviren(HPV)-assoziierte Neoplasien sind einerseits durch eine hohe Morbidität und Mortalität andererseits durch eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Jährlich erkranken weltweit 494 000 Frauen, in Deutschland 6 500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) [1]. Laut Erhebungen des Statistischen Bundesamts wurden im Jahr 2004 in Deutschland 1 660 Todesfälle in Folge eines Zervixkarzinoms dokumentiert. Die Zahl der jährlichen Todesfälle in Europa, die auf diesen malignen Tumor zurückzuführen sind, beträgt 15 000, weltweit etwa 275 000.

Molekularbiologische und epidemiologische Untersuchungen der vergangenen 25 Jahre konnten zeigen, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der persistierenden Infektion mit HPV 16 und HPV 18 sowie mindestens 11 weiteren so genannten Hochrisiko-HPVs (HR-HPVs) und der Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorläuferläsionen (sog. Dysplasien bzw. Cervical intraepithelial neoplasias – CIN) besteht. HPV 16, HPV 18 und andere HR-HPVs sind auch die Ursache anderer Karzinome und ihrer Vorstufen. Dies gilt für einen Teil der Vulva-, Vaginal-, Penis- und Analkarzinome sowie Tonsillen-, Kehlkopfkrebs und bestimmte Formen von Hautkrebs.

So genannte Niedrigrisiko-HPVs (NR-HPVs) wie HPV 6 und HPV 11 sind ursächlich mit über 90 % der anogenitalen Condylomata acuminata (spitze Kondylome, anogenitale Warzen) verknüpft. Condylomata acuminata sind die weltweit häufigste virale sexuell übertragene Krankheit (STD). Es wird geschätzt, dass etwa 1 % der europäischen und bundesdeutschen Bevölkerung (Altersgruppe: 15.–49. Lebensjahr) von diesen gutartigen, die Patienten jedoch häufig schwer beeinträchtigenden Tumoren betroffen ist. Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass die Häufigkeit weiter steigt.

Condylomata acuminata führen oft zu Ängsten und psychosozialen Komplikationen sowie zu Partnerproblemen und damit zur erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Mit der Entwicklung prophylaktischer Vierfachimpfstoffe (HPV 6, 11, 16, 18) bzw. Zweifachimpfstoffe (HPV 16, 18) lässt sich die Infektion des Zervixepithels und anderer Plattenepithelien, die Entwicklung von Krebsvorstufen und im Fall der Vierfachimpfung (HPV 6, 11, 16, 18) auch die Entwicklung von Condylomata acuminata verhindern.

Mit der Implementierung der prophylaktischen HPV-Vakzinierung in Deutschland wird angestrebt, die Morbidität und die Mortalität aber auch mittelfristig die im Rahmen der zytologischen Krebsprävention, Diagnostik und Therapie anfallenden hohen Kosten zu reduzieren. Durch die Vakzinierung soll zudem verhindert werden, dass Patienten, die an Condylomata acuminata und/oder anogenitalen HPV-assoziierten Krebsvorstufen leiden, eine Verminderung der Lebensqualität erfahren.

Die vorliegende S3-Leitlinie zur „Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien“ befasst sich ausschließlich mit der prophylaktischen Vakzinierung gegen die HPV-16- und HPV-18- bzw. HPV-6- und HPV-11-Infektion und damit mit der Prävention des Zervixkarzinoms, der Zervixdysplasien, anderer Karzinome und Vorstufen sowie der primären Prävention der Condylomata acuminata und Larynxpapillome. Damit ist diese S3-Leitlinie von zwei anderen HPV-Leitlinien klar abgegrenzt:

- S1-Leitlinie: „Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre“, Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft e. V. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (Upgrading zur S2-Leitlinie geplant)
- S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und HPV-assoziierter präinvasiver Läsionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe“

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AIN: Anale intraepitheliale Neoplasie
AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ATP: According-to-Protocol
AS04: 3-deacyliertes Monophosphoryl-Lipid A
AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CIN: Cervical intraepithelial neoplasia, zervikale intraepitheliale Neoplasie
dEBM: Division of Evidence-Based Medicine
DGGG: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DSTDG: Deutsche STD-Gesellschaft (STD: Sexually transmitted disease)
EMEA: European Medicines Agency
EV: Epidermodysplasia verruciformis
GMT: Geometric mean titer, mittlerer geometrischer Titer
HAART: Hochaktive antiretrovirale Therapie
HC2-Test: Hybrid-Capture-2-Test
HPV: Humane Papillomviren
HR-HPV: Hochrisiko-HPV
ICC: Invasive cervical carcinoma, invasives Zervixkarzinom
ITT: Intention-to-treat
L1: Late protein 1
L2: Late protein 2
MSM: Men having sex with men
NR-HPV: Niedrigrisiko-HPV
Pap-Abstrich: Papanicolaou-Abstrich
PCR: Polymerasekettenreaktion
PIN: Penile intraepitheliale Neoplasie
STD: Sexually transmitted disease, sexuell übertragene Krankheit
STIKO: Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
USP: Unrestricted susceptible population
VaIN: Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN: Vulväre intraepitheliale Neoplasie
VLP: Virus-like particles

1.2 Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Ärzte aller medizinischer Fachrichtungen in Klinik und Praxis, die an der Impfung zur Prophylaxe HPV-induzierter Anogenitalneoplasien beteiligt sind. Darüber hinaus soll sie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen. Eine für Patienten bearbeitete Version der Leitlinie ist geplant.

Für die HPV-Impfung liegt eine Empfehlung der ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) vor. Ba-

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sierend auf den Studiendaten zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe bei der Prävention von Krebsvorstufen von Zervix, Vagina und Vulva empfiehlt die STIKO die Impfung bei Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren (siehe Volltextversion im **Anhang**). Die vorliegende Leitlinie steht nicht im Widerspruch zu dieser Empfehlung, sondern stellt eine umfassende Ergänzung dar, die Hilfestellungen bei der Einführung eines völlig neuartigen Impfkonzepts in ein bestehendes, sehr komplexes Vorsorgeprogramm geben soll. Das in Deutschland seit Jahrzehnten bestehende Vorsorgekonzept zur rechtzeitigen Erkennung von Präneoplasien der Cervix uteri mit jährlichem Pap-Abstrich bietet bereits jetzt für Teilnehmerinnen einen signifikanten Schutz vor der Erkrankung am Zervixkarzinom. Die Leitlinie soll eine optimale Einfügung der HPV-Impfungen in ein neues Gesamtkonzept zur Prävention HPV-induzierter Tumoren ermöglichen. Dies umfasst sinnvolle Änderungen des Ablaufs der Vorsorge bei geimpften Frauen ebenso wie den möglichen Einsatz der Impfung bei älteren Risikopatientinnen. Relevante Punkte, die von der Impfung berührt werden, zu denen die STIKO-Empfehlung aber keine Aussage macht, sind zum Beispiel die optimale Organisation der Vorsorge bei geimpften Personen, der Stellenwert der Impfung nach Therapie von Neoplasien und der Wert der HPV-Testung vor oder nach Impfung. Die Indikation zur Impfung bei Frauen außerhalb der empfohlenen Altersgruppe stellt die STIKO in die Verantwortung des betreuenden Arztes. Auch in diesem Punkt sollen Leitlinie und Patientenleitlinie allen Verantwortlichen und Betroffenen Orientierung und Sicherheit geben. Aber auch außerhalb des Bereichs der Krebsvorsorge deckt die STIKO-Empfehlung wesentliche Aspekte der HPV-Impfung nicht ab, so beispielswiese die Auswirkung auf die Erkrankung an Kondylomen, extragenitale Krankheitsbilder und die Impfung von Männern.

Ein weiteres Ziel der Leitlinie ist es, die Erforschung HPV-assoziierter Erkrankungen zu optimieren, indem besonders dringliche Fragestellungen interdisziplinär definiert und geeignete Forschungsprojekte zur Erlangung ausreichender Evidenz vorgeschlagen werden.

Diese Leitlinie wird angesichts der rasant wachsenden Erkenntnisse und Fortschritte im Bereich der HPV-Vakzinierung in kurzen Intervallen aktualisiert werden, um stets allen Disziplinen auf den aktuellen Daten basierte Entscheidungshilfen zu bieten. Dies gilt ganz besonders für die patientenspezifischen Empfehlungen. Ein besonderer Schwerpunkt ist daher auch die Aufnahme von im Konsens beantworteten Patientenfragen in die Leitlinie.

1.3 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit bzw. der Erhaltung des Leseflusses wird in dem vorliegenden Text hinsichtlich der Bezeichnung für Personen oder Personengruppen nur die männliche Form verwendet.

Bei der Darstellung der Impfinterventionen wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für die Impfung von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Bestandteilen der Impfung, der Ausschluss von Gegenanzeigen und Ähnlichem wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern werden als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebene Empfehlung für Impfzeitpunkte oder die Angabe von Gegenanzeigen und Ähnlichem in der Leitlinie vollständig und aktuell sind. Jede Anwendung der Impfung erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag bitten jeden Benutzer, eventuell auffallende Ungenauigkeiten den Autoren bzw. dem Verlag mitzuteilen.

Sollten die Empfehlungen oder Teile der Empfehlungen dieser Leitlinie bezüglich der Vakzinierung von den von der STIKO herausgegebenen Empfehlungen bezüglich der Impfung abweichen, ist auf Folgendes hinzuweisen: Bei nicht STIKO-konformer Anwendung der Vakzinierung kann, trotz Evidenz-basierter Grundlage der Empfehlung, die Übernahme der Kosten der Impfung von den Krankenkassen verweigert werden. Darüber hinaus kann bei eventuell eintretenden Impfschäden der Versorgungsanspruch des Patienten nach dem Bundesversorgungsgesetz entfallen.

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Die Erkenntnisse über die Impfung nehmen beständig zu. Bei der Erstellung der Leitlinie wurde größte Sorgfalt darauf verwandt, dass die Angaben dem aktuellen Wissensstand bei Fertigstellung der Leitlinie entsprechen. Der Benutzer wird dazu aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Publikation der Leitlinie ständig selbst zu informieren.

1.4 Methodik

Eine ausführliche Beschreibung der Methodik der Leitlinienerstellung sowie der Vorgehensweise ist im Methodenreport zur Leitlinie zu finden.

Zusammensetzung der Gruppe

Die Leitliniengruppe (HPV-Management-Forum), die diese Evidenz-basierte Leitlinie der Stufe 3 zur Empfehlung der Impfprävention HPV-assoziierter Anogenitalneoplasien erarbeitet hat, ist eine Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Sie ist eine multidisziplinäre Expertengruppe, deren Mitglieder von unterschiedlichen Fachgesellschaften benannt wurden. Innerhalb der Leitlinie erarbeitete sie, unterstützt durch das Koordinationsteam (dEBM), aufbauend auf der systematischen Literaturbeurteilung wissenschaftlich fundierte, Evidenz-basierte Empfehlungen. An den Textpassagen, die während der Konsensuskonferenzen erarbeitet wurden, war eine erweiterte Konsensgruppe unter Einbeziehung von Vertretern mehrerer relevanter medizinischer Fachgesellschaften beteiligt. Somit wirkten Experten, die von folgenden Fachgesellschaften benannt wurden, an der Leitlinienerstellung mit:

- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)
- Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Kompetenznetz HIV/AIDS
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Definition und Bewertung des Evidenzgrads

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

- Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.
- Deutsche STD-Gesellschaft e.V. (DSTDG)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)
- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV)
- Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

Das Projekt wird durch Prof. Dr. med. Gerd Gross geleitet. Die methodische Koordination wurde von der Division of Evidence-Based Medicine (dEBM) unter Leitung von Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc. M. übernommen. Die Projektkoordination lag bei Herrn Delano Pathirana. Der formale Konsensusprozess wurde durch Priv.-Doz. Dr. Ina Kopp sowie in Vertretung durch Prof. Dr. Berthold Rzany Sc. M. moderiert.

Mitglieder des HPV-Management-Forums sind:

Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann (Virologie, Heidelberg), Prof. Dr. med. Gerd Gross (Dermatologie und Venerologie, Rostock), Prof. Dr. med. Peter Hillemanns (Gynäkologie und Geburtshilfe, Hannover), Priv.-Doz. Dr. med. Hans Ikenberg (Gynäkologie und Geburtshilfe, Frankfurt/Main), Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann (Gynäkologie und Geburtshilfe, Berlin), Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry (Gynäkologie und Geburtshilfe, Wolfsburg), Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. Herbert Pfister (Virologie, Köln), Priv.-Doz. Dr. med. Peter Schneede (Urologie, Memmingen), Prof. Dr. med. Achim Schneider (Gynäkologie und Geburtshilfe, Berlin) und Prof. Dr. med. Sigrun Smola (Virologie, Köln).

Mitglieder der erweiterten Konsensgruppe sind:

Prof. Dr. Nikolaus Becker (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg), Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer (Dermatologie und Venerologie, Bochum), Dr. Herbert Grundhewer (Kinder- und Jugendheilkunde, Berlin), Priv.-Doz. Dr. Jens P. Klußmann (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Köln), Frau Nadja Winter-Koch (Patientenvertreterin, Bobingen) und Prof. Dr. med. Peter Wutzler (Virologie, Jena).

Datenbasis

Evidenz-basierte Aussagen und Bewertung

Um an die Daten für die Evidenz-basiert zu beantwortenden Textabschnitte (Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung) zu gelangen, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und Cochrane Library durchgeführt. In dieser Recherche wurde nach allen Artikeln gesucht, die bis zum 1. Januar 2007 zur HPV-Vakzinierung erschienen sind. Um aktuelle und relevante, aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht publizierte Literatur mit einschließen zu können, wurde beschlossen eine aktualisierte Literaturrecherche durchzuführen. Diese betraf den Zeitraum 1. Januar 2007 bis 31. Juli 2007.

Das Ergebnis der gesamten Recherche mit Stand 31. Juli 2007 waren 1 101 Publikationen. Nach Dokumentation und Elimination von Dubletten erfolgte die Beurteilung der Relevanz der Artikel für die Leitlinie anhand der Abstracts durch ein Mitglied des HPV-Management-Forums und durch den Projektkoordinator. Als relevant wurden die Publikationen gewertet, die die Einschlusskriterien des Literaturbeurteilungsformulars erfüllten. Es wurden 147 Studien im Volltext beschafft und hinsichtlich der Einschlusskriterien dieser Leitlinie (siehe **Anhang**) zur Beantwortung der Schlüssel-Fragestellungen bewertet. Nach Abschluss dieser Bewertung wurden insgesamt zehn Studien in die Leitlinie aufgenommen und entsprechend ihrer methodischen Qualität analysiert. Aus diesen Arbeiten wurden die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung extrahiert. Qualitäts- und Wirksamkeitsdaten wurden der Übersichtlichkeit halber tabellarisch zusammengefasst.

Tab. 2. Definition des Evidenzniveaus

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

Evidenzgrad

Die Beurteilung der Fragen zur Effektivität und Sicherheit wurde nach Evidenz-basierten Kriterien durchgeführt. Für jede einzelne eingeschlossene Studie wurde ein Evidenzgrad als Maß ihrer Qualität festgelegt. Der Evidenzgrad wurde wie in **Tabelle 1** wiedergegeben definiert und bewertet.

Evidenzniveau

Zusätzlich zum Evidenzgrad wurde zur Beantwortung der Schlüssel-Fragestellungen ein Evidenzniveau vergeben. Das

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Evidenzniveau gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit. Hierzu wurde unter Berücksichtigung der Evidenzgrade der einzelnen Studien ein die Evidenzlage zusammenfassendes Evidenzniveau vergeben (**Tab. 2**).

Nicht Evidenz-basierte Aussagen

Die Daten zur Beantwortung der übrigen Fragen wurden entsprechend vorliegender Literatur ohne systematische Beurteilung sowie unter Berücksichtigung der langjährigen persönlichen Erfahrungen der an der Leitlinie beteiligten Experten erfasst.

Patientenfragen

Die Leitlinie beinhaltet eine Liste von Patientenfragen, die auf Fragen, die im Vorfeld der Erstellung der Leitlinie von Patienten an die Mitglieder des HPV-Management-Forums gestellt wurden, basiert. Die Beantwortung erfolgte anhand aktueller Literatur unter Berücksichtigung des Expertenwissens. Dabei wurde ein vorher von den Experten der Konsensusgruppe festgelegter Teil der Fragen im formellen Konsensusverfahren beantwortet (s. u.). Die Beantwortung der übrigen Fragen floss in die entsprechenden Kapitel der Leitlinie ein und unterlag somit der Verantwortung der entsprechenden Kapitelautoren.

Konsensverfahren

Evidenz-basierte und nicht Evidenz-basierte Fragestellungen wurden im formellen Konsensusverfahren im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses beantwortet. Die zu konsentierenden Passagen wurden einstimmig durch die Leitliniengruppe ausgewählt. Konsentiert wurden die Impfempfehlungen sowie ein Teil der Patientenfragen.

Impfempfehlungen

Die Impfempfehlungen stellen das Herzstück der Leitlinie dar. Die im Text gegebenen Schlüsselempfehlungen wurden alle im Rahmen einer Konsensusfindung, aufbauend auf Evidenz-basierter Grundlage (systematische Literaturrecherche, nominaler Gruppenprozess), formuliert. Die Stärke der Empfehlung berücksichtigt sowohl Wirksamkeitsaspekte mit Berücksichtigung der Evidenzlage als auch die Aspekte Sicherheit, Praktikabilität, Kosten/Nutzen-Verhältnis und Ähnliches. Die Stärke der Empfehlung wird dabei im Text verdeutlicht. Die entsprechenden Passagen sind grafisch markiert (s. u.).

Konsensuspflichtige Passagen

Die Leitliniengruppe hat besonders relevante Abschnitte der Leitlinie als konsensuspflichtige Passagen definiert und diese im Rahmen der Konsensuskonferenzen verabschiedet. Diese Abschnitte sind grafisch durch blau hinterlegte Felder markiert.

Externe Begutachtung

Die erste Fassung der Leitlinie wurde vier externen Gutachtern vorgelegt. Die Ergänzungen und Verbesserungsvorschläge wurden in die Leitlinie eingearbeitet.

Finanzierung

Das Leitlinienprojekt wurde von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft finanziert. Eine inhaltliche Beeinflussung fand nicht statt. Von allen an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Personen liegt der dEBM eine Erklärung zur Darlegung ihrer Unabhängigkeit sowie zur Angabe eventueller Interessenskonflikte vor. Ein Muster der Erklärung findet sich im Methodenreport zur Leitlinie.

2 Hintergrund

2.1 Virologie

Nach dem initialen Nachweis von DNA-Sequenzen von humanen Papillomviren (HPV) in genitalen Warzen und im Zervixkarzinom Anfang der 1980er Jahre belegten umfangreiche molekularbiologische und epidemiologische Studien den Zusammenhang von HPV-Infektion und Entwicklung von zervikalen Dysplasien und Gebärmutterhalskrebs. Heute sind 11 verschiedene „low-risk" HPV-Typen (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) als Verursacher von Genitalwarzen bzw. niedriggradigen Dysplasien beschrieben. Die Rolle von 13 „high-risk" HPV-Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) bei der Entstehung von hochgradigen Dysplasien bzw. Gebärmutterhalskrebs gilt als gesichert, für fünf weitere (HPV 26, 53, 68, 73, 82) wird eine Beteiligung vermutet [2].

Papillomviren sind kleine DNA-Viren, deren etwa 8 000 Basenpaare großes Genom in einem ikosaedrischen, etwa 55 nm großen Kapsid verpackt ist. Das Kapsid besteht aus nur zwei viralen Proteinen, L1 (late protein 1) und L2, in einem Verhältnis von 30 : 1. Das L1 bestimmt den Kapsidaufbau und ist maßgeblich für die Immunogenität der verschiedenen HPV-Typen verantwortlich. Jeweils fünf L1-Proteine bilden ein Kapsomer, von denen 72 ein Kapsid aufbauen.

Humane Papillomviren infizieren ausschließlich Epithelzellen der Haut oder der Schleimhäute. Neben dem Menschen sind auch bei vielen anderen Säugetieren und einigen Vogelarten Papillomviren gefunden worden. Das Erscheinungsbild der durch PV hervorgerufenen Veränderungen ist sehr unterschiedlich und reicht von unscheinbaren flachen Plantarwarzen über Kondylome zu zervikalen Neoplasien. Mit Ausnahme der hochgradigen Krebsvorstufen und Karzinome findet in diesen Läsionen die Virusvermehrung statt und es sind Partikel nachweisbar. Bisher gibt es kein effizientes experimentelles System, in dem natürliche HPV gezüchtet werden können. Mit Hilfe gentechnischer Verfahren wurde es aber möglich, so genannte Pseudovirionen (enthalten ein Markergen, dessen Expression leicht nachgewiesen werden kann; werden zur Bestimmung neutralisierender Antikörper benutzt) sowie Virus-ähnliche Partikel (virus-like particles: VLP, der Bestandteil der prophylaktischen Impfstoffe) zu produzieren.

HPV werden durch direkten Hautkontakt übertragen. Da sie aber resistent gegen Austrocknung sind, könnten auch Schmierinfektionen über kontaminierte Oberflächen vorkommen. Für die genitalen HPV-Typen gilt Sexualkontakt als Hauptinfektionsweg. Bereits zwei Jahre nach Kohabitarche waren in einer Studie kumulativ 33 % der jungen Frauen mit HPV infiziert. Diese HPV-Infektionen heilen in

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

den meisten Fällen spontan aus. In etwa 20% können aber persistierende Infektionen auftreten, die über hochgradige Dysplasien zu Karzinomen progredieren können.
Da die Infektion mit HPV ein initiales und notwendiges Ereignis für die Entstehung von Zervixkarzinomen ist, kann die Unterbindung der primären Infektion mit HPV zu einer Verhinderung des Zervixkarzinoms führen.

2.2 Epidemiologie der anogenitalen HPV-Infektion

Weltweit wird die HPV-Prävalenz bei Frauen auf 2 bis 44%, für Europa auf 8 bis 15% geschätzt [3, 4]. Bei sexuell aktiven Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist sie am höchsten. In Deutschland hat eine Umfrage ergeben, dass 14-Jährige bereits zu 11% erste sexuelle Kontakte hatten (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung). Der erste Gipfel der HPV-Prävalenz findet sich dementsprechend bei Frauen unter 25 Jahren. Eine Studie zu 18 bis 25-Jährigen in den USA wies bei 20% der Frauen Hochrisiko-Typen nach, wobei es sich bei 7,8% um HPV 16 und 18 handelte. Die Niedrigrisiko-Typen HPV 6 und 11 wurden dagegen in der gleichen Kohorte nur bei 2,2% detektiert [5]. Die kumulative Inzidenz der HPV-Infektion bei 15 bis 19 Jahre alten Frauen lag in England und den USA über eine 3-Jahresperiode bei über 40% [3].
Eine Koinfektion oder sequenzielle Infektion mit multiplen, auch eng verwandten HPV-Typen ist möglich. Das Risiko für genitale HPV-Infektionen steigt mit zunehmender Zahl der Sexualpartner und mit zunehmender Zahl der Sexualpartner des Partners. Insbesondere Partnerinnen HPV-positiver Männer haben ein erhöhtes Risiko, am Zervixkarzinom zu erkranken (Odds-Ratio [OR] 4,9; 95%-Konfidenzintervall [95% CI] 1,9–12,6) [6].
Bei etwa 67% der Patientinnen mit inzidenter HPV-16-Infektion kommt es innerhalb von 16 Monaten zu einer Serokonversion [7]. Fasst man Studien auf der Basis des HPV-DNA-Nachweises und der Serologie zusammen, so infizierte sich mehr als die Hälfte aller sexuell aktiven Frauen in ihrem Leben mit einem oder mehreren genitalen HPV-Typen [3].
Wie im Kapitel Nachweisverfahren dargestellt, stehen standardisierte serologische Nachweisverfahren allerdings bisher nicht zu Verfügung, so dass entsprechende Daten vorsichtig interpretiert werden sollten.
Mit zunehmendem Alter sinkt die HPV-Prävalenz. In mehreren deutschen Studien lag die Prävalenz für HR-HPV bei Frauen nach dem 35. Lebensjahr bei 4 bis 6% [8–10]. HPV 16 ist der häufigste HR-HPV-Typ und konnte bei 26,8% aller HR-HPV-positiven Frauen nachgewiesen werden, gefolgt von HPV 31 (10,9%). HPV 18 fand sich in der gleichen Untersuchung nur bei 7,7% [8]. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen transient über circa 4 bis 20 Monate, wobei Hochrisiko-Viren länger zu persistieren scheinen als Niedrigrisiko-Viren [11]. In einigen Studien wurde ein zweiter Gipfel der HPV-Prävalenz um die oder nach der Menopause dokumentiert, der wahlweise als mögliche Reaktivierung der Infektion aus einem latenten Stadium, als neue Infektion infolge Partnerwechsel, oder als Geburtskohorteneffekt erklärt wird [11].
Auch bei Männern ist die HPV-Prävalenz sehr hoch. Sie betrug in verschiedenen Studien zwischen 3,5% und 45%. Für Hochrisiko-Typen lag sie zwischen 2,3% und 34,8% mit HPV 16 als häufigstem Typ, für Niedrigrisiko-Typen zwischen 2,3% und 23,9% [6]. Bei Männern beobachtete man eine kürzere Infektionsdauer (meist unter einem Jahr).

2.3 Pathogenese

Die meisten Untersuchungen zur Pathogenese von HPV konzentrierten sich auf Hochrisiko-Viren (HR-HPV) und ihre Rolle bei der Zervixkarzinogenese. Eine ursächliche Rolle von HPV wird darüber hinaus gesehen für die Mehrzahl der Analkarzinome und Untergruppen von Vulva-, Vagina-, Penis- und Kopf/Hals-Karzinomen [2]. Analogieschlüsse hinsichtlich der Pathogenese dieser Tumoren sind wahrscheinlich berechtigt, aber bedürfen weiterer Bestätigung.
Die weit verbreiteten HPV-Infektionen des Anogenitalbereichs bleiben entweder klinisch inapparent oder führen abhängig vom Virustyp zu leichten und mäßigen Dysplasien (CIN1/2) oder gutartigen Genitalwarzen (Condylomata acuminata), in denen aktive Virusvermehrung und Virusproduktion zu beobachten sind. Etwa 70% der Frauen mit inzidenter HPV-Infektion eliminieren das Virus innerhalb eines Jahres, wahrscheinlich in Folge einer effektiven Immunantwort, verbunden mit einer Regression der assoziierten Neoplasie [12, 13].
Der HPV-Vermehrungszyklus ist eng an den Differenzierungsgrad des Plattenepithels gekoppelt [14, 15]. In den primär infizierten Zellen der Basalschicht können kaum virale DNA und Transkripte nachgewiesen werden. In den Zellen des Stratum spinosum nimmt die Expression der regulatorischen Proteine, einschließlich der viralen Onkoproteine E6 und E7, stark zu [16]. Das E7-Protein ist notwendig und hinreichend für die Induktion zellulärer DNA-Replikation, die notwendig ist für die vegetative Replikation der viralen DNA [17]. Antiapoptotische Aktivitäten des E6-Proteins wirken dem frühzeitigen Tod der durch E7 zur DNA-Synthese angeregten Zellen entgegen. Virale Strukturproteine und komplette Virionen sind schließlich in den obersten Zelllagen leichter Dysplasien und Genitalwarzen nachzuweisen [14]. Die für die vegetative Replikation notwendigen mitogenen und antiapoptotischen Aktivitäten von E6/E7 in suprabasalen Zellen führen aber nicht zur Krebsentstehung. Erst eine Deregulation der E6- und E7-Expression über mehrere Jahre persistierender Infektionen kann zu schweren Dysplasien führen. Die gesteigerte Expression von E6/E7 in proliferationskompetenten Zellen führt über die Interferenz mit der Zellzykluskontrolle und der Apoptose zur onkogenen Transformation [18]. Nur die E6/E7-Proteine der Hochrisiko HPV-Typen können im Gegensatz zu denen anderer HPV-Typen zu einer malignen Transformation der Wirtszelle führen. Auch die verschiedenen HR-HPV weisen eine heterogene Onkogenität auf. Dabei ist allerdings unklar, ob diese Unterschiede ausschließlich durch die biologischen Eigenschaften der E6/E7-Proteine bedingt sind.
Die Inzidenz der verschiedenen mit HR-HPV-Infektionen in Verbindung gebrachten Karzinome ist sehr unterschiedlich, wobei Zervix- und Analkarzinom besonders häufig und Vagina-, Vulva- und Peniskarzinom um den Faktor 10 bis 20 seltener sind. Dies spricht dafür, dass das Risiko der Tumorentstehung in hohem Maße vom befallenen Gewebe abhängt.

