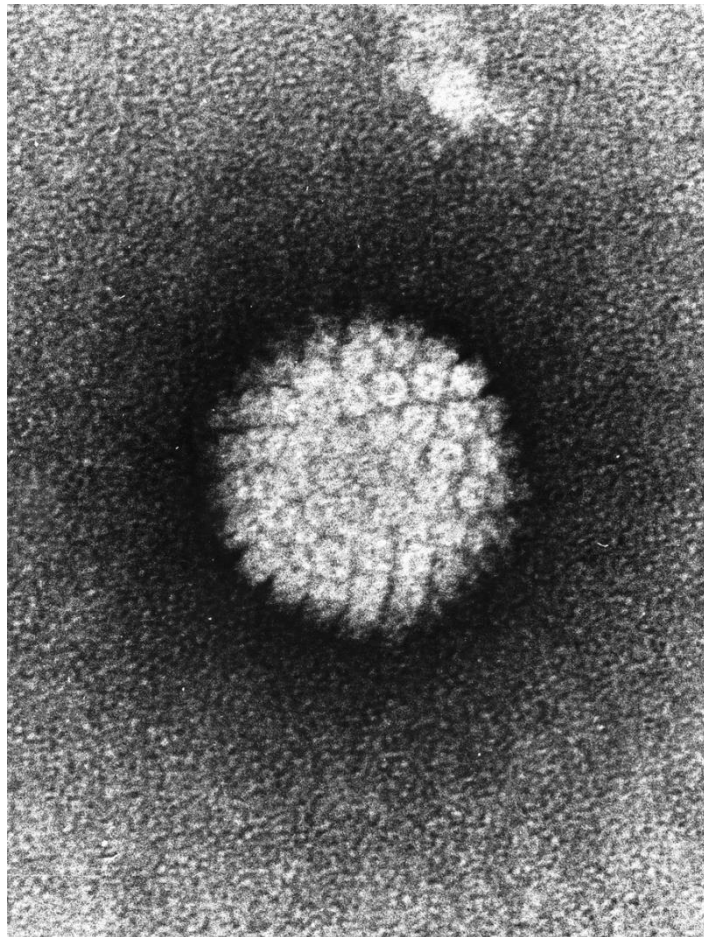


HPV

Humane Papillomviren



Inhaltsverzeichnis

1. HPV – Humane Papillomviren

1.1 Der Erreger

1.2 Epidemiologie

1.3 Pathogenese

1.4 Immunreaktion

1.5 Therapie

1.6 Spätfolgen einer Infektion

2. Der Impfstoff

2.1 Wirkmechanismus

2.2 Inhaltsstoffe und Herstellung

2.3 Impfwirkungen und -nebenwirkungen

3. Aktuelles

4. Auffrischung und Impfung im späteren Lebensalter

5. STIKO-Stellungnahme

6. Impfempfehlungen in anderen Ländern

7. Weiterführende Literatur

8. Quellen

8.1 Internetquellen

9. Impressum und Hinweise zur Nutzung

1. HPV – Humane Papillomviren

1.1 Der Erreger

Die Humanen Papillomviren sind unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren (Familie der Papillomviren) und werden in 5 Genera (vom Lateinischen *Genus: Gattung*) unterteilt: Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu- und Nu-HPV. Mittlerweile wurden mehr als 200 verschiedene HPV-Typen entdeckt. Die HP-Viren können aufgrund ihres onkogenen („tumor-fördernden/erzeugenden“) Potentials in Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Typen unterteilt werden. Die WHO (World Health Organization) kategorisiert derzeit zwölf Hochrisiko-HPV-Typen, die sicher karzinogen (krebs-auslösend) sind: **16, 18**, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59.² Zu den relevantesten Niedrigrisiko-Typen gehören die Typen 6 und 11, welche für die Entstehung von Genitalwarzen (*Condyloma acuminata*) verantwortlich sind.

Aufgrund eines fehlenden Stoffwechsels ist das Virus nicht in der Lage, sich alleine zu vermehren. Somit kann es sich ausschließlich durch eine Wirtszelle ausbreiten.³

1.2 Epidemiologie

Die Humanen Papillomviren-Infektion ist eine der häufigsten sexuell übertragbaren Infektionskrankheiten weltweit. Über die Hälfte aller Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit HPV.⁴ Betroffen sind sowohl Männer als auch Frauen. Die meisten Erkrankungen werden durch die zwei Hochrisiko-Typen 16 und 18 verursacht. Darüber hinaus gibt es noch mindestens 12 weitere HPV-Typen, die Krebserkrankungen hervorrufen können. Ein Großteil der HPV-Typen kann außerdem Warzen verursachen. Die Infektion verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch, weshalb nur ein Bruchteil der Infizierten eine HPV Erkrankung bemerken.

„Etwa 16% aller Krebserkrankungen weltweit sind infektionsbedingt; in den entwickelten Ländern liegt dieser Anteil bei ca. 7%, die Hälfte davon ist HPV-bedingt. Der häufigste HPV-induzierte Tumor ist das Zervixkarzinom (Tumor des Gebärmutterhalses), das weltweit den vierthäufigsten Tumor bei Frauen darstellt: 2012 war das Zervixkarzinom für etwa 528.000 Neuerkrankungen und 266.000 Todesfälle ursächlich. Etwa 85% dieser globalen Krankheitslast entfällt auf Entwicklungsländer, in denen HPV für fast 12% aller Tumore bei Frauen verantwortlich ist.“ (vgl. RKI-Ratgeber zu HPV⁵). Basierend auf Daten des RKI erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 6.250 Frauen und ca. 1.600 Männer an HPV bedingten Krebsarten. 2016 erkrankten 4.380 Frauen am Zervix-Karzinom, welches beinahe zu 100% von HPV ausgelöst wird. Davon sterben ca. 1600 Frauen jährlich an den Folgen der Tumorerkrankung.⁶ Das mittlere Erkrankungsalter mit bereits invasivem Karzinom beträgt 55 Jahre. Eine Vorstufe, das Karzinom in-situ (CIN/CIS), wird meist schon 20 Jahre früher bei der Vorsorgeuntersuchung erkannt und kann dadurch besser behandelt werden. Bei Männern treten etwa 600 Anal- und mindestens 250 Peniskarzinome sowie mindestens 750 Karzinome im Mund- und Rachenbereich auf, welche durch HPV bedingt sind.⁷

Zu den Risikofaktoren gehören u.a. Rauchen und ein niedriger sozioökonomischer Status.⁸ Ein weiterer Risikofaktor sind Geburten im jungen Alter und die Anzahl der natürlich geborenen Kinder. Dabei sind, wie wahrscheinlich auch bei der Pille⁹, als Confounder (Störfaktor in der Untersuchung eines Zusammenhangs) ein früher, ungeschützter Geschlechtsverkehr zu beachten. Das Infektionsrisiko steigt für die Frauen nach einer natürlichen Geburt, da sich nach der Geburt die Schleimhaut verändert und damit gegebenenfalls anfälliger für Infektionen wird. Das häufige Wechseln der Geschlechtspartner (Promiskuität) erhöht außerdem das Risiko einer Infektion. Allgemein gilt bei einer Immunschwäche ein erhöhtes Infektionsrisiko.¹⁰

Die von den Niedrigrisiko-HPV-Typen verursachten Genitalwarzen treten bei etwa 1-2% der sexuell aktiven Erwachsenen zwischen dem 15. und 49. Lebensjahr auf. Die Daten aus Deutschland zeigen ein Lebenszeitrisko von 5-10%. Unter Frauen ist die Inzidenz mit 627 Fällen pro 100.000

Personenjahre in der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen am höchsten. Bei den Männern hingegen ist die Inzidenz mit 457 Fällen pro 100.000 Personenjahre bei den 25- bis 29-Jährigen am höchsten.¹¹

