

Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV)

Entscheidungshilfe zur
HPV-Impfung für junge
Frauen und Mädchen

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment
Decision Support Document Nr.: 79
ISSN: 1992-0488
ISSN-online: 1992-0496

Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV)

Entscheidungshilfe zur
HPV-Impfung für junge
Frauen und Mädchen

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2015

Projektteam

Projektleitung: Dr. Brigitte Piso, MPH
Projektbearbeitung: Dr. Brigitte Piso, MPH
Mag. Inanna Reinsperger, MPH

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA
Interne Begutachtung: Priv.-Doz. Dr. Claudia Wild; Dr. Ingrid Zechmeister-Koss, MA
Externe Begutachtung: Dr. med. Eike Eymers, AOK-Bundesverband, Berlin

Im Auftrag des AOK-Bundesverband, Berlin

Korrespondenz: Brigitte Piso, brigitte.piso@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Piso B., Reinsperger I. Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV). Entscheidungshilfe für junge Frauen und Mädchen. Decision Support Document Nr.: 79; 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Document Nr.: 79

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

© 2015 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
Summary.....	8
1 Einleitung.....	9
2 Projektziel	9
3 Methoden.....	11
3.1 Literatursuche und -auswahl.....	11
3.2 Datenextraktion.....	12
3.3 Aufbau des Berichts.....	12
3.4 Begutachtung	12
4 Ergebnis: Die HPV-Entscheidungshilfe.....	13
4.1 HPV-Infektion, Erkrankung und Behandlung	14
4.1.1 Was ist HPV und was hat HPV mit Gebärmutterhalskrebs zu tun?.....	15
4.1.2 Wie häufig ist Gebärmutterhalskrebs?.....	19
4.1.3 Wie hoch ist mein Risiko, mich im Laufe meines Lebens mit HPV zu infizieren, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken oder an Gebärmutterhalskrebs zu sterben?	24
4.1.4 Zusatzinformation: Was hat HPV mit Genitalwarzen zu tun?.....	25
4.1.5 Zusatzinformation: Kommt HPV auch in anderen bösartigen Tumoren als Gebärmutterhalskrebs vor?.....	26
4.1.6 Zusatzinformation: Wie können Zellveränderungen am Gebärmutterhals erkannt werden?	27
4.1.7 Zusatzinformation: Wie werden höhergradige Zellveränderungen am Gebärmutterhals beziehungsweise Gebärmutterhalskrebs behandelt?	31
4.1.8 Zusatzinformation: Wie häufig ist Gebärmutterhalskrebs weltweit im Vergleich zu Deutschland?	33
4.2 Die HPV-Impfung.....	34
4.2.1 Die HPV-Impfung: Wer soll wann und wie oft geimpft werden?	35
4.2.2 Wen schützt die HPV-Impfung wovor?.....	37
4.2.3 Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht HPV infiziert sind, vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals?.....	40
4.2.4 Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals?.....	41
4.2.5 Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung nicht HPV infiziert sind, vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals?	42
4.2.6 Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals?.....	42
4.2.7 Schützt die HPV-Impfung Frauen über 45 Jahre vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals?.....	42
4.2.8 Wovor schützt die HPV-Impfung nicht?.....	43
4.2.9 Welche Nebenwirkungen können durch die HPV-Impfung auftreten?	44
4.2.10 Zusatzinformation: Wie funktioniert unser körpereigenes Abwehrsystem und wie wirken Impfungen?.....	46
4.2.11 Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen?.....	48

4.2.12	Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen?	49
4.2.13	Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen?	50
4.2.14	Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen?	50
4.2.15	Zusatzinformation: Welche Ergebnisse zur Wirksamkeit der HPV-Impfung gibt es bereits in längeren Beobachtungszeiträumen?	51
4.2.16	Zusatzinformation: Wie sieht es mit dem Schutz vor Erkrankungen durch andere Hoch-Risiko-HPV Typen aus?	53
4.2.17	Zusatzinformation: Wovor schützt die HPV-Impfung Jungen und Männer?	55
4.3	Bewertung und Entscheidung	57
4.4	Ihre Entscheidung	61
5	Schlussfolgerung	63
6	Anhang	65
6.1	Weiterführende Informationen: Kapitel exklusiv im Projektbericht	65
6.1.1	Details zu den Wirksamkeitsergebnissen (gegen höhergradige Zellveränderungen) aus den Zulassungsstudien, nach Gardasil® und Cervarix® getrennt	65
6.1.2	Details zu den Register-/Beobachtungsstudien.....	69
6.1.3	Details zu möglichen Nebenwirkungen	71
6.2	Glossar („Was heißt ...?“)	75
6.3	Suchstrategie.....	78
7	Literatur.....	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.4-1: Startseite der online Entscheidungshilfe	13
Abbildung 4.1-1: Der Gebärmutterhals	15
Abbildung 4.1-2: HPV in Gebärmutterhalskrebs (Deutschland) [16].....	16
Abbildung 4.1-3: HPV in Gebärmutterhalskrebs (Österreich) [3]	16
Abbildung 4.1-4: HPV-Infektion nach Altersgruppen [18].....	17
Abbildung 4.1-5: Von der Infektion zum Gebärmutterhalskrebs.....	18
Abbildung 4.1-6: Gebärmutterhalskrebs-Neuerkrankungen pro Jahr	19
Abbildung 4.1-7: Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen (Anteil an Krebsneuerkrankungen, Deutschland)	20
Abbildung 4.1-8: Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen (Anteil an Krebsneuerkrankungen, Österreich)	20
Abbildung 4.1-9: Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen, Deutschland (Anteil an Todesfällen durch Krebs).....	22
Abbildung 4.1-10: Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen, Österreich (Anteil an Todesfällen durch Krebs).....	23
Abbildung 4.1-11: weltweite Schätzungen zum Hoch-Risiko-HPV Nachweis in bösartigen Tumoren [15]	26
Abbildung 4.1-12: Konisation Bei der Konisation wird ein „Kegel“ aus dem Gebärmutterhals [?] abgetragen	31
Abbildung 4.2-1: Bei der Impfung waerden Antikörper gebildet.....	36
Abbildung 4.2-2: Verteilung von HPV-Typen in Gebärmutterhalskrebs in Deutschland [16].....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1-1: PICO Schema	11
Tabelle 4.1-1: PAP-Abstrich Ergebnisse	28

Zusammenfassung

Hintergrund: Im Jahr 2008 wurde das Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) vom Deutschen AOK-Bundesverband beauftragt, eine Entscheidungshilfe zur Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV) für junge Frauen und Mädchen zu erstellen, welche seit Juni 2009 (ausschließlich) online verfügbar ist (www.hpv-entscheidungshilfe.de). In den Jahren 2010 und 2011 wurden jeweils kleinere Aktualisierungen des Inhalts durchgeführt, Anfang 2014 erfolgte der Auftrag, ein neuerliches Update durchzuführen. Auf Initiative des LBI-HTA sollte diesmal jedoch zusätzlich zur online Version der Entscheidungshilfe der vorliegende LBI-HTA Projektbericht entstehen, in welchem ergänzend auch Österreich-spezifische Informationen hinzugefügt wurden.

Methoden: Für die Aktualisierung der epidemiologischen Angaben wurde ausschließlich selektiv nach aktuellen Daten auf relevanten Websites gesucht. Die systematische Literatursuche zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfungen wurde am 03.04.2014 in Medline via Ovid durchgeführt. Aus der systematischen Suche resultierten für den Suchzeitraum 2008-2014 314 bibliographische Zitate, 60 Volltexte wurden bestellt. Durch Handsuche wurden rund 40 weitere Volltextartikel identifiziert, aus den „HPV-Vorarbeiten“ des LBI-HTA waren zusätzlich rund 150 Volltexte vorhanden. Insgesamt standen damit etwa 250 Volltextartikel als Literaturquelle für die Entscheidungshilfe zur Verfügung. Es erfolgte keine standardisierte Beurteilung der internen Validität der Studien. Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Ergebnis: Der erste Teil der Entscheidungshilfe befasst sich mit dem Krankheitserreger HPV und Erkrankungen, die durch HPV verursacht werden. Auf 3 Hauptseiten geht es um den Zusammenhang von HPV und Gebärmutterhalskrebs, dessen Häufigkeit und das Lebenszeitrisiko, sich mit HPV zu infizieren, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken oder an Gebärmutterhalskrebs zu sterben. 5 Zusatzinformationsseiten sind zu HPV und Genitalwarzen bzw. anderen bösartigen Tumoren als Gebärmutterhalskrebs, zum Erkennen und Behandeln von Zellveränderungen bzw. Gebärmutterhalskrebs, sowie zum internationalen Häufigkeitsvergleich (von Gebärmutterhalskrebs) verfügbar. In zweiten Teil der Entscheidungshilfe geht es um die HPV-Impfung. Er informiert auf 4 Hauptseiten über Impfpfehlungen, Wirksamkeitsergebnisse zum Schutz vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals, bekannte Umstände der Nicht-Wirksamkeit und potentielle Nebenwirkungen. Weiters sind 8 Kapitel mit Zusatzinformationen zur Impfung verfügbar (u. a. zu Schutz von Jungen und Männern oder zu Wirksamkeitsergebnissen aus längeren Beobachtungszeiträumen). Im dritten Teil bieten 11 Punkte eine Zusammenfassung der Informationen aus Teil I und II, welche nach der Relevanz für die Impfentscheidung (eher pro, contra oder ohne Einfluss) bewertet werden können.

Schlussfolgerung: Die aktualisierte, vollständig überarbeitete und teilweise neu strukturierte Entscheidungshilfe ging am 17.3.2015 online. Im vorliegenden Projektbericht sind nun erstmals die Inhalte der Onlineversion in Papierform verfügbar. Damit konnten länderspezifische Angaben für Österreich ergänzt und auch weitere Detailinformationen, welche in der Onlineversion der Entscheidungshilfe aufgrund der Komplexität nicht mehr aufscheinen, wiedergegeben werden.

2008-2009:
Erstellung der ersten Version der online Entscheidungshilfe im Auftrag der AOK

2010 & 2011
kleinere Updates

2014-2015:
neuerliches Update

Handsuche auf Websites nach epidemiologischen Daten

systematische Literatursuche in Medline zu Wirksamkeit und Sicherheit

gesamt 250 Volltexte als Informationsgrundlage verfügbar

Teil I:
Informationen zu HPV und HPV bedingten Erkrankungen (3 Haupt-, 5 Zusatzinformationsseiten)

Teil II:
Informationen zur HPV-Impfung (4 Haupt-, 8 Zusatzinformationsseiten)

Teil III:
Zusammenfassung und Bewertung

Update online seit März 2015

Papierversion mit Österreich-Informationen und weiteren Details

Summary

<p>2008-2009: development of the first version of the online decision-aid</p> <p>2010 & 2011 Updates</p> <p>2014-2015: Re-Update</p> <p>manual search on websites for epidemiological data, systematic literature search for efficacy and safety results in Medline; finally 250 full-text articles available</p> <p>part I: information about HPV and HPV related diseases (3 main, 5 additional information pages)</p> <p>part II: information about the HPV vaccine (4 main, 8 additional information pages)</p> <p>part III: summary and appraisal</p> <p>update online since March 2015;</p> <p>paper version with information for Austria and further details</p>	<p>Background: In 2008 the German AOK-Bundesverband commissioned the Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA) to develop a decision-aid on the vaccination against Human Papillomavirus (HPV) for young women and girls (online since June 2009: www.hpv-entscheidungshilfe.de). The LBI-HTA conducted smaller updates in 2010 and 2011. In 2014 we received the order to re-update the decision aid. This time we planned an additional paper version of the online decision-aid (the present project report), allowing us to add Austria-specific information.</p> <p>Methods: We searched selectively for epidemiological data on relevant websites. To update information on effectiveness and safety of the HPV vaccines we conducted a systematic literature search in Medline via Ovid that yielded 314 hits for the search period of 2008-2014. We ordered 60 full text articles and identified further 40 articles via manual search. In combination with the 150 full texts of previous HPV-projects, 250 full text articles were available as information basis for the decision aid. We did not assess internal validity of included studies in a standardized way. One researcher extracted data, a second researcher reassessed extracted data for completeness and correctness.</p> <p>Results: The first part of the decision aid contains information about the virus and HPV related diseases. Three main pages deal with the correlation between HPV and cervical carcinoma, the incidence of cervical carcinoma and the risk of getting infected with HPV, of developing cervical carcinoma and of dying from it. Additional information provides 5 information pages about HPV and genital warts, the identification and treatment of cervical dysplasia/carcinoma and the international comparison of (cervical carcinoma) prevalence. The second part of the decision aid informs about the HPV-vaccine(s). Four main pages provide information about HPV-vaccination recommendations and the results of the vaccine efficacy against cervical dysplasia and summarise circumstances of known ineffectiveness and information about potential side effects. Further eight ‘chapters’ contain additional information about the vaccine (e.g., the observed efficacy in boys/males or the effectiveness of the vaccine in longer observation periods). Finally, the third part of the decision aid summarises information of parts I and II: eleven short information blocks can be rated according to the relevance for the decision (mainly pro or mainly contra vaccination or of no influence).</p> <p>Conclusion: The updated, completely revised and partly new structured decision-aid went online on 17.3.2015. For the first time, online contents are available in paper form due to the present project report. Hence, we were able to add country specific data for Austria and provide further, more detailed information (which has not been included in the online version due to complexity).</p>
---	--

1 Einleitung

Im Jahr 2007 führte das Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) eine „Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich“ durch [11]. Gleichzeitig erstellte das LBI-HTA eine Literaturübersicht zu „rationalen Impfpolitiken“, in welcher Kriterien identifiziert wurden, welche bei Entscheidungen über die Implementierung neuer Impfungen in ein nationales Impfprogramm zu berücksichtigen sind [12].

Auf Basis dieser Vorarbeiten entwickelte das LBI-HTA im Auftrag des AOK-Bundesverbands eine Entscheidungshilfe zur HPV-Impfung. Diese ist seit Juni 2009 (ausschließlich) online verfügbar (www.hpv-entscheidungshilfe.de). In den Jahren 2010 und 2011 erfolgen jeweils Aktualisierungen des Inhalts.

Da zwischenzeitlich zahlreiche neue Publikationen zur HPV-Impfung veröffentlicht wurden, beauftragte der AOK Bundesverband das LBI-HTA, im Jahr 2014, ein neuerliches Update durchzuführen.

LBI-HTA
2007: ökonomische
Evaluation der HPV
Impfung
2008: rationale
Impfpolitiken

2009: online
HPV-Entscheidungshilfe
im Auftrag der AOK,
Updates 2010 und 2011

2014:
neuerliches Update

2 Projektziel

Zusätzlich zum AOK Projektauftrag, aus welchem die aktualisierte online Version der Entscheidungshilfe hervorgeht, soll erstmals ein LBI-HTA Projektbericht entstehen, in welchem zusätzlich zu den „online-Inhalten“ auch Österreich-spezifische Informationen hinzugefügt werden.

aktualisierte online
Entscheidungshilfe +
LBI-HTA Projektbericht
inkl. Österreich Zahlen

3 Methoden

3.1 Literatursuche und -auswahl

Für die epidemiologischen Angaben (Teil I der Entscheidungshilfe: HPV-Prävalenz, Gebärmutterhalskrebsinzidenz und -mortalität etc.) wurde ausschließlich selektiv nach aktuellen Daten gesucht. Folgende Webseiten wurden hierfür u. a. aufgesucht:

- ✿ Robert Koch Institut (<http://www.rki.de>)
- ✿ Zentrum für Krebsregisterdaten (<http://www.krebsdaten.de/>)
- ✿ HPV Information centre (<http://www.hpvcentre.net/>)

Für den „Österreichteil“ dieses Projektberichts wurden zusätzlich Informationen der Statistik Austria berücksichtigt.

Die systematische Literatursuche zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfungen (Teil II der Entscheidungshilfe) wurde am 03.04.2014 basierend auf dem in Tabelle 3.1-1. dargestellten PICO Schema in Medline via Ovid durchgeführt. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie findet sich im Anhang (Kapitel 6.3).

Handsuche auf Websites nach epidemiologischen Daten

systematische Literatursuche in Medline

Tabelle 3.1-1: PICO Schema

Population	primär: junge, nicht HPV-infizierte Mädchen/Frauen sekundär: alle Frauen, Jungen/Männer
Intervention	HPV-Impfung (Cervarix®, Gardasil®)
Kontrolle	keine Impfung, Plazebo-Impfung, andere Impfungen
Outcome	
Wirksamkeit	<i>primär:</i> Auswirkungen der Impfung auf ✿ Gebärmutterhalskrebsinzidenz und -mortalität ✿ Inzidenz von höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals (CIN 2+) <i>sekundär:</i> Auswirkungen der Impfung auf ✿ Inzidenz (aller) Zellveränderungen am Gebärmutterhals ✿ Inzidenz von HPV-Infektionen ✿ Inzidenz von Genitalwarzen ✿ Inzidenz von HPV-Infektionen/Zellveränderungen im Bereich der Scheide, der Vulva, des Anus, des Penis
Sicherheit	✿ unmittelbare leichte und schwerwiegende Impfkomplicationen ✿ Langzeitfolgen

Die systematische Suche wurde auf den Zeitraum von 2008 bis 2014 eingeschränkt. Aus der systematischen Suche resultierten 314 bibliographische Zitate, 41 Volltexte (plus einer Sonderausgabe der Zeitschrift Vaccine mit 19 Artikeln) wurden bestellt. Durch Handsuche in den Referenzen (und auf den o. g. Websites) wurden rund 40 Volltextartikel identifiziert. Aus den HPV-Vorarbeiten des LBI-HTA waren zusätzlich rund 150 Volltexte vorhanden.

Insgesamt standen damit etwa 250 Volltextartikel als Literaturquelle für die Entscheidungshilfe zur Verfügung. Es erfolgte keine standardisierte Beurteilung der internen Validität der Studien.

314 Zitate aus systematischer Suche, ergänzt durch Handsuche in Referenzen und vorhandener Literatur

250 Volltexte verfügbar, keine Beurteilung der internen Validität der Studien

3.2 Datenextraktion

Datenextraktion kontrolliert

Die Datenextraktion wurde von einer Person (BP) durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person (IR) überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

3.3 Aufbau des Berichts

In Kapitel 4 wird der Text der online verfügbaren Entscheidungshilfe wiedergegeben. Zusätzlich werden in eingefügten und farblich hervorgehobenen Textfeldern entsprechende Informationen für Österreich bereitgestellt.

3.4 Begutachtung

interner Review und Begutachtung durch AOK Bundesverband

Der Bericht wurde von zwei internen Reviewerinnen, sowie von Dr. Eymers (AOK Bundesverband) begutachtet.

4 Ergebnis: Die HPV-Entscheidungshilfe

HPV-Impfung: Sinnvoll oder nicht?
Eine persönliche Entscheidungshilfe

Startseite

HPV-Infektion, Erkrankung und Behandlung

HPV-Impfung

Bewertung und Entscheidungsfindung

Ihre Entscheidung

Startseite

HPV-Impfung:

An Gebärmutterhalskrebs erkranken in Deutschland jährlich 12 von 100.000 (insgesamt rund 4.700) Frauen. Infektionen mit manchen Humanen Papillomaviren (HPV, HP-Viren) gelten heute als Ursache für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs. Daher wurden Impfstoffe entwickelt, die vor einer Infektion mit den häufigsten krebserregenden HP-Viren schützen sollen.

Auf den folgenden Seiten möchten wir Sie über den aktuellen Wissensstand zur HPV-Impfung informieren. Da jedem Menschen unterschiedliche Dinge wichtig erscheinen, können wir Ihnen die Entscheidung für oder gegen die HPV-Impfung nicht abnehmen. Die Informationsgrundlage soll Sie aber bei der persönlichen Entscheidung unterstützen, die Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin treffen sollten.

Schrift: kleiner normal größer

Gemeinschaftsprojekt

AOK
Die Gesundheitskasse.

Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Aktualisierung - Februar 2015

Quelle: HPV-Entscheidungshilfe, AOK Bundesverband

Abbildung 3.4-1: Startseite der online Entscheidungshilfe

An Gebärmutterhalskrebs erkranken in Deutschland jährlich 12 von 100.000 (insgesamt rund 4.700) Frauen.

Österreich: An Gebärmutterhalskrebs erkranken in Österreich jährlich 7-8 von 100.000 (insgesamt rund 400) Frauen.

Infektionen mit manchen **Humanen Papillomaviren** (HPV, HP-Viren) gelten heute als Ursache für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs. Daher wurden Impfstoffe entwickelt, die vor einer Infektion mit den häufigsten krebserregenden HP-Viren schützen sollen.

Auf den folgenden Seiten möchten wir Sie über den aktuellen Wissensstand zur HPV-Impfung informieren. Da jedem Menschen unterschiedliche Dinge wichtig erscheinen, können wir Ihnen die Entscheidung für oder gegen die HPV-Impfung nicht abnehmen. Die Informationsgrundlage soll Sie aber bei der persönlichen Entscheidung unterstützen, die Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin treffen sollten.

**Impfung gegen
Humanen
Papillomaviren (HPV)**

**Informationen
sollen persönliche
Entscheidung
unterstützen**

4.1 HPV-Infektion, Erkrankung und Behandlung

1. Teil:
3 Hauptinformations-
seiten zu HPV-Infektion,
Erkrankung und
Behandlung

In diesem Teil der Entscheidungshilfe geht es um den Krankheitserreger HPV und Erkrankungen, die durch HPV verursacht werden. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- ✿ Was ist HPV und was hat HPV mit Gebärmutterhalskrebs zu tun? (Kapitel 4.1.1)
- ✿ Wie häufig ist Gebärmutterhalskrebs? (Kapitel 4.1.2)
- ✿ Wie hoch ist mein Risiko, mich im Laufe meines Lebens mit HPV zu infizieren, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken oder an Gebärmutterhalskrebs zu sterben? (Kapitel 4.1.3)

5 Zusatz-
informationsseiten

Wenn sie mehr über ein bestimmtes Thema wissen wollen, gibt es in diesem Teil auch Zusatzinformationen zu folgenden Themen:

- ✿ Was hat HPV mit Genitalwarzen zu tun? (Kapitel 4.1.4)
- ✿ Kommt HPV auch in anderen bösartigen Tumoren als Gebärmutterhalskrebs vor? (Kapitel 4.1.5)
- ✿ Wie können Zellveränderungen am Gebärmutterhals erkannt werden? (Kapitel 4.1.6)
- ✿ Wie werden höhergradige Zellveränderungen am Gebärmutterhals beziehungsweise Gebärmutterhalskrebs behandelt? (Kapitel 4.1.7)
- ✿ Wie häufig ist Gebärmutterhalskrebs weltweit im Vergleich zu Deutschland? (Kapitel 4.1.8)

4.1.1 Was ist HPV und was hat HPV mit Gebärmutterhalskrebs zu tun?

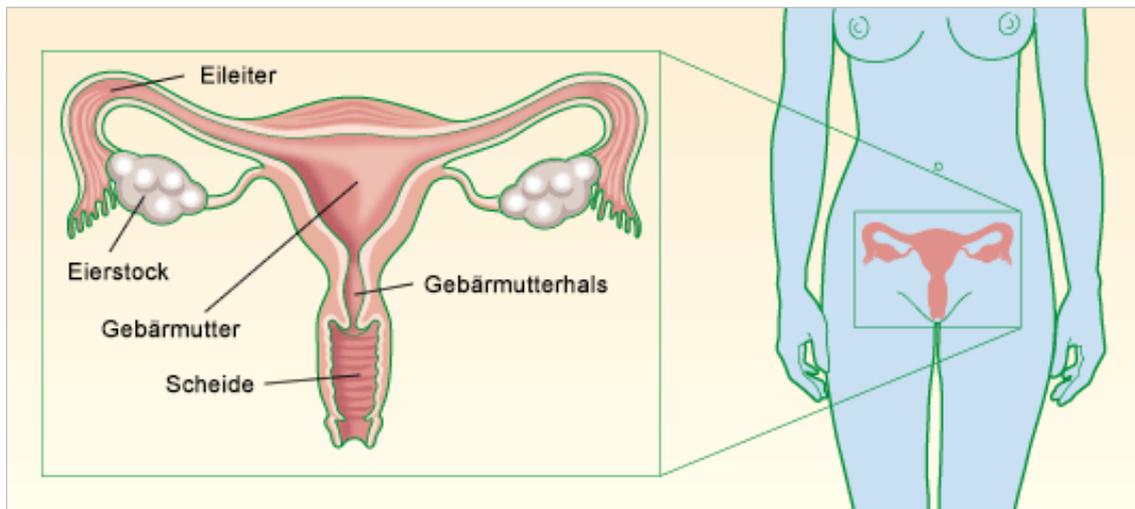
Was ist HPV?

HPV [?] (Humanes Papillomavirus) ist ein Virus [?]. Es befällt Haut- und Schleimhautzellen des Menschen. Bisher wurden etwa 150 HPV-Typen entdeckt [13]. Einige HPV-Typen („Niedrig-Risiko-HPV-Typen“ [?]) können zu „gutartigen“, also nicht krebserregenden Erkrankungen wie Genitalwarzen (Condylomata accuminata [?], Feigwarzen) führen [14] (*Was hat HPV mit Genitalwarzen zu tun?* siehe Kapitel 4.1.4). Etwa 15 HPV-Typen gelten als krebserregend (sogenannte Hoch-Risiko-Typen [?]) [4].

HPV: Virus etwa 150 HPV-Typen, davon ca.15 „krebserregend“ (Hoch-Risiko-HPV-Typen)

Was hat HPV mit Gebärmutterhalskrebs zu tun?

Der Gebärmutterhals [?] (die Zervix [?]) verbindet den Gebärmutterkörper (Uterus [?]) mit der Scheide.