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

2.4 Testverfahren zum HPV-Nachweis

Standard bei der Detektion von humanen Papillomviren im Abstrich ist der Nachweis der viralen DNA. Alle anderen Methoden wie der Nachweis von RNA, Protein oder HPV-spezifischen Antikörpern (Serologie) bzw. von durch HPV verursachten zytopathischen Effekten sind nicht geeignet bzw. für eine Routinediagnostik nicht ausreichend validiert. Standardisierte Methoden zum HPV-DNA-Nachweis sind die Polymerasekettenreaktion (PCR) und der Hybrid-Capture-2(HC2)-Test. Beim HC2-Test handelt es sich um eine Hybridisierung mit RNA-Proben, die das HPV-Genom weitgehend abdecken, und eine anschließende Signalamplifikation. Es werden hierbei HPV der High-Risk-Gruppe (13 Typen) und der Low-Risk-Gruppe (5 Typen) nachgewiesen. Seit Kurzem ist auch ein separater Nachweis der mit dem höchsten Progressionsrisiko behafteten Typen 16, 18 und 45 möglich. Der HC2-Test ist bisher als einziges Verfahren von der US-amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) für einen Routineeinsatz (Primärscreening, Triage, nach Therapie von CIN) zugelassen. Bei der PCR erfolgt eine Hybridisierung mit spezifischen Oligonukleotiden, die „Primer" genannt werden, das Hybridisierungsprodukt wird nachfolgend in zyklischen Reaktionen amplifiziert. Die Sensitivität der PCR ist sehr hoch, mit dieser Methode lässt sich theoretisch ein einziges Molekül nachweisen. Für den HPV-Nachweis gibt es PCR-Verfahren mit Konsensusprimern, die mehrere verschiedene HPV-Typen in einem Ansatz amplifizieren, und typenspezifische PCR-Verfahren. Von beiden Varianten sind jeweils mehrere Testsysteme nur zum wissenschaftlichen Einsatz oder aber als kommerzielles Produkt verfügbar. Die sehr hohe analytische Sensitivität aller PCR-Verfahren für HPV bedingt im Vergleich mit dem HC2-Test aber keine bessere Sensitivität für die bei der Krebsfrüherkennung gesuchten Krebsvorstufen und Karzinome. Durch diese vermehrte Erfassung von klinisch irrelevanten HPV-Infektionen ergibt sich eine deutliche Verminderung der Spezifität der PCR gegenüber dem HC2-Test [19, 20]. Zudem ist gegenwärtig für die meisten kommerziell erhältlichen Verfahren zum PCR-Nachweis von HPV nur eine geringe Zahl von Publikationen verfügbar. In der klinischen Routine ergibt sich daher kein Vorteil für den Einsatz der PCR mit Konsensusprimern im Vergleich mit dem HC2-Test.

Erste Ergebnisse der Studien zur prophylaktischen HPV-Vakzine deuten darauf hin, dass die Impfung keinen Einfluss auf bereits bestehende HPV-Infektionen hat [21].

Aus dieser Beobachtung könnte der Schluss nahe liegen, dass einer Impfung eine HPV-Testung vorausgehen sollte. Dies ist aus folgenden Gründen gegenwärtig nicht der Fall:

1. Persistierende HPV-Infektionen sind überwiegend Einzelinfektionen, so dass in den meisten Fällen ein Schutz gegen weitere Impftypen gegeben bleibt.
2. Ein negativer DNA-Test schließt nicht aus, dass eine Frau nicht vorher schon HPV-infiziert war, die Infektion überwunden und eine immunologische Kompetenz hat.
3. Gegenwärtig ist kein validiertes HPV-Testsystem verfügbar, das einen Nachweis der impfrelevanten HPV-Typen zu vertretbaren Kosten ermöglicht.
4. Eine umfassende HPV-Testung in der Altersgruppe ab 18 Jahren würde zahlreiche passagere Infektionen identifizieren, die keine klinische Bedeutung besitzen und deren Nachweis zu einer erheblichen Verunsicherung von Frauen und Ärzten führen würde. Nicht umsonst wird von allen Experten ein Einsatz einer HPV-Testung im Primärscreening erst ab dem 30. Lebensjahr empfohlen. Dann sollte diese wegen des relativ hohen Cut-offs (mit entsprechend hoher Spezifität) möglichst mit dem HC2-Test durchgeführt werden.
5. Gegenwärtig ist kein Testsystem zum serologischen Nachweis der typspezifischen Immunantwort auf die HPV-Impftypen vorhanden. Die entsprechenden Untersuchungen bei den Impfstudien wurden mit Nachweisverfahren durchgeführt, die von den Firmen selbst entwickelt wurden und nicht kommerziell erhältlich sind.

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

Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung ist gegenwärtig aufgrund des Fehlens geeigneter Testsysteme und mangelnder praktischer Konsequenzen nicht indiziert.

© WVG

3 Durch eine HPV-Impfung vermeidbare Krankheiten

3.1 CIN, ICC

Die Inhalte der folgenden Unterkapitel werden ausführlich in der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe behandelt.

Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 6 500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs [1]. Mehr als 95 % aller Zervixkarzinome sind HPV-positiv, wobei HPV 16 in 50 bis 60 % und HPV 18 in 10 bis 20 % der Karzinome nachweisbar sind [22, 23]. Der erste Erkrankungsgipfel liegt zwischen 35 und 55 Jahren, ein zweiter Anstieg der Häufigkeit wird ab 60 Jahren beobachtet. Im Jahr 2004 wurden 1 660 Todesfälle auf diese Erkrankung zurückgeführt [24]. Daten zu Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland, die in einer Kohorte von 4 761 Frauen zwischen 1996 und 1998 erhoben wurden, ergaben 105 CIN2/3-Läsionen [10]. 55,3 % aller CIN2/3 waren in zwei deutschen Studien mit HPV 16 assoziiert, 6,4 % mit HPV 18, HPV 45 konnte in 8,5 % und HPV 31 in 6,4 % der Fälle nachgewiesen werden [8].

Klinik

Präinvasive Neoplasien der Cervix uteri und mikroinvasive Zervixkarzinome sind makroskopisch meist nicht zu erkennen, die Diagnostik erfolgt mittels Zytologie und Differenzialkolposkopie.

Diagnostik

CIN (cervical intraepithelial neoplasia) ist die Abkürzung für zervikale intraepitheliale Neoplasie. Sie ist eine oberflächliche Neubildung des Plattenepithels innerhalb des

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Gebärmutterhalsgewebes mit Zelldysplasie, die durch HPV verursacht wird. Die Einteilung erfolgt in drei Grade: CIN 1 mit leichter Dysplasie; CIN 2 mit mittelschwerer Dysplasie; CIN 3 mit schwerer Dysplasie und Carcinoma in situ [25]. In Deutschland ist die Früherkennung im GKV-System gesetzlich geregelt. Berechtigt sind Frauen ab dem 20. Lebensjahr ohne Altersbegrenzung.

Differenzialkolposkopie
Die Kolposkopie mit histologischer Abklärung (Differenzialkolposkopie) ist der internationale Goldstandard im Rahmen der minimal invasiven Diagnostik bei auffälligen Vorsorgebefunden.

Therapieoptionen
Ziel der operativen Therapie von Krebsvorstufen ist die vollständige Destruktion der Transformationszone mit allen neoplastischen Läsionen. Das therapeutische Vorgehen bei zervikalen intraepithelialen Neoplasien richtet sich nach dem Schweregrad der Präkanzerose, dem Typ der Transformationszone, dem Alter und dem Wunsch der Patientin.

3.2 VAIN, VIN, PIN, AIN
Näheres zu VIN und Vulvakarzinom wird in der S2-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Organkommission Vagina/Vulva geregelt.

© WVG

Epidemiologie
HPV-assoziierte präinvasive Neoplasien des unteren Anogenitaltrakts sind wesentlich seltener als die der Cervix uteri und können in absteigender Häufigkeit die Vulva (VIN), die Vagina (VAIN), den Penis (PIN) und den Analkanal (AIN) befallen.

VIN und Vulvakarzinom
Die Inzidenz des Vulvakarzinoms liegt in Deutschland bei 2/100 000 Frauen pro Jahr. Karzinome der Vulva sind fast ausschließlich Plattenepithelkarzinome, die wiederum in zwei verschiedene Entitäten unterteilt werden können, das klassische verhornende differenzierte Plattenepithelkarzinom, das häufig mit einem Lichen sclerosus aber nicht mit HPV assoziiert ist, und das HPV-positive Plattenepithelkarzinom vom undifferenzierten Typ. HPV-DNA wurde in 30 bis 92 % aller VIN und 30 bis 60 % aller Vulvakarzinome nachgewiesen, wobei es sich in jeweils 76 % bzw. 42 % um die Hochrisiko-Typen HPV 16 oder 18 handelte [26]. Karzinome jüngerer Frauen (unter 56 Jahren) waren häufiger HPV-positiv (77 %) als die älterer Frauen (41 %). Die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) als Vulvakarzinomvorstufe hat sich in den letzten Jahrzehnten vervierfacht, die der invasiven Karzinome hat um den Faktor 1,5 zugenommen [8]. Vor allem junge Frauen zwischen 20 und 35 Jahren erkranken zunehmend an VIN vom undifferenzierten, HPV-assoziierten Typ. Im Gegensatz zur differenzierten, HPV-unabhängigen VIN sind HPV-assoziierte VIN meist multifokal bzw. multizentrisch [9, 10, 27].

VAIN und Vaginalkarzinom
Das Vaginalkarzinom gehört zu den seltenen Genitalmalignomen mit einer Inzidenz von 0,4/100 000 Frauen pro Jahr. Am häufigsten tritt es in höherem Alter auf (zwischen 60 und 79 Jahren). Eine VAIN 3 kommt mit einer Inzidenz von 0,2/100 000 Frauen pro Jahr vor. HPV-DNA wurde in 91 % aller VAIN, in 80 % der In-situ-Karzinome und in 60 % der invasiven Karzinome nachgewiesen. Bei VAIN handelte es sich in 64 % um die Hochrisiko-Typen HPV 16 oder 18 [26, 28].

PIN und Peniskarzinom
Das Peniskarzinom mit seinen Vorstufen (PIN) ist eine Rarität und hat nur einen Anteil von 0,5 % der Karzinome beim Mann. HPV-DNA konnte in etwa 42 bis 80 % aller Peniskarzinome nachgewiesen werden, hier stellen HPV 16 und 18 die am häufigsten nachgewiesenen Typen dar [29-31].

Anale Läsionen
Das Analkarzinom ist häufiger bei Frauen als bei Männern. Die Inzidenz liegt zwischen 0,3 bis 1,2/100 000 Frauen pro Jahr und zwischen 0,2 bis 2,0/100 000 Männern pro Jahr, die höhere maximale Inzidenz bei Männern erklärt sich durch die unten genannten Risikogruppen. In 95 % der Analkanalkarzinome bei Frauen und in 83 % bei Männern wurden Hochrisiko-HPV-Typen nachgewiesen, während der Nachweis bei perianalen Hautkarzinomen bei 80 % bzw. 28 % lag [32]. Insbesondere bei HIV-positiven Männern ist die Inzidenz des Analkarzinoms stark gestiegen. Sie lag in der prä-HAART-Ära zwischen 1984 und 1995 bei 35 pro 100 000, hat in der HAART-Ära auf 92 pro 100 000 HIV-Patienten zugenommen und betrifft insbesondere Homosexuelle (MSM) [33].

Klinik
Von Vulvakarzinomvorstufen scheinen vor allem junge Frauen zwischen 20 und 35 Jahren zunehmend betroffen zu sein. Die HPV-assoziierte VIN weist häufig eine Histologie vom undifferenzierten, basaloiden oder kondylomatösen Typ auf, während die differenzierte VIN selten HPV-DNA enthält, in Assoziation mit dem Lichen sclerosus anzutreffen ist und als Präkanzerose des Vulvakarzinoms der älteren Frau gilt.
Penile intraepitheliale Neoplasien werden histopathologisch entsprechend der Ausdehnung der Zellatypien innerhalb der penilen Epithelien als PIN Grad I, II und III unterschieden. Während PIN-III-Epithelveränderungen klinisch als papulöse (M. Bowen, bowenoide Papulose) oder als flache, rötliche (Erythroplasia Queyrat) klinisch leicht erkennbar sind [34], können PIN-I- und PIN-II-Befunde, kaum über das Normalepithel erhaben, durchaus leicht klinisch übersehen werden.

Diagnostik
Die prämalignen Hautveränderungen des unteren Genitaltrakts weisen eine sehr heterogene Symptomatik (Pruritus vulvae, Brennen, Wundgefühl, aber häufig auch asymptomatisch) auf. Ein spezifisches Screening zur Detektion dieser Läsionen existiert nicht. Näheres zur Krebsfrüherkennung wird in der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie geregelt.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Diagnose eines PIN-Befunds kann allein histopathologisch gesichert und differenziert werden. Die Essigsäure-Testung färbt die Läsionen in einer unspezifischen Reaktion weiß an. Dieser Test kann als fakultative Untersuchungsmethode dem erfahrenen Kliniker dienlich sein, insbesondere auch zur Bestimmung der Ausdehnung der Läsionen vor der Entfernung beispielsweise mittels CO_2-Laser. HPV-Typanalysen haben hier lediglich wissenschaftlichen Wert, beeinflussen die Patientenberatung aber nicht. Eine Ausnahme stellen riesenhafte Kondylome dar. Hier ist die HPV-Typisierung indiziert, um zwischen harmlosen Low-risk-HPV-assoziierten Kondylomen und High-risk-HPV-assoziierten verrukösen Karzinomen [35] zu unterscheiden. Die Diagnostik einer AIN ist nur im Rahmen der Anoskopie und mittels Entnahme einer Biopsie und histologischer Untersuchung möglich. Die Anwendung zytologischer Verfahren bei analen Dysplasien hat sich noch nicht durchgesetzt. Abstriche und virologische Untersuchungen auf Low-risk- und High-risk-HPV sind jedoch sehr hilfreich.

Therapieoptionen

Zu den Therapieoptionen bei VIN/Vulvakarzinom siehe S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie, Organkommission Vagina/Vulva.

Methode der Wahl bei PIN-3-Befunden ist die vollständige Beseitigung (z. B. Exzision, Laser, Kryotherapie, Elektrotherapie) der Präkanzerose. Behandlungen mit Immuntherapeutika (z. B. Imiquimod) oder andere medikamentöse Lokaltherapien sind bislang unzureichend untersucht. PIN-1- und PIN-2-Befunde haben vergleichsweise hohe Chancen auf eine Spontanregression und Remission. Unter kontrollierter Beobachtung bedarf es daher weniger aggressiver Therapiestrategien.

3.3 Genitalwarzen

Die Inhalte der folgenden Unterkapitel werden ausführlich in der S1-Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft abgehandelt [38].

Epidemiologie

Zur Epidemiologie der Genitalwarzen siehe Kapitel 1 Bedarfsanalyse und Kapitel 2.2 Epidemiologie der anogenitalen HPV-Infektion.

Klinik

Condylomata acuminata sind die häufigsten gutartigen Tumoren des äußeren Genitalbereichs. Sie können aber auch die Vagina, selten die Portio, die Urethra und den Anus befallen. Die unterschiedlich großen und verschiedenfarbigen Papeln sind stets HPV-bedingt und weitgehend mit HPV-low-risk-Typen (HPV 6/11 in > 90 %) assoziiert. HPV-6- und HPV-11-assoziierte Condylomata acuminata unterscheiden sich weder klinisch noch histologisch voneinander [36]. Sie enthalten ausreichend infektionsfähige Viruspartikel an ihrer Oberfläche, um eine Infektausbreitung innerhalb des erkrankten Genitale oder eine sexuelle Übertragung auf den Partner (in etwa 70 % der Fälle) bewirken zu können. Die Erkrankungen an Genitalwarzen verlaufen in der Regel symptom- und komplikationsarm, Spontanremissionen sollen in bis zu 30 % der Fälle vorkommen [37].

Diagnostik

Genitalwarzen werden meist durch Inspektion diagnostiziert. Aufgrund zahlreicher Differenzialdiagnosen müssen im Zweifel histopathologische Begutachtungen die Diagnose sichern. Bei eindeutigen Befunden ist der Nachweis von HPV-DNA nicht notwendig.

Therapieoptionen

Eine HPV-spezifische, antivirale Therapie steht nicht zur Verfügung. Nebeneinander existieren unterschiedliche empfehlenswerte Therapieverfahren für Genitalwarzen [38, 39]. Neben Medikamenten für die Selbsttherapie werden von ärztlicher Seite verschiedene Therapieoptionen angeboten.

3.4 Extragenitale HPV-Läsionen

Epidemiologie

Larynxpapillome

Die Larynxpapillomatose zeigt eine bimodale Altersverteilung mit einem ersten Häufigkeitsgipfel in den ersten 5 Lebensjahren und einem zweiten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [40]. Spitze Kondylome bei der Mutter sind ein Risikofaktor für Larynxpapillome beim Kind, und viele Beobachtungen sprechen für eine perinatale Virusübertragung. Verglichen mit der Prävalenz der HPV-Typen 6 oder 11 im Genitalbereich handelt es sich bei der juvenilen Larynxpapillomatose um eine seltene Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz um 2 von 100 000 [41]. 7 von 1 000 Kindern, die von Müttern mit vaginalen Kondylomen geboren werden, entwickeln in Folge perinataler Ansteckung eine Larynxpapillomatose [42].

Kopf- und Halskarzinome

Die Rate für HPV-positive Karzinome wird für den gesamten Kopf-Hals-Bereich auf etwa 25 % geschätzt. Eine Assoziation mit High-risk-HPV konnte insbesondere für Oropharynxkarzinome gezeigt werden, die ihren Ausgang von der Gaumen- oder Zungengrundtonsille nehmen und die in etwa 50 % der Fälle HPV-DNA positiv sind [43]. In etwa 90 % der HPV-positiven Tumoren ist HPV 16 zu finden [44]. Der Nachweis von HPV-16-L1-Antikörpern [45, 46] und der High-risk-HPV-DNA-Nachweis in Mundspülungen [47] konnten mit einem erhöhten Risiko für ein Oropharynxkarzinom assoziiert werden. In Kontrollkollektiven lag die Rate von HPV-positiven Mundspülungen bei 4,7 % [44] bis 10,8 % [47], allerdings sind bisher kaum Daten zum natürlichen Verlauf einer HPV-Infektion in der Mundhöhle oder Oropharynx bekannt. Fall-Kontroll-Studien legen sexuelle Risikofaktoren für das HPV-positive Oropharynxkarzinom nahe [45, 47].

Klinik

In extragenitalen HPV-Läsionen lassen sich zum Teil genitale HPV-Typen, aber auch so genannte kutane HPV-Typen nachweisen. Ein extragenitaler Befall mit Kondylomen an der Mamille, in der Mundschleimhaut und am Larynx ist beispielsweise bekannt, kommt aber selten vor. Die beiden

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Formen der Larynxpapillomatose sind fast ausschließlich HPV-6/11-assoziiert. Maligne Entartungen sind extrem selten. Erwähnung finden müssen auch digitale, vor allem periunguale HPV-6/11- bzw. HPV-16/18-assoziierte warzenartige Effloreszenzen; diese sind vor allem bei immunsupprimierten Patienten zu beobachten. Sie werden histologisch häufig als Carcinoma in situ oder Stachelzellkarzinom eingestuft [38]. Kutane HPV-Typen sind mit den Krankheitsbildern der Verrucae vulgares, Verrucae plantares, Verrucae planae juveniles und der Epidermodysplasia verruciformis (EV) assoziiert.
HPV-positive unterscheiden sich von HPV-negativen Oropharynxkarzinomen bezüglich klinisch-pathologischer Charakteristika, der Expression verschiedener Zell-Zyklusproteine sowie genetischer Veränderungen und weisen eine günstigere Prognose auf, was deren Abgrenzung auch klinisch bedeutsam macht [48, 49].

Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel klinisch durch Inspektion und je nach befallener Körperregion durch entsprechend ausgerüstete medizinische Fachdisziplinen. Gelegentlich sind histopathologische Befundsicherungen erforderlich, selten ist an der Haut die HPV-Typanalyse notwendig, etwa bei Verdacht auf Vorliegen einer EV. HPV-positive Kopf-Hals-Karzinome können mittels p16-Immunhistologie und PCR in der Routinehistologie identifiziert werden [50].

Therapieoptionen

Die Therapie extragenitaler HPV-Läsionen unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der Therapie von Genitalwarzen: Neben ätzenden, kaustischen und schälenden Medikamenten werden lokale Zytostatika und Immuntherapeutika eingesetzt. Diesen konservativen Therapieansätzen stehen unterschiedliche chirurgische und thermische Behandlungsmethoden (Elektrochirurgie, Kryochirurgie und die Lasertherapie) gegenüber. Die Spontanremissionsraten sollen höher als bei Genitalwarzen sein [38]. Zukünftige Studien müssen zeigen, inwiefern die Therapie der Kopf-Hals-Karzinome nach dem HPV-Status stratifiziert werden muss.

4 Krebsfrüherkennung (Sekundärprävention)

Mit dem 1971 eingeführten gesetzlichen Früherkennungsprogramm gehörte Deutschland zu den ersten Ländern, die die Krebsfrüherkennung zu einer gesetzlich festgeschriebenen und flächendeckenden Aufgabe des Gesundheitssystems machten. Das Programm sieht für die Früherkennung des Zervixkarzinoms eine jährliche Abstrichuntersuchung ab einem Alter von 20 Jahren vor, die von den Krankenkassen erstattet wird. Das Angebot muss von den Frauen selbst aktiv in Anspruch genommen werden („opportunistisches Screening"). Die Teilnahme an dem Programm war zunächst unbefriedigend und liegt gegenwärtig bei etwa 50 % der Teilnahmeberechtigten. Trotzdem wurde eine Senkung der Inzidenz und Mortalität an Gebärmutterhalskrebs von etwa 75 % erreicht [51].
Während die HPV-Impfung den gesamten Zyklus der Krebsentstehung unterbindet und deshalb auch als primäre Prävention bezeichnet wird, unterbricht das Vorsorgeprogramm die Karzinogenese durch die Entdeckung und Behandlung von Krebsvorstufen (sekundäre Prävention).
Allerdings bleibt das Früherkennungsprogramm in Deutschland hinter der theoretisch erreichbaren Senkung von Inzidenz und Mortalität um bis zu 90 % zurück [52]. Auch wurden Erkenntnisse über effizientere Organisationsformen für Früherkennungsprogramme („organisiertes Screening") und eine damit verbundene höhere Qualität [53] bisher nicht aufgegriffen und Empfehlungen des Rats der Europäischen Union aus dem Jahr 2003 (2003/878/EG), die auf diesen Ergebnissen beruhen, nicht umgesetzt. Die Empfehlungen sprechen sich für ein organisiertes, qualitätsgesichertes Screening aus. Organisiertes Screening umfasst eine schriftliche Einladung aller Anspruchsberechtigten. Bei einer streng qualitätskontrollierten Durchführung der Untersuchungen und einer hochwertigen Dokumentation der Screening-Teilnahme und Ergebnisse haben sich Screening-Intervalle von 3 Jahren als ausreichend erwiesen. Für Einzelheiten siehe die S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie der Deutschen STD-Gesellschaft.

© WVG

5 Primärprävention

5.1 Impfstoffe/Impfanbieter

Als prophylaktische Impfstoffe zur Verhinderung der HPV-Infektion wurden bisher zwei Präparate formuliert und in klinischen Studien getestet. Sie basieren auf „Virus-like particles" (VLP), leeren Virushüllen, die keine virale DNA enthalten, somit keine Infektion verursachen, aber das Immunsystem zur Bildung spezifischer Antikörper stimulieren können.
Der Impfstoff Gardasil® wurde von Merck entwickelt und wird in Deutschland von Sanofi Pasteur MSD (SPMSD) vertrieben. Gardasil® enthält 20 bis 40 µg VLP der in Hefe produzierten HPV-Typen 6, 11, 16, und 18, mit Aluminiumsalzen als Adjuvans. Es wird erwartet, dass durch Immunisierung 90 % der Genitalwarzen und 70 % der Zervixkarzinome zu verhindern sind.
Untersucht wurde die Prävention von HPV-induzierten intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN), Vulva (VIN) und Vagina (VAIN).
Gardasil® wurde im September 2006 von der EMEA (European Medicines Agency) für die Staaten der Europäischen Union zugelassen und ist seit Oktober 2006 in Deutschland erhältlich [54]. Die Zulassung beruht auf Studiendaten zur Effektivität bei Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren und zur Immunogenität bei Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 15 Jahren [55, 56]. Gardasil® kann auch an Frauen höheren Alters verabreicht werden, da es keine Kontraindikationen gibt. Aufgrund der sehr guten Effektivitäts- und Sicherheitsdaten von Gardasil® wurde der Impfstoff von den Behörden im beschleunigten Verfahren zugelassen [54].

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Ein bivalenter Impfstoff mit der Bezeichnung Cervarix® wurde von GlaxoSmithKline entwickelt. Er enthält jeweils 20 µg VLP der HPV-Typen 16 und 18 (hergestellt in Insektenzellen) und zusätzlich zu den Aluminiumsalzen das Adjuvans AS04 (3-deacyliertes Monophosphoryl-Lipid A, ein Zellwandbestandteil aus dem Bakterium Salmonella minnesota). Damit können höhere Antikörpertiter als durch Gardasil® induziert werden, wobei allerdings deren Bedeutung für einen besseren Impfschutz bisher noch nicht nachgewiesen wurde [57]. Cervarix® ist somit für die Prävention von HPV-16- und -18-induzierten Krebsvorstufen, Zervixkarzinomen und anderen HPV-16- und -18-assoziierten Tumoren entwickelt worden [57]. Eine Zulassung seitens der EMEA für die Staaten der Europäischen Union besteht seit September 2007.

5.1.1 Wirkmechanismus

Passive Immunisierungen in tierexperimentellen Systemen zeigten, dass der Transfer spezifischer Immunseren die Empfängertiere vor Infektionen mit PV schützt [58]. Impfungen mit den prophylaktischen HPV-VLP-Impfstoffen induzieren Serum-Antikörper, deren Titer mehr als 100fach über denen nach einer natürlichen Infektion liegen [55, 59]. Die Antikörper sind Virus-neutralisierend, das heißt, sie verhindern durch Bindung an die Viruskapside die Infektion der Epithelzellen.

Inwieweit auch das zelluläre Immunsystem mit CD4-Helferzellen und CD8-zytotoxischen T-Zellen eine Rolle für das immunologische Gedächtnis und die Verhinderung der Persistenz der Infektion spielen, ist bislang nicht geklärt. In den bisherigen Studien mit > 25 000 Probanden konnten bereits nach der ersten Immunisierung hohe Antikörpertiter bei allen Geimpften nachgewiesen werden.

5.1.2 Dosierung und Impfzeitpunkte

Die Impfung wird i. m. verabreicht, wobei 0,5 ml Impfstoff vollständig injiziert werden. Die Menge an Antigen in beiden Präparaten ist vergleichbar. Die Verabreichung einer höheren Dosis erzielte keine grundlegende Verbesserung der Immunantwort [60]. Beide Impfstoffe werden in jeweils 3 Dosen verabreicht. Es wird empfohlen, nach initialer Immunisierung nach etwa einem (Cervarix®) bzw. 2 (Gardasil®) sowie nach 6 Monaten den Impfzyklus zu vervollständigen. Auf jeden Fall sollte die zweite Dosis zwischen dem 2. und 6. Monat und die dritte innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Die STIKO hat im Epidemiologischen Bulletin Nr. 12 vom 23. März 2007 [61] ihre Empfehlung einer generellen Impfung aller Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren gegen HPV 16 und 18 ausgesprochen. Primäres Impfziel ist die Reduktion der Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs und seiner Vorstufen. Die Impfung mit 3 Impfdosen sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein.

Auch Frauen, die in diesem empfohlen Impfzeitraum keine Impfung erhalten haben, können von der Impfung profitieren. Die betreuenden Ärzte haben Nutzen und Risiko der Impfung zu prüfen und die Patientinnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen [61].

5.2 Primärprävention von CIN/Primärprävention von Vulva-Dysplasien

Zielpopulation (Mädchen/Frauen in der Adoleszenz/bereits Infizierte, Immunsupprimierte)

Die Zielpopulation der HPV-Vakzinierung ist im konsensuspflichtigen Abschnitt dieses Kapitels beschrieben.

Wirksamkeit CIN

Es erfüllen insgesamt neun Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, wobei es sich bei den Publikationen um sieben randomisierte, kontrollierte, klinische Studien [21, 55, 59, 62-65] sowie zwei Nachbeobachtungsstudien handelt [66, 67]. Alle neun Studien haben eine hohe methodische Qualität und wurden folglich mit einem Evidenzgrad A2 beurteilt. Somit ergibt sich ein Evidenzniveau 1.

Studien mit einem monovalenten Impfstoff (Gardasil®-Basisstudie)

Koutsky et al. [63] untersuchten die monovalente HPV-16-Impfung in Bezug auf die Wirksamkeit in einer multizentrischen Studie an einem Kollektiv von 2 392 Frauen (16–23 Jahre). Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 17,4 Monaten nach letzter Impfung (Monat 6). Es traten insgesamt 53 Fälle einer CIN auf. Davon waren neun mit persistierender HPV-16-DNA assoziiert. Dabei handelte es sich um fünf Frauen mit histologisch gesicherter CIN 1 sowie vier Frauen mit einer CIN 2, alle Fälle waren der Plazebogruppe zuzuordnen. Die restlichen 44 Fälle nachgewiesener CIN waren nicht mit HPV 16 assoziiert und traten zu gleichen Teilen in der Plazebo- sowie der Vakzinegruppe auf (jeweils 22). Eine Wirksamkeitsberechnung für die Vakzine in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte nicht.

Mao et al. [64] untersuchten in einer Studie mit 2 409 Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren die Wirksamkeit der monovalenten HPV-16-Vakzine. Nach einem Beobachtungszeitraum von über 48 Monaten wurde bei 24 Frauen eine HPV-16-assoziierte CIN entdeckt (According-to-Protocol[ATP]-Analyse). Davon waren 14 Fälle eine CIN 1, sieben Fälle eine CIN 2 sowie sechs Fälle eine CIN 3. In der Intention-to-treat(ITT)-Analyse wurden 37 Fälle einer impfstofftypassoziierten CIN beschrieben (20 CIN 1, neun CIN 2 sowie acht CIN 3). Keine dieser Fälle war der Vakzinegruppe zuzuordnen, alle Frauen gehörten der Plazebogruppe an.

Die Effektivität der Vakzine in Bezug auf die Prävention HPV-16-assoziierter CIN errechnet sich somit auf 100 % (ATP 95% CI CIN 1: 71–100, CIN 2: 33–100, CIN 3: 18–100; ITT 95% CI CIN 1: 80–100, CIN 2: 50–100, CIN 3: 42–100) im Vergleich zu Plazebo.