1.3 Pathogenese

HPV wird über direkten Kontakt von Mensch zu Mensch übertragen. Die Viren dringen über Mikroverletzungen der Haut bzw. Schleimhaut in die Zellen ein. Hauptübertragungsweg ist ein Sexualkontakt. Die Sexualpraktiken können dabei den Infektionsort bedingen – z.B. Analverkehr Läsionen in der entsprechenden Lokalisation. Frauen mit zervikaler HPV-Infektion übertragen die Viren dabei jedoch selten auf die Mundschleimhäute ihres Sexualpartners.¹²

Infizieren die Viren Schleimhautzellen können Sie die Regulation des Zellzyklus stören und lokal zu Zellwachstum (Proliferation) führen. Abhängig vom Virustyp können unterschiedliche Symptome auftreten. In den Zellen der Schleimhaut (Epithelzellen) können sogenannte intraepitheliale Neoplasien/Läsionen entstehen. Diese haben insb. in den Anfangsstadien ein hohes, spontanes Rückbildungspotential, bedürfen daher häufig anfangs lediglich einer Kontrolle. Erfolgt keine vollständige Ausheilung, so können sich je nach HPV-Typ Feigwarzen (Genitalwarzen) oder Krebserkrankungen (Gebärmutterhals-, Scheiden-, Anal-, Peniskrebs, sowie Mund und Rachenkrebs) entwickeln. Die Latenzzeit vom Übergang in eine invasive Läsion dauert i.d.R. viele Jahre bis Jahrzehnte.¹³

Die Eintrittspforten für die Infektion mit HP-Viren sind dabei die sogenannten basalen Stammzellen eines Epithelgewebes (Grenz- oder Deckgewebe, das den Körper an Oberflächen von der Umgebung abgrenzt.¹⁴). Diese sind für die Viren nur an einem Epithelübergang, wie er in der Cervix oder im Oropharyngealbereich (insbesondere die Mandeln im Mund-Rachen Bereich) vorkommt, oder durch Verletzungen erreichbar. Die Expression, also die Umsetzung einer genetischen Information, und die Differenzierung der Viren ist streng an die Proliferation des Epithels gekoppelt. Freigesetzt werden die Viren schlussendlich durch Epithelabschilferung. Von der Basalzellschicht (s.o.) hin zur Oberfläche exprimiert die Epithelzelle nun zunächst die sogenannten „early Proteine“ E1-7, um abschließend im Stratum spinosum (bestimmter Abschnitt des Gewebes) die „Capsid Proteine“ L1 und L1 zu synthetisieren. Es erfolgt das Assembly also das Zusammenbauen des Virus und der Wirtszklus findet seinen Abschluss.¹⁵

Auch bei asymptomatischen Verläufen besteht ein Übertragungsrisiko.¹⁶

Feigwarzen (Genitalwarzen, Condyloma acuminata) sind hochansteckende gutartige Hautwucherungen. Es sind wenige Millimeter bis mehrere Zentimeter große, spitze Warzen, die im Genitalbereich (z.B. bei Frauen auch in der Scheide und am Gebärmuttermund (Zervix)), am und um den After auftreten können. Die weichen, warzigen Wucherungen sind rötlich, grau-bräunlich oder weißlich gefärbt. Feigwarzen können auch außerhalb des Genitalbereichs im Bereich der Haut und Schleimhaut (insbesondere Mund, bedingt durch Oralverkehr) vorkommen.

Abhängig von den Virustypen – vgl. Hochrisiko-HP-Viren – können Zellwucherungen auch maligne entarten (bösartige Zellwucherung – Krebs). Eine mögliche schwere Folge einer HPV-Infektion bei der Frau ist daher der Gebärmutterhalskrebs. Etwa 70 Prozent der Gebärmutterhalskrebserkrankungen werden durch die Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 hervorgerufen. Es wird davon ausgegangen, dass insgesamt über 90% der Zervixkarzinome durch HPV (mit-)verursacht werden. Vorläuferläsionen können gut behandelt werden, vorausgesetzt, sie werden im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchung (u.a. PAP-Test ab dem 20. Lebensjahr) rechtzeitig erkannt. Therapiemöglichkeiten siehe Abschnitt Therapie.

Näheres zu den Folgen einer Infektion siehe Abschnitte Therapie und Spätfolgen.

1.4 Immunreaktion

Eintrittspforte für eine Infektion mit HPV stellen die undifferenzierten Stammzellen in Epithelverbänden dar¹⁷. Aus den 5 verschiedenen Klassen der HP-Viren (Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu- und Nu-HPV) ist nur die α -Klasse dazu in der Lage, neben verhornenden Plattenepithelien auch das Schleimhautepithel zu infizieren. Die Reifung der Viren zur ausdifferenzierten virulenten Form nimmt dabei einen Zeitraum von ca. 3 Wochen ein. I.d.R. ist es für die lokal zelluläre Immunabwehr sehr schwierig, die HP-Viren adäquat zu erkennen und die Infektion einzudämmen. So schützt sich das Virus durch das späte Zusammenbauen der einzelnen Bestandteile vor einer Antigenerkennung; die Antigen präsentierenden Zellen (APC) können also nur schwer eine Primärantwort einleiten. Insgesamt bleiben somit bis zu 20% der Infektionen mit einer persistierenden Zellveränderung bestehen, 1-2% aller Infektionen entwickeln ein Karzinom. Durch die anhaltende Infektion steigt das Risiko der zufälligen Integration der viralen DNA in die Epithelien, was mit einer möglichen Expression der Virusproteine E6 und E7 einhergeht. Diese können auf die Zellzyklusregulation einwirken und somit schlussendlich zur malignen Entartung führen. Als Marker ist hierbei das in dieser Phase erhöhte Tumorsuppressorgen p16INK4a (Regelmechanismen, die in den Zellzyklus eingreifen) bedeutsam¹⁸. Die schlechte Erkennung der Viren durch körpereigene Abwehrzellen hat unterschiedliche Gründe: 1. Die Infektion bleibt stets intraepithelial. 2. Die Epidermis selbst wird nicht durchblutet, die Freisetzung erfolgt auf dem physiologischen Weg der Abschilferung. Interessant ist auch, dass 3. APC durch Viruspartikel nicht aktiviert werden. Es zeigen sich auch unterdrückende Effekte auf die Interferonausschüttung (körpereigener Signalstoff, der im Zusammenhang mit Infektionen gebildet wird¹⁹, ausgelöst durch die viralen Proteine E6 und E7. Vereinzelt gelingt jedoch die Antigenerkennung, sodass über MHCII Komplexe die adaptive Immunantwort eingeleitet werden kann. Bemerkenswert ist, dass eine Seropositivität auf HPV-Antikörper nach durchgemachter Infektion nicht protektiv ist - Dies liegt an dem allgemein sehr geringen Antikörpertiter. Ansatz der Immunisierung ist deshalb die Isolierung von Antigenepitopen der Proteinkapside. Diese sogenannten VLP's (virus like particles) dienen nun der deutlich optimierten Ausbildung von Antikörpern. Wichtigste Vertreter sind hier die beiden Kapselproteine L1 und L2, sie unterscheiden sich abhängig der mittlerweile über 200 identifizierten Genotypen.²⁰

1.5 Therapie

Die möglichen Symptome und Folgen und damit Therapien unterscheiden sich bei den Hochrisiko- und Niedrigrisikotypen.

Niedrig- und Hochrisikovirustypen können zu Tumovorläuferläsionen („Carcinoma in situ“, „intraepitheliale Läsionen“) führen. Insb. bei Beteiligung von Hochrisikovirustypen könne diese Läsionen entarten und Karzinome entstehen. Feigwarzen entstehen durch Infektion mit den Niedrigrisikotypen 6 und 11, entarten i.d.R. nicht und werden lokal behandelt. Durch die Hochrisikotypen werden unter anderem Gebärmutterhals-, Scheiden-, Penis-, Anal- und Mund/Rachenkrebs ausgelöst²¹. Unbehandelt kann eine Infektion mit einem HPV-Hochrisikotypen tödlich enden.