Quelle: HPV-Entscheidungshilfe, AOK Bundesverband

Abbildung 4.1-1: Der Gebärmutterhals

Die dauerhafte Infektion [?] mit Hoch-Risiko-HPV-Typen [?] ist als Ursache von bösartigen Zellveränderungen im Bereich des Gebärmutterhalses [?] (Gebärmutterhalskrebs, Zervixkarzinom [?]) gesichert. HPV [?] ist in fast allen Gewebeproben von Gebärmutterhalskrebs nachweisbar [15]. Die beiden HPV-Typen 16 und 18 (gegen die die Impfungen primär entwickelt wurden) sind am häufigsten [4]. Sie finden sich in 77 von 100 Gebärmutterhalskrebsproben [16]. (*Kommt HPV auch in anderen bösartigen Tumoren vor?* Siehe Kapitel 4.1.5.)

dauerhafte HPV-Infektion Ursache für Gebärmutterhalskrebs, HPV zu beinahe 100 % in Gebärmutterhalskrebs nachweisbar, HPV 16/18 in 77 %

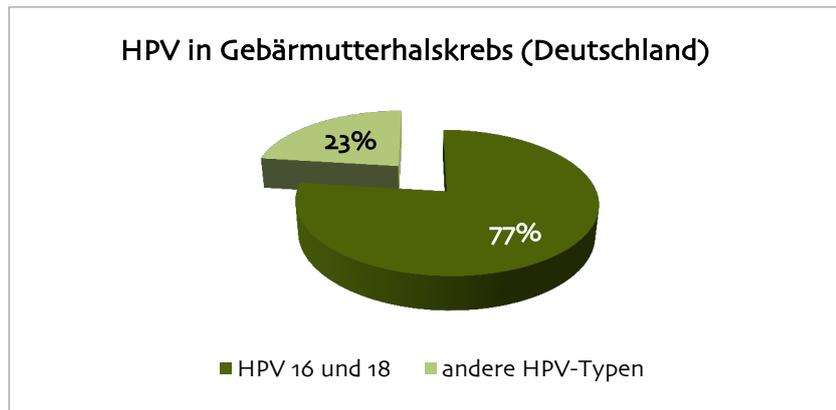


Abbildung 4.1-2: HPV in Gebärmutterhalskrebs (Deutschland) [16]

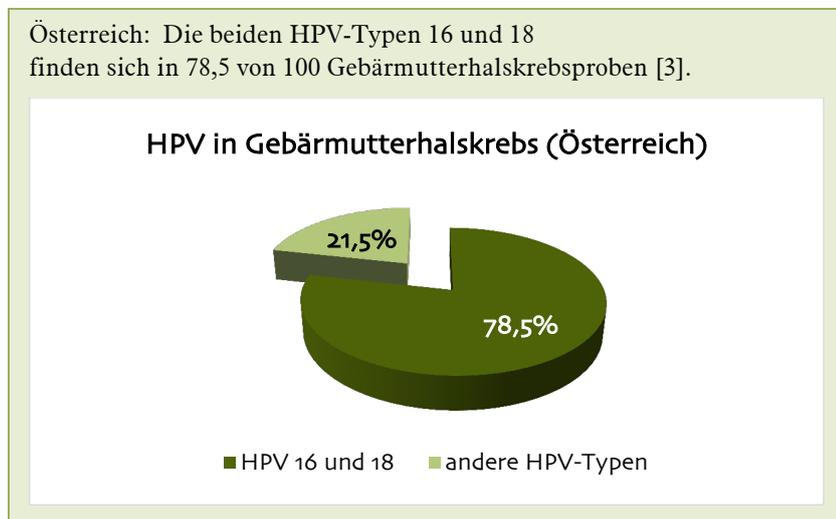


Abbildung 4.1-3: HPV in Gebärmutterhalskrebs (Österreich) [3]

Risikoerhöhung durch Rauchen, andere Infektionen, Immunschwäche, Pille etc.

Zusätzliche Faktoren können das Risiko der Krebsentstehung erhöhen. Zu diesen zählen Rauchen, die gleichzeitige Infektion [?] mit anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen, ein früher Beginn der sexuellen Aktivität, viele Geburten, ein geschwächtes Immunsystem [?] und die langjährige Einnahme der Anti-Baby-Pille [?] [14, 17].

Übertragung durch sexuelle Kontakte

Wie wird HPV übertragen und wie häufig ist die Infektion?

HPV [?] wird meist beim Sex durch direkten Haut- oder Schleimhautkontakt übertragen und ist der am häufigsten sexuell übertragene Krankheitserreger [15]. Die Infektion [?] verläuft „asymptomatisch“ [?], das heißt man bemerkt sie nicht. Wie wahrscheinlich es ist, sich beim Sex mit HPV [?] zu infizieren, weiß man nicht ganz genau. Je mehr Partner man hat, desto höher ist das Risiko sich anzustecken [15].

Infektion asymptomatisch

etwa 1/4 junger Frauen ist HPV-infiziert

Im Schnitt sind 8 von 100 getesteten Frauen HPV [?] infiziert (Anmerkung: in D)[16]. Die HPV-Infektion ist bei jungen Frauen am häufigsten: Bei unter 25-Jährigen ist bei etwa 25 von 100 Frauen eine HPV-Infektion nachweis-

bar, bei 50-Jährigen nur mehr bei 4 von 100 Frauen (Anmerkung: in Europa) [18]. Etwa 3 von 100 Frauen aller Altersgruppen haben eine Infektion [?] mit den Hoch-Risiko-HPV-Typen [?] 16 oder 18 (Anmerkung: in Europa) [18].

Österreich: Es fehlen in Österreich Angaben dazu, wie viele Frauen HPV infiziert sind, wie die Altersverteilung aussieht und wie groß der Anteil der Infektionen mit Hoch-Risiko-HPV-Typen ist [3].

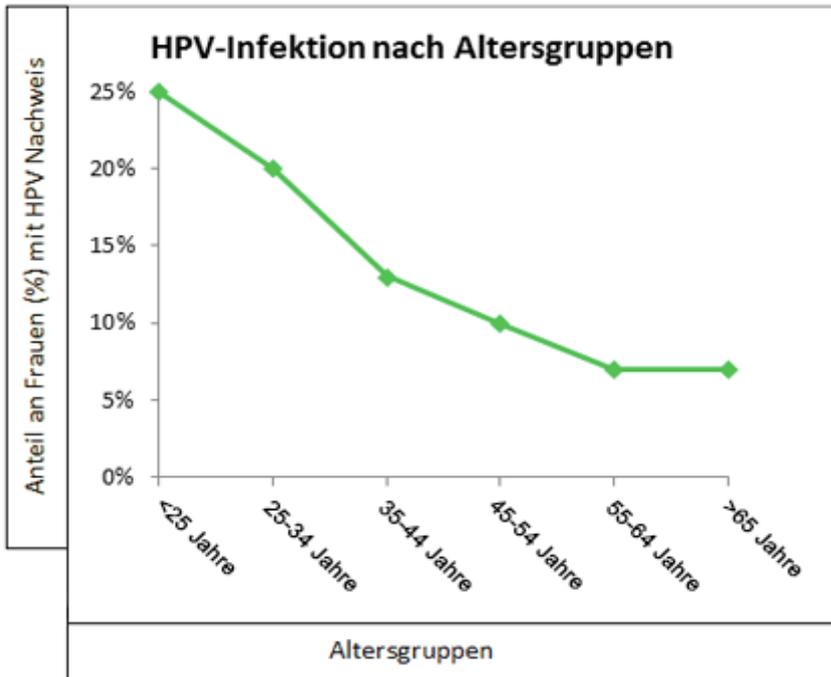


Abbildung 4.1-4: HPV-Infektion nach Altersgruppen [18]

Bekomme ich Gebärmutterhalskrebs, wenn ich HPV infiziert bin?

Eine HPV-Infektion zu haben, bedeutet nicht automatisch in der Folge auch an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken. Ganz im Gegenteil: meist wird unser körpereigenes Abwehrsystem (Immunsystem [?]) selbst mit der Infektion [?] fertig. Die HPV-Infektion heilt bei 9 von 10 Frauen von selbst und folgenlos aus [17].

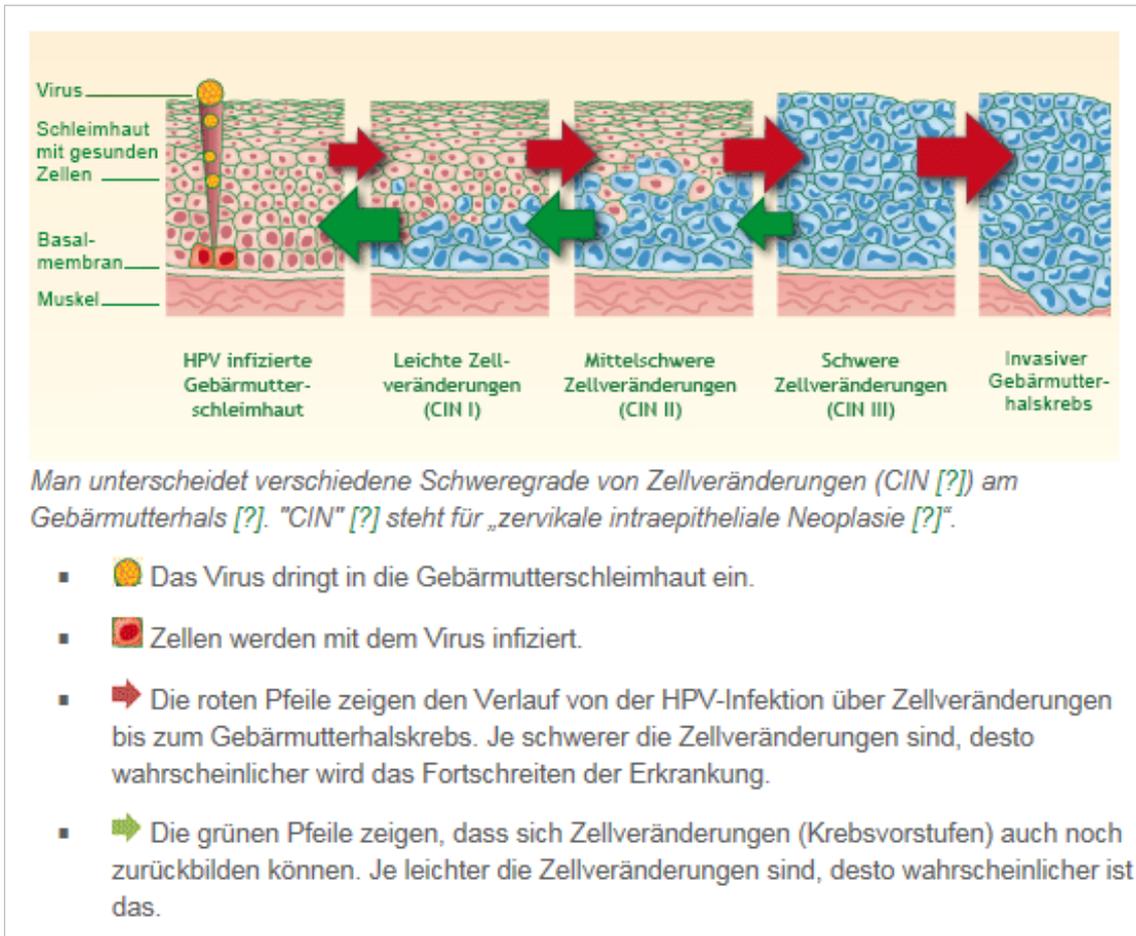
Bei wenigen HPV-Infizierten Frauen (etwa einer von 10) bleibt die Infektion [?] über einen längeren Zeitraum bestehen. Bei diesen Frauen kann es zu Zellveränderungen („Krebsvorstufen“) im Bereich des Gebärmutterhals [?] kommen.

Vor allem leichte Zellveränderungen bilden sich noch mit großer Wahrscheinlichkeit von selbst zurück. Je stärker diese Zellveränderungen sind, desto wahrscheinlicher ist es, dass daraus nach Jahren ein auch in die Umgebung einwachsender (invasiver [?]) Gebärmutterhalskrebs wird [14, 17]. Schwere Zellveränderungen am Gebärmutterhals [?] dürften 20- bis 50-mal häufiger sein als Gebärmutterhalskrebs [19].

HPV Infektion heilt bei 9 von 10 Frauen von selbst/folgenlos

bei 1 von 10 Frauen bleibt Infektion länger bestehen, Krebsvorstufen können sich entwickeln

leichte Zellveränderungen können sich noch zurückbilden, stärkere machen Gebärmutterhalskrebs wahrscheinlicher



Quelle: HPV-Entscheidungshilfe, AOK Bundesverband

Abbildung 4.1-5: Von der Infektion zum Gebärmutterhalskrebs

von Infektion bis zu schweren Zellveränderungen vergehen etwa 10 Jahre

daher Krebsfrüherkennung und Behandlung meist möglich

Von der Infektion [?] bis zur Entwicklung schwerer Zellveränderungen am Gebärmutterhals [?] vergehen dabei etwa 10 Jahre [17] (*Wie können Zellveränderungen am Gebärmutterhals erkannt werden?* Siehe Kapitel 4.1.6.). Daher können Krebsvorstufen durch die regelmäßige Vorsorgeuntersuchung („Krebsfrüherkennung“) grundsätzlich rechtzeitig entdeckt werden, bevor Gebärmutterhalskrebs entsteht [4]. Die anschließende Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad der Zellveränderungen. Sie reicht von Zuwarten mit regelmäßigen Kontrollen bei leichten Zellveränderungen bis hin zur Operation (Entfernen des bösartig veränderten Gewebes, beispielsweise durch Konisation) bei höhergradigen Krebsvorstufen [20]. (*Wie werden höhergradige Zellveränderungen am Gebärmutterhals beziehungsweise Gebärmutterhalskrebs behandelt?* Siehe Kapitel 4.1.7.)

4.1.2 Wie häufig ist Gebärmutterhalskrebs?

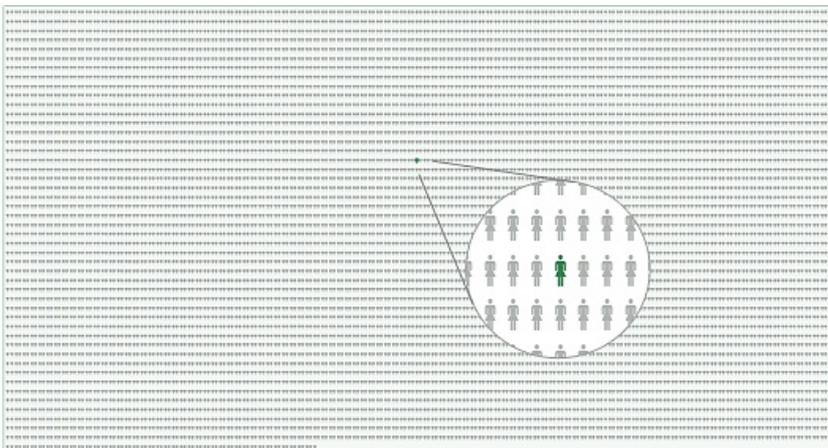
Krebsneuerkrankungen

An Gebärmutterhalskrebs erkranken in Deutschland jährlich 12 von 100.000 (insgesamt rund 4.700) Frauen. Das entspricht etwa einer von 10.000 Frauen [16].

**jährliche
Neuerkrankungen**
D: 12/100.000 Frauen
Ö: 7-8/100.000 Frauen

Österreich: An Gebärmutterhalskrebs erkranken in Österreich jährlich 7-8 von 100.000 (insgesamt rund 400) Frauen. Das entspricht etwa einer von 10.000 Frauen [3, 5].

Anmerkung: unterschiedliche Zahlenangaben je nach Quelle¹



Quelle:
HPV-Entscheidungshilfe,
AOK Bundesverband

Abbildung 4.1-6: Gebärmutterhalskrebs-Neuerkrankungen pro Jahr

Gebärmutterhalskrebs ist derzeit die zwölft häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland.

Gebärmutterhalskrebs
D: 12. Häufigste/
Ö: 14. häufigste
Krebserkrankung
bei Frauen

Österreich: Gebärmutterhalskrebs ist derzeit die vierzehnthäufigste Krebserkrankung bei Frauen in Österreich [3].

Zum Vergleich: Die 3 häufigsten Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Deutschland sind Brustkrebs, Darmkrebs und Lungenkrebs [16]:

- ❖ Brustkrebs: 172 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr
- ❖ Darmkrebs: 65 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr
- ❖ Lungenkrebs: 40 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr

Österreich: Die 3 häufigsten Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Österreich sind Brustkrebs, Darmkrebs und Lungenkrebs [3]:

- ❖ Brustkrebs: 122 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr
- ❖ Darmkrebs: 48 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr
- ❖ Lungenkrebs: 40 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr.

¹ Statistik Austria: 6,8 von 100.000 Frauen (2011), gesamt 407 Frauen;
Bruni et al: 8,4 von 100.000 (~360) Frauen

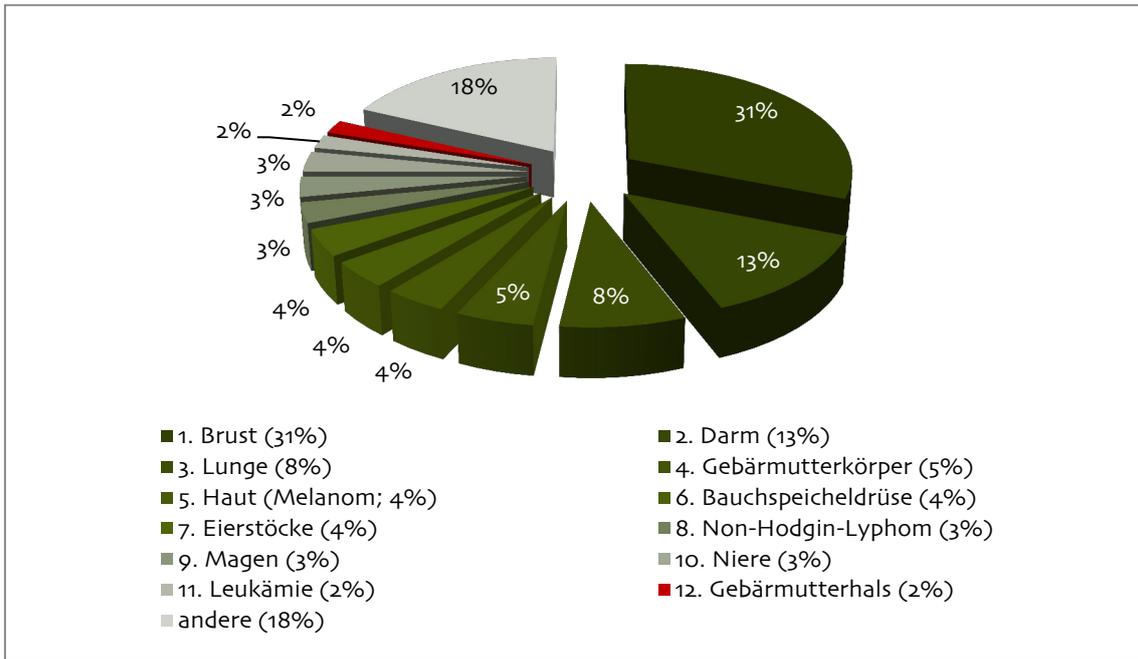


Abbildung 4.1-7: Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen
(Anteil an Krebsneuerkrankungen, Deutschland)

Die Abbildung zeigt, wie sich bösartige Neubildungen unterschiedlicher Organe auf 100 an Krebs erkrankte Frauen verteilen (in Rot: Gebärmutterhalskrebs) [21].

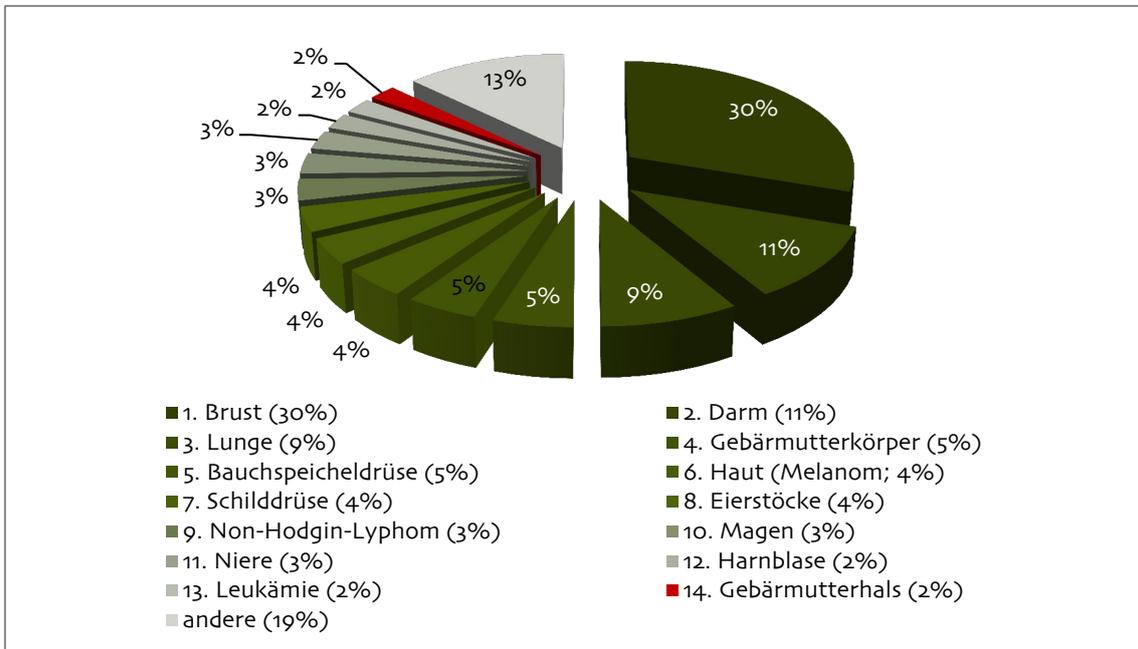


Abbildung 4.1-8: Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen
(Anteil an Krebsneuerkrankungen, Österreich).

Die Abbildung zeigt, wie sich bösartige Neubildungen unterschiedlicher Organe auf 100 an Krebs erkrankte Frauen verteilen (in Rot: Gebärmutterhalskrebs). Eigene Berechnung in Anlehnung an Abbildung 4.1-7 nach [5].

Die Hälfte der an Gebärmutterhalskrebs erkrankten Frauen ist zwischen 40 und 64 Jahre alt. Nur 20 von 100 Erkrankten sind unter 40 Jahre. Bei jüngeren Frauen (15-44 Jahre) ist Gebärmutterhalskrebs dennoch im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen mit etwa 10 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. In dieser Altersgruppe ist nur Brust- und Hautkrebs (mit 43 bzw. 12 Neuerkrankungen von 100.000 Frauen) häufiger [16].

Gebärmutterhalskrebs bei jüngeren Frauen: 3. (D)/4. (Ö) häufigste Krebserkrankung

Österreich: Die Hälfte der an Gebärmutterhalskrebs erkrankten Frauen ist zwischen 40 und 64 Jahre alt. Nur 19 von 100 Erkrankten sind unter 40 Jahre. Bei jüngeren Frauen (15-44 Jahre) ist Gebärmutterhalskrebs dennoch im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen mit etwa 7 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen die vierthäufigste Krebserkrankung. In dieser Altersgruppe ist nur Brust-, Schilddrüsen- und Hautkrebs (mit 38, 15 bzw. 11 Neuerkrankungen von 100.000 Frauen) häufiger [3].

Krebs als Todesursache

An Gebärmutterhalskrebs sterben 4 von 100.000 Frauen pro Jahr (gesamt etwa 1.600 jährlich) [16]. Vor 30 Jahren waren es noch mehr als doppelt so viele. Heute überleben im Schnitt 7 von 10 Frauen mindestens 5 Jahre nach der Diagnose „invasiver [?] Gebärmutterhalskrebs“ [21]. Gebärmutterhalskrebs liegt heute an 16. Stelle der Todesfälle durch Krebs [16].

**Tod durch Gebärmutterhalskrebs, jährlich
D: 4/100.000 Frauen an 16. Stelle der Krebstodesursachen, bei jüngeren Frauen an 4. Stelle**

Etwa die Hälfte der an Gebärmutterhalskrebs verstorbenen Frauen war über 70 Jahre alt, nur etwa 3 von 100 Frauen unter 40 Jahre. Bei jüngeren Frauen (15-44 Jahre) ist Gebärmutterhalskrebs dennoch im Vergleich zu anderen Todesfällen durch Krebs mit etwa 1 Todesfall pro 100.000 Frauen die vierthäufigste Krebstodesursache. In dieser Altersgruppe sind nur Sterbefälle durch Brust-, Lungen- und Hirntumoren (mit jeweils 1-4 Todesfällen von 100.000 Frauen) häufiger [16].

Österreich: An Gebärmutterhalskrebs sterben 4 von 100.000 Frauen pro Jahr (gesamt etwa 180 Frauen jährlich) [3]. Laut Vutuc und Breitenecker [6] waren es 1982, also vor etwa 30 Jahren, noch 7,2 von 100.000 Frauen pro Jahr (rund 280). Heute überleben im Schnitt etwas weniger als 7 von 10 Frauen mindestens 5 Jahre nach der Diagnose „invasiver Gebärmutterhalskrebs“ [2]. Gebärmutterhalskrebs liegt heute an 13. Stelle der Todesfälle durch Krebs [3].

Mehr als die Hälfte (59 von 100) der an Gebärmutterhalskrebs verstorbenen Frauen war über 65 Jahre alt, nur etwa 3 von 100 Frauen unter 40 Jahre. Bei jüngeren Frauen (15-44 Jahre) ist Gebärmutterhalskrebs dennoch im Vergleich zu anderen Todesfällen durch Krebs mit etwas weniger als 1 Todesfall pro 100.000 Frauen die fünfhäufigste Krebstodesursache. In dieser Altersgruppe sind nur Sterbefälle durch Brust-, Lungen-, Hirntumoren und Leukämien (mit jeweils 1-3 Todesfällen von 100.000 Frauen) häufiger [3]

Zum Vergleich: Die 3 häufigsten Krebserkrankungen, an welchen Frauen in Deutschland sterben, sind Brustkrebs, Lungenkrebs und Darmkrebs [16]:

- ✿ Brustkrebs: 40 Todesfälle pro 100.000 Frauen pro Jahr
- ✿ Lungenkrebs: 35 Todesfälle pro 100.000 Frauen pro Jahr
- ✿ Darmkrebs: 29 Todesfälle pro 100.000 Frauen pro Jahr.

Österreich: Die 3 häufigsten Krebserkrankungen, an welchen Frauen in Österreich sterben, sind Brustkrebs, Lungenkrebs und Darmkrebs [3]:

- ✿ Brustkrebs: 35 Todesfälle pro 100.000 Frauen pro Jahr
- ✿ Lungenkrebs: 31 Todesfälle pro 100.000 Frauen pro Jahr
- ✿ Darmkrebs: 23 Todesfälle pro 100.000 Frauen pro Jahr.

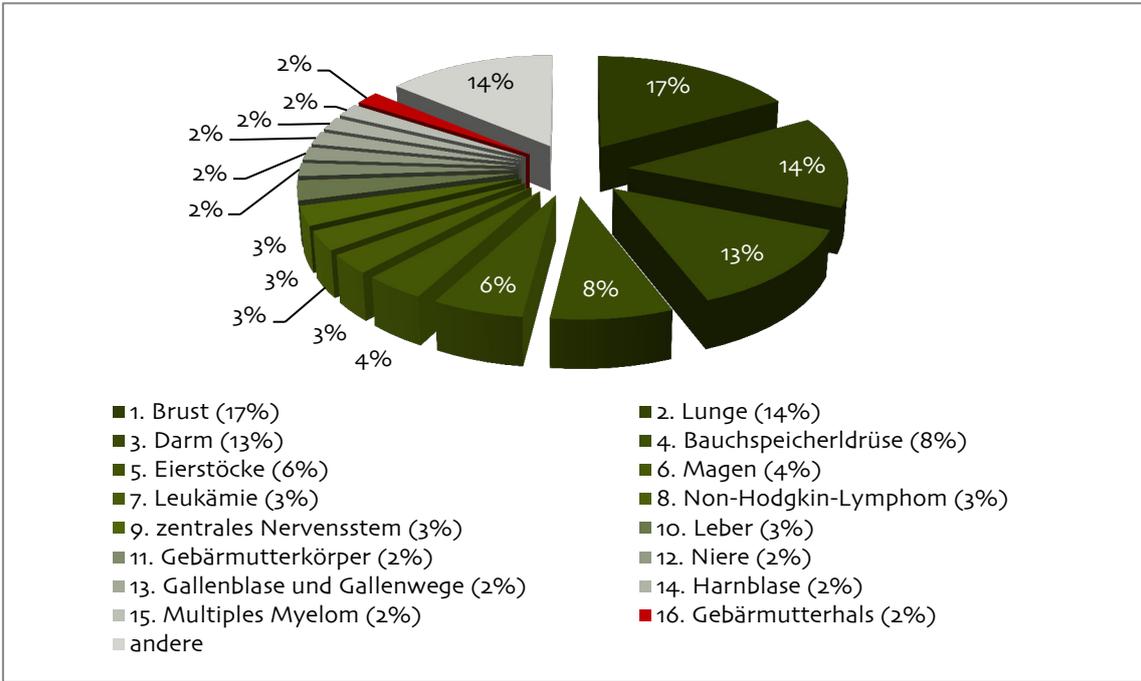


Abbildung 4.1-9: Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen, Deutschland (Anteil an Todesfällen durch Krebs)
 Die Abbildung zeigt, wie sich die Todesfälle an unterschiedlichen bösartigen Neubildungen auf 100 an Krebs verstorbene Frauen verteilen (in Rot: Gebärmutterhalskrebs) [21].