Studien mit einem bivalenten Impfstoff (Cervarix®)

Harper et al. [59] führten eine multizentrische Phase-II-Studie mit dem bivalenten Impfstoff (HPV-16/18-L1-VLP) an 1 113 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren durch. Nach einem Beobachtungszeitraum von bis zu 27 Monaten erfolgte die Auswertung in Hinblick auf das Neuauftreten einer CIN.

Es konnten insgesamt sieben Fälle einer CIN nachgewiesen werden, davon waren vier eine CIN 1 und drei eine CIN 2. Sechs Fälle, davon drei CIN 1 sowie drei CIN 2, traten in der

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Plazebogruppe auf, alle waren mit einer persistierenden HPV-16-Infektion assoziiert. Die vierte CIN 1 fand sich bei einer Frau in der Vakzinegruppe. Hier konnte eine Assoziation mit einer persistierenden HPV-51-Infektion nachgewiesen werden. Somit trat in der Vakzinegruppe keine CIN, die mit HPV 16 oder 18 assoziiert war, auf.
Eine Wirksamkeitsberechnung für die Vakzine in Bezug auf die Prophylaxe einer CIN erfolgte nicht.
Harper et al. [67] beobachteten aufbauend auf der oben genannten Studie 776 Frauen der Initialstudie bis zu 53 Monate nach. Hier konnten in der Plazebogruppe insgesamt 13 Fälle einer CIN nachgewiesen werden, davon acht CIN 1 sowie fünf CIN 2. In der Vakzinegruppe wurde keine CIN gefunden. Damit errechnet sich eine Effektivität der Vakzine im Vergleich zu Plazebo von 100 % (CIN 1: 95% CI 42,4–100, CIN 2: –7,7–100).
Paavonen et al. untersuchten den bivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18 in der vorläufigen Analyse einer laufenden multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie an 18 644 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren [65]. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 14,8 Monaten konnte in 17 Fällen eine HPV-16/18-assoziierte CIN 2, bei 6 Frauen eine impfstofftypassoziierte CIN 3 nachgewiesen werden. Die überwiegende Mehrheit der Fälle war der Kontrollgruppe zuzuordnen (CIN 2: 16/7 838; CIN 3: 5/7 838). Jeweils ein Fall einer CIN 2 bzw. CIN 3 trat in der HPV-Vakzinegruppe auf (CIN 2 bzw. 3: 1/7 788). Damit errechnet sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter hochgradiger CIN von 90,4 % (95% CI: 53,4–99,3). In einer Post-hoc-Analyse ergab sich allerdings, dass die beiden Läsionen in der Impfstoffgruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch einen der Impftypen (HPV 16) verursacht worden waren, da HPV 16 nur in einer Probe im Lauf des Follow-up dieser beiden Frauen, in allen anderen jedoch HPV 58 nachgewiesen wurde, sodass HPV 16 als transiente Infektion ohne kausale Beteiligung angesehen wurde. Unter diesen Bedingungen ergibt sich dann eine Wirksamkeit von 100 % [65].

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)
Villa et al. [55] führten eine multizentrische Phase-II-Studie mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 an insgesamt 552 Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren durch. Nach einem Beobachtungszeitraum von 36 Monaten traten insgesamt drei bzw. sieben Fälle (ATP bzw. ITT) einer CIN auf; alle waren der Plazebogruppe zuzuordnen.
Villa et al. [66] beobachteten aufbauend auf der oben genannten Studie 241 Frauen der Initialstudie über einen Zeitraum von fünf Jahren kontrolliert nach. Auch in dieser Verlängerungsphase traten keine neuen Fälle einer CIN auf. Alle drei bzw. sieben Fälle (ATP bzw. ITT) einer CIN 1–3 traten in der Plazebogruppe auf. Die Effektivität der Vakzine bezogen auf die Prävention HPV-6/11/16/18-assoziierter CIN beläuft sich somit auf 100 % (ATP 95% CI < 0,0–100,0; ITT 95% CI 30,8–100,0).
Garland et al. [62] führten eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie an 5 455 Frauen im Alter von 16 bis 24 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 durch.
Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten konnte in 21 Fällen eine HPV-6/11/16/18-assoziierte CIN 2, in 17 Fällen eine impfstofftypassoziierte CIN 3 nachgewiesen werden. Alle Fälle waren der Plazebogruppe zuzuordnen (CIN 2, ATP: 21/2 258; CIN 3, ATP: 17/2 258). Damit errechnet sich in der ATP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter hochgradiger CIN von 100 % (CIN 2, 95% CI: 81–100; CIN 3, 95% CI: 76–100). In der Studie von Garland et al. [62] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen untersucht, nämlich der „unrestricted susceptible population (USP)“ sowie an der ITT-Population: Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten 28 bzw. 24 Fälle einer impfstoffassoziierten CIN 2 bzw. CIN 3 auf. Auch diese Fälle waren alle der Plazebogruppe zuzuordnen (CIN 2: 28/2 684, CIN 3: 24/2 684). Damit errechnet sich auch in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter CIN von 100 % (CIN 2, 95% CI: 86–100, CIN 3: 83–100).
In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 87 Fälle einer impfstoffassoziierten CIN 2 nachweisbar, davon 51 in der Plazebogruppe (51/2 732) sowie 36 in der Vakzinegruppe (36/2 723). Eine CIN 3 war in insgesamt 83 Fällen nachweisbar. 44 Fälle traten in der Plazebogruppe (44/2 732), 39 Fälle in der Vakzinegruppe auf (39/3 723). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter CIN 2 von 30 % (95% CI: < 0–56), die Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter CIN 3 errechnet sich auf 12 % (95% CI: < 0–44). In Bezug auf die kumulative Inzidenz in dieser Gruppe fiel auf, dass diese in der Plazebogruppe kontinuierlich über die Zeit stieg. In der Vakzinegruppe zeichnete sich dagegen ein Plateau ab.
Garland et al. [62] untersuchten in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller CIN, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzine-Typen) sie ausgelöst wurden. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 218 Fälle einer CIN 2 nachweisbar, davon 116 in der Plazebogruppe (116/2 732) sowie 102 in der Vakzinegruppe (102/2 723). Eine CIN 3 wurde in insgesamt 151 Fällen diagnostiziert: 72 Fälle in der Plazebogruppe (72/2 732) sowie 79 in der Vakzinegruppe (79/2 723). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer CIN 2 von 13 % (95% CI: < 0–34), in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer CIN 3 von –9 % (95% CI: < 0–22).
In der Studie der FUTURE-II-Study-Group [21] wurden 12 167 Frauen in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie über einen Zeitraum von durchschnittlich 36 Monaten hinsichtlich der Wirksamkeit der tetravalenten Vakzine untersucht. Eine HPV-16/18-assoziierte CIN 2 war nach diesem Zeitraum in 28 Fällen nachweisbar. Alle Fälle traten in der Plazebogruppe auf (28/5 260).

© WVG
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Eine CIN 3 war in 30 Fällen nachweisbar, wobei eine Frau in der Vakzinegruppe betroffen war (1/5 305). Wie oben bei der Studie mit dem bivalenten Impfstoff beschrieben [65], ist auch diese Läsion sehr wahrscheinlich nicht durch einen im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen bedingt [21]. Die restlichen Diagnosen einer CIN 3 (29/5 260) betrafen Frauen, die der Plazebogruppe zuzuordnen waren.

In der ATP-Analyse errechnet sich die Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter CIN 2 damit auf 100 % (95% CI: 86–100). In Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter CIN 3 errechnet sich eine Effektivität von 97 % (95% CI: 79–100) bzw. 100 % bei Berücksichtigung der einen, sehr wahrscheinlich nicht durch HPV 16 bedingten Läsion in der Vakzinegruppe.

In der FUTURE-II-Studie [21] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen untersucht: an USP sowie an der ITT-Population.

Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 86 Fälle einer HPV-16/18-assoziierten CIN 2 oder CIN 3 auf. Davon traten eine CIN 2 (1/5 865) bzw. zwei CIN 3 (2/5 865) in der Vakzinegruppe auf. Die übrigen Fälle waren der Plazebogruppe zuzuordnen (CIN 2: 40/5 863, CIN 3: 43/5 863). Damit errechnet sich in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens HPV-16/18-assoziierter CIN 2 von 97 % (95% CI: 85–100). Die Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens HPV-16/18-assoziierter CIN 3 errechnet sich auf 95 % (95% CI: 82–99).

In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 137 Fälle einer impfstoffassoziierten CIN 2 nachweisbar, davon 96 in der Plazebogruppe (96/6 080) sowie 41 in der Vakzinegruppe (41/6 087). Eine CIN 3 war in insgesamt 161 Fällen nachweisbar. 104 Fälle traten in der Plazebogruppe (104/6 080), 57 Fälle in der Vakzinegruppe auf (57/6 087). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter CIN 2 von 57 % (95% CI: 38–71), die Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter CIN 3 errechnet sich auf 45 % (95% CI: 23–61).

In der FUTURE-II-Studie [21] wurde darüber hinaus in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller CIN, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzine-Typen) sie ausgelöst wurden, untersucht. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 341 Fälle einer CIN 2 nachweisbar, davon 192 in der Plazebogruppe (192/6 080) sowie 149 in der Vakzinegruppe (149/6 087). Eine CIN 3 wurde in insgesamt 288 Fällen diagnostiziert: 161 Fälle in der Plazebogruppe (161/6 080) sowie 127 in der Vakzinegruppe (127/6 087). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer CIN 2 von 22 % (95% CI: 3–38), in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer CIN 3 von 21 % (95% CI: < 0–38).

Wirksamkeit Vulva-Dysplasie

Es erfüllten zwei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie [62, 68]. Beide Studien wurden mit einem Evidenzgrad A2 bewertet, wobei die Studie von Joura et al. [68] als kombinierte Analyse dreier multizentrischer, randomisierter, kontrollierter Studien die Studie von Garland et al. mit einschließt. Somit ergibt sich ein Evidenzniveau 2.

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)

Garland et al. [62] führten eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 an 5 455 Frauen im Alter von 16 bis 24 Jahren durch. In dieser Studie wurden in der Auswertung die VIN und VAIN zusammengefasst.

Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten konnte in je neun Fällen eine HPV-6/11/16/18-assoziierte VIN/VAIN 1 bzw. eine höhergradige VIN/VAIN (2/3) nachgewiesen werden. Alle Fälle waren der Plazebogruppe zuzuordnen (ATP: 9/2 279). Damit errechnet sich in der ATP-Analyse eine Effektivität von 100 % (95% CI: 49–100) bezogen auf die Prävention des Neuauftretens aller Grade impfstoffassoziierter VIN und VAIN.

In der Studie von Garland et al. [62] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen untersucht: An der USP- sowie an der ITT-Population. Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten 13 bzw. 12 Fälle von impfstoffassoziierten VIN/VAIN 1 bzw. VIN/VAIN 2/3 auf. Dabei war die große Mehrheit der Plazebogruppe zuzuordnen (jeweils 11/2 684). In zwei Fällen der Vakzinegruppe trat im Verlauf der Studie eine impfstoffassoziierte VIN/VAIN Grad 1 (2/2 667), bei einer Frau eine höhergradige VIN/VAIN auf (1/2 667). Damit errechnet sich in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter VIN/VAIN Grad 1 von 82 % (95% CI: 16–98), in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter VIN/VAIN Grad 2/3 von 91 % (95% CI: 37–100).

In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 22 Fälle einer impfstoffassoziierten VIN/VAIN Grad 1 nachweisbar, davon 16 in der Plazebogruppe (16/2 732) sowie sechs in der Vakzinegruppe (6/2 723). Eine höhergradige VIN/VAIN wurde in insgesamt 18 Fällen diagnostiziert: 13 Fälle in der Plazebogruppe (13/2 732) sowie fünf in der Vakzinegruppe (5/2 723). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter VIN/VAIN Grad 1 von 63 % (95% CI: < 0–88), in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter VIN/VAIN Grad 2/3 von 62 % (95% CI: < 0–89).

Garland et al. [62] untersuchten in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller VIN und VAIN, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzine-Typen) sie ausgelöst wurden. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 100 Fälle einer VIN/VAIN Grad 1 nachweisbar, davon 55 in der Plazebogruppe (55/2 732) sowie 45 in der Vakzinegruppe (45/2 723). Eine höhergradige VIN/VAIN wurde in insgesamt 40 Fällen diagnostiziert: 23 Fälle in der Plazebogruppe (23/2 732) sowie 17 in der Vakzinegruppe (17/2 723). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer VIN/VAIN

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Grad 1 von 18% (95% CI: < 0–46), in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer VIN/VAIN Grad 2/3 von 26% (95% CI: < 0–63).

Joura et al. [68] führten eine kombinierte Analyse dreier multizentrischer, randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien, die den tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 an 18 174 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren untersuchten, durch.

Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten konnte in acht Fällen eine HPV-16/18-assoziierte VIN 2/3 bzw. in sieben Fällen eine VAIN 2/3 nachgewiesen werden. Alle Fälle waren der Plazebogruppe zuzuordnen (ATP, VIN 2/3: 8/7 785, VAIN 2/3: 7/7 785). Damit errechnet sich in der ATP-Analyse eine Effektivität von 100% (95% CI: 72–100) bezogen auf die Prävention des Neuauftretens höhergradiger impfstoffassoziierter VIN/VAIN.

In der Studie von Joura et al. [68] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen (USP und ITT) untersucht. Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten 21 bzw. 9 Fälle einer impfstoffassoziierten VIN 2/3 bzw. VAIN 2/3 auf. Dabei war die große Mehrheit der Plazebogruppe zuzuordnen (VIN 2/3: 20/8 774, VAIN 2/3: 9/8 774). Bei einer Frau der Vakzinegruppe trat im Verlauf der Studie eine impfstoffassoziierte VIN 2/3 auf (1/8 757), eine höhergradige VAIN trat in dieser Gruppe bei keiner der Frauen auf. Damit errechnet sich in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter höhergradiger VIN und VAIN von 97% (95% CI: 79–100).

In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 29 Fälle einer impfstoffassoziierten VIN 2/3 nachweisbar, davon 21 in der Plazebogruppe (21/9 087) sowie 8 in der Vakzinegruppe (8/9 087). Eine VAIN 2/3 wurde in insgesamt 13 Fällen diagnostiziert: 11 Fälle in der Plazebogruppe (11/9 087) sowie zwei in der Vakzinegruppe (2/9 087). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter VIN/VAIN 2/3 von 71% (95% CI: 37–88).

Joura et al. [68] untersuchten in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller höhergradiger VIN und VAIN, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzine-Typen) sie ausgelöst wurden. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 49 Fälle einer VIN 2/3 nachweisbar, davon 33 in der Plazebogruppe (33/9 087) sowie 16 in der Vakzinegruppe (16/9 087). Eine höhergradige VAIN wurde in insgesamt 33 Fällen diagnostiziert: 21 Fälle in der Plazebogruppe (21/9 087) sowie 12 Fälle in der Vakzinegruppe (12/9 087). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens einer VIN/VAIN 2/3 von 49% (95% CI: 18–69).

Impfschutz – Impfdauer – Erfolgskontrolle

Ein annähernd 100%iger Impfschutz vor der Entwicklung von HPV 16 oder HPV 18 verursachten CIN wurde bei Frauen festgestellt, die zum Zeitpunkt der vollständigen Immunisierung, das heißt nach den 3 Impfdosen, negativ für die HPV-Impfgenotypen waren (sowohl in der PCR als auch seronegativ) [21]. Ein teilweiser Impfschutz von 44% wurde bereits nach Gabe von mindestens einer Impfdosis an Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status beobachtet.

Der Schutz vor Impftyp-assoziierter VIN/VAIN liegt bei prophylaktischer Gabe ebenfalls bei 100%. Ohne Berücksichtigung des HPV-Status bei Studienbeginn sank dieser Effekt auf 71% in Bezug auf die Prävention von Impftyp-assoziierter VIN/VAIN Grad 2/3. Alle VIN/VAIN-1-Läsionen ließen sich unabhängig vom HPV-Typ in 18%, die VIN/VAIN 2/3 in 26% verhindern.

Die Dauer des Impfschutzes für eine 100%ige Effektivität beträgt derzeit 5 Jahre. Für einen längeren Zeitraum liegen noch keine Daten vor. Die Probandinnen aus den initialen Effektivitätsstudien werden weiter beobachtet, um die Dauer des Impfschutzes festzustellen. Anwendungsstudien in verschiedenen Ländern werden diese Frage untersuchen.

Für die serologische Testung des Impferfolgs fehlen diagnostische Testsysteme. Bisher wurden die serologischen Daten mit In-house-Testsystemen der Entwickler gemessen. In den Effektivitätsstudien hatten alle Vakzinierten primär hohe Antikörpertiter erreicht, sodass mit dem Auftreten einer großen Zahl von Impfversagern nicht zu rechnen ist. Es gibt noch keine Daten zur minimalen protektiven Titerhöhe, bei der eine Wiederholungsimpfung nötig wird. Während bei HPV 6, 11 und 16 die Seropositivität über 96% lag, war bei HPV 18 der Titer 2 Jahre nach der Gardasil®-Impfung nur in 68% noch nachweisbar, trotzdem wurde die volle Wirksamkeit belegt [21]. Daher erscheint eine Antikörpertiterkontrolle zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll (siehe auch Kapitel 2.4 Testverfahren).

Kreuzprotektion

Die natürlich induzierten Antikörper gegen einen HPV-Typ reagieren nicht oder nur sehr schwach mit den Kapsiden anderer HPV-Typen [69]. Nach Impfung sind die Antikörpertiter jedoch erheblich höher als nach natürlicher Infektion. Es wurde auch gezeigt, dass die induzierten Antikörper teilweise kreuzneutralisierend und kreuzprotektiv [67] wirken.

Kreuzbindung oder Kreuzreaktion wurde mit Seren von Probandinnen, die mit Gardasil® geimpft worden waren, gezeigt. Diese Seren enthielten Antikörper die, wenn auch weniger effektiv, an die Kapside der mit HPV 16 und 18 nahe verwandten HPV-Typen HPV 31, 45, 52 und 58 binden. In einem Pseudovirionen-Neutralisationstest konnte in vitro gezeigt werden, dass diese Kreuzreaktion auch die Infektiosität reduziert [70]. Daher könnten die Impfstoffe einen breiteren Schutz als nur gegen die Impfstofftypen bieten.

Eine teilweise Kreuzprotektion über die Impfgenotypen HPV 16 und HPV 18 hinaus konnte für nahe verwandte Genotypen HPV 31 und HPV 45 in der Phase-II-Studie mit Cervarix® belegt werden [67]. Die Effektivität betrug 50% bzw. 90%. Unterstützt werden diese Daten durch serologische Untersuchungen zur kreuzneutralisierenden Wirkung der spezifischen induzierten Antikörper. In der Phase-III-Studie von Paavonen et al. [65] zeigte sich eine Effektivität bezüglich der Verhinderung einer sechsmonatigen Persistenz der

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

HPV-Typen 45, 31, 33 und 52 von 59,9%, 36,1%, 36,5% und 31,6%.

Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

In der Zulassung für Gardasil® wie auch Cervarix® werden keine spezifischen Gegenanzeigen für die HPV-Impfung angegeben [71, 72]. Die Impfung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da noch keine ausreichenden Daten vorliegen, die die Unbedenklichkeit belegen. Während der Effektivitätsstudien traten Schwangerschaften bei Probandinnen auf, aus deren Ausgang kein Hinweis auf eine mangelnde Sicherheit abgeleitet werden kann. Stillenden Frauen können die HPV-Impfstoffe verabreicht werden.

Immunsupprimierte Personen haben ein deutlich höheres Risiko einer persistierenden HPV-Infektion und der Entwicklung von Dysplasien. Die HPV-Impfung von immunsupprimierten Personen, wie beispielsweise Transplantatempfängern oder HIV-Positiven, wird erst in Studien evaluiert. Derzeit liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Eine Aussage zur Sicherheit des Impfstoffs bei diesen Risikogruppen, die von der Impfung profitieren könnten, kann noch nicht gemacht werden. Aufgrund der Natur des Impfstoffs als rekombinant hergestellte Vakzine, kann man aber von einem guten Sicherheitsprofil auch bei dieser Patientengruppe ausgehen.

Praktikabilität

Das Impfschema einer Dreifachimpfung innerhalb von 6 bis 12 Monaten entspricht anderen Impfstrategien. Ein Problem ist die Altersgruppe der Jugendlichen, die für Arztbesuche und Impfungen oft nicht erreichbar sind. Eine Kombination mit anderen Impfungen (z. B. Hepatitis B) ist möglich und sollte in Betracht gezogen werden. Hierzu laufen weitere Studien. Die zeitgleiche Gabe von Gardasil® mit einem rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoff (an unterschiedlichen Injektionsstellen) beeinflusste die Immunantwort auf die HPV-Typen nicht; die Seroprotektionsraten für Hepatitis B waren nicht beeinträchtigt. Die zeitgleiche Gabe von Gardasil® mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht. Für Cervarix® liegen noch keine Daten vor.

Kosten

Mit der Veröffentlichung der STIKO-Empfehlung vom 23. März 2007 werden alle gesetzlichen Krankenkassen die Kosten der Impfung für die empfohlene Altersgruppe der Mädchen von 12 bis 17 Jahre übernehmen. Krankenkassen können die Impfung für weitere Altersgruppen finanzieren.

Gesundheitsökonomische Aspekte HPV-assoziierter Krankheitsbilder

Bisher liegen nur wenige Untersuchungen zu den volkswirtschaftlichen Kosten HPV-assoziierter Krankheiten in Deutschland vor. In zwei repräsentativen Studien wurden die direkten und indirekten Kosten der Behandlung von Condylomata acuminata sowie der Abklärung auffälliger Vorsorgebefunde der Gruppen Pap III, IIID und IVa erfasst. Die hieraus abgeleiteten jährlichen Kosten für das deutsche Gesundheitssystem beliefen sich auf etwa 45 Mio. Euro für die Behandlung von Kondylomen und 150 Mio. Euro für das Management auffälliger Vorsorgebefunde, bei Berücksichtigung von Arbeitsausfällen summierten sich die Kosten auf mehr als 300 Mio. Euro [73].

Diese Daten erlauben keine Bewertung der Kosteneffizienz einer HPV-Impfung, sie belegen aber die erheblichen volkswirtschaftlichen Kosten, die im derzeitigen Gesundheitssystem durch die Behandlung und Prävention HPV-bedingter Krankheitsbilder entstehen.

In einer vor kurzem durchgeführten Kosteneffektivitätsanalyse für Deutschland konnte eine Kosteneffektivität der HPV-6/11/16/18-Impfung gegenüber einem alleinigen Krebsfrüherkennungsprogramm gezeigt werden. Die Kosteneffektivität ergab sich durch die Reduktion von Krebsvorstufen, abklärungsbedürftigen Vorsorgeabstrichen und auch Kondylomen [74]. Bei einer Durchimpfungsrate von 100% beträgt die Kosteneffektivitätsrelation 12076 Euro/QALY, was als sehr kosteneffektiv gilt.

Einfluss auf die Krebsfrüherkennung (Sekundärprävention)

Mit der Verfügbarkeit des HPV-Impfstoffs stehen zur Prävention des Zervixkarzinoms nun zwei Instrumente bereit: die primäre Prävention durch Vakzination und die sekundäre Prävention durch Früherkennung. Die Wirksamkeit und Kosteneffektivität der Prävention des Zervixkarzinoms wird davon abhängen, ob es gelingt, ein integriertes Konzept für beide Ansätze zu entwickeln.

© WVG

Zunächst hat die Impfung zwar wenig Einfluss auf das Früherkennungsprogramm, da sie in erster Linie für Mädchen und junge Frauen in einem Alter angeboten wird, in dem noch keine Früherkennung betrieben wird, und das Früherkennungsprogramm Frauen anspricht, die zum größten Teil nicht geimpft sind.

Eine Interaktion wird jedoch in einigen Jahren beginnen und in dem Maße zunehmen, wie die Geburtsjahrgänge, denen die Impfung zuteil wurde, in den Altersbereich des Früherkennungsprogramms hineinwachsen. Da der Impfstoff nur zwei onkogene HPV-Typen betrifft, ist der präventive Effekt hinsichtlich des Zervixkarzinoms nur unvollständig und beträgt in Deutschland etwa bis 70%. Als Alternative zur Früherkennung käme die Impfung allenfalls dann in Frage, wenn die Protektion eines in Zukunft vielleicht verfügbaren HPV-Impfstoffs in die Nähe des durch Früherkennung erreichbaren Werts von etwa 90% Reduktion der Zervixkarzinominzidenz käme.

Unter den gegebenen Bedingungen wird es in einigen Jahren daher darauf ankommen, die geimpften Frauen davon zu überzeugen, trotz Impfung wegen der nur begrenzten Protektion regelmäßig an der Früherkennung teilzunehmen. Ob sie dies tatsächlich tun, ist unter den bestehenden Konzepten für die Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland allerdings kaum feststellbar und sollte Anlass zu Überlegungen über geeignete Modifikationen geben.

Bleibt das Programm in seiner bisherigen Form bestehen und nehmen die geimpften Frauen an den jährlichen Untersuchungen teil, dann ist in dieser Personengruppe die Prävalenz von Dysplasien aufgrund der gegebenen Protektion deutlich vermindert und damit auch der positive Vorhersagewert der Untersuchung deutlich geringer. Das impliziert, dass der Anteil der falsch-positiven Befunde unter den positiven Befunden bei den Geimpften besonders hoch ist. Mit

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

den mit einem positiven Früherkennungsbefund einhergehenden psychischen Belastungen, die unter den Geimpften vielleicht umso stärker ausfallen, je mehr sie auf die Impfung vertraut haben, muss dann unter diesem Aspekt auch ein Nutzen der HPV-Testung untersucht werden.
Das bestehende Früherkennungsprogramm hat für die Geimpften also zur Folge, dass die unerwünschten Nebenwirkungen für sie an relativem Gewicht im Vergleich zum Nutzen zunehmen, das heißt, das Programm verliert mit zunehmender Impfteilnahme an Effektivität und deshalb auch an Attraktivität für die Zielbevölkerung. Auch diesbezüglich sind daher entsprechende konzeptionelle Überlegungen angezeigt. Die Einführung von Screeningregistern und einer Registrierungspflicht für die Impfung wären erste rasch einzuleitende Schritte in diese Richtung.

Da etwa 30% aller Zervixkarzinome durch die Impfung nicht verhindert werden können, sollten geimpfte wie ungeimpfte Frauen weiterhin an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen.

Zusammenfassende Beurteilung

Bezogen auf die CIN erfüllten insgesamt neun Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie und konnten somit für die Wirksamkeitsanalyse herangezogen werden. Alle neun Studien wurden mit einem Evidenzgrad A2 bewertet. Daraus ergibt sich ein Evidenzniveau 1. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Impfung gegenüber VIN/VAIN erfüllten zwei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, wobei eine Studie die andere mit einschließt. Somit ergibt sich für die VIN/VAIN ein Evidenzniveau 2.
Die HPV-Impfung zeigt bei beiden Impfstoffen bei Frauen von 16 bis 23 (25) Jahren eine Verminderung des Auftretens von CIN-Läsionen bei einem sehr guten Sicherheitsprofil (Evidenzniveau 1). Die Impfung hat das Potenzial, mehr als 70% der Gebärmutterhalskrebsfälle zu verhindern. Es gibt keine Gegenanzeigen.
Das verminderte Auftreten von VAIN/VIN wurde bislang nur in den oben genannten Studien mit dem tetravalenten Impfstoff als Endpunkt gezeigt. In diesen kommt es zu einer signifikanten Verminderung des Auftretens von VAIN/VIN-Läsionen. Die Impfung hat das Potenzial, etwa 40% der invasiven Vaginal- und Vulvakarzinome zu verhindern [75].

CIN

- Die Wirksamkeit der Impfung hinsichtlich der Verhinderung der HPV-16/18-positiven Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs (CIN) ist bei HPV-16/18-negativen Frauen überzeugend belegt (Evidenzniveau 1). Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit beruht auf Studien bei 15- bis 25-Jährigen. Die Impfung sollte jedoch bereits im Alter zwischen 9 und 17 Jahren erfolgen und möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (3 Dosen) abgeschlossen sein.
  Für einen frühen Beginn sprechen:
  - Geringeres Risiko einer bereits erfolgten HPV-Exposition (Kohabitarche)
  - Höhere Immunogenität bei Jüngeren sowie kein Hinweis auf schlechtere Verträglichkeit
  - Erreichbarkeit der Zielgruppe (Impfschemakompatibilität)
- Mädchen/Frauen über 17 Jahre
  Bei Mädchen/Frauen über 17 Jahre sollte in einem individuellen Gespräch die Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung diskutiert werden und auf dieser Basis eine Entscheidungsfindung erfolgen. Mit steigendem Alter bzw. der Anzahl und dem Sexualverhalten der Partner erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion, damit verringert sich der erwartete Nutzen der Impfung. Eine eindeutige und allgemeine Empfehlung kann für diese Gruppe nicht gegeben werden.
- Frauen mit CIN und Zervixkarzinom
  Zur Behandlung bereits bestehender CIN oder ICC ist eine Impfung nutzlos.
- Männer/männliche Jugendliche
  Falls durch die Vakzinierung von weiblichen Adoleszenten eine hohe Durchimpfungsrate zur Erzielung einer Herdenimmunität erreicht wird, besteht keine Notwendigkeit der Impfung von männlichen Jugendlichen zur Verhinderung von CIN.