Man versucht die durch die Viren verursachten Zellveränderungen in möglichst frühen Stadien zu therapieren. Zervikale intraepitheliale Neoplasien können schon im frühen Erwachsenenalter auftreten. Daher gibt es Vorsorgemaßnahmen z.B. die Zervixkarzinom-Früherkennung beim Frauenarzt, die für alle Frauen ab dem 20. Lebensjahr empfohlen ist und von der Krankenkasse übernommen wird. Diese beinhaltet einen Abstrich des Gebärmutterhalses und eine zytologische Untersuchung und ggf. HPV-Diagnostik.

Die Therapie der **Feigwarzen** (Condylomata acuminata, vorwiegend ausgelöst durch HPV 6,11) richtet sich nach der Anzahl der Läsionen, der Größe und der Lokalisation. Die unterschiedlichen Therapieoptionen sind in den Ergebnissen vergleichbar und müssen gemeinsam mit den Patienten

abgewägt werden – u.a. abhängig von der Ausprägung der Läsionen und der Adhärenz/Compliance (erwartete Annahme und Durchführung der Therapie) der Patienten. Unter anderem gibt es die Therapie mit topischen (lokal angewendeten) Medikamenten (z.B. Imiquimod, Podophyllotoxin) /Salben, Cremes oder Lösungen, die über mehrere Wochen auf die äußeren, betroffenen Stellen aufgetragen werden müssen. Alternativ kann die ärztliche Entfernung der Läsionen z.B. durch Elektrokauterisation, Kürettage, Lasertherapie, einer mechanischen, schichtweisen Abtragung, sowie einer wiederholten Anwendung von Trichloressigsäure des betroffenen Gewebes erfolgen.

Kommt es zu einer Diagnose und einer Therapie von Genitalwarzen, ist es zu empfehlen, den kompletten anogenitalen Bereich auf das Vorhandensein anderer HPV assoziierter intraepithelialen Neoplasien untersuchen zu lassen. Gleichzeitig sollte, wie bei allen infektiösen Geschlechtskrankheiten (SID's), auch der **Sexualpartner** untersucht und ggf. **mitbehandelt** werden. Eine Nachsorge nach Therapie ist empfohlen.

Vorläuferläsionen der Karzinome/Dysplasien können sehr gut und vollständig therapiert werden. Es stehen chirurgische und ablativ („abtragen“, Entfernung von Gewebe) Interventionen zur Verfügung (Kürettage, Exzision, Laserablation oder Elektrokoagulation). Eine Kryotherapie ist alternativ möglich (außer bei intraanal en IEN). Alternativ oder als Kombination kann Imiquimod lokal angewendet werden. Aufgrund des hohen Rezidiv- und Entartungsrisikos von intraepithelialen Neoplasien (auch nach erfolgter Behandlung) sind regelmäßige Kontrollen notwendig.²² Eine Impfung nach erfolgter Therapie einer CIN scheint bei der Prävention (Vorbeugung) eines Rezidivs (Wiederauftreten der Krankheit) zu helfen.²³

Für die Therapie von **Gebärmutterhalskrebs** stehen folgende Behandlungsmöglichkeiten zur Auswahl: Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Welche Therapie letztendlich durchgeführt wird, hängt jedoch noch von der Größe und der Ausbreitung des Tumors, Alter der Patientin, allgemeiner Gesundheitszustand und soweit möglich, ob ein Kinderwunsch besteht, ab. Primär wird immer eine Operation angestrebt. Abhängig vom Tumorstadium (Staging) ist ab FIGO (Gynäkologische Tumor-Klassifikation) III eine primäre Radiochemotherapie indiziert. Befindet sich das Zervixkarzinom in einem frühen Krankheitsstadium, so fällt die Wahl meist auf die operative Therapie. Hierbei werden das Tumorgewebe und ggf. umliegendes Tumorgewebe und die befallenen Lymphknoten vollständig entfernt. Eine Probenentnahme und histologische Analyse des Tumors hilft ggf. bei der weiteren Therapieentscheidung. Ist der Tumor sehr klein und wurde früh erkannt, kann eine kegelförmige Ausschneidung (Konisation) an der Cervix durchgeführt werden. Ist dieses Verfahren nicht ausreichend, kann eine Teilamputation des Gebärmutterhalses (Trachelektomie) vorgenommen werden. Eine Schwangerschaft ist nach beiden Eingriffen noch möglich. Hat sich der Tumor bereits auf tiefere Gewebsschichten ausgebreitet, ist meist eine vollständige Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) notwendig, was mit Infertilität (Unfähigkeit Kinder zur Welt zu bringen) einhergeht. Nach der Operation wird ggf., wie z. B. bei starkem Tumorbefall, zusätzlich eine Strahlentherapie ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt. Damit sollen eventuell im Körper zurückgebliebene Tumorzellen vernichtet werden und das Risiko eines Rezidivs gesenkt werden. Im fortgeschrittenen Stadium, z.B. bei Lymphknotenbefall (N+), oder allgemein ab FIGO III, oder bei Inoperabilität ist eine primäre Radiochemotherapie indiziert. Z.B. kann das Chemotherapeutikum Cisplatin als Radiosensitizer (steigert Erfolg der Bestrahlung/Radiatio) benutzt und eine primäre, perkutane (durch die Haut/von außen) Bestrahlung des Primärtumors und der im Becken gelegenen Lymphknoten sowie eine folgende, mit MRT genau geplante, Brachytherapie (lokal angebrachter Strahlenkörper; in dem Fall in der Vagina) durchgeführt werden. Die Prognose ist dabei insbesondere vom Tumorstadium abhängig. Das Relative 5-Jahres-Überleben beträgt 69%.²⁴

Bei einem **Scheidenkarzinom** (Vulvakarzinom) besteht die Möglichkeit der operativen Entfernung des Tumors und/ oder die Bestrahlung. Es richtet sich immer nach dem Stadium bzw. der Ausbreitung des Tumors, welches Therapieverfahren angewendet wird. Es wird immer eine primäre radikale Entfernung des Tumorgewebes angestrebt. Bei größeren Karzinomen kann es unter Umständen zu einer kompletten Entfernung der Scheide kommen, sowie anderer Organe wie Harnblase und Darm oder auch nahe gelegene Lymphknoten im Bauch-, Becken- und Leistenbereich. Aufgrund dessen wird in fortgeschrittenen Fällen (individuelle Entscheidung ab T2/T3) die Strahlentherapie und ggf. Chemotherapie angewendet. Bei operativen Ansatz ist i.d.R. eine Testung der Lymphknoten (Lymphknotenstaging) auf Tumorbefall angezeigt und bei einseitigem Befall eine beidseitige Lymphknotenentfernung notwendig. Eine Bestrahlung (Radiatio) ist bei unvollständiger operativer Entfernung oder ausgeprägtem Lymphknotenbefall empfohlen. Die Prognose des Scheidenkarzinoms (Vulvakarzinom) ist insgesamt schlecht.²⁵

Die Therapie des **Peniskarzinoms** ist abhängig vom Stadium und der Ausbreitung des Tumors. Eine operative Behandlung ist meist die erste Therapieoption. Je nach Ausmaß reicht die Operation von der Entfernung des Tumors (partielle Penektomie möglich bei 1cm Sicherheitsabstand und postoperativ gerichteter Miktio) bis zur kompletten Penisamputation. Ein Urinieren ist im letzten Fall nur bei Ausleitung der Harnröhre über den Damm möglich. Sollte beim Staging festgestellt werden, dass sich Metastasen in den Lymphknoten gebildet haben, werden die nahegelegenen Lymphknoten mit entfernt. Eine inguinale Lymphknotenektomie (Entfernung der Lymphknoten in der Leistengegend) ist bei vergrößerten Leistenlymphknoten und allen invasiven Peniskarzinomen indiziert (ab T2-Stadium). Der Einsatz von Chemotherapie und Strahlentherapie kommt auch in einem fortgeschrittenen Stadium und Metastasierung zum Einsatz – die Prognose ist dann infaust (äußerst ungünstig, in der Folge tödlich).²⁶

Auch beim **Analkarzinom** gibt es therapierbare Vorläuferläsionen. Diese schonenden Therapieoptionen entsprechen ungefähr denen der Vorläuferläsionen bei Befall der Scheide (siehe entsprechende Kapitel) und sollen eine Entfernung von verändertem Gewebe bei gleichzeitigem Schutz des umliegenden Gewebes und der betroffenen Gefäße ermöglichen. Bei Manifestation eines Karzinoms wird i.d.R. mit einer Radiochemotherapie begonnen (Chemotherapeutika u.a. 5-FU und Mitomycin). Wenn möglich wird eine Operation angeschlossen – ggf. eine lokale Exzision mit 1cm Sicherheitsabstand oder eine „Salvage-Operation“. Das 5-Jahres-Überleben beträgt 80%, wenn die Analkarzinome noch mit alleiniger Radiochemotherapie behandelbar sind.²⁷

Beim **Oropharyngealkarzinom** können verschiedene Therapien in Betracht gezogen werden. Besteht ein verdächtiger Befund im Mund-Rachen-Raum, muss nach spätestens drei Monaten Beobachtungszeit eine Gewebeuntersuchung durchgeführt werden. An gut zugänglichen Stellen, wie bspw. Mundhöhle, Zunge, Gaumenmandeln können Veränderungen in Form einer Gewebeprobe in örtlicher Betäubung entnommen werden. Sollte es sich bei diesem Gewebe eindeutig um einen Tumor handeln, wird dieser direkt biopsiert (Entnahme von Probengewebe zur weiteren Analyse). Anhand des Ergebnisses der Gewebeprobe stehen Therapieverfahren wie Operation, Bestrahlung und Chemotherapie zur Verfügung. Studien zeigen, dass sowohl eine kombinierte Therapie aus Operation und Bestrahlung als auch eine alleinige Strahlentherapie oder alleinige Operation sowie mit zusätzlicher Chemotherapie verbunden eine vergleichbar günstige Prognose aufzeigen. Aufgrund dessen gibt es bisher keinen sicheren Konsens über die optimale Therapie von HPV assoziierten Oropharynxkarzinomen. Der Nachweis einer HPV-Infektion der Tumorzellen ist prognoserelevant (geht mit einer besseren Prognose einher) und ist daher in jedem Fall zu erbringen.

Je nach Tumorausbreitung sind mit signifikanten Einschränkungen zu rechnen und eine lange Rehabilitation notwendig.

1.6 Spätfolgen einer Infektion

Condylomata acuminata:

Genitalwarzen sind eine primär benigne (gutartige) Erkrankung. Zu über 90% werden die low-risk HPV-Typen 6 und 11 als Krankheitsauslöser verantwortlich gemacht. Für beide Geschlechter wird von einem Lebenszeitrisiko von 5-10% ausgegangen. Eine Infektion mit einem **Niedrigrisiko-HPV-Typ** kann zu Genitalwarzen (Condylomata acuminata) oder auch Feigwarzen genannt führen. Diese stellen die häufigste HPV-assoziierte Erkrankung im äußeren anogenitalen Bereich dar und werden als sehr störend empfunden. Hierbei handelt es sich um gutartige Hautwucherungen - meist stecknadelkopfgroße, rötlich oder bräunlich gefärbte Knötchen. Genitalwarzen bilden zunächst einzelne, dann Beet-artig angeordnete kleine Papeln auf der Haut im Intimbereich. Sie können sowohl bei Frauen als auch bei Männern im Genitalbereich auftreten. In der Regel sind Genitalwarzen im Anfangsstadium symptomlos. Mäßiger Juckreiz und kleinere Blutungen können beim weiteren Wachstum auftreten.

Durch eine Übertragung während der Geburt können beim Neugeborenen Larynxpapillome (Kehlkopfapillome) entstehen.²⁸

Dysplasien und Vorläuferläsionen:

HP-Viren führen zu Zellveränderungen/Dysplasien. Überschreiten diese noch nicht die Basalmembran bzw. sind nicht-invasiv werden sie „intraepitheliale Neoplasien oder Läsionen“ genannt, können aber auch entarten und in der Folge invasiv wachsen. Die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) ist demnach der Vorläufer eines invasiven Zervixkarzinoms. Die Einteilung erfolgt anhand der Zervixzytologie nach Papanicolaou (Pap-Abstrich) und anhand des Biopsiebefundes histologisch nach der CIN-Klassifikation der zervikalen intraepithelialen Neoplasien (abhängig von der Ausbreitung der veränderten Zellen in der Schleimhaut (z.B. CIN III Ausbreitung bis in die Epitheloberfläche. Bei Früherkennungsuntersuchungen auf Gebärmutterhalskrebs können diese Gewebeveränderungen (Dysplasien) am Muttermund entdeckt werden.

Für die anderen Lokalisationen der im folgenden gelisteten Tumore gibt es ähnliche Klassifikationen der Vorläuferläsionen.

Zervixkarzinom:

Das Zervixkarzinom stellt einen bösartigen Tumor am Gebärmutterhals dar. Das Zervixkarzinom ist i.d.R. zunächst symptomlos. Erst ab einer gewissen Größe kommt es zu unterschiedlichen Beschwerden, wie beispielsweise: Unregelmäßige Blutabgänge, fleischwasserfarben- blutiger Fluor, Kontaktblutungen und Schmerzen.

Oropharynxkarzinom:

Das Oropharynxkarzinom ist ein bösartiger Schleimhauttumor des Mund Rachenraumes. Im Bestfall bemerkt der Patient zunächst tastbare oder sichtbare Unebenheiten, weißlich-belegte Stellen oder leichte Missempfindungen. Ungünstig gelegene und damit nicht sichtbare Tumore können nach unmerklichem Wachstum ggf. Zu lokalen Missempfindungen, Schluckbeschwerden, Schmerzen, Sickerblutungen, und Atembeschwerden führen. Meist sind schmerzlose Lymphknotenschwellungen (Lymphabflussgebiet des Oropharynx) am seitlichen Hals die ersten Symptome.

Peniskarzinom:

Beim Peniskarzinom handelt es sich um einen bösartigen Tumor, welcher in der Regel an der Vorhaut und/oder der Eichel auftritt. Es ist möglich, dass sich das Karzinom im fortgeschrittenen Stadium auf die Schwellkörper bis hin zur Bauchdecke ausbreitet. Bei den äußeren Symptomen handelt es sich um Knoten und Verhornungen der Haut. Da diese Hautveränderungen nur selten als eine ernsthafte Krankheit wahrgenommen werden, wird der Peniskrebs oftmals erst zu spät behandelt. Da beim wachsenden Peniskarzinom anfangs meist keine Schmerzen auftreten, gehen viele Betroffene zu spät zum Arzt. Bei Peniskarzinomen wurde eine HPV-Prävalenz von 30-46% festgestellt, was im Jahr 2013 in Deutschland zwischen 250 und 360 HPV-assoziierten neuen Diagnosen entsprechen würde.²⁹

Vaginalkarzinom:

Vaginalkarzinome stellen seltene bösartige Veränderungen an der Scheide dar. Erst in einem fortgeschrittenen Stadium entwickeln sich die ersten Symptome. Auffälligkeiten können sich beispielsweise in blutigem Ausfluss und Scheidenblutungen z.B. nach Sexualkontakt äußern. Bei einer Ausbreitung des Tumors auf das umliegende Gewebe oder weitere Organe können sich Tumore mit Unterleibsschmerzen oder Organstörungen der Harnblase und des Darms bemerkbar machen.

Vulvakarzinom:

Der Vulvakrebs ist eine seltene bösartige Tumorerkrankung der äußeren Geschlechtsorgane der Frau. Am häufigsten betroffen sind die große Schamlippen, seltener auch die kleinen Schamlippen oder die Klitoris. Am häufigsten klagen Betroffene über Juckreiz, Brennen und Schmerzen beim Wasserlassen, blutigen Ausfluss oder kleine eventuell rote Verhärtungen oder Flecken, die an Warzen und Narben erinnern. In den meisten Fällen wird das Vulvakarzinom erst symptomatisch, nachdem es sichtbar geworden ist. Diese sichtbaren Symptome sind beispielsweise spürbare Knoten oder Geschwüre mit blumenkohlartiger Oberfläche.

Analkarzinom:

Bei einem Analkarzinom handelt es sich um einen bösartigen Tumor des Analkanals und stellt eine seltene, aber in ihrer Häufigkeit zunehmende, Krebsart dar. Vorstufen des Analkarzinoms treten häufig in Form von hautfarbenen bis rötlichen, warzenähnlichen Knötchen im Analkanal oder am Analrand auf. Zu den möglichen Symptomen zählen Jucken, spontane Blutungen, Schmerzen, vor allem beim Stuhlgang, das Absondern von Schleim oder/und unregelmäßige Stuhlgänge. Oft entsteht ein Karzinom dieser Region aber ohne erkennbare Symptome. Der Anteil der HPV-assoziierten Analkarzinome an allen Analkarzinomen wird auf >80% geschätzt. Bezogen auf diese Prävalenz wird geschätzt, dass in Deutschland jedes Jahr etwa 600 HPV-attributable Analkarzinome bei Männern auftreten.³⁰

2. Der Impfstoff

Es gibt 3 verschiedene Impfstoffe gegen HPV: Gardasil, Gardasil 9 und Cervarix. Alle drei Impfstoffe werden für die Verwendung ab einem Alter von 9 Jahren bei Jungs und Mädchen empfohlen³¹.

Am 20.09.2006 wurde der Impfstoff Gardasil als erster HPV-Impfstoff zugelassen. Es handelt sich hierbei um einen viervalenten Impfstoff, der vor den 4 Hochrisiko-HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 schützt. Die später zugelassenen Impfstoff Cervarix und Gardasil 9 tragen allerdings effektiver zur Ausbildung von Antikörpern bei.

Gardasil wurde mittlerweile weitgehend durch den neunvalenten Impfstoff Gardasil 9 ersetzt, der im Jahr 2015 zugelassen wurde. Neben HPV 16 und 18 schützt er außerdem vor den HPV-Viren 31, 33, 45, 52 und 58 sowie gegen die HPV-Typen 6 und 11, die für etwa 90% der auftretenden Genitalwarzen

verantwortlich gemacht werden. Gardasil 9 ist zur Prävention von Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome, die Zervix, Vulva, Vagina und Anus betreffen sowie von Genitalwarzen, welche durch HPV-Infektionen hervorgerufen werden, indiziert. Der Impfstoff wird normalerweise in einem 2-Impfdosenschema bei Jungen und Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren und einem 3-Impfdosenschema ab einem Alter von 15 Jahren verabreicht. Die zweite Impfdosis sollte zwischen 5 und 13 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Cervarix ist ein divalenter Impfstoff, der vor den HPV-Typen 16 und 18 schützt. Diese beiden HPV-Typen verursachen etwa 70% der Zervix- und 90% der Analkarzinome. Es konnte gezeigt werden, dass Cervarix abnormales Zellwachstum im Zervix effektiver vorbeugt, als der ursprünglich etablierte Impfstoff. Cervarix weist unter den genannten Impfstoffen die geringste Dosis an Antigenen auf, ferner enthält er AS04 einen Stimulator des TLR4, wodurch die Immunogenität erhöht wird.

Bis zum 18ten Lebensjahr werden die Kosten von den Krankenkassen übernommen. Wenn man sich nach der Vollendung des 18ten Lebensjahres impfen möchte empfiehlt es sich Kontakt zu seiner Krankenkasse aufzunehmen und nach einer Kostenübernahme zu fragen³². Die Kosten belaufen sich laut Arzneimittelverordnungsreport 2009 ungefähr auf 480 Euro pro Impfung.

2.1 Wirkmechanismus

Die HPV-Impfstoffe enthalten hochgereinigte virusähnliche Partikel des Hauptkapsidproteins L1 der jeweiligen HPV-Typen. Erhält ein Patient ein Impfdosis, erkennt der Körper die L1 Proteine und bildet spezifische Antikörper, wodurch im Falle einer tatsächlichen Infektion mit dem Virus der Erreger schneller beseitigt werden kann.

Die virusähnlichen Partikeln (VLPs) sind nicht in der Lage, Zellen zu infizieren, sich zu vermehren oder Erkrankungen hervorzurufen. Die Genotypen für die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 werden als Impfstoff-HPV-Typen bezeichnet. Basierend auf epidemiologischen Studien nimmt man an, dass GARDASIL 9 vor den HPV-Typen schützt, die verantwortlich sind für etwa: 90 % der Zervixkarzinome, mehr als 95 % der Adenocarcinomata in situ (AIS), 75 bis 85 % der hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN2 2/3), 85 bis 90 % der mit HPV assoziierten Vulvakarzinome, 90 bis 95 % der mit HPV assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva (VIN3 2/3), 80 bis 85 % der mit HPV assoziierten Vaginalkarzinome, 75 bis 85 % der mit HPV assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vagina (VaIN4 2/3), 90 bis 95 % der mit HPV assoziierten Analkarzinome, 85 bis 90 % der hochgradigen intraepithelialen Neoplasien des Anus (AIN5 2/3) und 90 % der Genitalwarzen.³³

In den bisherigen Studien mit >25.000 Probanden konnten bereits nach der ersten Immunisierung hohe Antikörpertiter bei >99,9% der Geimpften nachgewiesen werden.³⁴

Die Antikörpertiter sind dabei in der Regel deutlich höher als nach durchgemachter Infektion. Allerdings zeigen sich in Follow-up Studien deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen HPV Typen. Für den Hochrisikotyp 16 konnte nichtsdestotrotz eine langjährige Wirksamkeit bestätigt werden.

2.2 Inhaltsstoffe und Herstellung

Zusammensetzung des Impfstoffes Gardasil 9:

L1-Protein der HPV Typ 6 – 11 – 16 – 18 – 31 – 33 – 45 – 52 – 58

Weitere Bestandteile des Impfstoffes Gardasil 9:

- Natriumchlorid
- Histidin

- Polysorbat 80
- Natriumtetraborat x 10 H₂O
- Wasser für Injektionszwecke
- 500µg Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate³⁵

Die aktuellen Impfstoffe sind aufwendig in der Herstellung sowie hitzeempfindlich und müssen daher gekühlt werden. Die aktuelle impfpräventive Versorgung kann nur durch die Aufrechterhaltung einer Kühlkette erfolgen und macht die Impfung in Entwicklungsländern, insbesondere am Äquator fast unmöglich. Derzeit wird daher nach einem neuen Impfstoff geforscht, der eine Thermostabilität aufweist, kostengünstiger ist und gegen alle HPV-Typen schützen soll.

Auch Cavarix und Gardasil enthalten Aluminium (500 und 225µg).

2.3 Impfwirkungen und -nebenwirkungen

Eine Evaluation des Impfstoffes hat ergeben, dass der Impfstoff „Gardasil 9“ gut verträglich ist. Die häufigste Nebenwirkung, die nach einer Impfung mit dem Wirkstoff „Gardasil 9“ festgestellt wurde, waren Reaktionen an der Infektionsstelle (84% der geimpften Probanden) und Kopfschmerzen (13,2% der geimpften Probanden). Diese Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer und sind nach einigen Tagen folgenlos ausgeheilt.³⁶ Die meisten Nebenwirkungen sind im Rahmen der Immunreaktion als normal zu bewerten (Affinitätsreifung der AK).

Tab.: Nebenwirkungen nach Anwendung des Impfstoffes Gardasil9® abgeleitet aus 7 klinischen Studien und einer Teilnehmerzahl von 15.776³⁷

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Häufig	Schwindel
Erkrankungen des Verdauungstraktes	Häufig	Übelkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr Häufig	Injektionsstelle: Schmerz, Schwellung, Erythem
	Häufig	Fieber, Abgeschlagenheit An der Injektionsstelle: Pruritus, Einblutung

Bezüglich der Wirksamkeit von Gardasil9 sind zwei großangelegte RCT durchgeführt worden (FUTURE I und II). Die drei Kernaussagen dieser Studien bescheinigen der HPV-Impfung:

Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Impfung in 97-100% der HPV 16 und 18 assoziierten Gebärmutterhalskrebsvorstufen mit vorheriger HPV 16/18 negativer Befundung oder vollständiger Impfsérie eine Wirksamkeit zeigt. Auf alle HPV-Typen bezogen, kann die Impfung die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs senken. Der Nutzen einer durchgeführten Impfung sinkt, wenn zuvor bereits eine Infektion mit dem geimpften HPV-Typ vorlag.³⁸

3. Aktuelles

Seit Juni 2018 empfiehlt die STIKO die HPV-Impfung für Jungen analog zu Mädchen im Alter von 9-14 Jahren (Nachholimpfung bis zum Alter von 17 Jahren). Die Empfehlung zur HPV-Impfung für Mädchen besteht bereits seit 2007. Diese neue Empfehlung ist bisher wenigen Jugendlichen bekannt, so dass die Impfquote der Jungen aktuell gering ist.

Durch die Impfung könnten 3500 Leben (jährlich) in Deutschland gerettet werden. Dies erläutert der Gründer der preventa Stiftung Dr. Claus Köster an einem plausiblen Beispiel: „Ein typischer Urlaubsflieger Boeing 747 kann mindestens 350 Passagiere transportieren. Wenn alle geimpft wären

könnten jährlich bis zu 10 solcher Flugzeuge voll besetzt mit Frauen und Männern vor dem Tod durch HPV-ausgelöste Tumore gerettet werden. Das wären pro Jahr 3.500 gerettete Leben!”³⁹

4. Auffrischung und Impfung im späteren Lebensalter

Nach heutigem Wissensstand wird bis auf weiteres keine Auffrischung der Impfung benötigt. Es zeigen sich auch noch nach Jahren sehr hohe AK-Titer. Da die Impfung allerdings erst seit einigen Jahren auf dem Markt ist, könnten sich hier noch andere Aussagen ergeben. Die unterschiedlichen Impfstoffe zeigen jedoch erhebliche Unterschiede bezüglich der HPV-Typen-Wirksamkeit. Die Impfstoffe sind außerdem rein prophylaktisch wirksam.⁴⁰

5. STIKO-Stellungnahme

Zur Reduktion der Krankheitslast durch bestimmte HPV-assoziierte Tumore empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut eine generelle Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) für alle Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis einschließlich 14 Jahren. Nachholimpfungen werden bis zum Alter von 17 Jahren empfohlen. Die vollständige Impfsreihe sollte vor dem ersten sexuellen Kontakt abgeschlossen sein.⁴¹ Auch danach ist eine Impfung sinnvoll.

„Insbesondere begrüßt die STIKO, dass die Stiftung Warentest zu Recht zu einer positiven Einschätzung der Schutzimpfung gegen Humane Papillomviren (HPV) kommt. Aktuelle Daten aus Studien und der weltweiten Anwendung der Impfung in den letzten Jahren konnten die Studienergebnisse, die der STIKO zur Bewertung der Impfung gegen HPV vorlagen, bestätigen. Die STIKO empfiehlt die HPV-Impfung seit 2007 für alle Mädchen und jungen Frauen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Leider kam es in Deutschland nach einer kontroversen Diskussion über den Nutzen der HPV-Impfung zu einer bisher nur mäßigen Akzeptanz der Impfung mit niedrigen Impfquoten. Das Potenzial der Impfung, in Zukunft Behandlungsbedürftige Krebsvorstufen am Gebärmutterhals, invasive Karzinome und damit Todesfälle zu verhindern, wird somit in Deutschland bislang nicht ausgeschöpft.“⁴²

6. Impfempfehlungen in anderen Ländern

Die Impfung ist weltweit in das Impfprogramm von über 80 Ländern eingegangen. Die WHO hat das Ziel, den Gebärmutterhalskrebs mittels weltweiter Impfung auszurotten. Australien hat frühzeitig auf die freiwillige Schulimpfung gesetzt und hat damit heute kaum noch Feigwarzen in der jugendlichen Bevölkerung. Auch die Dysplasien sind deutlich rückläufig, so dass Australien wahrscheinlich das erste Land sein wird, welches in naher Zukunft kaum mit Gebärmutterhalskrebs konfrontiert sein wird. Die HPV-Impfung für Jungen und Mädchen wird in europäischen Ländern wie Italien, Österreich und der Schweiz schon seit längerem empfohlen. Untersuchungen aus England, Schweden und Australien weisen nach, dass die Anzahl HPV bedingter Läsionen deutlich gesenkt werden können.⁴³ Deutschland liegt mit der Impfquote auch in Europa im hinteren Drittel. *Das ist verantwortungslos gegenüber unserer Bevölkerung und insbesondere der Jugend sowie beschämend, da für die Entdeckung diesen Zusammenhangs Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Harald zur Hausen (dkfz) den Nobelpreis erhalten hat.*

Beispielsweise ist seit 2018 in Dänemark die HPV-Impfung fester Bestandteil des pädiatrischen Impfkalenders. Seitdem konnte die Vorstufe des Gebärmutterhalskrebses um 40% gesenkt werden.⁴⁴ In England werden Mädchen im Alter zwischen 12 und 13 Jahren seit 2018 zur freiwilligen Schulimpfung eingeladen.⁴⁵ Ab dem Schuljahr 2019/2020 soll es auch für Jungen in England möglich sein, die Impfung in der Schule zu erhalten.⁴⁶ In Schweden wurde ab 2010 die HPV-Impfung Bestandteil des landesweiten Programms zur Schulgesundheit.⁴⁷

7. Weiterführende Literatur

Online-Impflexion:

- <https://impflexikon.preventa.de/>

Online-Impflexikon für Kinder:

- <https://meine-gesundheit.preventa.de/>

Schulimpfprojekt:

- <https://ja-ich-auch.preventa.de/zum-thema-impfen/>

S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien:

- <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>

IMWI.academy (Impfwissen – Ärztliche Fortbildungsplattform)

- www.imwi.academy (nur für den internen Gebrauch! *Benutzername*: impf-dich *PW*: preventa)

dkfz Krebsinformationsdienst: Humane Papillomviren (HPV)

- <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/hpv.php>

Faktenblatt zur HPV-Impfung:

- https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/HPV.pdf?__blob=publicationFile

8. Quellen

- Allianz gegen HPV, Stellungnahme zur HPV-Impfung
- Aigner, F. et al. (2008) Anale HPV – **Infektionen, Konsensusbericht**, in Wiener klinische Wochenschrift- The Middle European Journal of Medicine. S. 631-641, Wien.
- Ärzte Zeitung (Hrsg.) (2009) **Norwegen und Schweden führen HPV-Impfung ein**, im Internet: (<https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/gebaermutter-krebs/article/545530/norwegen-schweden-fuehren-hpv-impfung.html>)
- Bonnez, W. (2009) **Leitfaden zu Genitalen HPV-Erkrankungen und deren Prävention**. New York.
- Bundesamt für Gesundheit Schweiz. (2016) **HPV: Antworten und häufig gestellte Fragen** Bern.
- CAPITAL HEALTH Hospital Group GmbH (Hrsg.) (o. A.) **Tumore der Mundhöhle – Malignome der Mundhöhle**, Definition Tumore der Mundhöhle (Oropharynxkarzinom), im Internet: (<https://hno-arzt-berlin-mitte.de/krankheiten/tumore-und-malignome-der-mundhohle/>)
- Dt. Ärztezeitung, Gesundheitsnetz Rhein-Neckar, Prof. Riemann, zur Hausen (2018), **Wir wollen die HPV Impfung in Schulen**, im Internet: (<https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/impfen/article/971107/krebsstiftung-wir-wollen-hpv-impfung-schulen.html>)
- Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.) (2018c) **HPV-Impfung: Antworten und häufige Fragen**, im Internet: (<https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/hpv-impfung.php>)
- Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.) (2018d) **Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs: Untersuchung und Behandlung**, im Internet: (<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gebaermutterhalskrebs/vorstufen.php>)
- Deutsches Krebsforschungszentrum, zur Hausen, Kreywinkel, Wichmann, Ouédraogo, Köster (2019) HPV-Impfquote: **70 Prozent sind machbar und sinnvoll**, im Internet: (<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2019/dkfz-pm-19-44-HPV-Impfquote-70-Prozent-sind-machbar-und-sinnvoll.php>)
- Der Allgemeinarzt (2017), **HPV- Schutz- Impfen macht Schule**, im Internet: (<https://www.allgemeinarzt-online.de/a/hpv-schutz-impfen-macht-schule-1837576>)
- FAZ, Prof. Dr. Catharina Maulbecker-Armstrong (2018), **Irgendwann passiert**, im Internet: (<http://www.faz.net/aktuell/wissen/hpv-infektion-werden-nun-auch-jungen-kostenfrei-geimpft-15667574.html>)
- Froschauer, V., Masterthesis: **Möglichkeiten der Impfsteigerung in Deutschland am Beispiel des Projektes „Freiwillige HPV-Schulimpfung“**, Hochschule für Wirtschaft und Gesellschaft Ludwigshafen, Ludwigshafen 17.01.2019

- GKV-Netzwerk, preventa Stiftung, Dr. Köster, Dr. Hager (2018) **Eine einfach Impfung kann Krebs besiegen**, im Internet (<https://gkv-netzwerk.de/eine-einfache-impfung-kann-krebs-besiegen-4099/>)
- Hall M T et al. **The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study**. Lancet Public Health, Onlinevorabveröffentlichung am 2. Oktober 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30183-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30183-X)
- Köster C. (2020): **Prävention für Jugendliche: Bildung als Erfolgsfaktor**. FAZ (12.02.2020) Seit V6
- MSD Sharp & Dohme GmbH (Hrsg.) (o. A.) **Humane Papillomviren, im Internet:** (https://www.msd-gesundheit.de/fileadmin/files/Impfen/004-service/mediathek/Hintergrundinformation_HumanePapillomviren.pdf)
- National Health Service (NHS) (Hrsg.) (2017) **HPV vaccine**, im Internet: (<https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hpv-human-papillomavirus-vaccine/#who-can-have-the-hpv-vaccine-through-the-nhs-vaccination-programme>)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), (2020) **S3-Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien**; AWMF-Register-Nr. 082-002, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>
- preventa, GNRN (2019), **Stellungnahme zur HPV-Impfung**, im Internet: (<https://preventa.de/stellungnahme-zur-hpv-impfung/>)
- Raptis, D.; Schneider, I.; Matzel, K.; Ott, O.; Fietkau, R.; Hohenberger, W. (2015) **Differenzialdiagnose und interdisziplinäre Therapie des Analkarzinoms**, in: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 112, S. 243-249.
- World Health Organization (Hrsg.) (2017) **Human papillomavirus vaccines**, in: Week-ly Epidemiological Record - WHO, Jg. 92, S. 241-268.

8.1 Internetquellen:

Sämtliche Internet-Quellen wurden zuletzt am 09.11.2020 im Rahmen des Korrekturlesens aufgerufen

- <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/HPV.pdf> – Faktenblatt HPV, RKI
- <https://de.wikipedia.org/wiki/HPV-Impfstoff> – HPV-Impfstoff, Wikipedia
- https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_kommentar_stiftung_warentest.html – Kommentar zu Impfung, RKI
- <https://www.msdconnect.de/arzneimittel/gardasil9/stiko.xhtml> – Arzneimittelinformation, MSD
- https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/gardasil_9.pdf – Gardasil9, MSD
- https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP.html – Ratgeber zu HPV, RKI
- <https://www.frauenaeerzte-im-netz.de/erkrankungen/humane-papillomviren-hpv/risikofaktoren/#:~:text=Humane%20Papillomviren%3A%20Risikofaktoren&text=Da%20HP%2DVir en%20meist%20beim,Sexualverhalten%20des%20Partners%20eine%20Rolle.> – Risikofaktoren, Frauenärzte im Netz
- <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hpv-human-papillomavirus-vaccine/#who-can-have-the-hpv-vaccine-through-the-nhs-vaccination-programme> – Überblick HPV Impfung, NHS
- https://www.msd-gesundheit.de/fileadmin/files/Impfen/004-service/mediathek/Hintergrundinformation_HumanePapillomviren.pdf - Hintergrundinformationen HPV, MSD
- <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gebaermutterhalskrebs/vorstufen.php> – Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses, Krebsinformationsdienst
- <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/hpv-impfung.php> – HPV Impfung, Krebsinformationsdienst
- <https://hno-arzt-berlin-mitte.de/krankheiten/tumore-und-malignome-der-mundhohle/> - Oropharynxkarzinom, HNO-Arzt Berlin Mitte

- <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/gebaermutter-krebs/article/545530/norwegen-schweden-fuehren-hpv-impfung.html> - Norwegen und Schweden führen HPV-Impfung ein, Ärztezeitung
- <https://zukunftberuf.de/schluss-mit-hpv-ausgelostem-krebs> – Schluss mit HPV ausgelöstem Krebs, zukunftberuf.de
- <https://www.faz.net/aktuell/wissen/hpv-infektion-werden-nun-auch-jungen-kostenfrei-geimpft-15667574.html> – Irgendwann passiert es, FAZ
- http://www.focus.de/regional/rheinland-pfalz/wissenschaft-impfen-gegen-krebs-stiftung-will-hpv-praevention-foerdern_id_7652930.html - Impfen gegen Krebs: Stiftung will HPV-Prävention fördern, focus.de
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil> - Gardasil, EMA
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9> - Gardasil9, EMA
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix> – Cervarix, EMA
- www.amboss.de (Lern- und Nachschlageplattform für Medizinstudierende und Ärzte)

9. Impressum und Hinweise zur Nutzung:

Die Zusammenstellung „HPV“ dient als Hintergrundinformation für den Gesundheitsunterricht in Schulen (z.B. Projekte „Impf-Dich“ und „Ein Projekt macht Schule“ mit „Meine Gesundheit in meinen Händen“) und hier für den persönlichen Gebrauch der Personen, die den Gesundheitsunterricht gestalten und lehren.

Die Zusammenstellung erfolgte durch das Team der gemeinnützigen preventa Stiftung (www.preventa.de) mit Hilfe des gemeinnützigen Vereins Gesundheitsnetz Rhein-Neckar (www.GNRN.de) und den Studenten des Vereins Impfaufklärung in Deutschland e.V. (www.impf-dich.org).

Die Medizin unterliegt einem ständigen Entwicklungsprozess, sodass die Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der verfassten Version entsprechen können. Hinsichtlich der Zusammenstellung wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Der Leser selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Beratung, Applikation, Medikation und Dosierung. Medizinische und redaktionelle Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse mitgeteilt werden, damit diese schnell korrigiert werden können: kontakt@preventa.de

¹ [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papilloma_Virus_\(HPV\)_EM.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papilloma_Virus_(HPV)_EM.jpg) (abgerufen: 09.11.2020)

² https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP.html#doc11064408bobodyTe9 (abgerufen: 09.11.2020) Erregertypen, RKI-Ratgeber

³ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP.html (abgerufen: 02.09.2020) Humanen Papillomviren, RKI-Ratgeber.

⁴ Glastetter, E., Kaufmann, A. Humore und zelluläre Immunantwort im Rahmen der HPV-Impfung. *Hautarzt* 58, 493–500 (2007). <https://doi.org/10.1007/s00105-007-1339-4>

⁵ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP.html (abgerufen: 19.10.2020) Humanen Papillomviren, RKI-Ratgeber.

⁶ https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html (09.11.2020) Daten zum Zervixkarzinom, Statistik

⁷ ebd.

⁸ <https://next.amboss.com/de/article/Z00ZIT#Yfe7a4ebd12904c3078f1c6957c9de35f> - Artikel auf „Amboss“: Zervixkarzinom – Risikofaktoren (abgerufen: 19.10.2020)

- ⁹ <https://next.amboss.com/de/article/Z00ZIT#Yfe7a4ebd12904c3078f1c6957c9de35f> - Artikel auf „Amboss“: Zervixkarzinom – Risikofaktoren (abgerufen: 19.10.2020)
- ¹⁰ <https://www.frauenaezte-im-netz.de/erkrankungen/humane-papillomviren-hpv/risikofaktoren/#:~:text=Humane%20Papillomviren%3A%20Risikofaktoren&text=Da%20HPV%2DViren%20meist%20beim,Sexualverhalten%20des%20Partners%20eine%20Rolle.> (abgerufen: 02.09.2020) Humane Papillomviren: Risikofaktoren, Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
- ¹¹ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP.html (abgerufen: 02.09.2020) Humanen Papillomviren, RKI-Ratgeber.
- ¹² mit HPV-Infektion durch Oralsex wohl eher selten. *CME* **16**, 6 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11298-019-7112-z>
- ¹³ <https://next.amboss.com/de/article/z00rET#yPbdhF> - Infektion mit humanen Papillomaviren (abgerufen: 19.10.2020) und <https://next.amboss.com/de/article/Z00ZIT> - Zervixkarzinom (abgerufen: 19.10.2020)
- ¹⁴ <https://flexikon.doccheck.com/de/Epithel> (abgerufen: 09.11.2020) Begriffsklärung
- ¹⁵ Glastetter, E. & Kaufmann, Andreas. (2007). Humorale und zelluläre Immunantwort im Rahmen der HPV-Impfung. https://www.researchgate.net/publication/225550970_Humorative_und_zellulare_Immunantwort_im_Rahmen_der_HPVImpfung (abgerufen: 09.11.2020)
- ¹⁶ Gross et al.: HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut. PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.). Stand: 2017. Abgerufen am: 30.07.2018. siehe auch https://doi.org/10.1111/ddg.13441_g
- ¹⁷ ebd.
- ¹⁸ Missaoui N, Mestiri S, Bdioui A, et al. HPV infection and p16^{INK4A} and TP53 expression in rare cancers of the uterine cervix. *Pathol Res Pract*. 2018 <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.03.004>
- ¹⁹ <https://flexikon.doccheck.com/de/Interferon> (abgerufen: 09.11.2020) Begriffsklärung
- ²⁰ vgl hierzu: https://www.researchgate.net/publication/225550970_Humorative_und_zellulare_Immunantwort_im_Rahmen_der_HPVImpfung/link/02e7e51c9b016f5f000000/download (abgerufen: 09.11.2020)
- ²¹ <https://vulvakarzinom-shg.de/fachinformationen-vulvakarzinom/humane-papillomviren-hpv/> (abgerufen: 09.11.2020) Hochrisiko-HPV
- ²² <https://next.amboss.com/de/article/z00rET#04be3F> „Amboss“: Infektion mit humanen Papillomaviren – Therapie (abgerufen: 19.10.2020)
- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-008I_S2k HPV_assoziierte_anogenitale_L%C3%A4sionen_2017-11.pdf
- ²³ Kang, W. D., Choi, H. S. und Kim, S. M. (2013). Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* **130**, 264-268, doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050.
- ²⁴ <https://next.amboss.com/de/article/Z00ZIT#rebjZG> – „Amboss“: Zervixkarzinom – Therapie (abgerufen: 19.10.2020)
- ²⁵ <https://next.amboss.com/de/article/b00HIT#oUb0VG> – „Amboss“: Vulvakarzinom – Therapie (abgerufen: 19.10.2020)
- ²⁶ <https://next.amboss.com/de/article/ri0fGf#Eya8SM> – „Amboss“: Peniskarzinom – Therapie (abgerufen: 19.10.2020)
- ²⁷ https://next.amboss.com/de/article/gS0F_2#1C02IR – „Amboss“: Analkarzinom – Therapie (abgerufen: 19.10.2020)
- ²⁸ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP.html (abgerufen: 02.09.2020) Humanen Papillomviren, RKI-Ratgeber.
- ²⁹ *Epidemiologisches Bulletin* 26/2018 (PDF, 806 KB, Datei ist barrierefrei/barrierearm) https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/26_18.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen: 09.11.2020)
- ³⁰ ebd.
- ³¹ ebd. S. 7
- ³² <https://www.krankenkasseninfo.de/test/hpv> (abgerufen: 09.11.2020) vergleichende Kostenübernahme
- ³³ https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/gardasil_9.pdf (abgerufen: 02.09.2020) Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel), MSD
- ³⁴ S3 – Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms S. 44 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027OLI_Praevention_Zervixkarzinom_2020-03.pdf (abgerufen: 10.09.2020)
- ³⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf (abgerufen: 09.11.2020) – Informationen zu Gardasil9
- ³⁶ vgl. S3 – Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms
- ³⁷ https://zervita.de/share/Impfstoffe/FI_GARDASIL-9_06-2015_RLFS.PDF#:~:text=Tabelle%201%3A%20Nebenwirkungen%20aus%20klinischen%20Studien%20nach%20Anwendung,d es%20Gastrointestinaltrakts%20H%C3%A4ufig%20C3%9Cbelkeit%20Allgemeine%20Erkrankungen%20und%20Be- (abgerufen: 09.11.2020) - Impfreaktionen

³⁸ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/26_18.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen: 09.11.2020)

³⁹ www.preventa.de (abgerufen: 09.11.2020)

⁴⁰ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825817307746> - S.5/9 Table2 (abgerufen: 09.11.2020)

⁴¹ https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/gardasil_9.pdf (abgerufen: 02.09.2020) Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel), MSD

⁴² https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_kommentar_stiftung_warentest.html (abgerufen: 02.09.2020) STIKO-Stellungnahme zur Entscheidungshilfe zu Kinderimpfungen von Stiftung Warentest 3/2012, RKI-Ratgeber.

⁴³ Vgl. MSD Sharp&Dohme GmbH (o.A.), S. 14

⁴⁴ ebd.

⁴⁵ ebd.

⁴⁶ Vgl. National Health Service (2017), S.o.A.

⁴⁷ Vgl. Ärztezeitung (2009), S. o. A.

Impressum und Hinweise zur Nutzung

Die Zusammenstellung „HPV“ dient als Hintergrundinformation für den Gesundheitsunterricht in Schulen (z.B. Projekte „Impf-Dich“ und „Ein Projekt macht Schule“ mit „Meine Gesundheit in meinen Händen“) und hier für den persönlichen Gebrauch der Personen, die den Gesundheitsunterricht gestalten und lehren.

Die Zusammenstellung erfolgte durch das Team der gemeinnützigen preventiva Stiftung (www.preventa.de) mit Hilfe des gemeinnützigen Vereins Gesundheitsnetz Rhein-Neckar (www.GNRN.de) und den Studierenden des Vereins Impfaufklärung in Deutschland e.V. (www.impf-dich.org).

Die Medizin unterliegt einem ständigen Entwicklungsprozess, sodass die Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der verfassten Version entsprechen können. Hinsichtlich der Zusammenstellung wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Der Leser selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Beratung, Applikation, Medikation und Dosierung. Medizinische und redaktionelle Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse mitgeteilt werden, damit diese schnell korrigiert werden können: kontakt@preventa.de