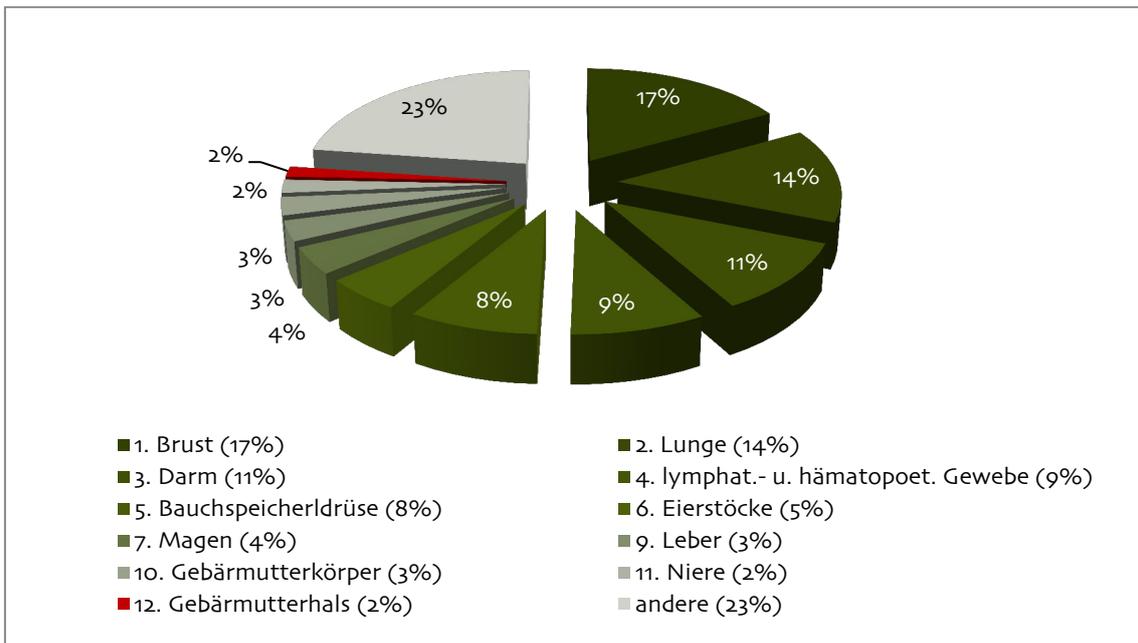


Abbildung 4.1-10: Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen, Österreich (Anteil an Todesfällen durch Krebs)
 Die Abbildung zeigt, wie sich die Todesfälle an unterschiedlichen bösartigen Neubildungen auf 100 an Krebs verstorbene Frauen verteilen (in Rot: Gebärmutterhalskrebs); eigene Berechnung in Anlehnung an Abbildung 4.1-9 nach [22] (Anmerkung: Aufgrund einer anderen „Gruppierung“ der Krebstodesursachen liegt Gebärmutterhalskrebs hier an 12. Stelle.)

In den Industrieländern kam es in den letzten Jahrzehnten zu einem deutlichen Rückgang an Neuerkrankungen und Todesfällen durch Gebärmutterhalskrebs. Dieser Rückgang wird zum Teil auf die Vorsorgeuntersuchungen, aber auch auf bessere allgemeine Lebensbedingungen, sowie auf bessere Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten zurückgeführt [23]. (Wie häufig ist Gebärmutterhalskrebs weltweit im Vergleich zu Deutschland? Siehe Kapitel 4.1.8.)

Tendenz der Neuerkrankungen und Todesfälle in den letzten Jahrzehnten in Industrieländern rückläufig

4.1.3 Wie hoch ist mein Risiko, mich im Laufe meines Lebens mit HPV zu infizieren, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken oder an Gebärmutterhalskrebs zu sterben?

durchschnittliches Risiko für Frauen in Deutschland:

9 von 10 infizieren sich mit HPV

1 von 120 erkrankt an Gebärmutterhalskrebs

1 von 350 Frauen stirbt daran

Das individuelle Erkrankungsrisiko für jede einzelne Frau lässt sich natürlich nicht vorhersagen. Es ist von vielen Faktoren abhängig. Aufgrund der derzeitigen Zahlen zu HPV-Infektionen und Gebärmutterhalskrebs in Deutschland lässt sich jedoch durchschnittlich (für alle deutschen Frauen) Folgendes angeben:

- ✿ Bis zu 9 von 10, also der Großteil aller Frauen, infizieren sich einmal im Leben mit HPV [?] [4].
- ✿ Eine von 120 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Gebärmutterhalskrebs [21].
- ✿ Eine von 350 Frauen stirbt an Gebärmutterhalskrebs [21].

Zum Vergleich: Bei beinahe jeder zweiten Frau in Deutschland wird im Laufe ihres Lebens einmal eine Krebsdiagnose gestellt. Eine von 5 Frauen stirbt an Krebs [21].

Österreich:

- ✿ Bis zu 9 von 10, also der Großteil aller Frauen, infizieren sich einmal im Leben mit HPV [?] [4].
- ✿ Eine von 167 Frauen erkrankt bis zum 75. Lebensjahr an Gebärmutterhalskrebs [3]
- ✿ Eine von 500 Frauen stirbt (bis zum 75. Lebensjahr) an Gebärmutterhalskrebs [3].

Zum Vergleich: Bei einer von 4 Frauen in Österreich wird bis zum 75. Lebensjahr einmal eine Krebsdiagnose gestellt [9]. Eine von 11 Frauen stirbt bis zum 75. Lebensjahr an Krebs [10]

4.1.4 Zusatzinformation: Was hat HPV mit Genitalwarzen zu tun?

Was sind Genitalwarzen?

Genitalwarzen (auch: Condylomata accuminata [?], Feigwarzen) sind stecknadelkopfgroße, bis mehrere Zentimeter große Hautknötchen (Papeln) meist im Bereich der äußeren Geschlechtsorgane [?] oder der Austrittsöffnung des Darms. Gelegentlich kommen sie auch im Bereich der Harnröhre, der Brustwarzen, der Mundschleimhaut oder des Kehlkopfs vor [24]. Sie können von rötlicher, grau-bräunlicher oder weißlicher Farbe sein und treten meist in einer Vielzahl auf [24].

Genitalwarzen sind relativ häufig: Sie werden bei etwa 1-3 von 100 sexuell aktiven Menschen gefunden [24].

Genitalwarzen sind die Folge einer Infektion [?] mit sogenannten Niedrig-Risiko- (also nicht krebserregenden) HPV-Typen [?], meist HPV 6 oder 11. Einer der beiden verfügbaren Impfstoffe (Gardasil®) ist auch gegen diese beiden HPV-Typen gerichtet.

Von der Infektion [?] bis zum Auftreten von Genitalwarzen dauert es einige Wochen bis zu einem Jahr. Genitalwarzen verursachen meist keine Beschwerden. 3 von 10 Infektionen [?] heilen ohne Behandlung und ohne Folgen von selbst aus [25].

Die Übertragung erfolgt im Allgemeinen durch direkten Hautkontakt von Mensch zu Mensch beim Sex (auch Oral- oder Analsex) oder beim intimen Körperkontakt. Kondome bieten keinen hundertprozentigen Schutz vor der Ansteckung, da die nicht durch das Kondom abgedeckte Haut infiziert werden kann. Seltener kann eine infizierte Mutter die Viren während der Geburt auch auf ihr Neugeborenes übertragen. Möglicherweise können die Viren auch über Gegenstände übertragen werden.

Manchmal können Genitalwarzen Juckreiz, Brennen, Blutungen oder Ausfluss verursachen. Sie können auch zu psychischen Belastungen wie Angst vor Krebs oder Schuldgefühlen dem Partner gegenüber führen [24].

Wie werden Genitalwarzen behandelt?

Wenn Sie denken, dass sie Genitalwarzen haben, müssen Sie Ihren Arzt/Ihre Ärztin aufsuchen. Die Diagnose wird durch genaues Betrachten (Inspektion) oder Betasten erkannt. Selten ist dazu eine Gewebeuntersuchung notwendig. Werden Genitalwarzen festgestellt, wird meist gleichzeitig auch eine Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Erkrankungen durchgeführt. Der Sexualpartner sollte ebenfalls untersucht werden. Welche Behandlungsform gewählt wird, hängt vom Ort der Genitalwarzen, deren Größe und Ausbreitung ab (z. B. Selbsttherapie mit Cremes oder Lösungen; ärztliche Therapie mit Trichloressigsäure, durch „Vereisung“ (Kryotherapie = Kälteanwendung mit flüssigem Stickstoff) oder chirurgische Behandlung (= operative Entfernung)) [25].

Keine Therapie kann jedoch mit Sicherheit Genitalwarzen vollständig entfernen und den warzenfreien Zustand dauerhaft erhalten. Bei 20 bis 70 von 100 Patientinnen treten Genitalwarzen nach der Behandlung erneut auf [25].

Genitalwarzen

bei 1-3 sexuell aktiven Menschen

Folge einer Infektion mit Niedrig-Risiko-HPV-Typen

3 von 10 Erkrankungen heilen ohne Behandlung/Folgen aus

Übertragung durch direkten Hautkontakt

Kondome schützen nicht 100 %ig

Beschwerden: ggfs. Juckreiz, Brennen, psychische Belastung ...

Behandlung von Ort, Größe, Ausbreitung abhängig

Selbsttherapie mit Cremes/Lösungen;

ärztliche Therapie bis hin zu chirurgischer Behandlung

20-70 von 100 PatientInnen haben Rezidiv

4.1.5 Zusatzinformation: Kommt HPV auch in anderen bösartigen Tumoren als Gebärmutterhalskrebs vor?

HPV auch in Krebserkrankungen im Bereich von Anus, Scheide, Penis, Vulva, Mundrachen nachweisbar;

HPV Anteil geringer, Krebserkrankungen seltener als Gebärmutterhalskrebs

Hoch-Risiko-HPV-Typen [?] werden in verschiedenen weiteren bösartigen Tumoren [?] von Frauen und Männern gefunden [4, 15]. Weltweiten Schätzungen zufolge, wird HPV [?] dabei (nach dem Gebärmutterhalskrebs) am häufigsten in bösartigen Tumoren [?] im Bereich der Austrittsöffnung des Darmes (Anus, After [?]) nachgewiesen. HPV [?] ist auch in mehr als der Hälfte der Krebserkrankungen im Bereich der Scheide, etwa der Hälfte der Krebserkrankungen des Penis [?], etwas weniger als der Hälfte der Krebserkrankungen im Bereich der Vulva [?] und schließlich noch bei ca. einem Viertel der Krebserkrankungen im Bereich des Mundrachens nachweisbar [15]. Alle genannten Krebserkrankungen, in welchen HPV [?] nachgewiesen werden kann, treten seltener auf als Gebärmutterhalskrebs [16].

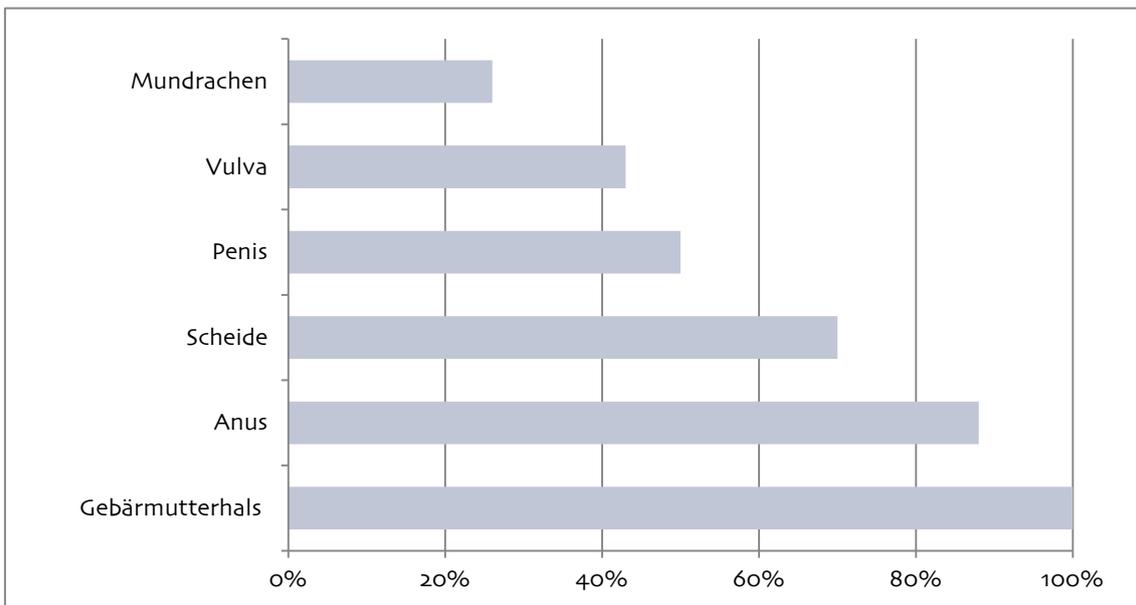


Abbildung 4.1-11: weltweite Schätzungen zum Hoch-Risiko-HPV Nachweis in bösartigen Tumoren [15].

4.1.6 Zusatzinformation: Wie können Zellveränderungen am Gebärmutterhals erkannt werden?

Wie die HPV-Infektion, machen Zellveränderungen keine Beschwerden. Ziel der jährlichen kostenlosen, gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung ist es daher, Zellveränderungen rechtzeitig zu erkennen. Die Vorsorgeuntersuchung (eigentlich: Früherkennungsuntersuchung) kann eine HPV-Infektion oder die Entstehung von Zellveränderungen nicht verhindern, soll aber das Fortschreiten der Erkrankung durch die frühzeitige Behandlung aufhalten. Erst in fortgeschrittenen Stadien käme es sonst zu Erkrankungszeichen, wie z. B. zu Blutungen (auch nur von einigen Tropfen) zwischen den normalen Regelblutungen, zu Blutungen nach dem Sex oder zum erneuten Auftreten von Blutungen in der Menopause [?]. Da ungewöhnliche Blutungen auch aufgrund anderer Ursachen auftreten können, müssen Frauen, bei denen ungewöhnliche Blutungen auftreten, in jedem Fall ihren Hausarzt/ihre Hausärztin oder ihren Frauenarzt/ihre Frauenärztin aufsuchen. Nur so kann die Blutungsursache gefunden werden [26].

HPV-Infektion und Zellveränderungen am Gebärmutterhals ohne Symptome

erst in fortgeschrittenen Stadien z. B. Blutungen

Wie läuft die Vorsorgeuntersuchung ab?

In einem Gespräch erfährt Ihr Arzt/Ihre Ärztin etwas über mögliche Risikofaktoren (Anamnese) und Sie etwas über den Ablauf der Untersuchung und deren Konsequenzen. Bei der Untersuchung des Gebärmutterhalses [?] in der Scheide werden für den PAP-Test [?] Zellen von der Oberfläche der Gebärmutterhals Schleimhaut mit einem speziellen kleinen Spatel oder einer kleinen Bürste entnommen. Dieser Vorgang ist nicht schmerzhaft, aber einigen Frauen ist die Untersuchung dennoch unangenehm. Die entnommenen Zellen werden auf eine Glasplatte (Objektträger) aufgetragen, mit einem Spray fixiert und in ein Labor geschickt. Dort werden die Zellen dann gefärbt und unter dem Mikroskop untersucht. Bis zum Vorliegen des Ergebnisses kann es einige Tage dauern.

Früherkennung mittels Abstrich (PAP-Test)

Ist die Vorsorgeuntersuchung verpflichtend?

Frauen, die nach dem 1. April 1987 geboren sind, müssen sich in Deutschland im Alter von 20 bis 22 Jahren einmal von ihrer Frauenärztin bzw. ihrem Frauenarzt über die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs beraten lassen. Bei diesem Arztbesuch wird nicht automatisch eine Vorsorgeuntersuchung mit PAP-Abstrich [?] gemacht. Darüber entscheiden Sie mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin. Die Durchführung des Beratungsgesprächs muss von Frauenärzten und Frauenärztinnen schriftlich bestätigt werden. Frauen, die später einmal tatsächlich an Gebärmutterhalskrebs erkranken und keine Beratung in Anspruch genommen haben (oder keine Bestätigung haben), müssen sonst zwei statt ein Prozent des jährlichen Bruttoeinkommens für medizinische Leistungen dazu bezahlen. Ob zusätzlich zum Beratungsgespräch eine Untersuchung stattgefunden hat oder nicht, hat keinen Einfluss auf die spätere Zuzahlung [27].

in Deutschland müssen sich Frauen, geb. ab 1.4.1987, zu Früherkennung durch Frauenarzt/-ärztin beraten lassen

sonst im Erkrankungsfall höhere Zuzahlung

Österreich: Ein verpflichtendes Beratungsgespräch und mögliche Konsequenzen daraus gibt es in Österreich NICHT.

Welche Ergebnisse kann der PAP-Abstrich haben?

PAP-Befunde reichen von Normalbefund (PAP I) bis zu eindeutigen Tumorzellen (PAP V)

Das Abstrich-Ergebnis wird in eine der fünf Hauptgruppen von „Normalbefund“ (PAP I [?]) bis „eindeutig bösartige Tumorzellen“ (PAP V [?]) eingeteilt [19]:

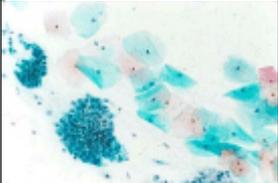
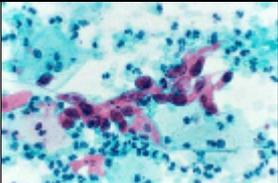
	Befund	
PAP o	Zellabstrich unbrauchbar	
PAP I/II	Normalbefund („unauffälliger“ Befund). Es wurden normal aussehende („unauffällige“) Zellen der Schleimhaut gefunden. Bei PAP II finden sich unbedeutende Zellveränderungen oder eine erhöhte Anzahl von Bakterien/weißen Blutzellen als Zeichen einer Entzündung.	
PAP III	Der Befund ist unklar. Es wurden Veränderungen der Zellen der Schleimhaut gefunden, die sich nicht eindeutig als bös- oder gutartig einstufen lassen. Eine eindeutige Beurteilung ist nicht möglich.	
PAP IIID	Es wurden leichte bis mittelschwere Veränderungen der Zellen der Schleimhaut (Dysplasien[?]) gefunden (CIN 1-2 [?]).	
PAP IVA und b	Es wurden schwere Zellveränderungen gefunden. Es besteht der Verdacht auf eine höhergradige Vorstufe des Gebärmutterhalskrebs (CIN 2-3 [?], (a)) oder auf Gebärmutterhalskrebs (CIN 3-CIS [?], (b)) selbst.	
PAP V	Im Abstrich sind eindeutig Zellen eines Gebärmutterhalskrebs oder eines anderen bösartigen Tumors zu erkennen.	

Tabelle 4.1-1: PAP-Abstrich Ergebnisse

Was sagt der PAP-Abstrich aus?

PAP-Abstrich kann Erkrankung nicht 100 %ig nachweisen oder ausschließen krankhafte Zellen können übersehen werden

Mit dem PAP-Abstrich [?] alleine kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob eine Frau an Gebärmutterhalskrebs erkrankt ist oder nicht. Das hat unterschiedliche Gründe [19]:

harmlose Veränderungen können als krankhafte Zellveränderungen gedeutet werden

- ❖ Krankhaft veränderte Zellen können bei der Zellentnahme entweder nicht „erwischt“ werden oder im Labor bei der Betrachtung von 150.000 Zellen pro Glasplättchen im Mikroskop „übersehen“ werden: Etwa ein Drittel bis zu der Hälfte von schweren Zellveränderungen werden durch den PAP-Test [?] allein nicht erkannt (Der Befund ist „falsch negativ“.).
- ❖ Harmlose Veränderungen, beispielsweise durch Entzündungen, können nicht immer eindeutig von Zellveränderungen unterschieden werden. Eine von 20 getesteten, gesunden Frauen erhält daher einen auffälligen PAP-Befund (Der Befund ist „falsch positiv“.).

- ✱ Unterschiedliche Untersucher können zu verschiedenen Ergebnissen kommen. Die Entnahme der Zellen und deren Betrachtung sind derzeit in Deutschland nicht qualitätsgesichert. Es können also Unterschiede in der Untersuchungsqualität zwischen einzelnen Frauenärzten und -ärztinnen aber auch zwischen verschiedenen Labors vorkommen.

Ein auffälliger Befund im PAP-Abstrich [?] bedeutet also nicht immer, Krebs oder eine Krebsvorstufe zu haben. Genauso bedeutet auch ein Normalbefund nicht immer, tatsächlich gesund zu sein. Bei auffälligen PAP-Befunden sollen anschließend jedenfalls weitere Untersuchungen wie die Lupenbetrachtung des Muttermundes (Kolposkopie [?]) und die Gewebeentnahme (Biopsie) mehr Sicherheit geben [19].

Was geschieht nach dem PAP-Test?

Ist der PAP-Befund normal, wird eine Abstrich-Kontrolle im Rahmen der nächsten Vorsorgeuntersuchung gemacht.

Bei 3-8 von 100 Frauen werden beim PAP-Test [?] auffällige Zellen entdeckt. Im Laufe ihres Lebens erhält vermutlich sogar die Hälfte aller Frauen, die jährlich zur Vorsorgeuntersuchung gehen, einmal ein auffälliges Testergebnis [19].

Ist das PAP-Ergebnis auffällig, werden sie von ihrer Frauenärztin bzw. ihrem Frauenarzt zu einem kostenlosen Beratungsgespräch eingeladen, um das weitere Vorgehen zu besprechen.

Werden leichte Zellveränderungen beim PAP-Test [?] festgestellt, kann meist einige Monate zugewartet werden. Danach wird der PAP-Test [?] wiederholt. Höchstwahrscheinlich haben sich die Zellveränderungen dann bereits wieder zurückgebildet.

Bei einem Verdacht auf höhergradige Zellveränderungen (etwa ab PAP IIIa beziehungsweise ab CIN II [?]) oder wenn leichte Veränderungen nicht von selbst verschwinden, sollte die Entscheidung über die weitere Behandlung in jedem Fall erst nach zusätzlichen Untersuchungen getroffen werden. Das ist sinnvoll, da durch einen PAP-Abstrich [?] allein nicht eindeutig festgestellt werden kann, ob eine Frau tatsächlich an Gebärmutterhalskrebs oder dessen Vorstufen erkrankt ist oder nicht. Basierend auf einer Untersuchung in deutschen gynäkologischen Praxen wird geschätzt, dass 4 von 10 Behandlungen nach einem auffälligen PAP-Abstrich [?] ohne vorherige Diagnosesicherung durch eine Gewebeuntersuchung durchgeführt werden, was zu einer Übertherapie gesunder Frauen führen kann. Denn bis zu 3 von 5 unklaren PAP-Befunden erwiesen sich nachträglich als unauffällig [19].

Der Gebärmutterhals [?], die Scheide und die Vulva [?] können mit einer Lupe (= Kolposkop) betrachtet werden. Dadurch kann die Oberflächenbeschaffenheit oder die Abgrenzbarkeit des erkrankten Gewebes beurteilt werden. Bei der Kolposkopie [?] können die untersuchten Stellen zusätzlich mit Essigsäure betupft werden. Krankhafte Veränderungen erscheinen dann als „weiße Flecken“. Dennoch können auch bei der Kolposkopie [?] krankhaft veränderte Zellen übersehen werden [19].

Während einer Kolposkopie [?] kann aus dem erkrankten Bereich mit einer zarten, speziellen Zange gezielt ein kleines Gewebestück (wenige Millimeter) entnommen werden (Biopsie [?]). Die anschließende Untersuchung der Gewebeprobe unter dem Mikroskop bietet eine 99 %-ige Sicherheit, auffällige Zellen zu erkennen [19].

Untersuchungsqualität kann variieren

Normalbefund: weiterhin Routinekontrollen

etwa die Hälfte aller Frauen haben einmal im Leben auffälligen Befund

bei leichten Zellveränderungen meist abwarten/ Kontrolle

bei Verdacht auf höhergradige Zellveränderungen weitere Untersuchungen

z. B. Kolposkopie (Betrachtung mit Lupe)

inkl. Biopsie (Gewebeentnahme)

Was ist ein HPV-Test?

**HPV-Test:
Abstrich mit
anschließendem
HPV-Nachweis**

Für den HPV-Test [?] werden wie beim PAP-Abstrich [?] Zellen aus dem Bereich des Gebärmutterhalses [?] entnommen. Mit einer speziellen (molekularbiologischen) Methode können danach die HP-Viren direkt in den Zellen nachgewiesen werden. Der HPV-Test [?] erkennt daher auch HPV-Infektionen, bei denen noch keine Zellveränderungen aufgetreten sind. Da die meisten HPV-Infektionen von selbst verschwinden und diese vorübergehenden HPV-Infektionen häufig sind, könnte ein positives Testergebnis viele Frauen unnötig beunruhigen. Daher wurde der Test auf HP-Viren bisher nicht in das Krebsfrüherkennungsprogramm aufgenommen und wird auch nicht von den Kassen bezahlt [28].

**derzeit nicht als
Routine-Früherkennungstest
eingesetzt**

**in manchen Ländern
laufen Untersuchungen
zu Kombination mit
PAP-Test oder
dessen Ersatz**

Derzeit wird in einigen Ländern jedoch über die Verwendung des HPV-Tests [?] im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung nachgedacht. In den USA wird beispielsweise empfohlen, den PAP-Test [?] bei Frauen ab 30 Jahren mit einem HPV-Test zu kombinieren und diese Vorsorgeuntersuchung dafür nur alle 5 Jahre durchzuführen [29]. In Großbritannien laufen Untersuchungen, ob der HPV-Test [?] zukünftig bei Frauen anstelle des PAP-Tests [?] durchgeführt werden soll [30, 31].

**in Deutschland
HPV-Test vorerst
weiter nur zur
Diagnostik/Abklärung
auffälliger Befunde**

In Deutschland wurde der Nutzen des HPV-Screenings 2014 im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses [?] erneut untersucht. Jedoch konnte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Empfehlung für eine bestimmte Screeningstrategie ausgesprochen werden [32]. Der HPV-Test [?] wird momentan zur Abklärung von auffälligen PAP-Befunden [?] oder nach Operationen wegen Gebärmutterhalskrebs oder dessen Vorstufen eingesetzt und nur dann von der Krankenkasse bezahlt.