VIN/VAIN

Analog zu den Ergebnissen bei der CIN wirkt der Impfstoff auch präventiv bei Impftyp-assoziierten VIN/VAIN. Die für die CIN gültigen Aussagen zur HPV-Impfung können auch für die VAIN- und VIN-Prävention übernommen werden.

5.3 Primärprävention von Genitalwarzen

Zielpopulation

Die meisten Studien, die die Wirksamkeit der tetravalenten Impfung untersuchten, wurden an Mädchen/Frauen im Alter zwischen 15 und 25 Jahren durchgeführt. Somit können als allgemeine temporäre Zielgruppen zunächst die präadoleszenten Mädchen genannt werden. Zusätzlich zu den Studien, die nur Mädchen mit einschließen, gibt es auch neuere Veröffentlichungen, bei denen im Rahmen von Studien Jungen geimpft wurden [56] und bei denen bei beiden Geschlechtern eine hohe Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

Wirksamkeit Genitalwarzen

Es erfüllten drei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie [55, 62, 66]. Dabei handelt es sich um zwei Initialstudien [55, 62] sowie eine Nachbeobachtungsstudie [66], die einen Teil der Studienpopulation der Vorgängerstudie umfasst. Alle drei Studien wurden mit einem Evidenzgrad A2 bewertet. Somit ergibt sich ein Evidenzniveau 1.

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)

Villa et al. [55] führten eine multizentrische Phase-II-Studie an insgesamt 552 Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 im Vergleich zu Plazebo durch. Bezogen auf das Neuauftreten von Genitalwarzen wurde in dieser Studie die Inzidenz extragenitaler Läsionen erfasst. Darunter wurden Condylomata acuminata, VIN und VAIN zusammengefasst. Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 30 Monaten war bei insgesamt drei bzw. vier Frauen (ATP:

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

3/233; ITT: 4/261) eine extragenitale Läsion nachzuweisen, alle waren der Plazebogruppe zuzuordnen. Eine weitere Differenzierung der extragenitalen Läsionen wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurde kein statistischer Test durchgeführt.

Villa et al. [66] führten mit 241 Frauen der Initialstudie eine Nachbeobachtungsstudie über einen Zeitraum von fünf Jahren durch. Auch in dieser Verlängerungsperiode traten keine neuen Fälle extragenitaler Läsionen bei den Frauen der Vakzinegruppe auf. In der Plazebogruppe kam es bei 3 von 233 Patientinnen (ATP) bzw. bei 4 von 261 Patientinnen (ITT) zum Auftreten von Kondylomen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurden für die statistische Auswertung Kondylome und CIN-1- bis -3-Läsionen zusammengefasst. Für die Vakzine ergab sich damit eine Effektivität bezogen auf die Prävention der HPV-6/11/16/18-assoziierten extragenitalen Infektionen von 100 % (95% CI: 55,3–100).

Garland et al. [62] führten eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie mit 5 455 Frauen im Alter von 16 bis 24 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 durch. Neben dem Neuauftreten von CIN, VIN und VAIN wurde auch die Inzidenz von Genitalwarzen in dieser Studienpopulation untersucht.

Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten konnten bei 48 Frauen HPV-6/11/16/18-assoziierte Genitalwarzen nachgewiesen werden. Alle Fälle waren der Plazebogruppe zuzuordnen (ATP: 48/2 279). Damit errechnet sich eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter Genitalwarzen in der ATP-Analyse von 100 % (95% CI: 92–100). In der Studie von Garland et al. [62] wurde die Wirksamkeit der Vakzine darüber hinaus an zwei weiteren Studienpopulationen (USP und ITT) untersucht. Bei den Frauen in der USP traten nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten 70 Fälle von impfstoffassoziierten Genitalwarzen auf. Dabei war die große Mehrheit der Plazebogruppe zuzuordnen (67/2 684). Bei insgesamt drei Frauen der Vakzinegruppe (3/2 667) traten im Verlauf der Studie impfstoffassoziierte Genitalwarzen auf. Damit errechnet sich in der USP-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter Genitalwarzen von 96 % (95% CI: 86–99).

In der ITT-Analyse waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 107 Fälle von impfstoffassoziierten Genitalwarzen nachweisbar, davon 86 in der Plazebogruppe (86/2 732) sowie 21 in der Vakzinegruppe (21/2 723). Damit errechnet sich in der ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens impfstoffassoziierter Genitalwarzen von 76 % (95% CI: 61–86). In Bezug auf die kumulative Inzidenz in dieser Gruppe fiel auf, dass diese in der Plazebogruppe kontinuierlich über die Zeit stieg. In der Vakzinegruppe zeichnete sich dagegen ein Plateau ab.

Garland et al. [62] untersuchten in einer zweiten ITT-Population die Wirksamkeit der Vakzine in Hinsicht auf die Prävention aller anogenitalen Läsionen, unabhängig davon, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzine-Typen) sie ausgelöst wurden. In dieser Studienpopulation waren bei den Frauen nach durchschnittlich 36 Monaten insgesamt 166 Fälle von Genitalwarzen nachweisbar, davon 111 in der Plazebogruppe (111/2 732) sowie 55 in der Vakzinegruppe (55/2 723). Damit errechnet sich in dieser ITT-Analyse eine Effektivität in Bezug auf die Prävention des Neuauftretens von Genitalwarzen von 51 % (95% CI: 32–65).

Impfschutz – Impfdauer – Erfolgskontrolle

Über die Dauer des Impfschutzes und die damit verbundenen Impfkontrollen lässt sich zum heutigen Datum noch keine definitive Aussage machen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Vakzinierung mit HPV-VLP die Bildung neutralisierender Antikörper induziert und die Titer 100- bis 1 000fach höher sind als in der Kontrollgruppe [55, 59, 63, 64, 66, 67, 76]. Villa und Mitarbeiter maßen in ihren Studien die Antikörpertiter (geometrische Mittelwerte, GMT) gegen alle vier in der Impfung enthaltene Typen. Es zeigte sich ein deutlicher Titeranstieg in der Vakzinegruppe nach Vollendung der Impfung. Die erste Messung im Monat 7 ergab dabei deutlich höhere Werte als in der Kontrollgruppe (Frauen mit natürlicher Seropositivität).

Die volle Wirksamkeit der Gardasil®-Impfung wurde belegt, wobei die Seropositivität zwei Jahre nach der Impfung für HPV 6, 11 und 16 bei über 96 % lag, während der Titer bei HPV 18 in 68 % noch nachweisbar war [21]. Daten von Block und Mitarbeitern zeigen, dass die Impfung von 10- bis 15-jährigen Mädchen und Jungen mit der HPV-6/11/16/18-L1-VLP-Vakzine zu hohen Titern HPV-typspezifischer, neutralisierender Antikörper bei beiden Geschlechtern führt [56]. Dies deutet darauf hin, die präventive HPV-6/11/16/18-Impfung in der allgemeinen Bevölkerung geschlechtsneutral einzuführen, sofern auch laufende klinische Untersuchungen zur Prävention von Condylomata acuminata bei männlichen Jugendlichen erfolgreich verlaufen.

Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

Es gelten die allgemeinen Anwendungsbeschränkungen und Gegenanzeigen, wie in der Produktinformation sowie auf der Seite 134 und ab den Seiten 138 und 141 der Leitlinie beschrieben.

Praktikabilität

Die tetravalente Impfung wird einmal initial, dann im Abstand von 2 und 6 Monaten jeweils noch einmal intramuskulär verabreicht. Damit ist der Aufwand für Arzt und Patient als gering und die Praktikabilität der Impfung als gut einzuschätzen.

Kosten

Genitalwarzen sind sehr häufige Erkrankungen. In den USA und in Europa werden Warzen des Genitoanalbereichs bei etwa 1 % der sexuell aktiven Erwachsenen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr nachgewiesen. Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass die Häufigkeit weiter steigt. Verschiedene teils zeit-, teils kostenintensive therapeutische Verfahren stehen zur Verfügung [77]. Nach Untersuchungen von Gieseking (2005) [78] geht die Behandlung von Genitalwarzen in Deutschland mit erheblichen Kosten für die Gesellschaft einher. Die durchschnittlichen Gesamtkosten belaufen sich auf 733 Euro und 1 370 Euro für rezidivierende und persistierende Fälle. Bei neu aufgetretenen

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Genitalwarzen fallen etwa 378 Euro an. Die Gesamtkosten durch Genitalwarzen in Deutschland pro Jahr werden auf 50 Mio. Euro geschätzt.
In einer Kosteneffektivitätsanalyse für Deutschland wurde eine Kosteneffektivität der HPV-6/11/16/18-Impfung durch die Reduktion von Krebsvorstufen, abklärungsbedürftigen Vorsorgeabstrichen und auch Kondylomen gegenüber einem alleinigen Krebsfrüherkennungsprogramm festgestellt. In einer Kohorte von 400 064 12-jährigen Mädchen würden bei alleinigem Krebsfrüherkennungsprogramm 41 257 Fälle von Genitalwarzen auftreten. Die Einführung der HPV-6/11/16/18-Impfung würde 36 815 Fälle von Genitalwarzen verhindern [74].
Bei einer Durchimpfungsrate von 100 % beträgt die Kosteneffektivitätsrelation 12 076 Euro/QALY, was als sehr kosteneffektiv gilt.

Einfluss auf Sekundärprävention

Eine routinemäßig durchgeführte Vorsorgeuntersuchung, ähnlich dem Pap-Abstrich zur Zervixkarzinomvorsorge gibt es zur Früherkennung von Genitalwarzen nicht. Somit ist hier keine Aussage möglich.

Zusammenfassende Beurteilung

Es erfüllten insgesamt drei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Alle Studien wurden mit einem Evidenzgrad A2 bewertet. Daraus ergibt sich ein Evidenzniveau 1.
Zur Wirksamkeit der tetravalenten Impfung zur Verhinderung von Genitalwarzen bei weiblichen Minderjährigen und jungen Frauen liegen somit ausreichende Daten vor. Im Rahmen der durchgeführten Studien gibt es Hinweise darauf, dass bei weiblichen Minderjährigen/jungen Frauen die tetravalente Impfung auch gegen Genitalwarzen wirksam ist. Trotz fehlender klinischer Studien bei Mädchen im Alter von 9 bis 16 Jahren ist aufgrund überzeugender immunologischer Daten eine Impfung dieser Altersgruppe zum Schutz vor Condylomata acuminata dringend zu empfehlen.
Bei Männern wurde eine Immunogenität des tetravalenten Impfstoffs gezeigt, Daten zur klinischen Wirksamkeit liegen bislang nicht vor. Mit Ergebnissen laufender Studien wird in einigen Monaten gerechnet.

Genitalwarzen

- Die Wirksamkeit der Impfung hinsichtlich der Verhinderung der ganz überwiegend HPV-6/11-enthaltenden Genitalwarzen (Condylomata acuminata) ist bei HPV-6/11-negativen Frauen überzeugend belegt (Evidenzniveau 1). Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit beruht auf Studien bei 15- bis 25-Jährigen. Die Impfung mit dem HPV-6- und -11-enthaltenden Impfstoff sollte jedoch bereits zwischen 9 und 17 Jahren erfolgen und möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (3 Dosen) abgeschlossen sein.
  Für einen frühen Beginn sprechen:
  - Geringeres Risiko einer bereits erfolgten HPV-Exposition (Kohabitarche)
  - Höhere Immunogenität bei Jüngeren sowie kein Hinweis auf schlechtere Verträglichkeit
  - Erreichbarkeit der Zielgruppe (Impfschemakompatibilität)
- Mädchen/Frauen über 17 Jahre
  Bei Mädchen/Frauen über 17 Jahre sollte in einem individuellen Gespräch die Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung diskutiert werden, und auf dieser Basis eine Entscheidungsfindung erfolgen. Mit steigendem Alter bzw. der Anzahl und dem Sexualverhalten der Partner erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion, damit verringert sich der erwartete Nutzen der Impfung. Eine eindeutige und allgemeine Empfehlung kann für diese Gruppe nicht gegeben werden.
- Männer/männliche Jugendliche
  Bisher fehlen Ergebnisse zur Wirksamkeit aus klinischen Untersuchungen.
  Der Wirksamkeitsnachweis ist eine Voraussetzung für die Empfehlung der Impfung männlicher Jugendlicher.

5.4 Primärprävention anderer HPV-assoziierter Läsionen

Alle bisher beschriebenen Fälle von Larynxpapillomen sind durch HPV 6 bzw. HPV 11 bedingt. Diese häufig rezidivierende Erkrankung ist sehr therapieresistent und die Patienten müssen häufig mehrfach in Vollnarkose operiert werden. Die geschätzte Inzidenz liegt zwischen 0,6 und 4 Fällen/100 000 und ist damit über 100-mal geringer als die der ebenfalls durch HPV-6/11-induzierten Condylomata acuminata. Etwa die Hälfte der Fälle tritt bei Kleinkindern auf und wird so aufgrund der jetzigen Impfstrategie nicht verhindert. Neugeborene von Frauen mit Condylomata acuminata in der Schwangerschaft haben zwar ein erhöhtes Risiko für Larynxpapillome und eine Impfung könnte hier empfehlenswert sein. Da aber auch in dieser Situation die Häufigkeit der Erkrankung noch sehr gering ist, wird sich eine Wirksamkeit nicht anhand von klinischen Studien nachweisen lassen. Dasselbe gilt auch für diejenigen Larynxpapillome, die im Alter von 20 bis 30 Jahren auftreten und die durch die Impfung theoretisch zu verhindern sein sollten.
Neben den Tumoren im Anogenitalbereich sind auch etwa 30 % der Kopf-Hals-Tumoren mit Infektionen durch High-risk-HPV – meist HPV 16 – bedingt. Da diese Tumoren meist im Alter zwischen 40 und 50 Jahren auftreten und keine klinisch oder pathologisch definierten Vorläuferläsionen bekannt sind, ist auch in diesem Fall nicht mit klinischen Studien zur Verhinderung dieser Tumoren zu rechnen. Ein Nachweis der Wirksamkeit kann nur retrospektiv – viele Jahre nach Einführung der Impfung und in Populationen mit einer hohen Teilnehmerrate – erbracht werden, wenn anhand der Krebsregister ein Rückgang dieser Tumoren beobachtet und der Einfluss anderer Faktoren, beispielsweise Rauchen, ausgeschlossen werden kann. Im Rahmen solcher Studien könnte sich dann sogar eine kausale Rolle von HPV 16 und 18 bei anderen Tumoren prüfen lassen, bei denen jetzt ein solcher Zusammenhang nicht bekannt ist oder nur vermutet und widersprüchlich diskutiert wird (z. B. Ösophaguskarzinom).
Sollte die Impfung bei anderen HPV-assoziierten Läsionen erfolgreich sein, würden vor allem Personen mit hohem

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Risiko, beispielsweise Immunsupprimierte, davon profitieren. AIN und Analkarzinom sind ein besonderes klinisches Problem bei HIV-infizierten Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten mit einer AIN-2/3-Prävalenz von über 30% und einer heute etwa 100fach erhöhten Inzidenz des Analkarzinoms im Vergleich zur heterosexuellen Bevölkerung. In mehr als 80% der AIN-2/3-Läsionen ist die DNA des in der Vakzine enthaltenen HPV 16 nachweisbar [26, 79]. Bei Organtransplantierten liegen ähnliche Zahlen vor: Bei 20% (27/133) der untersuchten Patienten wurde eine AIN festgestellt, bei 47% der Patienten konnte der High-risk-HPV-Typ 16 nachgewiesen werden [80]. Daten zur Wirksamkeit der HPV-Vakzine bezüglich der Prävention von AIN liegen nicht vor. Die mögliche Effizienz der Vakzine bei HIV-infizierten MSM ist aufgrund der Immunsuppression und der multiplen Infektionen mit High-risk-HPV-Typen nur schwer zu beurteilen. In Abstrichen von 9/13 AIN-2/3-Läsionen von HIV-Patienten wurden 3 bis 7 verschiedene HR-HPV identifiziert und HPV 16/18 allein lagen nur in 23% der Fälle vor [79]. Es ist gegenwärtig unklar, wie weit HPV 16 auch bei Vorliegen weiterer HR-HPV-Infektionen die Tumorprogression maßgeblich (mit-)bestimmt. Bei Transplantatempfängern zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zu gesunden Kontrollen in der Höhe der Viruslast und der Zahl der HPV-Typen [81]. Angesichts der Häufigkeit von AIN-2/3 bei HIV-infizierten MSM und Organtransplantierten sollte die Wirksamkeit der HPV-Vakzine in geeigneten klinischen Studien untersucht werden.

Andere HPV-assoziierte Läsionen

- Es liegen bisher keine Wirksamkeitsbelege für folgende HPV-assoziierte Läsionen vor: Genitalwarzen beim Mann (siehe Kapitel Genitalwarzen), Larynxpapillomatosen, Kopf-Hals-Tumoren, PIN und Peniskarzinom, AIN und Analkarzinome, perianale intraepitheliale Neoplasien und Karzinome, periunguale Karzinome
- Es ist davon auszugehen, dass diese anderen HPV-assoziierten Läsionen, die durch im Impfstoff enthaltene HPV-Typen verursacht sind, potenziell durch die Impfung verhindert werden können. Dieser Effekt wird sich allerdings erst viele Jahre nach Einführung der Impfung nachweisen lassen. Dafür müssen bereits heute die erforderlichen Instrumente (z. B. Impfregister) geschaffen werden.
- AIN und Analkarzinom sind ein besonderes klinisches Problem bei HIV-infizierten Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten. Angesichts der Häufigkeit von AIN-2/3 bei diesen Patienten sollte die Wirksamkeit der prophylaktischen HPV-Vakzine in geeigneten klinischen Studien untersucht werden.

6 UAW/Sicherheit

Sieben Studien, die die Einschlusskriterien der Leitlinie erfüllten, erfassten die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen der HPV-Vakzinierung. Dabei handelt es sich bei einer Studie um eine Nachbeobachtungsstudie. Alle sieben Studien wurden mit einem Evidenzgrad A2 bewertet, damit ergibt sich ein Evidenzniveau 1.

Studien mit einem monovalenten Impfstoff (Gardasil®-Basisstudie)

Koutsky et al. [63] untersuchten die monovalente HPV-16-Impfung in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit in einer multizentrischen Studie an einem Kollektiv von 2 392 Frauen (16–23 Jahre) über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 17,4 Monaten nach Vollendung der letzten Impfung (Monat 6). Die Inzidenz der Nebenwirkungen war dabei in beiden Gruppen (Vakzine und Plazebo) vergleichbar.

Die am häufigsten mit der Impfung assoziierten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle. Diese wurden bei 86% der Frauen in der Vakzinegruppe angegeben, im Vergleich dazu berichteten 82% der Frauen der Plazebogruppe über diese Nebenwirkung.

Impfassoziierte systemische Nebenwirkungen, am häufigsten erhöhte Temperatur, gaben 42% der Frauen der Vakzinegruppe und 44% der Frauen der Kontrollgruppe an. Bei sieben Frauen kam es während der Studie zu einem nicht näher bezeichneten schweren unerwünschten Ereignis (Vakzinegruppe: vier Frauen; Plazebogruppe: drei Frauen), wobei keines dieser Ereignisse von dem Studienarzt als im Zusammenhang mit der Injektion stehend angesehen wurde. Insgesamt brachen drei bzw. vier Frauen (jeweils 0,3% der Frauen in der Vakzine- bzw. Plazebogruppe) die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab, allerdings keine aufgrund des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse.

Studien mit einem bivalenten Impfstoff (Cervarix®)

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie von Harper et al. [59] mit 1 113 Frauen über 27 Monate gab es insgesamt vier Studienabbrecherinnen. Eine Frau aus der Vakzinegruppe beendete die Studie aufgrund eines schweren unerwünschten Ereignisses (Spontanabort). Dieses wurde aber nicht als im Zusammenhang mit der Vakzinierung stehend angesehen. Die restlichen drei Studienabbrecherinnen, die aufgrund von nicht schwerwiegenden Ereignissen (nicht näher bezeichnet) austraten, kamen alle aus der Plazebogruppe. Die häufigste Nebenwirkung, die in einem Zeitraum von bis zu 30 Tagen nach Injektion angegeben wurde, war eine Lokalreaktion an der Injektionsstelle. Dabei gaben etwas mehr Frauen aus der Vakzinegruppe diese Nebenwirkung an (94% Vakzinegruppe, 88 % Plazebogruppe). Folgende Reaktionen traten in einem Zeitraum von bis zu einer Woche nach Injektion in abnehmender Häufigkeit an der Injektionsstelle auf (Prozentzahlen jeweils Vakzinegruppe im Vergleich zur Plazebogruppe): Schmerzen an der Einstichstelle (93%/87%), Schwellung (34%/21%) und Erythem (36%/24%). Alle diese Nebenwirkungen wurden überwiegend als mild beschrieben.

Die Inzidenz der systemischen Nebenwirkungen, die in einem Zeitraum von bis zu 30 Tagen nach Injektion angegeben wurde, war in beiden Gruppen vergleichbar (jeweils 86%). Die häufigste Nebenwirkung waren Kopfschmerzen, die 62% der Vakzinegruppe sowie 61% der Plazebogruppe angaben. Die übrigen Nebenwirkungen, angegeben bis zu einer Woche nach Injektion, waren (Prozentzahlen jeweils Vakzinegruppe im Vergleich zur Plazebogruppe): Ermüdung (58%/54%), gastrointestinale Symptome (34%/32%), Juckreiz

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

(25%/20%), erhöhte Temperatur, definiert als > 37,5 °C oral (17%/14%) sowie das Auftreten eines Ausschlags (11%/10%). Die Werte der erhöht gemessenen Temperaturen lagen alle unter 39 °C.

Insgesamt wurde über 41 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet (22 in der Vakzinegruppe, 19 in der Plazebogruppe), wobei keines als im Zusammenhang mit der Impfung gewertet wurde.

Harper et al. [67] beobachteten 776 Frauen der Initialstudie bis zu 53 Monate nach. In dieser Nachbeobachtungsstudie berichteten mehr Frauen aus der Plazebogruppe als aus der Vakzinegruppe über das Auftreten von mindestens einem unerwünschten Ereignis (22%/14%), wobei dieses nicht näher erläutert wird. Harper et al. [67] untersuchten insbesondere das Neuauftreten chronischer Erkrankungen, welche Störungen des Immunsystems, des endokrinen Systems und des Muskuloskeletalsystems sowie Atemwegserkrankung und nicht näher spezifizierte thorakale Beschwerden mit einschlossen. Hierüber berichteten 5% der Frauen aus der Plazebogruppe im Vergleich zu 3% der Frauen aus der Vakzinegruppe. Die Anzahl der Frauen, die mindestens über ein schweres unerwünschtes Ereignis berichteten, war in beiden Gruppen vergleichbar (Vakzinegruppe: 4%, Plazebogruppe: 5%). Dabei wurde keines dieser Ereignisse als mit der Impfung im Zusammenhang stehend oder nur als möglich zusammenhängend gewertet.

Paavonen et al. [65] untersuchten den bivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18 in der vorläufigen Analyse einer laufenden multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie an 18644 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren. In dieser Studie, deren vorläufige Auswertung nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 14,8 Monaten erfolgte, waren die lokalen Nebenwirkungen der Vakzine in der HPV-Vakzinegruppe häufiger als in der Kontrollgruppe. Dies waren in abnehmender Häufigkeit (Vakzinegruppe vs. Kontrollgruppe): Schmerzen an der Einstichstelle (90% vs. 78%), Erythem (44% vs. 28%) sowie eine Schwellung (42% vs. 20%). Auch die Anzahl der impfstoffassoziierten systemischen Nebenwirkungen war in der HPV-Vakzinegruppe meist geringfügig häufiger als in der Kontrollgruppe. Am häufigsten trat dabei eine Abgeschlagenheit (58% Vakzinegruppe vs. 54% Plazebogruppe) auf, gefolgt von Kopfschmerzen (54% vs. 51%), Muskelschmerzen (52% vs. 45%), gastrointestinalen Beschwerden (28% vs. 27%), Gelenkschmerzen (21% vs. 18%), Fieber (12% vs.11%), Ausschlag (10% vs. 8%) sowie Urtikaria (10% vs. 8%). Die Anzahl der Frauen, bei denen im Rahmen dieser Studie das Auftreten einer neuen chronischen Erkrankung oder einer Autoimmunerkrankung festgestellt wurde, war in beiden Gruppen etwa gleich (HPV-Vakzinegruppe vs. Kontrollgruppe 1,5% vs. 1,7% bzw. 0,3% vs.0,3%).

Studien mit einem tetravalenten Impfstoff (Gardasil®)

Villa et al. [55] führten eine multizentrische Phase-II-Studie an insgesamt 552 Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 durch. Der Beobachtungszeitraum lag bei durchschnittlich 30 Monaten. Es berichteten insgesamt 89% der Frauen der Vakzinegruppe und 82% der Frauen der Plazebogruppe von unerwünschten Ereignissen, die als impfassoziiert gewertet wurden. Davon war die Mehrzahl lokal auf die Injektionsstelle beschränkt, wobei die Anzahl in der Vakzinegruppe (86%) leicht höher war als die in der Plazebogruppe (77%). Dabei wurden Schmerzen an der Einstichstelle als häufigste lokale unerwünschte Nebenwirkung angegeben. Die Anzahl der impfassoziierten systemischen Nebenwirkungen, am häufigsten wurden Kopfschmerzen angegeben, betrug in der Vakzinegruppe 38% im Vergleich zu 33% in der Plazebogruppe. Die weitaus größte Anzahl der Nebenwirkungen (94%) wurde als leicht oder mäßig in Bezug auf die Intensität beschrieben. Die Anzahl an schweren unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen gleich niedrig (1%) und wurde jeweils als nicht im Zusammenhang mit der Impfung stehend angesehen.

Garland et al. [62] führten eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie mit dem tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 an 5455 Frauen im Alter von 16 bis 24 Jahren durch.

Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten berichteten insgesamt 87% der Frauen der Vakzinegruppe sowie 77% der Frauen der Plazebogruppe von lokalen unerwünschten Ereignissen, die als impfassoziiert gewertet wurden. Dabei wurden Schmerzen an der Einstichstelle als häufigste lokale unerwünschte Nebenwirkung angegeben. Diese war bei den Frauen der Vakzinegruppe (85%) häufiger als bei denen der Plazebogruppe (75%). Auch die Anzahl der Frauen, die über andere lokale Nebenwirkungen berichteten, war in der Vakzinegruppe höher (Vakzinegruppe vs. Plazebogruppe): Schwellung an der Einstichstelle 26% vs. 15%, Erythem 25% vs. 17% sowie Juckreiz 4% vs. 3%.

Die Anzahl der Frauen, die systemische Nebenwirkungen angaben, die als impfassoziiert gewertet wurden (am häufigsten traten eine erhöhte Temperatur oder Fieber auf), war in beiden Gruppen annähernd gleich (Vakzinegruppe 65% im Vergleich zu 64% in der Plazebogruppe).

Eine Frau in der Vakzinegruppe berichtete über ein schweres unerwünschtes Ereignis (Bronchospasmus), das als im Zusammenhang mit der Impfung stehend gesehen wurde, in der Plazebogruppe trat kein solches Ereignis auf. Es kam weder in der Vakzinegruppe noch in der Plazebogruppe zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

In der Studie der FUTURE-II-Study-Group [21] wurden 12167 Frauen in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie über einen Zeitraum von durchschnittlich 36 Monaten hinsichtlich der Wirksamkeit der tetravalenten Vakzine untersucht. Dabei berichteten mehr Frauen der Vakzinegruppe als der Plazebogruppe über mindestens ein lokales unerwünschtes Ereignis (84% vs. 78%). Schmerzen an der Injektionsstelle wurden mit Abstand am häufigsten angegeben (83% vs. 76%). Schwere unerwünschte Ereignisse, die als im Zusammenhang stehend mit der Impfung gesehen wurde, betrafen drei Frauen der Vakzinegruppe sowie zwei Frauen der Plazebogruppe. Bei den Frauen der Vakzinegruppe waren dies zusammenfassend eine Gastroenteritis, Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Schmerzen an der Injektionsstelle und eine eingeschränkte Beweglichkeit von Gelenken an der Injektionsstelle. In der Plazebogruppe waren es eine Hypersensitivität gegenüber

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der Injektion, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Fieber. Es brach nur eine Frau die Studie deswegen ab. Diese Probandin war der Plazebogruppe zuzuordnen.

Nebenwirkungen, nicht Evidenz-basierter Abschnitt

Unerwünschte Nebenwirkungen sind bei Arzneimitteln und vor allem bei prophylaktischen Impfstoffen, die an meist junge, gesunde Personen verabreicht werden, ein Hauptkriterium der Zulassung. Daher haben die Studienzentralen und die nationalen und internationalen Zulassungsbehörden auf die Bewertung der Nebenwirkungen ein besonderes Gewicht gelegt. Die übereinstimmende Einschätzung der die HPV-Impfung zulassenden und empfehlenden Stellen ist, dass die Impfstoffe ein hervorragendes Sicherheitsprofil und eine geringe Nebenwirkungsrate aufweisen. Es wurde festgestellt, dass die Methodik und die Auswertungen zur Sicherheitsanalyse anerkannt und angemessen waren [54, 82].

In den bisher durchgeführten Studien brachen nur sehr wenige Probandinnen (0,2 %) die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese Abbrüche gab es in beiden Studienarmen und die Anzahl war vergleichbar zwischen Verum und Plazebo. Schwerwiegende Nebenreaktionen, die definitiv durch die Impfstoffe ausgelöst wurden, sind nicht beobachtet worden. Es traten impftypische akute lokale und systemische Reaktionen auf, die als mild bis mittelschwer bezeichnet wurden und nur vorübergehend (< 3 Tage) anhielten.

Lokale Nebenwirkungen

Lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle waren Schmerz, Rötung und Schwellung und sehr häufig, das heißt bei über 10 % der Probandinnen, zu beobachten. Juckreiz und Blutung waren häufig und bei 1 bis 10 % zu beobachten. Lokale Nebenreaktionen wurden bei Impfstoffempfängerinnen häufiger und mit höherem Schweregrad als bei Plazeboempfängerinnen registriert. Dies wird durch eine spezifische Reaktion gegen das Antigen erklärt. Eine Antigen-spezifische Reaktion kann bei Folgeimpfungen zur Komplettierung des Impfzyklus und bei Auffrischungsimpfungen stärker ausfallen als bei einer Erstimmunisierung.

Systemische Nebenwirkungen

Systemische Nebenreaktionen waren Fieber, Kopfschmerz und Übelkeit. Eine Körpertemperatur über 37,8 °C war bei etwa 10 % und über 38,9 °C bei etwa 1 % der Probandinnen messbar. Die Nebenwirkungsraten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Verum- und Plazeboempfängern.

In einer Brückenstudie zum Nachweis vergleichbarer Immunogenität und Reaktivität des tetravalenten Impfstoffs wurden auch die Nebenwirkungen bei Kindern/Jugendlichen mit denen bei jungen Frauen verglichen [56]. Bei Kindern (10 bis 15 Jahre) sind die systemischen Nebenwirkungen als signifikant häufiger und etwas schwerer als bei den jungen erwachsenen Frauen (16 bis 23 Jahre) beschrieben. Dies entspricht einer natürlichen höheren Reaktivität und beschränkte sich auf Fieber (> 37,8 °C, < 39,9 °C). Interessanterweise sind die induzierten Antikörpertiter bei den 10- bis 15-jährigen Mädchen bzw. Jungen 1,7- und 2,7fach höher als bei den jungen Frauen. In dieser Studie wurden 11 Teilnehmerinnen schwanger und von acht Schwangerschaften ist der Ausgang bekannt (6 normale Verläufe, 1 Spontanabort und ein elektiver Abbruch).

Die Nebenwirkungen bei älteren Frauen werden als weniger problematisch wahrgenommen [83]. Generell sind die Nebenwirkungen als klinisch nicht relevant einzuschätzen.

Die Daten dieser Brückenstudien sprechen für eine vergleichbare Sicherheit und Immunogenität bei Impfung im Altersspektrum von 10 bis 55 Jahren. Daher ist eine Impfung im empfohlenen Altersspektrum von 12 bis 17 Jahren empfohlen. Dafür spricht das geringe Risiko einer bereits erfolgten HPV-Infektion, höhere Immunogenität und vergleichbare Verträglichkeit sowie die Erreichbarkeit der Zielgruppe. Für eine Impfung im Alter über 17 Jahre gibt es keine Kontraindikation. Der individuelle Nutzen muss aber im Einzelfall besprochen werden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Einzelne Fälle (< 0,1/1 000) von möglicherweise impfbezogenen schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden registriert, wozu Fälle von Bronchospasmus, Gastroenteritis, Kopfschmerz mit Bluthochdruck sowie vaginale Blutung gehörten. Aufgrund der geringen Anzahl kann keine Aussage zur Häufung nach Impfung gemacht werden. Erst große Phase-IV-Anwendungsstudien werden einen Zusammenhang solcher Ereignisse mit der Impfung belegen oder ausschließen können. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf, die in Zusammenhang mit der Impfung zu bringen waren.

Bisher reicht die Beobachtungszeit nach Impfung über maximal fünf Jahre. In diesem Zeitraum wurde in den verschiedenen Phase-II- und -III-Studien keine Zunahme der Häufigkeit neu auftretender Autoimmunerkrankungen in den Studienarmen beobachtet. Zwischen den Studienarmen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Das zahlenmäßig etwas höhere Auftreten von möglichen Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise Arthritis in der Impfstoffgruppe, ist innerhalb der Schwankungsbreite der natürlichen Fallzahlen.

Dem internetbasierten US-amerikanischen Meldesystem VAERS („Vaccine adverse event reporting system“) wurden zwischen Juni 2006 und Oktober 2007 fast 3 500 potenzielle Nebenwirkungen nach Gardasil® gemeldet, davon wurden 347 als ernst eingestuft. Es traten zeitlich assoziiert mit der Gardasil®-Impfung drei Todesfälle auf. Es war jedoch kein Kausalzusammenhang mit der Impfung festzustellen, vielmehr fanden sich andere Ursachen (2-mal Thromboembolien unter oralen Kontrazeptiva und 1-mal Myokarditis). Die bisherigen Analysen durch die „Centers for Disease Control“ (CDC) und der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA ergaben keine Häufung von bestimmten Erkrankungen oder Komplikationen, sodass der HPV-Impfstoff weiterhin als sehr sicher und verträglich eingestuft wird.

Seit der Einführung der HPV-Impfung in Europa wurden zwei Todesfälle bekannt, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gardasil®-Impfung in Deutschland und in Österreich auftraten. Bei dem einen Fall in Deutschland handelte es sich um eine 18-jährige Frau, die einen Tag nach der zweiten Gabe von Gardasil® leblos aufgefunden wurde. In der Obduktion ergab sich keine eindeutige To-

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

desursache. Beim zweiten Fall einer 19-jährigen Frau in Österreich lag die Verabreichung der ersten Dosis Gardasil® drei Wochen zurück. Auch bei diesem Fall ergab die Obduktion – bis auf eine Bronchitis – keinen auffälligen Befund. Sowohl die deutschen Behörden (Paul-Ehrlich-Institut), der österreichische Impfausschuss der Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde wie auch die europäische Zulassungsbehörde EMEA sahen keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung der HPV-Impfung und dem Tod der beiden jungen Frauen. Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamts tritt jährlich ein ungeklärter Todesfall pro 100 000 bei 15- bis 20-jährigen Frauen auf. In Deutschland waren dies im Jahr 2006 22 Fälle auf 2,3 Mio. Mädchen, also ein ungeklärter Todesfall ungefähr alle zwei Wochen. Berücksichtigt man, dass in 2007 bis zu 40 % dieser Mädchen mit Gardasil® geimpft wurden, so kann ein zufälliges Zusammentreffen unabhängiger Ereignisse vermutet werden.

Auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz gibt es bisher keine Hinweise, die ein erhöhtes gesundheitliches Risiko der HPV-Impfung derzeit erkennen lassen. Diese Erkenntnis basiert auf dem Verkauf von rund 2,2 Mio. Impfdosen in Deutschland und Österreich und deckt sich mit dem bisherigen Informationsstand aus den USA und anderer Länder, die die Impfung bisher implementiert haben.

Die Impfstoffe erwiesen sich als so effektiv, dass das für die Überwachung der Studien zuständige unabhängige Expertengremium (Data Safety and Monitoring Board) frühzeitig aus ethischen Gründen dringend empfahl, den mit Plazebo geimpften Studienteilnehmerinnen ebenfalls die Impfung anzubieten. Basierend auf diesen sehr positiven Resultaten haben bis jetzt weltweit mehr als 80 Länder, unter anderen die Länder der Europäischen Union und die USA, die Impfstoffe Gardasil® und zum Teil auch Cervarix® zugelassen.

In der Diskussion um Impfungen steht auch immer wieder die Sorge um Autoimmunerkrankungen, wie multiple Sklerose (MS), Guillain-Barre-Syndrom und andere. Auch bei der HPV-Impfung wurden Einzelfälle von Polyneuropathie und unklaren strabologischen Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang von Medien berichtet. In den Phase-III-Studien beider Impfstoffe ergaben sich keine erhöhten Inzidenzen im Vergleich zum Plazebo. Auch bei der Hepatitis-B-Impfung wurden nach initialen Berichten mehrere epidemiologische Studien veröffentlicht, die keinen Zusammenhang zwischen MS und der Impfung herstellen konnten. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse wies eher auf einen potenziell schützenden Effekt vor einer MS durch die Tetanus-Impfung hin mit einem mittleren Odds-Ratio von 0,67 (95% CI 0,55–0,81) [84], das heißt ein signifikant um ein Drittel reduziertes Risiko.

Die Überwachung und auch Erfassung von potenziellen Nebenwirkungen ist wichtig. Das HPV-Management-Forum empfiehlt aber in vollem Einklang mit der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut wie auch den amerikanischen Centers for Disease Control zum gegenwärtigen Zeitpunkt die uneingeschränkte Durchführung der HPV-Impfung. Vor Panikmache wird ausdrücklich gewarnt. Aufgrund der bereits erreichten Impfraten ist statistisch mit ungeklärten Todesfällen und auch Autoimmunerkrankungen im zeitlichen, aber nicht ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung zu rechnen. Bereits begonnene Impfserien sollten entsprechend den Fachinformationen der Impfstoffe unbedingt beendet werden und der Einsatz der HPV-Impfung sollte wie bisher ein relevanter Bestandteil der Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs bleiben.

Impfung bei bestehender HPV-Infektion oder Dysplasien

In den bisher durchgeführten Studien wurden keine Hinweise auf einen negativen Effekt der Impfung auf die Entwicklung und den Verlauf von HPV-Infektionen und Dysplasien beschrieben. Allerdings zeigte die Impfung bereits Infizierter bzw. von Frauen mit Dysplasien keinerlei Wirksamkeit.

Impfung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die HPV-Impfung wird vor allem bei jungen Frauen angewendet, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft haben. Obwohl es keine theoretischen Bedenken oder experimentellen Daten zu einer Gefährdung von Mutter und Kind prä- und postnatal gibt, wurden die Ergebnisse von Schwangerschaften, die spontan in den Studien auftraten, analysiert. Es wurden keine Hinweise auf eine mangelnde Sicherheit bei der Impfstoffanwendung an schwangeren Frauen gefunden. Die Rate der Schwangerschaften mit einer kongenitalen Anomalie betrug 3 bis 4 % und war damit niedrig und im Rahmen der Häufigkeit wie in Überwachungsregistern angegeben. Die Zahl der Spontanaborte, Frühgeburtlichkeit und Kaiserschnitte war vergleichbar in den beiden Studienarmen. Die bisherigen Studien waren aber nicht ausgerichtet auf die Untersuchung der Impfung bei Schwangeren. Daher wird bis zum Beweis einer Unbedenklichkeit in Phase-IV-Studien die Impfung während der Schwangerschaft in Deutschland nicht empfohlen. Eine Impfung während der Stillzeit führte weder bei der Mutter noch beim Kind zu schwerwiegenden impfinduzierten Nebenwirkungen. Während der Stillzeit kann die HPV-Impfung verabreicht werden.

Überdosierungen und nicht eingehaltene Impfabstände

Weder Personen, die eine geringere Dosis, noch jene, die eine höhere Dosis erhielten, zeigten ein deutlich verändertes Nebenwirkungsprofil [60]. Eine Abweichung von dem Impfschema mit einer Verlängerung der Impfabstände zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf das Nebenwirkungsspektrum.

Es ist wichtig, im Rahmen der Anwendung der Impfung auf Nebenwirkungen zu achten und sie den Herstellern und/oder zentralen Einrichtungen (z. B. STIKO, AkdÄ) zu melden, damit auch seltene Ereignisse registriert werden.

7 Patientenfragen

1. Was ist/sind die Zielgruppe/n der HPV-Impfung?

Die bisher durchgeführten und veröffentlichten klinischen Studien zur Effektivität des Impfstoffs, also zur Verhinderung von HPV-Infektionen und Erkrankungen, wurden an Frauen zwischen 15 und 25 Jahren durchgeführt. Darüber hinaus laufen Studien mit gesunden 9- bis 15-jäh-

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

rigen Jugendlichen, Jungen und Männern sowie Frauen bis 55 Jahre.

Zurzeit kann die Impfung zur Prophylaxe einer CIN, VIN/VAIN sowie von Genitalwarzen für Mädchen/Frauen zwischen 9 und 17 Jahren empfohlen werden. Sie sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (d. h. mit 3 Dosen) abgeschlossen sein.

Für einen frühen Beginn sprechen:

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

Mit steigendem Alter bzw. der Anzahl und dem Sexualverhalten der Partner erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion, damit verringert sich der erwartete Nutzen der Impfung.

Daher sollte bei Mädchen/Frauen über 17 Jahre in einem individuellen Gespräch die Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung diskutiert werden und auf dieser Basis eine Entscheidungsfindung erfolgen. Eine eindeutige und allgemeine Empfehlung kann für diese Gruppe nicht gegeben werden.

2. Sollen Männer geimpft werden?

Die Impfung ist bei Männern immunogen und sicher, ob sie schützt, ist aber noch nicht gezeigt. Hierzu braucht es weitere Studien. Daher kann für Jungen/Männer die Impfung zurzeit nicht empfohlen werden.

3. Gibt es Empfehlungen für Frauen außerhalb der STIKO-Empfehlung?

Die Empfehlungen dieser Leitlinie liegen teilweise außerhalb der STIKO-Empfehlung, die eine Vakzinierung aller Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren empfiehlt. Dies betrifft vor allem das Alter, ab dem die Vakzinierung begonnen werden kann; die Empfehlung ist eine Impfung ab einem Alter von neun Jahren. Die Leitlinie verweist auch auf einen möglichen Nutzen der Impfung älterer Mädchen, basierend auf einer individuellen Nutzen-Kosten-Risiko-Abwägung (näheres siehe Frage eins sowie Kapitel 5.2 der Leitlinie). Darüber hinaus nimmt die Leitlinie zu einem größeren Spektrum an Erkrankungen Stellung. Dies betrifft vor allem die VIN und VAIN sowie die Genitalwarzen (siehe Kapitel 5.3 und 5.4. der Leitlinie).

4. Wird vom HPV-Management-Forum eine HPV-Impfung für Frauen empfohlen:

- mit bestehender Infektion?
- mit bereits diagnostiziertem Gebärmutterhalskrebs?
- vor Organtransplantation und mit positivem HPV-Nachweis?
- nach überstandener HPV-Infektion?
- nach Therapie einer höhergradigen Dysplasie (CIN) zum Schutz vor Reinfektion?

Der Impfstoff wirkt ausschließlich vorbeugend, das heißt, er verhindert die erste Infektion mit humanen Papillomviren und schützt dadurch vor der Entstehung von Krebszellen. Die HPV-Impfung hat bei bestehender Infektion nachgewiesenermaßen keinen therapeutischen Effekt. Hinsichtlich der Prävention einer Reinfektion liegen keine Daten vor. Hier sollten geeignete Studien zur Validität, Praktikabilität und Kosteneffizienz beispielsweise bei Frauen, die frisch operiert und bei denen eine Krebsvorstufe vollständig im Gesunden exzidiert wurde, durchgeführt werden. Da die HPV-Impfung eine Infektion mit einem anderen im Impfstoff enthaltenen Virustyp vermeiden kann, ist gleichwohl eine individuelle Risikobeurteilung gemäß Kapitel 5.2 der Leitlinie zu empfehlen. Therapeutische Impfstoffe sind in Entwicklung, aber es wurde kein eindeutiger Effekt gezeigt. Hier sind die Ergebnisse hinsichtlich der Entwicklung neuerer Impfstoffe abzuwarten.

5. Können HIV-positive Patientinnen mit multiplen Läsionen geimpft werden?

Der Impfstoff wirkt ausschließlich vorbeugend, das heißt, er verhindert die erste Infektion mit HPV und schützt dadurch vor der Entstehung von Krebszellen. Zur Behandlung bereits bestehender CIN oder ICC ist eine Impfung nutzlos. AIN und Analkarzinom sind ein besonderes klinisches Problem bei HIV-infizierten Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten. Angesichts der Häufigkeit von AIN-2/3 bei diesen Patienten sollte die Wirksamkeit der prophylaktischen HPV-Vakzine in geeigneten klinischen Studien untersucht werden.

© WVG

6. Sollen Beschäftigte im OP-Bereich geimpft werden, da sie beim Lasern oder Elektrokoagulieren von HPV-haltigen Geweben über die entstehenden Rauchgase aerogen gefährdet sein könnten?

Ein allgemeines Impfangebot ist beim gegenwärtigen Wissensstand für Laserchirurginnen und Laserchirurgen oder OP-Krankenschwestern derzeit nicht begründet, da ein allgemein erhöhtes Risiko für eine HPV-Infektion bei Laserbehandlung von Papillomvirus-induzierten Tumoren durch HPV im Laserrauch nicht belegt ist [85]. Experimente von Sawchuk et al. (1989) [86] zeigten, dass eine chirurgische Maske praktisch sämtliches Virus aus dem Dampf entfernt. Das Tragen solcher Masken wird heute für Patient, Therapeut und Hilfspersonal allgemein empfohlen [87]. Unter Einhaltung dieser Prophylaxemaßnahme ist die Gefährdung medizinischen Personals in Übereinstimmung mit der Literaturlage als sehr gering einzuschätzen. Des Weiteren ist eine Effizienz der HPV-Vakzine zur Prophylaxe von Larynxpapillomen in Folge iatrogener Infektionen nicht belegt, und solche Daten sind bei der geschilderten Risikolage auch nicht zu erwarten.

7. Soll vor der Impfung auf HPV getestet werden?

Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung ist gegenwärtig aufgrund des Fehlens geeigneter Testsysteme und mangelnder praktischer Konsequenzen nicht indiziert.

Näheres siehe Kapitel 2.4.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

8 Glossar

According-to-Protocol (ATP)	Analyse, in die nur Frauen eingeschlossen wurden, die eine vollständige Vakzinierung (3 Dosen) innerhalb von 12 Monaten erhalten haben, die seronegativ und HPV-DNA-negativ (PCR) in Bezug auf die Impfstofftypen zu Beginn und bis einen Monat nach der letzten Vakzinierung waren, und die keine größere Protokollabweichung aufwiesen.
Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)	Neubildung von Körpergeweben an der Cervix uteri im Sinn des dysregulierten, enthemmten, autonomen Wachstums
Intention-to-treat (ITT)	Analyse, in die Frauen eingeschlossen wurden, bei denen eine HPV-assoziierte (auch impfstoffassoziierte) anogenitale Infektion und/oder Erkrankung vor Vakzinierung nachgewiesen wurde. Des Weiteren Einschluss von Frauen, die zu Studienbeginn HPV-DNA-negativ sowie seronegativ – bezogen auf die impfstoffassoziierten Typen – waren, bei denen es aber zu Protokollabweichung und/oder auffälligen zytologischen Befunden in der zervikalen Untersuchung am ersten Tag kam.
Kreuzprotektion	Die schützende Wirkung (Protektion) gegen einen bestimmten Erreger nach Impfung kann zu einem Schutz vor der Infektion mit einem anderen, meist nahe verwandten Erreger führen, der nicht im Impfstoff enthalten ist. Dieser Schutz kann vollständig oder zumindest teilweise gegeben sein. Damit wird die Effektivität der Impfung erhöht.
Kreuzneutralisation	Die prophylaktische Schutzwirkung einer Impfung beruht auf der Inaktivierung der infizierenden Erreger, was auch als Neutralisation bezeichnet wird. Wenn die induzierten Abwehrmechanismen (z. B. Antikörper, Lymphozyten) mit weiteren, meist nahe verwandten Erregern interagieren, die nicht selbst im Impfstoff enthalten waren, ist eine Kreuzreaktion gegeben. Führt diese Kreuzreaktion auch zu einer Inaktivierung der verwandten Erreger, die nicht im Impfstoff enthalten waren, werden diese kreuzneutralisiert.
Nominaler Gruppenprozess	Gruppenentscheidungsprozess im Rahmen einer Konsensusfindung. Ein von der Expertengruppe erarbeiteter Vorschlag wird von der Gesamtgruppe strukturiert diskutiert und verabschiedet. Der Leiter des Gruppenprozesses darf nur steuern, aber nicht aktiv an der Diskussion teilnehmen.
Pap-Abstrich	Zytologischer Abstrich vom Gebärmutterhals im Rahmen der sekundären Prävention (siehe Primärprävention) des Gebärmutterhalskrebses.
Primärprävention	Der Begriff primäre Prävention wird im Entwurf des Präventionsgesetzes definiert und bezeichnet die Vorbeugung des erstmaligen Auftretens einer Erkrankung. Dies kann in optimaler Form durch eine Impfung wie z. B. die HPV-Impfung erreicht werden. Man unterscheidet die primäre Prävention von der sekundären Prävention, mit der die Früherkennung von symptomlosen Krankheitsvor- (z. B. CIN) und -frühstadien (z. B. frühinvasives Zervixkarzinom) bezeichnet wird und damit die Diagnose in einem Stadium mit guter Heilbarkeit ermöglicht wird. Unter der tertiären Prävention versteht man die Verhütung der Verschlimmerung von Erkrankungen und Behinderungen sowie die Vorbeugung von Folgeerkrankungen. Primäre Prävention soll den Menschen helfen, gesund alt zu werden. Zudem erhoffen sich die Träger der Sozialversicherung (u. a. gesetzliche Krankenversicherung, gesetzliche Rentenversicherung und soziale Pflegeversicherung) von konsequent betriebener primärer Prävention eine Reduzierung der Krankheitsbehandlungs- und Pflegekosten.
Sekundärprävention/ Tertiärprävention	Siehe Primärprävention
Unrestricted susceptible population (USP)	Frauen, die zu Studienbeginn HPV-DNA-negativ sowie seronegativ – bezogen auf die impfstoffassoziierten Typen – waren. Einschluss in die Analyse trotz Protokollabweichung und/oder auffälliger zytologischer Befunde der zervikalen Untersuchung am ersten Tag.
Vorsorgeprogramm	Unter Vorsorgeprogramm versteht man die von der gesetzlichen Krankenversicherung vorgesehenen Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten. Es werden Vorsorgeprogramme für Neugeborene und Kinder, Jugendliche, Frauen und Männer unterschieden. Dieser Begriff ist jedoch sachlich nicht ganz korrekt. Maßnahmen zur Vorbeugung von Krankheiten werden als Prophylaxe oder Prävention bezeichnet. Vielen Krebserkrankungen kann nicht oder nur unzureichend vorgebeugt werden. Daher ist der Begriff Früherkennung besser. Früherkennung ist Sekundärprävention. Ein „Vorsorgen“ oder „Vorbeugen“ durch regelmäßige Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen im Sinn von „verhindern, nicht zu erkranken“, kann damit nicht erreicht werden. Das Ziel ist es, den Krebs (z. B. Brustkrebs) in einem frühen Stadium zu erkennen, um mit weniger belastenden Maßnahmen eine Behandlung durchzuführen und die Überlebenschancen so hoch wie möglich zu gestalten.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

9 Verantwortlichkeiten

Titel des Projekts	Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien	
Studiendesign	Evidenz-basierte (S3) Leitlinie	
Projektleiter	Prof. Dr. med. Gerd Gross Klinik und Poliklinik für Dermatologieund Venerologie Universitätsklinikum Rostock Augustenstraße 80 18055 Rostock Tel.: 0049 (0) 381 494 9701 Fax: 0049 (0) 381 494 9702 E-Mail: gerd.gross@med.uni-rostock.de http://www-duk.med.uni-rostock.de/	Stellvertretender Leiter: Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry Klinikum Wolfsburg Abteilung Gynäkologische Onkologie Sauerbruchstr. 7 38440 Wolfsburg Tel.: 05361 / 80 – 1270 Fax: 05361 / 80 – 1613 E-Mail: K.U.Petry@Klinikum.Wolfsburg.de
Methodische Koordination	Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc.M. Delano Pathirana Division of Evidence-Based Medicine (dEBM) Klinik für Dermatologie und Venerologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte Charitéplatz 1 10117 Berlin Tel.: 0049 (0)30 - 450518 – 283 Fax: 0049 (0)30 - 450518 – 927 E-Mail: berthold.rzany@charite.de http://www.debm.de und http://www.derma.charite.de	
Moderation der Konsensustreffen/Monitoring des Leitlinienprozesses	Priv.-Doz. Dr. med. Ina Kopp Phillips-Universität Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg Tel.: 06421 – 2862249 Fax: 06421 – 2868926 E-Mail: kopp@mailer.uni-marburg.de	
Leitlinienarbeitsgruppe (HPV-Management-Forum, Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.)	Mitglieder des HPV-Management-Forums Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) FS Infektion und Krebs Universität Heidelberg Im Neuenheimer Feld 242 69120 Heidelberg Prof. Dr. med. Peter Hillemanns (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche Krebsgesellschaft) Medizinische Hochschule Hannover (MHH) Frauenklinik Carl-Neuberg-Straße 13625 Hannover Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.) Gynäkologische Tumorimmunologie Klinik und Poliklinik für Gynäkologie Charité Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Herbert Pfister (Gesellschaft für Virologie e.V.) Institut für Virologie der Universität zu Köln Fürst-Pückler-Str. 56 50935 Köln	Prof. Dr. med. Gerd Gross (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STD-Gesellschaft e.V., Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Universität Rostock Augustenstraße 80-84 18055 Rostock Priv.-Doz. Dr. med. Hans Ikenberg (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche Krebsgesellschaft, Internationale Papillomavirus-Gesellschaft) MVZ für Zytologie und Molekularbiologie (CytoMol) Berner Str. 76 60437 Frankfurt/M. Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche STD-Gesellschaft e.V.) Klinikum Wolfsburg Abteilung Gynäkologische Onkologie Sauerbruchstr. 7 38440 Wolfsburg Priv.-Doz. Dr. med. Peter Schneede (Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Deutsche STD-Gesellschaft e.V.) Klinikum Memmingen, Urologische Klinik Bismarckstr. 23 87700 Memmingen

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Leitlinienarbeitsgruppe (HPV-Management-Forum, Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.) (Fortsetzung)	Prof. Dr. med. Achim Schneider (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.) Klinik und Poliklinik für Gynäkologie Charité Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin	Prof. Dr. med. Sigrun Smola (Gesellschaft für Virologie e.V.) Institut für Virologie der Universität zu Köln Fürst-Pückler-Str. 56 50935 Köln
Weitere Experten der Leitliniengruppe	Prof. Dr. Nikolaus Becker (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie) Deutsches Krebsforschungszentrum Universität Heidelberg Im Neuenheimer Feld 280 69120 Heidelberg	Prof. Dr. N. H. Brockmeyer (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Kompetenznetz HIV/AIDS, Deutsche dermatologische Gesellschaft e.V., Deutsche STD-Gesellschaft e.V.) Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität Gudrunstr. 56 44791 Bochum
	Dr. Herbert Grundhewer (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte) Gemeinschaftspraxis Dr. Herbert Grundhewer & Dr. Annette Fahrenkamp-Weber Ärzte für Kinder- und Jugendheilkunde Brunsbütteler Damm 265 13591 Berlin	Priv.-Doz. Dr. Jens P. Klußmann (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e. V.) Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Klinikum der Universität zu Köln Kerpenerstr. 62 50924 Köln
	Prof. Dr. med. Peter Wutzler (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V.) Universitätsklinikum Jena (Friedrich-Schiller-Universität) Institut für Virologie und Antivirale Therapie Beutenberg Campus Hans-Knöll-Str. 2 07745 Jena	Frau Nadja Winter-Koch (Patientenvertreterin) Haselnussweg 3 86399 Bobingen
Externe Begutachtung	Prof. Dr. Sepp Leodolter (Universitäts-Frauenklinik AKH Wien)	Prof. Dr. Siegfried Heinzl (Frauenklinik Kantonsspital Bruderholz)
	Prof. Dr. Magnus von Knebel Doeberitz (Pathologisches Institut der Univ. Heidelberg)	Prof. Dr. med. T. Schäfer (Institut für Sozialmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck)
Sponsor	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Schriftführer Dr. Kresken Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH Campus Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg Von-Liebig-Straße 20 53359 Rheinbach Tel.: 02226 / 908 912 Fax: 02226 / 908 918 Mobil: 0177 / 807 487 3 E-Mail: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de www.antiinfectives-intelligence.de	

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in andere Sprachen behält sich die Leitliniengruppe auf unbefristete Zeit vor. Auch Auszüge dieses Werks dürfen nicht ohne schriftliche Einwilligung der Leitliniengruppe bzw. der PEG in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