Österreich: Auch in Österreich wird der HPV Test derzeit nicht als Früherkennungsuntersuchung, sondern nur zur Abklärung von auffälligen PAP-Befunden o. Ä. eingesetzt/bezahlt

4.1.7 Zusatzinformation: Wie werden höhergradige Zellveränderungen am Gebärmutterhals beziehungsweise Gebärmutterhalskrebs behandelt?

Wie werden höhergradige Zellveränderungen behandelt?

Wurde der Verdacht auf höhergradige Zellveränderungen bestätigt, wird das erkrankte Gewebe zerstört oder entfernt [19].

Die Zerstörung des erkrankten Gewebes mit einem Laser (Laservaporisation), durch Hitze- (Elektrokauterisation) oder Kälteanwendung (Kryotherapie) wird eingesetzt, wenn nur eine geringe Ausbreitung der Zellveränderungen vermutet wird. Nebenwirkungen dürften bei diesen Verfahren seltener als bei Operationen sein. Durch die Zerstörung des kranken Gewebes ist jedoch keine anschließende Gewebekontrolle möglich.

Bei der operativen Entfernung des erkrankten Gewebes (Konisation[?]) wird ein Stück des Gebärmutterhalses [?] mit einer elektrischen Schlinge [?], mit Hilfe eines Lasers oder mit einem Messer abgetragen [28]. Das Gewebe wird anschließend unter dem Mikroskop untersucht. So kann beurteilt werden, ob das gesamte kranke Gewebe entfernt werden konnte. 2006 wurde geschätzt, dass in Deutschland jährlich 330 von 100.000 Frauen (insgesamt 140.000 Frauen) von dieser Operation betroffen sind.

Diese Behandlungen sind meist erfolgreich: bei 80 bis 95 von 100 behandelten Frauen wird das Auftreten neuerlicher Zellveränderungen (Rezidiv [?]) beziehungsweise die Ausbildung des vollständigen ausgebildeten (invasiven [?]) Gebärmutterhalskrebs verhindert [19].

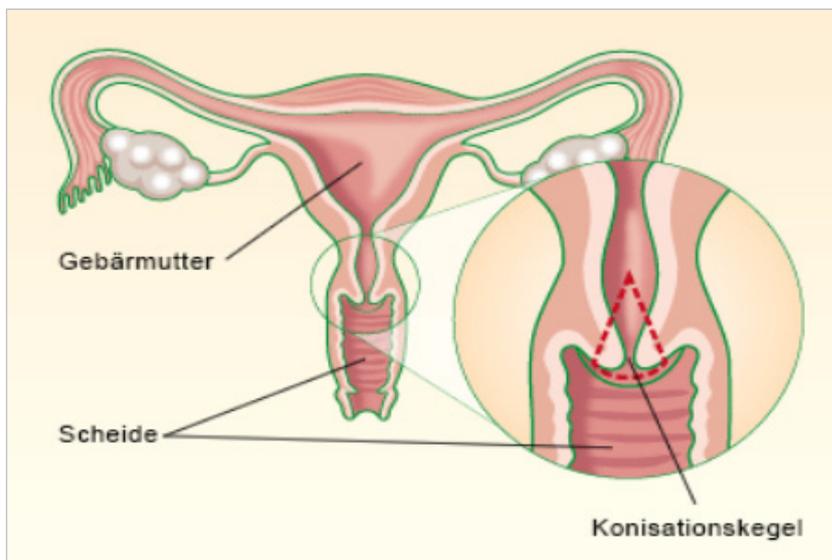
wenn höhergradige Zellveränderungen bestätigt:

Zerstörung

oder operative Entfernung (Konisation)

des erkrankten Gewebes

Behandlung meist erfolgreich



Quelle: HPV-Entscheidungshilfe, AOK Bundesverband

Abbildung 4.1-12: Konisation

Bei der Konisation wird ein „Kegel“ aus dem Gebärmutterhals [?] abgetragen.

Welche Folgen bzw. Komplikationen kann eine Konisation haben?

bei Konisation können Komplikationen auftreten

Bei der Operation selbst kann es zu Komplikationen und Spätfolgen kommen. Es wird geschätzt, dass es während und nach der Konisation [?] bei 2-7 von 100 Frauen zu Komplikationen wie stärkeren Blutungen, Verletzungen der benachbarten Organe oder Entzündungen kommt [19].

Spätfolge der Konisation v. a. erhöhtes Frühgeburtenrisiko

Da höhergradige Zellveränderungen gerade bei Frauen im Alter von 25-35 Jahren gehäuft auftreten [19], sind Schwangerschaftskomplikationen (z. B.: Frühgeburten) nach einer Konisation [?] eine wichtige Spätfolge [?]. Während bei Frauen ohne Konisation [?] weniger als eines von 100 Kindern tot geboren wird oder innerhalb der ersten 7 Lebenstage verstirbt, verstirbt nach Schlingenkonisation [?] eines von 100 Kindern und nach Messerkonisation etwas mehr als 2 von 100 Kindern. Eine (frühe) Frühgeburt vor der 32-34. Schwangerschaftswoche findet sich bei etwas mehr als einer von 100 Schwangeren ohne Konisation [?], während nach Schlingenkonisation [?] 2 von 100 und nach Messerkonisation 4-5 von 100 Kindern viel zu früh auf die Welt kommen [33].

Wie wird Gebärmutterhalskrebs behandelt?

Gebärmutterhalskrebs-Behandlung abhängig vom Stadium der Krebserkrankung

Die Behandlung des vollständig ausgeprägten Gebärmutterhalskrebs richtet sich nach dem Stadium, in welchem der bösartige Tumor [?] erkannt wird. In frühen Stadien kann der Tumor [?] durch eine Operation vollständig entfernt werden (Konisation [?] oder Hysterektomie [?]). Ist er weiter fortgeschritten muss zusätzlich eine „Chemoradiotherapie“ (Chemotherapie [?] und Bestrahlung [?]) [34] erfolgen.

5-Jahres Überleben liegt derzeit bei etwa 70 %

Die 5-Jahres Überlebensrate bei Diagnose eines vollständig ausgebildeten (invasiven[?]) Gebärmutterhalskrebs wird für Deutschland derzeit mit rund 70 % angegeben (70 von 100 Frauen überleben zumindest 5 Jahre nach Diagnosestellung) [21].

Österreich: Die 5-Jahres Überlebensrate nach Gebärmutterhalskrebs wird für Österreich (in den Jahren 2004-2008) mit etwas weniger als 70% angegeben (kumuliertes relatives Überleben: 67,9 (95%CI 65,7-70,0)¹. 20 Jahre zuvor (1984-88) war sie nur etwas geringer 64,5 (95%CI 62,8-66,1) [2].

4.1.8 Zusatzinformation: Wie häufig ist Gebärmutterhalskrebs weltweit im Vergleich zu Deutschland?

Weltweit erkranken jährlich etwa 530.000 Frauen an Gebärmutterhalskrebs (14 von 100.000 Frauen). Damit ist Gebärmutterhalskrebs die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen, bei Frauen im Alter von 15-44 Jahren sogar die zweithäufigste. Das Risiko an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, ist jedoch ungleich verteilt: 85 von 100 der betroffenen Frauen leben in weniger entwickelten Ländern. In einigen Ländern Afrikas, aber auch Süd-/Mittelamerikas und Asiens/Ozeaniens führt Gebärmutterhalskrebs die Krebsstatistik bei Frauen sogar an [35]. In Deutschland liegt Gebärmutterhalskrebs an der 12. Stelle der Krebsneuerkrankungen. Bei jüngeren Frauen (15-44 Jahre) ist Gebärmutterhalskrebs die dritthäufigste Krebserkrankung [16].

Mit der Krebssterblichkeit verhält es sich ähnlich: weltweit versterben etwa 270.000 Frauen jährlich an Gebärmutterhalskrebs (rund 7 von 100.000 Frauen) und Gebärmutterhalskrebs ist die damit die vierthäufigste Krebstodesursache (bei Frauen zwischen 15 und 44 Jahren die zweithäufigste) [35]. In Deutschland liegt Gebärmutterhalskrebs insgesamt an 16. Stelle in der Krebssterblichkeitsstatistik. Bei Frauen zwischen 15 und 44 Jahren ist Gebärmutterhalskrebs die vierthäufigste Krebstodesursache [16].

Österreich: In Österreich liegt Gebärmutterhalskrebs an der 14. Stelle der Krebsneuerkrankungen. Bei jüngeren Frauen (15-44 Jahre) ist Gebärmutterhalskrebs die vierthäufigste Krebserkrankung [3].

In Österreich liegt Gebärmutterhalskrebs insgesamt an 13. Stelle in der Krebssterblichkeitsstatistik. Bei Frauen zwischen 15 und 44 Jahren ist Gebärmutterhalskrebs die fünfhäufigste Krebstodesursache [3].

Gebärmutterhalskrebs weltweit 4.häufigste Krebserkrankung bei Frauen (D: an 12. Stelle)

85 % der Betroffenen leben in Entwicklungsländern

weltweit 4.häufigste Krebstodesursache bei Frauen (in D an 16. Stelle)

4.2 Die HPV-Impfung

<p>2. Teil</p> <p>4 Hauptseiten zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung</p>	<p>In diesem Teil der Entscheidungshilfe geht es um die HPV-Impfung.</p> <p>Folgende Fragen sollen beantwortet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Die HPV-Impfung: Wer soll wann und wie oft geimpft werden? (Kapitel 4.2.1) ❖ Wen schützt die HPV-Impfung wovor? (Kapitel 4.2.2) <ul style="list-style-type: none"> ❖ Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht HPV infiziert sind, vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals? (Kapitel 4.2.3) ❖ Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals? (Kapitel 4.2.4) ❖ Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung nicht HPV infiziert sind, vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals? (Kapitel 4.2.5) ❖ Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals? (Kapitel 4.2.6) ❖ Schützt die HPV-Impfung Frauen über 45 Jahre vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals? (Kapitel 4.2.7) ❖ Wovor schützt die HPV-Impfung nicht? (Kapitel 4.2.8) ❖ Welche Nebenwirkungen können durch die HPV-Impfung auftreten? (Kapitel 4.2.9)
<p>8 Seiten mit Zusatzinformationen zur Impfung</p>	<p>Wenn sie mehr über ein bestimmtes Thema wissen wollen, gibt es in diesem Teil auch Zusatzinformationen zu folgenden Themen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Zusatzinformation: Wie funktioniert unser körpereigenes Abwehrsystem und wie wirken Impfungen? (Kapitel 4.2.10) ❖ Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen? (Kapitel 4.2.11) ❖ Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen? (Kapitel 4.2.12) ❖ Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen? (Kapitel 4.2.13) ❖ Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen? (Kapitel 4.2.14) ❖ Zusatzinformation: Welche Ergebnisse zur Wirksamkeit der HPV-Impfung gibt es bereits in längeren Beobachtungszeiträumen? (Kapitel 4.2.15) ❖ Zusatzinformation: Wie sieht es mit dem Schutz vor Erkrankungen durch andere Hoch-Risiko-HPV Typen aus? (Kapitel 4.2.16) ❖ Zusatzinformation: Wovor schützt die HPV-Impfung Jungen und Männer? (Kapitel 4.2.17)

4.2.1 Die HPV-Impfung: Wer soll wann und wie oft geimpft werden?

Für wen wird die Impfung empfohlen?

Die HPV-Impfung wird in Deutschland für 9-14-jährige Mädchen empfohlen und von den Krankenkassen bezahlt. Wird die HPV-Impfung in diesem Alter versäumt, soll Sie bis zum 18. Geburtstag nachgeholt werden. Sie richtet sich damit an junge Mädchen vor Beginn der sexuellen Aktivität, also bevor sie sich mit HPV [?] infiziert haben könnten [36].

Derzeit sind in Deutschland zwei HPV-Impfstoffe verfügbar (Cervarix® von GlaxoSmithKline Biologicals [7] und Gardasil® von sanofi pasteur MSD [8]) [37]. Beide Impfungen wurden primär gegen HPV 16 und 18 entwickelt, also jene 2 der etwa 15 Hoch-Risiko-HPV-Typen [?], die am häufigsten in Gebärmutterhalskrebs nachgewiesen werden. Einer der beiden Impfstoffe (Gardasil® [8]) ist zusätzlich gegen die Niedrig-Risiko-Typen [?] HPV 6 und 11 und damit gegen die Entstehung von Genitalwarzen gerichtet. Bei der Impfung werden nur einzelne Virusbestandteile gespritzt. Daher kann die Impfung selbst keine HPV-Infektion auslösen.

HPV-Impfung in D empfohlen für 9-14-jährige Mädchen

2 Impfstoffe (Cervarix®, Gardasil®) zugelassen

primär gegen HPV 16/18 gerichtet

Österreich [1]: 2014 wurde die HPV-Impfung in das öffentlich finanzierte (Schul-)Kinderimpfprogramm aufgenommen. Buben und Mädchen der 4. Schulstufe erhalten die erste Teilimpfung im Herbst, die zweite Teilimpfung 6 Monate später (im selben Schuljahr). Zusätzlich wird die HPV Impfung an öffentlichen Impfstellen der Bundesländer für 9-12-jährige Kinder kostenlos angeboten. Weiters bieten die Bundesländer für Kinder bis zum vollendeten 15. Lebensjahr Catch-up Impfungen zum vergünstigten Selbstkostenpreis an. Im Erwachsenenalter könne die Impfung bis zum 40. Lebensjahr (zu Selbstkosten) nachgeholt werden. Auch in Österreich sind derzeit beide HPV-Impfstoffe verfügbar (Cervarix® von GlaxoSmithKline Biologicals [7] und Gardasil® von sanofi pasteur MSD [8]).

Schulkinder									
Alter→ ↓ Impfung	7. Jahr	8. Jahr	9. Jahr	10. Jahr	11. Jahr	12. Jahr	13. Jahr	14. Jahr	15. Jahr
Diphtherie (dip) Tetanus (TET) Pertussis (PEA) Poliomyelitis (IPV)	4-fach						4-fach ¹		
Hepatitis B (HBV)	Grundimmunisierung (0/1/6 Monate) oder Auffrischung								
Mumps Masern (MMR) Röteln	MMR (Nachholen bei Kindern, die keine oder nur eine Impfung erhalten haben und nicht immun sind)								
Meningokokken (MEC4)						MEC4			
Humane Papillomaviren (HPV) ²				2 x HPV (0/6 Monate)			2)x HPV ³ (0/6 Monate)		

Impfkalender des Gratiskinderimpfprogramms für Schulkinder

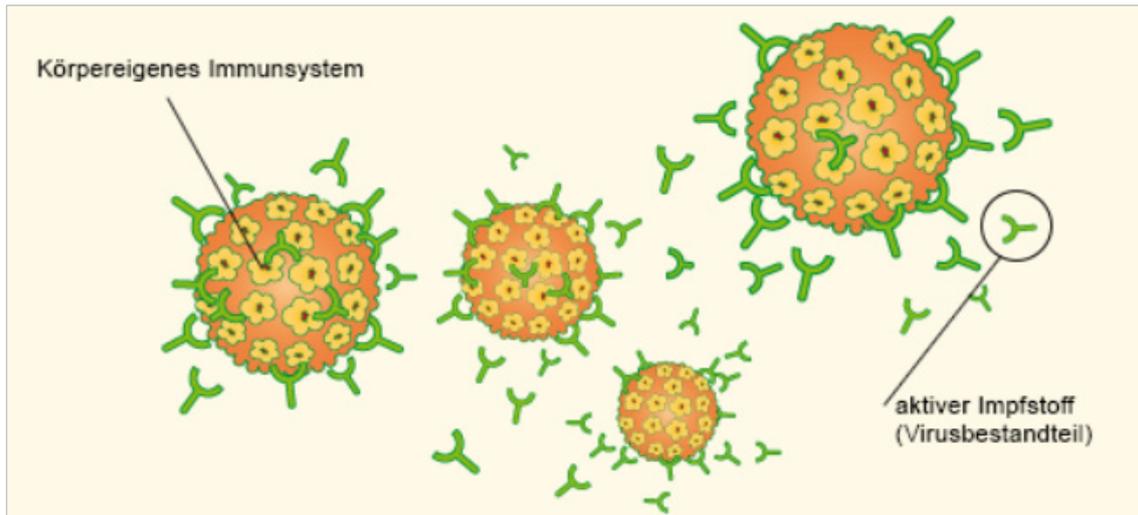
¹ Für Kinder, die vorher nur eine dip+Tet+IPV Impfung erhalten haben

² Die HPV Impfung im 1+1 Schema, soll so früh wie möglich, ab dem vollendeten 9. Lebensjahr (= 9. Geburtstag) begonnen werden

³ Catch-up Programm, ab dem vollendeten 12. Lebensjahr zu einem günstigen Selbstkostenpreis

Ob eine Auffrischungsimpfung erforderlich sein wird oder nicht, ist derzeit noch nicht bekannt. Geimpft wird bei Kinder- und Jugendärztinnen/-ärzten, bei Frauenärztinnen/-ärzten und bei Hausärztinnen/-ärzten.

ob Auffrischungsimpfung notwendig sein wird noch nicht bekannt



Quelle: HPV-Entscheidungshilfe, AOK Bundesverband

Abbildung 4.2-1: Bei der Impfung werden Antikörper gebildet.

**ab 9 Jahren zugelassen
(Gardasil® auch für
Jungen)**

Beide Impfungen (Cervarix® [7] und Gardasil® [8]) sind für Mädchen ab 9 Jahren zugelassen, einer der beiden Impfstoffe (Gardasil® [8]) auch für Jungen. Bei Kindern/Jugendlichen bis 13 Jahre (Gardasil® [8]) bzw. bis 14 Jahre (Cervarix® [7]) ist nun laut Fachinformationen der Hersteller auch eine zweimalige (statt dreimalige) Impfung innerhalb von 6 Monaten gestattet.

**einige
Kontraindikationen**

Wer soll nicht geimpft werden?

Folgende Personen sollen nicht geimpft werden:

- ✳ Kinder unter 9 Jahren [7, 8]
- ✳ Jungen/Männer (mit Cervarix® [7])
- ✳ Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile („Impf-Zusatzstoffe“) [7, 8]
- ✳ Personen mit einer schweren fieberhaften Erkrankung [7, 8]
- ✳ Schwangere [7, 8] und stillende Frauen (gilt nur für Cervarix® [7])

Muss ich mich impfen lassen?

HPV-Impfung freiwillig

Nein, Impfungen sind in Deutschland freiwillig.

Österreich: Auch in Österreich sind Impfungen freiwillig.

4.2.2 Wen schützt die HPV-Impfung wovon?

Wie wurde die Wirksamkeit der HPV-Impfungen überprüft?

Vor der Zulassung der HPV-Impfungen wurden Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit der Impfungen durchgeführt: Die teilnehmenden Frauen waren 15-26 Jahre alt. Sie bekamen entweder eine HPV-Impfung oder eine „Kontrollimpfung“ verabreicht. Die „Kontrollimpfung“ war entweder ein Impfstoff ohne Wirkstoff (aber mit dem Hilfsstoff wie in der „normalen“ HPV-Impfung) oder eine andere Impfung (Hepatitis A Impfung). Anschließend wurden diese Frauen 4 Jahre lang beobachtet [38].

Primär wurde in den Studien untersucht, wie viele neue (genitale [?]) HPV-Infektionen und Zellveränderungen am Gebärmutterhals [?] durch die HPV-Typen, gegen welche die eine Gruppe geimpft wurde, auftraten. Beim Vierfachimpfstoff (Gardasil®) wurde zusätzlich untersucht, wie viele Frauen an Genitalwarzen und Zellveränderungen im Bereich der Scheide oder der äußeren Geschlechtsorgane (Vulva [?]) (durch HPV 16/18) erkrankten [38].

Da Infektionen [?] und Zellveränderungen auch durch andere HPV-Typen, als jene gegen die geimpft wird, auftreten können, ist für Frauen, die sich impfen lassen, besonders interessant, wie viele Zellveränderungen insgesamt (egal durch welchen HPV-Typ verursacht) verhindert werden können.

Wurde die Wirksamkeit der HPV-Impfungen gegen Gebärmutterhalskrebs untersucht?

Die Wirksamkeit der HPV-Impfungen gegen Gebärmutterhalskrebs wurde nicht untersucht: Da Gebärmutterhalskrebs eine seltene Folge von langanhaltenden HPV-Infektionen ist und erst nach mehr als 10 Jahren nach der Infektion [?] auftritt, hätten sehr viele Frauen über viele Jahre hinweg beobachtet werden müssen. Nach der Entdeckung von höhergradigen Zellveränderungen (CIN II [?] und mehr) kann aus medizinisch-ethischen Gründen nicht einfach abgewartet werden, bis ein „echter“ Gebärmutterhalskrebs daraus wird [38]. Wie viele Fälle von Gebärmutterhalskrebs durch die Impfung verhindert werden können, werden daher erst die Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen in einigen Jahren zeigen.

Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei 15-16-jährigen Frauen

primäres Studieninteresse: Reduktion von Zellveränderungen durch HPV 16/18

für Geimpfte relevant: Reduktion aller Zellveränderungen (egal durch welchen HPV-Typ)

keine Untersuchung der Reduktion von Gebärmutterhalskrebs (zu lange Beobachtungsdauer, kein Zuzahlen ohne Behandlung bei schweren Zellveränderungen)

Wovor schützt die HPV-Impfung?

Die in den Zulassungsstudien überprüfte Schutzwirkung der Impfung ist von Ihrem Alter und davon abhängig, ob Sie sich bereits mit HPV infiziert haben könnten oder nicht:



jünger als 9 Jahre

HPV-Impfung ist nicht zugelassen



9-14 Jahre

ab 9 Jahren zugelassen
Sicherheit der Impfung geprüft
keine Studienergebnisse zur Wirksamkeit
bitte an den Studienergebnissen der nächsten Altersgruppe orientieren

siehe Kapitel 4.2.3



15-26 Jahre

Wovor schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die noch nicht HPV infiziert sind?

noch nicht HPV infiziert

siehe Kapitel 4.2.4



15-26 Jahre

Wovor schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Impfung bereits HPV-infiziert sein könnten oder nicht?



Virus



?



eventuell mit HPV infiziert?

Quelle: HPV-Entscheidungshilfe, AOK Bundesverband

24-45 Jahre

Wovor schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung nicht HPV infiziert sind?

noch nicht HPV infiziert

This infographic shows a woman in a white top and orange skirt. A line connects her to a circle containing the text '24-45 Jahre'. To the right, a purple rounded rectangle contains the question: 'Wovor schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung nicht HPV infiziert sind?'. Below this, the text 'noch nicht HPV infiziert' is written.

siehe Kapitel 4.2.5

24-45 Jahre

Wovor schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Impfung bereits HPV-infiziert sein könnten oder nicht?

eventuell mit HPV infiziert?

This infographic shows a woman in a blue top and black skirt. A line connects her to a circle containing the text '24-45 Jahre'. To the right, a purple rounded rectangle contains the question: 'Wovor schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Impfung bereits HPV-infiziert sein könnten oder nicht?'. To the right of this box are three virus icons (yellow sunbursts) and a question mark. Below the box, the text 'eventuell mit HPV infiziert?' is written.

siehe Kapitel 4.2.6

über 45 Jahre

Keine Ergebnisse zur Wirksamkeit

This infographic shows a woman in a grey top and dark pants. A line connects her to a circle containing the text 'über 45 Jahre'. To the right, a purple rounded rectangle contains the text: 'Keine Ergebnisse zur Wirksamkeit'. To the right of this box are two virus icons (yellow sunbursts).

siehe Kapitel 4.2.7

Quelle: HPV-Entscheidungshilfe, AOK Bundesverband

4.2.3 Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht HPV infiziert sind, vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals?

Nicht HPV-infizierte Mädchen/junge Frauen:

1-2 von 100 Geimpften hatten in 4 Jahren Nutzen durch Verhinderung höhergradiger Zellveränderungen

Der Schutz vor Zellveränderungen durch HPV 16 oder 18 ist bei geimpften Frauen fast 100 %ig. Im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren erkrankten dennoch 1-2 von 100 geimpften Frauen an höhergradigen* Zellveränderungen durch irgendeinen HPV-Typ. Ohne Impfung waren es 3 von 100 Frauen. Durch die HPV-Impfung konnte etwa die Hälfte aller höhergradigen* Zellveränderungen verhindert werden. 1-2 von 100 geimpften Frauen hatten einen Nutzen durch die Impfung. Welches Mädchen oder welche Frau diesen Nutzen hat, ist leider nicht vorhersehbar [39, 40].

Quelle:
HPV-Entscheidungshilfe,
AOK Bundesverband
* höhergradige
Zellveränderungen CIN 2 [?]
und mehr

Mit HPV-Impfung erkrankten 1-2 von 100 Frauen. Sie hatten keinen Nutzen durch die HPV-Impfung.	Ohne HPV-Impfung erkrankten 3 von 100 Frauen
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

XX erkrankte Frauen; X nicht erkrankte Frauen

Modifizierte Wirksamkeitsdarstellung:

Mit HPV-Impfung erkrankten 1-2 von 100 Frauen. Sie hatten keinen Nutzen durch die HPV-Impfung.	Ohne HPV-Impfung erkrankten 3 von 100 Frauen

Weitere Details zu den Wirksamkeitsergebnissen (gegen höhergradige Zellveränderungen) aus den Zulassungsstudien, nach Gardasil® und Cervarix® getrennt siehe Anhang Kapitel 6.1.1.

4.2.4 Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals?

Durch die Impfungen konnten bei allen jungen Frauen in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren 2 bis 3 von 10 höhergradige* Zellveränderungen (durch irgendeinen HPV-Typ) am Gebärmutterhals verhindert werden [39, 40].

- ✧ Ohne HPV-Impfung erkrankten 5-6 von 100 Frauen.
- ✧ Trotz HPV-Impfung erkrankten 3-5 von 100 Frauen.

Die Impfung konnte bei 1-2 von 100 Frauen die Entwicklung höhergradiger* Zellveränderungen am Gebärmutterhals verhindern. Sie hatten einen Nutzen durch die Impfung. Welches Mädchen oder welche Frau diesen Nutzen hat, ist leider nicht vorhersehbar.

Der Schutz vor höhergradigen* Zellveränderungen durch HPV 16 oder 18 ist etwas höher. Im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren erkrankten ohne HPV-Impfung 3-4 von 100 Frauen daran, trotz HPV-Impfung 1-2 von 100 Frauen. Durch die Impfungen wurden 4 bis 6 von 10 Zellveränderungen durch HPV 16 oder 18 verhindert [39, 40].

Mädchen/junge Frauen, die möglicherweise bereits HPV-infiziert sind:

1-2 von 100 Geimpften hatten in 4 Jahren Nutzen durch Verhinderung höhergradiger Zellveränderungen

Mit HPV-Impfung erkrankten 3-5 von 100 Frauen	Ohne HPV-Impfung erkrankten 5-6 von 100 Frauen
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

XX erkrankte Frauen; X nicht erkrankte Frauen

Quelle:
 HPV-Entscheidungshilfe,
 AOK Bundesverband
 * höhergradige
 Zellveränderungen CIN 2 [?]
 und mehr

Modifizierte Wirksamkeitsdarstellung:

Mit HPV-Impfung erkrankten 3-5 von 100 Frauen. Sie hatten keinen Nutzen durch die HPV-Impfung.	Ohne HPV-Impfung erkrankten 5-6 von 100 Frauen

Weitere Details zu den Wirksamkeitsergebnissen (gegen höhergradige Zellveränderungen) aus den Zulassungsstudien, nach Gardasil® und Cervarix® getrennt siehe Anhang Kapitel 6.1.1.

4.2.5 Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung nicht HPV infiziert sind, vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals?

Diese Frage stellt sich nur für Frauen, die (da sie zuvor keinen Geschlechtsverkehr hatten) annehmen können oder durch einen HPV-Test [?] wissen, dass sie nicht HPV-infiziert sind. HPV-Tests [?] vor der Impfung werden derzeit jedoch weder empfohlen noch von den Krankenkassen bezahlt.

Nicht HPV-infizierte Frauen, 24-45 Jahre:

in 4 Jahren kein eindeutiger Vorteil in Verhinderung von Zellveränderungen nachweisbar

Durch die HPV-Impfung wurde insgesamt etwa ein Drittel (3 bis 4 von 10) aller Zellveränderungen* am Gebärmutterhals (durch irgendeinen HPV-Typ) verhindert. Es zeigte sich im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren jedoch kein eindeutiger Unterschied zwischen HPV-geimpften und nicht geimpften Frauen [41]. Der Schutz vor Zellveränderungen* durch HPV 16 oder 18 war höher, jedoch nicht in allen Beobachtungen eindeutig zu Gunsten der HPV-geimpften Frauen [41, 42].

** In diesen Auswertungen sind auch leichte Zellveränderungen (CIN I [?]), die sich noch mit hoher Wahrscheinlichkeit von selbst zurückbilden, enthalten.*

4.2.6 Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals?

Frauen, 24-45 Jahre, möglicherweise HPV-infiziert:

in 4 Jahren kein eindeutiger Vorteil in Verhinderung von Zellveränderungen nachweisbar

Durch die HPV-Impfung wurden etwa die Hälfte der Zellveränderungen* [41] (und Infektionen [42]) durch HPV 16/18 und weniger als 1 von 10 Zellveränderungen* durch irgendeinen HPV-Typ verhindert [41]. Im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren zeigte sich nur hinsichtlich der Infektionen kombiniert mit allen Zellveränderungen* durch HPV 16/18 [42], nicht jedoch insgesamt gegen Zellveränderungen* jeglichen HPV-Typs ein eindeutiger Nutzen für die HPV-geimpften Frauen im Vergleich zu nicht geimpften Frauen [41].

** In diesen Auswertungen sind auch leichte Zellveränderungen (CIN I [?]), die sich noch mit hoher Wahrscheinlichkeit von selbst zurückbilden, enthalten.*

4.2.7 Schützt die HPV-Impfung Frauen über 45 Jahre vor Zellveränderungen am Gebärmutterhals?

Frauen, >45 Jahre, möglicherweise HPV-infiziert:

keine Ergebnisse zu Verhinderung von Zellveränderungen verfügbar

Bisher wurden nur in einer Studie des Zweifachimpfstoffs auch Frauen über 45 Jahren beobachtet. Es liegen nach vier Jahren Beobachtungszeit jedoch keine Ergebnisse zur Wirksamkeit gegen Zellveränderungen jeglichen HPV-Typs vor. Bei allen geimpften Frauen (unabhängig davon, ob sie zum Impfzeitpunkt bereits HPV infiziert waren oder nicht) wurde kein eindeutiger Unterschied im Auftreten von anhaltenden Infektionen oder Zellveränderungen durch HPV 16/18 zwischen geimpften und nicht geimpften Frauen festgestellt [42].

4.2.8 Wovor schützt die HPV-Impfung nicht?

Die HPV-Impfung hat keinen Einfluss auf bestehende HPV-Infektionen oder -Erkrankungen.

Die Impfung schützt Frauen nicht vor Krebsvorstufen durch HPV 16/18, wenn sie zum Impfzeitpunkt bereits mit HPV 16/18 infiziert sind [43].

Bei der Betrachtung von mehreren Studien zur HPV-Impfung von Frauen, die zum Impfzeitpunkt oder zuvor bereits mit HPV 16 oder 18 infiziert waren, zeigte sich in einem Beobachtungszeitraum von 3-4 Jahren, dass 5-6 von 100 Frauen mit und ohne HPV-Impfung an höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals (CIN 2+ [?]) durch HPV 16 oder 18 erkrankten [43]. Es konnte kein Gruppenunterschied zwischen geimpften und nicht geimpften Frauen festgestellt werden. Ob die HPV-Impfung in einem längeren Beobachtungszeitraum durch den Schutz vor einer neuerlichen Infektion [?] mit HPV 16 oder 18 Vorteile bietet, ist derzeit unklar.

- *Die HPV-Impfung ist nur zur Vorbeugung von HPV-Infektionen durch jene HPV-Typen, gegen die geimpft wird, bestimmt.* Sie ist nicht dafür vorgesehen, HPV-Erkrankungen zu behandeln oder das Fortschreiten von HPV bedingten Krebsvorstufen zu verhindern. Die Impfung soll daher bei Mädchen bzw. Frauen eingesetzt werden, die noch nicht HPV-infiziert sind (vor Beginn der sexuellen Aktivität).

Die HPV -Impfung schützt nicht vor allen HPV-Infektionen und deren Folgen

Auch geimpfte Frauen können an Gebärmutterhalskrebs erkranken [44]. Die HPV-Impfungen sind daher kein Ersatz für die routinemäßige „Vorsorgeuntersuchung“ [7, 8].

Die kostenlose, jährliche Vorsorgeuntersuchung („PAP-Abstrich [?]“) ist eine Früherkennungsuntersuchung, die durch rechtzeitiges Erkennen von Zellveränderungen am Gebärmutterhals [?] ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern soll. Es wird geschätzt, dass Früherkennungsprogramme mehr als die Hälfte der Gebärmutterhalskrebsneuerkrankungen und -todesfälle verhindern können [4]. (mehr dazu siehe Kapitel 4.1.6: *Zusatzinformation: Wie können Zellveränderungen erkannt werden?*)

- *Die Teilnahme an der Vorsorgeuntersuchung bleibt trotz HPV-Impfung weiterhin notwendig.*

Die HPV- Impfung schützt nicht vor anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen

Inwieweit die alleinige Anwendung von Kondomen vor der Ansteckung mit HPV [?] schützt, ist unklar [45]. Bei jungen Frauen am Beginn ihrer sexuellen Aktivität scheint die konsequente Verwendung von Kondomen durch deren Partner das Risiko einer HPV-Infektion tatsächlich zu verringern [46]. Genitalwarzen, hochgradige Zellveränderungen und Gebärmutterhalskrebs dürften ebenfalls bei Frauen, deren Partner Kondome verwenden, seltener auftreten [47]. Zusätzlich dürfte die Heilung von Zellveränderungen nach einer HPV-Infektion bei Kondomverwendung unterstützt werden [48]. Kondome stellen aber keinen absoluten Schutz vor einer HPV-Infektion und deren Folgen dar.

- *Die Verwendung von Kondomen bleibt trotz HPV-Impfung sinnvoll. Für viele sexuell übertragbare Erkrankungen ist der Nutzen der Kondomverwendung heute gut belegt [45].*

HPV-Impfung schützt nicht ...

... vor Krebsvorstufen durch HPV 16/18, wenn zum Impfzeitpunkt bereits infiziert

... vor Fortschreiten einer bereits bestehenden HPV-Erkrankung

... vor allen HPV-Infektionen und Folgen

... vor anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen

4.2.9 Welche Nebenwirkungen können durch die HPV-Impfung auftreten?

<p>in Zulassungsstudien am Häufigsten:</p> <p>Kopfschmerzen, lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Muskelschmerzen, Müdigkeit</p> <p>irgendeine unerwünschte Nebenwirkung bei 7-90 von 100 Geimpften (je nach Definition)</p> <p>schwere Nebenwirkungen bei 0-8 von 100</p> <p>häufig:</p> <p>Schmerzen an Injektionsstelle, Fieber, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden</p> <p>allergische Reaktionen, Hautinfektionen, Ohnmachtsanfälle möglich</p> <p>erhöhtes Frühgeburtenrisiko nicht gesichert</p> <p>kein Zusammenhang von Kinderrheuma, Diabetes u. a. Erkrankungen mit Impfung bei anderen Erkrankungen Zusammenhang mit Impfung weder nachgewiesen noch ausgeschlossen</p>	<p>In den Zulassungsstudien wurden kurzfristige Nebenwirkungen der Impfstoffe genauer untersucht [7, 8]. Am häufigsten, bei zumindest einer von 10 geimpften Personen, traten nach der Impfung Kopfschmerzen, eine Rötung, Schwellung oder Schmerzen an der Injektionsstelle (beide Impfstoffe), sowie Muskelschmerzen und Müdigkeit (Cervarix[®]) auf. Ebenfalls häufig, bei zumindest einer von 100 geimpften Personen, kam es zu Fieber, Magen-Darm Beschwerden (z. B. Übelkeit) und Juckreiz an der Injektionsstelle (sowie Gelenksschmerzen und Nesselausschlag bei Cervarix[®]).</p> <p>Mittlerweile sind zahlreiche Studien verfügbar, die Angaben zu möglichen Nebenwirkungen der Impfungen machen. In den rund 15 Untersuchungen, die allein 2010-2013 veröffentlicht wurden, zeigt sich, dass bei 7-90 von 100 geimpften Personen irgendeine unerwünschte Nebenwirkung auftrat. Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen sind jedoch deutlich seltener (bei 0-8 von 100 Geimpften) [49]. Die großen Unterschiede in den Häufigkeitsangaben kommen vermutlich durch unterschiedliche Definitionen und Erfassungsmethoden zu Stande.</p> <p>Zusammenfassend kann man derzeit Folgendes aus den Studienergebnissen ableiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Kurzfristige Begleiterscheinungen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden treten häufig nach der Impfung auf [49]. ✦ Ebenfalls mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden können allergischen Reaktionen (bei Allergikern), Hautinfektionen (innerhalb von 2 Wochen nach der Impfung) und Ohnmachtsanfälle (am Tag der Impfung) [49]. Da letztere nach Impfungen allgemein gehäuft bei Jugendlichen auftreten, wird empfohlen, dass Jugendliche nach der HPV-Impfung sitzend noch 15 Minuten nachbeobachtet werden, um Verletzungen durch Stürze (Kopfverletzungen!) zu verhindern [7, 8]. ✦ Ob ein möglicherweise erhöhte Fehlgeburtenrisiko (in einem Zeitraum von bis zu 4 Jahren nach der Impfung) tatsächlich auf die Impfung zurückzuführen ist, werden erst zusätzliche Untersuchungen zeigen [49]. ✦ Die Studienergebnisse sprechen dagegen, dass die HPV-Impfung mit Kinderrheuma (juvener rheumatoider Arthritis), Zuckerkrankheit vom Typ I, Blinddarmentzündung, Guillain Barré Syndrom [?], Krampfanfällen, Schlaganfällen oder Gefäßverschluss (Thrombus [?]) in Zusammenhang steht [49]. ✦ Schließlich kann man derzeit auf Basis der verfügbaren Informationen weder bestätigen noch ausschließen, dass die Impfung das Risiko für einige andere Erkrankungen beeinflusst (z. B.: (Haschimoto-) Schilddrüsenentzündung, Entzündungen des Nervensystems², vorübergehende Gelenksschmerzen, Bauchspeicheldrüsenentzündungen, Gefäßverschluss durch ein verschlepptes Blutgerinnsel, erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes) [49].
--	--

² Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), Transverse Myelitis, Optikusneuritis, Multiple Sklerose, chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Brachiale Neuritis, Amyotrophe Lateralsklerose

Um seltene Nebenwirkungen und mögliche Langzeitschäden zu entdecken, muss die Sicherheit der Impfungen weiterhin über viele Jahre weiter beobachtet werden.

**Langzeitbeobachtungen
weiterhin erforderlich**

Weitere Details zu möglichen Nebenwirkungen siehe Anhang
Kapitel 6.1.3.

4.2.10 Zusatzinformation: Wie funktioniert unser körpereigenes Abwehrsystem und wie wirken Impfungen?

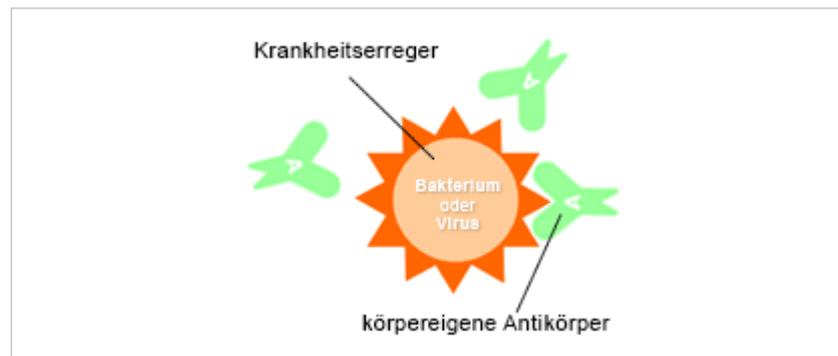
**Immunsystem
soll Körper vor
Krankheitserregern
schützen**

Wenn ein Krankheitserreger in den Körper eindringt, wird unser Abwehrsystem (=Immunsystem[?]) aktiv. Das Immunsystem [?] besteht aus Organen, Zellen und Eiweißkörpern, die gemeinsam unseren Körper vor körperfremden Substanzen und Krankheitserregern wie Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilzen schützen sollen. Zusätzlich soll es auch krankhafte körpereigene Zellen wie Tumorzellen erkennen und angreifen.

**Antikörper können
Erreger erkennen und
unschädlich machen**

Unser Immunsystem [?] besteht aus zwei Hauptsystemen: einem unspezifischen, das gegen Krankheitserreger und Fremdstoffe im Allgemeinen schützt und einem spezifischen, das ganz bestimmte Krankheitserreger bekämpfen kann.

Zu diesem spezifischen Abwehrsystem gehören die Antikörper [?] („Y“), die krankmachende Erreger erkennen, wenn der Körper mit ihnen in Kontakt kommt. Sie heften sich an den Krankheitserreger und können danach von weißen Blutkörperchen zerstört werden. Damit wird der Ausbruch der Krankheit verhindert.



Quelle: HPV-Entscheidungshilfe, AOK Bundesverband

Beim ersten Kontakt mit einem Krankheitserreger dauert es normalerweise eine Zeit, bis die ganz genau auf diesen Krankheitserreger passenden Antikörper [?] produziert werden. Die Produktion von Antikörpern [?] und die anschließende Bekämpfung der Krankheitserreger bemerken wir als Entzündung. Beim nächsten Kontakt mit dem gleichen Erreger geht es schneller. Die Erreger werden meist bekämpft, bevor die Erkrankung ausbricht – wir sind „immun“.

Impfungen ...

Mit einer Impfung möchte man dem körpereigenen Abwehrsystem helfen, ganz bestimmte Krankheitserreger zu erkennen, bevor diese zum ersten Mal mit dem Körper in Kontakt gekommen sind. Die Krankheitserreger sollen dann rasch erkannt werden, damit sie unschädlich gemacht werden und erst gar keine Krankheitssymptome auftreten.

**enthalten Antikörper
(passiv)**

Bei der **passiven Immunisierung** werden Antikörper [?] direkt gespritzt. Daher wirken sie sofort. Der Impfschutz hält aber nur für eine bestimmte Zeit an.

Bei der **aktiven Immunisierung** werden abgetötete Erreger, Bestandteile von Krankheitserregern („**tot**“) oder abgeschwächte lebende Krankheitserreger („**lebend**“) gespritzt, damit das körpereigene Immunsystem die passenden Antikörper [?] bilden kann. Man täuscht dem Körper also eine tatsächliche Erkrankung vor. Daher bleibt der Körper auch für längere Zeit (manchmal ein ganzes Leben lang) immun.

Die HPV-Impfung ist eine so genannte „aktive Impfung“: Gentechnologisch hergestellte Bestandteile des HP-Virus („virus-ähnliche Partikel“) werden injiziert, damit das körpereigene Abwehrsystem die passenden Antikörper [?] bildet. Die Virusteile können sich nicht selbst vermehren. Daher kann die Impfung keine HPV-Infektion auslösen. Zusätzlich enthalten Impfstoffe unterschiedliche Hilfsstoffe.

Einige Impfstoffe müssen in bestimmten Zeitabständen mehrmals injiziert werden, damit das Immunsystem [?] genug Abwehrstoffe bildet. Die Anzahl der Teilimpfungen, die notwendig sind, um einen ausreichenden Impfschutz zu erreichen, nennt man **Grundimmunisierung**.

Wenn der Impfschutz nicht lebenslang anhält, ist es notwendig, die Impfung zu einem späteren Zeitpunkt zu wiederholen. Diese neuerliche Impfung nennt man **Auffrischungsimpfung**.

oder regen zur körpereigenen Antikörperproduktion an (aktiv)

HPV-Impfung ist aktive Immunisierung

anfängliche Grundimmunisierung meist durch mehrere Teilimpfungen

bei abnehmendem Schutz Auffrischungsimpfung erforderlich

4.2.11 Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen?

Die folgenden Ergebnisse der Wirkung der Impfung auf andere HPV-bedingte Erkrankungen wurden nur für den Vierfachimpfstoff (Gardasil®) veröffentlicht.

Schutz vor Genitalwarzen

nicht HPV-infizierte Mädchen/junge Frauen:

3 von 100 Geimpften hatten in 4 Jahren Nutzen durch Verhinderung von Genitalwarzen

Durch die Impfung konnten bei zuvor nicht HPV-infizierten jungen Frauen so gut wie alle Genitalwarzen durch HPV 6 oder 11, beziehungsweise 8 von 10 Genitalwarzen-Erkrankungen (*durch irgendeinen HPV-Typ*) verhindert werden [39].

Im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren erkrankte(n)

- ✦ ohne HPV-Impfung rund 4 von 100 Frauen;
- ✦ trotz HPV-Impfung rund 1 von 100 Frauen.

Das bedeutet, dass die HPV-Impfung bei etwa 3 von 100 Frauen eine Genitalwarzen-Erkrankungen (*durch irgendeinen HPV-Typ*) verhindern konnte. Sie hatten einen Nutzen durch die Impfung.

In einer nachträglichen Datenauswertung gab es Hinweise, dass auch der Zweifachimpfstoff (Cervarix®) in geringem Ausmaß bei geimpften jungen Frauen das Risiko für Infektionen [?] mit manchen Niedrig-Risiko HPV-Typen [?] verringert [50].

Schutz vor höhergradigen Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane

nicht HPV-infizierte Mädchen/junge Frauen:

5 von 1000 Geimpften hatten in 4 Jahren Nutzen durch Verhinderung von höhergradigen Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane

Durch die Impfung konnten bei zuvor nicht HPV-infizierten jungen Frauen beinahe alle höhergradigen Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane [?] (*durch HPV 16/18*), beziehungsweise etwa drei Viertel aller Zellveränderungen (*durch irgendeinen HPV-Typ*) verhindert werden [39].

Im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren erkrankten

- ✦ ohne HPV-Impfung rund 6-7 von 1.000 Frauen;
- ✦ trotz HPV-Impfung 1-2 von 1.000 Frauen.

Da die Zellveränderungen insgesamt sehr selten sind, konnte die Impfung nur bei etwa 5 von 1.000 (weniger als 1 von 100) Frauen die Entwicklung höhergradiger Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane (Vulva [?]) (*durch irgendeinen HPV-Typ*) verhindern. Sie hatten einen Nutzen durch die Impfung.

4.2.12 Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung junge Mädchen und Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen?

Die folgenden Ergebnisse der Wirkung der Impfung auf andere HPV-bedingte Erkrankungen wurden nur für den Vierfachimpfstoff (Gardasil®) veröffentlicht.

Schutz vor Genitalwarzen

Mit der HPV-Impfung konnten bei allen jungen Frauen (unabhängig davon, ob sie zum Impfzeitpunkt bereits HPV infiziert waren oder nicht) 6 von 10 Genitalwarzen-Erkrankungen (*durch irgendeinen HPV-Typ*) verhindert werden [39].

Im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren erkrankten

- ✧ ohne HPV-Impfung rund 4 von 100 Frauen;
- ✧ trotz HPV-Impfung 1-2 von 100 Frauen.

Das bedeutet, dass die HPV-Impfung bei 2-3 von 100 Frauen eine Genitalwarzen-Erkrankungen (*durch irgendeinen HPV-Typ*) verhindern konnte. Sie hatten einen Nutzen durch die Impfung.

Der Schutz vor Genitalwarzen-Erkrankungen durch HPV 6 oder 11 war etwas höher. Durch die Impfung wurden 8 von 10 dieser Genitalwarzen-Erkrankungen verhindert [39].

Schutz vor höhergradigen Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane

Durch die HPV-Impfung konnten bei allen jungen Frauen (unabhängig davon, ob sie zum Impfzeitpunkt bereits HPV infiziert waren oder nicht) etwa die Hälfte aller höhergradigen Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane [?] (*durch irgendeinen HPV-Typ*) verhindert werden [39].

Im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren erkrankten

- ✧ ohne Impfung rund 7 von 1.000 Frauen;
- ✧ trotz HPV-Impfung 3 von 1.000 Frauen.

Da die Zellveränderungen insgesamt sehr selten sind, konnte die HPV-Impfung nur bei etwa 4 von 1.000 (weniger als 1 von 100) Frauen das Auftreten höhergradiger Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane [?] (*durch irgendeinen HPV-Typ*) verhindern. Sie hatten einen Nutzen durch die Impfung.

Der Schutz vor Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane [?] durch HPV 16 oder 18 war etwas höher. Durch die Impfung wurden 8 von 10 dieser Zellveränderungen verhindert [39].

Mädchen/junge Frauen, die möglicherweise bereits HPV infiziert sind:

2-3 von 100 Geimpften hatten in 4 Jahren Nutzen durch Verhinderung von Genitalwarzen

Mädchen/junge Frauen, die möglicherweise bereits HPV infiziert sind:

4 von 1.000 Geimpften hatten in 4 Jahren Nutzen durch Verhinderung von höhergradigen Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane

4.2.13 Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen?

Genitalwarzen

nicht HPV-infizierte Frauen, 26-45 Jahre:
keine Informationen zu Verhinderung von Genitalwarzen insgesamt

Zur Wirksamkeit der Impfung gegen Genitalwarzen *jeglichen HPV-Typs* gibt es für diese Altersgruppe keine veröffentlichten Studienergebnisse. Durch die HPV-Impfung konnten bei zuvor nicht HPV-infizierten Frauen 9 von 10 Genitalwarzen-Erkrankungen (*durch HPV 6 oder 11*) verhindert werden [51]. 5 von 1.000 geimpften Frauen hatten einen Nutzen durch die Impfung, da eine Genitalwarzen-Erkrankungen (*durch HPV 6 oder 11*) verhindert werden konnte.

Zellveränderungen im Bereich der Scheide oder der äußeren Geschlechtsorgane

keine Informationen zu Verhinderung von Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane insgesamt

Zur Wirksamkeit der HPV-Impfung gegen Zellveränderungen *jeglichen HPV-Typs* im Bereich der Scheide oder der äußeren Geschlechtsorgane (Vulva [?]) gibt es für diese Altersgruppe keine veröffentlichten Studienergebnisse. Da im Beobachtungszeitraum weder bei HPV-geimpften Frauen, noch bei nicht-geimpften Frauen höhergradige Zellveränderungen durch *HPV 16 oder 18* auftraten, kann die Wirksamkeit der HPV-Impfung diesbezüglich nicht abgeschätzt werden [51].

4.2.14 Zusatzinformation: Schützt die HPV-Impfung Frauen im Alter von 24-45 Jahren, die zum Zeitpunkt der Impfung möglicherweise bereits HPV infiziert sind, vor anderen HPV bedingten Erkrankungen?

Genitalwarzen

Frauen, 26-45 Jahre, möglicherweise HPV-infiziert:
keine Informationen zu Verhinderung von Genitalwarzen insgesamt

Zur Wirksamkeit der HPV-Impfung gegen Genitalwarzen *jeglichen HPV-Typs* gibt es für diese Altersgruppe keine veröffentlichten Studienergebnisse. Im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren erkrankten ohne HPV-Impfung rund 7 von 1.000 Frauen an Genitalwarzen (*durch HPV 6 oder 11*). Trotz HPV-Impfung erkrankten 4 von 1.000 Frauen. Es zeigte sich kein eindeutiger Nutzen für die HPV-geimpften Frauen im Vergleich zu nicht geimpften Frauen [51].

Zellveränderungen im Bereich der Scheide oder der äußeren Geschlechtsorgane

keine Informationen zu Verhinderung von Zellveränderungen im Bereich der Scheide und der äußeren Geschlechtsorgane insgesamt

Zur Wirksamkeit der HPV-Impfung gegen Zellveränderungen *jeglichen HPV-Typs* im Bereich der Scheide oder der äußeren Geschlechtsorgane [?] gibt es für diese Altersgruppe keine veröffentlichten Studienergebnisse. Aufgrund der geringen Anzahl an aufgetretenen Erkrankungen durch *HPV 16 oder 18* im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren lässt sich auch nicht abschätzen, ob hier ein Wirksamkeitsunterschied zwischen geimpften und nicht geimpften Frauen besteht [51].

4.2.15 Zusatzinformation: Welche Ergebnisse zur Wirksamkeit der HPV-Impfung gibt es bereits in längeren Beobachtungszeiträumen?

„Verlängerungsstudien“

Ein Teil der Frauen, die an den Zulassungsstudien teilnahmen, haben im Rahmen der Studie keine HPV-Impfung erhalten. Nach Studienende ließen sie sich aber impfen, sodass es nur wenige Nachbeobachtungen der ursprünglich geimpften und nicht geimpften Frauen über den Studienzeitraum von 4 Jahren hinweg gibt.

Für den Zweifachimpfstoff (Cervarix®) gibt es noch Vergleiche aller jungen Frauen (unabhängig vom HPV Status zu Studienbeginn) nach **6 Jahren**. In diesem Zeitraum konnten durch die HPV-Impfung 7 von 10 höhergradigen Zellveränderungen (*durch irgendeinen HPV-Typ*) am Gebärmutterhals [?] verhindert werden. Ohne Impfung erkrankten 3-4 von 100 Frauen, trotz Impfung 1 von 100 Frauen. Das bedeutet, dass in sechs Jahren 2-3 von 100 Frauen einen Nutzen durch die Impfung hatten [52]. Ein Teil der Studienpatientinnen (430 Frauen aus Brasilien, die zum Impf-Zeitpunkt nicht HPV[?] infiziert waren) wurde sogar **9 Jahre** lang beobachtet. In diesem Zeitraum erkrankten 4-5 von 100 Frauen ohne Impfung und 2-3 von 100 Frauen trotz HPV-Impfung an höhergradigen Zellveränderungen (*durch irgendeinen HPV-Typ*). Der Vorteil für geimpfte Frauen war jedoch nicht eindeutig. Höhergradige Zellveränderungen *durch HPV 16/18* konnten bei geimpften Frauen in beiden Beobachtungen vollständig verhindert werden [52, 53].

Andere Vergleiche geimpfter und nicht geimpfter Frauen

In manchen Ländern wurden nach Einführung der Impfung Unterschiede im Auftreten von höhergradigen Zellveränderungen (*durch irgendeinen HPV-Typ*) untersucht.

In Finnland wurden Frauen, die im Alter von 16-17 Jahren im Rahmen einer Zulassungsstudie HPV [?] geimpft wurden (Gardasil®), nach Studienende weiter beobachtet. Bei diesen Frauen traten im Zeitraum von viereinhalb bis achteinhalb Jahren nach der Impfung keine höchstgradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals [?] (CIN 3 [?]) oder Gebärmutterhalskrebs auf. In einer nicht geimpften, etwa gleichaltrigen Vergleichsgruppe entwickelten 4 von 1.000 Frauen im gleichen Zeitraum höchstgradige Zellveränderungen (CIN 3 [?]) am Gebärmutterhals [?]. 2 von 10.000 Frauen erkrankten an Gebärmutterhalskrebs [54].

In Dänemark wurden 6 Jahre nach Einführung der HPV-Impfung geimpfte und nicht geimpfte junge Frauen auf Basis von Registerdaten miteinander verglichen [55]. Frauen Höhergradige Zellveränderungen (CIN 2+[?]) traten bei 2 von 10.000 geimpften und 4 von 10.000 nicht geimpften Frauen auf. Keine der Frauen (geimpft oder nicht geimpft) erkrankte im beobachteten Zeitraum an Gebärmutterhalskrebs.

kaum Ergebnisse zu Nachbeobachtungen der ursprünglichen Studienteilnehmerinnen, da sich nach Studienende auch Kontrollgruppe HPV impfen ließ

in 6-9 Jahren hatten 2-3 von 100 geimpften Frauen einen Nutzen durch Verhinderung höhergradiger Zellveränderungen am Gebärmutterhals

Nachbeobachtungen in Ländern nach Impfeinführung

Finnland, bis 8 ½ Jahre nach Impfung: bei Geimpften keine höhergradigen Zellveränderungen/ Gebärmutterhalskrebs, bei nicht-Geimpften 4 von 1.100 Frauen mit höhergradigen Zellveränderungen und 2 von 10.000 mit Gebärmutterhalskrebs

Dänemark, bis 6 Jahre nach Impfung: 2 von 10.000 geimpfte und 4 von 10.000 nicht geimpfte Frauen mit höhergradigen Zellveränderungen

**Canada, bis 3 Jahre nach
Impfung: 23 von 1.000
geimpfte und 26 von
1.000 nicht geimpfte
Frauen mit
höhergradigen
Zellveränderungen**

In Canada wurden ebenfalls basierend auf Registerdaten nicht geimpfte und geimpfte Frauen miteinander verglichen [56]. In einer Beobachtungszeit von rund 3 Jahren traten bei geimpften Frauen etwas weniger höhergradige Zellveränderungen auf (CIN 2/3 [?]; bei 26 von 1.000 nicht geimpften Frauen und 23 von 1.000 geimpften Frauen). 2-3 von 1.000 Frauen (geimpft oder nicht) entwickelten die höchste Vorstufe des Gebärmutterhalskrebs (CIS [?]), keine der beobachteten Frauen erkrankte im beobachteten Zeitraum an Gebärmutterhalskrebs.

**Australien, bis 4 Jahre
nach Impfung: 4 von
1.000 geimpfte und
8 von 1.000 nicht
geimpfte Frauen mit
höhergradigen
Zellveränderungen**

In Australien wurde das Auftreten von Zellveränderungen in den 4 Jahren vor Einführung der HPV-Impfung (im Jahr 2007) mit den 4 Jahren danach verglichen [57]. Dabei wurde eine Verminderung der höhergradigen Zellveränderungen (CIN 2/3 [?]) am Gebärmutterhals [?] bei untersuchten jungen Frauen unter 18 Jahren festgestellt. Vor der Einführung der Impfung wurden bei 8 von 1.000 dieser jungen Frauen höhergradige Zellveränderungen festgestellt, danach bei 4 von 1.000. In einer anderen Studie wurden rund 27.000 Frauen, die im Rahmen des Schulimpfprogramms geimpft wurden, mit etwa 15.000 gleichaltrigen jungen Frauen ohne Impfung verglichen. Auch in dieser Arbeit wurde eine ähnliche Verminderungen höhergradiger Zellveränderungen festgestellt (von 6,4 auf 4,8 pro 1.000 Personenjahre) [58].

Weitere Details zu den Register-/Beobachtungsstudien siehe Anhang Kapitel 6.1.2.

4.2.16 Zusatzinformation: Wie sieht es mit dem Schutz vor Erkrankungen durch andere Hoch-Risiko-HPV Typen aus?

Die Impfungen wurden primär gegen HPV 16 und 18, jene beiden Hoch-Risiko-HPV-Typen [?], welche weltweit (auch in Deutschland) am häufigsten in Gewebeprobe von Gebärmutterhalskrebs gefunden werden, entwickelt. In 23 von 100 Gebärmutterhalskrebsproben in Deutschland werden jedoch andere Hoch-Risiko-HPV-Typen [?] nachgewiesen (siehe Abbildung). Daher bleibt die Vorsorgeuntersuchung (Krebsfrüherkennung), selbst wenn der Schutz gegen HPV 16 und 18 hundertprozentig wäre, notwendig.

in 23 von 100 Gebärmutterhalskrebsproben in Deutschland andere Hoch-Risiko-HPV-Typen als 16/18

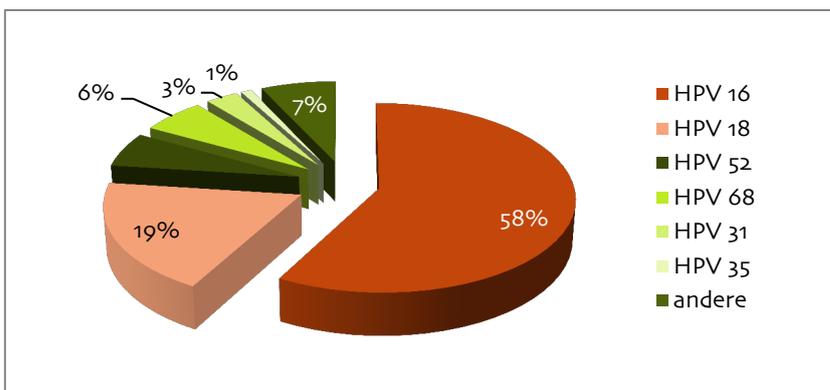
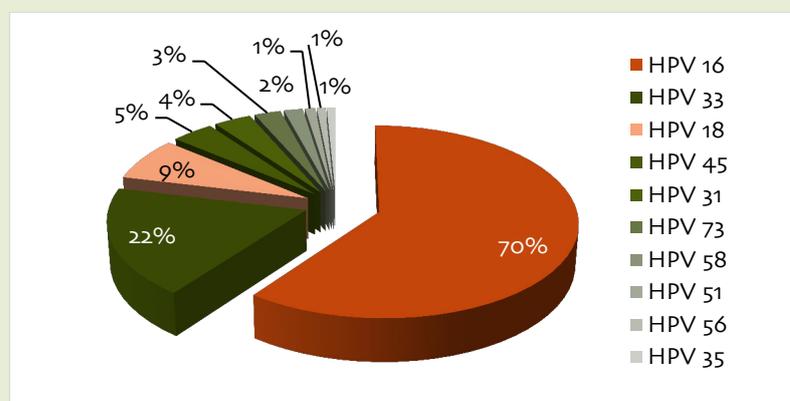


Abbildung 4.2-2: Verteilung von HPV-Typen in Gebärmutterhalskrebs in Deutschland [16]

Österreich: HPV 16 ist auch in Österreich der Hoch-Risiko-HPV-Typ [?], welcher am häufigsten in Gewebeprobe von Gebärmutterhalskrebs gefunden wird. HPV 18 liegt mit 9% jedoch hinter den 22% HPV 33 (einem Hoch-Risiko-HPV Typ, gegen welchen die derzeitigen Impfung nicht entwickelt wurden) an dritter Stelle (siehe Abbildung)[3] .

Summiert man diese (einzig öffentlich verfügbaren) Zahlen [3] für Österreich zum HPV-Typen-Nachweis in Gebärmutterhalskrebs wird jedoch ersichtlich, dass die Summe der einzelnen Anteile deutlich über 100 % liegt. Woher diese Diskrepanz kommt, verbleibt unklar.



bisher kein Hinweis auf Replacement (d. h. nicht mehr Gebärmutterhalskrebsfälle durch HPV-Typen, gegen die nicht geimpft wird), Langzeitbeobachtung notwendig

„Replacement“

Aufgrund der Beobachtungen anderer Impfungen ist es theoretisch möglich, dass bei einer Verringerung der Infektionen [?] mit HPV 16 und 18 durch das Impfprogramm andere Hoch-Risiko- HPV-Typen [?], gegen welche nicht geimpft wird, diese „Nische“ einnehmen („replacement“) und zukünftig vermehrt zu Gebärmutterhalskrebs führen könnten. Bisherige Untersuchungen haben keinen Hinweis darauf gegeben, dass die Einführung der Impfung zu diesem Phänomen führt [59]. Langzeitbeobachtungen bleiben aber notwendig, um eine mögliche Veränderung der HPV-Typen in Zellveränderungen und Gebärmutterhalskrebs zu erkennen [60].

Kreuzprotektivität = Schutz vor HPV-Typen, gegen welche nicht geimpft wird:

„Kreuzprotektivität“

Da einige der Hoch-Risiko-HPV-Typen [?] einander sehr ähnlich sind, kann eine Impfung gegen einen bestimmten HPV-Typ theoretisch auch gegen andere, ähnliche HPV-Typen schützen. Diese sogenannte „Kreuzprotektivität“ wurde in einer Auswertung von 2 Studien zur Gardasil®-Impfung und 3 Studien zur Cervarix®-Impfung untersucht [61].

gewisser Schutz gegen andere HPV-Infektionen gegeben, Auswirkungen auf Auftreten von Gebärmutterhalskrebs noch unklar

Es zeigte sich, dass beide HPV-Impfungen Frauen, die vor der Impfung nicht HPV infiziert waren, in einem gewissen Ausmaß auch vor Infektionen [?] bzw. Zellveränderungen durch andere HPV-Typen schützen. Für den Vierfachimpfstoff (Gardasil®) ist ein gewisser Schutz gegen HPV-31 gegeben, für den Zweifachimpfstoff (Cervarix®) gegen HPV 31, 33 und 45. Dieser Schutz ließ aber teilweise bei längerer Beobachtungsdauer nach. Für die anderen beiden untersuchten Hoch-Risiko-HPV-Typen [?] (HPV 52 und 58) konnte kein „Zusatznutzen“ festgestellt werden [61]. Ob sich die beobachteten Effekte auf das Auftreten von Gebärmutterhalskrebs auswirken werden, werden erst Langzeitbeobachtungen zeigen.

neue Impfstoffe gegen mehr HPV-Typen in Entwicklung

Impfstoffe gegen weitere Hoch-Risiko-HPV-Typen

An einer neuen Generation von HPV- Impfstoffen wird bereits gearbeitet. So wird beispielsweise die Wirksamkeit eines 9-fach Impfstoffs, der zusätzlich zu HPV 16 und 18 auch gegen 5 weitere Hoch-Risiko-HPV-Typen [?] (HPV 31, 33, 45, 52 und 58) gerichtet ist, bereits in Studien überprüft [38]. Wie lange es jedoch bis zur Zulassung dieser Impfstoffe dauern wird, ist noch nicht bekannt.

Im Dezember 2014 wurde der 9-fach Impfstoff Gardasil®9 auf Basis einer Vergleichsstudie mit dem bisherigen 4-fach Impfstoff³ für die Impfung von 9-26-jährigen Mädchen und Frauen von der zuständigen US-Amerikanischen Behörde (FDA, Food and Drug Administration) zugelassen⁴. In Europa ist die finale Entscheidung noch ausständig. Die Europäische Behörde (EMA, European Medicines Agency) hat sich im März 2015 jedoch bereits positiv hinsichtlich der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gardasil®9 ausgesprochen⁵.

³ Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):711-23.

⁴ FDA 2015. Approved Products. Gardasil 9. Verfügbar unter <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm426445.htm>

⁵ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use. Gardasil 9. Summary of Opinion. Verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003852/WC500184904.pdf

4.2.17 Zusatzinformation: Wovor schützt die HPV-Impfung Jungen und Männer?

HPV-Infektionen bei Männern

Auch Männer können sich mit HPV [?] infizieren und das Virus [?] übertragen. Häufigkeit und Krankheitsverlauf von HPV-Infektionen und -Erkrankungen bei Männern sind jedoch weniger genau untersucht als bei Frauen. Zahlen zu genitalen [?] HPV-Infektionen bei Männern weisen große Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchungen auf [62]. Bei einer Untersuchung von 1.200 Süd-, Mittel- und Nordamerikanischen 18-70-jährigen Männern waren 65 von 100 Getesteten HPV-infiziert [63].

Eine US-amerikanische Untersuchung zeigte, dass sich jährlich 3 von 10 Männern neu mit HPV [?] infizieren. Anders als bei Frauen, bei welchen Infektionen [?] in jüngeren Jahren häufiger sind, gibt es bei Männern keine Häufung der Infektionen [?] in einem bestimmten Alter. HPV-Infektionen verschwinden schneller als bei Frauen (im Mittel nach 6 Monaten; bei 3 von 4 Männern innerhalb eines Jahres). Bei beschnittenen Männern ist das Risiko einer länger andauernden Infektion [?] verringert [62].

HPV [?] findet sich in 9 von 10 Gewebeproben von Analkarzinomen und etwa der Hälfte der Gewebeproben von Peniskarzinomen [?] [15]. Weiters können Männer auch an Genitalwarzen durch Niedrig-Risiko-HPV-Typen [?] erkranken.

HPV-Impfung bei Jungen und Männern

Der Vierfachimpfstoff (Gardasil®) ist auch für Jungen ab 9 Jahren und Männer zugelassen [8]. Die Impfung von Jungen wird in einer Deutschen Leitlinie empfohlen [64], derzeit aber nicht von den Krankenkassen bezahlt.

Österreich: In Österreich wird die HPV-Impfung auch für Buben empfohlen und daher im Rahmen des Kinderimpfprogramms bezahlt [1].

Die Wirksamkeit des Vierfachimpfstoffs wurde bei 16-26-jährigen Männern überprüft [65]. Höhergradige Zellveränderungen im Bereich des Penis [?] sind sehr selten. Sie traten im Beobachtungszeitraum von etwa 3 Jahren bei 1-2 von 1.000 Männern auf. Es konnte weder im Auftreten von höhergradigen Zellveränderungen durch HPV 16/18 noch durch jeglichen HPV-Typ ein Unterschied zwischen geimpften und nicht geimpften Männern festgestellt werden [65]. Im gleichen Beobachtungszeitraum wurden bei Männern, unabhängig davon ob sie zum Impfzeitpunkt bereits HPV [?] infiziert waren oder nicht, durch die HPV-Impfung 6-7 von 10 Genitalwarzen-Erkrankungen verhindert. Ohne Impfung erkrankten 4 von 100 Männern an Genitalwarzen durch HPV 6/11, trotz Impfung 1 von 100. Die Wirksamkeit bei zuvor nicht HPV-infizierten Männern war entsprechend höher (Verhinderung von 8-9 von 10 Genitalwarzenerkrankungen) [65].

Die Wirksamkeitsergebnisse der HPV-Impfung bei Männern beruhen demnach hauptsächlich auf dem verminderten Auftreten von Genitalwarzen. Da höhergradige Zellveränderungen im Genitalbereich viel seltener sind als Genitalwarzen, könnten Gruppenunterschiede zwischen geimpften und nicht geimpften Männern nur im Rahmen wesentlich größerer Wirksamkeitsuntersuchungen nachgewiesen werden.

auch Männer von HPV Infektionen betroffen, Häufigkeit unklar

im Gegensatz zu Frauen: Infektionen in jedem Lebensalter, „verschwinden“ schneller

HPV in 90 der Analkarzinome und 50 % der Peniskarzinome

Vierfachimpfstoff auch für Jungen ab 9 Jahren zugelassen

höhergradige Zellveränderungen im Bereich des Penis sehr selten: in 3 Jahren bei 1-2 von 1.000 Männern mit/ohne Impfung, kein Gruppenunterschied

3 von 100 geimpfte Männer hatten Nutzen durch Verhinderung von Genitalwarzen-erkrankung

Einfluss der Impfung auf Übertragung von HPV auf SexualpartnerInnen muss noch untersucht werden

Um gesicherte Aussagen zur Wirksamkeit der HPV-Impfung bei Jungen und Männern und zur Wirksamkeit gegen die Übertragung von HPV [?] auf Sexualpartner und -partnerinnen machen zu können, müssen weitere Untersuchungsergebnisse abgewartet werden.

4.3 Bewertung und Entscheidung

In diesem Teil der Entscheidungshilfe können Sie die Informationen über HPV und die HPV-Impfung bewerten.

Da jedem Menschen unterschiedliche Dinge wichtig sind, können Sie nun selbst beurteilen, ob die Informationen

- ✿ eher für oder
- ✿ eher gegen die Impfung sprechen oder
- ✿ ob sie keinen Einfluss auf Ihre Entscheidung haben.

MEINE MEINUNG

Das spricht eher für die Impfung.

Das spricht eher gegen die Impfung.

Das hat keinen Einfluss auf meine Entscheidung.

Klicken Sie bitte auf den folgenden Seiten die für Sie zutreffenden Aussagen an. Sie erhalten im Anschluss eine Zusammenstellung Ihrer Argumente.

1. HPV ist ein Virus, das Haut- und Schleimhautzellen des Menschen befällt. Bisher wurden etwa 150 HPV-Typen entdeckt. Etwa 15 HPV-Typen gelten als krebserregend. Die dauerhafte Infektion mit diesen „Hoch-Risiko-HPV-Typen“ ist als Ursache des Gebärmutterhalskrebs gesichert. Die HPV-Typen 16 und 18 (gegen die die Impfungen primär entwickelt wurden) sind die häufigsten Hoch-Risiko-HPV-Typen, die in Gebärmutterhals nachgewiesen werden (in 77 (Deutschland) bzw. 79 (Österreich) von 100 Gebärmutterhalskrebsproben).
2. HPV wird meist beim Sex durch direkten Haut- oder Schleimhautkontakt übertragen und ist der am häufigsten sexuell übertragene Krankheitserreger. Der Großteil aller Frauen infiziert sich einmal im Leben mit HPV. Die HPV-Infektion heilt bei 9 von 10 Frauen von selbst und folgenlos aus. Bleibt die Infektion über einen längeren Zeitraum bestehen, kann es zu Zellveränderungen („Krebsvorstufen“) im Bereich des Gebärmutterhals kommen. Von der Infektion bis zur Entwicklung schwerer Zellveränderungen am Gebärmutterhals vergehen dabei etwa 10 Jahre. Daher können Krebsvorstufen durch die regelmäßige Vorsorgeuntersuchung („Krebsfrüherkennung“) grundsätzlich rechtzeitig entdeckt werden, bevor Gebärmutterhalskrebs entsteht. Die anschließende Behandlung reicht von Zuzwarten mit regelmäßigen Kontrollen bei leichten Zellveränderungen bis hin zur Operation (Entfernen des bösartig veränderten Gewebes) bei höhergradigen Krebsvorstufen.

Bewertung der Informationen (Zusammenfassung):

Sprechen sie eher für oder gegen die Impfung, oder haben sie keinen Einfluss auf die Entscheidung?

15 von 150 HPV Typen „krebserregend“, von diesen HPV 16/18 in 77 von 100 Gebärmutterhalskrebsproben nachweisbar

Großteil aller Frauen infiziert sich einmal im Leben mit HPV

9 von 10 Infektionen heilen von selbst/ folgenlos aus

bei lang anhaltender Infektion, Entwicklung von Zellveränderungen (Krebsvorstufen) und schließlich Gebärmutterhalskrebs möglich

langsame Entwicklung, daher meist Früherkennung/ Behandlung möglich

1 von 120 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Gebärmutterhalskrebs, 1 von 350 Frauen stirbt daran

Gebärmutterhalskrebs derzeit 12.häufigste Krebserkrankung und 16.häufigste Krebstodesursache bei Frauen

7 von 10 Frauen überleben 5 Jahre nach Diagnose Gebärmutterhalskrebs

Impfung richtet sich primär an 9-14-jährige Mädchen

2-3 Teilimpfungen, von Kassen bezahlt

ob Auffrischungsimpfung notwendig sein wird, derzeit noch unbekannt

Impfungen gegen HPV 16/18, ein Impfstoff auch gegen „Genitalwarzen“

3. Eine von 120 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Gebärmutterhalskrebs, eine von 350 Frauen stirbt an Gebärmutterhalskrebs: An Gebärmutterhalskrebs erkranken in Deutschland jährlich 12 von 100.000 (insgesamt rund 4.700) Frauen. 4 von 100.000 (gesamt etwa 1.600) Frauen sterben pro Jahr daran. Damit ist Gebärmutterhalskrebs derzeit die zwölft-häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland und liegt an 16. Stelle der Todesfälle durch Krebs. Bei jüngeren Frauen (15-44 Jahre) ist Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen mit etwa 10 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung und mit etwa 1 Todesfall pro 100.000 Frauen die vierthäufigste Krebstodesursache. Heute überleben im Schnitt 7 von 10 Frauen mindestens 5 Jahre nach der Diagnose „invasiver Gebärmutterhalskrebs“.

Österreich: Eine von 167 Frauen erkrankt bis zum 75.Lebensjahr an Gebärmutterhalskrebs, eine von 500 Frauen stirbt (bis zum 75. Lebensjahr) an Gebärmutterhalskrebs: An Gebärmutterhalskrebs erkranken in Österreich jährlich rund 8 von 100.000 (insgesamt rund 360) Frauen. 4 von 100.000 (gesamt etwa 180) Frauen sterben pro Jahr daran. Damit ist Gebärmutterhalskrebs derzeit die vierzehnthäufigste Krebserkrankung bei Frauen in Österreich und liegt an 13. Stelle der Todesfälle durch Krebs. Bei jüngeren Frauen (15-44 Jahre) ist Gebärmutterhalskrebs im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen mit etwa 7 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen die vierthäufigste Krebserkrankung und mit etwas weniger als 1 Todesfall pro 100.000 Frauen die fünfhäufigste Krebstodesursache. Heute überleben im Schnitt etwas weniger als 7 von 10 Frauen mindestens 5 Jahre nach der Diagnose „invasiver Gebärmutterhalskrebs“.

4. Die HPV-Impfung wird in Deutschland für 9-14-jährige Mädchen empfohlen und von den Krankenkassen bezahlt. Wird die HPV-Impfung in diesem Alter versäumt, soll Sie bis zum 18. Geburtstag nachgeholt werden. Sie richtet sich damit an junge Mädchen vor Beginn der sexuellen Aktivität, also bevor sie sich mit HPV [?] infiziert haben könnten. Die Impfung erfolgt durch 2-3 Injektionen in einem Zeitraum von 6-12 Monaten. Ob eine Auffrischungsimpfung erforderlich sein wird oder nicht, ist derzeit noch nicht bekannt.

Österreich: Die HPV-Impfung wurde 2014 in das öffentlich finanzierte (Schul-)Kinderimpfprogramm aufgenommen. Buben und Mädchen erhalten beide Teilimpfungen in der 4. Schulstufe. Zusätzlich wird die HPV Impfung an öffentlichen Impfstellen der Bundesländer für 9-12-jährige Kinder kostenlos angeboten. Weiters bieten die Bundesländer für Kinder bis zum vollendeten 15. Lebensjahr Catch-up Impfungen zum vergünstigten Selbstkostenpreis an.

5. Beide verfügbaren Impfstoffe (Gardasil® und Cervarix®) wurden primär gegen HPV 16 und 18 entwickelt. Einer der beiden Impfstoffe ist zusätzlich gegen die HPV Typen 6 und 11 und damit gegen die Entstehung von Genitalwarzen gerichtet. Bei der Impfung werden nur einzelne Virusbestandteile gespritzt. Daher kann die Impfung selbst keine HPV-Infektion auslösen.

6. Die HPV-Impfung ist ab 9 Jahren zugelassen. Vor der Zulassung wurde bei 9-14-jährigen Kindern und Jugendlichen die Sicherheit der Impfung untersucht und überprüft, ob sie nach der Impfung Antikörper gegen HPV produzieren. Bei 15-45-jährigen Frauen wurde zusätzlich untersucht, wie viele neue HPV-Infektionen und Zellveränderungen am Gebärmutterhals auftraten. Der Nutzen durch die Verhinderung einer schweren Zellveränderung bedeutet für die Frau, dass sie sich Untersuchungen und Operationen am Gebärmutterhals erspart.
7. Die Wirksamkeit der HPV-Impfungen gegen Gebärmutterhalskrebs wurde nicht untersucht, da dafür eine lange Beobachtungszeit notwendig wäre und nach der Entdeckung von höhergradigen Zellveränderungen nicht einfach abgewartet werden kann, bis ein „echter“ Gebärmutterhalskrebs daraus wird. Wie viele Fälle von Gebärmutterhalskrebs durch die Impfung verhindert werden können, werden daher erst die Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen in einigen Jahren zeigen.
8. Der Schutz vor höhergradigen Zellveränderungen (durch irgendeinen HPV-Typ) am Gebärmutterhals war in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren *bei 15-26-jährigen Frauen* wie folgt:
 - ❖ Bei *nicht HPV-infiziert* Frauen, war der Schutz vor Zellveränderungen durch HPV 16 oder 18 fast 100 %ig. Dennoch erkrankten 1-2 von 100 geimpften Frauen an höhergradigen Zellveränderungen durch irgendeinen HPV-Typ. Ohne Impfung waren es 3 von 100 Frauen. 1-2 von 100 geimpften Frauen hatten also einen Nutzen durch die Impfung.
 - ❖ Von allen Frauen (zum Impfzeitpunkt bereits HPV infiziert oder nicht) erkrankten mit HPV-Impfung 3-5 von 100 Frauen, ohne HPV-Impfung 5-6 von 100 Frauen. Die Impfung konnte bei 1-2 von 100 Frauen die Entwicklung höhergradiger Zellveränderungen am Gebärmutterhals verhindern.

Der Schutz vor Zellveränderungen (inkl. leichten Zellveränderungen; durch irgendeinen HPV-Typ) am Gebärmutterhals war in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren *bei 24-45-jährigen Frauen* wie folgt:

 - ❖ Bei *nicht HPV-infizierten* Frauen war der Schutz vor Zellveränderungen durch HPV 16 oder 18 für geimpfte Frauen beinahe vollständig. Insgesamt wurde etwa ein Drittel (3 bis 4 von 10) aller Zellveränderungen am Gebärmutterhals (durch irgendeinen HPV-Typ) verhindert. Dennoch zeigte sich kein eindeutiger Unterschied zwischen HPV-geimpften und nicht geimpften Frauen.
 - ❖ Bei allen Frauen (*zum Impfzeitpunkt bereits HPV infiziert oder nicht*) wurde weniger als eine von 10 Zellveränderungen durch irgendeinen HPV-Typ verhindert. Es zeigte sich insgesamt kein eindeutiger Nutzen für die HPV-geimpften Frauen im Vergleich zu nicht geimpften Frauen.

ab 9 Jahren zugelassen

bei 9-14-Jährigen wurde Bildung von Antikörpern und Sicherheit untersucht, bei >15-Jährigen die Wirksamkeit gegen Zellveränderungen am Gebärmutterhals (nicht Gebärmutterhalskrebs selbst)

bei Frauen 15-26 Jahre:

1-2 von 100 Geimpften profitierten von Verhinderung höhergradiger Zellveränderungen am Gebärmutterhals

bei Frauen 24-45 Jahre:

kein eindeutiger Nutzen in Verhinderung höhergradiger Zellveränderungen am Gebärmutterhals nachweisbar

- HPV-Impfung beeinflusst bestehende HPV Infektionen/Erkrankungen nicht**
- schützt nicht vor allen HPV-Infektionen und nicht vor anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen**
- kurzfristige Begleiterscheinungen der Impfung (Schmerzen, Fieber, Kopfschmerzen etc.) häufig**
- schwerwiegende Nebenwirkungen bei 0-8 von 100 Geimpften**
9. Die HPV-Impfung hat keinen Einfluss auf bestehende HPV-Infektionen oder -Erkrankungen. Die HPV-Impfung ist nur zur Vorbeugung von HPV-Infektionen durch jene HPV-Typen, gegen die geimpft wird, bestimmt. Die Impfung soll daher bei Mädchen bzw. Frauen eingesetzt werden, die noch nicht HPV-infiziert sind (vor Beginn der sexuellen Aktivität).
 10. Die HPV Impfung schützt nicht vor allen HPV-Infektionen und deren Folgen. Auch geimpfte Frauen können an Gebärmutterhalskrebs erkranken. Die Teilnahme an der Vorsorgeuntersuchung bleibt trotz HPV-Impfung weiterhin notwendig. Die HPV Impfung schützt nicht vor anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die Verwendung von Kondomen bleibt trotz HPV-Impfung sinnvoll.
 11. Kurzfristige Begleiterscheinungen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, Kopfschmerzen oder Magen-Darm-Beschwerden treten häufig nach der HPV-Impfung auf. Ebenfalls mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden können allergische Reaktionen, Hautinfektionen und Ohnmachtsanfälle. Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen treten bei 0-8 von 100 Geimpften auf. Um seltene Nebenwirkungen und mögliche Langzeitschäden zu entdecken, muss die Sicherheit der Impfungen weiterhin über viele Jahre weiter beobachtet werden.

4.4 Ihre Entscheidung

Was spricht nun eher FÜR oder GEGEN die Impfung?

Hier sind die Argumente, die sie zuvor angekreuzt haben, zusammengestellt. Damit erhalten Sie einen Überblick, was für Sie persönlich eher für oder gegen eine Impfung spricht. Besprechen Sie die Punkte mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin bei der Entscheidung für oder gegen die Impfung.

Bitte bewerten Sie nicht die Anzahl der Argumente, die für beziehungsweise gegen die Impfung sprechen, sondern deren Wichtigkeit!

Übersicht zu Pro- und Contra-Argumenten soll mit Arzt/Ärztin besprochen werden

Argumente

FÜR die Impfung	GEGEN die Impfung
.....	
	

5 Schlussfolgerung

Die Onlineversion der inhaltlich komplett überarbeiteten Entscheidungshilfe ging am 17.3.2015 online (www.hpv-entscheidungshilfe.de). Im Vergleich zu den Vorversionen wurden die Anzahl der Hauptseiten und Zusatzinformationen („Kapitel“) reduziert, die Darstellung der Wirksamkeitsergebnisse nach Altersgruppen/HPV-Infektionsstatus unterteilt, die Wirksamkeit gegen Zellveränderungen am Gebärmutterhals für junge Mädchen und Frauen anhand von 100 geimpften/nicht geimpften Frauen verbildlicht und weitere, neue Abbildungen hinzugefügt.

Im vorliegenden Projektbericht sind nun erstmals die Inhalte der online Entscheidungshilfe in Papierform verfügbar. Damit konnten länderspezifische Angaben für Österreich ergänzt und weitere Detailinformationen, welche in der Onlineversion der Entscheidungshilfe aufgrund der Komplexität nicht mehr aufscheinen, wiedergegeben werden (Anhang Kapitel 6.1).

**erstmalig
Projektbericht mit
Österreich-spezifischen
Zusatzinfos und
weiteren
Detailinformationen**

6 Anhang

6.1 Weiterführende Informationen: Kapitel exklusiv im Projektbericht

6.1.1 Details zu den Wirksamkeitsergebnissen (gegen höhergradige Zellveränderungen) aus den Zulassungsstudien, nach Gardasil® und Cervarix® getrennt

Junge Mädchen und Frauen, die noch nicht HPV infiziert sind

Schutz vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals
insgesamt (durch irgendeinen HPV-Typ):

Gardasil®: Höhergradige Zellveränderungen, durch welchen HPV-Typ auch immer, traten im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren bei 1,7 % (77/4.616) der HPV-geimpften Frauen auf, in der Kontrollgruppe bei 2,9 % (136/4.680) Frauen. 1,2 % der Frauen hatten einen Nutzen, 43 % der Zellveränderungen wurden verhindert [39].

**Nutzen (Verhinderung
von CIN 2 + jeglichen
HPV-Typs) in 4 Jahren:**

**Gardasil®:
1,2 % der Frauen**

**Cervarix®:
2,1 % der Frauen**

Cervarix®: Höhergradige Zellveränderungen, durch welchen HPV-Typ auch immer, traten im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren bei 1,1 % (61/5.466) der HPV-geimpften Frauen auf, in der Kontrollgruppe bei 3,2 % (172/5.452). 2,1 % der Frauen hatten einen Nutzen, 65 % der Zellveränderungen wurden verhindert [40].

Gardasil®	
Mit HPV-Impfung erkrankten etwas weniger als 2 von 100 Frauen	Ohne HPV-Impfung erkrankten 3 von 100 Frauen
	
Cervarix®	
Mit HPV-Impfung erkrankte 1 von 100 Frauen	Ohne HPV-Impfung erkrankten 3 von 100 Frauen
	

 erkrankte Frauen;  nicht erkrankte Frauen

Schutz vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals durch Impf-HPV-Typen:

Nutzen (Verhinderung von CIN 2+ durch HPV 16/18) in 4 Jahren:

Gardasil®:
2 % der Frauen

Cervarix®:
1,8 % der Frauen

Gardasil®: Im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren entwickelte keine (0 %; 0/4.616) der HPV-geimpften Frauen höhergradige Zellveränderungen durch Impf-HPV-Typen, in der Kontrollgruppe 2 % (92/4.680) der Frauen. Bei Frauen, die vor der Impfung nicht mit den Impf-HPV Typen infiziert waren, war der Schutz vor neuen Infektionen mit den Impf-HPV-Typen damit vollständig. 2 % der Frauen hatten einen Nutzen, 100 % der Zellveränderungen wurden verhindert [39].

Cervarix®: Im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren entwickelten 0,02 % (1/5.466) der HPV-geimpften Frauen höhergradige Zellveränderungen durch Impf-HPV-Typen, in der Kontrollgruppe 1,8 % (97/5.452). Durch die Impfung konnte das Auftreten von beinahe allen durch HPV 16/18 hervorgerufenen höhergradigen Zellveränderungen durch Impf-HPV-Typen verhindert werden. 1,8 % der Frauen hatten einen Nutzen, 99 % der Zellveränderungen wurden verhindert [40].

Gardasil®	
Mit HPV-Impfung erkrankte keine von 100 Frauen	Ohne HPV-Impfung erkrankten 2 von 100 Frauen
Cervarix®	
Mit HPV-Impfung erkrankte so gut wie keine von 100 Frauen	Ohne HPV-Impfung erkrankten beinahe 2 von 100 Frauen

erkrankte Frauen; nicht erkrankte Frauen

Junge Mädchen und Frauen (unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Impfung bereits HPV-infiziert sein könnten oder nicht)

Schutz vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals insgesamt (durch irgendeinen HPV-Typ):

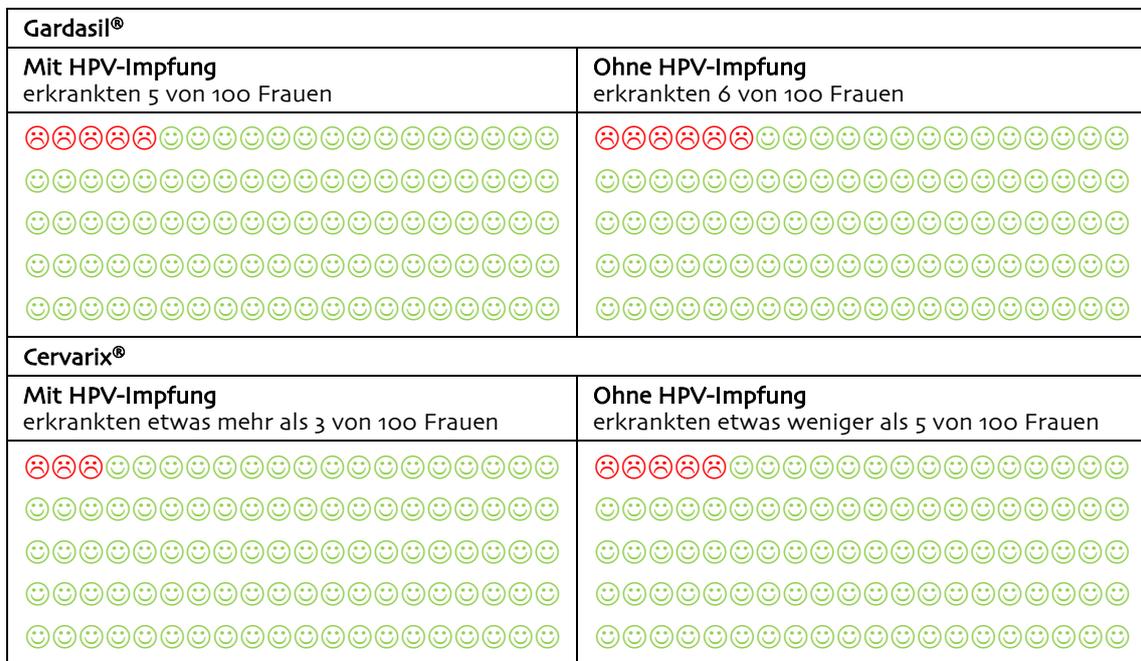
Gardasil®: Höhergradige Zellveränderungen, durch welchen HPV-Typ auch immer, traten im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren bei 5 % (421/8.562) der HPV-geimpften Frauen auf, in der Kontrollgruppe bei 6 % (520/8.598). 1 % der Frauen hatten einen Nutzen, 19 % der Zellveränderungen wurden verhindert [39].

Nutzen (Verhinderung von CIN 2+ jeglichen HPV-Typs) in 4 Jahren:

Gardasil®:
1 % der Frauen

Cervarix®: Höhergradige Zellveränderungen, durch welchen HPV-Typ auch immer, traten im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren bei 3,3 % (287/8.694) der HPV-geimpften Frauen auf, in der Kontrollgruppe bei 4,9 % (428/8.708). 1,5 % der Frauen hatten einen Nutzen, 33 % der Zellveränderungen wurden verhindert [40].

Cervarix®:
1,5 % der Frauen



erkrankte Frauen; nicht erkrankte Frauen

Schutz vor höhergradigen Zellveränderungen am Gebärmutterhals durch Impf-HPV-Typen:

Nutzen (Verhinderung von CIN 2+ durch HPV 16/18) in 4 Jahren:

Gardasil®:
2,4 % der Frauen

Cervarix®:
1,6 % der Frauen

Gardasil®: Im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren entwickelten 2,2 % (186/8.562) der HPV-geimpften Frauen höhergradige Zellveränderungen durch Impf-HPV-Typen, in der Kontrollgruppe 4,4 % (375/8.598). 2,4 % der Frauen hatten einen Nutzen, 45-60 % der Zellveränderungen wurden verhindert [39].

Cervarix®: Höhergradige Zellveränderungen, durch Impf- HPV-Typen, traten im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren bei 1 % (90/8.694) der HPV-geimpften Frauen auf, in der Kontrollgruppe bei 2,6 % (228/8.708). 1,6 % der Frauen hatten einen Nutzen, 61 % der Zellveränderungen wurden verhindert [40].

Gardasil®	
Mit HPV-Impfung erkrankten etwa 2 von 100 Frauen	Ohne HPV-Impfung erkrankten etwas mehr als 4 von 100 Frauen
Cervarix®	
Mit HPV-Impfung erkrankte etwa 1 von 100 Frauen	Ohne HPV-Impfung erkrankten etwas weniger als 3 von 100 Frauen

erkrankte Frauen; nicht erkrankte Frauen

6.1.2 Details zu den Register-/Beobachtungsstudien

... Ergebnisse zu Zellveränderungen (durch irgendeinen HPV-TYP)

In **Finnland** beginnt die regelmäßige Vorsorgeuntersuchung mit 25 Jahren (danach im Abstand von 5 Jahren). Die untersuchten jungen Frauen, die im Alter von 16-17 Jahren im Rahmen einer Zulassungsstudie HPV geimpft wurden, hatten im Beobachtungszeitraum von viereinhalb bis achteinhalb Jahren nach der Impfung gerade erst das Alter des Routine-Vorsorgeprogramms erreicht. Daher werden erst längerdauernde Beobachtungszeiträume genauere Informationen zum Vergleich geimpfter und nicht geimpfter Frauen bieten. [54]

In **Dänemark** beginnt das PAP-Screening im Alter von 23 Jahren und erfolgt danach in 3-Jahres-Intervallen. Die Impfung wird für 12-15-jährige Mädchen kostenlos angeboten. Bei der Analyse der Registerdaten 6 Jahre nach Einführung der HPV-Impfung wurden geimpfte und nicht geimpfte junge Frauen miteinander verglichen. Von rund 400.000 jungen Frauen (geboren in den Jahren 1989-99) waren insgesamt 62 % der Frauen HPV geimpft. (Bei jenen (jüngeren) Frauen, die bereits am kostenlosen (Kinder-/Jugend-)Impfprogramm teilgenommen hatten, war die Durchimpfungsrate mit >85 % noch höher). Insgesamt wurden rund 3.600 Zellveränderungen jeglichen Schweregrads (davon 700 CIN2+, bzw. 370 CIN3) registriert. Von den 400.000 untersuchten jungen Frauen hatten im Beobachtungszeitraum allerdings erst 12.000 (3 von 100) Frauen an einer Vorsorgeuntersuchung teilgenommen (von den nicht untersuchten Frauen fehlen daher die Informationen zu PAP-Befunden). Daher sind die Ergebnisse als erste Trends zusehen. Genauere Aussagen werden erst Auswertungen zu einem späteren Zeitpunkt zulassen. [55]

In **Canada** beginnt das routinemäßige Vorsorgeprogramm mit der sexuellen Aktivität (ohne Altersgrenze, unter 15 Jahren jedoch sehr selten) und erfolgt dann jährlich. Die HPV-Impfung wurde im Jahr 2006 eingeführt, das Schulimpfprogramm startete 2008 mit der Impfung 12-13-jähriger Mädchen. Auf Basis von Registerdaten wurden 9.600 nicht geimpfte mit 3.500 geimpften Frauen miteinander verglichen. Die Wirksamkeit der Impfung war vom Alter abhängig und davon, ob die beobachteten Frauen zuvor schon ein auffälliges PAP-Ergebnis hatten: Der größte Unterschied zeigte sich bei 15-17-jährigen Frauen, die (mit oder ohne Impfung) im Beobachtungszeitraum eine Vorsorgeuntersuchung in Anspruch nahmen. Bei ihnen konnten 4-5 von 10 höhergradigen und 3-4 von 10 leichten Zellveränderungen verhindert werden. Bei über 17-jährigen Frauen ohne Vorgeschichte eines auffälligen PAP-Befunds konnten noch etwas mehr als 2 von 10 höhergradigen Zellveränderungen durch die Impfung verhindert werden, bei Frauen mit einem auffälligen PAP-Befund in der Vorgeschichte zeigte sich kein Gruppenunterschied. Die AutorInnen der Studie verwiesen daher darauf, dass vor allem dann, wenn die Impfung erst nach Beginn der sexuellen Aktivität erfolgt, auch mit Impfung ein beträchtlicher Anteil an geimpften Frauen nicht vor hochgradigen Zellveränderungen geschützt ist. Daher blieben Vorsorgeuntersuchungen erforderlich. [56]

Finnland:
Vorsorge ab 25

Dänemark:
Vorsorge ab 23

-> Aussagen zur
Wirksamkeit der
Impfung auf
Bevölkerungsebene erst
möglich, wenn Geimpfte
dieses Alter erreicht
haben

Canada:
Vorsorge ab Beginn
der sexuellen Aktivität

Abhängigkeit der
Impfwirkung vom
Alter/Vorbefunden
beobachtet

<p>Australien: Vorsorge ab 18</p> <p>Rückgang der CINs nur bei <18-Jährigen, die (dennoch) PAP-Abstrich gemacht hatten, festgestellt</p>	<p>In Australien ist die Vorsorgeuntersuchung für Frauen ab 18 Jahren in einem Abstand von 2 Jahren vorgesehen. Die HPV-Impfung wurde im Jahr 2007 für alle 12-26-jährigen Mädchen bzw. Frauen kostenlos und im Rahmen des Schulimpfprogramms organisiert eingeführt. In einer Studie wurde eine Verminderung der höhergradigen Zellveränderungen (CIN 2/3 von 8 auf 4 von 1.000) am Gebärmutterhals bei untersuchten jungen Frauen <i>unter 18 Jahren</i> festgestellt, während es bei 18-20-jährigen zu keinen Veränderungen (CIN2/3 bei ca. 12 von 1.000 Frauen) kam und bei älteren Frauen ein leichter Anstieg (z. B. von 15 auf 17 CIN 2/3 pro 1.000 Frauen im Alter von 21-25 Jahren) beobachtet wurde. Die AutorInnen der Studie deuten den Rückgang der schweren Zellveränderungen bei ganz jungen Frauen (< 18 Jahre, die einen PAP-Abstrich gemacht hatten, als Anzeichen für einen ersten positiven Effekt des Impfprogramms. Sie verweisen aber auch darauf, dass auch mit Impfung weiterhin Zellveränderungen auftreten werden und geeignete Vorsorgeprogramme daher auch bei geimpften Frauen zukünftig erforderlich sind. [57]</p>
<p>Australien:</p> <p>Rückgang an Genitalwarzen beobachtet</p>	<p>... Ergebnisse zu Genitalwarzen (durch irgendeinen HPV-TYP)</p> <p>In Australien wurde basierend auf Stichprobenerhebungen geschätzt, dass etwa zwei Drittel der 12-26-jährigen Mädchen bzw. Frauen HPV geimpft sind. Bei der Beobachtung von etwa 50.000 Frauen und 60.000 Männern, die 2004-2009 Australische Zentren für sexuelle Gesundheit besuchten, wurde ein Rückgang der Genitalwarzenerkrankungen festgestellt. Vor Einführung der Impfung hatten rund 12 von 100 der in den Zentren behandelten jungen Frauen Genitalwarzen, danach rund 5 von 100 Frauen. Ein etwas geringerer Rückgang wurde auch bei jungen (nicht geimpften) heterosexuellen Männern beobachtet [66].</p>
<p>USA:</p> <p>Rückgang der HPV-Infektionen nur bei <20-Jährigen</p>	<p>... Ergebnisse zu HPV-Infektionen</p> <p>In den USA wurde die HPV-Impfung 2006 für 11-12-jährige Mädchen in den Impfplan aufgenommen und auch für 13-26-jährige junge Frauen empfohlen. 2010 wurde geschätzt, dass rund etwa die Hälfte der 13-17-jährigen zumindest eine der HPV-Teilimpfungen erhalten hatten. Je rund 4.000 Untersuchungsergebnisse von 14-59-jährigen Frauen zu HPV-Infektionen vor der Impfeinführung (2003-2006) wurden mit jenen danach (2007-2010) verglichen. Bei 14-19-jährigen Frauen zeigte sich ein Rückgang der HPV-Infektionen. Waren vor der Impfeinführung etwa 33 von 100 jungen Frauen mit irgendeinem HPV-Typ infiziert, so waren es danach 26 von 100. Der Anteil an Infektionen mit den Impf-HPV-Typen verringerte sich von 12 von 100 auf etwa 5 von 100. In den anderen Altersgruppen zeigten sich keine Veränderungen. Die StudienautorInnen sehen diese Ergebnisse als erstes Anzeichen für die Wirksamkeit der HPV-Impfung auf Bevölkerungsebene, obwohl nur etwa die Hälfte der Zielgruppe geimpft ist [67]</p>

6.1.3 Details zu möglichen Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Zulassungsstudien

In den Zulassungsstudien wurden kurzfristige Nebenwirkungen der Impfstoffe genauer untersucht [7, 8]. Die Angaben in der folgenden Tabelle zu Nebenwirkungen (14-30 Tage nach der Verabreichung) beruhen auf der Beobachtungen von 15.000 Mädchen/Frauen nach Gardasil®- bzw. Cervarix®-Verabreichung, 3.000 Männern nach Gardasil®-gabe sowie 12.000 Mädchen/Frauen und 2.000 Männern der Vergleichsgruppe:

Nebenwirkungen in Zulassungsstudien bis 30 Tage nach Impfung

	Gardasil® [8]	Cervarix® [7]
sehr häufig (zumindest bei einer von 10 geimpften Personen)	Kopfschmerzen; Rötung, Schmerzen oder Schwellung an der Injektionsstelle	Kopfschmerzen; Rötung, Schmerzen oder Schwellung an der Injektionsstelle; Müdigkeit Muskelschmerzen
häufig (zumindest bei einer von 100 geimpften Personen)	Fieber; Übelkeit; Bluterguss oder Juckreiz an der Injektionsstelle	Fieber; Magen-Darm-Beschwerden (z. B.: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen); Juckreiz, Hautausschlag, Nesselausschlag; Gelenkschmerzen
gelegentlich (zumindest bei einer von 1.000 geimpften Personen)		Infektionen der oberen Atemwege; Schwindel; andere Reaktionen an der Injektionsstelle wie Verhärtung oder Taubheitsgefühl
selten (zumindest bei einer von 10.000 geimpften Personen)	Nesselausschlag; Gelenkentzündung	
sehr selten (seltener als bei einer von 10.000 geimpften Personen)	Krampf der Atemmuskulatur	

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in den Studien mit und ohne HPV-Impfung bei bis zu 8 von 100 Personen auf [68]. Die beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren damit in beiden Gruppen vergleichbar. Die Kontrollgruppen erhielten meist Impfungen, die zwar nicht den Wirkstoff, aber die gleichen Zusatzstoffe (z. B. Aluminium-haltige Zusatzstoffe, die das Abwehrsystem anregen sollen) erhielten. Daher sind aus diesen Ergebnissen keine Aussagen zu Nebenwirkungen von Gardasil®/Cervarix® im Vergleich zu keiner Impfung möglich.

schwerwiegende Nebenwirkungen bei max. 8 von 100 Personen

Vergleich der beiden Impfstoffe

Vergleich Gardasil vs. Cervarix (1.000 Frauen):

vorübergehende, leichte Nebenwirkungen bei Cervarix etwas häufiger

nach 2 Jahren je eine Frau mit schwerem medizinischen Zwischenfall, der mit Impfung assoziiert sein könnte

Zum direkten Vergleich zwischen Gardasil® und Cervarix® wurde bisher nur eine Studie mit rund 1.000 Frauen (18-45 Jahre) veröffentlicht [69, 70]. Demnach waren Nebenwirkungen nach der Impfung mit Cervarix® (bei 95 von 100 Frauen) insgesamt häufiger als nach Gardasil® (bei 85 von 100 Frauen). Die meisten Nebenwirkungen waren jedoch vorübergehend und leicht bis mittelgradig. Nach 2 Jahren wurden in beiden Gruppen vergleichbar viele Symptome, die einen Arztbesuch erforderlich machten (bei rund 35-40 von 100 Personen), sowie neu aufgetretene chronische Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen registriert [71]. Schwere medizinische Zwischenfälle wurden bei 4 von 100 (insgesamt 45) Frauen registriert, nur bei zwei Ereignissen (bei rund 2 von 1.000 Frauen) wurde jedoch angenommen, dass ein Zusammenhang mit der Impfung bestehen könnte (ein epileptischer Anfall nach Cervarix® und eine Fehlgeburt nach Gardasil®) [69].

Beobachtung der Verdachtsfälle von Impfkomplicationen

passive Überwachungssysteme: abhängig von Meldungen, Verdachtsfälle in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung (-> nicht zwingend kausal)

Vorteil: auch seltene Nebenwirkungen können ev. erfasst werden

Nachteil: keine absoluten Aussagen zur Häufigkeit möglich (da Anzahl der Geimpften nicht genau bekannt)

Passive Überwachungssysteme der Sicherheit von Impfungen sind davon abhängig, dass mögliche Nebenwirkungen gemeldet werden. Diese Meldungen sind Verdachtsfälle einer unerwünschten Reaktion auf die Impfung. Die gemeldeten Ereignisse treten in zeitlichem Zusammenhang mit einer Impfung auf. Das bedeutet jedoch nicht, dass die Impfung Ursache dieses Ereignisses gewesen sein muss.

Die Vorteile einer passiven Überwachung sind, dass auch sehr seltene Nebenwirkungen und Nebenwirkungen bei Menschen, die meist nicht in Studien eingeschlossen sind (z. B. mit bestehenden Erkrankungen oder schwangere Frauen), erfasst werden können [72]. Nachteil dieser passiven Erfassung ist, dass allgemeine Aussagen zur Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht möglich sind. Im Gegensatz zu Studienbedingungen weiß man nicht von allen Geimpften, wie es ihnen nach der Impfung ergangen ist. Die Zahl der tatsächlich verimpften Dosen und der geimpften Personen ist nicht exakt zu bestimmen [72].

USA

USA (VAERS):

4 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/ 10.000 Dosen

8 von 100 Meldungen sind schwere Nebenwirkungen (30 schwere NW pro 1 Million Dosen)

Ein großes Meldesystem in den USA („VAERS“) hat seit der Einführung der HPV-Impfung in den USA (2006-2013) bei geschätzten 57 Millionen verabreichten HPV-Impfdosen rund 22.000 Verdachtsfälle möglicher leichter und schwerer Nebenwirkungen erfasst (das entspricht etwa 4 Verdachtsfällen pro 10.000 verimpften Dosen) [73]. 8 von 100 Meldungen wurden als Verdachtsfälle schwerer Nebenwirkungen eingestuft. Als schwere Nebenwirkungen werden Ereignisse definiert, die zu einem Krankenhausaufenthalt, bleibender Behinderung, lebensbedrohlicher Erkrankung bis hin zum Tod führen [73]. Dies entspricht rund 30 solcher Verdachtsfälle schwerer Nebenwirkungen auf 1 Million verabreichter Impfdosen.

Japan

In Japan hatten bis Ende 2012 8,3 Millionen Menschen eine HPV-Impfung erhalten. Bis März 2013 wurden insgesamt rund 2.000 Verdachtsfälle von Impfkomplicationen gemeldet (das entspricht etwa 2 Verdachtsmeldungen pro 10.000 verimpften Dosen). 5 von 100 Meldungen wurden als Verdachtsfälle schwerer Nebenwirkungen eingestuft. Zu diesen zählten starke Schmerzen, Krampfanfälle oder Gangschwierigkeiten. Dies entspricht rund 13 solcher Verdachtsfälle schwerer Nebenwirkungen auf 1 Million verabreichter Impfdosen. (Im Vergleich dazu waren ähnliche Meldungen bei anderen Impfungen in Japan seltener; z. B.: Grippeimpfung 1 pro 1 Million verabreichter Dosen; Kinderlähmungsimpfung 2 pro 1 Million verabreichter Dosen. Nur bei der Impfung gegen die Japan-Enzephalitis (einer Gehirnentzündung) waren Meldungen zu Verdachtsfällen schwerer Nebenwirkungen deutlich häufiger: 26 pro 1 Million verabreichter Dosen). Aufgrund der Beunruhigung in der Bevölkerung hat die Japanische Regierung daher im Jahr 2013 die Empfehlung zur HPV-Impfung von Mädchen vorläufig zurückgenommen. Die HPV-Impfung wird jedoch weiterhin angeboten [74].

Deutschland

In Deutschland sind Ärzte, Ärztinnen, Apotheker und Apothekerinnen gesetzlich verpflichtet, Verdachtsfälle von Impfkomplicationen und Nebenwirkungen dem Paul Ehrlich Institut zu melden [72]. Vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als „normale“ Reaktion des Körpers auf eine Impfung gelten, müssen nicht gemeldet werden [72]. Auch PatientInnen können mögliche Impfkomplicationen melden (siehe [75]). Seit Einführung der HPV-Impfungen sind bisher (2014) rund 1800 Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen eingelangt [76]. 2008 kam es zu einer Verdachtsmeldung pro geschätzten 10.000 verimpften HPV-Dosen [77]. Da die genaue Anzahl der verabreichten Impfungen jedoch unbekannt ist, lässt sich daraus nicht ableiten, bei wie vielen geimpften Personen tatsächlich mögliche Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Verdachtsfälle schwerer Nebenwirkungen

Todesfälle

In den USA konnten von den 85 (2006-2013) gemeldeten Todesfällen, die in zeitlichem Zusammenhang mit der HPV-Impfung aufgetreten sind, 43 eindeutig nachverfolgt werden. Es zeigte sich kein bestimmtes Muster oder eine Häufung, die darauf schließen ließe, dass die Todesfälle durch die Impfung hervorgerufen wurden [78]. Bei den Untersuchungen zur Feststellung der Todesursache der beiden jungen Frauen aus Deutschland und Österreich nach einer HPV-Impfung in den Jahren 2007 und 2008, konnte kein Zusammenhang mit der Impfung nachgewiesen werden [77].

Auch nicht-geimpfte Mädchen und Frauen sterben manchmal, ohne dass eine Todesursache gefunden werden kann (in Deutschland verstarben beispielsweise im Jahr 2006 22 12-17-jährige Mädchen/Frauen, bei welchen die Todesursache nicht geklärt werden konnte). Auf Basis dieser Statistiken ist es durch die Impfung bisher nicht zu mehr ungeklärten Todesfällen als üblich gekommen [77].

Japan:

2 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/ 10.000 Dosen

5 von 100 Meldungen sind schwere Nebenwirkungen (13 schwere NW pro 1 Million Dosen)

da NW-Meldungen häufiger als bei fast allen anderen Impfungen, wurde Impfeempfehlung 2013 zurückgenommen

Deutschland (PEI):

1 Verdachtsfall von Nebenwirkungen/ 10.000 Dosen (geschätzt, 2008)

USA, D und Ö:

bisher kein Nachweis des Zusammenhangs von Todesfällen mit Impfung (außer zeitlich)

keine Häufung, kein Muster im Vergleich mit anderen ungeklärten Todesfällen

Krampfanfälle, Epilepsie, Myoklonie (unwillkürliche Muskelzuckungen)

**Spanien, D:
bei einigen wenigen
Krampfanfällen
Zusammenhang mit
Impfung möglich**

Nach zwei Verdachtsfällen aus Spanien im Februar 2009, erbrachte die Bewertung des deutschen Paul Ehrlich Instituts das Ergebnis, dass ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung unwahrscheinlich ist. Von Ende 2006 bis Februar 2009 wurden in Deutschland 40 ähnlich Fälle registriert. Bei 11 handelte es sich jedoch um Ohnmachtsanfälle, die bei Jugendlichen nach Impfungen auftreten können. Bei 3 der verbleiben Fälle wurde der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung als möglich bewertet. In keinem Fall wurde ein bleibender Schaden gemeldet [79].

Fehlgeburten und andere Schwangerschaftskomplikationen

**keine Studien explizit
zur Anwendung der
Impfungen in der
Schwangerschaft
bei Frauen, die dennoch
im Studienzeitraum
schwanger wurden:
keine deutlichen
Hinweise für mehr
Komplikationen
(im Vergleich zur
Kontrollgruppe mit
anderer Impfung oder
nur Impf-Zusatzstoff ...)
in der Schwangerschaft
soll nicht geimpft
werden**

Weder für Gardasil[®], noch für Cervarix[®] gibt es eigens zur Überprüfung der Sicherheit der Impfungen während der Schwangerschaft durchgeführte Untersuchungen. In den Wirksamkeitsstudien gab es dennoch Frauen, die im Beobachtungszeitraum nach der Impfung schwanger wurden [71].

Insgesamt lässt sich derzeit sagen, dass die Impfungen im Vergleich zu den Kontrollgruppen (geimpft mit Impfstoffen ohne Wirkstoff – nur mit Zusatzstoffen, mit Kochsalzlösung oder mit anderen Impfungen) keine deutlichen Unterschiede in negativen Schwangerschaftsergebnissen gezeigt haben [71]. Obwohl die HPV-Impfung als Verursacher von negativen Schwangerschaftsergebnissen derzeit als unwahrscheinlich gilt, werden erst weitere Datenauswertungen Gewissheit geben, ob die geringen beobachteten Unterschiede von HPV- und Kontroll-geimpften Frauen rein zufällig aufgetreten sind oder tatsächlich mit der HPV-Impfung im Zusammenhang stehen. Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Impfung in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden [7, 8].

Einige Ergebnisse im Detail:

- ✦ Bei rund 1.500 Frauen, die an den Studien zu Gardasil[®] teilnahmen und schwanger wurden, zeigten sich in der Nachbeobachtung bis zum Jahr 2011 keine Hinweise auf vermehrte, negative Schwangerschaftsereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe [71].
- ✦ Auch hinsichtlich beobachteter Missbildungen nach Gardasil[®] Impfung zeigte eine nachträgliche Sammel-Auswertung von Studienergebnissen keine deutlichen Unterschiede zwischen den mit Gardasil[®] geimpften Frauen und der Kontrollgruppe (Impfung enthielt nur die Impf-Zusatzstoffe). Bei Gardasil[®] kam es zu 2 Missbildungen pro 100 Schwangerschaften, in der Kontrollgruppe zu 1-2 Missbildungen pro 100 Schwangerschaften [71].
- ✦ Von rund 3.500 Schwangerschaften in den Cervarix[®] Studien kam es mit der HPV Impfung zu 12 Fehlgeburten von 100 Schwangerschaften, in der Kontrollgruppe nach Hepatitis A Impfung 10 Fehlgeburten pro 100 Schwangerschaften [71]. Bei einem Vergleich von Cervarix[®] mit einem Scheinimpfung bei insgesamt 230 Schwangeren kam es in der Impfgruppe zu 14 Fehlgeburten pro 100 Schwangerschaften, in der Kontrollgruppe zu 9 Fehlgeburten pro 100 Schwangerschaften [71].

6.2 Glossar („Was heißt ...?“)

A

- ❖ **Anti-Baby-Pille:** Verhütungsmittel, gezielte Hormoneinnahme zur Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft
- ❖ **Antikörper:** Teile des spezifischen Abwehrsystems; erkennen krankmachende Erreger, heften sich an diesen an und ermöglichen dadurch anschließend dessen Zerstörung durch weiße Blutkörperchen
- ❖ **Anus, After:** Austrittsöffnung des Darmes, durch den der Kot (auch Stuhl oder Fäzes genannt) den Darm verlässt
- ❖ **asymptomatisch:** Krankheitsverlauf ohne Erkrankungszeichen
- ❖ **äußere Geschlechtsorgane (Vulva):** dazu gehören Schamlippen, Kitzler, Scheidenvorhof, Scheidenvorhofdrüse und Venushügel

B

- ❖ **Basalmembran:** „Grenzschicht“ zwischen Schleimhautzellen und darunter liegendem Gewebe. Meist kann sich ein Tumor erst im Körper ausbreiten (Metastasen bilden), wenn er diese Grenzschicht durchbricht.
- ❖ **Bestrahlung:** (Strahlentherapie) gezielte Zerstörung von bösartig verändertem Gewebe durch energiereiche Strahlen.
- ❖ **Biopsie (Gewebeentnahme):** Während der Lupenbetrachtung des Gebärmutterhalses (Kolposkopie) kann aus dem erkrankten Bereich mit einer zarten, speziellen Zange gezielt ein kleines Gewebestück für die anschließende Untersuchung unter dem Mikroskop entnommen werden.

C

- ❖ **Chemotherapie:** medikamentöse Behandlung von Krebserkrankungen
- ❖ **CIN:** zervikale intraepitheliale Neoplasie („Krebsvorstufen“): Zellveränderungen, die alle Merkmale einer bösartigen Erkrankung besitzen, jedoch ausschließlich auf die Oberfläche des Gewebes beschränkt sind. Man unterscheidet verschiedene Schweregrade dieser Zellveränderungen
- ❖ **CIN I/CIN 1:** mildeste Vorstufe eines Gebärmutterhalskrebses, die sich bei 9 von 10 betroffenen Frauen wieder von selbst zurückbildet
- ❖ **CIN II/CIN 2:** mittlere Stufe von Zellveränderungen. Auch diese Zellveränderungen können sich noch von selbst zurückbilden, allerdings nur mehr bei maximal der Hälfte der betroffenen Frauen.
- ❖ **CIN III/CIN 3:** ist die am weitesten fortgeschrittene Vorstufe. Die Rückbildung ist möglich aber unwahrscheinlich. Sie verbessern sich nur mehr bei maximal 3 von 10 Frauen.
- ❖ **CIS:** „Krebs an Ort und Stelle“, der bösartige Tumor, hat sich noch nicht in die Umgebung ausgebreitet und bildet daher noch keine Metastasen (Absiedlungen des bösartigen Tumors an einem anderen Ort)
- ❖ **Condylomata acuminata:** Genitalwarzen

D

- ❖ **Dysplasie:** Zell- oder Gewebeveränderung

G

- ❖ **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA):** Selbstverwaltungsorgan der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen)
- ❖ **Gebärmutterhals:** Der Gebärmutterhals verbindet den Gebärmutterkörper mit der Scheide und ist normalerweise 3-5 cm lang. Durch seine Öffnung kann die Regelblutung abfließen. Schleim verhindert das Eindringen von Krankheitserregern in das Körperinnere. Jener Teil des Gebärmutterhalses, der in die Scheide hineinragt, heißt Muttermund.
- ❖ **genital:** zu den Geschlechtsorganen (Genitalien) gehörig

- ❖ **Genitalien, äußere:** äußere Geschlechtsorgane der Frau (Vulva (Scham), Schamspalte, Schamlippen, Scheidenvorhof, Klitoris (Kitzler)); äußere Geschlechtsorgane des Mannes (Penis, Skrotum (Hodensack))
- ❖ **Genitalien, innere:** innere Geschlechtsorgane der Frau (Vagina (Scheide), Gebärmutterhals, Gebärmutter, Eileiter, Eierstöcke); innere Geschlechtsorgane des Mannes (Hoden, Nebenhoden, Samenleiter)
- ❖ **Guillain-Barré Syndrom:** aufsteigende Nervenlähmung, die bei etwa 1 bis 2 von 100.000 Jugendlichen auftritt und durch eine Vielzahl von Infektionen ausgelöst werden kann.

H

- ❖ **Hoch-Risiko-(HPV)-Typen:** jene ca. 15 der über 100 bekannten HPV-Typen, die heute als krebserregend gelten
- ❖ **HPV:** Humanes Papillomavirus. Gruppe von Viren, die Haut- und Schleimhautzellen befallen können. Derzeit sind über 100 HPV-Typen bekannt.. Etwa 30 befallen die Haut- und Schleimhaut im Bereich der äußeren Geschlechtsorgane oder der Austrittsöffnung des Darmes. Von diesen gelten derzeit etwa 15 als krebserregend (Hoch-Risiko-Typen)
- ❖ **HPV-Test:** Zellentnahme aus dem Bereich des Gebärmutterhalses, anschließender Nachweis von HP-Viren direkt in den Zellen
- ❖ **Hysterektomie:** operative Entfernung der Gebärmutter, des angrenzenden Bindegewebes und der Lymphknoten

I

- ❖ **invasiv:** eindringend; invasiver Tumor= ein in das umliegende Gewebe einwachsender Tumor
- ❖ **Infektion, infizieren:** „Ansteckung“, Eindringen und Vermehren von Krankheitserregern im Körper
- ❖ **Immunsystem:** Das körpereigene Abwehrsystem besteht aus verschiedenen Organen und Zelltypen und soll Krankheitserreger, körperfremde Substanzen und fehlerhaft gewordene körpereigene Zellen erkennen und zerstören bevor diese den Körper schädigen

K

- ❖ **Kolposkopie:** Lupenuntersuchung der jenes Teils der Gebärmutter, der in die Scheide ragt, durch den Frauenarzt/die Frauenärztin
- ❖ **Konisation:** chirurgisches Entfernen eines Gewebekegels aus dem Gebärmutterhals

M

- ❖ **Menopause:** letzte Regelblutung einer Frau gleichbedeutend mit letztem Eisprung und damit Ende der Fruchtbarkeit, meist zwischen 40 und 55 Jahren
- ❖ **Metastasen:** Absiedlungen des bösartigen Tumors in einer anderen Körperregion

N

- ❖ **Niedrig-Risiko(-HPV)-Typen:** HP-Viren, die im Gegensatz zu Hoch-Risiko-HPV-Typen keine bösartigen Erkrankungen hervorrufen, „nicht krebserregend“

P

- ❖ **PAP-Test (auch PAP-Abstrich):** Untersuchung von Zellen der Gebärmutter Schleimhaut. Der Name kommt vom griechischen Arzt Papanicolaou- nach dessen Methode werden die Zellen vor der mikroskopischen Untersuchung gefärbt
- ❖ **Penis:** äußeres männliches Sexualorgan, auch Glied genannt
- ❖ **Peniskarzinom:** bösartige Erkrankung im Bereich des Penis

R

- ❖ **Rezidiv:** Wiederauftreten einer Krankheit bzw. ein Zurückkommen von Krankheitssymptomen nach vorerst erfolgreicher Behandlung

S

- ✧ **Schlinge, elektrische;** Schlingenkonisation: spezielle operative Methode, bei der Gewebe in Form eines Kegels aus dem Gebärmutterhals geschnitten wird (LEEP = Loop Electrical Excision Procedure, LLETZ = Large Loop Excision of the Transformation Zone)

T

- ✧ **Thrombus:** Blutgerinnsel, kann sich beispielsweise in den Beinen oder im Herzen bilden und in die Lunge oder andere Regionen des Körpers verschleppt werden (=Thromboembolie)
- ✧ **Tumor, tumorartig:** gutartige oder bösartige Wucherung von Zellen

U

- ✧ **Uterus (=die Gebärmutter)** ist das weibliche Geschlechtsorgan, in welchem sich das ungeborene Kind entwickelt.

V

- ✧ **Virus, Viren:** Krankheitserreger, die sich nicht selbst vermehren und ausbreiten können
- ✧ **Vulva:** äußeres Geschlechtsorgan der Frau

Z

- ✧ **Zervix:** Gebärmutterhals, Verbindung zwischen Scheide und Gebärmutter
- ✧ **Zervixkarzinom:** Gebärmutterhalskrebs
- ✧ **zervikale intraepitheliale Neoplasie (=CIN):** Neubildung im Gewebe der Gebärmutter Schleimhaut. Je nach Schwere der Zellveränderung Einteilung in Stadien (siehe CIN I-III)

6.3 Suchstrategie

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to Present>	
Search Strategy:	
1	exp Papillomaviridae/or exp Papillomavirus Infections/or exp Papilloma/or Human Papilloma Virus.mp. or exp Warts/(44609)
2	HPV.mp. or exp Papillomaviridae/or exp DNA Probes, HPV/or exp Papillomavirus Infections/(40151)
3	1 or 2 (50141)
4	vaccines/or viral vaccines/or immunotherapy/or exp immunization/or exp immunization programs/or (vaccin* or immuniz* or immunis*).ti,ab. (361648)
5	Gardasil.mp. (262)
6	Cervarix.mp. (155)
7	4 or 5 or 6 (361662)
8	3 and 7 (7086)
9	exp Patient Safety/or safety.mp. (316234)
10	efficacy.mp. or exp Treatment Outcome/(1033509)
11	9 or 10 (1233378)
12	8 and 11 (1282)
13	observational studies.mp. or exp Observational Study/(13849)
14	exp Clinical Trial/or double-blind method/or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (1136270)
15	((systematic adj3 literature) or systematic review* or meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or „cochrane database of systematic reviews“.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (187072)
16	13 or 14 or 15 (1261843)
17	12 and 16 (473)
18	limit 17 to yr=„2008 -Current“ (314)

03.04.2014

7 Literatur

- [1] Bundesministerium für Gesundheit. Impfplan Österreich 2015. 2015 [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan.pdf>.
- [2] Statistik Austria. 5-Jahres relatives Überleben in Österreich zwischen 1984 und 2008, nach Lokalisation und Geschlecht. [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/ueberleben_mit_krebs/index.html.
- [3] Bruni L, Brotons M, Albero G, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Cosano R, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Austria. Summary Report 2014-08-22: ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2014.
- [4] Bosch FX, Tsu V, Vorsters A, Van Damme P, Kaned MA. Reframing Cervical Cancer Prevention. Expanding the Field Towards Prevention of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F 1-11.
- [5] Statistik Austria. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr) nach Lokalisationen und Geschlecht. 2011 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html.
- [6] Vutuc C, Breitenacker G. Kohortenanalyse der Zervixkarzinomsterblichkeit in Österreich. Geburtsh u Frauenheilk. 1985;45:780–3.
- [7] GlaxoSmithKline Biologicals. Cervarix®: EPAR – Product Information (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) 2014 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf.
- [8] sanofi pasteur MSD. Fachinformation Gardasil®. 2014 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.impfservice.de/fileadmin/user_upload/pdfs/Fachinformationen/FI-GARDASIL-FS_10-2014_RLFI.pdf.
- [9] Statistik Austria. Malignome, insgesamt (C00-C43,C45-C99) – Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983. 2013 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/021776.html.
- [10] Statistik Austria. Malignome, insgesamt (C00-C43,C45-C99) – Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983. 2013 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/021777.html.
- [11] Zechmeister I, Freiesleben de Blasio B, Radlberger P, Wild C, Kvas E, Garnett G, et al. Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. HTA-Projektbericht 09. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.; 2007.
- [12] Piso B, Wild C. [Rationale Impfpolitik – Entscheidungsunterstützung. Ein Review der internationalen Literatur zu rationalen Impfpolitiken]. Rapid Assessment LBI-HTA 03. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2008.
- [13] Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F 55-70.
- [14] Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, Zargar MA. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. Eur J Cancer Prev. 2014 May;23(3):206-24.
- [15] Forman D, Martel Cd, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F 12-23.
- [16] Bruni L, Brotons M, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Cosano R, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Germany. Summary Report: ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2014.

- [17] Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5.
- [18] Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Brotons M, Cosano R, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report: ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2014.
- [19] Mühlhauser I, Filz M. Screening auf Zervixkarzinom ... Information zur Beratung von Frauen. *Sonderbeilage arznei-telegramm*. 2008;39(3).
- [20] HPV-Infektion/präinvasive Läsionen des weiblichen Genitale: Prävention, Diagnostik und Therapie: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2010.
- [21] Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2013.
- [22] Statistik Austria. Gestorbene 2013 nach Todesursachen, Alter und Geschlecht. [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/index.html.
- [23] Parkin D, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl. 3):S3/11-25.
- [24] Batista C, Atallah Á, Saconato H, da Silva E. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(4):CD006562.
- [25] Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre. 2008 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.dstig.de/images/059-001_51_Condylomata_acuminata_und_andere_HPV-assoziierte_Krankheitsbilder_des_Genitale_und_der_Harnroehre_07-2006_07_2011.klein.pdf.
- [26] Up to date. Patient information: Cervical cancer treatment; early stage cancer (Beyond the Basics) 2013 [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.uptodate.com/patients>.
- [27] Merkblatt des gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. August 2008 zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs. [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2633/2008-08-21-Merkblatt-Zervixkarzinom.pdf>.
- [28] Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2008.
- [29] Guideline Syntheses: Screening for Cervical Cancer in Women at Average Risk. 2013 [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.guideline.gov/syntheses/synthesis.aspx?id=43606>.
- [30] Public Health England. HPV primary screening in the NHS Cervical Screening Programme. NHS Cervical Screening Programme 2013 [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/hpv-primary-screening.html>.
- [31] Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technology Assessment*. 2014;18(23).
- [32] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [S13-03] Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Rapid Report; 2014.
- [33] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu A, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *Bmj*. 2008.
- [34] Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F71-82.

- [35] Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Brotons M, Cosano R, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in World. Summary Report ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2014.
- [36] Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch Institut. Impfkalender 2014. Epidemiologisches Bulletin Nr.34 vom 24.8.2014. 2014 [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.html>.
- [37] Paul Ehrlich Institut. Liste zugelassener Impfstoffe gegen Gebärmutterhalskrebs (Infektionen durch das Humane Papillomvirus – HPV). 2014 [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/hpv-humane-papillomviren-gebaermutterhalskrebs/hpv-humane-papillomviren-gebaermutterhalskrebs-node.html>.
- [38] Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F123-38.
- [39] Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 3;102(5):325-39.
- [40] Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. [Erratum appears in *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e1]. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):89-99.
- [41] European Medicines Agency. Gardasil-H-C-703-II-26: EPAR – Assessment report – Variation. 2010 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000703/WC500096580.pdf.
- [42] Skinner S, Szarewski A, Romanowski B, Garland S, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. for the VIVIANE Study Group. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet*. 2014 Sep 1;pii: S0140-6736(14)60920-X. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60920-X. [Epub ahead of print].
- [43] Miltz A, Price H, Shahmanesh M, Copas A, Gilson R. Systematic Review and Meta-Analysis of L1-VLP-Based Human Papillomavirus Vaccine Efficacy against Anogenital Pre-Cancer in Women with Evidence of Prior HPV Exposure. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90348.
- [44] Beller U, Abu-Rustum NR. Cervical cancers after human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 2):550-2.
- [45] Miksis S. A review of the evidence comparing the human papillomavirus vaccine versus condoms in the prevention of human papillomavirus infections. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008 May-Jun;37(3):329-37.
- [46] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med*. 2006;354:2645-54.
- [47] Manhart L, Koutsky L. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A metaanalysis. *Sex Transm Dis*. 2002;29(11):725-35.
- [48] Hogewoning C, Bleeker M, van den Brule A, Voorhorst F, Snijders P, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003;107(5):811-6.
- [49] Maglione M, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States Evidence Report/Technology Assessment No. 215. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10062-I.): AHRQ Publication No. 14-E002-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
- [50] Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, Romanowski B, Schwarz TF, Apter D, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *J Infect Dis*. 2013 Nov 1;208(9):1391-6.

- [51] Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):28-37.
- [52] GlaxoSmithKline Vaccine HPVSG, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85.
- [53] Naud P, Roteli-Martins C, De Carvalho N, Teixeira J, de Borja P, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8):[Epub ahead of print].
- [54] Rana MM, Huhtala H, Apter D, Eriksson T, Luostarinen T, Natunen K, et al. Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: Cancer registry-based follow-up. *Int J Cancer*. 2013 Jun 15;132(12):2833-8.
- [55] Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Neoplasia—Nationwide Follow-up of Young Danish Women. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt460.
- [56] Mahmud S, Kliwier E, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers A. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):438-43.
- [57] Brotherton J, Fridman M, May C, Chappell G, Saville A, Gertig D. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*. 2011;377(9783):2085-92.
- [58] Gertig D, Brotherton J, Budd A, Drennan K, Chappell G, Saville A. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227.
- [59] Palmroth J, Merikukka M, Paavonen J, Apter D, Eriksson T, Natunen K, et al. Occurrence of vaccine and non-vaccine human papillomavirus types in adolescent Finnish females 4 years post-vaccination. *Int J Cancer*. 2012 Dec 15;131(12):2832-8.
- [60] Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial.[Erratum appears in *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e1]. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):100-10.
- [61] Malagon T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Oct;12(10):781-9.
- [62] Giuliano A, Anic G, Nyitray A. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol Oncol*. 2010;117(2 Suppl):S15-9.
- [63] Garland SM. Prevention strategies against human papillomavirus in males. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2 Suppl):S20-5.
- [64] Gross G, Becker N, Brockmeyer N, et al. Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. S3 Leitlinie: AWMF; 2013.
- [65] European Medicines Agency. Gardasil-H-C-703-WS-29: EPAR – Assessment report – Variation 2011 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000703/WC500118054.pdf.
- [66] Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2011 Jan;11(1):39-44.

- [67] Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis.* 2013;208(3):385-93.
- [68] Hawkes D, Lea CE, Berryman MJ. Answering human papillomavirus vaccine concerns; a matter of science and time. *Infect Agent Cancer.* 2013;8(1):22.
- [69] Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum. 2009 Oct*;5(10):705-19.
- [70] Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum.* 2011 Dec;7(12):1343-58.
- [71] Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JML. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf.* 2013 Jun;36(6):393-412.
- [72] Paul Ehrlich Institut. Erläuterungen zur UAW-Datenbank (DB-UAW). 2012 [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/uaw-datenbank/erlaeuterungen-uaw-datenbank/erlaeuterungen-uaw-db-node.html>.
- [73] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Safety. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine. 2014 [cited 2014 18.7.]; Available from: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/Index.html>.
- [74] Mulcahy N. Japan Withdraws HPV Vaccine Recommendation for Girls. 2013 [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/806645>.
- [75] Paul Ehrlich Institut. Meldeformular zur Verdachtsmeldung einer Nebenwirkung durch Verbraucher. [cited 2015 9.4.]; Available from: <https://verbraucher-uaw.pei.de/fmi/iwp/cgi?-db=Verbraucher-UAW&-loadframes>.
- [76] Paul Ehrlich Institut. Datenbank mit Verdachtsfällen von Impfkomplicationen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen. 2014 [cited 2014 17.7.]; Available from: <http://52625146fm.pei.de/fmi/iwp/cgi?-db=UAWDB&-loadframes>.
- [77] Paul Ehrlich Institut. Protokoll der 4. Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts 2008 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/institut/wissenschaftlicher-beirat/05-protokoll-wissenschaftlicher-beirat-pei-2008-02-19.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
- [78] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Safety. Frequently Asked Questions about HPV Vaccine Safety.. 2013 [cited 2015 9.4.]; Available from: http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/hpv_faqs.html.
- [79] Paul Ehrlich Institut. Weitere (fachliche) Informationen zur Bewertung von zwei Krankheitsfällen in Spanien. 2009 [cited 2015 9.4.]; Available from: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2009/ablage/2009-02-12-hpv-spanien-weitere-infos.html>.