10 Literatur

1. Jahn I, Eberle A, Niehues C, Birn A, et al. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gebärmuttererkrankungen. Heft 37. Robert Koch-Institut, 2007.
2. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol 2005;6:204.
3. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005;32(Suppl 1):S16–24.
4. Bosch F, de Sanjosé S, Castellsagué X, Moreno V, et al. Epidemiology of human papillomavirus infections and associations with cervical cancer: New opportunities for prevention. In: Campo M (ed.). Papillomavirus research: From natural history to vaccines and beyond. Wymondham: Caister Academic Press, 2006:19–39.
5. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. Sex Transm Dis 2006;33:502–8.
6. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. Lancet Infect Dis 2006;6:21–31.
7. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, Christensen ND, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. J Infect Dis 1996;174:927–36.
8. Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, Duzenli N, et al. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. J Med Virol 2007;79:616–25.
9. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. Br J Cancer 2003;88:1570–7.
10. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. Int J Cancer 2000;89:529–34.
11. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine 2006;24(Suppl 1):S1–15.
12. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338:423–8.
13. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. Lancet 2001;358:1782–3.
14. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J Clin Virol 2005;32(Suppl 1): S7–15.
15. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. Microbiol Mol Biol Rev 2004;68:362—72.
16. Durst M, Glitz D, Schneider A, zur Hausen H. Human papillomavirus type 16 (HPV 16) gene expression and DNA replication in cervical neoplasia: analysis by in situ hybridization. Virology 1992;189:132–40.
17. Demeter LM, Stoler MH, Broker TR, Chow LT. Induction of proliferating cell nuclear antigen in differentiated keratinocytes of human papillomavirus infected lesions. Hum Pathol 1994;25:343–8.
18. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Res 2002;89:213–28.
19. Bohmer G, van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CL, et al. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. Am J Obstet Gynecol 2003;189:118–20.
20. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. J Pathol 2003;201:1–6.
21. FUTURE II STUDY GROUP. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356:1915–27.
22. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518–27.
23. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12–9.
24. Statistisches Bundesamt. Gesundheitswesen, Todesursachen in Deutschland 2004. Fachserie 12/Reihe 4. Statistisches Bundesamt, 2005.
25. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1968;10:748–84.
26. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. Obstet Gynecol 2006;108:1361–8.
27. Petry KU, Bohmer G, Iftner T, Davies P, et al. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2002;186:28–34.
28. Creasman WT. Vaginal cancers. Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17:71–6.
29. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, et al. The detection of human papillomavirus desoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. J Urol 1995;154:1024–9.
30. Dillner J, Meijer CJ, von Krogh G, Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000;205:194–200.
31. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. Am J Pathol 2001;159:1211–8.
32. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sorensen P, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. Cancer Res 1999;59:753–7.
33. Fox PA. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. Curr Opin Infect Dis 2006;19:62–6.
34. Gross G, Barrasso R. Human papillomavirus infection. A clinical atlas. Wiesbaden, Berlin: Ullstein-Mosby, 1997.
35. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. Med Microbiol Immunol 2004;193:35–44.
36. Gross G, Ikenberg H, Gissmann L, Hagedorn M. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology, clinical picture, and virus type. Proposal of a new nomenclature. J Invest Dermatol 1985;85:147–52.
37. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. J Clin Virol 2005;32(Suppl 1):S82–90.
38. Gross G, Ikenberg H, Petry KU, Pfister H, et al. [Condyloma acuminata and other HPV-associated diseases of the genitals, anus and urethra]. Hautarzt 2007;58:179–86.
39. Krogh von G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, et al. European Course on HPV Associated Pathology (ECHPV), European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. Int J STD AIDS 2001;12(Suppl 3):40–7.
40. Lowy DR, Howley PM. Papillomavirus replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds.). Fields Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2231–64.
41. Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. Clin Infect Dis 2000;31:107–9.
42. Wiatrak BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2003;11:433–41.
43. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:467–75.
44. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the international agency for research on cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst 2003;95:1772–83.
45. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2007;356:1944–56.
46. Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2001;344:1125–31.
47. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:449–55.
48. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stutzer H, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. Int J Cancer 2007;120:1731–8.
49. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. J Clin Oncol 2006;24:2606–11.
50. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. Int J Cancer 2007;121:2465–72.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

51. Becker N. Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 2003;129:691–702.
52. Hakama M, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: IARC Scientific Publications, 1986:76.
53. IARC. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Handbooks of Cancer Prevention, 2005:10.
54. European Medicines Agency. Gardasil, European Public Assessment Report. EPARs for authorised medicinal products for human use 2006. Revision 4, published 07/09/07 online im Internet: URL:http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm
55. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005;6:271–8.
56. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics 2006;118:2135–45.
57. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine 2006;24:5937–49.
58. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, et al. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. J Virol 1995;69:3959–63.
59. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1757–65.
60. Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. Vaccine 2004;22:2943–52.
61. Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. Epidemiol Bull 2007:12.
62. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007;356:1928–43.
63. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645–51.
64. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006;107:18–27.
65. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2007;369:2161–70.
66. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. 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 2006;95:1459–66.
67. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247–55.
68. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007;369:1693–702.
69. Giroglou T, Sapp M, Lane C, Fligge C, et al. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. Vaccine 2001;19:1783–93.
70. Smith JF, Brownlow M, Brown M, Kowalski R, et al. Antibodies from women immunized with Gardasil® cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. Hum Vaccin 2007;3:109–16.
71. MSD Sanofi Pasteur. Fachinformation Gardasil. August 2007 online im Internet: URL: http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep
72. GlaxoSmithKline. Fachinformation Cervarix. September 2007 online im Internet: URL: http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep
73. Petry KU, Hillemanns P, Gieseking F, Littlewood KJ, et al. Direkte und indirekte Kostenbewertungen HPV-assoziierter Erkrankungen (Genitalwarzen und zervikale Läsionen) in Deutschland. 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Basel, 2007:Poster P68.
74. Hillemanns P, Petry KU, McAllister R, Büsch K, et al. Vortrag zur HPV (6, 11, 16 & 18)-Impfung als Primärprävention bei HPV-bedingten Erkrankungen – eine Kosteneffektivitätsanalyse in Deutschland. (Informationsquelle: Sanofi MSD, 2007).
75. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006;118:3030–44.
76. Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, Hunt WC, et al. Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. J Virol 2002;76:7832–42.
77. Gross G. [Impact of prophylactic HPV vaccines on dermatology and venereology]. Hautarzt 2007;58:507–14.
78. Gieseking F. Incidence, prevalence and costs of treating genital warts in the pre-HPV vaccine era in Germany. Value Health 2005;8:64–5.
79. Kreuter A., Brockmeyer NH, Hochdorfer B, Weissenborn SJ, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. J Am Acad Dermatol 2005;52:603–8.
80. Roka S, Rasoul-Rockenschaub S, Roka J, Kirnbauer R, et al. Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. Transpl Int 2004;17:366–9.
81. Busnach G, Piselli P, Arbustini E, Baccarani U, et al. Immunosuppression and cancer: A comparison of risks in recipients of organ transplants and in HIV-positive individuals. Transplant Proc 2006;38:3533–5.
82. European Medicines Agency. Cervarix, European Public Assessment Report, EPARs for authorised medicinal products for human use 2007. Published 03/10/2007 online im Internet: URL: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm
83. Schwarz TF, Dubin GO. An AS 04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well tolerated in women 15–55 years old. ACSO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2006;24(Suppl 18):56.
84. Hernan MA, Alonso A, Hernandez-Diaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology 2006;67:212–5.
85. Gloster HM Jr., Roenigk RK. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. J Am Acad Dermatol 1995;32:436–41.
86. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, Dzubow LM. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. J Am Acad Dermatol 1989;21:41–9.
87. Barrett WL, Garber SM. Surgical smoke: a review of the literature. Is this just a lot of hot air? Surg Endosc 2003;17:979–87.

© WVG

Anlagen

Anlage 1: Einschlusskriterien der Leitlinie (LBF)
Anlage 2: Literaturtabellen
Anlage 3: STIKO-Empfehlung
Anlage 4: EMEA-EPAR Gardasil®/Cervarix®

Erläuterungen zu den Abkürzungen in den Literaturtabellen

AIS: Adenocarcinoma in situ
ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance
ATP: According-to-Protocol
CIN: Cervical intraepithelial neoplasia
GMT: Geometric mean titer, mittlerer geometrischer Titer
HPV-DNA: Humane Papillomvirus-DNA
ITT: Intention-to-treat
L1 VLP: Late protein 1 der Virus-Like Particles
LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesions
M: Monate
MPLA: Monophosphoryl-Lipid A
n. a.: Nicht angegeben
NNT: Number needed to treat
PP: Per-Protocol susceptible population
UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung
USP: Unrestricted susceptible population
VAIN: Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN: Vulväre intraepitheliale Neoplasie
w: Weiblich
ø: Nicht
3x: Dreifach verblindet

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anlage 1: Einschlusskriterien der Leitlinie

Literaturbeurteilungsformular (LBF)

Artikelnummer: # .....

Name des Beurteilers:.....

A Ein/Ausschluss von einem Artikel:

N.B. Dies ist ein Vorscreening. Wenn der Artikel nicht eingeschlossen wird, werden auch nicht Qualität und Ergebnisse beurteilt.
Grau markierte Felder bedeuten Ausschluss.

1. Erstautor + Jahreszahl: .....
2. Sprache: .....
3. Art der Studie: prospektive Studie? (nein → Studie fällt raus) ja ☐ nein ☐
4. Handelt es sich um eine Studie am Menschen? ja ☐ nein ☐
5. Ist ein eindeutiger Surrogatparameter oder ein klinischer Endpunkt angegeben (z.B. persistierende HPV DNA, Genitalwarzen, CIN-Läsionen)? ja ☐ nein ☐
6. Wurde bei der Studie ein HPV-Impfstoff verwendet? ja ☐ nein ☐
7. Hat die Studie einen Mindestbeobachtungszeitraum von 12 Monaten? ja ☐ nein ☐

B Qualität der Artikel / Methoden

1. Informationen zur Erstellung der Randomisierungsliste gegeben?
   ja ☐ nein ☐ unsicher ☐
2. Unkenntlichmachen/Geheimhaltung der Zuordnung
   adäquat - z.B.: durch 3. Partei oder blickdicht verschlossene Notfallumschläge ☐ A
   unklar - ungenügende Angaben ☐ B
   inadäquat - z.B.: offene Liste, abhängig vom Wochentag ☐ C
   nicht angewandt ☐ D
3. Blindung

Proband/Teilnehmer	ja ☐	nein ☐	unsicher ☐
Behandelnder Arzt	ja ☐	nein ☐	unsicher ☐
Beurteilender Arzt	ja ☐	nein ☐	unsicher ☐

4. Loss to follow-up / Intention to treat Auswertung
   Wurden alle randomisierten Teilnehmer in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden? ja ☐ nein ☐ unsicher ☐
   andere Kriterien (optional): .....
   .....
5. Fallzahlberechung angegeben? ja ☐ nein ☐
6. Waren die Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar? ja ☐ nein ☐ unsicher ☐
   Unterschiede bitte angeben: .....

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

7. Art der Studie:
Initialstudie ☐ Follow up-Studie ☐ beides ☐

8. Arme benennen:
Arm 1: .....
Arm 2: .....
Arm 3: .....
Arm 4: .....

9. Anzahl der randomisierten Patienten: ..... (gesamt)

Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4

10. Dosierung:

Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4

N.B. Bitte geben Sie hier die Zusammensetzung des Impfstoffs bzw des Placebos an.

11. Impfzeitpunkte (in Monaten):

Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4

12. Andere relevante Merkmale: .....
N.B. Bitte gebe Sie hier Merkmale an, die die Studienqualität beeinflussen können:

13. Nebenwirkungen qualitativ angegeben? ja ☐ nein ☐
Nebenwirkungen quantitativ angegeben? ja ☐ nein ☐
Nebenwirkungen bewertet, analysiert, kommentiert? ja ☐ nein ☐

C Orientierende Klassifikation der Literatur:

Dieser Artikel gehört zur Klasse:

A_1 ☐ Meta-Analysen, die wenigstens eine randomisierte Studie vom A2-Level beinhaltet, wobei die Ergebnisse unterschiedlicher Studien konsistent sind.

A_2 ☐ Randomisierte, doppelblind klinisch vergleichende Studien von guter Qualität (z. B. Fallzahlberechnung, Flussdiagramm, ITT-Analyse, ausreichender Umfang).

B ☐ Randomisierte, klinische Studien von weniger guter Qualität oder andere vergleichende Studien (nicht-randomisiert: Kohorten-, oder Fall-Kontroll-Studien).

C ☐ Nicht-vergleichende Studien

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

D Ergebnisse:

1. Welche Impfung: ☐ Gardasil (quadrivalent VLP-HPV-16/18 + 6/11)
   ☐ Cervarix (bivalent VLP-HPV 16/18)
   ☐ andere / ohne Markenname, ggf. angeben: .....

2. Anzahl der Impfung: 1x ☐ 2x ☐ 3x ☐ andere: .....

3. Geschlecht: männlich ☐ weiblich ☐ beide ☐

4. Altersdurchschnitt (ggf. mit Range): .....

5. Ergebnisse:

5.1. Surrogatparameter/ Klinische Endpunkte (Angabe ... /...):
N.B.: Falls die Definition für persistierende HPV DNA anders als „Nachweis von HPV-DNA in Proben von zwei oder mehr Studienvisits" angegeben ist, bitte entsprechend eintragen.

ITT	persistierende HPV DNA	CIN	PAP-Abstrich:	Invasives Karzinom	Condylomata acuminata	andere: .....
Arm 1						
Arm 2						
Arm 3						
Arm 4						

ATP/ PP	persistierende HPV DNA	CIN	PAP-Abstrich:	Invasives Karzinom	Condylomata acuminata	andere: .....
Arm 1						
Arm 2						
Arm 3						
Arm 4						

nicht def.	persistierende HPV DNA	CIN	PAP-Abstrich:	Invasives Karzinom	Condylomata acuminata	andere: .....
Arm 1						
Arm 2						
Arm 3						
Arm 4						

5.2. Bei Infektion Angabe zum HPV-Typ vorhanden? Ja ☐ Nein ☐

Typ →				
Arm 1				
Arm 2				
Arm 3				
Arm 4				

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

5.3. Höhe der induzierten Antikörpertiter angegeben? Ja ☐ Nein ☐
N.B. Falls zusätzlich zur absoluten Zahl die Vaccination efficacy angegeben ist, bitte eintragen.

Typ	Zeitpunkt in Monaten	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4

Einheit: .....

6. Was sind die wichtigsten Nebenwirkungen (häufigste u. schwerwiegendste, Angabe .../...)?

Arm 1	
Arm 2	
Arm 3	
Arm 4	

Auflistung bei nicht näherer Zuordnung zu einem Arm:
.....
.....
.....
.....

7. Gibt es in dieser Studie bis zum definierten Endpunkt der Studie Studienabbrecher?
ja ☐ → Anzahl: .....
nein ☐
nicht angegeben ☐

8. Sind diese Patienten vorwiegend aufgrund von Nebenwirkungen ausgeschieden?
ja ☐ → nämlich ..... (Zahl)
nein ☐
unklar ☐

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anlage 2: Literaturtabellen

Villa LL, et al. Br J Cancer 2006;95:1459–66 [66]; Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	241					
Geschlecht	Weiblich					
Alter [Jahre]	16–23					
Studiendauer [Monate]	60					
Impfstoff/Plazebo	Gardasil			Plazebo		
Dosierung	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18 225 µg Aluminium adjuvant			225 µg Aluminium adjuvant		
Impfzeitpunkte [Monate]	0–2–6					
Beurteilungszeitpunkte	Monat 54 Monat 60*					
Persistierende HPV-DNA	HPV 6/11/16/18 4/266 (ITT), 2/235 (ATP)			HPV 6/11/16/18 59/263 (ITT), 46/233 (ATP)		
CIN	HPV 6/11/16/18 CIN 1–3 0/258 (ITT), 0/235 (ATP)			HPV 6/11/16/18 CIN 1–3 7/256 (ITT), 3/233 (ATP)		
Genitalwarzen	0/265 (ITT), 0/235 (ATP)			4/261 (ITT), 3/233 (ATP)		
VIN, VAIN	n. a.			n. a.		
AIS	n. a.			n. a.		
Infektion mit anderen Subtypen	n. a.			n. a.		
PAP-Abstrich	n. a.			n. a.		
Antikörpertiter GMT [mMU/ml]	Monat 7 HPV 6: 559,7 HPV 11: 642,4 HPV 16: 3889,1 HPV 18: 755,5	Monat 36 HPV 6: 88,1 HPV 11: 78,0 HPV 16: 441,3 HPV 18: 50,5	Monat 60 HPV 6: 66,5 HPV 11: 67,6 HPV 16: 395,4 HPV 18: 43,7	Monat 7 HPV 6: 31,3 HPV 11: 342,7 HPV 16: 42,0 HPV 18: 36,4	Monat 36 HPV 6: 28,9 HPV 11: 219,2 HPV 16: 21,5 HPV 18: 24,0	Monat 60 HPV 6: 30,5 HPV 11: 150,4 HPV 16: 16,0 HPV 18: 32,7
UAW angegeben	Nein					
Dropouts [n]	8					
Dropouts vorw. wegen UAW	Nein					
Randomisierung	Ja					
Blindung	3 x					
ITT	Ja					
Population	Siehe Vorgängerstudie [Villa LL, et al. Lancet Oncol 2005]					

*Vorherige Beurteilungszeitpunkte: siehe Initialstudie

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

FUTURE II Study Group. New Engl J Med 2007;356:1915–27 [21], Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	12 167	
Geschlecht	Weiblich	
Alter [Jahre]	15–26	
Studiendauer [Monate]	36*	
Impfstoff/Plazebo	Gardasil	Plazebo
Dosierung	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18 225 µg Aluminium adjuvant	225 µg Aluminium adjuvant
Impfzeitpunkte [Monate]	0–2–6	
Beurteilungszeitpunkte	Monat 7 Monat 12 Monat 24 Monat 36 Monat 48	
Persistierende HPV-DNA	n. a.	n. a.
CIN	HPV 16/18 CIN 2 0/5 305 (ATP), 1/5 865 (USP), 41/6 087 (ITT) CIN 3 1/5 305 (ATP), 2/5 865 (USP), 57/6 087 (ITT)	HPV 16/18 CIN 2 28/5 260 (ATP), 40/5 863 (USP), 96/6 080 (ITT) CIN 3 29/5 260 (ATP), 43/5 863 (USP), 104/6 080 (ITT)
Genitalwarzen	n. a.	n. a.
VIN, VAIN	n. a.	n. a.
AIS	n. a.	n. a.
Infektion mit anderen Subtypen	n. a.	n. a.
PAP-Abstrich	n. a.	n. a.
Antikörpertiter GMT [EU/ml]	n. a.**	n. a.
UAW angegeben	Ja	
Dropouts [n]	n. a.	
Dropouts vorw. wegen UAW	n. a.	
Randomisierung	Ja	
Blindung	3 x	
ITT	Ja	
Population	ATP, USP, ITT	

*Durchschnittlicher Beobachtungszeitraum aller Probandinnen

**Serokonversion nach 24 Monaten: 96 % (HPV 6), 97 % (HPV 11), 99 % (HPV 16), 68 % (HPV 18)

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Garland S, et al. New Engl J Med 2007;356:1928–43 [62], Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	5 455	
Geschlecht	Weiblich	
Alter [Jahre]	16–24	
Studiendauer [Monate]	36*	
Impfstoff/Plazebo	Gardasil	Plazebo
Dosierung	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18 225 µg Aluminium adjuvant	225 µg Aluminium adjuvant
Impfzeitpunkte [Monate]	0–2–6	
Beurteilungszeitpunkte	Monat 0 Monat 3 Monat 7 Monat 12 Monat 18 Monat 24 Monat 30 Monat 36 Monat 48	
Persistierende HPV-DNA	n. a.	n. a.
CIN	HPV 6/11/16/18 CIN 2** 0/2 241 (PP), 0/2 667 (USP), 36/2 723 (ITT) CIN 3** 0/2 241 (PP), 0/2 667 (USP), 39/2 723 (ITT)	HPV 6/11/16/18 CIN 2 21/2 258 (PP), 28/2 684 (USP), 51/2 732 (ITT) CIN 3 17/2 258 (PP), 24/2 684 (USP), 44/2 732 (ITT)
Genitalwarzen	HPV 6/11/16/18 0/2 261 (PP), 3/2 667 (USP), 21/2 723 (ITT)	HPV 6/11/16/18 48/2 279 (PP), 67/2 684 (USP), 86/2 732 (ITT)
VIN, VAIN	HPV 6/11/16/18 VIN, VAIN 1 0/2 261 (PP), 2/2 667 (USP), 6/2 723 (ITT) VIN, VAIN 2/3 0/2 261 (PP), 1/2 667 (USP), 5/2 732 (ITT)	HPV 6/11/16/18 VIN, VAIN 1 9/2 279 (PP), 11/2 684 (USP), 16/2 732 (ITT) VIN, VAIN 2/3 9/2 279 (PP), 11/2 684 (USP), 13/2 732 (ITT)
AIS	HPV 6/11/16/18 0/2 241 (PP), 0/2 667 (USP), 1/2 723 (ITT)	HPV 6/11/16/18 6/2 258 (PP), 6/2 684 (USP), 6/2 732 (ITT)
Infektion mit anderen Subtypen	Ja	Ja
PAP-Abstrich	n. a.	n. a.
Antikörpertiter GMT [EU/ml]	n. a.	n. a.
UAW angegeben	Ja	
Dropouts [n]	n. a.	
Dropouts vorw. wegen UAW	n. a.	
Randomisierung	Ja	
Blindung	3 x	
ITT	Ja	
Population	PP, USP, ITT***	

*Durchschnittlicher Beobachtungsdauer aller Probandinnen

**CIN 1 (Vakzine): 0/2 241 (PP), 2/2 667 (USP), 45/2 723 (ITT); CIN 1 (Plazebo): 49/2 258 (PP), 68/2 684 (USP), 118/2 732 (ITT)

***PP: Per-Protocol susceptible population; USP: Unrestricted susceptible population; ITT Intention-to-treat general study population

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Harper DM, et al. Lancet 2004;364:1757–65 [59], Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	1 113			
Geschlecht	Weiblich			
Alter [Jahre]	15–25			
Studiendauer [Monate]	18*			
Impfstoff/Plazebo	Cervarix		Plazebo	
Dosierung	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 16 20 µg HPV 18 500 µg Aluminium adjuvant 50 µg MPLA		500 µg Aluminium adjuvant	
Impfzeitpunkte [Monate]	0–1–6			
Beurteilungszeitpunkt	Monat 0 Monat 6 Monat 12 danach alle 3 Monate bis Studienende			
Persistierende HPV-DNA	HPV 16/18** 4/560 (ITT), 0/366 (ATP)		HPV 16/18** 31/553 (ITT), 16/355 (ATP)	
CIN	HPV 16/18 CIN 1/2 0/560		HPV 16/18 CIN 1/2 6/553	
Genitalwarzen	n. a.		n. a.	
VIN, VAIN	n. a.		n. a.	
AIS	n. a.		n. a.	
Infektion mit anderen Subtypen	Ja		Ja	
PAP-Abstrich	HPV 16/18*** 1 ASCUS 1 LSIL		HPV 16/18*** 27 ASCUS	
Antikörpertiter GMT [EU/ml]	HPV 16 4,0 (Monat 0) 5334,5 (Monat 7) 801,4 (Monat 18)	HPV 18 3,5 (Monat 0) 3364,7 (Monat 7) 480,5 (Monat 18)	HPV 16 4,0 (Monat 0) 4,2 (Monat 7/Monat 18)	HPV 18 3,5 (Monat 0) 3,6 (Monat 7) 3,5 (Monat 18)
UAW angegeben	Ja			
Dropouts [n]	155****			
Dropouts vorw. wegen UAW	Nein			
Randomisierung	Ja			
Blindung	3 x			
ITT	Ja			
Population	HPV-16/18-naiv*****			

*27 Monate Follow-up-Verlängerungsphase

**Angabe persistierender HPV-DNA für kombiniert zervikovaginale Befunde. Werte für persistierende HPV-16/18-DNA in nur zervikalen Befunden: Vakzine 1/560 (ITT), 0/366 (ATP); Plazebo: 20/553 (ITT), 7/355 (ATP)

***Insgesamt auffällige PAP-Abstriche: Vakzine 3, Plazebo 30

****Nicht zur Visite Monat 18 erschienen

*****Zusätzlich: ≤ sechs Sexualpartner, anamnestisch ohne pathologischen PAP-Abstrich, keine aktuelle Behandlung von Genitalwarzen

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Harper DM, et al. Lancet 2006;367:1247–55 [67], Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	776			
Geschlecht	Weiblich			
Alter [Jahre]	15–25			
Studiendauer [Monate]	53*			
Impfstoff/Plazebo	Cervarix		Plazebo	
Dosierung	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 16 20 µg HPV 18 500 µg Aluminium adjuvant 50 µg MPLA		500 µg Aluminium adjuvant	
Impfzeitpunkte [Monate]	0–1–6			
Beurteilungszeitpunkt	Alle 6 Monate			
Persistierende HPV-DNA	HPV 16** 0/357 (ITT), 0/311 (ATP)	HPV 18** 0/358 (ITT), 0/311 (ATP)	HPV 16** 8/341 (ITT), 5/295 (ATP)	HPV 18** 3/344 (ITT), 2/295 (ATP)
CIN	HPV 16/18** CIN 1 + 2 0/481		HPV 16/18** CIN 1 8/470 CIN 2 5/470	
Genitalwarzen	n. a.		n. a.	
VIN, VAIN	n. a.		n. a.	
AIS	n. a.		n. a.	
Infektion mit anderen Subtypen	HPV 45 1/528 HPV 31 14/528 HPV 33 12/529 HPV 52 40/524 HPV 58 14/529***		HPV 45 17/518 HPV 31 30/516 HPV 33 13/519 HPV 52 48/515 HPV 58 16/517***	
PAP-Abstrich	HPV 16/18 ASCUS 2/505 LSIL 2/505		HPV 16/18 ASCUS 44/497 LSIL 26/497	
Antikörpertiter GMT [EU/ml]	HPV 16 + 18 ~ 800 (Monate 25–32) ~ 700 (Monate 33–38) ~ 800 (Monate 39–44) ~ 700 (Monate 45–50) ~ 800 (Monate 51–53)		HPV 16 + 18 ~ 6 (Monate 25–32) ~ 7 (Monate 33–38) ~ 7 (Monate 39–44) ~ 7 (Monate 45–50) ~ 7 (Monate 51–53)	
UAW angegeben	Ja			
Dropouts [n]	356			
Dropouts vorw. wegen UAW	Nein			
Randomisierung	Ja			
Blindung	3 x			
ITT	Ja			
Population	Entspricht Initialstudie [siehe Harper DM, et al. 2004]			

*Mittlere Nachbeobachtungszeit: 47,7 Monate
**Nur Frauen dieser Verlängerungsstudie analysiert
***Auswertung beider Studien (Initial- und Verlängerungsstudie)

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Joura EA, et al. Lancet 2007;369:1693–702 [68]*, Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	18 174	
Geschlecht	Weiblich	
Alter [Jahre]	16–26	
Studiendauer [Monate]	36**	
Impfstoff/Plazebo	Gardasil	Plazebo
Dosierung	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18 225 µg Aluminium adjuvant	225 µg Aluminium adjuvant
Impfzeitpunkte [Monate]	0–2–6	
Beurteilungszeitpunkt	Monat 7 Monat 12 Danach halbjährlich	
Persistierende HPV-DNA	n. a.	n. a.
CIN	n. a.	n. a.
Genitalwarzen	n. a.	n. a.
VIN, VAIN	HPV 16/18 VIN 2/3 0/7 811 (ATP), 1/8 757 (USP), 8/9 087 (ITT) VAIN 2/3 0/7 811 (ATP), 0/8 757 (USP), 2/9 087 (ITT)	HPV 16/18 VIN 2/3 8/7 785 (ATP), 20/8 774 (USP), 21/9 087 (ITT) VAIN 2/3 7/7 785 (ATP), 9/8 774 (USP), 11/9 087 (ITT)
AIS	n. a.	n. a.
Infektion mit anderen Subtypen	n. a.	n. a.
PAP-Abstrich	n. a.	n. a.
Antikörpertiter GMT [EU/ml]	n. a.	n. a.
UAW angegeben	Ja	
Dropouts [n]	n. a.	
Dropouts vorw. wegen UAW	n. a.	
Randomisierung	Ja	
Blindung	3 x	
ITT	Ja	
Population	ATP***, USP, ITT	

*Zusammenfassung der Studien Garland, Villa und FUTURE II mit Fokus auf VIN und VAIN
**Mittlere Beobachtungszeit aller Probandinnen
***Zusätzlich: anamnestisch ohne auffälligen PAP-Abstrich sowie ≤ vier Sexualpartner

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Koutsky LA, et al. New Engl J Med 2002;347:1645–51 [63], Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	2 392	
Geschlecht	Weiblich	
Alter [Jahre]	16–23	
Studiendauer [Monate]	48*	
Impfstoff/Plazebo	HPV 16 L1 VLP	Plazebo
Dosierung	HPV L1 VLP: 40 µg HPV 16 225 µg Aluminium adjuvant	225 µg Aluminium adjuvant
Impfzeitpunkte [Monate]	0–2–6	
Beurteilungszeitpunkt	Monat 7 Monat 12 Danach halbjährlich bis Studienende	
Persistierende HPV-DNA	HPV 16 0/768	HPV 16 41/765
CIN	HPV 16 CIN 1/2 0/768 ø HPV 16 CIN 1/2 22/768	HPV 16 CIN 1 5/765 CIN 2 4/765 ø HPV 16 22/765
Genitalwarzen	n. a.	n. a.
VIN, VAIN	n. a.	n. a.
AIS	n. a.	n. a.
Infektionen mit anderen Subtypen	22/768	22/765
PAP-Abstrich	n. a.	n. a.
Antikörper GMT [EU/ml]	HPV 16 1 510 (Monat 7)**	HPV 16 < 6 (Monat 7)**
UAW angegeben	Ja	
Dropouts [n]	859***	
Dropouts vorw. wegen UAW	Nein	
Randomisierung	Ja	
Blindung	3 x	
ITT	n. a.	
Population	HPV-16-naiv****	

*Median 23,4 Monate

**Bezugspunkt: Antikörpertiter bei ausgeschlossenen HPV-16-positiven Frauen (25,7; Monat 0)

***Gesamtanzahl der von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossenen Probandinnen

****Zusätzlich: anamnestisch ohne pathologischen PAP-Abstrich, ≤ fünf männliche Sexualpartner

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Mao C, et al. Obstet Gynecol 2006;107:18–27 [64], Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	2 409	
Geschlecht	Weiblich	
Alter [Jahre]	16–23	
Studiendauer [Monate]	48	
Impfstoff/Plazebo	HPV 16 L1 VLP	Plazebo
Dosierung	HPV L1 VLP: 40 µg HPV 16 225 µg Aluminium adjuvant	225 µg Aluminium adjuvant
Impfzeitpunkte [Monate]	0–2–6	
Beurteilungszeitpunkt	Monat 7 Monat 12 Danach halbjährlich bis Studienende	
Persistierende HPV-DNA	HPV 16 7/755 (ATP)	HPV 16 111/750 (ATP)
CIN	HPV 16 CIN 1/2/3 0/755 (ATP) 0/834 (ITT)	HPV 16 CIN 1 14/750 (ATP) 20/843 (ITT) CIN 2 7/750 (ATP) 9/843 (ITT) CIN 3 6/750 (ATP) 8/843 (ITT)
Genitalwarzen	n. a.	n. a.
VIN, VAIN	n. a.	n. a.
AIS	n. a.	n. a.
Infektion mit anderen Subtypen	n. a.	n. a.
PAP-Abstrich	n. a.	n. a.
Antikörpertiter GMT [mMU/ml]	5 (Monat 0) ~ 1 500 (Monat 7) ~ 500 (Monat 12) ~ 300 (Monat 18) ~ 250 (Monat 30) ~ 200 (Monat 42) ~ 200 (Monat 48)	5 (Monat 0, 7, 12, 18, 30, 42, 48)
UAW angegeben	Nein	
Dropouts [n]	360	
Dropouts vorw. wegen UAW	Nein	
Randomisierung	Ja	
Blindung	3 x	
ITT	Ja	
Population	Anamnestisch ohne pathologischen PAP-Abstrich, ≤ fünf Sexualpartner	

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Paavonen J, et al. Lancet 2007;369:2161–70 [65], Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	18 644	
Geschlecht	Weiblich	
Alter [Jahre]	15–25	
Studiendauer [Monate]	14,8	
Impfstoff/Plazebo	Cervarix	Hepatitis-A-Vakzine
Dosierung	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 16 20 µg HPV 18 500 µg Aluminium adjuvant 50 µg MPLA	720 EU inaktiviertes Hepatitis-A-Antigen 500 µg Aluminium adjuvant
Impfzeitpunkte [Monate]	0–1–6	
Beurteilungszeitpunkt	Monat 0* Monat 12	
Persistierende HPV-DNA	HPV 16/18** 38/6 344	HPV 16/18** 193/6 402
CIN	HPV 16/18 CIN 2 1/7 788 CIN 3 1/7 788	HPV 16/18 CIN 2 16/7 838 CIN 3 5/7 838
Genitalwarzen	n. a.	n. a.
VIN, VAIN	n. a.	n. a.
AIS	n. a.	n. a.
Infektion mit anderen Subtypen	Ja	Ja
PAP-Abstrich	7 ASCUS	
Antikörpertiter GMT [EU/ml]	n. a.	n. a.
UAW angegeben	Ja	
Dropouts [n]	496 (5 %)	458 (5 %)
Dropouts vorw. wegen UAW	Nein	
Randomisierung	Ja	
Blindung	3 x	
ITT	n. a.	
Population	≤ sechs Sexualpartner und Kolposkopie in Anamnese	

*Zytologische Proben für HPV-DNA-Testung: Monate 0, 6, 12, 18
**Nach 6 Monaten

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Villa LL, et al. Lancet Oncol 2005;6:271–8 [55], Evidenzgrad A2

Patienten (randomisiert) [n]	552			
Geschlecht	Weiblich			
Alter [Jahre]	16–23			
Studiendauer [Monate]	36			
Impfstoff/Plazebo	Gardasil		Plazebo	
Dosierung	HPV L1 VLP: 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18 225 µg Aluminium adjuvant		225 bzw. 450 µg Aluminium adjuvant	
Impfzeitpunkte [Monate]	0–2–6			
Beurteilungszeitpunkt	Monat 0* Monat 2 Monat 3 Monat 6 Monat 7 Monat 12 Monat 18 Monat 24 Monat 30 Monat 36			
Persistierende HPV-DNA	HPV 6/11/16/18 6/256 (ITT) 4/235 (ATP)		HPV 6/11/16/18 47/254 (ITT) 35/233 (ATP)	
CIN	HPV 6/11/16/18 0/258 (ITT) 0/235 (ATP)		HPV 6/11/16/18 7/256 (ITT) 3/233 (ATP)	
Genitalwarzen	0/265 (ITT) 0/235 (ATP)**		4/261 (ITT) 3/233 (ATP)**	
VIN, VAIN	n. a.		n. a.	
AIS	n. a.		n. a.	
Infektion mit anderen Subtypen	n. a.		n. a.	
PAP-Abstrich	Ja		Ja	
Antikörpertiter GMT [MU/l]	Monat 7 HPV 6: 582 HPV 11: 697 HPV 16: 3 892 HPV 18: 801	Monat 36 HPV 6: 93 HPV 11: 94 HPV 16: 509 HPV 18: 60	Monat 7 HPV 6: 55 HPV 11: 94 HPV 16: 37 HPV 18: 42	Monat 36 HPV 6: 68 HPV 11: 96 HPV 16: 29 HPV 18: 29
UAW angegeben	Ja			
Dropouts [n]	71			
Dropouts vorw. wegen UAW	Nein			
Randomisierung	Ja			
Blindung	3 x			
ITT	Ja			
Population	Nicht HPV-naiv***			

*Biopsie und Serumproben, PAP-Test: Monate 0, 7, 12, 18, 24, 30, 36

**Condylomata acuminata mit VIN und VAIN als externe genitale Läsionen zusammengefasst

***Ohne auffälligen PAP-Abstrich in der Anamnese, ≤ vier Sexualpartner in der Anamnese

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anlage 3: STIKO-Empfehlung

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut:

Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 56. Sitzung am 27. und 28. Februar 2007 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen weiterer betroffener Kreise eine Empfehlung zur generellen Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren verabschiedet. Dieser Beschluss und die wissenschaftliche Begründung aus epidemiologischer Sicht werden auf Grund des großen öffentlichen Interesses und des Wunsches nach Standards für die Anwendung dieses Impfstoffes im Folgenden ausnahmsweise vorab veröffentlicht. Der reguläre Termin der Veröffentlichung des Impfkalenders und der weiteren Empfehlungen der STIKO im Juli des Jahres 2007 bleibt unverändert bestehen.*

© WVG

Die STIKO *empfiehlt* zur Reduktion der Krankheitslast durch den Gebärmutterhalskrebs die Einführung einer generellen Impfung gegen humane Papillomaviren (Typen HPV 16, 18) für *alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren.* Die Impfung mit *3 Dosen* sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Die genaue Dauer der Immunität nach Verabreichung aller Impfstoffdosen ist derzeit noch nicht bekannt. Es konnten stabile Antikörpertiter nach 3 Dosen der Impfung für etwa 5 Jahre nachgewiesen werden. Die Frage der Notwendigkeit einer Wiederimpfung kann derzeit noch nicht beantwortet werden. Über die epidemiologische Wirksamkeit der Immunisierung von Jungen und Männern zur Verhinderung der Infektion bei Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor.

Die wirksame Umsetzung einer generellen Impfempfehlung für Mädchen und junge Frauen erfordert ein strukturiertes, mit allen Akteuren abgestimmtes Impfprogramm für Jugendliche, das die Gabe von 3 Dosen eines HPV-Impfstoffs vor Beginn der sexuellen Aktivität sichert. Die Impfung gegen HPV sollte auch als Gelegenheit genutzt werden, andere für Jugendliche von der STIKO empfohlene Impfungen zu vervollständigen. Die zeitgleiche Gabe anderer Impfstoffe wurde bisher nur für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe untersucht. Diese beeinflussten die Immunantwort auf die HPV-Typen nicht. Bei der zeitgleichen Gabe beider Impfstoffe wurden niedrigere Antikörperkonzentrationen gegen Hepatitis B beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

Frauen, die innerhalb des von der STIKO empfohlen Zeitraumes (Alter 12–17 Jahre) keine Impfung gegen HPV erhalten haben, können ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren. Es liegt in der Verantwortung des betreuenden Arztes, nach individueller Prüfung von Nutzen und Risiko der Impfung seine Patientinnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen.

Geimpfte Personen sind darauf hinzuweisen, dass die Impfung mit einem Impfstoff gegen humane Papillomaviren gegen die Typen 16 und 18 nicht gegen Infektionen mit anderen Typen schützt und dass deshalb die Früherkennungsmaßnahmen zum Gebärmutterhalskrebs unverändert in Anspruch genommen werden müssen.

Begründung der Empfehlung der STIKO

Ziel der Impfung

Primäres Impfziel ist eine Reduktion der Krankheitslast durch den Gebärmutterhalskrebs.

Hintergrund

In Deutschland erkranken derzeit jährlich ca. 6500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Im Jahr 2004 sind nach der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes 1660 Frauen an dieser Erkrankung in Deutschland gestorben. Die Erkrankungshäufigkeit variiert stark mit dem Alter: Ein erster Gipfel ist zwischen 35 und 55 Jahren zu beobachten, ein zweiter Anstieg wird ab etwa 60 Jahren beobachtet [1]. Gebärmutterhalskrebs wird durch bestimmte Genotypen der humanen Papillomaviren verursacht. In unterschiedlichen Studien konnte HPV-DNA in mehr als 90% der bösartigen Tumore des Gebärmutterhalses nachgewiesen werden [2, 3].

Erreger: Papillomaviren sind kleine, unbehüllte DNA-Viren, die weltweit verbreitet sind. Sie können bei Menschen, zahlreichen Säugetieren und bestimmten Vögeln Warzen,

**Nachdruck aus:*
Epidemiologisches Bulletin 12/2007 (23. März 2007)

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Papillome und maligne Tumore der Zervix, der Haut und des Enddarms hervorrufen.
Epidemiologische und molekularbiologische Untersuchungen belegen die kausale Rolle dieser Viren für die Entstehung des Zervixkarzinoms bei Frauen [2–4]. Die zahlreichen Genotypen des humanen Papillomavirus sind für den Menschen unterschiedlich pathogen. Verantwortlich für die Entstehung des Gebärmutterhalskrebses sind sog. Hochrisiko-Typen (high-risk-Typen; HR-HPV). Dazu gehören HPV 16, 18, 31 und 45. HPV 16 ist in 50–60%, HPV 18 in 10–20% der bösartigen Tumore des Gebärmutterhalses nachweisbar [2, 5].
Die eigentlichen Wirtszellen von HPV sind Keratinozyten. Während der Virusreplikation halten virale E6- und E7-Proteine den programmierten Zelltod (Apoptose) des Keratinozyten auf. Erst nach Abschluss der Virusreplikation geht die Wirtszelle in den programmierten Zelltod. Viruspartikel werden dann frei und können regional neue Zellen infizieren. Für das menschliche Immunsystem sind diese Vorgänge schwer detektierbar, da es weder zu einer lokalen Entzündungsreaktion noch zu einer Virämie kommt. Gelangen Viren in die Zellen der Transformationszone des Gebärmutterhalses, können auch diese infiziert werden. Zellen der Transformationszone mit hohem Proliferationspotenzial scheinen für eine Infektion mit HPV besonders empfänglich zu sein, da eine reduzierte lokale Immunaktivität angenommen wird [6–8].

Pathogenese und Klinik: Im Laufe ihres Lebens infizieren sich ca. 70% der sexuell aktiven Frauen mit HPV [9–12]. Bei der Mehrheit der infizierten jungen Frauen (70–90%) ist nach 1 bis 2 Jahren keine HPV-DNA mehr nachweisbar, ohne dass es zu einer Erkrankung gekommen wäre [9, 13].
Wenn durch zelluläre Immunmechanismen keine Viruselimination gelingt [14], kann HPV Monate oder Jahre in den Wirtszellen persistieren und Dysplasien und Neoplasien der Zellen verursachen. Die Schwere der Dysplasien und Neoplasien der Zellen des Gebärmutterhalses werden in CIN I–III (CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie) eingeteilt. Bei CIN handelt es sich um Vorstufen in der Entstehung des Gebärmutterhalskrebses, der im Verlauf von Monaten oder Jahren nach einer HPV-Infektion entstehen kann. Bei Frauen, bei denen die Viren persistieren, beträgt die Dauer vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten einer präkanzerösen Läsion CIN III 1 bis 10 Jahre [15].
Weitere seltenere HPV-bedingte Erkrankungen sind neben den CIN und dem Gebärmutterhalskrebs u. a. Analkarzinome und dysplastische Veränderungen der Vulva.

Epidemiologie: Die Prävalenz von HPV-Infektionen mit DNA-Nachweis in Abstrichuntersuchungen wird für Europa auf 8 bis 15% geschätzt [16]. Die Prävalenz ist unter jungen Frauen am höchsten und fällt mit dem Alter. 74% der Infektionen werden bei Frauen im Alter von 15 bis 24 Jahren gesehen [17]. Schätzungen in den USA gehen von einer Lebenszeitprävalenz von 80% für 50-jährige Frauen aus [18]. Bevölkerungsbezogene Studien in den USA zeigen bei 18 bis 25 Jahre alten Frauen eine Prävalenz für die sog. Hoch-Risiko-Typen 16 und 18 von 7,8% [19], für 14 bis 59 Jahre alte Frauen wird eine Prävalenz für die Typen 16 und 18 von 2% angegeben [20]. Diese Angaben zur Prävalenz von HPV-Infektionen mit DNA-Nachweis können die Tatsache nicht berücksichtigen, dass bei einem großen Teil (70–90%) der infizierten Frauen und Mädchen 1 bis 2 Jahre nach Infektion keine HPV-DNA mehr nachweisbar ist.
25% von 20 bis 29 Jahre alten Frauen in den USA sind seropositiv für HPV 16 [21]. Die Seroprävalenz eines ausgewählten Kollektivs junger sexuell aktiver Frauen (16–24 Jahre) mit höchstens 4 Sexualpartnern (Median 2) in den Zulassungsstudien zu Gardasil® wird mit 24% angegeben [22].
Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass nur etwa 60% aller infizierten Frauen nachweisbare Serumantikörper aufweisen [23], so dass die wirkliche Prävalenz unterschätzt werden kann.
Daten zur Seroprävalenz von HPV-Infektionen oder zur Prävalenz von HPV-DNA-Nachweisen liegen in Deutschland für keine Altersgruppe vor. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit HPV ist abhängig von der Anzahl und dem Verhalten der Sexualpartner und vom Immunstatus [11].
Zur Häufigkeit von CIN aus Krebsfrüherkennungsuntersuchungen liegen wenige Daten aus Deutschland vor. In einem Kollektiv von 4761 Frauen wurden in einer Studie bei 42 (0,9%) Frauen auffällige Befunde erhoben [24]. Innerhalb von 5 Jahren wurden von 2980 initial negativen Frauen dieser Studie 6 (0,2%) zytologisch auffällig [25]. In einer Untersuchung in Mecklenburg-Vorpommern wurden bei 2,5 Millionen zytologischen Untersuchungen innerhalb von 6 Jahren 1,3% auffällige Befunde erhoben [26].

Zu den Impfstoffen

Impfstoffe gegen HPV enthalten sog. virus-like particles (VLPs), die aus dem Hauptkapsidprotein L1 der Papillomaviren bestehen. Die Impfstoffe enthalten keine virale DNA und besitzen damit kein onkogenes Potenzial. Durch eine intramuskulär verabreichte Impfung wird die Bildung neutralisierender Antikörper induziert. Antikörper im Serum nach Impfung mit einem VLP-HPV-Impfstoff werden zunächst in 100- bis 1000-fach höherer Konzentration als nach einer natürlichen Infektion gebildet. Der protektive Mechanismus der Impfung entsteht nicht ausschließlich durch im Serum messbare zirkulierende Antikörper. Durch Sekretion von Antikörpern direkt in das Vaginalsekret und durch Transsudation von Antikörpern aus dem mesenchymalen Gewebe in die unteren Schichten des Epithels am Gebärmutterhals kann die Neutralisierung von HPV-Partikeln vor der Infektion der Zelle erfolgen.

Der Impfstoff Gardasil® ist zur Prävention von hochgradigen Dysplasien der Gebärmutter, des Gebärmutterhalskarzinoms, hochgradiger dysplastischer Läsionen der Vulva sowie von äußeren Genitalwarzen (condylomata acuminata), die durch die Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papilllomvirus (HPV) verursacht werden, seit September 2006 zugelassen und in Deutschland verfügbar. Für einen weiteren Impfstoff, Cervarix®, dieser enthält VLPs der HPV-Typen 16 und 18, ist die Zulassung beantragt. Beide Impfstoffe richten sich gegen die onkogenen HPV-Typen 16 und 18, Gardasil® zusätzlich gegen die genitale Warzen verursachenden HPV-Typen 6 und 11. Von beiden Impfstoffen werden jeweils 3 Dosen verabreicht. Die Wirksamkeit von

© WVG
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Gardasil® wurde in placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phasen II und III mit über 20 000 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren bewertet. Bei HPV-negativen Probanden lag die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen HPV-16- bzw. 18-assoziierte CIN I–III und Karzinoma in situ in der kombinierten Auswertung der Studien bei 95,2 % (95 %; KI: 87,2–98,7). Die Ergebnisse einer modifizierten Probandengruppe von Frauen, die ohne Berücksichtigung des HPV-Status vor Impfung mindestens 1 Dosis von Gardasil® erhalten haben, zeigten eine Wirksamkeit gegen CIN I–III und Karzinoma in situ von 46,4 % (95 %; KI: 35,2–55,7) [27–30].
Für Cervarix® zeigten Studienergebnisse der Phase II, dass eine Impfung zu annähernd 100 % vor einer persistierenden Infektion schützt. Bei keiner der geimpften, vor Impfung HPV-negativen Frauen (n = 560) konnte im Beobachtungszeitraum (18–27 Monate) eine persistierende HPV-Infektion mit HPV-Typ 16 oder 18 oder eine schwerwiegende pathologische Veränderung des Gebärmutterhalses mit Nachweis eines HPV-Genotypen 16 oder 18 nachgewiesen werden [31].

Über die Dauer der Immunität nach Impfungen liegen Ergebnisse über 3 bzw. 5 Jahre vor. Die Effektivität gegen HPV-Infektion wird mit 95,8 % (95 %; KI: 83,8–99,5) angegeben [32]. Bei der Bewertung der Studienergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass Unklarheit darüber besteht, ob die Höhe des postvakzinalen Serumantikörpertiters oder der aktuelle Serumantikörpertiter als Korrelat eines Immunschutzes nach Impfung zu werten ist und inwieweit eine nachlassende Immunität zu beobachten bzw. zu erwarten ist. Weitere Ergebnisse zur Dauer der Immunität werden aus den aktuell durchgeführten Studien in Nordeuropa erwartet [33].

Nur wenige Probandinnen (0,2 %) brachen die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Schwerwiegende Reaktionen, die auf die getesteten Impfstoffe zurückzuführen waren, sind bislang nicht beobachtet worden [31, 34, 35].
Als unerwünschte Wirkungen der Impfung mit Gardasil® wurden sehr häufig (≥ 1/10) Fieber, Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle genannt. Häufig (< 1/10, ≥ 1/100) traten Juckreiz und Blutungen an der Injektionsstelle auf. Sehr selten (< 1/10 000, einschließlich Einzelfälle) wurde ein Bronchospasmus beobachtet. Urtikaria wurde selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) sowohl in der Behandlungs- als auch in der Placebogruppe registriert. In beiden Gruppen wurden über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren sehr selten Fälle einer unspezifischen Arthritis beschrieben (6 Fälle in der Gardasil®-Gruppe [n = 11 813], 2 Fälle in der Placebogruppe [n = 9 701]).

Die Daten, die zur Anwendung von Gardasil® in der Schwangerschaft vorliegen, geben keinen Hinweis auf eine mangelnde Sicherheit bei der Anwendung des Impfstoffes bei schwangeren Frauen. Die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, die Anwendung von Gardasil® während der Schwangerschaft als bedenkenlos einzustufen. Gardasil® kann stillenden Frauen verabreicht werden [36].

Zur gleichzeitigen Gabe mit anderen Impfstoffen (an unterschiedlichen Injektionsstellen) liegen lediglich Daten mit rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoffen vor. Die geometrischen Mittelwerte der anti-HBs-Antikörperkonzentrationen waren bei der zeitgleichen Verabreichung niedriger. Ob dies klinisch von Bedeutung ist, ist nicht bekannt [36].
Zur Effektivität der Impfung zur Verhinderung anderer HPV-assoziierter seltenerer Krebserkrankungen oder HPV-assoziierter Erkrankungen (z. B. Analkarzinom, Papillomatosen) liegen bisher keine Erfahrungen vor.

Impfstrategien

Die vorliegenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von HPV-Impfstoffen begründen ein öffentliches Interesse an der HPV-Impfung, um die Gesundheit von Mädchen und Frauen zu verbessern. Zur Prävention von HPV-Infektionen und HPV-Folgeerkrankungen ist eine abgeschlossene Grundimmunisierung (3 Dosen) der Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr wegen der guten und nachgewiesenen Wirksamkeit der Impfung in dieser Zielgruppe sinnvoll.
Auch nach Aufnahme des Geschlechtsverkehrs könnte im Einzelfall eine Impfung möglicherweise noch sinnvoll sein, auch wenn die Wirksamkeit der Impfung für Personen mit nicht abgeschlossener Grundimmunisierung sowie nach Beginn der Aufnahme der sexuellen Aktivität bzw. bei bereits erfolgter Infektion mit einem HR-HPV reduziert ist. Valide, umfassende Modellrechnungen zur Wirkung auf Bevölkerungsniveau (Herdenimmunität, Verminderung der Übertragungswahrscheinlichkeit durch die verminderte Inzidenz von HR-HPV-Infektionen) können wegen der derzeit noch unvollständigen Datenlage zur Wirksamkeit der Impfung in dieser Zielgruppe und zur Epidemiologie der HPV-Infektion bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland nicht durchgeführt werden. Es ist deshalb nicht möglich, eine allgemeine Impfempfehlung für alle Altersgruppen im Rahmen der Zulassung zu begründen und eine vollständige epidemiologische Risiko-Nutzen-Abwägung für weitere mögliche Zielgruppen vorzunehmen.
Eine Impfempfehlung wird deshalb zunächst mit dem individuellen Schutz vor einer Infektion mit HR-HPV und mit der möglichen Verringerung der Wahrscheinlichkeit, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, begründet. Mit einer Impfempfehlung der STIKO sollen zum einen möglichst umfassend alle potenziell sinnvollen Zielgruppen einer Impfung benannt sein (auch aus Gründen der Regelung der Versorgungsleistungen nach §§ 60–66 IfSG). Auf der anderen Seite ist das optimale Impfalter (untere und obere Grenze) an Hand von epidemiologischen Überlegungen und Ergebnissen der im Rahmen der Zulassung durchgeführten Studien und weiteren Studien zum Sexualverhalten von Mädchen und jungen Frauen in Deutschland zu definieren und zu begründen. Dieses begründete optimale Impfalter bildet die Grundlage der Ausgestaltung von Impfstrategien und deren Umsetzung durch die unterschiedlichen Akteure. Das von der STIKO empfohlene Impfalter berücksichtigt deshalb zusätzlich zu den altersspezifischen Expositions- und Erkrankungsrisiken, Wirksamkeits- und Sicherheitsüberlegungen auch bestehende Strukturen zur Umsetzung entsprechender Empfehlungen.

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die STIKO hat ausführlich und differenziert über die untere und obere *Altersgrenze der Zielgruppe* einer Impfempfehlung diskutiert:

Zum Alter des ersten Geschlechtsverkehrs und zur sexuellen Aktivität Jugendlicher in Deutschland liegen die Ergebnisse der seit 25 Jahren von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) durchgeführten Studie zur Jugendsexualität vor. Diese wurde zuletzt 2005 aktualisiert [37].
Das Alter der ersten Menstruation wird für 34% der Mädchen mit 12 Jahren, für weitere 30% mit 13 Jahren angegeben. 81% aller Mädchen geben an, bis zum Alter von 13 Jahren die erste Regelblutung gehabt zu haben. 12% der Mädchen und 10% der Jungen geben an, mit 14 Jahren *ersten Geschlechtsverkehr* zu haben; 23% der Mädchen und 20% der Jungen geben dies mit 15 Jahren an. Mit 16 Jahren sind es 47% der Mädchen und 35% der Jungen, mit 17 Jahren sind es 73% der Mädchen und 66% der Jungen. Die Daten zeigen weiterhin, dass nach dem ersten Geschlechtsverkehr bei mehr als 70% der Mädchen und Jungen regelmäßige Sexualkontakte folgen. Das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr ist abhängig von der Schulbildung und dem Vorliegen eines Migrationshintergrundes. Mädchen, die eine Hauptschule besuchen, erleben den ersten Geschlechtsverkehr in der Regel früher als der Durchschnitt, Mädchen aus Familien mit Migrationshintergrund später. Nur 2% der Mädchen sind bei erstem Geschlechtsverkehr jünger als 12 Jahre, 7% jünger als 13 Jahre.
71% der Jugendlichen geben an, beim ersten Geschlechtsverkehr ein Kondom benutzt zu haben. 37% der Jungen und 24% der Mädchen berichten darüber, vom Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs völlig überrascht gewesen zu sein. Je jünger die Mädchen beim ersten Geschlechtsverkehr waren, desto größer war der prozentuale Anteil von Mädchen, für die dieser völlig überraschend und ungeplant erfolgte (33% der Mädchen mit Geschlechtsverkehr jünger als 14 Jahre).
Die *Sexualaufklärung* von Mädchen erfolgt zum größten Teil über die Mütter (70% Mütter, 31% Schule, 44% beste Freundin, 12% Vater). 90% aller befragten Mädchen berichten, dass sie in der Schule Sexualkundeunterricht erhalten haben. Besonders bei älteren Schülerinnen (> 9. Klasse) wird angegeben, dass dieser länger zurückliegt und dass weiterer Informationsbedarf besteht, insbesondere auch zu Infektionskrankheiten, die durch Geschlechtsverkehr übertragen werden.
Die erste Regelblutung wird als ein Grund für eine *Vorstellung beim Frauenarzt* genannt (45%). 47% geben das Thema Verhütung als Grund für den ersten Frauenarztbesuch an. Das Alter des ersten Frauenarztbesuchs liegt bei 16% der Mädchen bei 14 Jahren, bei 15% bei 15 Jahren und bei 10% bei 16 Jahren. Mit 17 Jahren haben 87% der Mädchen und auch 76% der Mädchen aus Familien mit Migrationshintergrund einen Frauenarzt konsultiert.

In Bezug auf die *Altersgrenzen* einer Impfempfehlung sollte deshalb Folgendes berücksichtigt werden: Es könnte sinnvoll sein, die für eine Impfung empfohlene Altersgruppe analog zu bereits bestehenden Impfempfehlungen der STIKO zu wählen, um Synergieeffekte bei der Inanspruchnahme nutzen zu können (derzeit: Alter in Jahren 9–17 für die 2. Auffrischungsimpfung für Diphtherie, Tetanus, Pertussis, die 1. Auffrischungsimpfung gegen Poliomyelitis, Per tussis und für die Nachholimpfungen gegen Varizellen, Hepatitis B, MMR).
Einerseits könnte eine Empfehlung der Impfung ab dem 9. Lebensjahr den *frühzeitigen Beginn der Impfung* ermöglichen und für eine hohe Durchimpfung förderlich sein. Andererseits finden erste sexuelle Kontakte hauptsächlich nach dem 12. Lebensjahr statt, nur vereinzelt erfolgt der erste Geschlechtsverkehr vor 12 Jahren (2%), so dass für die Mehrzahl der Mädchen zwischen 9 und 12 Jahren noch kein Expositionsrisiko besteht. Zusätzlich berichten Eltern von Kindern in diesem Alter über eine geringe Bereitschaft zur Aufklärung über sexuell übertragbare Erkrankungen und eine fehlende Akzeptanz der HPV-Impfung für diese jungen Mädchen [38–40]. Da außerdem die Frage der Notwendigkeit einer Wiederimpfung und die Dauer des Impfschutzes nicht geklärt sind, sollte die Impfung möglichst zeitnah zu einer ersten möglichen Exposition erfolgen. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass in Einzelfällen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung folgend auch die Gabe bei Mädchen jünger als 12 Jahre sinnvoll sein kann [22, 33].

In Bezug auf die *obere Altersgrenze* gelten folgende Überlegungen: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs liegen derzeit aus den Zulassungsstudien für Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren vor [27–30, 32]. Studien zur Immunogenität liegen auch für jüngere Mädchen und Jungen (9–15 Jahre) [35] bzw. ältere Frauen (Cervarix®) vor. Die Tatsache, dass Schutzeffekte gegenüber einer HPV-Infektion für Frauen mit vorangegangener oder persistierender Infektion mit mindestens einem der HPV-Impfgenotypen zwar möglich erscheinen [28], derzeit aber bezüglich der Wirksamkeit auf die Zielkrankheit bzw. für entsprechende Surrogatendpunkte (CIN II/III) nicht gesichert sind, lässt eine allgemeine Impfempfehlung für alle Geburtskohorten von Mädchen und Frauen im Rahmen der Zulassung nur schwer begründen. Da die Altersspanne der Aufnahme der sexuellen Aktivität jedoch mehrere Jahre umfasst und es auch Mädchen gibt, die mit 17 Jahren sexuell noch nicht aktiv sind (27%), nicht jedes sexuell aktive Mädchen infiziert wird, in 65% der sexuell aktiven Jugendlichen in Deutschland die sexuelle Aktivität auf 1 bis 2 Personen beschränkt bleibt und einige sexuell aktive Mädchen einen zumindest teilweise geschützten Kontakt hatten [37], wird es eine nicht unerhebliche Anzahl junger Mädchen und Frauen geben, die auch nach Aufnahme der sexuellen Aktivität noch von einer Impfung profitieren können. Wie hoch dieser Anteil sein könnte, ließe sich näherungsweise durch die Zahl der Neuinfektionen pro Jahr abschätzen. Daten zu HPV-Neuinfektionen bei Mädchen und Frauen in Deutschland fehlen jedoch. In einer in den USA durchgeführten Studie wird bei 18 bis 20 Jahre alten Studentinnen die kumulative HPV-16- und -18-Neuinfektionsrate pro Jahr mit ca. 7% angegeben [11] In einer Population von überwiegend schwarzen, 14 bis 17 Jahre alten Mädchen in den USA, von denen 49% über mindestens 3 Sexualpartner berichteten, betrug die kumulative Inzidenz von HPV-16/18-Nachweisen

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

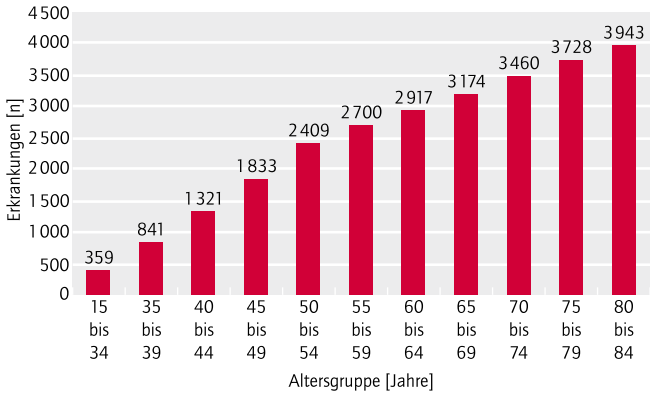

Abb. 1. Erwartete kumulierte Anzahl von Gebärmutterhalserkrankungen nach Alter bei einer Kohorte von 360 000 10-jährigen Mädchen ab dem Jahr 2006 (Persönliche Mitteilung Prof. v. Kries)

über einen Zeitraum von 2,2 Jahren 32 % bzw. 20,0 % [12]. Diese Zahlen lassen sich nur bedingt auf die Situation in Deutschland übertragen.
Wird außerdem berücksichtigt, dass 87 % aller Mädchen mit 17 Jahren einen Frauenarzt aufgesucht haben, besteht in Deutschland eine realistische Chance, durch eine Impfung von Mädchen mit 12 bis 17 Jahren einen relevanten Teil der Mädchen zu erreichen, die von einer Impfung gegen HPV profitieren können.

Die Koppelung einer Impfempfehlung an bestehende oder auszubauende Zugangswege für Jugendliche im Gesundheitswesen ist anzustreben. Die J1-Untersuchung findet zwar zu einem für die Verhinderung von HPV-Infektionen günstigen Zeitpunkt statt, sie wird jedoch bisher nur von ca. 35 % der Jugendlichen in Anspruch genommen und erreicht deshalb nur ein Drittel der Zielgruppe. In einigen Bundesländern werden Jugendliche auch durch den ÖGD in der Schule bezüglich ihres Impfstatus untersucht und ggf. auch geimpft, dies könnte Anlass sein, auf die Notwendigkeit von HPV-Impfungen hinzuweisen. Derzeit liegen jedoch keine Bestrebungen zur Etablierung eines harmonisierten, bevölkerungsbezogenen Schulprogramms durch den ÖGD vor. Maßnahmen, die Zugangswege zu Jugendlichen erleichtern und die verschiedenen Akteure in der Jugendgesundheit (Kinder- und Jugendarzt, ÖGD, Gynäkologie, Allgemeinmedizin usw.) bündeln, könnten auch für die Erhöhung der Inanspruchnahme der anderen im Jugendlichenalter empfohlenen Impfungen bzw. zum Schließen von Impflücken bei Jugendlichen genutzt werden. Der Erfolg einer Impfstrategie zur Verhinderung der HPV-Infektion bei Mädchen wird deshalb auch davon abhängen, inwieweit es gelingt, unterschiedliche Akteure in der Impfprävention bei der Umsetzung der Impfempfehlung zusammenzuführen. Eine gemeinsame Strategie ist auch deshalb von herausragendem Interesse, um Effekte der sozialen Ungleichheit bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen durch Jugendliche ausgleichen zu können. Jugendliche mit den größten Risiken (früher Sexualkontakt, mehrere Sexualpartner) [37] und aus Gruppen sozial Benachteiligter nehmen die bisher angebotenen Gesundheitsleistungen im Jugendalter seltener in Anspruch.

Mögliche Auswirkungen einer Impfung gegen HPV

Zur Abschätzung der Wirksamkeit der HPV-Impfung gilt es zu beachten, dass die derzeit vorliegenden Daten zur Häufigkeit des Gebärmutterhalskrebses und damit zur Krankheitslast in Deutschland demographische Entwicklungen (sinkende Geburten), verändertes Sexualverhalten und Implementation eines wirksamen Screeningprogramms nicht ausreichend berücksichtigen. Um eine realistische Abschätzung der zu verhindernden Fälle vorzunehmen, hat die STIKO (persönliche Mitteilung Prof. von Kries) versucht, die zu erwartenden Fälle für eine Geburtskohorte (1996) zu berechnen, die aktuell 10 Jahre alt ist. Grundlage der Berechnungen waren die alterspezifischen Erkrankungsraten [1] und die Abschätzung der Lebenserwartung anhand der Sterbetafeln 2002/2004 des Statistischen Bundesamtes. **Abbildung 1** zeigt die zu erwartenden Fälle von Gebärmutterhalskrebs für eine Kohorte von 10-jährigen Mädchen.
Hieraus ergibt sich, dass bei einer Lebenszeitinzidenz von 1 100/100 000 (3 943 Fälle bei 360 000 Mädchen) und einer angenommen lebenslangen Impfeffektivität von 92,5 % etwa 98 Mädchen geimpft werden müssen, um einen Fall an Gebärmutterhalskrebs zu verhindern. Berücksichtigt man eine mögliche Durchimpfung von 70 %, würde etwa jedes 140. Mädchen einer Geburtskohorte von der Impfung profitieren.

© WVG

Modellierungen zur Wirksamkeit der Impfstrategie (effectiveness) für eine Kohorte 12-jähriger Mädchen liegen aus den USA vor [41]. Es wird eine Reduktion des Lebenszeiterkrankungsrisikos bei Annahme einer 95 %igen Impfeffektivität und einer lebenslangen Immunität von 21 % (80 %; KI 17–29) für HPV-Infektionen, von 24 % (80 %; KI 17–31) für CIN-I-Läsionen, von 49 % (80 %; KI 36–60) für CIN-IIIII-Läsionen und 61 % (80 %; KI 47–73) für Gebärmutterhalskrebs errechnet. Die Wirksamkeit in diesen Modellierungen ist besonders abhängig von den Faktoren der Effektivität des Impfstoffes und der Dauer der Immunität.

Für die Reduktion der Infektionsgefährdung und der Übertragungswahrscheinlichkeit (Unterbrechung von Infektketten) könnte es auch sinnvoll sein, die männliche Population zu impfen. Studien zur Immunogenität des Impfstoffs bei Jungen zwischen 9 und 15 Jahren liegen vor [35]. Ob die Impfung von Jungen, die asymptomatisch infiziert sein können, eine Übertragung wirksam verhindert und Infektketten unterbrochen werden, ist derzeit Gegenstand weiterer Forschungen. Gesundheitsökonomische und infektionsepidemiologische Modelle zeigten bei Einbeziehung von männlichen Jugendlichen in ein Impfprogramm eine zusätzliche Möglichkeit der Reduktion der Fälle von Gebärmutterhalskrebserkrankungen um 2,2 % (Reduktion von 61,8 % der Fälle bei Impfung der Mädchen). Dies ist mit einer entsprechend geringeren Kosten-Nutzen-Effektivität verbunden [42, 43].

Für ein *Replacement* durch andere pathogene HPV-Genotypen nach Impfung gegen die Typen 16 und 18 konnten bisher keine Hinweise gefunden werden. Wegen des ubiquitären Auftretens der Papillomaviren scheint keine Konkurrenz zwischen den unterschiedlichen Genotypen

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zu bestehen. Im Langzeitverlauf von ca. 5 800 Frauen der FUTURE-II-Zulassungsstudie von Gardasil® in Nordeuropa (Nordic Cancer Registry Programme) wird diese Frage weiter untersucht werden.

Impfung gegen HPV und Früherkennungsuntersuchungen gegen Gebärmutterhalskrebs

Die in Deutschland durchgeführten Früherkennungsuntersuchungen gegen den Gebärmutterhalskrebs haben zu einem deutlichen Rückgang der Erkrankungs- und Todeszahlen geführt. Eine Impfung kann die bestehenden Früherkennungsuntersuchungen nicht ersetzen. Zur Verhinderung des Gebärmutterhalskrebses muss eine generelle Impfung aller 12- bis 17-jährigen Mädchen ergänzend zu den bestehenden Früherkennungsuntersuchungen eingesetzt werden. Nicht im Impfstoff enthaltene HPV-Typen, unvollständig geimpfte Personen und seltene Impfversager erfordern auch bei Erreichen einer hohen Durchimpfung in der Zielgruppe die Fortführung der Früherkennungsuntersuchungen. Für die Ausgestaltung eines Früherkennungsprogramms gilt es außerdem zu berücksichtigen, dass der positive prädiktive Wert der verwendeten diagnostischen Maßnahmen mit abnehmender Häufigkeit der Erkrankung sinken wird. In geimpften Kohorten wird deshalb der Anteil der im Screening falsch Positiven deutlich zunehmen. Ein qualitativ hochwertiges Screening zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses ist entscheidend für eine zielgerichtete Evaluation der Impfstrategie.

Impfung und Früherkennung ergänzen sich. Impfstrategien und Screeningstrategien sollten miteinander verzahnt werden. Die Abschätzung entsprechender Synergien und die Ausgestaltung der entsprechenden verzahnten Strategien sollten Gegenstand von Forschung und Entwicklung von Gesundheitsprogrammen in Deutschland sein.

Ausblick

Die aktuelle epidemiologische Risiko-Nutzen-Abwägung der STIKO begründet eine generelle Impfempfehlung für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Da es sich um einen neuen Impfstoff handelt, sind in Zukunft weitere Daten u. a. zur Dauer der Immunität, zur Wirksamkeit bei jungen Frauen, zur Wirksamkeit bei bereits mit einem HPV-Typ infizierten Frauen, zur Wirksamkeit der Impfung von Jungen und Männern, zur Wirksamkeit auf andere im Zusammenhang mit HPV 16 und 18 beobachtete Krebsarten sowie zur möglichen Definition von Risikopopulationen zu erwarten. Die STIKO wird diese neuen Erkenntnisse verfolgen und – soweit diese neue Bewertungen ermöglichen – die Impfempfehlungen entsprechend anpassen.

Literatur

1. Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H: Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006.
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518–527.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12–19.
4. zur Hausen H: Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000;92:690–698.
5. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ: Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004;111:278–285.
6. zur Hausen H: Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res 1976;36:794.
7. Von Knebel Doeberitz M, Oltersdorf T, Schwarz E, Gissmann L: Correlation of modified human papilloma virus early gene expression with altered growth properties in C4-1 cervical carcinoma cells. Cancer Res 1988;48:3780–3786.
8. Delvenne P, Hubert P, Jacobs N: Epithelial metaplasia: an inadequate environment for antitumour immunity? Trends Immunol 2004;25:169–173.
9. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338:423–428.
10. Bosch FX, de Sanjosé S: Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:3–13.
11. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA: Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003;157:218–226.
12. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al.: A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005;191:182–192.
13. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, wadell G: Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. J Infect Dis 1995;171:1026–1030.
14. Scott M, Stites DP, Moscicki AB: Th1 cytokine patterns in cervical human papillomavirus infection. Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:751–755.
15. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL: Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine 2006;24 Suppl 3S42–51.
16. Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X, Moreno V, Muñoz N: Chapter 3: Epidemiology of human papillomavirus infections and associations with cervical cancer: New opportunities for prevention. In: Papillomavirus Research: From Natural History To Vaccines and Beyond. Caister Academic Press, 2006.
17. Weinstock H, Berman S, Cates W: Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. Perspect Sex Reprod Health 2004;36:6–10.
18. Myers ER, McCroy DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB: Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol 2000;151:1158–1171.
19. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, et al.: Human papillomavirus infection among sexually active young woman in the United States: implications for developing a vaccination strategy. Sex Transm Dis 2006;33:502–508.
20. Dunne EF, Unger ER, Sternberg MR, et al.: Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007;297:813–819.
21. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, et al.: Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. J Infect Dis 2002;186:1396–1402.
22. CDC: Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices (ACIP). MMWR Early Release 2007;56:1–24.
23. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al.: Comparison of human papillomavirus types 16,18,and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis 2000;181:1911–1919.
24. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kuhne-Heid R, Nindl I, Muller B, Haerting J, Durst M: Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. Int J Cancer 2000;89:529–534.
25. Hoyer H, Scheungraber C, Kuehne-Heid R, Teller K, Greinke C, Leistritz S, Ludwig B, Durst M, Schneider A: Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting. Int J Cancer 2005;116:136–143.
26. Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U, Barten M: Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland. Frauenarzt 2004;45:812–815.
27. Koutsky L, et al.: Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine (Gardasil TM) Reduces Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2/3 Risk. Abstract IDSA 2005, San Francisco.
28. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Har-

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

per DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005;6:271–278.
29. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E: Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006;107:18–27.
30. Sattler C, et al.: Efficacy of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine for Prevention of Cervical Dysplasia and External Genital Lesions (EGL). Abstract ICAAC 2005, Washington
31. Harper D, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira JH, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1757–1765.
32. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al.: 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 2006;95:1459–1466.
33. Saslou D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Garcia F: American Cancer Society Guideline for HPV vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2007;57:7–28.
34. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645–1651.
35. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, Castellsagué X, Rusche SA, Lukac S, Bryan JT, Cavanaugh PF Jr, Reisinger KS; Protocol 016 Study Group: Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics 2006;118(5):2135–2145.
36. Fachinformation Gardasil. Merck Co., inc., Whitehouse station, NJ 08889, USA, 2006.
37. Heßling A: Jugendsexualität. Wiederholungsbefragung von 14- bis 17-Jährigen und ihren Eltern, Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2005. Hrsg.: BZgA Köln, 2006 (http://www.sexualaufklaerung.de/index.php?docid=962).
38. Brabin L, Roberts StA, Farzaneh F, Kitchener HC: Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: A survey of parental attitudes. Vaccines 2006;24:3087–3094.
39. Dempsey MD, Gregory DZ, Davis RL, Koutsky L: Factors that are Associated with Parental Acceptance of Human Papillomavirus Vaccines: A randomized Intervention Study of Written Information About HPV. Pediatrics 2006;117:1486–1493.
40. Marlow LA, Waller J, Wardle J: Parental attitudes to pre-pubertal HPV vaccination, Vaccine 2007;25:1945–1952.
41. Van de Velde N, Brisson M, Boily MC: Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. Am J Epidemiol 2007;165:762–775.
42. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD: Evaluating human papillomavirus vaccination programs. Emerg Infect Dis 2004;10:1915–1923.
43. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP: Model for Assessing Human papillomavirus vaccination strategies. EID 2007;13:28–41.

Anlage 4: EMEA-EPAR Gardasil®/Cervarix®

© WVG

EUROPÄISCHER ÖFFENTLICHER BEURTEILUNGSBERICHT (EPAR)

GARDASIL

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Das vorliegende Dokument ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR), in dem erläutert wird, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die durchgeführten Studien beurteilte, um zu seinen Empfehlungen bezüglich der Anwendung des Arzneimittels zu gelangen.
Wenn Sie weitere Informationen über Ihre Erkrankung oder deren Behandlung benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (die ebenfalls Bestandteil des EPAR ist), oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Weitere Informationen zur Grundlage der Empfehlungen des CHMP entnehmen Sie bitte der wissenschaftlichen Diskussion (die ebenfalls Teil des EPAR ist).*

Was ist Gardasil?
Gardasil ist ein Impfstoff. Es handelt sich um eine Injektionssuspension aus gereinigten L1-Proteinen für 4 Typen des humanen Papillomvirus (Typen 6, 11, 16 und 18).

Wofür wird Gardasil angewendet?
Gardasil ist ein Impfstoff gegen Infektionen mit dem humanen Papillomvirus (HPV), die durch die Typen 6, 11, 16 und 18 ausgelöst werden. Gardasil soll vor hochgradigen Dysplasien (abnormes Zellwachstum, eine Krebsvorstufe) des Gebärmutterhalses (Zervix) oder der Vulva, vor Gebärmutterhalskrebs und vor Genitalwarzen, die durch derartige HPV-Infektionen verursacht werden, schützen.
Die Wirksamkeit von Gardasil wurde an erwachsenen Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren und seine Immunogenität (d. h. die Fähigkeit des Impfstoff, eine Abwehrreaktion des Immunsystems gegen diese Viren zu bewirken) bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren untersucht.

**Nachdruck aus:*
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306de1.pdf

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Seine Schutzwirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht.
Gardasil wird entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen verabreicht. Das Arzneimittel bedarf einer ärztlichen Verschreibung.

Wie wird Gardasil angewendet?
Gardasil wird Personen im Alter ab neun Jahren in drei Einzeldosen verabreicht, wobei zwischen der ersten und der zweiten Dosis zwei Monate und zwischen der zweiten und dritten Dosis vier Monate Wartezeit einzuhalten sind. Sollte ein hiervon abweichendes Impfschema erforderlich sein, so ist zwischen der ersten und zweiten Dosis eine Wartezeit von mindestens einem Monat und zwischen der zweiten und dritten Dosis eine Wartezeit von mindestens drei Monaten einzuhalten und alle Dosen sind innerhalb von einem Jahr zu verabreichen. Der Impfstoff wird intramuskulär verabreicht, d. h. in einen Muskel gespritzt, und zwar vorzugsweise in den Oberarm oder Oberschenkel.

Wie wirkt Gardasil?
Papillomviren sind Viren, die Warzen und abnormes Gewebewachstum verursachen. Man unterscheidet mehr als 100 verschiedene Typen des Papillomvirus, von denen einige mit Genitalkrebs in Zusammenhang stehen. Ungefähr 70 % aller Gebärmutterhalskrebsarten werden von den HPV-Typen 16 und 18 verursacht und etwa 90 % aller Genitalwarzen von den HPV-Typen 6 und 11.
Alle Papillomviren verfügen über eine aus L1-Proteinen bestehende Hülle (Kapsid). Gardasil enthält die gereinigten L1-Proteine für 4 Typen des humanen Papillomvirus, nämlich die Typen 6, 11, 16 und 18. Die in Gardasil enthaltenen Proteine werden durch ein als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnetes Verfahren hergestellt. Sie werden von einer Hefe produziert, in die ein Gen (DNA) eingebracht wurde, das es ihr ermöglicht, die L1-Proteine zu produzieren. Diese sind in „virusähnlichen Partikeln“ zusammengebracht (also Strukturen, die wie das HPV-Virus aussehen und somit leicht vom Körper erkannt werden). Außerdem enthält der Impfstoff ein so genanntes Adjuvans (einen Zusatzstoff zur Unterstützung der Wirkung, in diesem Falle eine Aluminiumverbindung), um eine stärkere Immunreaktion auszulösen.
Wird der Impfstoff einer Patientin verabreicht, dann bildet ihr Immunsystem (das körpereigene Abwehrsystem zum Schutz vor Krankheiten) Antikörper gegen diese Proteine. Diese Antikörper sind an der Zerstörung des Virus beteiligt. Nach der Impfung ist das Immunsystem bei erneutem Kontakt mit den Viren in der Lage, diese Antikörper schneller zu erzeugen. Dadurch wird der Körper vor Krankheiten geschützt, die durch diese Viren ausgelöst werden.

Wie wurde Gardasil untersucht?
Die Wirkungen von Gardasil wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie beim Menschen untersucht wurden. An den vier Hauptstudien nahmen mehr als 20 000 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren teil. Gardasil wurde mit einem fiktiven Impfstoff (Placebo) verglichen. In den Studien wurde untersucht, wie viele Frauen Genitalwarzen, Genitalläsionen oder abnormes Zellwachstum in Verbindung mit HPV-Infektionen entwickelten. Die Studienteilnehmerinnen wurden 2 bis 4 Jahre lang nachbeobachtet.

Welchen Nutzen hat Gardasil in diesen Studien gezeigt?
Gardasil wirkte gegen Dysplasien der Zervix und gegen externe Genitalläsionen, die mit den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 in Zusammenhang stehen. Die Ergebnisse aller 4 Studien zusammengenommen zeigten, dass bei Frauen, die noch nie zuvor eine HPV-Infektion der Typen 6, 11, 16 und 18 hatten und die vollständige Impfreihe erhielten, keine der mit Gardasil geimpften Frauen (8 487 Frauen) hochgradige dysplastische Zervixläsionen aufgrund von HPV 16 oder 18 entwickelte, wohingegen 53 der 8 460 mit einem Placebo geimpften Frauen derartige Läsionen aufwiesen. Was die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 oder 18 verursachten Genitalwarzen anbelangt, bei denen die Ergebnisse aus drei Studien zusammengenommen betrachtet wurden, war festzustellen, dass diese Warzen in der mit Gardasil geimpften Gruppe (insgesamt 7 897 Teilnehmerinnen) bei einer einzigen Frau und in der Placebo-Gruppe (7 899 Teilnehmerinnen) bei 91 Frauen auftraten.

Welche Risiken sind mit Gardasil verbunden?
Die in Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (beobachtet bei mehr als einer von 10 Patientinnen) sind Fieber (Pyrexie) sowie Hautreaktionen an der Einstichstelle (Rötung, Schmerzen, Schwellung). Die vollständige Liste der im Zusammenhang mit Gardasil berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.
Bei Patientinnen mit etwaiger Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile darf Gardasil nicht angewendet werden. Treten bei einer Patientin nach der Verabreichung einer Dosis Gardasil Anzeichen einer Allergie auf, dürfen keine weiteren Dosen gegeben werden. Die Verabreichung von Gardasil sollte verschoben werden, wenn die zu impfende Person an einer schweren fieberhaften Erkrankung leidet.

Warum wurde Gardasil zugelassen?
Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) entschied, dass der Nutzen von Gardasil als Impfstoff zur Vorbeugung von Zervixläsionen (CIN 2/3) und Zervixkarzinomen (Gebärmutterhalskrebs), Läsionen der Vulva (VIN 2/3) und äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch die Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden, gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl daher, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gardasil zu erteilen.

Weitere Informationen über Gardasil:
Am 20. September 2006 erteilte die Europäische Kommission dem Unternehmen Sanofi Pasteur MSD SNC eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gardasil in der gesamten Europäischen Union.

Letzte Aktualisierung dieser Zusammenfassung: September 2006.

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

EUROPÄISCHER ÖFFENTLICHER BEURTEILUNGSBERICHT (EPAR)

CERVARIX

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Das vorliegende Dokument ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR), in dem erläutert wird, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die durchgeführten Studien beurteilt hat, um zu Empfehlungen bezüglich der Anwendung des Arzneimittels zu gelangen.
Wenn Sie weitere Informationen über Ihre Krankheit oder deren Behandlung benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Bestandteil des EPAR), oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Wenn Sie weitere Informationen bezüglich der Grundlage der Empfehlungen des CHMP wünschen, lesen Sie bitte die wissenschaftliche Diskussion (ebenfalls Teil des EPAR).*

Was ist Cervarix?
Cervarix ist ein Impfstoff. Es ist eine Injektionssuspension, die gereinigte L1-Proteine von zwei Typen des humanen Papillomvirus (HPV, Typen 16 und 18) enthält. Cervarix ist in einer Durchstechflasche oder in einer Fertigspritze erhältlich.

© WVG

Wofür wird Cervarix angewendet?
Cervarix wird zum Schutz vor „hochgradigen" intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN, präkanzeröse Veränderungen von Zellen im Gebärmutterhals) und dem Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs), die durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht werden, angewendet.
„Hochgradig" bedeutet, dass die Neoplasie (Gewebsneubildung) vom Grad 2 oder 3 ist und daher unbehandelt mit höherer Wahrscheinlichkeit zum Krebs fortschreitet.
Diese Anwendung stützt sich auf den Nachweis der Wirksamkeit von Cervarix bei Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren und auf seine Immunogenität (Fähigkeit, eine Reaktion des Immunsystems auf den Impfstoff auszulösen) bei Mädchen und Frauen im Alter von 10 bis 25 Jahren.
Cervarix wird gemäß den offiziellen Impfempfehlungen angewendet. Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

Wie wird Cervarix angewendet?
Cervarix wird Mädchen und Frauen ab dem Alter von 10 Jahren in drei Dosen verabreicht: nach der ersten Dosis folgt ein Monat später die zweite Dosis und fünf Monate nach der zweiten die dritte Dosis. Es wird empfohlen, dass Mädchen bzw. Frauen, die bereits eine erste Dosis erhalten haben, die vollständige Impfserie mit allen drei Dosen Cervarix abschließen. Der Impfstoff wird als Injektion in den Oberarmmuskel verabreicht.
Die Anwendung von Cervarix bei Mädchen unter 10 Jahren wird nicht empfohlen, weil keine ausreichenden Informationen zur Sicherheit und Immunogenität in dieser Altersgruppe vorliegen.

Wie wirkt Cervarix?
Papillomviren sind Viren, die Warzen und Gewebswucherungen verursachen. Es gibt mehr als 100 verschiedene Typen von Papillomviren, und einige davon stehen mit Krebs der Geschlechtsorgane im Zusammenhang. Die HPV-Typen 16 und 18 verursachen etwa 70% aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs.
Alle Papillomviren haben eine Hülle (Kapsid), die aus so genannten L1-Proteinen besteht. Cervarix enthält gereinigte L1-Proteine der beiden HPV-Typen 16 und 18. Die in Cervarix enthaltenen Proteine werden mittels einer als „rekombinante DNA-Technologie" bezeichneten Methode hergestellt. Sie werden von Zellen produziert, in die ein Gen (DNA) eingeschleust wurde, das sie zur Bildung der L1-Proteine befähigt. Die Proteine bilden spontan „virusähnliche Partikel" (Strukturen, die wie HPV aussehen, sodass der Körper sie leicht erkennt). Der Impfstoff enthält ein so genanntes Adjuvanssystem mit MPL, einem gereinigten bakteriellen Lipid, das als Immunstimulans wirkt: es verstärkt die Reaktion des Immunsystems (des körpereigenen Abwehrsystems, das Krankheiten bekämpft) auf den Impfstoff. Der Impfstoff ist „adsorbiert", d. h. die virusähnlichen Partikel aus L1-Protein und das MPL sind an eine Aluminiumverbindung gebunden, um eine bessere Immunreaktion zu stimulieren.
Wenn der Impfstoff verabreicht wird, bildet das Immunsystem Antikörper gegen diese Proteine. Die Antikörper helfen, das Virus zu zerstören. Nach der Impfung ist das Immunsystem in der Lage, bei einem Kontakt mit den Viren schneller Antikörper zu bilden. Dies schützt den Körper vor den Krankheiten, die durch diese Viren verursacht werden.

Wie wurde Cervarix untersucht?
Die Wirkungen von Cervarix wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

**Nachdruck aus:*
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-de1.pdf

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Hauptstudie umfasste fast 19 000 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren. Cervarix wurde mit einem anderen Impfstoff verglichen, der nicht gegen HPV wirksam ist (einem Impfstoff gegen das Hepatitis-A-Virus). Die Studie untersuchte, wie viele Frauen, die ursprünglich nicht mit den HPV-Typen 16 und 18 infiziert waren, in der Folgezeit hochgradige CIN entwickelten, die mit Infektionen mit diesen HPV-Typen im Zusammenhang stehen. Die Studie dauerte zum Zeitpunkt der Bewertung noch an und wird für bis zu vier Jahre fortgesetzt.
In zwei weiteren Studien wurde auch die Entwicklung von Antikörpern gegen die HPV-Typen 16 und 18 bei 2 225 Mädchen und Frauen im Alter von 10 bis 14 Jahren untersucht. Die Studien verglichen die Antikörperspiegel vor der Impfung und nach der dritten Dosis (im Monat sieben).

Welchen Nutzen hat Cervarix in diesen Studien gezeigt?
Cervarix verhinderte anormale Zellwucherungen im Gebärmutterhals wirksamer als der Vergleichsimpfstoff. In der Hauptstudie entwickelten nach durchschnittlich 15 Monaten zwei der fast 8 000 Frauen, die mindestens eine Dosis Cervarix erhielten und zuvor nicht mit den HPV-Typen 16 oder 18 infiziert waren, hochgradige CIN mit diesen HPV-Typen, verglichen mit 21 der fast 8 000 Frauen, die den anderen Impfstoff erhielten.
Die Zusatzstudien zeigten, dass alle der Mädchen im Alter von 10 bis 14 Jahren, die mit Cervarix geimpft wurden, schützende Antikörperspiegel gegen die HPV-Typen 16 und 18 entwickelten. Dies deutete darauf hin, dass der Impfstoff wahrscheinlich einer HPV-Infektion bei Mädchen ab dem Alter von 10 Jahren wirksam vorbeugen kann.

Welches Risiko ist mit Cervarix verbunden?
Die häufigsten Nebenwirkungen unter Cervarix (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Kopfschmerzen, Myalgie (Muskelschmerzen), Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung, Schwellung) sowie Müdigkeit. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Cervarix berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.
Cervarix darf bei Mädchen oder Frauen, die möglicherweise überempfindlich (allergisch) gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der anderen Bestandteile sind, nicht angewendet werden. Im Falle einer mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung sollte die Impfung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

Warum wurde Cervarix zugelassen?
Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) gelangte zu dem Schluss, dass die Vorteile von Cervarix bei der Prävention von hochgradigen CIN (Grade 2 und 3) und Zervixkarzinomen, bei denen ein Kausalzusammenhang mit den HPV-Typen 16 und 18 besteht, gegenüber den Risiken überwiegen, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Cervarix zu erteilen.

Weitere Informationen über Cervarix:
Am 20. September 2007 erteilte die Europäische Kommission dem Unternehmen Glaxo SmithKline Biologicals s. a. eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Cervarix in der gesamten Europäischen Union.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im August 2007 aktualisiert.

© WVG

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart