

## HPV-Impfung für Sexarbeiterinnen?

**Können Sexarbeiterinnen noch von einer HPV-Immunisierung profitieren? Könnte/sollte Sexarbeiterinnen die HPV-Impfung angeboten oder empfohlen werden?**

### Ein Diskussions- und Thesenpapier (Oktober 2011)

(9., ergänzte Fassung Juli 2018)

**Inhaltsverzeichnis s. Seite 10**

**Diskussion der Ergebnisse des Cochrane-Reviews 2018 zur HPV-Impfung in Hinblick auf die Impfung von Sexarbeiterinnen: Seite 641**

#### Gesamtfazit:

Nach derzeitigem Kenntnisstand (Update Frühjahr 2018) ist davon ausgehen, dass *alle* Sexarbeiterinnen noch *in irgendeiner Weise* von einer HPV-Immunisierung profitieren können – im Sinne einer Minderung des Risikos persistierender HPV-Infektionen und präkanzeröser Läsionen (und daraus zu folgern, wenn auch noch nicht direkt beweisbar, des Risikos von HPV-bedingten Karzinomen) an verschiedenen genitalen (einschl. analen) und extragenitalen Lokalisationen (extragenital: vor allem Mund-Rachen-Raum/Oropharynx; auch Mundhöhle; die Beteiligung von Hochrisiko-HPV an einem Teil der Fälle von Karzinomen verschiedener anderer extragenitaler Lokalisationen wird durch manche Studien suggeriert, ist aber noch nicht abschließend geklärt). Dabei ist auch ab ca. 4 – 5 Jahren nach der Impfung von einer erheblichen Verringerung des Risikos auszugehen, sich (unangenehmen) Behandlungen am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen.

Der Umfang (*sensu* quantitatives Ausmaß, Risikoreduktion) des Schutzeffektes, d.h. der Vakzineeffizienz in Bezug auf den Endpunkt „Vermeidung von präkanzerösen Veränderungen bzw. Karzinomen“, wird allerdings *individuell sehr unterschiedlich* ausfallen, abhängig von Alter, sexueller Erfahrung, Dauer der Sexarbeit, Safer-Sex-Verhalten (Kondomnutzung), aktuellem genitalem HPV-Status zum Zeitpunkt der Impfung, überwundenen HPV-Infektionen in der Anamnese (ggf. Höhe des natürlichen Antikörpertiters nach früherer Infektion), oralem Sexverhalten (ungeschützte Fellatio/Cunnilingus mit Kunden/Kolleginnen?; orale Selbstkontamination), Alter beim ersten Geschlechtsverkehr, Raucherstatus, Immunkompetenz (allgemeine Infektanfälligkeit, HPV-spezifische Immunkompetenz), Intaktheit/Ungestörtheit des vaginalen Mikrobioms (genitale Infektionen und Dysbiosen erhöhen das Infektions- und Persistenzrisiko) und genetischen Einflussfaktoren (verschiedene Polymorphismen, z.B. im HLA-System) auf HPV-Empfänglichkeit bzw. Fähigkeit, diese Infektionen spontan zu eliminieren und ihre Progression in Richtung auf Krebs zu verhindern. Die epidemiologischen Daten reichen bisher nicht aus, um für jede Sexarbeiterin einen individuell auf ihre persönliche Situation abgestimmten Score zu entwickeln, mit Hilfe dessen der Nutzen einer Immunisierung im Einzelfall exakt quantifiziert werden könnte.

Wie der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 (ARBYN et al.) [678] (s. ANHANG 2) sehr deutlich gezeigt hat, ist der Impfnutzen in Bezug auf Vorläuferstadien von Gebärmutterhalskrebs sehr stark davon abhängig, dass zum Impfzeitpunkt kein HPV 16 oder HPV 18 am Gebärmutterhals nachweisbar ist. Wird diese Voraussetzung erfüllt, ist der Impfnutzen am Gebärmutterhals bei Frauen im Alter von 24 bis 45 Jahren fast genauso hoch wie bei jüngeren Frauen (zwischen 15 und 26 Jahren), jedenfalls wenn die ab 24-Jährigen drei Impfdosen erhalten haben. Der Unterschied im Impfnutzen zwischen den beiden Altersgruppen beträgt dann nur wenige Prozentpunkte und ist nicht einmal statistisch signifikant.

Da viele Sexarbeiterinnen bereits Kontakt mit HPV-16 und/oder -18 gehabt haben dürften, werden sich im genitalen/cervikalen Bereich die Effekte der verspäteten Impfung eher auf eine Risikoreduzierung für Reinfektionen oder eventuell auch Reaktivierungen sowie des Rezidivrisikos nach Behandlung von CIN konzentrieren, als auf die Vermeidung von Primärinfektionen (für die es in vielen Fällen schon zu spät sein könnte). Allerdings zeichnet sich vor dem Hintergrund der Endauswertung der VIVIANE-Studie ab, dass es für den Impferfolg gar nicht so sehr darauf ankommt, ob die Frau früher schon einmal mit dem betreffenden impfpräventiblen HPV-Typ infiziert war und diese Infektion überwunden hat – diese Konstellation (cervikal HPV-DNS-negativ, aber seropositiv) verringert den Impferfolg

nur geringfügig. Viel wichtiger ist, dass zum Impfzeitpunkt gerade *keine* aktive (im Abstrich nachweisbare) Infektion mit den konkreten impfpräventiblen HPV-Typen vorliegt, denn der weitere Verlauf einer solchen prävalenten Infektion würde durch die Impfung nicht mehr (wesentlich) beeinflusst. Der Cochrane-Review aus 2018 hat diese Erkenntnisse nun auf breiterer Datenbasis bestätigt: HPV-16/18-Positivität am Gebärmutterhals reduziert den Impfnutzen (in Bezug auf den Gebärmutterhals) stark, Seropositivität allein (bei fehlendem HPV-16/18-Nachweis am Gebärmutterhals) nur geringfügig, wobei der geringere Impfnutzen in diesem Fall auch auf dem moderaten Eigenschutz beruht, den die natürlichen Antikörpertiter selbst generieren. Eine Auswertung des Costa Rica Vaccine Trial mit zum Impfzeitpunkt 18 bis 25 Jahre alten Frauen zeigte, dass der (cervikale) Nutzen der Impfung mit steigenden natürlichen Antikörpertitern sinkt – was aber im Wesentlichen damit zusammenhängt, dass hohe natürliche Titer schon einen guten eigenen Schutz vor cervikalen Infektionen mit den betreffenden HPV-Typen bieten [vgl. 546].

Auf der Basis der VIVIANE-Studie [539], deren Studienteilnehmerinnen zum Impfzeitpunkt bereits im Durchschnitt 37 Jahre (!) alt waren, ließ sich modellieren, dass „*erheblich weniger als 25 FSW*“ einer altersgemischten Kohorte von FSW gegen HPV zu impfen wären, um (beginnend ab ca. 3 – 4 Jahren nach der Impfung) *einen Fall* von PAP/CIN-bedingter Behandlungsbedürftigkeit am Gebärmutterhals zu vermeiden (NNT < 25; NNT = Number needed to treat). Nach unten lässt sich die NNT nicht begrenzen, da hierfür viel längere Studien (über Jahrzehnte hinweg) erforderlich wären.

Wenn Impfstudien mit erwachsenen Frauen nach vier Jahren abgebrochen werden (vgl. z.B. [628]), sind klinisch relevante Effekte der Impfung nur begrenzt erkennbar, da die in den ersten vier Jahren beobachtete Krankheitslast (persistierende Infektionen, CIN, Genitalwarzen) noch auf Infektionen beruhen kann, die vor der Impfung erfolgt sind. Im Gegensatz zu pubertären Mädchen dauert es bei in irgendeiner Weise schon HPV-vorbelasteten Frauen etwa vier bis fünf Jahre, bis die Krankheitslast aufgrund seit der Impfung unterdrückter Neuinfektionen (jedenfalls *persistierender* Neuinfektionen) zurückgeht. Bricht man eine Impfstudie mit erwachsenen Frauen nach vier Jahren ab, wird man kaum Effekte sehen können, die für die betroffenen Frauen von klinischer Relevanz sind. Dies allein schon deshalb, weil es bei immunkompetenten Frauen einige Jahre dauert, bis sich aus einer inzidenten Hochrisiko-HPV-Infektion eine kritische, ggf. Überwachungs- oder Behandlungsbedarf auslösende Läsion (CIN 2+) entwickelt.

Im Rahmen der Impfberatung und -entscheidung ist zu berücksichtigen, dass Safer Sex (Kondome vaginal/anal) das HPV-Infektions-Risiko nur graduell und nicht wegweisend

reduziert (Risikoreduktion ca. 50 bis 70 % pro Akt), unter anderem wegen des möglichen Kontaktes der vom Kondom ungeschützten Penisbasis mit genitalen Schleimhäuten, und weil HPV auch durch Schmierinfektionen übertragen werden kann. Für HPV-Übertragungen reichen Haut/Schleimhaut-zu-Schleimhaut-Kontakte aus, die Übertragung ist also nicht an Sperma oder andere Körpersäfte gebunden (auch wenn Sperma das Infektionsrisiko weiter erhöhen könnte, da Sperma infizierter Männer in den meisten Fällen auch HPV in hoher Konzentration enthält).

Daher ist die HPV-Impfung auch für diejenigen Sexarbeiterinnen relevant, die konsequent kondomgeschützt arbeiten, also z.B. für FSW, die sich in Deutschland gesetzestreu an das Prostituiertenschutzgesetz halten.

Es gibt allerdings Hinweise, dass die regelmäßige (ausnahmslose) Anwendung von Kondomen vor cervikalen Dysplasien besser schützt als vor prävalenten HPV-Infektionen.

Gleichwohl muss nach derzeitiger Kenntnislage davon ausgegangen werden, dass junge Berufsanfängerinnen in besonderem Maße von der HPV-Impfung profitieren würden (der ideale Impfzeitpunkt für bisher ungeimpfte Frauen, die Sexarbeit planen, liegt daher in der Planungsphase, d.h. vor Aufnahme der Sexarbeit), daneben alle jungen Sexarbeiterinnen oder Frauen, die mit Sexarbeit beginnen oder beginnen wollen; außerdem Sexarbeiterinnen, die ungeschützten Oralsex (Fellatio, aber vor allem auch Cunnilingus bei Kolleginnen) praktizieren bzw. praktizieren wollen, Raucherinnen sind oder bereits genitale Dysplasien aufweisen, die ggf. früher oder später behandlungsbedürftig werden könnten, da die Immunisierung das Rezidivrisiko nach Dysplasie-Entfernung senkt. Auf eine vorhandene Dysplasie hat die Impfung aber nach derzeitiger Kenntnislage keinen Einfluss; sie stellt auf keinen Fall eine Therapiemaßnahme dar (es handelt sich nicht um eine *therapeutische* Impfung).

Wie in dieser Arbeit im Rahmen einer kleinen Metaanalyse gezeigt wird, haben Sexarbeiterinnen ein etwa 3- bis 4-faches Risiko für niedriggradige Dysplasien am Gebärmutterhals und ein 4- bis 5-faches Risiko für höhergradige Dysplasien, jeweils im Vergleich mit etwa gleichaltrigen Frauen der Allgemeinbevölkerung. Ob sich dieser Trend fortsetzt und das Risiko von Gebärmutterhalskrebs in noch größerem Umfang gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht ist, kann wegen der langen Latenzzeiten zwischen HPV-Infektion und Krebs (mindestens 7 Jahre, meist 2 bis 3 Jahrzehnte) nicht sicher beurteilt werden; einige Publikationen wären aber mit einer solchen Hypothese *vereinbar*.

Angesichts eines so stark erhöhten Risikos kann selbst ein infolge „verspäteter“ Impfung nur noch verringerter (prozentualer) Schutzeffekt immer noch dazu führen, dass der *absolute* Nutzen der Impfung (im Sinne der *absoluten* Verringerung der Eintrittswahrscheinlichkeit von Krebs oder Behandlungsnotwendigkeit von Krebsvorstadien wie z.B. Konisationen) bei einer Sexarbeiterin höher ausfällt als der *absolute* Nutzen bei rechtzeitiger Impfung von Mädchen der Allgemeinbevölkerung (vgl. Abbildung 2).

Auch wenn allgemein nicht empfohlen wird, vor der HPV-Impfung einen typisierenden HPV-Test vorzunehmen (vgl. RKI), ist dies bei Impfung von aktiven FSW vor dem Hintergrund der Daten des Cochrane-Reviews [678] zu erwägen. FSW ohne aktuellen HPV-16/18-Nachweis am Gebärmutterhals haben dann einen hohen Impfnutzen zu erwarten, und es gibt dann keine Argumente, die gegen eine (möglichst kurzfristige) Impfung sprechen – „kurzfristig“ deshalb, damit es in der Zwischenzeit nicht noch zu einer solchen Infektion kommt.

Wird dagegen HPV 16 und/oder HPV 18 nachgewiesen (wobei HPV 16 höher zu gewichten ist als HPV 18), kann es sinnvoll sein, unter weiterem HPV-Monitoring die Impfung zurückzustellen, bis die cervikale Infektion abgeheilt ist, sofern nicht andere Gründe (z.B. hohe orale HPV-Risiken) für eine sofortige Impfung sprechen. Ist die betreffende cervikale Infektion dagegen nach spätestens eineinhalb bis zwei Jahren noch nicht abgeheilt, so ist es sehr wahrscheinlich, dass es sich um eine persistierende Infektion handelt, die nicht mehr spontan ausheilt, und es ist dann zu erwägen, die Impfung doch durchzuführen, um die „Resteffekte“ der Impfung (z.B. Schutz vor anderen HPV-Typen sowie anderen, bisher nicht von impfpräventiblen HPV-Typen befallenen Lokalisationen, z.B. oral) zu nutzen, wobei es allerdings dann auch klar ist, dass der Gesamtnutzen der Impfung in einem solchen Fall deutlich niedriger ausfällt als bei einer Frau, die zum Impfzeitpunkt kein HPV 16/18 am Gebärmutterhals aufweist.

In Bezug auf Oralsex konnte inzwischen gezeigt werden, dass die HPV-Immunisierung hoch effizient gegenüber HPV-16-/18-Infektionen im Mund-Rachen-Raum schützt, und zwar auch dann, wenn die Impfung nach Aufnahme sexueller Aktivität erfolgte – in der konkreten Studie (Costa Rica Vaccine Trial) waren die Frauen zum Impfzeitpunkt bereits 18 bis 25 Jahre alt. Auch für Gardasil ist die orale Wirksamkeit inzwischen nachgewiesen, insbesondere gegenüber den kritischen persistierenden Infektionen (ACTG A5298 Trial).

Persistierende HPV-16-/18-Infektionen im Rachenraum stellen einen Risikofaktor für einen Krebs in dieser Region (vor allem Mandeln, Zungengrund) viele Jahre/einige Jahrzehnte

nach der Primärinfektion dar. Selbst Nichtraucher können davon betroffen werden. HPV ist ein eigenständiger Risikofaktor, und ein solcher Krebs kann daher auch Nichtraucher und Nichttrinker treffen. Auch die Mundhöhle selbst kann betroffen sein, allerdings ist der relative Anteil der durch HPV tatsächlich verursachten (und nicht nur superinfizierten) Karzinome der Mundschleimhaut geringer als im Mundrachen-Raum.

Und die hervorragende Wirksamkeit des quadrivalenten Impfstoffs gegen die normalerweise zwar ungefährlichen, aber für FSW (und Freier) sehr unangenehmen Genitalwarzen (jedenfalls bei rechtzeitiger Impfung) konnte inzwischen zum Beispiel in Australien eindrucksvoll bewiesen werden. Dieser Impfstoff wurde inzwischen durch den nonavalenten Impfstoff Gardasil 9 ersetzt.

Knappe finanzielle Ressourcen von Frauen, die Sexarbeit planen oder gerade erst damit begonnen haben, müssen einer Immunisierung nicht im Wege stehen. Wie inzwischen gezeigt wurde, lässt sich bei jungen Frauen zumindest beim bivalenten Impfstoff auch mit nur einer einzigen Impfdosis ein Schutzeffekt erreichen, der – jedenfalls für einen Zeitraum von zunächst mindestens 4 Jahren – bereits einen sehr guten Schutz bieten dürfte. Nichtsdestotrotz ist mindestens eine zweite Impfdosis dringend empfehlenswert, weil diese zu einem deutlich höheren Antikörpertiter führt, was zumindest theoretisch eine höhere oder länger andauernde Vakzineeffizienz impliziert. Außerdem gibt es einen kleinen Anteil Low-Responder, die nach einer einzigen Impfdosis langfristig (d.h. nach dem initialen Titerabfall wenige Wochen nach der Impfdosis) nur einen niedrigen Titer behalten, der nur knapp über dem Antikörpertiter liegt, der nach natürlichen Infektionen häufig (aber nicht immer) auftritt und bekanntermaßen keinen vollständigen Schutz vor Reinfektionen bietet. Die dritte Impfdosis kann dann ggf. später, nach finanzieller Konsolidierung, nachgeholt werden.

Diese „Erleichterungen“ gelten aber nur für sehr junge Frauen. Offiziell werden drei Impfdosen für erforderlich gehalten, wenn die Impflinge 15 Jahre und älter sind, oder wenn zwischen der ersten und zweiten Impfdosis ein Zeitabstand von mindestens fünf Monaten nicht eingehalten wurde.

Erwachsene Frauen ab etwa 24 Jahren benötigen auf jeden Fall alle drei Impfdosen, um den vollen Nutzen der Impfung auszuschöpfen. Wie der Cochrane-Review aus 2018 zeigte, wird bei ihnen der Impfnutzen (z.B. in Bezug auf CIN 2+) stark reduziert, wenn der Impfzyklus unvollständig blieb. Die Aussage, dass auch „ältere“ Frauen (ab Mitte 20) fast ebenso gut von der Impfung profitieren wie Mädchen oder sehr junge Frauen, *sofern sie zum Impfzeitpunkt nicht gerade cervical/genital mit HPV 16 und/oder 18 infiziert sind*, gilt

nur unter dem Vorbehalt, dass Frauen dieser Altersgruppe (ab Mitte 20) tatsächlich alle drei Impfdosen in Anspruch genommen haben.

Die Beschränkung auf 1 oder 2 Impfdosen ist daher nur als Notlösung bei extremem Geldmangel und zeitlich eng befristeter Sexarbeit zu bewerten für sehr junge Frauen (unter Mitte 20), und in diesen Fällen sollte dann wegen der höheren Antikörpertiter besser der bivalente Impfstoff (Cervarix) bevorzugt werden, auch wenn dieser keinen Schutz vor Genitalwarzen bietet, weil die Wirksamkeit von ein bis zwei Impfdosen für diesen Impfstoff bisher besser nachgewiesen ist als für Gardasil. Dies soll nicht heißen, dass ein oder zwei Dosen Gardasil in dieser Altersgruppe nicht ebenso gut wirksam sein könnten wie ein bzw. zwei Dosen Cervarix – es ist aber noch nicht so gut erforscht.

Ob nach vielen Jahren eine einzelne Booster-Impfung erforderlich ist, um den vollen Schutzeffekt der Immunisierung auch nach einem vollständigen Impfzyklus aus drei Impfdosen zu erhalten (auch und gerade in Hinblick auf die HPV-Risiken im Mund-Rachen-Raum, die mit zunehmendem Alter eher ansteigen und im 6. bis 7. Dezennium ihr Maximum erreichen), ist noch ungeklärt [324]. Antikörperuntersuchungen zur Titerkontrolle (analog der Hepatitis-B-Immunisierung) werden zur Zeit nicht empfohlen, zumal nicht bekannt ist, wie hoch der Titer mindestens liegen muss, damit der maximal mögliche Schutzeffekt noch gewährleistet ist [442].

Krankenkassen sind zurzeit nur verpflichtet, die Impfkosten für 9- bis 17-jährige Mädchen (entsprechend der STIKO-Empfehlung) zu übernehmen; seit Mitte 2018 empfiehlt die STIKO auch die HPV-Impfung für Jungen zwischen 9 und 14 Jahren (mit Nachholimpfung bis 17 Jahre), und es ist davon auszugehen, dass die Krankenkassen auch die Kosten für die Impfung von Jungen übernehmen. Die Kostenübernahme bei Erwachsenen (ab 18 Jahre) ist dagegen eine freiwillige Kulanzentscheidung.

Die vorliegende Arbeit kann dazu dienen, Sexarbeiterinnen, die sich impfen lassen wollen, argumentativ bei ihrem Antrag an die Krankenkasse zu unterstützen (z.B. indem sie auf diese Abhandlung/Internetlink verweisen), vorausgesetzt, die Sexarbeiterinnen sind bereit, sich als solche bei ihrer Krankenkasse zu erkennen zu geben.

Die HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen dient nicht nur ihrem eigenen Schutz, sondern auch dem Schutz der Kunden und deren weiteren, auch privaten Partnerinnen. Penile HPV-Infektionen sind für Freier selbst meist ohne Krankheitswert und heilen nach einigen Monaten fast immer spontan und folgenlos aus (Ausnahme: Genitalwarzen, ganz besonders unangenehm am Harnröhrenausgang).

Am Penis HPV-infizierte Männer fungieren aber als HPV-Überträger im Rahmen von Infektionsketten. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass Ehefrauen von Freiern ein *signifikant* erhöhtes Risiko für höhergradige CIN oder Gebärmutterhalskrebs haben im Vergleich zu Frauen, deren Ehemänner keinen Kontakt zum Paysex hatten.

HPV-geimpfte Sexarbeiterinnen können sich kaum mehr neu mit impfpräventiblen HPV-Typen *persistierend* infizieren. Sind sie zum Zeitpunkt der Impfung bereits infiziert, kann die Impfung diese Infektion zwar nicht mehr rückgängig machen, aber die durch die Impfung ausgelöste Bildung großer Mengen neutralisierender Antikörper – die sich auch in den Genitalflüssigkeiten finden – dürfte dazu beitragen, dass ihre Infektiosität (für Sexpartner) wegweisend reduziert wird oder ganz verschwindet. Ähnliches dürfte für Kontaminationen oder sogar kurzlebige Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen gelten, die offenbar trotz Impfung nicht immer sicher vermieden werden können [vgl. 624].

Die HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen dürfte daher einen erheblichen Einfluss auf die Herdenimmunität haben, und dient damit neben der Risikoreduktion für die Sexarbeiterinnen selbst auch dem Schutz der Kunden (vor allem vor HPV-16-Infektionen im Rachenbereich bei ungeschütztem Cunnilingus) und unbeteiligter Dritter (wie z.B. privater Partnerinnen der Freier, u.a. vor CIN).

Aufgrund der komplexen sexuellen Netzwerke, in die Sexarbeiterinnen und Kunden eingebunden sind, und des eingeschränkten Schutzeffektes von Kondomen in Bezug auf HPV (!), sind auch die Effekte für Kunden und Dritte bei der Kalkulation der Wirtschaftlichkeit der Impfung von Sexarbeiterinnen zu berücksichtigen. Daher ist nicht nur zu bewerten, welche Krankheitslast (z.B. Konisationen) bei den Sexarbeiterinnen selbst verhindert wird, sondern dass geimpfte Sexarbeiterinnen nicht mehr (oder nur noch in sehr reduziertem Umfang) als Urheberinnen von Infektionsketten infrage kommen, was Krankheitslast bei Dritten (insbesondere Frauen, z.B. private Partnerinnen von Freiern, aber auch Kolleginnen) verhindert oder senkt.

**Unter Aspekten von Herdenimmunität und Public Health sollte daher ein kostenloses HPV-Impfangebot für Sexarbeiterinnen dringend in Erwägung gezogen werden, sowohl zur Risikoreduktion für die Sexarbeiterinnen selbst, wie zur Verhinderung von Infektionsketten.**

Es ist in diesem Kontext zu betonen, dass ein kostenloses HPV-Impfangebot, keinesfalls aber eine Impfpflicht vorgeschlagen wird. Eine Impfpflicht ist aus grundsätzlichen Erwägungen strikt abzulehnen. Wie aber Umfragen bei Sexarbeiterinnen in Ungarn (Pecs),



den Niederlanden, Peru (Lima) und – etwas abgestuft – auch in China ergaben, dürfte ein kostenloses HPV-Impfangebot von der Zielgruppe sehr gut angenommen werden. Wo tatsächlich kostenlose Impfungen angeboten wurden, wie in Kambodscha und Peru, war die Teilnahmequote überwältigend hoch, in Kambodscha lag sie bei 100 % für die erste Impfdosis.

## Inhaltsverzeichnis

Gesamtfazit ... 1

Inhaltsverzeichnis ... 10

Zusammenfassung ... 14

A. STIKO-Empfehlung zur HPV-Impfung ... 32

B. Welchen speziellen HPV-bezogenen Risiken unterliegen Sexarbeiterinnen, und könnte ihnen eine HPV-Impfung diesbezüglich nutzen? ... 41

B.I Genitale HR-HPV-Infektion und Risiko cervikaler Dysplasien / Cervixkarzinom bei Sexarbeiterinnen ... 41

Begrenzter Schutzeffekt von Kondomen ... 41

Genitale HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen ... 53

Genitale und anale HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen: Die Amsterdamer FSW-

Studie (MARRA et al. 2018) ..... 66

Cervikale Dysplasien bei Sexarbeiterinnen ... 84

Häufigkeit cervikaler zytologischer Anomalien bei FSW in

Abhängigkeit vom Alter („Antwerpen-Studie“) ... 92

Kleine Metaanalyse zum relativen Risiko von cervikalen Dysplasien

bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ... 95

Extragenitale HR-HPV-Risiken (außer Mund-Rachen-Raum) ... 114

HPV und HIV-Infektionsrisiko ... 122

Welche Schlüsse lassen sich aus bisher verfügbaren Daten in Bezug auf die mögliche Empfehlung einer HPV-Immunisierung ziehen? ... 124

a) Junge Sexarbeiterinnen / Berufsanfängerinnen ... 124

Rolle der HPV-16/18-Naivität ... 128

Schutzeffekt der natürlich erworbenen Immunität (Seropositiv) ... 140

Der Costa Rica Vaccine Trial als ein Modell für die potenziellen Effekte der HPV-Impfung von FSW .... 145

Immunisierung nach Aufnahme sexueller Aktivität –  
Wirksamkeit ... 157

b) Erfahrene / etablierte Sexarbeiterinnen ... 166

Rezidivprophylaxe ... 172

Kreuzprotektion gegenüber Nicht-Vakzine-Typen ... 175

Welcher Nutzen kann unter diesen Voraussetzungen noch von einer  
Impfung aktiver, etablierter Sexarbeiterinnen erwartet werden? ...177

7 Jahre Impferfahrung bei erwachsenen Frauen – Endauswertung  
der VIVIANE-Studie ... 181

Kalkulation des Impfnutzens für etablierte FSW auf der Basis  
der VIVIANE-Studie ... 185

Primer- und Boostereffekte von natürlichen HPV-Infektionen ... 198

Schutzeffekt vor analen HPV-Infektionen bei jungen Frauen ... 204

Schutz vor Genitalwarzen ... 209

Anzahl der Impfdosen, Impfabstände ... 214

B.II Exkurs: HPV-assoziierte Risiken für Freier und deren private Partnerinnen ... 217

Risiken für die Partnerinnen der Freier ... 222

Public-Health-Relevanz der HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen ? ... 228

B.III Oropharyngeale HR-HPV-Infektionen und oropharyngeale Karzinome ... 233

Epidemiologie HPV-assoziiierter Karzinome im Mund-Rachen-Raum ... 233

HPV als Risikofaktor für Karzinome des Mund-Rachen-Raumes ... 253

Oralverkehr als Risikofaktor für Oropharynx-Karzinome ... 259

Oralverkehr als Risikofaktor für oropharyngeale HR-HPV-Infektionen ... 266

Rolle der Zungenküsse? ... 294

Rolle antiseptischer Mundwässer ... 315

Oropharyngeale HPV-Epidemie als mittelbare Folge von „Safer Sex“ und HIV-Prävention? ...	320
Rolle des Rauchens ...	327
Natürlicher Verlauf oropharyngealer HR-HPV-Infektionen – und der Einfluss des Alters ...	337
Orales HPV bei Neugeborenen und Kindern ...	354
Rolle des Geschlechts ...	361
Regionale Unterschiede der oropharyngealen HPV-Prävalenz ...	370
HPV und Veränderungen der Mundschleimhaut? ...	375
Oropharyngeale Probengewinnung zum HPV-Nachweis ...	378
Oropharyngeale Expositions- und Infektionsrisiken für Sexarbeiterinnen ...	394
Orale HPV-Prävalenz in anderen Hochrisikogruppen ...	407
Tabellarische Zusammenstellung von Studien zur oralen/oropharyngealen HPV-16-Prävalenz bei karzinomfreien Probanden ...	413
Hohe oropharyngeale HPV-16-Prävalenz bei oral ungeschützter Sexarbeit? ...	424
Zusammenhang zwischen cervikalen und oropharyngealen HPV-Infektionen ...	430
CIN als Prädiktor für oropharyngeale HR-HPV-Infektionen? ...	434
Oralverkehr nur mit Kondom – realisierbar? ...	441
Oropharyngealer Nutzen der HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen? ...	451
Frühe indirekte und direkte Hinweise auf oropharyngeale Vakzineeffizienz gegen HPV-16/18-Infektionen ...	453
Erste Effekt der Herdenimmunität gegenüber oralen HPV-Infektionen? ...	479
Grenzen der Sekundärprävention des HRHPV-positiven Oropharynx-Karzinoms- ein weiteres Argument zugunsten von Primärprävention durch Impfung ...	489
Perspektivische sekundärpräventive und therapeutische Interventionen bei HPV-16-E6-Seropositiven ...	530
Mögliches Ablaufschema eines HPV-16-E6-Antikörper-basierten Screenings ....	539
Unsafer Oralverkehr – Sexarbeit – HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome - was ist bewiesen, was sind Vermutungen? ...	546
C. Weiterer Forschungsbedarf, Verbesserung der Evidenzbasierung ...	551
Impfstudien oder Empfehlungen zur Impfung von Sexarbeiterinnen ...	559
D. Fazit für die Impfberatung ...	561

Konzept der Primär- und Sekundärprävention in Sachen HPV für  
Sexarbeiterinnen ... 572

E. Eine schwierige Entscheidung? - Cervarix oder Gardasil 9? ... 584

F. Kostenübernahme der Immunisierung ... 599

Literatur ... 607

## **Anhang 1**

Durch Sexarbeit verlorene Lebenserwartung – HIV und HPV im Vergleich –  
und der potentielle Nutzen der HPV-Impfung ... 625

## **Anhang 2**

**Der Cochrane-Review (2018) zum Nutzen der HPV-Impfung gegen  
Gebärmutterhalskrebs und dessen Vorstufen und seine Konsequenzen für die  
Impfberatung von FSW ... 641**

## Zusammenfassung

Angesichts der aktuellen Epidemiologie von STIs in Deutschland und Mitteleuropa stellt Hoch-Risiko-HPV (Abk.: HR-HPV) für Sexarbeiterinnen, die (a) anogenital konsequent kondomgeschützt arbeiten und (b) gegen Hepatitis B geimpft sind, die relativ größte potenziell lebensgefährliche Bedrohung dar, während bakterielle STIs (darunter auch Chlamydien mit ihrem ebenfalls krebserregenden Potenzial [338, 342]) einer effizienten antibiotischen Therapie zugänglich sind – auch wenn sich in den letzten Jahren Resistenzprobleme in Bezug auf bestimmte Keime andeuten und die Behandlung dadurch langwieriger und schwieriger werden könnte.

HR-HPV-Infektionen als solche sind, vor allem in den ersten Jahren der sexuellen Aktivität, zunächst einmal ohne besonderen Belang und stellen eine normale Begleiterscheinung des Sexuallebens im Teenager- und frühen Erwachsenenalter dar. Kritisch werden sie, wenn sie persistieren, was durch Rauchen (evtl. auch Passivrauchen), ein „schwaches“ Immunsystem (z.B. allgemeine Infektanfälligkeit), aber auch langfristige Einnahme von Kontrazeptiva, gefördert werden kann, aber auch individuelle genetische Gründe haben kann (z.B. Polymorphismen in Genen der HLA I und II-Klasse). Persistierende Infektionen können sowohl genital wie auch anal oder oropharyngeal nach langen Latenzzeiten und – je nach Lokalisation – über Vorläuferläsionen (cervikale, anale, vulväre oder vaginale *höhergradige* intraepitheliale Neoplasien, also Grad 2 und höher) zu einem invasiven Karzinom führen, wobei die Progression einer persistierenden Infektion zu einem Karzinom allerdings nicht obligatorisch ist. Niedriggradige Dysplasien (z.B. CIN 1) sind weniger problematisch, da sie auch von nicht-karzinogenen HPV-Typen ausgelöst werden können, es sei denn, es handelt sich um ein frühes Durchgangsstadium auf dem Weg zu höhergradigen Dysplasien in Assoziation mit onkogenen HPV-Typen. Das Regressionspotenzial von CIN 1 ist aber hoch.

Persistierende Infektionen mit HPV erhöhen das Risiko, dass das Virusgenom zufällig in das Erbgut der infizierten Epithelzellen der Basalschicht integriert wird. Kommt es danach zu einer erhöhten Expression der Onkoproteine E6 und E7, werden wachstumsregulatorische intrazelluläre Signalwege beeinflusst, die zur malignen Entartung der Epithelzellen führen können. Außerdem werden Tumorsuppressor-Proteine inaktiviert [681, 691].

Sexarbeiterinnen sind in einem weit überdurchschnittlichen Ausmaß durch onkogene HPV-Viren und daraus resultierende benigne und auch maligne Neoplasien bedroht. Die genitale Prävalenz von Hochrisiko-HPV liegt bei ihnen in manchen Studien etwa eine Größenordnung über der Prävalenz bei gleichaltrigen Frauen ohne Sexarbeit in der Anamnese, und die Verwendung von

Kondomen reduziert das Infektionsrisiko pro Akt nur um höchstens 50 bis 70 %. Bei frequentem ungeschützten Oralverkehr ist zudem die oropharyngeale HR-HPV-Prävalenz (besonders HPV-16) um das Mehrfache erhöht, wobei die Datenlage für Sexarbeiterinnen bisher sehr schwach ist und nur ausgesagt werden kann, dass die oropharyngeale HR-HPV- bzw. HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen (a) wohl unter 10 % liegt, (b) bei regelmäßiger Verwendung von Kondomen beim Oralverkehr mit Kunden auch deutlich niedriger – d.h. im unteren einstelligen Prozentbereich; (c) niedriger ausfällt als die genitale HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen gleichen Alters, (d) aber um ein Mehrfaches höher ausfällt als die oropharyngeale HR-HPV-Prävalenz bei Frauen gleichen Alters ohne Sexarbeit und andere besondere Risiken, (e) vermutlich mit dem Alter und/oder Dauer der Sexarbeit ansteigt (im Gegensatz zur genitalen HR-HPV-Prävalenz) und (f) das bei Sexarbeiterinnen weit verbreitete Rauchen und die quasi obligatorische Kontrazeption (auch bei safe arbeitenden Sexarbeiterinnen wegen des Risikos von Kondomversagen) das Risiko persistierender genitaler, analer und oropharyngealer HR-HPV-Infektionen ebenfalls erhöhen.

Sexarbeiterinnen unterliegen auch nachweislich einem um ein Mehrfaches erhöhten Risiko für cervikale Dysplasien (und *vermutlich/plausiblerweise* dann auch daraus resultierender Karzinome). Wie eine kleine Metaanalyse zeigte, ist das Risiko für niedriggradige Dysplasien bei Sexarbeiterinnen etwa auf das 3- bis 4-Fache erhöht, für höhergradige Dysplasien auf das 4- bis 5-Fache. Es gibt einige Hinweise, dass in Fortsetzung dieses Trends das Risiko für Gebärmutterhalskrebs noch stärker erhöht sein könnte, wegen der langen Latenzzeiten zwischen Infektion und Krebs ist dies aber nicht sicher belegbar.

Cervikale Dysplasien sind ihrerseits statistisch eng mit einem hohen Risiko persistierender oropharyngealer HPV-Infektionen und wohl auch mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko (im weiteren Lebensverlauf) korreliert. Dysplasien deuten auf eine individuelle, z.B. genetisch bedingte und/oder auch durch Rauchen verstärkte Schwäche, HPV-Infektionen spontan und schnell (binnen weniger Monate) zu eliminieren – was der Standardverlauf wäre. Dies erklärt den statistischen Zusammenhang zwischen genitalen Dysplasien und erhöhtem Risiko für HPV-16-Nachweis oder persistierende Infektionen im Mund-Rachen-Raum.

Cervikale HPV-Infektionen korrelieren statistisch außerdem eng mit HPV-Infektionen in distaleren Abschnitten des weiblichen Genitaltrakts (Vulva, Vagina) und erhöhen aufgrund der engen anatomischen Bezüge auch das Risiko für einen analen HPV-Befall (selbst ohne Analverkehr in der Anamnese) auf etwa das 5- bis 10-Fache im Vergleich zu cervical HPV-negativen Frauen, verbunden mit einem erhöhten Risiko für anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) und

Analkarzinome. Aufgrund dieser anatomischen Bezüge erkranken Frauen auch häufiger an Analkarzinomen als Männer, während Darmkrebs (Colon, Rectum) Männer häufiger befällt.

Raucherinnen haben ein deutlich höheres Risiko für persistierende Infektionen mit onkogenen HPV-Viren sowohl im genitalen wie im oropharyngealen Raum, und ein höheres Dysplasie- und Krebsrisiko, da Rauchen durch verschiedene Mechanismen die Abwehrlage gegen HPV schwächt. Viele Sexarbeiterinnen sind starke Raucherinnen. Da vor allem persistierende HPV-Infektionen die Grundlage für die Karzinogenese legen, sind rauchende Sexarbeiterinnen nach einer Infektion mit onkogenen HPV-Typen in überdurchschnittlichem Ausmaß dem Risiko einer sich daraus entwickelnden Krebserkrankung ausgesetzt. Die Rolle des Passivrauchens, dem ebenfalls viele Sexarbeiterinnen ausgesetzt sind, ist aufgrund divergierender Studienergebnisse bisher nicht abschließend geklärt. Die Effekte sind offenbar lokalisationsabhängig, wobei Passivrauchen das Risiko für invasive cervikale Plattenepithelkarzinome, nicht aber für cervikale Adenokarzinome und Vulvakarzinome erhöhen soll.

Rauchen ist allerdings kein obligatorischer Faktor für die Entstehung eines HPV-bedingten Karzinoms, sondern erhöht lediglich das Risiko. Auch Nichtraucher können an HPV-assoziierten Karzinomen erkranken.

Nachdem das Robert-Koch-Institut auf der Basis zunehmend vollständigerer Krebsregisterdaten die jährliche Inzidenz oropharyngealer Karzinome in Deutschland nach oben korrigiert hat ([270] im Vergleich mit [72]), muss davon ausgegangen werden, dass die Krankheitslast durch HPV-bedingte Karzinome im Mund-Rachen-Raum für beide Geschlechter zusammen bei kumulativer Berücksichtigung aller Aspekte (Inzidenz, Mortalität, Einfluss von Operationen/Behandlungen auf die Lebensqualität, Kosten für das Gesundheitswesen) fast auf dem Niveau des Cervixkarzinoms liegt, und dass das HPV-bedingte Mund-Rachen-Karzinom – als eigene Tumorentität neben nicht-HPV-assoziierten Karzinomen im Mund-Rachen-Raum – ebenso viel Beachtung verdient wie das Cervixkarzinom. Die Anzahl der Neudiagnosen an HPV-bedingten Oropharynx- und Mundhöhlen-Karzinomen ist in Deutschland aber bisher nur auf 1500 bis 2500 zu schätzen und liegt damit bei einem Drittel bis der Hälfte der Anzahl der neu diagnostizierten Cervixkarzinome. Das RKI ging im Jahr 2018 von 745 – 1380 Fällen HPV-bedingter Oropharynx-Karzinome allein bei Männern aus [681]. Mundhöhlenkarzinome gingen in diese Kalkulation nicht mit ein; ein großer Unsicherheitsfaktor ist der Anteil der Karzinome der Mundhöhle, die nicht nur durch HPV 16/18 superinfiziert, sondern durch HPV auch *tatsächlich* verursacht sind.



Für die USA erwartet man in absehbarer Zeit mehr HPV-bedingte Mund-Rachen-Karzinome als Cervixkarzinome [320]. Zurzeit liegt dort noch die Gesamtzahl der Oropharynx-Karzinome (*sensu stricto*), HPV-positiv und HPV-negativ, auf dem Niveau des Cervixkarzinoms [324].

Die STIKO-Empfehlungen sahen in Deutschland zunächst eine HPV-Regelimpfung bei 12- bis 17-jährigen Mädchen vor, wobei der Impfzyklus vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein soll. Inzwischen wurde die empfohlene Altersspanne auf 9 bis 14 Jahre nach unten korrigiert, wobei dann zwei Impfdosen ausreichen, dank höherer Immunogenität in dieser Altersgruppe [452, 454]. Im Sommer 2018 wurde die Impfempfehlung auf Jungen erweitert (9 bis 14 Jahre; Nachholimpfung bis 17 Jahre; bis 14 Jahre reichen zwei Impfdosen, sofern zwischen den beiden Impfdosen ein Zeitabstand von mindestens 5 Monaten eingehalten wird).

Gleichwohl weist die STIKO darauf hin, dass auch Frauen und Männer, die älter als 17 Jahre alt sind und keine Impfung gegen HPV erhalten haben, ebenfalls von einer Impfung profitieren „können“ [RKI, FAQ zur HPV-Impfung, Stand 8.6.2018]. Die S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien sieht die HPV-Impfung bei sexuell erfahrenen Frauen als eine Angelegenheit der „Einzelfallentscheidung“ (Status: Konsens), wobei eine „mehrheitliche Zustimmung“ zu der Aussage erfolgte, dass sich „mit Aufnahme sexueller Aktivität“ „der erwartete Nutzen der Impfung verringern“ könnte [442]. Das RKI weist weiterhin darauf hin, dass persistierende Infektionen „eher Einzelinfektionen“ sind, „sodass eine Impfung ggf. Schutz vor den anderen im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen bieten kann“ (RKI, FAQ, 8.6.2018).

Diesem Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit im Rahmen einer Literaturrecherche in Hinblick auf die Frage der Impfprävention von aktiven Sexarbeiterinnen sowie von Frauen, die Sexarbeit planen, nachgegangen. Wegen der Aktualität wurden dabei auch die Kongress- und Posterabstracts von vier internationalen HPV-Kongressen (2009 bis 2012) berücksichtigt, da die Abstracts eventuellen daraus resultierenden Publikationen in peer-reviewten Fachzeitschriften erfahrungsgemäß einige Zeit vorausgehen. Die vorliegende Arbeit basiert damit im Wesentlichen auf dem Kenntnisstand Ende 2012 mit einigen Aktualisierungen im Jahr 2013 und Anfang 2014 sowie unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie vom Dezember 2013 [442], die ihrerseits aber wiederum nur den Literaturstand bis Frühjahr 2012 verarbeitet hat. Auch die Endauswertung der VIVIANE-Studie, die im Sommer 2016 publiziert wurde, wurde noch nachträglich eingearbeitet [539]. Der sehr wichtige Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 (ARBYN et al.) [678] wurde in einem separaten Anhang berücksichtigt (ANHANG 2).

Studien zum *protektiven* Nutzen der HPV-Impfung konkret bei Sexarbeiterinnen liegen noch nicht vor (Stand Juli 2016). Es gibt lediglich einen Kongressabstract, in dem von einer überdurchschnittlichen Immunogenität der HPV-Impfung bei Sexarbeiterinnen aus Peru berichtet wird: in Bezug auf den jeweiligen impfpräventiblen HPV-Typ bereits seropositive (also gewissermaßen „geprimte“) Sexarbeiterinnen entwickelten nach Komplettierung des Impfzyklus signifikant höhere Antikörpertiter als seronegative Kolleginnen [144]. Daten zur Vakzineeffizienz in Bezug auf einen konkreten protektiven Nutzen stehen für Sexarbeiterinnen aber noch nicht zur Verfügung. In Mexiko ist eine Studie angelaufen, in der unter anderem 2500 Sexarbeiterinnen einmal oder zweimal (im Abstand von 6 – 12 Monaten) gegen HPV geimpft werden sollen [701]. Die geplante Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wird aber nicht ausreichen, um Effekte der Impfung gegen höhergradige Dysplasien (wie CIN2+) nachweisen zu können, auch wenn entsprechende Untersuchungen Gegenstand der Studie sind. Im Rahmen dieser Studie werden auch Aussagen zur cervicalen, analen und oropharyngealen HPV-Prävalenz 12 Monate nach der ersten Impfdosis erwartet [701].

In Ungarn wurden Sexarbeiterinnen (weitgehend vom Straßenstrich) befragt, ob sie sich gegen HPV impfen lassen würden, was alle (!) Teilnehmerinnen bejahten unter der Voraussetzung, dass die Impfung kostenlos oder wesentlich preisgünstiger als aktuell verfügbar (ca. 320 Euro für drei Impfdosen in Ungarn) angeboten würde [374]. Und in Lima (Peru) wünschten 97,5 % der befragten 18 bis 26 Jahre alten Sexarbeiterinnen die (im Rahmen der betreffenden Studie für sie offenbar kostenlose) Impfung, nachdem sie über Cervixkarzinome und die Schutzwirkung der Impfung informiert worden waren [446]. In Kambodscha wurde die kostenlose Impfung von Sexarbeiterinnen zu 100 % angenommen (1. Impfdosis) [485]. In den Niederlanden erwiesen sich Sexarbeiterinnen im Rahmen einer Befragung an einer kostenlosen Impfung ebenfalls sehr interessiert; mit steigender Eigenbeteiligung an den Impfkosten (über die Stufen 50 Euro, 100 Euro, 200 Euro, 350 Euro) nahm das Interesse ab, besonders bei Gesamtkosten über 100 Euro [620].

Nach der derzeitigen Datenlage wurden folgende Schlüsse gezogen:

Es ist davon auszugehen, dass fast alle Sexarbeiterinnen in irgendeiner Weise von einer HPV-Impfung profitieren würden, **wobei das Ausmaß des präventiven Nutzens aber individuell sehr unterschiedlich ausfallen wird**. Den größten Profit hätten HPV-16/18-naive bzw. HPV-16/18/6/11-naive Sexarbeiterinnen zu erwarten; hier ist von einem Schutzeffekt auf dem Niveau der Regelimpfung auszugehen. Dies wäre denkbar bei jungen Berufsanfängerinnen mit geringer

sexueller Anamnese und Partnerzahl (einschließlich privater Partner) in der Vergangenheit. Eine erste Impfdosis noch vor Aufnahme der Sexarbeit wäre hier der Idealzustand.

Sexarbeiterinnen, die genital nicht mehr HPV-16/18 naiv sind, die alte Infektion aber überwunden haben (d.h. ohne aktuellen HPV-DNA-Nachweis im Abstrich), wären aber ebenfalls vor einer Reinfektion (oder ggf. Reaktivierung) bzw. daraus resultierender Dysplasien/Neoplasien desselben HPV-Typs in hohem Umfang geschützt, wie eine diesbezügliche Analyse der Datensätze aus drei Impfstudien zeigte (OLSSON et al. 2009 [443]). Dies gilt beim tetravalenten Impfstoff auch für den Schutz vor Genitalwarzen [443]. Auch die Endauswertung der VIVIANE-Studie (Impfung erwachsener Frauen mit einem Durchschnittsalter von 37,0 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Impfung) nach sieben Jahren zeigte, dass eine überwundene Infektion (seropositiv, aber DNS-negativ) zum Impfzeitpunkt den Impferfolg in Bezug auf durch *diesen* HPV-Typ verursachte (neue) persistierende Infektionen oder CIN nur geringfügig beeinträchtigt (Effizienz 82 % statt 91 %) [539]. Auch der Cochrane-Review aus 2018 [678; ANHANG 2] bestätigte, dass Seropositivität für sich allein genommen den Impfnutzen nur in geringem Umfang vermindert; viel entscheidender für einen hohen Nutzen der Impfung ist der fehlende HPV-16/18-Nachweis an der Cervix zum Impfzeitpunkt (Details s. ANHANG 2).

Allerdings dauert es bei HPV-erfahrenen Frauen einige Jahre, bis klinisch relevante Impfeffekte wie die Verminderung des Risikos von CIN2/3, Kolposkopien oder Eingriffen am Gebärmutterhals messbar werden. Das hängt damit zusammen, dass das Schicksal zum Impfzeitpunkt bereits vorhandener (persistierender) Infektionen durch die Impfung nicht mehr positiv beeinflusst werden kann, sondern lediglich neue Infektionen bzw. Reinfektionen vermieden werden können, und es dauert einige Jahre, bis eine neue Infektion bzw. Reinfektion zu klinisch relevanten Läsionen führt. Werden Impfstudien mit erwachsenen Frauen mit gemischter HPV-Vorerfahrung daher zu früh abgebrochen, sind keine oder nur schwache Effekte der Impfung zu erwarten.

Seropositivität ohne HPV-Nachweis steht dem Impferfolg offenbar nicht in größerem Umfang entgegen (s.o.). Auch der gewählte Zielparameter (prävalente Infektion, persistierende Infektion, niedriggradige Dysplasie, höhergradige Dysplasie, Vermeidung von Behandlungen am Gebärmutterhals) spielt eine Rolle bei der Quantifizierung des Nutzens „verspäteter“ Impfungen, vor allem aber die Beobachtungszeit der Studien.

Nach anfänglichen Annahmen und Erkenntnissen verändert eine HPV-Immunisierung weder in positiver noch negativer Hinsicht den Verlauf einer zum Impfzeitpunkt bereits vorhandenen HPV-16- und/oder HPV-18-Infektion. Sexarbeiterinnen, die zum Impfzeitpunkt HPV-16 oder HPV-18 im

Cervixabstrich aufweisen, werden daher am wenigsten von einer HPV-Impfung profitieren. Allerdings werden auch sie noch vor einer persistierenden Infektion mit dem/den jeweils anderen impfpräventiblen HPV-Typ(en) sowie – ggf. via Kreuzprotektion – im moderaten Umfang gegenüber anderen onkogenen, nicht unmittelbar vom Impfstoff angesprochenen HPV-Typen geschützt, wobei das breite Spektrum von krebserregenden HPV-Typen zu beachten ist, vor dem Gardasil 9 Schutz bietet. Die S3-Leitlinie weist darauf hin, dass weniger als 1 von 10.000 Frauen gleichzeitig mit allen vier durch das konventionelle Gardasil (4) impfpräventiblen HPV-Typen infiziert sein dürfte, was unterstreicht, dass letztendlich doch *jede* geimpfte Frauen von der Impfung profitieren wird, wenn auch in individuell sehr unterschiedlichem Ausmaß. Beim Gardasil 9 werden die Effekte noch ausgeprägter sein, denn es ist extrem unwahrscheinlich, mit allen 7 krebserregenden HPV-Typen, die von diesem Impfstoff angesprochen werden, gleichzeitig infiziert zu sein.

Im Falle einer Dysplasie verringert sich außerdem das Rezidivrisiko nach Entfernung/Behandlung der Dysplasie bei bereits HPV-Geimpften in erheblichem Umfang (um 67 bis 88 %) [vgl. 349, 442], wobei die Datenlage aber bisher nicht einheitlich ist und möglicherweise auch der Zeitpunkt der Impfung in Bezug auf die Dysplasieentfernung eine Rolle spielen könnte. Da der Costa Rica Vaccine Trial in diesem Zusammenhang allerdings keine Vorteile der Impfung fand, besteht in dieser Frage weiterer Forschungsbedarf. Die Mehrzahl der Studien spricht aber zugunsten von deutlichen Schutzeffekten gegenüber Rezidiven nach Therapie von CIN 2+.

Selbst wenn noch keine Immunisierung vorliegt, kann im Rahmen der chirurgischen Behandlung der Dysplasie eine HPV-Impfung zur Senkung des Rezidivrisikos in Betracht gezogen werden [442]. Dass eine Dysplasie *allein* mittels Impfung (ohne weitere Maßnahmen) behandelt werden könne, ist dagegen nicht belegt [442].

Allgemein gilt, dass Personen mit behandlungsbedürftigen Dysplasien insgesamt gesehen Defizite aufweisen, HPV-Infektionen zu überwinden (auch mit anderen HPV-Typen und an anderen Schleimhautlokalisationen), sie sind gewissermaßen „HPV-Risikopersonen“, was eine eigenständige Impfindikation darstellen kann, völlig unabhängig von dem konkreten Nutzen (oder fehlenden Nutzen) in Bezug auf die konkrete behandlungsbedürftige Dysplasie.

Inzwischen gab es aber durchaus dezente Hinweise, dass auch bereits HPV-infizierte Frauen noch von der Immunisierung profitieren können; die Impfung scheint die HPV-Clearance zu fördern [210, 211]. Nach dem Cochrane-Review 2018 (s. ANHANG 2) sind Effekte auf klinisch relevante Parameter (wie CIN 2+) aber nicht zu erwarten.

Ein typisierender HPV-Test mit Cervix-Abstrichmaterial hat daher einen hohen prädiktiven Wert bezüglich des Nutzens einer HPV-Impfung bei Sexarbeiterinnen, und kann dazu beitragen, die Entscheidung für oder gegen eine *sofortige* Impfung zu individualisieren. Wenn sich weder HPV-16 noch HPV-18 aktuell nachweisen lässt, ist von einem relativ hohen Nutzen der Impfung auszugehen, auch wenn der Test keine Aussage über HPV-16/18-Naivität zulässt (hierfür wären Antikörpertests erforderlich), oder es könnte auch eine inapparente, latente Infektion vorliegen. Die Cochrane-Daten [678, vgl. ANHANG 2] zeigen jedoch, dass der Impfnutzen auch bei erwachsenen Frauen in einem solchen Fall der Impfung von Mädchen oder sehr jungen Frauen kaum nachsteht, jedenfalls sofern alle drei Impfdosen in Anspruch genommen werden. Nach einem in Bezug auf HPV 16 und 18 negativen cervikalen HPV-Test sollte bei sexuell aktiven Personen wie FSW die erste Impfdosis dann möglichst umgehend erfolgen, damit es nicht in der Zwischenzeit doch noch zu einer cervikalen Infektion kommt.

Hinsichtlich der Terminierung der zweiten Impfdosis ist zu beachten, welcher Impfstoff genommen wird und ob diese nach einem Monat oder zwei Monaten zu erfolgen hat. Bei Impfung mit nur zwei Impfdosen ist dagegen ein Abstand von mindestens fünf Monaten zwischen der ersten und zweiten Impfdosis einzuhalten.

Andererseits bedeutet auch ein Nachweis von HPV-16 oder -18 an der Cervix nach derzeitiger Kenntnislage nicht mehr zwangsläufig, dass eine Impfung jetzt *völlig zwecklos* wäre, auch wenn der (genitale) Nutzen der Impfung dann auf jeden Fall erheblich geringer ausfällt. Zu denken ist z.B. an orale Schutzeffekte der Impfung (die unabhängig vom genitalen HPV-Befall sind) oder der Schutzeffekt gegenüber anderen vom Impfstoff angesprochenen HPV-Typen, vor allem bei Verwendung von Garasil 9. Aus diesem Grund empfiehlt auch die aktuelle S3-Leitlinie, von einem HPV-Test als Hilfe zur Impfentscheidung abzusehen [442], da sich daraus ohnehin keine unmittelbaren Konsequenzen ergäben.

Vor dem Hintergrund des aktuellen Cochrane-Reviews [678; s. ANHANG 2] ist dies allerdings differenzierter zu sehen. Wie der Review zeigt, lässt eine zum Impfzeitpunkt prävalente HPV-16/18-Infektion den Impfnutzen in Bezug auf durch diese HPV-Typen ausgelöste CIN2+ gegen Null laufen, während Seropositivität bei fehlendem cervikalen HPV-16-/18-Nachweis den Impfnutzen nur marginal beeinträchtigt. Dies spricht dafür, dass der Impfnutzen wieder erheblich ansteigt, wenn man die Impfung solange zurückstellt, bis die cervikale Infektion ausgeheilt ist. Bei Personen, die ein relativ hohes Risiko haben, *aktuell* cervical mit HPV 16 und/oder 18 infiziert zu sein, dürfte ein cervicaler HPV-Test daher durchaus Sinn machen. Fällt der Test negativ aus, wird sofort oder so schnell wie möglich geimpft. Fällt der Test positiv aus, ist zu prüfen, ob es

andere Gründe gibt, die für eine sofortige Impfung sprechen (z.B. hohe orale Expositionsrisiken). Ist dies nicht der Fall, spricht der Umstand, dass HPV 16 und 18 die riskantesten HPV-Typen sind, in Abwägung mit den Risiken durch die anderen HPV-Typen zunächst dafür, die Impfung zurückzustellen, bis die cervikale Infektion abgeheilt ist, und erst dann die Impfung nachzuholen.

Wenn nach eineinhalb bis zwei Jahren die cervikale Infektion immer noch nicht abgeheilt ist, handelt es sich wahrscheinlich um eine persistierende Infektion. Ein weiteres Abwarten macht dann keinen Sinn mehr und die HPV-Impfung kann dann nachgeholt werden, wobei in einem solchen Fall dann aber auch klar ist, dass der Gesamtnutzen der Impfung deutlich geringer ausfällt als bei Frauen ohne cervikalen HPV-16-/18-Befall. Immerhin sind dann noch Effekte an nicht aktuell von HPV befallenen Lokalisationen (z.B. oral) zu erwarten, ebenso gegenüber den übrigen HPV-Typen, mit denen zur Zeit keine Infektion vorliegt.

Es ist daher zwar wahrscheinlich, aber im Einzelfall keinesfalls gewiss, dass junge Berufseinsteigerinnen am meisten von der Impfung profitieren, da bei ihnen die Chance der HPV-16/18-Naivität noch am höchsten ist. Letztendlich kommt es für den cervicalen/genitalen Impfnutzen entscheidend darauf an, dass zum Impfzeitpunkt keine cervikale Infektion mit impfpräventiblen HPV-Typen vorliegt, wobei eine Infektion mit HPV 16 als gravierender zu werten ist als eine Infektion mit HPV 18, und diese wiederum als gravierender als eine Infektion mit einem der weiteren HPV-Typen, die von Gardasil 9 angesprochen werden. Der cervikale Impfnutzen hängt daher weniger vom kalendarischen Alter, als vom cervicalen HPV-Status, und dieser korreliert wiederum stark mit der sexuellen Aktivität in den letzten 12 bis 24 Monaten, abgesehen von eventuellen persistierenden Infektionen, die sich die betreffende Frau möglicherweise schon viele Jahre zuvor zugezogen haben kann. Auch eine Frau, die erst vor sehr kurzer Zeit erst in die Sexarbeit eingestiegen ist oder Sexarbeit plant, kann daher ein hohes Risiko für einen cervicalen HPV-16-/18-Nachweis tragen, abhängig von ihrem Sexualleben in den letzten ein bis zwei Jahren. Es besteht daher kein Automatismus, dass junge Berufsanfängerinnen am meisten von der Impfung profitieren: es kommt auf den cervicalen HPV-Status und damit auf die Sexualanamnese an.

Auch ältere Sexarbeiterinnen bzw. solche mit längerer Berufsanamnese könnten wieder im erhöhten Umfang von der Impfung profitieren, da bei ihnen die Wahrscheinlichkeit einer prävalenten HPV-16/18 Infektion wieder zurückgeht, u.a. aufgrund verbesserter natürlicher Immunkompetenz. Bei ihnen steht dann der Schutzeffekt der Impfung vor Reinfektionen oder ggf. auch Reaktivierung latenter Infektionen sowie das ggf. verminderte Rezidivrisiko im Falle der Behandlung/Entfernung einer Dysplasie im Vordergrund. Auch für diese FSW kommt es

letztendlich darauf an, zum Impfzeitpunkt cervical frei von impfpräventiblen HPV-Typen, vor allem HPV 16 und – abgestuft – HPV 18 zu sein. Wie der Cochrane-Review (s. ANLAGE 2) zeigte, wirkt die Impfung dann noch fast genauso gut wie bei jungen Frauen, vorausgesetzt, der Impfzyklus aus drei Impfdosen wurde vollendet.

Letztendlich ist es auch ein wichtiges Ziel der Impfung, unangenehme (meist invasive) Behandlungen am Gebärmutterhals verhindern zu können. Wie die VIVIANE-Studie zeigte, sinkt die Wahrscheinlichkeit solcher Behandlungen ab dem 5. Jahr nach der Impfung selbst bei im fortgeschrittenen Alter geimpften Frauen (mit entsprechend hoher sexueller und HPV-Vorerfahrung) massiv (Punktschätzer: - 62 % für das 5. bis 7. Jahr nach der Impfung) [539].

Überträgt man die Ergebnisse der VIVIANE-Studie auf eine fiktive altersgemischte Kohorte von Sexarbeiterinnen, so lässt sich abschätzen, dass *erheblich weniger als 25 Sexarbeiterinnen* geimpft werden müssen, um (lebenslang gesehen) eine (meist invasive) Behandlung am Gebärmutterhals zu vermeiden, wobei die Reduktion dieser Behandlungen erst ab dem 4., besonders 5. Jahr nach der Impfung einsetzt. Wie viele Sexarbeiterinnen nun genau geimpft werden müssen (numbers needed to treat = NNT), um diesen Effekte (Vermeidung *einer* Behandlung am Gebärmutterhals) zu erzielen, lässt sich nicht sagen – also ob z.B. 5, 10 oder 15 Frauen geimpft werden müssten (das dürfte auch von der Altersstruktur der fiktiven Sexarbeiterinnen-Kohorte abhängig sein) – auf jeden Fall aber erheblich weniger als 25.

Ganz unabhängig vom cervicalen Befund muss davon ausgegangen werden, dass mehr als 90 bis 95 % der Sexarbeiterinnen bezüglich persistierender oropharyngealer HPV-16-Infektionen und daraus resultierender Karzinome von einer Impfung profitieren dürften; (a) weil der Impfstoff die in Europa und Nordamerika für oropharyngeale Karzinome verantwortlichen HPV-Typen HPV-16 und (nebenbei) HPV-18 gezielt anspricht (spezifischer als das Spektrum der im genitalen Bereich onkogenen HPV-Typen vor Einführung von Gardasil 9); (b) weil die oropharyngeale HR-HPV-Prävalenz bzw. HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen trotz der hohen Risikoexposition (in manchen Studien sogar *deutlich*) unter 10 % zu liegen scheint (*siehe unten*). Daher kann selbst bei einer aktiven Sexarbeiterin mit einer Wahrscheinlichkeit von > 90 % davon ausgegangen werden, dass zum Impfzeitpunkt keine prävalente HPV-16/18-Infektion im Mund-Rachen-Raum besteht. Einschränkend ist aber anzumerken, dass weltweit noch keinerlei Daten zur oralen/oropharyngealen HPV-16-Prävalenz von Sexarbeiterinnen vorliegen, die Oralverkehr mit Kunden und ggf. auch Kolleginnen häufig oder routinemäßig ungeschützt betreiben, wie dies in Clubsettings in Deutschland häufig üblich oder Standard bis zum Inkrafttreten des Prostituiertenschutzgesetzes war. Das Fehlen solcher Daten führt zu einer

gravierenden Kenntnislücke, sowohl was allgemeine Präventionsbotschaften wie auch die Abwägung des Nutzens der HPV-Impfung für Sexarbeiterinnen betreffen.

Zwar ist bisher nicht direkt nachweisbar, dass eine HPV-Impfung vor oropharyngealen HPV-assoziierten Karzinomen schützt, was aber damit zusammenhängt, dass entsprechende Vorläuferläsionen – vergleichbar den PAP-Befunden an der Cervix – fehlen, die als Surrogatmarker für den Impferfolg herangezogen werden könnten. Ein PAP-äquivalentes Vorsorgescreening im Rachen-/Tonsillenbereich erwies sich als nicht erfolgversprechend; inzwischen werden alternative Methoden (Anfärben mit Tracer-Substanzen) unter Nutzung von Erfahrungen aus dem Cervixkarzinom-Screening vorgeschlagen [324]; Erfahrungen liegen aber nicht vor. Im Rahmen der ACTG-A5298-Studie konnte jedenfalls gezeigt werden, dass selbst bei Impfung im fortgeschrittenen Erwachsenenalter (und HIV-Positivität) die Gardasil-Impfung effektiv vor persistierenden oralen Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen schützt – und dies, obwohl Gardasil zu niedrigeren Antikörpertitern im Blut und damit auch im oralen Schleimhauttranssudat führt als Cervarix.

Zahlreiche Indikatoren, die in dieser Arbeit diskutiert werden, sprachen schon seit mehreren Jahren indirekt zugunsten eines präventiven Effektes der HPV-Impfung auch im Oropharynx-Bereich. Auf der 28. Internationalen HPV-Konferenz (San Juan) Ende 2012 wurden dann erstmals Daten von 5840 Frauen aus einer Impfstudie vorgestellt, die in Costa Rica durchgeführt wurde, die 4 Jahre nach HPV-Impfung oder Hepatitis-A-Impfung (als Kontrolle; die erste Impfung war im Alter von 18 bis 25 Jahren erfolgt) nachuntersucht wurden. Das Risiko für einen oralen HPV-16/18-Nachweis war in der HPV-Impfgruppe um 93,3 % (KI: 63 bis 100 %; *KI = 95%-Konfidenzintervall*) im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert (15 Infektionen in der Kontrollgruppe/Hepatitis-A-Impfgruppe, 1 Infektion in der HPV-Impfgruppe). Der protektive Effekt der HPV-Impfung war im Mund-Rachen-Raum sogar signifikant ( $p = 0,04$ ) größer als im Cervixbereich (cervikal: Reduktion der HPV-16/18-Prävalenz um 72,0 %; KI: 63 bis 79 %) [212, 320]. Die Daten sind auch deshalb bemerkenswert, weil die Frauen in einem Alter geimpft worden waren, das über der Zeitspanne für die Regelimpfung gemäß der alten STIKO-Empfehlung lag, was für einen weitgehenden Schutz vor **oropharyngealen** HPV-16/18-Infektionen offenbar nicht „zu spät“ war. Über 80 % der Frauen waren zum Zeitpunkt der ersten Impfung nicht mehr jungfräulich. Die Impfung erfolgte somit in einem Alter, in dem die meisten Sexarbeiterinnen ihre Tätigkeit erstmals aufnehmen, und in dem die Schutzwirkung vor **genitalen** HPV-Infektionen bereits als deutlich reduziert gilt. Weitergehende Auswertungen des Costa Rica Vaccine Trial zeigten dann, dass der orale Schutzeffekt der Impfung unabhängig vom genitalen (cervikalen) HPV-Status zum Impfzeitpunkt war. Entsprechendes wurde auch im ACTG A 5298



Trial in Bezug auf den analen HPV-Status bestätigt: in dieser anal hochgradig mit HPV vorbelasteten Population wurde das Risiko persistierender oraler Infektionen dennoch um 88 % (im Punktschätzer) gesenkt. Dies bedeutet, dass eine Infektion mit einem impfpräventiblen HPV-Typ an einem bestimmten Schleimhautlokus (z.B. cervical oder anal) zwar den Impfnutzen für diesen speziellen HPV-Typ an diesem konkreten Schleimhautlokus gegen Null fährt, andere Schleimhautloci (z.B. oral), die zum Impfzeitpunkt nicht gerade von diesem HPV-Typ befallen sind, aber zukünftig durch die Impfung geschützt werden, jedenfalls vor den als kritisch zu bewertenden *persistierenden* Infektionen.

Dieser Aspekt der HPV-Immunisierung dürfte vor allem für Sexarbeiterinnen interessant sein, die mit Kunden und/oder Kolleginnen ungeschützten Oralverkehr betreiben (z.B. nach Inkrafttreten des Prostituiertenschutzgesetzes bei Sexarbeit außerhalb Deutschlands, oder im Rahmen von Lesbenspielen, für die keine Barrierepflicht aus dem ProstSchG hergeleitet werden kann). Nach den wenigen vorliegenden Daten liegt die oropharyngeale HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen im einstelligen Prozentbereich (etwa 2 – 6 % in zwei europäischen Studien aus Spanien und Ungarn; *zum Vergleich*: Frauen der Durchschnittsbevölkerung in den USA: 0,3 %). Alle anderen dürften dann vom protektiven Nutzen der Impfung im oropharyngealen Kontext profitieren.

Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass Sexarbeiterinnen ein deutlich höheres Risiko für anale HPV-16/-18-Infektionen und damit auch für späteren Analkrebs haben, weil anale HPV-Infektionen nicht zwingend an Analverkehr gebunden sind, sondern mit für alle Sexarbeiterinnen (und nicht nur für jene, die Analverkehr praktizieren) relevanten Faktoren wie der Anzahl männlicher Geschlechtspartner, der Häufigkeit genitaler/cervikaler HPV-Infektionen sowie cervikaler Dysplasien positiv korreliert sind [448]. Denkbar ist auch eine HPV-Übertragung durch anale Fingerspiele oder Sextoys, aber letztendlich spielt auch die anatomische Nähe zwischen genitalen und analen Schleimhäuten eine wichtige Rolle. Auch die Amsterdamer FSW-Studie [647] belegt eine enge Korrelation zwischen genitalem und analem HPV-Befall, völlig unabhängig von Analverkehr. Der Verzicht auf Analverkehr stellt daher für Frauen mit hoher genitaler HPV-Risikoexposition (wie Sexarbeiterinnen) keine Gewissheit dar, sich nicht anal mit krebserregendem HPV infizieren zu können. Gleichwohl ist die Progressionswahrscheinlichkeit zum Analkrebs selbst bei analen Infektionen mit HPV 16 oder 18 viel geringer als an der Cervix, d.h. anale Infektionen mit Risiko-HPV sind prognostisch günstiger, aber nicht belang- oder risikolos. Aufgrund der engen anatomischen Bezüge erkranken daher auch mehr Frauen als Männer an Analkrebs.

Bei cervikaler HPV-16/-18-Negativität und Seronegativität fällt der Schutzeffekt der Impfung vor analen Infektionen ebenso hoch aus wie im Cervikalbereich. Im Falle nicht mehr gegebener cervikaler HPV-16/-18-Naivität ist auch der anale Schutzeffekt reduziert [449]. Der Schutzeffekt der HPV-Impfung vor analen Infektionen folgt daher denselben Prinzipien wie gegenüber cervikalen Infektionen und impliziert die Empfehlung, sich so früh wie möglich impfen zu lassen, bzw. in Zeitphasen, in denen keine prävalente HPV 16/-18-Infektion im Anogenitaltrakt besteht.

Im Kontext von Sexarbeit ist auch von Bedeutung, dass bereits eine einzige Impfdosis des bivalenten Impfstoffs zumindest für einen begrenzten Zeitraum von mindestens 4 Jahren einen Impfschutz zu bieten scheint, der der dreifachen Impfung fast gleichwertig ist [75] (das gilt nicht für die Prävention von Genitalwarzen beim quadrivalenten Impfstoff und möglicherweise auch nicht für eine kleine Gruppe von Low-Respondern, die nach einer einmaligen Impfung nur dauerhaft niedrige Antikörpertiter bilden, die sich kaum von den Titern unterscheiden, die natürliche Infektionen hinterlassen). Dies zeigt, dass der Impfschutz schnell eintritt und die geimpften Frauen schon kurz nach der ersten Impfdosis vor neuen Infektionen mit den impfpräventiblen HPV-Typen geschützt sind – und nicht erst nach der zweiten oder dritten Impfdosis. Allerdings gilt dies in Bezug auf die Vermeidung von CIN 2+ nur für sehr junge Frauen (unter Mitte 20) und ist auch nur für den bivalenten Impfstoff (Cervarix) eingehender untersucht. Die offizielle Impfempfehlung bleibt aber dabei, auch bei Verwendung von Cervarix ab einem Alter von 15 Jahren drei Impfdosen zu geben. Die Reduktion auf eine oder zwei Impfdosen (bei zwei Impfdosen aber dann im Abstand von 5 Monaten) ist daher nur eine Notlösung für sehr junge Frauen (unter Mitte 20) bei sehr knappen finanziellen Verhältnissen, wobei die bessere Datenlage (und auch die geringeren Impfstoffkosten) dann in einem solchen Fall dafür sprechen, Cervarix zu bevorzugen. Eine Impfdosis Cervarix ist dann immer noch viel besser, als die Impfung ganz aus finanziellen Gründen scheitern zu lassen, vor allem, wenn wegen cervikaler HPV-16/-18-Freiheit der Zeitpunkt für eine Impfung „günstig“ ist.

Vorausgegangene HPV-Expositionen mit einem impfpräventiblen HPV-Typ (also Seropositivität) haben eine Primer-Wirkung und führen zu durchschnittlich höheren Antikörpertitern nach der Impfung. Darüber hinaus gibt es Indizien, dass HPV-Expositionen nach der Impfung einen Booster-Effekt haben. Aufgrund ihrer hohen HPV-Exposition – sowohl vor wie nach der Impfung – könnten Sexarbeiterinnen daher durchschnittlich höhere Antikörpertiter und damit eine bessere Immunantwort erreichen als die Normalbevölkerung, mit der Option einer überdurchschnittlichen Schutzwirkung der so geprimten und/oder geboosterten Immunisierung, selbst wenn der Impfzyklus aus welchen Gründen auch immer nicht komplettiert wurde. Auch dies spricht dafür,

dass zumindest bei jungen Frauen eine einzige Impfdosis immer noch deutlich sinnvoller ist, als aus finanziellen Gründen ganz auf eine Impfung zu verzichten.

In ressourcenschwachen Regionen der Welt wird bereits diskutiert, sich auf zwei Impfungen als Regelimpfung zu beschränken. Allerdings zeichnet sich auch immer mehr ab, dass die Frage der notwendigen Anzahl von Impfungen altersabhängig ist, und dass die dritte Impfung eher bei jungen Mädchen und jungen Frauen (unter Mitte 20) entbehrlich sein könnte (vgl. Cochrane-Review, ANLAGE 2). Nach entsprechend geänderten Zulassungen hat die STIKO die Impfeempfehlungen angepasst und hält für Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren zwei Impfdosen für ausreichend, die dann allerdings im Abstand von mindestens 5 Monaten verabreicht werden müssen [RKI; STIKO 2018].

Die Beschränkung auf eine einzelne Impfdosis stellt aber dennoch (jedenfalls bei Nutzung des bivalenten Impfstoffs) eine extreme Notlösung bei knappsten Ressourcen für junge FSW dar, die besser ist, als ganz auf die Impfung zu verzichten, wobei aber einkalkuliert werden sollte, dass wenige Prozent der Impflinge dann nur Titer in der Größenordnung natürlicher Infektionen entwickeln werden und dann voraussichtlich nur in reduziertem Umfang geschützt sind.

### **Abschließende Bewertung:**

Eine pauschale Aussage, eine HPV-Impfung bei Sexarbeiterinnen „käme zu spät“ oder wäre „sinn- und nutzlos“, erscheint nach der aktuellen Datenlage nicht (mehr) gerechtfertigt, vor allem auch unter Würdigung der Endauswertung der VIVIANE-Studie sowie des Cochrane-Reviews aus dem Jahr 2018 (s. ANLAGE 2).

Selbst wenn der ideale Impfzeitpunkt, der den denkbar maximalen Impfschutz sichert, im Falle von aktiven Sexarbeiterinnen auf jeden Fall und bei jungen Frauen, die in die Sexarbeit einsteigen wollen, in den meisten Fällen schon verpasst sein wird, muss davon ausgegangen werden, dass dennoch alle oder fast alle Sexarbeiterinnen in irgendeiner Weise von einer HPV-Impfung profitieren würden, jedenfalls wenn man das oropharyngeale HPV-Risiko in die Kalkulation mit einbezieht und davon ausgeht, dass Oralverkehr zumindest gelegentlich ungeschützt praktiziert wird, und außerdem den Impfnutzen **langfristig** bewertet und sich nicht auf ein Zeitfenster von 4 Jahren nach der Impfung beschränkt, wenn die meisten prospektiven Studien beendet werden.

Das Ausmaß des präventiven Nutzens einer HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen ist allerdings – abhängig von der bisherigen individuellen HPV-Erfahrung – sehr unterschiedlich, wobei ein typisierender HPV-Test mit Cervix-Abstrichmaterial einen erheblichen prädiktiven Wert für den (genitalen) Impfnutzen bieten kann und ggf. auch Anlass geben kann, die Impfung vorübergehend aufzuschieben. Unabhängig von diesem Testergebnis sollten aber auch die oropharyngealen Risiken bei der Impfentscheidung nicht unberücksichtigt bleiben, sofern ungeschützter Oralverkehr im beruflichen Kontext praktiziert wird, nachdem die gute protektive Wirkung der HPV-Impfung gegenüber prävalenten bzw. persistierenden oralen HPV-16/18-Infektionen - selbst bei Impfung erst im Erwachsenenalter - jetzt belegt ist [Costa Rica Vaccine Trial für prävalente orale Infektionen, ACTG A5298-Studie für persistierende orale Infektionen]. Selbst geschützter Oralverkehr bietet ein Risiko vor allem durch Selbstinokulationen, wenn nach geschütztem Geschlechtsverkehr *ohne Kondomwechsel* Fellatio betrieben wird und damit eigenes Genitalsekret in den Mund-Rachen-Raum aufgenommen wird. Das ProstSchG löst damit die Frage des oralen Infektionsrisikos keinesfalls abschließend – denn ein Kondomwechsel zwischen Vaginal- und Oralverkehr ist dort nicht vorgeschrieben.

Da die Impfung den Verlauf von zum Impfzeitpunkt bereits vorhandenen Infektionen voraussichtlich nicht mehr wegweisend beeinflusst, müssen sexuell erfahrene Frauen aber davon ausgehen, dass sich die günstigen Effekte der Impfung erst mit Zeitverzögerung bei ihnen auswirken, da sie zunächst noch mit den Folgen eventueller zum Zeitpunkt der Impfung schon vorhandener Infektionen zu kämpfen haben. So zeigte die VIVIANE-Studie (Impfung erwachsener Frauen mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren), dass das Risiko, neue CIN 1 zu entwickeln, ab dem 24. – 30. Monat nach der Impfung zurückzugehen beginnt, dass die Häufigkeit von höhergradigen Dysplasien (CIN 2 und 3) aber in den ersten vier Jahren nach der Impfung ebenso hoch bleibt wie bei Ungeimpften, und dass die Wahrscheinlichkeit, sich einer Kolposkopie oder einer (meist invasiven) Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen, erst gegen Ende der ersten vier Jahre nach der Impfung anfängt, abzunehmen. Ab dem 5. Jahr nach der Impfung treten dann deutliche Effekte auf: die Wahrscheinlichkeit hochgradiger Dysplasien geht deutlich zurück (in der VIVIANE-Studie um 67 %, wegen geringer Fallzahlen aber nicht statistisch signifikant), und die Anzahl der Behandlungen am Gebärmutterhals verringerte sich um 62 % (kumulierte Ergebnisse des 5. bis 7. Jahres nach der Impfung).

Es ist also für ältere bzw. sexuell erfahrene Frauen wichtig zu wissen, dass die Impfung sie zwar schon kurzfristig vor neuen HPV-Infektionen mit den impfpräventiblen HPV-Typen schützt, dass die Auswirkungen dieses Schutzes in Form einer Verringerung des Risikos höhergradiger Dysplasien und Behandlungen am Gebärmutterhals aber erst mit einigen Jahren Verzögerung

einsetzen – weshalb auch die Krebsvorsorgeuntersuchungen in den ersten Jahren nach der Impfung nicht reduziert werden können, denn die Wahrscheinlichkeit abklärungsbedürftiger Befunde bleibt in den ersten 3 – 4 Jahren noch auf dem Niveau der ungeimpften Frauen. Diese Befunde gehen dann auf HPV-Infektionen zurück, die schon vor der Impfung akquiriert wurden und zum Zeitpunkt der Impfung bereits bzw. noch bestanden.

Den höchsten Nutzen der Impfung dürften haben: (a) junge Berufsanfängerinnen – sowohl nach Altersjahren jung wie auch in Bezug auf die Berufserfahrung, vor allem bei geringer sexueller Aktivität in den letzten ein bis zwei Jahren (wobei ungeschützter GV zwei- bis dreimal riskanter zu gewichten ist als geschützter GV); (b) Sexarbeiterinnen, die in Bezug auf HPV-16 (und – abgestuft – auch HPV 18) im Cervix-Abstrich DNA-negativ sind (typisierender HPV-Test, ggf. auch als Selbsttest); (c) Sexarbeiterinnen, die häufig ungeschützten Oralverkehr praktizieren, vor allem auch mit Kolleginnen (Lesbenspiele); (d) starke Raucherinnen wegen ihres erhöhten Risikos persistierender HPV-Infektionen; (e) Sexarbeiterinnen, bei denen bereits eine cervikale Dysplasie entfernt/behandelt wurde, oder eine solche Behandlung für die Zukunft absehbar ist, zwecks Verminderung des Rezidivrisikos.

Manche Daten sprechen allerdings dafür, dass selbst Frauen mit prävalenter genitaler Infektion (mit impfpräventiblen HPV-Typen) entgegen anfänglicher Annahmen sogar in Bezug auf *diese* Infektionen von der Impfung profitieren könnten [210, 211]. Die Grenze, ab der eine HPV-Infektion nicht mehr oder nur noch schwieriger und seltener durch das Immunsystem überwunden werden kann, ist möglicherweise erst dann überschritten, wenn in den infizierten Zellen in größeren Mengen HPV-16-E6-Protein gebildet wird, weil dieses die Bildung von Interleukin-1 $\beta$  unterdrückt; ohne IL-1 $\beta$  sind die Zellen aber für das Immunsystem kaum erkennbar und angreifbar [340, 341].

Die Endauswertung der VIVIANE-Studie (Impfung erwachsener, sexuell erfahrener Frauen mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren) spricht allerdings gegen einen Nutzen der Impfung in Bezug auf die Auswirkungen bereits zum Impfzeitpunkt bestehender Infektionen: in den ersten vier Jahren nach der Impfung war die Anzahl höchstgradiger Dysplasien (CIN 3+) in der Impfgruppe nicht niedriger als in der Kontrollgruppe; erst ab dem 5. Jahr zeigten sich Schutzeffekte in Bezug auf CIN 3+ (während erste Schutzeffekte gegenüber CIN 1 zwischen dem 24. und 30. Monate zu beobachten waren); dann ging auch die Notwendigkeit von Behandlungen am Gebärmutterhals drastisch (um 62 %) zurück [539].

Eine HPV-Immunisierung von jungen Sexarbeiterinnen sollte nicht an finanziellen Engpässen scheitern oder bis zur finanziellen Konsolidierung aufgeschoben werden, da für eine auf einen

begrenzten Zeitraum angelegte Sexarbeit eine einmalige Impfdosis bereits einen Impfschutz bieten könnte, der zumindest für einen Zeitraum von 4 Jahren dem kompletten Impfzyklus annähernd gleichwertig sein soll, was die klinische Schutzwirkung (allerdings *nicht* die Höhe des Antikörpertiters) betrifft. Nach dem Cochrane-Review gilt dies allerdings nur für junge Frauen unter „Mitte 20“ und ist auch nur für Cervarix bisher gut belegt. Häufige HPV-Exposition mag auch zur Boosterung des Impfschutzes beitragen.

Wenn man davon ausgeht, dass selbst bei „verspäteter“ Impfung und prävalenter Infektion mit impfpräventiblen HPV-Typen aufgrund der durch die Impfung hervorgerufenen virus-neutralisierenden Antikörper die Infektiosität der Geimpften sinkt, wodurch das Infektionsrisiko für Geschlechtspartner wie z.B. Kunden reduziert wird und auf diese Weise Infektionsketten abgebrochen oder geschwächt werden dürften, stellt sich die Frage, ob unter Aspekten von Herdenimmunität und Kostenersparnis im Gesundheitswesen die HPV-Impfung den Sexarbeiterinnen *kostenlos* ermöglicht werden sollte. Die Impfung *einer* Sexarbeiterin dürfte mehr Infektionen verhindern als die Impfung *einer* nicht im Sexbusiness aktiven Person, und damit einen relativ viel größeren Beitrag zur Herdenimmunität leisten. Dass die Impfung auch ältere, sexuell erfahrene Frauen vor *neuen* HPV-Infektionen schützt, konnte in der VIVIANE-Studie eindrucksvoll nachgewiesen werden. Dabei wurde in dieser Studie mit dem bivalenten Impfstoff gearbeitet – was vermuten lässt, dass mit Gardasil 9 noch stärkere Effekte (in Bezug auf CIN sowie die Vermeidung von Behandlungen am Gebärmutterhals) zu erwarten sind.

Die Beschreibung und Diskussion von Risiken und Nebenwirkungen der HPV-Immunisierung ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit, da diese Fragen bereits in zahlreichen Publikationen eingehend behandelt wurden [z.B. 162 – 164, 348, 503, 504, 678, 685].

Eine ausführliche Darstellung zur Sicherheit der HPV-Impfstoffe findet sich in der aktuellen S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien [442] auf den Seiten 53 – 63 sowie im Cochrane-Review [678].

Daher an dieser Stelle nur folgender Hinweis für Impfinteressenten:

Wer nach einer HPV-Impfdosis außergewöhnliche, über das Übliche hinausgehende Symptome verspürt, vor allem wochenlang anhaltende Magen-/Darm-Störungen und/oder neurologische Symptome wie Lichtscheu, Nackensteifigkeit oder gar vorübergehende Lähmungen, sollte vorsichtshalber von den weiteren HPV-Impfdosen absehen. Ob in diesen Fällen überhaupt ein Zusammenhang mit der Impfung, den aluminiumhaltigen Adjuvanzen oder einer durch die Impfung ausgelösten überschießenden Immunreaktion besteht, oder aber ein zufälliges zeitliches Zusammentreffen mit einer Erkrankung, die auch ohne Impfung jetzt oder etwas später sowieso

eingetreten wäre, ist in der Fachwelt umstritten. Die Impfung gilt als millionenfach erprobt und als sehr sicher, und in den Zulassungsstudien lag die Abbruchquote wegen Nebenwirkungen mit 0,2 % in der Verumgruppe auf exakt derselben Höhe wie in der Placebogruppe [442]. Die Befürchtung, die HPV-Impfung könne in Einzelfällen Multiple Sklerose oder andere demyelinisierende Erkrankungen auslösen, wurde inzwischen in drei großen Studien widerlegt [503, 504, 548, 711]; Impfungen scheinen sogar das Risiko einer MS-Diagnose in den folgenden fünf Jahren zu verringern [711].

Dennoch erscheint es rein vorsichtshalber auch ohne Kausalitätsnachweis geboten, in den oben genannten Fällen außergewöhnlicher Symptome, die nach einer Impfdosis auftreten, *vorsichtshalber* auf die Vollendung des Impfzyklus zu verzichten. Die Erkenntnis, dass auch schon ein oder zwei Impfdosen jedenfalls bei jungen Frauen einen guten Schutz bieten (jedenfalls für einen begrenzten Zeitraum, wie er in vielen Fällen für zeitlich limitierte Sexarbeit ausreicht), dürfte die Entscheidung, in derartigen extrem seltenen Einzelfällen den Impfzyklus abubrechen, erleichtern - auch wenn die Kausalität zwischen derartigen Symptomen und der Impfdosis als wissenschaftlich nicht gesichert gilt.

**Hinweis: die vorliegende Arbeit geht *nicht* der Frage der HPV-Immunisierung von männlichen Sexarbeitern (MSW) nach.** Aus diesem Umstand darf nicht geschlossen werden, dass die HPV-Immunisierung von MSW als unwirksam oder nutzlos betrachtet wird. Viele hier erwähnte Aspekte und Argumente können auch zur Entwicklung einer individuellen Impfempfehlung für MSW genutzt werden.

Die S3-Leitlinie empfiehlt die Impfung von Jungen ab 9 Jahre und legt erwachsenen Männern „insbesondere bei Risikogruppen wie z.B. Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten“ eine Impfung nahe („könnte sie einen wichtigen Beitrag zur Verhinderung einer HPV Infektion und daraus folgender Erkrankung leisten“) [442, S. 64].

### **Hinweis zu den Impfstoffen:**

**Cervarix®** wird in dieser Arbeit als "Cervarix" oder "bivalenter Impfstoff" bezeichnet. Seit August 2016 auch für Jungen/Männer (ab 9 Jahren) in Europa zugelassen.

**Gardasil®** wird als „Gardasil“ oder „tetravalenter“ oder „quadrivalenter“ Impfstoff bezeichnet.

**Silgard®** ist in der Zusammensetzung mit Gardasil identisch (anderer Handelsname). Der Name „Silgard“ wird in dieser Arbeit nicht weiter verwendet, ist aber mit Gardasil gleichzusetzen.

**Gardasil 9:** neunvalenter Impfschutz mit zusätzlichem Schutz gegen HPV 31, 33, 45, 52, 58. Die Zulassung ist in den USA bereits Ende 2014 erfolgt, in Deutschland im April 2016. Die fünf zusätzlich in diesem Impfstoff enthaltenen HPV-Typen gelten als verantwortlich für 20 % aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs.

### **Impfschema Stand Sommer 2018:**

#### **Cervarix:**

**9-14 Jahre:** 2 Dosen im Abstand von 5 bis 13 Monaten; erfolgte die 2. Dosis in kürzerem Abstand als 5 Monate, sollte eine dritte Dosis gegeben werden

**Ab 15 Jahre:** 3 Dosen nach dem Schema 0 – 1 – 6 Monate

#### **Gardasil 9:**

**9-14 Jahre:** 2 Dosen im Abstand von 5 bis 13 Monaten; erfolgte die 2. Dosis in kürzerem Abstand als 5 Monate, sollte eine dritte Dosis gegeben werden

**Ab 15 Jahre:** 3 Dosen nach dem Schema 0 – 2 – 6 Monate; zweite Dosis frühestens 1 Monat nach der ersten Dosis; dritte Dosis frühestens 3 Monate nach der 2. Dosis. Alle drei Dosen sollten innerhalb von 12 Monaten verabreicht werden.



## A. STIKO-Empfehlung zur HPV-Impfung

Der höchste präventive Nutzen der HPV-Immunisierung von Frauen und Männern wird unstrittig dann erreicht, wenn der komplette Impfzyklus vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen ist [31, 442, 452, 454]. Selbst vor dem ersten Geschlechtsverkehr bestehen aber bereits Infektionsgelegenheiten [214], zumal HPV auch als Schmierinfektion übertragen werden kann, was für einen noch früheren Impfzeitpunkt spricht.

Die höchste Prävalenz an impfpräventiblen Hochrisiko-HPV-Typen (Abk.: HR-HPV) findet sich im Genitaltrakt junger Frauen im Alter um 18 bis 25 Jahre herum. Selbst in der (ungeimpften) weiblichen Allgemeinbevölkerung wird in der ersten Hälfte des dritten Lebensjahrzehnts in Deutschland eine HR-HPV-Prävalenz (alle Hochrisiko-Typen zusammen berücksichtigt) an der Cervix von 20 bis 25 % beobachtet (z.B. WOLVES-Studie, s. [183, 350]), danach gehen die Quoten wieder zurück und werden ab einem Alter von ca. 35 Jahren sogar einstellig [183]. Die *kumulative* Prävalenz einer genitalen HPV-Infektion lag in einer Studie mit ungeimpften jungen Frauen in den USA während des Beobachtungszeitraumes von durchschnittlich 5,8 Jahren bei 40,4 % für HPV-6, 6,2 % für HPV-11, 48 % für HPV-16 und 24 % für HPV-18 [230]. Bei der letzten Untersuchung (Studienende) lagen die betreffenden Prävalenzen bei 9,6 %, 2,1 %, 15,8 % und 3,4 % [230].

Die Effizienz der Impfung nimmt mit zunehmender sexueller Erfahrung (und daher mit steigendem Alter als Proxy für sexuelle Erfahrung) ab [231]. Die STIKO-Empfehlungen begrenzten den Einsatz der HPV-Impfung **als Regelimpfung** daher von Anfang an (ab März 2007) zunächst auf Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren [28-30].

Im Sommer 2014 wurde die Altersspanne der Regelimpfung von der STIKO dann herabgesetzt auf 9 bis 14 Jahre; spätestens vor Vollendung des 18. Lebensjahres sollten versäumte HPV-Impfungen nachgeholt werden. Unabhängig davon sollte die vollständige Impfserie vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Im Alter von 9 bis 13 Jahren (Gardasil) bzw. 9 bis 14 Jahren (Cervarix) galten zwei Impfungen im Abstand von 6 Monaten als ausreichend; in allen anderen Fällen (Nachholimpfungen; Impfabstand zwischen 1. und 2. Dosis unter 6 Monaten; Zweidosis-Schema nicht bis 13 bzw. 14 Jahre abgeschlossen) galt weiterhin eine dritte Impfdosis als notwendig. Für Jungen/Männer ergingen damals keinerlei Impfeempfehlungen [452].

Im Sommer 2018 wurden auch Jungen in die Regelimpfung aufgenommen bei einem Impfalter zwischen 9 und 14 Jahren sowie Nachholimpfung bis 17 Jahre. Wie für Mädchen reichen jetzt bis zu einem Alter von 14 Jahren zwei Impfdosen aus, sofern diese in einem Zeitabstand von mindestens 5 Monaten erfolgen. Ab 15 Jahre werden drei Impfdosen empfohlen; dies gilt auch, wenn bei unter 15 Jahren der Zeitabstand zwischen den beiden ersten Impfdosen weniger als 5 Monate betrug.

Was Erwachsene betrifft, eröffnete die STIKO-Empfehlung von vornherein (d.h. seit März 2007) grundsätzlich die Option, auch „ältere“ Frauen zu impfen:

***„Frauen, die innerhalb des von der STIKO empfohlenen Zeitraumes (Alter 12 – 17 Jahre) keine Impfung gegen HPV erhalten haben, können ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren.“***

***Es liegt in der Verantwortung des Arztes, nach individueller Prüfung von Nutzen und Risiko der Impfung seine Patientinnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen.“***

Diese Formulierung wurde im Sommer 2014 nur leicht modifiziert (***„Frauen, die älter als 17 Jahre sind und keine Impfung gegen HPV erhalten haben ...“***), was die Empfehlung aber nicht substantiell ändert.

Im Jahr 2018 wurde die Empfehlung auf Männer ausgedehnt. Und zu der Frage, ob auch Frauen und Männer, die älter als 17 Jahre alt sind, von der HPV-Impfung profitieren können, schrieb das RKI (FAQ zur HPV-Impfung, Stand 7.6.2018):

„Der HPV-Impfstoff kann seinen vollen Nutzen nur entfalten, wenn es vor Impfung nicht zu einer persistierenden HPV-Infektion mit einem im Impfstoff enthaltenen Typen gekommen ist, da es sich nicht um einen therapeutischen Impfstoff handelt. ...

Frauen und Männer älter als 17 Jahre können im Einzelfall je nach individueller Lebensführung von einer HPV-Impfung profitieren. Abhängig von der Anzahl der Sexualpartner kann das individuelle Risiko für das Vorliegen einer HPV-Infektion auch nach dem Beginn der sexuellen Aktivität sehr unterschiedlich sein. Persistierende HPV-Infektionen sind eher Einzelinfektionen, sodass eine Impfung ggf. Schutz vor den anderen im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen bieten kann.

Auch ohne vorliegende Empfehlung der STIKO kann der Arzt/die Ärztin im Rahmen der Zulassung Frauen und Männer gegen HPV impfen, die älter als 17 Jahre sind. Alle verfügbaren HPV-Impfstoffe sind ohne Altersbegrenzung ab einem Alter von 9 Jahren zugelassen. Es sollte vorab geklärt werden, ob die Krankenkasse die Kosten der Impfung übernimmt.“

Y. DELERE von der STIKO betonte bereits anlässlich des 110. DSTIG-Kongresses im Juni 2012 in Berlin die Notwendigkeit einer „**individuellen Impfentscheidung**“. Andere Referenten wie PETRY [183] und JESSEN [185] plädierten für eine „vorsichtige“ Aufweichung bzw. Erweiterung der Impfeempfehlungen „nach oben“ [PETRY] bzw. auf das männliche Geschlecht, vor allem männliche Risikogruppen [JESSEN]. Nahezu gleichzeitig, aber andernorts, empfahlen HNO-Experten, in Hinblick auf die Prävention des Oropharynx-Karzinoms Jungen ebenso in das Impfprogramm aufzunehmen wie Mädchen [182]. Auch die S3-Leitlinie aus 2013 enthält eine „evidenzbasierte Empfehlung“ mit dem Status „Konsens“, dass „alle Jungen“ „ab dem 9. Lebensjahr möglichst frühzeitig gegen HPV geimpft werden“ sollten [442, S. 39]. Die STIKO hat dies dann im Jahr 2018 umgesetzt.

Die STIKO hat im Rahmen ihrer Empfehlungen auch Fragen der Kosteneffizienz zu beachten, zumal auch Vertreter der gesetzlichen Krankenkassen an der STIKO beteiligt sind. Wird eine Impfeempfehlung seitens der STIKO ausgesprochen, sind die Krankenkassen dann auch in der Pflicht, die dadurch entstehenden Kosten zu übernehmen.

Angesichts der hohen Kosten des Impfzyklus aus drei Impfdosen, wie sie nach wie vor im Erwachsenenalter für erforderlich gehalten werden, auf der einen Seite, und der mehr oder weniger stark reduzierten Impfeffizienz bei „verspäteter“ Impfung auf der anderen Seite, ist es nachvollziehbar, dass die Impfung erwachsener Frauen oder Männer der Allgemeinbevölkerung (ab 18 Jahre) unter Umständen nicht mehr als kosteneffizient angesehen wird. D.h. die ersparten Kosten durch die dank der „verspäteten“ Impfung noch zu verhindernde Krankheitslast wären geringer als die Kosten für die Impfung erwachsener Frauen oder Männer (ab 18 Jahre) selbst. Die Impfung erwachsener Frauen und Männer der Allgemeinbevölkerung gilt daher nicht mehr als sicher kosteneffizient.

Die Entscheidung der STIKO hinsichtlich der Impfung erwachsener Frauen wäre möglicherweise anders ausgefallen, wenn der Impfstoff wesentlich kostengünstiger wäre, und sie orientiert sich am HPV-Risikoprofil der weiblichen Allgemeinbevölkerung, das von demjenigen der Sexarbeiterinnen weit abweichen kann. Und sie lässt in ihrer Formulierung Spielräume für über 17

Jahre alte Frauen (und Männer), allerdings ohne konkret auf Sexarbeiterinnen (und Sexarbeiter) Bezug zu nehmen.

Die Impfkommision des Freistaates Sachsen ging schon recht frühzeitig weiter als die STIKO [366]. Sie „trifft ihre Empfehlungen auf der Grundlage der Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut unter Berücksichtigung der epidemiologischen und historischen Besonderheiten im Freistaat Sachsen“ [367]. Dabei kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich die HPV-Epidemiologie in Sachsen von derjenigen in anderen Regionen Deutschlands grundlegend unterscheidet. Insofern ist es bemerkenswert, dass sich die sächsische Impfkommision bewusst von der restriktiven Strategie des Robert-Koch-Instituts abgewendet hat und schon seit längerer Zeit empfiehlt [366]:

Als Regelimpfung:

***„Alle Mädchen und Frauen ... bis zum vollendeten 26. Lebensjahr.“***

Mit der „Anmerkung“ in Tabelle 3:

***„Für Frauen nach dem 26. Geburtstag, die bisher keine Impfung gegen HPV erhalten haben, kann eine Impfung zu diesem späteren Zeitpunkt ebenfalls von Nutzen sein. Es liegt in der Verantwortung des Arztes, seine Patientinnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen.“***

Zu dieser bereits mindestens am 1.1.2012 bestehenden Regelung wurde zum 1.1.2013 neu hinzugefügt:

***„Die Impfung von Jungen und Männern mit dem tetravalenten Impfstoff ist entsprechend der europäischen Zulassung möglich (Fachinformation beachten).“***

Die S3-Leitlinie zur HPV-Impfung (Stand 12/2013) der AWMF [442] empfahl

- die Impfung aller Mädchen **und Jungen** (!) ab dem 9. Lebensjahr, möglichst frühzeitig

- die Impfung *nach Aufnahme sexueller Aktivität* auf der Basis einer Einzelfallentscheidung, da sich der erwartete Nutzen der Impfung verringern kann (**Mädchen/Frauen**)
- die Erwägung der Impfung (bei bisher Ungeimpften) im Rahmen der chirurgischen Therapie einer HPV-bedingten Erkrankung, um das Wiedererkrankungsrisiko zu mindern (**bei beiden Geschlechtern**)
- (*indirekt*) die Erwägung der Impfung bei Personen, denen früher oder später eine chirurgische Therapie wegen einer HPV-bedingten Erkrankung bevorstehen könnte, um das Rezidivrisiko zu mindern (**bei beiden Geschlechtern**). Eine Beseitigung der bestehenden HPV-bedingten Erkrankung (z.B. CIN) ist dabei aber nicht belegt.
- daneben werden (eher indirekt formuliert und außerhalb der hervorgehobenen „Empfehlungen“ und „Statements“) Empfehlungen für Männer aus Risikogruppen wie z.B. MSM ausgesprochen

Die S3-Leitlinie geht nicht auf die speziellen Belange von Sexarbeiterinnen ein. Auch wenn sie im Dezember 2013 veröffentlicht wurde, berücksichtigt die Leitlinie nur die Publikationen bis März 2012. Dies bedeutet, dass neuere Arbeiten noch keine Berücksichtigung gefunden haben, z.B. die Arbeit von HERRERO et al. [320] zur Vakzineeffizienz im Mund-Rachen-Raum.

Aber auch die relativ „offene“ Impfempfehlung der STIKO (was Frauen und seit 2018 auch Männer betrifft) gibt ebenso wie die stets hervorgehobene „individuelle Impfempfehlung“, die auch in der S3-Leitlinie als „Statement 1“ vertreten ist, einen konkreten Anlass, sich mit dem Nutzen der HPV-Impfung für Sexarbeiterinnen auseinander zu setzen. Während es keinen Grund gibt anzunehmen, dass die Impfung von Sexarbeiterinnen mit anderen Risiken verbunden ist als die Impfung der weiblichen Allgemeinbevölkerung, stellt sich aufgrund ihrer außergewöhnlichen Gefährdungslage dagegen die Frage, ob Sexarbeiterinnen, die noch keine HPV-Immunisierung (im Rahmen der Regelimpfung) erhalten haben, von der Impfung profitieren könnten und ob ihnen die Impfung empfohlen werden könnte/sollte ?

Da die Impfung erst seit Ende 2006 verfügbar ist, muss davon ausgegangen werden, dass aktuell nur ein sehr geringer Anteil der Sexarbeiterinnen immunisiert ist. Denkbar wäre dies allenfalls bei Damen bis zu einem Alter von zurzeit höchstens 27 bis 28 Jahren, die die Impfung als

Regelimpfung erhalten haben könnten. Ältere Sexarbeiterinnen und vor allem solche mit Migrationshintergrund hatten dagegen bisher wohl kaum eine Chance, einen Impfzyklus zu durchlaufen. So ist beispielsweise ein HPV-Impfprogramm für 10- bis 11-jährige Mädchen in Rumänien vor einigen Jahren extrem schlecht angenommen worden (nach nicht auf Verlässlichkeit überprüften Internetangaben mit einer Teilnahmequote von nur 1,5 %), was besonders tragisch ist, da vermutlich ein nicht sehr geringer Anteil dieser Alterskohorte inzwischen oder in ein paar Jahren in Deutschland oder anderswo der Sexarbeit nachgehen wird.

EU-weit hatten bis Mai 2012 insgesamt 19 von 29 Ländern HPV-Impfprogramme eingeführt (weltweit: 33 Länder) [442]. Aus England wurde für das Jahr 2014 eine Durchimpfungsrate (vollständiger Impfzyklus) von 87 % der Zielgruppe berichtet.

Dagegen wurde die HPV-Impfung in Deutschland selbst von der Zielgruppe der Regelimpfung nur unzureichend angenommen. In den ersten Jahren der Verfügbarkeit des Impfstoffs wurde die Zielgruppe nur zu knapp 40 % erreicht – mit sinkender Tendenz gegen Ende des letzten Jahrzehnts [180]. Insgesamt muss daher von einer Durchimpfung der Altersgruppen, die von der Regelimpfung voll erfasst wurden, von höchstens 30 bis < 40 % ausgegangen werden. Bei etwas älteren Jahrgängen fallen die Quoten dann noch niedriger aus; in Wolfsburg lag der Durchimpfungsgrad beim Jahrgang 1988/89 bei nur 21 %, beim Jahrgang 1983/84 bei 6 % [201]. Bei nur 1,59 % der geimpften Frauen der Jahrgänge 1988/89 wurde (im Alter von ca. 20 bis 22 Jahren) cervikal HPV-16 angetroffen; bei ungeimpften Frauen derselben Alterskohorte lag diese Quote bei 8,88 % [350].

In jüngster Zeit scheinen sich die Impfquoten aber etwas verbessert zu haben; jetzt ist von „nicht mehr als 50 Prozent“ die Rede [337]. Das RKI schätzte die Impfquote 17-jähriger Frauen im Jahr 2014 auf „maximal 50 %“, weniger als 20 % der 14-Jährigen seien bereits vollständig geimpft [454].

Andere Quellen geben dagegen (mit Stand 2013) nur ca. 40 % für den Jahrgang 1991, 22 % für den Jahrgang 1995 und 12 % für den Jahrgang 1996 an [369]. Die erste Welle der Befragung der KIGGS-Studie des Robert-Koch-Instituts, die in den Jahren 2009 bis 2012 stattfand, ergab dagegen, dass 56,6 % der 17-jährigen Mädchen vollständig geimpft waren (3 Impfdosen) und weitere 7,7 % bereits ein oder zwei Impfdosen erhalten hatten [370].

Für die Mädchen der 10. Klassen des Schuljahrs 2010/11 wird aus Brandenburg aber nur eine Quote vollständiger Impfungen von 39,8 % berichtet, die sich auch bei den Zehntklässlerinnen des Jahres 2012 nicht weiter verbesserte (2012: 39,5 %), aus den 10. Klassen von Berlin

(2010/11) von 41,0 % und aus den 6. bis 10. Klassen desselben Schuljahrs in Nordrhein-Westfalen von 33,8 % [371, 454].

Binnen zweier Jahre, zwischen 11/2009-10/2010 und 11/2011-10/2012, stiegen die Verordnungszahlen auf GKV-Rezepten in Deutschland aber um ca. 50 % an. Der Anteil von Cervarix lag bei ca. 20 bis 25 % an allen Verordnungen. Der bivalente Impfstoff wurde in diesen Datensätzen eher von den Pädiatern verimpft, der quadrivalente Impfstoff bevorzugt von Gynäkologen [442].

Analysen der Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen zeigten einen nur schwachen, aber kontinuierlichen Anstieg der Quote vollständig geimpfter 15-jähriger Mädchen in Deutschland von 26,5 % in 2011 auf 29,0 % in 2013, 30,5 % in 2014 und 31,3 % in 2015 [690]. In Ostdeutschland sind die Impfquoten regelmäßig höher als in Westdeutschland.

Ende 2014 waren in Deutschland 42,5 % der 17-jährigen Mädchen vollständig geimpft und weitere 13,2 % unvollständig geimpft (bzw. Impfserie begonnen). Bei den 18-Jährigen lag die Quote vollständiger Impfungen mit 45,1 % nur minimal höher; hinzu traten 12,2 % unvollständig Geimpfte bzw. begonnene Impfserien [547]. Es ist nicht bekannt, wie viele dieser 12,2 % die Impfserie komplettierten. Ende 2015 stieg die Quote vollständiger Impfungen bei den 17-jährigen Mädchen auf 44,6 %, weitere 13,3 % waren unvollständig geimpft oder hatten den Impfzyklus noch nicht abgeschlossen [690]. Dies bedeutet, dass man davon ausgehen kann, dass ungefähr die Hälfte der Frauen der Jahrgänge um 1995-1998 vollständig geimpft ist.

In der zweiten Befragungswelle der KIGGS-Studie (2014-2017) lag der Anteil der vollständig geimpften 17-jährigen Mädchen bei ca. 54 % und nahm damit gegenüber 2009 – 2012 sogar um 2 – 3 % ab [700]. Soziale Schichtzugehörigkeit spielt bei der HPV-Impfung keine Rolle, es gibt aber einen Ost-West-Gradienten (höhere Impfquoten in den neuen Bundesländern). Vor dem Hintergrund dieser Daten erscheint ein Zuwachs der Impfquoten der Mädchen in den nächsten Jahren nicht mehr wahrscheinlich.

**Unter rechtlichen Aspekten ist wichtig, dass inzwischen beide Impfstoffe ab einem Alter von 9 Jahren zugelassen sind, und keine obere Altersgrenze in der Zulassung vorliegt. Die Zulassung besteht inzwischen auch für beide Geschlechter!**

**Während der Schwangerschaft ist eine Impfung nicht empfohlen. Allerdings gibt es keine Hinweise auf einen fruchtschädigenden Effekt; die Empfehlung, in der Schwangerschaft nicht zu impfen, wird mit mangelnden Daten begründet. In der Stillzeit bestehen keine Bedenken gegen eine HPV-Impfung.**

**Ein Schwangerschaftstest vor der Impfung ist aber nicht erforderlich [442].**

#### **Hinweis:**

**Die vorliegende Arbeit fokussiert auf die HPV-Impfung für Sexarbeiterinnen und stellt daher keine umfängliche Abhandlung über alle Aspekte der HPV-Impfung und der dadurch präventablen Erkrankungen dar.**

**Für eine umfassende Darstellung aller Aspekte der HPV-Impfung (Stand 12/2013, Literaturstand 3/2012) wird auf die aktuelle S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien verwiesen [Link siehe Ref. 442].**

Als HR-HPV gelten (gemäß S3-Leitlinie):

HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (hochgradige Dysplasien, Krebs)

fragliche HR-HPV: HPV-26, 30, 34, 53, 66 – 70, 73, 82, 85, 97

LR-HPV: HPV-6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 74, 81, 83 (Genitalwarzen, niedriggradige Dysplasien)



### **Redaktioneller Hinweis zu serologischen Testverfahren:**

In der vorliegenden Arbeit werden mehrfach serologische Testverfahren (HPV-Serologie) erwähnt, z.B. auf Antikörper gegen HPV-16-L1 oder HPV-16-E6. Diese Testverfahren sind grundsätzlich existent und werden im Rahmen von Studien angewandt. Mit Ausnahme eines Schnelltests auf HPV-16-L1-Antikörper (PrevO-Check), der inzwischen nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ ausgewertet werden kann, ist bisher (Stand 6/2018) kein serologisches Testverfahren kommerziell (d.h. außerhalb von Studien) frei verfügbar, insbesondere kein validiertes Verfahren.

Da aber jederzeit mit der Verfügbarkeit dieser Verfahren, die ja als solche bereits existieren und nur der Markteinführung bzw. Validierung bedürfen, zu rechnen ist, werden die Optionen, die diese serologischen Testverfahren bieten, bereits in dieser Arbeit aufgezeigt, besonders im sekundärpräventiven Kontext zur Identifikation von Risikopersonen für bestimmte HPV-assoziierte Erkrankungen.

## **B. Welchen speziellen HPV-bezogenen Risiken unterliegen Sexarbeiterinnen, und könnte ihnen eine HPV-Impfung diesbezüglich nutzen?**

### **B.I Genitale HR-HPV-Infektion und Risiko cervikaler Dysplasien / Cervixkarzinom bei Sexarbeiterinnen**

#### **Begrenzter Schutzeffekt von Kondomen**

Kondome schützen nur bedingt vor einer HPV-Übertragung im Rahmen des vaginalen oder analen Geschlechtsverkehrs. Die protektive Wirkung gegenüber Infektionserregern, die über Körperflüssigkeiten übertragen werden (wie HIV, Gonorrhoe, Trichomonaden), ist höher als der Schutz vor Erregern, bei denen eine Infektion auch durch Kontakt (makroskopisch) intakter Haut oder Schleimhaut zustande kommen kann (wie HPV und HSV) [1].

In einer großen IARC-Studie mit 11337 Frauen (Durchschnittsalter 41,9 Jahre) aus 11 Regionen in 9 Ländern (Europa war nur mit Spanien vertreten) fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen HPV-Nachweis und Kondomnutzung (*immer versus nie*) (OR 0,94, KI: 0,81 – 1,10), selbst nach Adjustierung auf die Anzahl der Sexpartner (lebenslang) (aOR 0,94; KI: 0,80 – 1,09) [497].

Haut-zu-Haut-Kontakt reicht für eine Infektion mit genitalwarzenauslösenden HPV-Typen aus [465]. Es wird vermutet, dass Mikroverletzungen wie leichte Abschürfungen oder Entzündungen das Transmissionsrisiko erhöhen oder sogar zwingende Voraussetzung für eine Infektion der Haut darstellen könnten [465]. Davon abgesehen findet sich HPV aber auch im Sperma [232, 424, 591] und Prostatasekret [233]. Im Sperma ist es an Spermazellen gebunden [591].

HPV im Sperma geht mit beeinträchtigter Spermienbeweglichkeit, Antikörpern gegen das Sperma, Transkription viraler Gene innerhalb der vom Spermium befruchteten Eizelle und (experimentell) mit einem Absterben des Embryos durch Entwicklungsstopp in einem bestimmten Stadium der frühen Embryonalentwicklung einher, so dass HPV-belastetes Sperma einer der Gründe für Unfruchtbarkeit sein kann [591]. Allerdings sind nicht alle Spermien von HPV befallen (etwa ein Drittel).

Bei HPV-diskordanten heterosexuellen Paaren reduzierte sich das Infektionsrisiko von HPV (36 untersuchte Typen, d.h. nicht ausschließlich Hochrisiko-HPV [Abk.: HR-HPV]) durch die Verwendung von Kondomen pro Akt von 1,2 % (KI: 0,68 – 2,12 %) auf 0,49 % (KI: 0,25 – 0,95 %) (Risikoreduktion: 59 %) [40] (Abk. KI = Konfidenzintervall 95 %) [40].

In die Studie waren nur Paare inkludiert mit einer Partnerschaftsdauer von höchstens 6 Monaten. Insgesamt (d.h. unabhängig von der Kondomnutzung) betrug das Infektionsrisiko 0,80 % (KI: 0,64 – 1,0 %) pro Akt (männlich-weiblich *und* umgekehrt).

In Partnerschaften, in denen bisher höchstens 25-mal Geschlechtsverkehr stattgefunden hatte, lag das pro-Akt-Risiko signifikant höher (2,32 %; KI: 1,45 – 3,72 %) [40]. Dies ist ein Indiz, dass das Pro-Akt-Übertragungsrisiko bei Gelegenheitskontakten und in sehr frischen Partnerschaften bei den ersten Geschlechtsakten mit einem neuen Partner/Partnerin am höchsten ist und dann allmählich abfällt. Die Übertragungswahrscheinlichkeiten sind dabei nicht symmetrisch verteilt; HR-HPV wird tendenziell eher von der Frau auf den Mann übertragen, LR-HPV (*low-risk-HPV*) vom Mann auf die Frau [41, 216]. Das höhere genitale Übertragungsrisiko von der Frau auf den Mann soll auch die über die verschiedenen sexuell aktiven Altersgruppen hinweg recht stabile, also wenig altersabhängige genitale HPV-Inzidenz bei Männern erklären [234]. Dabei könnte eine höhere Viruslast von HR-HPV-Typen auf weiblichen Genitalschleimhäuten eine Rolle spielen. Inzwischen werden aber auch verstärkt immunologische Aspekte für die epidemiologischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen verantwortlich gemacht (vgl. hierzu Ref. 598).

Außerdem wird das Übertragungsrisiko stark vom Virustyp beeinflusst, wobei eine Übertragungswahrscheinlichkeit pro Sexualkontakt abhängig vom Virustyp in Höhe von 3 bis 20 % modelliert wurde [217].

Eine Studie mit 463 heterosexuellen Männern zwischen 18 und 40 Jahren aus den USA ergab für die Verwendung von Kondomen eine Risikoreduktion um 50 % (aOR: 0,5; KI: 0,30 – 0,83; aOR = *adjustierte Odds Ratio*) für eine Infektionsübertragung von der Frau auf den Mann (37 HPV-Typen berücksichtigt), wobei der protektive Effekt der Kondomnutzung bei Männern mit mehreren

Partnerinnen während der letzten drei Monate (aOR 0,22, KI: 0,08 – 0,58) ausgeprägter war als bei nur einer Partnerin im gleichen Zeitraum (aOR 0,69; KI: 0,38 – 1,25) [42].

Die Übertragungswahrscheinlichkeit von HPV (36 Typen) vom Mann auf die Frau wurde durch Kondome um 58 % (RR 0,42; KI: 0,18 – 0,95) reduziert [43].

In einer Beobachtungsstudie (Median: 17,3 Monate) mit 3323 Männern (18 bis 70 Jahre) aus den USA, Brasilien und Mexiko lag die 12-Monats-Inzidenz für eine genitale HPV-Infektion (alle Typen) bei monogamen Männern bei 34,6 %, bei Single-Männern bei 40,8 % und bei nicht-monogamen Männern bei 53,8 %. Bei monogamen Männern zeigte sich kein protektiver Effekt einer regelmäßigen Kondomnutzung, während Single-Männer, die vaginalen Geschlechtsverkehr stets mit Kondom betrieben, eine jährliche HPV-Inzidenz von 32,2 % aufwiesen – im Vergleich zu Single-Männern, die manchmal oder nie Kondome verwendeten (Inzidenz: 50,3 bzw. 49,9 %). Die regelmäßige Kondomnutzung der Single-Männer ergab somit eine Risikoreduktion um ca. 35 % [235]. Kondomnutzer unter den nicht-monogamen Männern überwandten onkogene HPV-Infektionen fast doppelt so schnell wie Kondomverweigerer (Median: 6,4 statt 11,1 Monate) [235].

### **Studien zum Effekt der Kondomnutzung bei Sexarbeiterinnen**

In einer Studie mit 495 Sexarbeiterinnen aus Mexico City (cervikale HPV-Prävalenz gesamt: 48,9 %; HR-HPV: 43,0 %) zeigte sich ebenfalls ein protektiver Effekt von Kondomen; Frauen, die keine Kondome nutzten, hatten ein mehr als doppelt so hohes Risiko für HPV (OR: 2,3; KI: 1,2 – 4,4). **Junge Sexarbeiterinnen sowie Frauen im ersten Jahr der Sexarbeit wiesen in dieser Studie das höchste HPV-Risiko auf** [476].

In einer Studie mit 288 Sexarbeiterinnen aus Huzhou/China lag die adjustierte OR für einen Nachweis von HR-HPV bei Frauen, die nur gelegentlich Kondome nutzten, bei 3,0 (KI: 1,7 – 5,2), und bei Frauen, die nie Kondome nutzten, bei 4,65 (KI: 2,0 – 10,6) im Vergleich zu Frauen, die immer Kondome beim Sex mit Kunden gebrauchten (Referenz: aOR = 1). Bei Frauen der Allgemeinbevölkerung, die als Kontrollen dienten, fand sich ein ähnlicher Effekt [244]. In einer anderen chinesischen Studie (Shenyang) mit 309 Sexarbeiterinnen und einer cervikalen HR-HPV-Prävalenz von 61,9 % war Kondomnutzung (80 % der Frauen) dagegen nicht mit einem selteneren HR-HPV-Nachweis verbunden (OR für „Kondom ja“: 1,05; KI: 0,60 – 1,82) [502].

Eine spanische Studie mit 734 Sexarbeiterinnen fand eine cervikale HR-HPV-Prävalenz (alle HR-HPV-Typen) von 39 % bei Frauen, die ausschließlich Kondome zur Verhütung nutzten, sowie 35

bis 36 % für Frauen, die doppelte Verhütung (Kondome + eine weitere Methode) betrieben. Frauen, die nicht mit Kondomen, sondern *nur* mit Antibabypillen verhüteten (als Indiz für unsafen Sex), wiesen dagegen zu 93 % HR-HPV auf [499].

In einer türkischen Studien mit 239 Sexarbeiterinnen, von denen 48 eine cervikale HPV-Infektion aufwiesen (alle untersuchten HPV-Typen; HPV 16: 3,3 %; HPV 18: 7,9 %), wurde nach der Verhütungsmethode gefragt. Frauen, die *nicht* angaben, Kondome zur Verhütung zu verwenden, hatten ein fast fünffaches Risiko für einen positiven HPV-Nachweis (Odds Ratio in der multivariaten Analyse: 4,66; KI: 2,24 – 9,70). 23 % der HPV-Positiven, aber 58 % der HPV-Negativen gaben an, Kondome zur Verhütung zu verwenden. Ob damit immer eine *korrekte* Kondomanwendung (hinsichtlich Häufigkeit und Anwendungsweise) verbunden war, die den Anforderungen der Infektionsprävention entspricht, blieb bei einer allein auf die Verhütungsmethodik bezogenen Fragestellung offen. Die Kondomnutzung hatte damit einen etwa ebenso großen Einfluss auf den cervikalen HPV-Nachweis wie Rauchen (OR 7,04; KI: 2,67 – 18,5), mehr als 768 Sexkontakte pro Jahr (OR 5,79; KI: 2,91 – 11,27) und ein Alter unter 31 Jahren (OR 3,91; KI: 2,02 – 7,55) [492]. Wenn man davon ausgeht, dass Sexarbeiterinnen die Anzahl ihrer professionellen Sexkontakte nicht reduzieren wollen, **lässt diese Studie den Schluss zu, dass die Kombination aus regelmäßiger Kondomanwendung und Nichtrauchen eine effektive Maßnahme darstellt, das mit Sexarbeit verbundene HPV-Risiko wegweisend zu verkleinern.**

In einer kleinen Studie mit 90 Sexarbeiterinnen aus Madagaskar (cervikales HPV alle Typen: 36,7 %) führte regelmäßige Kondomnutzung (im Gegensatz zu „nie“) zu einer Minderung der HPV-Prävalenz um 67 % für alle HPV-Typen zusammen und um 53 % für HR-HPV, allerdings verfehlte der Unterschied zwischen „immer“ und „nie“ Kondom bei breiten Konfidenzintervallen statistische Signifikanz [495].

Eine iranische Studie (Isfahan, 2013/2014) mit 99 Sexarbeiterinnen fand sogar einen Schutzeffekt der Kondomnutzung gegenüber HPV-Infektionen von 89 %, allerdings bei sehr breiten Konfidenzintervallen (Odds Ratio: 0,11; KI: 0,012 – 0,98) und geringer genitaler HPV-Belastung in der Gesamtgruppe der 99 Frauen (7,1 %; Kondom-Nutzerinnen: 1,6 %, Nicht-Nutzerinnen: 13,2 %). Ungewöhnlich hoch fiel in dieser Studie auch der Schutzeffekt von Kondomen gegenüber Gonorrhoe aus (- 96 %; OR: 0,04; KI: 0,005 – 0,33) bei einer Gonorrhoe-Prävalenz von 9,1 % in der Gesamtgruppe (Kondom-Nutzerinnen: 1,7 %; Nicht-Nutzerinnen: 21,1 %) [629]. Keine andere Studie zur Kondomnutzung bei Sexarbeiterinnen konnte bisher eine so hohe Kondomeffizienz berichten, weder in Bezug auf HPV noch auf Gonorrhoe.

Allerdings sollten die iranischen Daten aus Isfahan mit Zurückhaltung bewertet werden. Sie beruhen auf niedrigen Probandenzahlen (61 Kondom-Nutzerinnen, 38 Nicht-Nutzerinnen), und

die Kondomnutzung wurde nur dichotom (ja/nein) erfasst und nicht nach Häufigkeit (z.B. „immer“, „häufig“, „gelegentlich“, „nie“) graduiert. Die Befragung erfolgte in Face-to-Face-Interviews, was das Risiko sozial erwünschter Antworten erhöht. Besonders gravierend ist aber die Aussage, dass Sexarbeiterinnen, die Kondome nutzten, weniger Sexualpartner angaben als Kolleginnen, die keine Kondome nutzten. Die Odds Ratios für den Schutzeffekt von Kondomen wurden aber offenbar nicht auf diese Verzerrung adjustiert. In der Gesamtgruppe lag die mediane Anzahl von Sexpartnern pro Woche bei zwei; der letzte Geschlechtsverkehr lag im Median bereits 7 Tage zurück. Die Gesamtstichprobe von Sexarbeiterinnen war also vergleichsweise wenig „aktiv“. Auch das hohe Durchschnittsalter von 34,9 Jahren mag die vergleichsweise niedrige cervikale HPV-Prävalenz erklären. Es erfolgte auch keine Aussage, auf welche HPV-Typen getestet wurde. So beeindruckend die Schutzeffekte der Kondomnutzung in dieser Studie auf den ersten Blick auch erscheinen, muss doch von erheblicher Verzerrung und statistischer Unsicherheit ausgegangen werden.

Die meisten Studien, die Aussagen zum Pro-Akt-Risiko treffen, deuten recht konsistent auf einen Pro-Akt-Schutzeffekt von Kondomen im Bereich von 50 bis 70 %, allerdings bei breiten Konfidenzintervallen. In festen Partnerschaften scheint der Nutzen deutlich geringer bis fehlend [235], während Sexarbeiterinnen von regelmäßiger Kondomnutzung durchaus profitieren, der Schutzeffekt der Kondome gegenüber HPV (auch im Vergleich zum Schutzeffekt vor HIV) aber dennoch suboptimal ausfällt.

Konsequente Kondomnutzung erhöht dabei die genitale HPV-Clearance bei Männern [235] wie auch die Erfolgchancen einer konservativen Behandlung bzw. spontanen Abheilung von cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) bei Frauen [215, 456, 591]. Trotz des nicht zu vernachlässigenden Per-Akt-Restrisikos für eine HPV-Infektion selbst bei regelmäßiger Verwendung von Kondomen konnte gezeigt werden, dass Sexarbeiterinnen, die im beruflichen Kontext regelmäßig Kondome verwenden, eine geringere HPV-Durchseuchung aufweisen [10, 244, 469, 476, 492, 495, 499, 629; *kontra*: 502].

### **Schützen Kondome stärker vor CIN als vor cervikalem HPV?**

Es gibt einige Hinweise, dass die regelmäßige Verwendung von Kondomen relativ stärker vor der Entwicklung einer CIN schützt, als vor einer HPV-Infektion als solches. So kam eine Metaanalyse aus dem Jahr 2002 (*die sich allerdings nicht konkret auf Sexarbeiterinnen bezog*) zu dem

Ergebnis, dass Kondome zwar keinen Schutz vor HPV-Infektionen, aber einen gewissen Schutz vor CIN II, CIN III und invasivem Cervixkrebs bieten würden [2].

In einer Fall-Kontroll-Studie aus Taiwan (288 Frauen mit CIN, 576 Frauen ohne CIN) fand sich eine Odds Ratio von 0,38 für CIN bei Frauen, die regelmäßig Kondome nutzten [474].

In einer US-amerikanischen Studie mit 82 jungen Studentinnen reduzierte die *regelmäßige* Verwendung von Kondomen (im Vergleich zu < 5 % aller GV-Akte) in den letzten 8 Monaten vor der Untersuchung die genitale HPV-Inzidenz (alle Typen) von 89,3 pro 100 Personenjahre um 70 % auf 37,8 / 100 Frauenjahre (adjustierte Hazard Ratio 0,3; KI: 0,1 – 0,6). Allerdings fand sich bei Frauen, die immer Kondome nutzten, keine einzige CIN (in 32 Personenjahren), während bei den Frauen, deren Partner nie oder nicht regelmäßig Kondome nutzten, 14 inzidente CIN in 97 Frauenjahren beobachtet wurden (adjustierte Hazard Ratio: 0,0; KI: 0,0 – 1,8) [455]. Der Schutzeffekt vor CIN bestand nur bei regelmäßiger Kondomnutzung (d.h. 100 %); die CIN-Inzidenz war bei Frauen, die meistens (50 bis 99 %) Kondome nutzten, nicht niedriger als bei jenen, die fast nie (< 5 %) Kondome nutzten. Auch die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs hatte keinen Einfluss auf die CIN-Inzidenz. Die Inzidenz stieg mit der Anzahl von neuen Partnern und war bei Frauen mit beschnittenen Partnern viel niedriger als mit unbeschnittenen Partnern (3,5 versus 33,5 / 100 Frauenjahre).

Die typspezifische HPV-Inzidenz stieg dagegen mit dem Grad der Kondom-Nichtnutzung an, nicht aber mit der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs, und Beschneidung hatte keinen starken protektiven Effekt. Offenbar unterscheiden sich die Risikofaktoren für inzidente HPV-Infektionen von jenen für inzidente CIN, und Kondome schützen relativ besser vor CIN als vor HPV-Infektionen als solches, wobei der Schutz vor CIN aber eine konsequente (ausnahmslose) Kondomnutzung voraussetzt, während das Risiko für inzidente HPV-Infektionen mit der relativen Häufigkeit der Kondomnutzung korreliert [455].

In einer Studie mit 125 Frauen mit kolposkopischem Verdacht auf CIN 1 oder 2/3 wurden die Frauen entweder aufgefordert, regelmäßig Kondome zu verwenden (Interventionsgruppe; zur Unterstützung wurden ihnen auch Kondome zur Verfügung gestellt), oder sie sollten auf Kondome verzichten (Kontrollgruppe) [626].

Die Kondom-Compliance in der Interventionsgruppe von 64 Frauen war sehr hoch (57 Frauen mit 100 % Compliance, 7 Frauen mit wenigen, durchschnittlich zwei Fällen von „Kondomausfall“). Die Wahrscheinlichkeit, dass die CIN nach zwei Jahren abgeheilt war, fiel in der Interventionsgruppe etwa dreimal höher aus als in der Kontrollgruppe, deren Kondomnutzung nicht erfragt wurde (adjustierte HR für Abheilung der CIN: 3,1; KI: 1,4 – 7,1). Auch die der CIN zugrunde liegende

HPV-Infektion (die zu Studienbeginn diagnostiziert wurde) war in der Interventionsgruppe nach zwei Jahren viel häufiger verschwunden (adjustierte HR: 12,1; KI: 1,6 – 97,2) [626].

In einer Studie mit 162 Frauen mit histologisch bestätigter CIN 2/3, die in mehrmonatlichen Abständen überwacht wurden, ging regelmäßige Kondomnutzung – im Vergleich zu unregelmäßiger Kondomnutzung oder Nichtnutzung – mit einer etwa fünffach höheren Wahrscheinlichkeit einher, dass sich die CIN 2/3-Läsion zurückbildete (adjustierte OR: 5,3; KI: 1,7 – 16,6). Auch dabei kam es auf die konsequente Kondomnutzung an; bei unregelmäßiger Kondomnutzung bildeten sich nur 13 % der CIN 2/3 zurück, bei Nichtnutzern 17 % (Unterschied nicht signifikant) [627].

In einer Studie mit 187 Sexarbeiterinnen aus Singapur führte die regelmäßige Nutzung von Kondomen (100 %) im Vergleich zu häufiger, aber unregelmäßiger Nutzung (50 bis <100 % der Sexakte) zu einer verminderten Häufigkeit eines cervikalen HPV-Nachweises um 26 %, aber zu einer Verringerung von CIN um 54 %. Aufgrund der geringen Prävalenz von CIN (I-III) in dieser Studie (3,7 % in Biopsien, 2,7 % in PAP-Anstrichen) war der Unterschied allerdings nicht signifikant [480].

Leider gibt es kaum Studien, in denen CIN- und HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen mit Kondomnutzung korreliert wurden. In manchen Studien zur CIN-Prävalenz in dieser Personengruppe finden sich keinerlei Aussagen zur Kondomnutzung. In Studien, in denen von einer hohen Kondomnutzung auszugehen ist, wird die Prävalenz pathologischer PAP-Befunde niedriger angetroffen als sonst bei Sexarbeiterinnen üblich (Peru: 7,5 % Pathologien bei 99 % Kondomnutzung [192]; Sydney: 4,9 % [469]; Wien: 6,1 % [16]) – während die meisten Studien mit FSW pathologische Cervixbefunde im zweistelligen Bereich antreffen, z.B. 15,8 % in Japan, wo nur 1,6 % der Sexarbeiterinnen angaben, Kondome zu nutzen [468].

Die Assoziation von PAP-Befunden und Kondomnutzungsgrad bei Sexarbeiterinnen bedarf weiterer Forschung. Angesichts ihrer hohen Gefährdungslage eignen sich gerade Sexarbeiterinnen als Probandinnen, um herauszufinden, ob Kondome vor CIN effektiver schützen als vor prävalenten cervikalen HPV-Infektionen.

Bei Frauen mit bereits vorhandener CIN erhöht die regelmäßige Nutzung von Kondomen durch ihren Partner die Wahrscheinlichkeit, dass die CIN spontan abheilt (53 % versus 35 % Heilungsrate) [456].



## HPV am Penis

Die HR-HPV-Prävalenz am Penis selbst wird in Studien sehr unterschiedlich angetroffen; aus den Niederlanden wurde kürzlich eine HR-HPV-Prävalenz am Penis 16 bis 24 Jahre alter Männer von 44 % berichtet [44]. In den USA, Brasilien und Mexiko betrug das kumulative Risiko für 18 bis 70 Jahre alte Männer, sich binnen eines Jahres mit mindestens einem der vier impfpräventiblen HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 zu infizieren, 13 % p.a., wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen (18-30, 31-44, 45-70 Jahre) angetroffen wurden. Für alle HPV-Typen zusammen (onkogene und nicht-onkogene) betrug das Risiko 5 % pro Monat. Das Risiko für onkogene Viren lag in den USA höher als in Mittel- und Südamerika [45].

Die Beobachtung, dass die HPV-Prävalenz bei Männern – im Gegensatz zur genitalen HPV-Prävalenz bei Frauen – mit steigendem Alter *nicht* zurückgeht, könnte unter anderem damit zusammenhängen, dass (a) HPV-Infektionen beim Mann seltener zu Antikörpertitern im Blut führen und (b) für den Fall, dass doch eine Serokonversion erfolgt, die infolge durchgemachter natürlicher Infektion gebildeten Antikörpertiter durchschnittlich niedriger sind als bei Frauen und daher nicht in der Lage sind, das Risiko einer erneuten Infektion mit diesem HPV-Typ zu verringern. Auch Aspekte zellulärer (nicht antikörper-gebundener) Immunreaktionen könnten eine Rolle spielen.

In einer Metaanalyse zeigte sich bei Männern nicht einmal ein Trend eines protektiven Effektes von auf natürliche Weise generierten Antikörpern gegen HPV-16 und HPV-18, während Frauen bei Vorliegen von typspezifischen Antikörpern von einer moderaten Protektion (je nach HPV-Typ zwischen 25 und 35 % vermindertes Infektionsrisiko) profitierten [545]. Verfeinerten Analysen zufolge (mit präziseren Laborverfahren zum Antikörpernachweis sowie Adjustierung auf Confounder) dürfte der Schutzeffekt natürlich erworbener Immunität (Seropositivität aus früherer Infektion) für cervikale HPV-16/18-Infektionen bei Frauen allerdings tatsächlich bei etwa 50 % liegen [545] (Details s.u.).

Der Grund für die ausbleibende natürliche Immunität bei Männern könnte darin liegen, dass Infektionen der keratinisierten Oberflächen der männlichen Genitalien weniger Einfluss auf das Immunsystem der Schleimhäute haben als genitale (mukosale) Infektionen bei Frauen. Und bei einem Teil der HPV-Nachweise auf männlichen Genitalien könnte es sich lediglich um Kontamination und nicht um echte Infektionen handeln [545].

Eine Übersichtsarbeit über Studien zur Prävalenz genitaler HPV-DNA bei Männern ergab – weltweit betrachtet – gravierende regionale Unterschiede: die Spanne reichte von 1 bis 84 % bei Männern mit „geringem“ Risiko und 2 bis 93 % bei Männern mit hohem Risiko [77]. Die S3-Leitlinie berichtet von einer Spanne zwischen 1,3 und 65 % für HPV-gesamt und 1,3 % bis 34,8 % für HR-HPV [442].

Eine Übertragung von HIV vom Penis auf die Genital- (oder Anal-)Schleimhäute der Frau ist nicht an penetrierenden Geschlechtsverkehr gebunden. Bereits die Berührung der betreffenden Schleimhautregion (und auch die Benutzung von Sexspielzeugen) erhöhen das Risiko anogenitaler Infektionen bei Frauen [97; 448; vgl. auch 214] (Schmierinfektionen).

Sinngemäß dasselbe muss auch für die HPV-Übertragung auf die **Analregion des Mannes** gelten; so fand sich bei 16,1 % von im Durchschnitt 31,6 Jahre alten heterosexuellen Männern in Sankt Petersburg in Analabstrichen HPV (onkogenes HPV: 11,1 %), unabhängig von der Anzahl der Sexpartnerinnen in der Anamnese [236]. Die **klinische Relevanz dieser analen Infektionen bei heterosexuellen Männern** bedarf aber weiterer Evaluation, schließlich (a) liegt die Inzidenz von Analkarzinomen bei Männern mehr als eine Größenordnung unter der Inzidenz des Cervixkarzinoms bei Frauen, (b) sind unter Männern vor allem MSM von Analkarzinomen betroffen, und (c) Frauen sind insgesamt häufiger von Analkarzinomen betroffen als Männer. Dies lässt vermuten, dass anale HPV-Infektionen bei heterosexuellen Männern tendenziell eher einen gutartigen Verlauf nehmen ähnlich den penilen HPV-Infektionen, möglicherweise wegen geringer Infektionsdosis, fehlendem „Reload“ durch wiederholte Expositionen (anders als bei MSM), oder dass manche anale HPV-Nachweise nur eine Kontamination ohne Infektion darstellen könnten. Anderenfalls wäre nämlich eine höhere Betroffenheit heterosexueller Männer von Analkarzinomen zu erwarten.

Allerdings nahm in den USA die Inzidenz von Analkarzinomen in den Jahren 1975 bis 2009 bei Männern stärker zu als bei Frauen (+ 2,6 % versus + 2,0 % p.a.), so dass sich die Geschlechtsunterschiede verringerten, wobei bei Männern die jüngeren Altersgruppen (20 bis 49 Jahren) stärker betroffen sind. Hierbei dürfte aber die höhere HIV-Prävalenz bei Männern eine wichtige Rolle spielen (HIV ist ein bedeutsamer Risikofaktor für ein HPV-bedingtes Analkarzinom). Bei Frauen wiesen Kaukasier, bei Männern Personen mit afroamerikanischer Abstammung ein höheres Risiko auf [448].

Eine Metaanalyse/systematischer Review aus dem Jahr 2018 mit 79 Studien zur analen HPV-16-Prävalenz bei Männern (insgesamt 23700 Männer) unterschied zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Männern sowie deren sexueller Orientierung (MSM = Sex mit Männern; MSW = Sex mit Frauen). Bei HIV-negativen MSM lag die anale HPV-16-Prävalenz bei 14 %, bei HIV-

negativen MSW bei 3,0 %. Bei HIV-Positiven lagen die entsprechenden Quoten bei 30 % (MSM) und 11 % (MSW) [699].

### **Systematischer Review zum Schutzeffekt von Kondomen [625]**

Ein systematischer Review aus dem Jahr 2014 mit strengen Inklusionskriterien analysierte 8 Langzeitstudien zur Schutzwirkung von Kondomen in Bezug auf HPV-Infektionen und cervikale Neoplasien [625]. In vier Studien fand sich ein signifikanter Schutzeffekt konsistenter Kondomnutzung in Hinblick auf die Zielgrößen „HPV-Infektion“ und/oder „Regression cervikaler Neoplasien“. In den anderen vier Studien fanden sich ebenfalls protektive Effekte, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten. Die Studien bezogen sich auf die Schutzwirkung vor allen HPV-Typen, nicht nur den karzinogenen, weil man davon ausging, dass der Schutzeffekt von Kondomen unabhängig von deren Karzinogenität ausfällt. (Dies ist allerdings infrage zu stellen, da sich HR- und LR-HPV-Typen in ihrem biologischen Verhalten unterscheiden, und daher Infektionswege, bei denen ein Schutz von Kondomen keine Rolle spielen könnte, von unterschiedlicher Bedeutung sein könnten).

#### **Inkludierte Studien:**

HOGEWONING CJ et al., Int J Cancer 2003; 107 (5): 811 – 816

WINER RL et al. N Engl J Med. 2006; 354 (25): 2645 – 2654

THOMAS I et al., Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1990; 30 (3): 236 – 239

SANCHEZ-ALEMAN MA et al., Sex Transm Dis. 2011; 38 (4): 275 – 278

SHEW ML e al., Arch Pediatr Adolesc Med. 2006; 160 (2): 151 – 156

MOSCICKI AB et al., JAMA 2001; 285 (23): 2995 – 3002

HO GY et al., N engl J Med. 1998; 338 (7): 423 – 428

MUNK AC et al., Gynecol Oncol. 2012; 127 (3): 489 – 494; PLoS One 2012; 7 (9): e45114; Infect Agent Cancer 2012; 7 (1): 30

Die Studie von HO et al. fand nur eine geringe, insignifikante Risikoreduktion (RR 0,8; KI: 0,4 – 1,4) bei konsistenter („immer“) Kondomnutzung im Vergleich zur Nichtnutzung in Bezug auf HPV-Infektionen. WINER et al. beobachteten dagegen eine Hazard Ratio von 0,3 (KI: 0,1 – 0,6) für eine *neue* HPV-Infektion (Beobachtungszeitraum: 8 Monate) bei konsistenter Kondomnutzung im Vergleich zu keiner/sehr seltener Kondomnutzung (< 5 % der Akte). Auch inkonsistente, aber häufige Kondomnutzung (50 – 99 % der Akte) war noch mit einem verminderten Risiko für HPV-Neuinfektionen verbunden (HR 0,5; KI: 0,3 – 0,9), während gelegentliche Kondomnutzung (5 – 49 % der Akte) keinen Vorteil im Vergleich zu Nichtnutzern brachte (HR: 1,0; KI: 0,5 – 1,8).

SHEW et al. zeigten, dass bei jugendlichen Mädchen, die Kondome in mindestens 60 % der Sexualakte nutzten, HPV-Infektionen schneller ausheilten als bei Mädchen, die in < 60 % aller Sexualakte Kondome verwendeten (HR 0,6; KI: 0,4 – 1,0). Dies deutet darauf, dass Kondomverwendung die HPV-Clearance beschleunigt, möglicherweise durch Verringerung des HPV-Reload durch erneute Kontaminationen vom gleichen infizierten Sexualpartner. SANCHEZ-ALEMAN et al. fanden keine signifikanten Schutzeffekte von Kondomen in Verbindung mit unterschiedlichen Lifestyle-Indikatoren, allerdings erfolgte die HPV-Testung hier offenbar nur jährlich, wodurch viele kurzlebige HPV-Infektionen übersehen worden sein dürften.

Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Kondomnutzung und Regression bei Studieneintritt bereits vorhandener CIN-Läsionen beobachteten THOMAS et al. nur einen schwachen Effekt (unadjustiertes RR 0,8; KI: 0,5 – 1,3), allerdings nutzten nur 54 % der Frauen der Interventionsgruppe (= Kondomgruppe) regelmäßig Kondome, 38 % gelegentlich. Die Kondom-Compliance dieser Studie war also sehr schlecht. MOSCICKI et al. beobachteten, dass junge Frauen (13 – 20 Jahre), die bei Studieneintritt keine zytologischen Abnormalitäten an der Cervix aufwiesen, ein um 20 % geringeres Risiko aufwiesen, im Studienverlauf eine LSIL zu entwickeln; wenn sie immer Kondome nutzten (im Vergleich zu jenen, die *nicht immer* Kondome nutzten). Der Effekt war aber insignifikant (HR 0,8; KI: 0,5 – 1,4).

Die Studien von HOGEWONING et al. [626] sowie MUNK et al. [627] wurden oben schon erwähnt. Beide Studien zeigten, dass bei Frauen mit bereits vorhandener CIN-Läsion die regelmäßige, absolut konsequente Nutzung von Kondomen die Chance auf eine spontane Regression der CIN-Läsion stark erhöht, im Vergleich zu unregelmäßiger oder gänzlich ausbleibender Kondomnutzung. Gelegentliche, aber inkonsequente Kondomnutzung scheint im Vergleich zur Nichtnutzung keine oder kaum Vorteile zu bieten.

In ihrer Diskussion weisen die Autoren des systematischen Reviews [625] darauf hin, dass der Schutzeffekt von Kondomen in diesen Studien aus verschiedenen Gründen, die für Studien mit Befragungen zur Kondomverwendung typisch sind, unterschätzt worden sein könnte. Eine

Quantifizierung des Schutzeffektes von Kondomen gegenüber Neuinfektionen mit HPV – etwa im Sinne einer Metaanalyse – war nicht möglich; hierfür wären die zugrunde liegenden Studien auch methodisch zu heterogen.

Fazit:

Der begrenzte, weit suboptimale Schutzeffekt von Kondomen sowie die hohe Prävalenz von HR-HPV am Penis von Männern aller sexuell aktiven Altersgruppen – zumindest in Nordamerika und Europa – unterstreichen das hohe genitale Expositions- und Infektionsrisiko gegenüber HR-HPV selbst für diejenigen Sexarbeiterinnen, die bei vaginalem (oder analem) Verkehr grundsätzlich Kondome verwenden. Der Schutzeffekt von Kondomen gegenüber HPV ist bei weitem nicht mit ihrem Schutzeffekt vor HIV vergleichbar.

Das HPV-Problem im Rahmen der Sexarbeit ist daher nicht allein durch Safer-Sex-Kampagnen oder Safer-Sex-Pflicht (wie zunächst in Bayern und ab 2017 durch das Prostituiertenschutzgesetz deutschlandweit) lösbar. Dies ist auch eine *politische* Aussage, dass sich Gesellschaft und Public Health Systeme nicht mit Verweis auf eine Kondompflicht im Rahmen von Sexarbeit der HPV-Problematik entziehen können.

Bei Vorliegen einer CIN am Gebärmutterhals erhöht die konsequente, ausnahmslose Kondomverwendung dagegen die Chance, dass diese CIN wieder spontan (ohne Eingriff) verschwindet, erheblich. Konsequente Kondomnutzung stellt daher eine wichtige therapeutische Maßnahme bei Vorliegen einer CIN dar, was für Sexarbeiterinnen aber auch bedeutet, dass sie dies dann auch ebenso konsequent mit ihren privaten, nicht-zahlenden Partnern durchhalten müssten.

## Genitale HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen

Studien, in denen die genitale HR-HPV-Prävalenz von Sexarbeiterinnen mit alters-gematchten Frauen der Allgemeinbevölkerung verglichen wurde, ergaben eine Risikoerhöhung in der Größenordnung um ein Mehrfaches für Sexarbeiterinnen, **z.T. über das Zehnfache hinaus**. In der Allgemeinbevölkerung geht die genitale HR-HPV-Prävalenz bei Frauen ab einem Alter von ca. 25 Jahren deutlich zurück, wobei es im mittleren Alter – um die Menopause herum – allerdings zu einem Wiederanstieg kommt [66], für den verschiedene Mechanismen diskutiert werden (erhöhte Empfänglichkeit in der Menopause? Nachlassende Abwehrlage? Neue Partner? Reaktivierung latenter Infektionen?). Neue Daten sprechen dafür, dass eine Reaktivierung latenter Infektionen (latente Infektion: vorübergehend kein HPV-DNA-Nachweis im Abstrich - bis zur Reaktivierung) grundsätzlich möglich zu sein scheint [98], und zwar bei Frauen über 35 Jahren erheblich häufiger als bei jüngeren Frauen [379].

Sequenzierungen der Viren von 146 Probandinnen (zum Nachweis von Homologien) über einen Zeitraum von 5 Jahren hinweg ergaben inzwischen sogar sehr konkrete Hinweise darauf, **dass selbst bei jungen erwachsenen Frauen die Reaktivierung persistierender „Low-Level-Infektionen“ eine größere Rolle spielen könnte als echte Neuinfektionen** [219].

Auch Beobachtungsstudien deuten auf eine bisher unterschätzte Rolle von Reaktivierungen (relativ zu Neuinfektionen): 85 % aller inzidenten HPV-Neunachweise bei 35 bis 60 Jahre alten Frauen erfolgten in Phasen sexueller Abstinenz oder Monogamie, während eine enge Korrelation (Hazard Ratio: 4,1; KI: 2,0 – 8,4) mit der Gesamtanzahl der Sexpartner in der Anamnese bestand [229]. **Angesichts der extrem hohen Anzahl von Sexpartnern bei Sexarbeiterinnen ist diese Erkenntnis für diese von besonderer Relevanz und lässt ein großes Risiko von HR-HPV-Reaktivierungen auch noch Jahre nach Aufgabe der Sexarbeit erwarten. Latente Infektionen hinterlassen möglicherweise – im Zeitverlauf – intermittierende Virusnachweise; wenn das Virus phasenweise nachweisbar ist, ist der Viruslevel im quantitativen Nachweis dann aber geringer als z.B. bei frischen Infektionen [237]. Die klinische Rolle dieser persistierenden, nur phasenweise und dann stets nur mit niedrigem Virusbesatz nachweisbaren Infektionen ist unklar [237]. Wahrscheinlich rekrutieren sich aus diesen Infektionen dann später die Reaktivierungen** [379].

Andererseits wird aber auch berichtet, dass Frauen, die von HPV-DNA-Positivität zu –Negativität konvertieren, ein sehr geringes Risiko für prämaligne Veränderungen am Gebärmutterhals und

ein Cervixkarzinom haben [631]. Im Falle einer solchen Konversion bleibt unklar, ob die Infektion definitiv ausgeheilt oder in ein Latenzstadium übergegangen ist. Offenbar ist die Konversion aber ein Indiz, dass das Immunsystem mit der Infektion fertig wird oder sie zumindest gut unter Kontrolle halten kann, so dass das Risiko HPV-bedingter (prä-)maligner Erkrankungen im weiteren Verlauf sehr gering ist. Möglicherweise ist es prognostisch gesehen also gar nicht so entscheidend, ob eine HPV-Infektion *wirklich* ausheilt oder „nur“ in Latenz übergeht, sondern viel wichtiger, dass die HPV-DNA-Konversion als solche vollzogen wird, als Indikator für ein insoweit kompetentes Immunsystem.

Die meisten, aber nicht alle Studien zeigten auch bei Sexarbeiterinnen einen Rückgang der genitalen HR-HPV-Prävalenz im Laufe des 3. Dezenniums und darüber hinaus. Es kann nur spekuliert werden, ob der (im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung) nicht ganz so konsistente Rückgang auf dem zuvor beschriebenen Phänomen (Reaktivierung latenter Infektionen?) beruhen könnte.

Ein Hinweis auf eine sich im Laufe der sexuellen Erfahrung entwickelnde Immunkompetenz gegen cervikales HPV liefert eine Studie mit 200 FSW aus Lima [192]. In dieser Studie wurde die cervikale HPV- und HR-HPV-Prävalenz in Abhängigkeit vom Zeitabstand vom ersten Geschlechtsverkehr untersucht (unabhängig davon, ob dieser privat oder professionell erfolgt war). In der uni- und multivariaten Auswertung zeigte sich ein Rückgang mit zunehmendem Zeitabstand (Prävalenz-Ratio: 1 bis 4 Jahre Abstand: 1,0 = Referenz; 5 bis 9 Jahre: - 28 % unadjustiert; - 27 % adjustiert; mehr als 9 Jahre: - 40 % adjustiert und adjustiert, jeweils bezogen auf HR-HPV). Nicht das kalendarische Alter, sondern der Zeitabstand seit dem ersten Geschlechtsverkehr war in dieser FSW-Studie signifikant *negativ* mit der cervicalen HR-HPV-Prävalenz assoziiert.

### **Rolle anderer Infektionen im HPV-Infektionsgeschehen**

Inzwischen belegen auch zahlreiche Studien, dass begleitende genitale Infektionen mit anderen Erregern (z.B. Chlamydien, Ureaplasmen, Mycoplasmen) sowie die Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms einen wichtigen Einfluss auf das HPV-Infektionsrisiko haben [191, 221-223, 243, 380, 381, 490]. Chlamydien verlängern die Zeit bis zur spontanen Clearance einer HR-HPV-Infektion [494]. Epitheliale Wunden und das Exsudat aus diesen Wunden (z.B. die darin enthaltenen, die Wundheilung fördernden bioaktiven Moleküle wie Wachstumsfaktoren) fördern das Zustandekommen einer HPV-Infektion [220]. Die höhere Prävalenz anderer genitaler Infektionen vor allem bei sehr jungen Sexarbeiterinnen [Review: s. Ref. 203, dort ANMERKUNG

4; KABP-Surv-STI-Studie des RKI] mag daher ebenfalls einen Beitrag zu ihrem stark erhöhten HPV-Risiko leisten. Auch eine HSV-2-Infektion (Herpes simplex Typ 2) erhöht die cervikale HPV-Prävalenz [8], ebenso wie Trichomonadenbefall [191].

In einer Untersuchung von 208 HIV-negativen Sexarbeiterinnen in **Spanien** (Durchschnittsalter: 27 Jahre) wurden cervical folgende HPV-Quoten gefunden: HPV-16: 38,9 %, HPV-52: 32,7 %, HPV-31: 28,4 %, HPV-58: 26 %; HPV-33: 25 %; HPV-51: 25 %, HPV-56: 24,0 %, HPV-18: 23,1 % (weitere Typen < 20 % Prävalenz) [243]. Hier zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen bakterieller Vaginosen und HR-HPV vom Typ HPV-16, -31, -33, -35 und -52 sowie zwischen Trichomoniasis und HPV-18, -45, -66 und -68. Candida-Mykosen waren (mit Ausnahme von HPV-18) nicht signifikant mit HR-HPV assoziiert und fanden sich bevorzugt bei Frauen ohne HR-HPV-Befall. **Ein cervikovaginales Milieu, das einen Candida-Befall ermöglicht oder begünstigt, erhöht – im Gegensatz zu einer Dysbakteriose – offenbar *nicht* die Empfänglichkeit für HR-HPV. Hierzu passt, dass bakterielle Vaginose und Trichomoniasis, nicht aber Candidose, als Kofaktoren für die Entstehung von Cervixkrebs gelten** [243].

**Mikroorganismen, wie sie bei bakterieller Vaginose dominieren, aber auch Trichomonaden erleichtern auf unterschiedlichen, multiplen Wegen (Details s. Ref. 243) das Zustandekommen einer HR-HPV-Infektion, fördern deren Persistenz, behindern die HPV-Clearance, erleichtern Reaktivierungen und Progression von Dysplasien bis hin zum Krebs [243, 536, 537]. Chlamydien wirken direkt als Kokarzinogen; sie fördern die Entstehung persistierender Infektionen, indem die von Chlamydien ausgelösten Entzündungsreaktionen die Immunabwehr gegen HPV beeinträchtigen, und erhöhen auf diese Weise das Risiko von Cervixkarzinomen** [380, 381].

Gerade bei Sexarbeiterinnen spielt daher die genitale Gesundheit und die Vermeidung (im Sinne von Prävention und Therapie) von Vaginosen und Dysbakteriosen oder konkreten STIs eine wichtige Rolle zur Verminderung der HPV-bedingten Risiken in allen Phasen im Verlauf einer HPV-Infektion („vaginales Mikrobiom-Management“ *sensu* Ref. 203).

Scheidenspülungen gelten als ein wichtiger Risikofaktor für Bakterielle Vaginosen [203, 535]. Bei gesunder, lactobazillenreicher Vaginalflora (wie sie durch intensive Genitalhygiene, z.B. mit Scheidenspülungen, zerstört wird) ist außerdem die Chance, dass eine HPV-Infektion wieder ausheilt, größer als bei Vorliegen einer Vaginose [537].



## **Studien zur genitalen HPV-Prävalenz von Sexarbeiterinnen *mit Kontrollgruppe***

In einer anderen Studie aus **Spanien** fand sich bei 177 Sexarbeiterinnen und 283 altersgematchten Kontrollen (Durchschnittsalter insgesamt 30 Jahre) eine **Seroprävalenz von Antikörpern gegen HPV-16 bei 45,8 % der Sexarbeiterinnen und 6,0 % in der Kontrollgruppe** (Risikoerhöhung: adjustiert 13,2; 95 %-Konfidenz = KI: 7,4 – 23,4). Für Antikörper gegen HPV-18 lagen die Wert bei 23,2 % vs. 1,8 % (Risikoerhöhung: 16,9; KI: 6,5 – 43,7) [4].

**HPV-DNS von HPV-16, -18, -31 und/oder -58 in Cervixzellen fand sich in 15,8 % der Sexarbeiterinnen, aber nur 1,8 % der Kontrollgruppe** (OR 10,4; KI 3,9 - 27,6) [4].

Bezogen auf alle untersuchten HPV-Typen zusammen ging die genitale HPV-Prävalenz mit steigendem Alter (< 25 Jahre als unterste, > 34 Jahre als oberste Altersgruppe) *nicht* zurück. Es zeigte sich auch keine signifikante Abhängigkeit von Herkunft, Bildungsstand oder Alter beim ersten Geschlechtsverkehr [4].

Anzumerken ist, dass nur knapp zwei Drittel (je nach Studie zwischen 57 und 67 %) der genital mit HR-HPV infizierten Frauen Antikörper gegen das Virus entwickeln, weshalb die Seroprävalenz von Antikörpern die Prävalenz nicht-naiver Frauen (d.h. Frauen mit prävalenter oder überwundener HR-HPV-Infektion) unterschätzt [31]. Andere Daten deuten allerdings auf eine Inkonsistenz von Virusnachweis und Seroprävalenz – zum Teil abhängig vom HPV-Typ – in beide Richtungen [230].

Wenn 45,8 % der Sexarbeiterinnen Antikörper gegen HPV-16 aufweisen, aber nur knapp zwei Drittel der Infizierten nachweisbare Antikörper bilden, muss daher davon ausgegangen werden, dass tatsächlich etwa 70 % bereits im Laufe ihres Lebens mit HPV-16 infiziert waren und der größte Anteil von ihnen die Infektion inzwischen überwunden hat (es sei denn, sie ist latent geworden). Nur ca. 30 % von ihnen wären dann noch „wirklich“ HPV-16-naiv; allerdings wären ca. 65 % noch HPV-18-naiv.

In einer weiteren Studie aus **Spanien (Alicante)** mit 144 Sexarbeiterinnen und 592 Kontrollen, die über einen Zeitraum von median 16,8 Monaten beobachtet wurden und zusammen betrachtet

eine HR-HPV-Inzidenz von 3,98 (KI: 2,91 – 5,45) pro 100 Frauen-Jahre aufwiesen, hatten die Sexarbeiterinnen ein fast fünfmal so hohes Risiko, sich im Cervixbereich neu mit HR-HPV zu infizieren, als die Kontrollgruppe (RR 4,72; KI: 2,45 – 9,09). **Außerdem persistierten die HR-HPV-Infektionen bei den Sexarbeiterinnen signifikant länger** (RR: 1,93; KI: 1,08 – 3,46) [174].

In **Belgien** fand sich HPV (alle Typen) in Cervix- und/oder Vaginalzellen bei 34,4 % der Sexarbeiterinnen im Vergleich zu 14,3 % der Allgemeinbevölkerung, wobei in 94,5 % aller Fälle (90,9 % der Sexarbeiterinnen, 97,6 % der Allgemeinbevölkerung) die Befunde der Cervix- und Vaginalzellen übereinstimmten (beide positiv oder beide negativ) [5].

Eine weitere Studie aus **Belgien (Region Gent)**, die im Wesentlichen auf zytologische Anomalien am Gebärmutterhals im Zeitraum 1992 – 2001 fokussierte [15], untersuchte bei den Probandinnen aus dem Jahr 2001 den cervikalen HPV-Status bei 93 FSW im Vergleich zu 99 alters-gematchten Frauen der Allgemeinbevölkerung. 72,4 % der Kontrollfrauen, aber nur 22,6 % der FSW waren HPV-*negativ* (alle Typen). Multiple HPV-Typen fanden sich bei 50 % der FSW und 22,2 % der Kontrollen. Die Prävalenz für HR-HPV betrug 55,9 % bei FSW und 14,3 % bei Kontrollen. Die Odds Ratio für einen HR-HPV-Nachweis lag bei FSW bei 7,6. **In Bezug auf LR-HPV waren die Unterschiede geringer (FSW: 21,5 %; Kontrollen: 13,3 %).**

HPV 16 wurde bei 12,9 % der FSW und 4,1 % der Kontrollen angetroffen, HPV 18 bei 3,2 vs. 2,0 %. Große Unterschiede fanden sich auch bezüglich HPV 52 (12,9 % vs. 2,0 %), HPV 31 (12,9 % vs. 1,0 %) und HPV 45 (9,7 % vs. 2,0 %). In einer Folgestudie (Juni 2015 – Juni 2016) fand sich in den cervikalen Abstrichen von 284 FSW nur noch eine cervikale HR-HPV-Prävalenz von 42 % (statt 55,9 % in 2001) [634].

In der **Region Antwerpen** ergab sich bei Sexarbeiterinnen ein 8,6-faches (KI: 4,4 – 16,9) Risiko für eine cervikale Koinfektion von HPV und Trichomonas vaginalis im Vergleich zu anderen Frauen [94].

In einer großen Studie aus **Antwerpen** mit 1334 Sexarbeiterinnen und ebenso vielen exakt altersgematchten Kontrollen der Allgemeinbevölkerung aus derselben Region fand sich HR-HPV bei 41,7 % der Sexarbeiterinnen und 19,8 % der Kontrollfrauen (OR 2,8; KI: 2,3 – 3,4) [538].

HPV 16 entdeckte man bei 12,1 % der SW und 6,6 % der Kontrollen; zweithäufigster HR-HPV-Typ bei FSW war HPV 31 (8,9 %), gefolgt von HPV 52 (7,0 %). Aufgrund des exakten Altersmatching zu den Kontrollen erlaubt diese Studie auch Aussagen zum *altersabhängigen* Risiko. So fand sich HR-HPV bei 64,4 % aller SW unter 21 Jahre (Kontrollen: 14,8 %; OR: 10,3; KI: 5,0 – 21,2). Danach nahmen die Nachweisquoten für HR-HPV dann ab und erreichten ab 36 Jahre ein Plateau knapp oberhalb von 30 % [538]:

Alter	HR-HPV %		Odds Ratio	
< 21 Jahre	64,4 %	Kontrollen: 14,8 %	OR: 10,3 (KI: 5,0 – 21,2)	
21-25 Jahre	45,6 %	26,2 %	OR: 2,2 (KI: 1,6 – 2,9)	
26-30 Jahre	37,8 %	22,6 %	OR: 2,1 (KI: 1,5 – 2,9)	
31-35 Jahre	37,4 %	19,3 %	OR: 2,9 (KI: 1,7 – 4,9)	
36-40 Jahre	30,9 %	6,5 %	OR: 5,3 (KI: 2,4 – 11,9)	
>40 Jahre	31,3 %	13,2 %	OR: 2,7 (KI: 1,5 – 4,9)	
<hr/>				
Alle	41,7 %	19,8 %	OR: 2,8 (KI: 2,3 – 3,4)	[538]

Die Sexarbeiterinnen erreichten das Maximum der HR-HPV-Belastung also in einem jüngeren Alter (< 21 Jahre) als die Allgemeinbevölkerung (21 – 25 Jahre), und der Rückgang der HR-HPV-Belastung fiel mit steigendem Alter bei SW *relativ gesehen* weniger stark aus (nur etwa Halbierung statt Viertelung wie in der Allgemeinbevölkerung). Besonders die Abnahme der HR-HPV-Last im vierten Lebensjahrzehnt war bei SW viel schwächer ausgeprägt als in der Allgemeinbevölkerung, und 36 bis 40 Jahre alte SW waren etwa fünfmal häufiger betroffen als gleich alte Kontrollfrauen.

In einer Studie mit 34 **ungarischen Sexarbeiterinnen** (Region Pecs; überwiegend auf dem Straßenstrich arbeitend und von recht niedrigem Bildungsstand) und 52 altersgematchten Frauen der Allgemeinbevölkerung (Durchschnittsalter in beiden Gruppen ca. 28 Jahre) fand sich HR-HPV in 44,1 % der Cervix-Abstriche von Sexarbeiterinnen und 21,2 % von Frauen der Kontrollgruppe. Noch größer waren die Diskrepanzen in den Analabstrichen: 29,4 % HR-HPV-Nachweis bei Sexarbeiterinnen und 3,8 % bei Frauen der Kontrollgruppe [374].

14,7 % der Sexarbeiterinnen, aber nur 5,8 % der Frauen der Kontrollgruppe wiesen multiple (d.h. >1) HR-HPV-Infektionen an der Cervix und 8,8 % vs. 1,9 % am Anus auf.

32 der 34 Sexarbeiterinnen (94,1 %) nutzten (angeblich) immer Kondome beim vaginalen Geschlechtsverkehr mit Kunden, die anderen beiden im Allgemeinen („generally“). Von den Frauen der Kontrollgruppe nutzten dagegen nur 15,4 % immer Kondome, 26,9 % „generally“ und 57,7 % niemals.

Betrachtet man alle Lokalisationen (cervikal, anal, oropharyngeal) zusammen, waren 82,4 % der Sexarbeiterinnen und 46,2 % der Kontrollen an mindestens einer beprobten Stelle HPV-infiziert (alle HPV-Typen). Cervikal waren 64,7 % der Sexarbeiterinnen und 34,6 % der Kontrollen HPV-infiziert (alle Typen), anal 50,0 % der Sexarbeiterinnen und 15,4 % der Kontrollen (alle HPV-Typen).

Die Hälfte aller Sexarbeiterinnen, aber nur 26,9 % der Frauen der Kontrollgruppe praktizierten Analverkehr. Dieser erhöhte aber nicht das Risiko für einen analen HPV-Nachweis (alle HPV-Typen betrachtet: 41,2 % vs. 58,8 % bei den Sexarbeiterinnen und 14,3 % vs. 15,8 % bei den Kontrollen beim Vergleich „Analverkehr“ vs. „kein Analverkehr“).

Das relative Risiko der Sexarbeiterinnen für einen HPV-Nachweis an mindestens einer der drei beprobten Lokalisationen im Vergleich zu den Kontrollen vergrößerte sich auf > 2, wenn man sich auf HR-HPV beschränkt: 55,9 % der Sexarbeiterinnen, aber nur 25,0 % der Kontrollen waren HR-HPV-infiziert. Der häufigste HR-HPV-Typ war HPV-31 (besonders bei Sexarbeiterinnen), gefolgt von HPV-16, -66, -18, -51, -58, -56 [374].

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der HPV-Belastung (alle Lokalisationen und alle Typen zusammen betrachtet) und der Dauer der Sexarbeit. Dagegen korrelierte das Risiko von HPV (gesamt), HR-HPV sowie für das Vorliegen multipler HPV-Infektionen signifikant mit der aktuellen Anzahl täglicher Sexpartner. Der Anteil der Stammkunden vs. Neukunden spielte dabei keine Rolle.

In **Shenyang (China)** wiesen 61,9 % von 309 untersuchten Sexarbeiterinnen HR-HPV im Cervixbereich auf – im Vergleich zu 21,0 % von 1000 Kontroll-Frauen der Allgemeinbevölkerung, die an einer Routineuntersuchung teilnahmen [502]. Junges Alter (unter 21 Jahren), aber auch höheres Alter (über 40 Jahren als Tendenz, über 50 Jahren mit statistischer Signifikanz) gingen bei den Sexarbeiterinnen mit erhöhter HR-HPV-Prävalenz einher. Hormonabhängige Veränderungen der systemischen und mukosalen Zytokin- und Chemokinproduktion wurden als Ursache für diese Altersabhängigkeit diskutiert. Ein Schutzeffekt von Kondomen wurde in dieser Studie nicht beobachtet (s.o.).

In **Thailand** erwiesen sich – bei Untersuchung mittels der Tamponmethode von den Probandinnen selbst gewonnenen Zellmaterials – 22,9 % der Sexarbeiterinnen und 4,6 % der Kontrollpersonen als HPV-positiv. HPV-16 oder -18 fand sich bei 6,0 % der Sexarbeiterinnen und 0,6 % der Kontrollpersonen [6].

## Studien an Sexarbeiterinnen ohne Kontrollgruppe

Nicht alle Studien vergleichen die HPV-Prävalenz der Sexarbeiterinnen mit einer *direkten* (idealerweise) altersgematchten Kontrollgruppe der Allgemeinbevölkerung. Ohne eine solche Kontrollgruppe sind die Aussagen dieser Studien aber von sehr begrenztem Wert, da die HR-HPV- bzw. HPV-16-Prävalenz in der weiblichen Allgemeinbevölkerung starken alters-, kultur-, regionen- und auch methodenspezifischen Unterschieden unterliegt und daher Prävalenzdaten aus anderen Studien derselben Region keine geeignete Vergleichsgrundlage bieten, um die Risikoerhöhung der Sexarbeiterinnen abzuschätzen.

### Nordafrika, Asien:

In **Tunis** ließ sich mittels PCR bei 38 % (von 64) Sexarbeiterinnen HPV-16, aber in keinem Fall HPV-18 nachweisen [7]. In einer anderen tunesischen Studie mit Sexarbeiterinnen aus drei Städten fand sich HPV in 44,1 % der cervikalen Proben [91]. In der **Türkei** betrug der Anteil der Sexarbeiterinnen (N = 199; in Bordellen tätig) mit genitalem HPV-Nachweis dagegen nur 9,7 % [14].

In **Kalkutta** fanden sich bei 62,9 % der Sexarbeiterinnen HPV-16 und/oder -18 in Cervixzellen [8]. Dabei spielte HSV-2 (Herpes simplex) eine fördernde Rolle: Bei 90 % der cervical HSV-2-Infizierten fand sich HPV-16/18, aber nur bei 35,7 % der cervikalen Proben ohne HSV-2 (allerdings bei niedriger Gesamtfallzahl von N = 27). Die Odds Ratio für einen HPV-16/18-Nachweis lag bei HSV-2-positiven Cervixproben bei 18 (KI: 1,75 – 185).

In **Ostindien (Westbengalen)** fand sich cervikales HPV bei 25 % von 229 Sexarbeiterinnen; bei 112 Frauen erfolgte eine HPV-Typisierung. Bei 10 % fand sich HPV-16, bei 7 % HPV-18 und bei 7 % sowohl HPV-16 wie HPV-18. Die HPV-Prävalenz (alle Typen) in der Gesamtgruppe der 229 Sexarbeiterinnen nahm mit steigendem Alter deutlich ab (10 bis 19 Jahre: 71,4 %; 20 bis 29 Jahre: 32,3 %; 30 bis 39 Jahre: 18,3 %; ab 40 Jahre: 2,5 %;  $p < 0,00001$ ). Die HPV-Prävalenz korrelierte außerdem mit der Dauer der Sexarbeit (55 % bei Sexarbeit bis 1 Jahr; 19 % bei Sexarbeit > 1 Jahr), wobei dieser Unterschied sowohl in der univariaten wie multivariaten Analyse signifikant blieb. Daneben korrelierte die HPV-Prävalenz hochsignifikant mit der durchschnittlichen Kundenzahl (ab 6 Kunden pro Tag: 67 %; 4 – 5 Kunden: 45 %; 2 – 3 Kunden: 34 %; bis 1 Kunde: 10 %;  $p = 0,00003$ ). In der multivariaten Analyse blieben nur die Dauer der

Sexarbeit (bis 1 Jahr: OR 3,3; KI: 1,4 – 7,6) und das tägliche Einkommen aus Sexarbeit (ab 101 Rupien vs. unter 101 Rupien: OR: 2,5; KI: 1,3 – 5,0) signifikant mit der cervikalen HPV-Prävalenz assoziiert. Nur 0,9 % der 229 Sexarbeiterinnen wiesen einen auffälligen PAP-Test (LSIL) auf [414].

In einer weiteren, kleineren Studie aus **Ostindien** mit nur 45 Sexarbeiterinnen fand sich dagegen in 73,3 % aller Cervixabstriche HPV (alle Typen), in 25,7 % HPV-16 und/oder -18. Trichomonaden-Befall ging dabei mit erhöhtem HPV-Risiko einher [191].

In **Japan** war in 52,6 % der Cervix-Abstriche von 196 Sexarbeiterinnen HPV-DNS nachweisbar; 42,9 % der Frauen hatten mindestens einen HR-HPV-Typ, wobei aufgrund des von Europa und Nordamerika abweichenden Verteilungsspektrums der onkogenen HPV-Typen in Ostasien hier HPV-52 dominierte, gefolgt von HPV-16, HPV-56 und HPV-68 [79]. Die ersten beiden verfügbaren Impfstoffe deckten dieses Verteilungsspektrum nur höchst unzureichend ab.

Im Jahr 2012 wurde eine Übersichtsarbeit zur cervikalen HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen (FSWs) aus **Asien** publiziert [193]. In 14 Studien wurde über insgesamt 4198 FSWs aus 9 asiatischen Ländern berichtet. Die Spanne positiver HPV-Befunde reichte in diesen 14 Studien von 12,8 % bis 84,8 %. Das HPV-Risiko erwies sich als etwa 10-mal höher als in der weiblichen Allgemeinbevölkerung. Jüngere FSWs waren überdurchschnittlich betroffen. Zwischen Ost- und Südostasien bestanden große Unterschiede hinsichtlich der Typverteilung: in Ostasien (auch Thailand und Vietnam) dominierten HPV-16 und -18, in Südostasien HPV-51 und -52.

In **Guangxi (China)** erwies sich in einer Studie mit 811 FSWs ebenfalls HPV-52 als dominierender Typ (11 %) – bei einer HPV-Quote (alle Typen) von 38,9 %. Jüngere FSWs (unter 20 Jahren) hatten ein höheres Risiko für HR-HPV sowie für multiple HPV-Infektionen [194]. In **Nordvietnam** fand sich HPV (alle Typen) bei 49,5 % von 281 cervical untersuchten Sexarbeiterinnen (HR-HPV: 44,2 %). Hier dominierte ebenfalls HPV-52, gefolgt von HPV-16, -18 und -58. Abnorme Zytologiebefunde waren aber selten (3,2 %) [246]. In **Südvietnam** wiesen dagegen 85 % von 282 Sexarbeiterinnen HPV auf, 42,2 % onkogenes HPV. Auch hier dominierte HPV-52, gefolgt von HPV-16, HPV-58, HPV-62, HPV-51. Südvietnam gehört zu den Gebieten mit der höchsten Belastung mit Cervixkarzinomen weltweit; die Inzidenz liegt mehr als viermal höher als in Nordvietnam [496]. Eine ähnlich hohe cervikale HPV-Belastung wurde allerdings in einer Studie mit 188 Sexarbeiterinnen aus **Südkorea** berichtet (HPV gesamt: 83,5 %; HR-HPV: 45,2 %; dominierend: HPV-16 und -18) [498].

In **Phnom Penh (Kambodscha)** fand sich in 41,1 % der Cervixproben von 220 jungen Sexarbeiterinnen (15 bis 29 Jahre alt) HPV (alle Typen; HPV-51: 5,0 %; HPV-70: 5,0 %; HPV-16:

4,6 %) [245]. Bei HIV-negativen Frauen lag die HPV-Quote bei 34,4 % (HPV-Quote bei HIV-Positiven: 78,8 %; 15,8 % der 220 Frauen waren HIV-positiv).

Das HPV-Risiko sowie das Risiko multipler Infektionen stiegen erwartungsgemäß mit der Anzahl der Sexpartner an. Die Arbeit zitiert weitere Studien zur cervikalen HPV-Prävalenz von Sexarbeiterinnen in Höhe von 48 % aus **Japan**, 47 % aus **Korea**, 43,8 % aus **Tunesien**, 43 % aus dem **Senegal**, 85 % aus **Vietnam**, 56,5 % aus **Kenia**, 65,8 % aus **Peru** und 57,2 % von den **Philippinen** [245].

Daten von Sexarbeiterinnen aus **Bali** (Indonesien) belegen einen Rückgang der HPV-Prävalenz mit steigendem Alter [11].

### **Europa:**

In **Bulgarien** ließ sich bei 43,4 % der Sexarbeiterinnen cervical HPV nachweisen; in 17,0 % HPV-16, in 9,4 % HPV-31. Die HPV-Prävalenz stieg in dieser Studie mit dem Alter an und war auch mit dem Rauchen positiv assoziiert [93].

In **Spanien** fand sich in 27,8 % der Abstriche (von 188 Sexarbeiterinnen) HPV in Cervixzellen (HPV-16: 10,1 %; HPV-18: 3,7 %), in 26,1 % in Zellen der Vagina (HPV-16: 10,1 %; HPV-18: 3,7 %), in 22,9 % in Zellen der Vulva (HPV-16: 5,9 %, HPV-18: 4,8 %), in 15,0 % in Zellen der Analschleimhaut (HPV-16: 4,8 %; HPV-18: 2,4 %) und in 7,9 % in Zellen der Mundschleimhaut (HPV-16: 2,1 %). Die Prävalenz anogenitaler HPV-Nachweise nahm mit steigendem Alter (jenseits 20 Jahre) ab. Abnormale Cervixbefunde fanden sich bei 5,3 % der Sexarbeiterinnen (nur CIN I). Die genitale HPV-Prävalenz (alle gynäkologischen Lokalisationen und HPV-Typen zusammen) lag bei 39,4 % [9].

Eine Studie mit 549 Sexarbeiterinnen aus **Spanien** bestätigte ebenfalls den Rückgang der Prävalenz genitaler HR-HPV-Infektionen mit steigendem Alter und sogar mit zunehmender Dauer der Sexarbeit. Das höchste Risiko für HR-HPV fand sich im ersten Berufsjahr. Frauen, die schon länger als 1 Jahr als Sexarbeiterinnen tätig waren, hatten ein geringeres Risiko für HR-HPV (OR 0,57, CI 0,36 – 0,91). Ein hoher Bildungsstand war sowohl in der uni- wie in der multivariaten Analyse mit einer niedrigeren HPV-Prävalenz verbunden. Insgesamt fand sich HR-HPV bei 28 % der Sexarbeiterinnen spanischer Herkunft, 32 % der Lateinamerikanerinnen, 32 % der Osteuropäerinnen, 16 % der Frauen aus Subsahara-Afrika und 65 % der Frauen aus Nordafrika [13].



Eine weitere **spanische** Studie mit 734 Sexarbeiterinnen fand eine cervikale HR-HPV-Prävalenz (alle HR-HPV-Typen) von 39 %. Von starkem Einfluss auf das HPV-Risiko waren: Herkunftsland (Osteuropa: 61 %; vergleichsweise niedrig: Karibik mit 24 % und Subsahara-Afrika mit 29 %), Alter (unter 20 Jahre: 53 %; 21 – 25 Jahre: 49 %; 26 bis 30 Jahre: 35 %; 31 bis 35 Jahre: 33 %; ab 36 Jahre: 14 %). Mit der Dauer der Sexarbeit nahm die HR-HPV-Prävalenz ab (38 % bei bis 1 Jahr Sexarbeit; 31 % bei über 1 Jahr Sexarbeit). Rauchen erwies sich in dieser Studie nicht als Risikofaktor. Nicht alle Unterschiede erwiesen sich als signifikant [499].

In **Dänemark** betrug die cervikale HPV-Prävalenz (alle Typen, 188 Sexarbeiterinnen) 47 %; auch hier ging sie – trotz fortgesetzter Sexarbeit – mit steigendem Alter zurück, und die Verwendung von Kondomen schien einen protektiven Effekt zu haben. Da die Kundenkontakte allerdings sowieso immer kondomgeschützt erfolgten, wirkte sich in dieser Studie die Kondomnutzung in privaten Beziehungen protektiv aus [10].

#### **Südamerika:**

In **Lima** fand sich in den Cervixabstrichen von 50,6 % der 87 untersuchten Sexarbeiterinnen HPV; 39,1 % hatten HR-HPV. Auch hier verringerte sich die Prävalenz mit zunehmendem Alter, und das Risiko für HR-HPV war für Sexarbeiterinnen, die in Bordellen arbeiteten, geringer als für die übrigen Sexarbeiterinnen [12].

In einer weiteren Studie aus **Lima**, die von einer anderen Arbeitsgruppe durchgeführt wurde und sich daher offenbar nicht mit der vorgenannten Studie überschneidet, wurden 200 Sexarbeiterinnen (Alter: 18 bis 26 Jahre; median 120 Kunden im Monat; 99,1 % der vaginalen Sexakte mit Kunden erfolgten kondomgeschützt) cervical untersucht (Zytologie, HPV-Test). 66,8 % wiesen HPV (alle Typen) auf, 46,2 % einen oder mehrere onkogene Typen, 17,1 % HPV-16 und/oder –18 (in den zuvor genannten Prozentsätzen enthalten), dabei 14,6 % HPV-16. Mit zunehmender Dauer der Sexarbeit ging die HPV-Prävalenz zurück. Eine auffällige Cervix-Zytologie fand sich bei 7,5 % der Sexarbeiterinnen [192, 195].

#### **Internationaler systematische Review (SOOHOO et al. 2013):**

Ende 2013 wurde der erste umfassende **weltweite systematische Review zur cervicalen HPV-Prävalenz von Sexarbeiterinnen** publiziert [389]. 35 Studien aus 25 Ländern gingen in die Metaanalyse ein; 6 aus Afrika, 6 aus Amerika, 2 aus dem östlichen Mittelmeerraum, 10 aus

Europa, 2 aus Südost-Asien und 9 aus dem westpazifischen Raum. Das Durchschnittsalter der untersuchten Sexarbeiterinnen wurde auf 26,9 Jahre kalkuliert. Die 35 berücksichtigten Studien waren zwischen 1989 und November 2012 veröffentlicht worden.

Die cervikale HPV-Prävalenz (alle Typen) lag bei Sexarbeiterinnen bei 42,7 % (mit einer Spannweite zwischen 2,3 % und 100 % in den verschiedenen Einzelstudien); 20,4 % wiesen multiple HPV-Infektionen auf.

Die mediane Prävalenz von HPV-16 lag bei 8,0 % in Afrika, 11,1 % in Amerika, 13,7 % im östlichen Mittelmeerraum, 11,5 % in Europa, 13,9 % in Südost-Asien und 6,9 % in der Westpazifik-Region. Insgesamt reichte die Spanne für HPV-16 in den einzelnen Studien von 1,1 bis 38,9 %, wobei sich die volle Spannweite in Europa manifestierte. In der Westpazifikregion fand sich HPV-16 bei bis zu 24 % der Sexarbeiterinnen, in den anderen Regionen bei maximal etwa 15 %.

Weltweit gesehen lag die mediane Prävalenz von HPV-16 in den 35 Studien bei 12 % der Sexarbeiterinnen, gefolgt von 8 % für HPV-52, 5 % für HPV-58 und zwischen 3 und 4 % für HPV-18, -33 und -45. Während die beiden Hochrisikotypen HPV-16 und -18 weltweit *relativ* gleichmäßig verteilt waren (Spanne der Medianwerte für HPV-16: 6,9 bis 13,9 %), gab es bei den anderen onkogenen Typen starke regionale Unterschiede.

Die Daten der verschiedenen Studien sind allerdings aufgrund unterschiedlicher Labormethoden nur eingeschränkt vergleichbar, weshalb die Daten auch nicht auf Individualebene gepoolt wurden, also keine Metaanalyse durchgeführt wurde, sondern nur der Medianwert der Prävalenz aus den einzelnen Studien für eine bestimmte Region angegeben wurde.

Die HPV-Prävalenz fiel in den neueren Studien durchschnittlich höher aus als in älteren Studien, was mit sensibleren Labormethoden, aber auch epidemiologischen Veränderungen erklärt werden könnte. Somit dürften die angegebenen Daten (Medianwert der regionalen Studien) die tatsächliche bzw. aktuelle HPV-Prävalenz unterschätzen.

Die Autoren verzichteten auch auf einen Vergleich mit Frauen der Allgemeinbevölkerung, d.h. die Studie trifft keine Aussage, in welchem Umfang das HPV- bzw. HPV-16-/18-Risiko gegenüber anderen Frauen derselben Region und Altersgruppe erhöht ist. Aufgrund dieser methodischen Einschränkungen sind die Daten von SOOHOO et al. sehr zurückhaltend zu bewerten. Die für Europa als Median ermittelte HPV-16-Quote von 11,5 % für Sexarbeiterinnen liegt beispielsweise in dem Bereich, in dem die HPV-16-Prävalenz bei Frauen der Allgemeinbevölkerung der Altersgruppe 20 bis 25 Jahre in Deutschland zu erwarten ist [vgl. 454]. Das lässt die Befürchtung

aufkommen, dass die cervikale HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen dieser Altersgruppe in Deutschland noch (deutlich?) höher ausfallen könnte als 11,5 %.

Die Autoren weisen auf die HPV-Impfung als Präventionsmaßnahme für Sexarbeiterinnen hin („*tailoring vaccine interventions that prevent against infection of region-specific HPV subtypes in FSWs may be successful in preventing transmission and cervical cancer cases*“) [389].

Nicht alle HPV-Nachweise in genitalen Abstrichen müssen zwangsläufig auf manifeste Infektionen zurückgehen. Ein positiver HPV-Nachweis nach vorausgehender sexueller Aktivität könnte auch auf einer Kontamination vom männlichen Partner beruhen (auch bei Nutzung von Kondomen), die nicht zwingend zur Infektion führt. Dies könnte auch erklären, warum bei Abstrichen aus der Scheidenmitte bei FSW häufiger HPV bzw. HR-HPV (und durchschnittlich mehr HPV-/HR-HPV-Typen) nachweisbar sind als in in cervikalen Abstrichen, da das Kontaminationsrisiko in der Scheidenmitte höher ausfallen dürfte als an der Cervix [643].

## **Genitale und anale HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen:**

### **Die Amsterdamer FSW-Studie (MARRA et al. 2018)**

Die Amsterdamer FSW-Studie (durchgeführt 2016, publiziert 2018) [647] wird hier eingehend besprochen, da sie eine der detailliertesten HPV-Studien mit FSW aus Europa darstellt und weltweit erstmals Daten zur analen HPV-Prävalenz bei FSW präsentiert werden. Außerdem unternimmt die Studie erstmals den Versuch, den HPV-Impfstatus von FSW mit HPV-Befunden (vaginale HPV-Prävalenz, anale HPV-Prävalenz, Seroprävalenz und –titer) zu korrelieren, was aber letztlich an Problemen scheiterte, die in zukünftigen Studien mit (vermeintlich) HPV-geimpften FSW unbedingt Beachtung finden müssen. Die Amsterdamer FSW-Studie ist damit als **wegweisend für zukünftige Studienansätze** zu bewerten, auch und gerade für Studien zum Nutzen der HPV-Impfung bei FSW.

## Demographische Daten und Sexualverhalten

Eingeschlossen waren 304 FSW mit einem medianen Alter von 29 Jahren. Die Studienpopulation stimmt mit wenigen Ausnahmen mit jenen FSW überein, die auch zur Motivation gegenüber der HPV-Impfung befragt worden waren [620].

33 % der Teilnehmerinnen stammten aus den Niederlanden, 41 % aus Osteuropa, 15 % aus Lateinamerika (11 % Sonstige). 21 % waren jünger als 25 Jahre, 28 % ab 35 Jahre alt. Die mediane Anzahl der Sexpartner in den letzten 6 Monaten betrug 250 (25 % hatten weniger als 100, 25 % mehr als 400), die Anzahl der sexuellen Kontakte (oral, vaginal und/oder anal) lag in den letzten 6 Monaten bei 33 % der Frauen bei über 400, bei 24 % unter 100. 38 % der FSW arbeiteten in der Fensterprostitution, 34 % in Clubs/Privathäusern/Massagesalons und 27 % als Escort oder zuhause.

In den letzten 6 Monaten hatten 96 % **Vaginalverkehr** mit Kunden. 3 % hatten diesen mindestens einmal ohne Kondom, und 22 % berichteten mindestens ein Kondomversagen beim Vaginalverkehr mit Kunden in den letzten 6 Monaten.

Vaginalverkehr mit festen Partnern hatten im gleichen Zeitraum 49 % der FSW (45 % mindestens einmal ohne Kondom; 4 % immer mit Kondom). Vaginalverkehr mit privaten Gelegenheitspartnern hatten nur 17 % der FSW (13 % mindestens einmal ohne Kondom, 3 % immer mit Kondom, 0,3 % mindestens ein Kondomversagen).

Alle drei Sexpartner-Typen zusammen betrachtet hatten 98 % der FSW in den letzten 6 Monaten GV gehabt, davon 4 % immer mit Kondom und ohne Kondomversagen (mit allen Partnern), 20 % hatten mindestens ein Kondomversagen, und 75 % hatten mindestens einmal GV ohne Kondom mit mindestens einem Partner (egal ob Kunde, privater Partner oder Gelegenheitspartner).

Im gleichen Zeitraum (6 Monate) hatten 11 % der FSW **Analverkehr** mit Kunden (10 % immer mit Kondom, 1 % mindestens einmal ohne Kondom). Für feste Partner lagen diese Quoten bei 11 % (1 % immer mit Kondom, 10 % mindestens einmal ohne Kondom), für Gelegenheitspartner bei 4 % (1 % immer mit Kondom, 3 % mindestens einmal ohne Kondom).

Für alle drei Partner-Typen zusammen ergibt sich, dass 20 % der FSW in den letzten 6 Monaten Analverkehr hatten (9,5 % immer mit Kondom, 10,9 % mindestens einmal ohne Kondom. Kein Kondomversagen).

9 % der FSW wiesen bei Studieneintritt Chlamydien auf, 0,7 % Gonokokken. 0,66 % (2/301) waren bekanntermaßen HIV-positiv; im Rahmen der serologischen Untersuchungen auf Syphilis, Hepatitis B und HIV wurden keine neuen Infektionen entdeckt. 17 % der FSW gaben an, schon mal an genitalen Warzen gelitten zu haben (Eigenanamnese).

Die Beprobung auf HPV und Chlamydien/Gonokokken erfolgte im Regelfall durch Selbstabnahme von Abstrichen mit sechs rotierenden Bewegungen aus drei Zentimeter Tiefe in der Vagina und im Analkanal. Nur bei FSW, die wegen STI-verdächtiger Symptome ohnehin untersucht wurden, führte eine Krankenschwester die Probenahme durch.

## **HPV-Status**

### ***Vaginal***

46 % der FSW wiesen in den vaginalen Proben eine HR-HPV-Infektion auf (HPV 31: 12 %; HPV 52: 10 %, HPV 51: 9 %, HPV 16 und 18: je 8 %; HPV 33, 35 und 39: je 5 %; HPV 45 und 58: je 4 %, HPV 59: 2 %). 19 % der FSW hatten multiple HR-HPV-Typen, 16 % HPV 16 und/oder 18 (1 % HPV 16 und zugleich HPV 18).

22 % der FSW hatten mindestens einen HPV-Typ aus Gardasil 4 (alle vier Typen gleichzeitig: 0 %) und 41 % der FSW mindestens einen HPV-Typ aus Gardasil 9 (alle neun Typen gleichzeitig: 0 %).

HPV 6 fand sich bei 7 % der FSW, HPV 11 bei 2 %. Niedrig-Risiko-HPV wiesen 53 % der FSW auf, HPV-gesamt (HR+LR) 78 %.

### ***Anal***

In den Analproben wurden durchgängig etwas höhere Prävalenzen gefunden als vaginal: Für HR-HPV 55 % (statt vaginal 46 %), für LR-HPV 57 % (statt 53 %), für HPV-gesamt 80 % (statt 78 %), für multiple HR-HPV-Typen 26 % (statt 19 %).

Dies galt ebenso für alle einzelnen HR-HPV-Typen mit Ausnahme von HPV 33 (6 % wie vaginal), HPV 52 (10 % wie vaginal) und HPV 59 (2 % wie vaginal). Alle anderen typ-spezifischen

Prävalenzen wurden anal zwischen 1 und 5 % höher angetroffen als vaginal (HPV 16 und 18 jeweils 12 % statt 8 %). Auch genitalwarzen-erregende HPV-Typen waren anal etwas häufiger (HPV 6: 10 statt 7 %, HPV 11: 3 statt 2 %).

HPV 16 und/oder 18 fand sich anal bei 22 % (vaginal: 16 %), beide gleichzeitig bei 2 % (vaginal 1 %). Mindestens einer der vier HPV-Typen von Gardasil 4 fand sich anal bei 29 % (vaginal 22 %), mindestens einer der neun Typen von Gardasil 9 bei 46 % (statt vaginal 41 %).

### **Serostatus**

Seropositivität wurde nur auf der Basis von 7 HR-HPV-Typen (16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) ermittelt. 37 % der FSW waren gegenüber HR-HPV-Typen (mindestens einen der 7 Typen) seropositiv, 20 % gegenüber mehreren der 7 HR-HPV-Typen.

Diese Prävalenzen sind zwar höher als in einer Studie mit Frauen der Allgemeinbevölkerung unterschiedlichen ethnologischen Hintergrunds aus Amsterdam (HELIUS-Studie) [651, 652], allerdings erscheint der Unterschied nicht sehr groß (Helius: 532 Frauen, medianes Alter 27 Jahre; Seroprävalenz für dieselben 7 HR-HPV-Typen: 24 % vs. 37 % in der FSW-Studie; RR für FSW: 1,54).

In der HELIUS-Studie wurden für niederländische Frauen HR-HPV-Seroprävalenzen von 30 % berichtet, für Frauen mit türkischem oder marokkanischem Hintergrund dagegen nur von 14 bis 15 %. Auch in der Amsterdamer FSW-Studie wiesen die niederländischen FSW weit überdurchschnittlich hohe Seroprävalenzen im Vergleich zur Gesamtkohorte auf. Die absolute Seroprävalenz der niederländischen FSW wurde zwar nicht ausgewiesen, aus den Odds Ratios lässt sich aber abschätzen, dass der Anteil der niederländischen FSW mit HR-HPV-L1-Antikörpern bei > 55 % gelegen haben dürfte und damit deutlich höher als bei den niederländischen Frauen der HELIUS-Studie, so dass sich für die FSW ein relatives Risiko von etwa 2,0 ergibt.

Antikörper gegenüber HPV-16 fanden sich bei 25 % der FSW, HPV 18 - 15 %, HPV 31 - 16 %, HPV 33 - 10 %, HPV 45 - 21 %, HPV 52 - 12 % und HPV 58 bei 9 % der FSW. Gegenüber den genitalwarzen-erregenden HPV-Typen 6 und 11 fanden sich Antikörper bei 44 % bzw. 19 %.

28 % der FSW hatten Antikörper gegen HPV 16 und/oder HPV 18, 12 % gegen beide Typen gleichzeitig. 55 % hatten Antikörper gegen mindestens einen der HPV-Typen aus Gardasil 4, 8 % gegen alle vier Typen gleichzeitig. 59 % hatten Antikörper gegen mindestens einen der 9 HPV-Typen aus Gardasil 9, 5 % gegen alle 9 HPV-Typen gleichzeitig. Dabei kann fast mit Sicherheit

ausgeschlossen werden, dass dies auf einer Impfung mit Gardasil 9 beruht, da dieser Impfstoff jedenfalls in den Niederlanden im Studienzeitraum gar nicht verfügbar war.

Betrachtet man die einzelnen HPV-Typen, waren die Seroprävalenzen durchgängig höher als die vaginale oder anale HPV-Prävalenz, bei HPV 16 25 % vs. 8 % vaginal vs. 12 % anal, bei HPV 18 15 % vs. 8 % vs. 12 %, bei HPV 52 12 % vs. 10 % vs. 10 %. Besonders groß waren die Unterschiede bei den genitalwarzen-auslösenden HPV-Typen HPV 6 (44 % vs. 7 % vs. 10 %) und HPV 11 (19 % vs. 2 % vs. 3 %).

In der summarischen Gesamtschau mehrerer HR-HPV-Typen zeigte sich dagegen ein abweichendes Verhältnis (mindestens ein HR-HPV-Typ: 37 % vs. 46 % vs. 55 %; multiple HR-HPV-Typen: 20 % vs. 19 % vs. 26 %, jeweils Seroprävalenz vs. vaginal vs. anal).

Die vaginalen HPV-Prävalenzen der FSW liegen innerhalb des Erwartungshorizontes aus anderen Studien aus Europa. Beispielsweise stimmt die vaginale Prävalenz von HPV 16 und/oder 18 mit 16 % sehr gut mit den Ergebnissen für FSW in Europa aus dem systematischen Review von SOOHOO et al. (2013) [389] überein (15 %). HPV 16 selbst wurde aber etwas niedriger angetroffen (8 % statt 11,5 % bei SOOHOO et al.).

Berücksichtigt man sowohl anale, vaginale und Seroprävalenz, so lieferten 36 % der FSW Anzeichen für eine aktuelle oder frühere HPV-16-Infektion. Nach den üblichen Kriterien wären also noch 64 % der median 29 Jahre alten FSW als HPV-16-naiv zu bewerten (osteuropäische mehr als niederländische) und würden damit in vollem Umfang von einer HPV-Impfung in Bezug auf HPV 16 profitieren. Für die anderen 6 HR-HPV-Typen, die auch serologisch beprobt worden waren, lagen die so definierten Naivitäts-Quoten zwischen 68 und 85 %.

Die analen HPV-Prävalenzen lagen, wie bereits erwähnt, durchgehend höher als die vaginalen (mit wenigen Ausnahmen von Gleichstand für einige HPV-Typen). Auch wenn dies die erste Studie war, die den analen HPV-Status von FSW eingehend untersuchte, stehen diese Ergebnisse in Einklang mit anderen Studien, dass bei Frauen die anale HPV-Prävalenz entweder gleich hoch oder sogar höher ausfällt als die cervikale, und dass die anale HPV-Prävalenz bei Frauen mit der sexuellen Aktivität ansteigt (vgl. [647]). Die höhere anale HPV-Prävalenz muss dabei nicht zwangsläufig die Folge einer höheren Inzidenz (im Vergleich zur Cervix) sein; auch eine langsamere Ausheilung (Clearance) analer Infektionen im Vergleich zu cervikalen Infektionen könnte höhere Punktprävalenzen erklären.

Während bei Frauen der Allgemeinbevölkerung die anale HR-HPV-Prävalenz mit steigendem Alter sinkt (vgl. [647]), in gewisser Parallelität zur genitalen/vaginalen/cervikalen HR-HPV-Prävalenz, war ein solcher Trend in der Amsterdamer FSW-Studie nicht klar erkennbar. Die anale HR-HPV-Prävalenz oszillierte in den Altersgruppen < 25 Jahre, 25-34 Jahre, 35-44 Jahre, 45-54 Jahre und ab 55 Jahre in einem Korridor zwischen 50 % und 60 %, mit Maximalwerten (60 %) bei den < 25 Jährigen und 35-44-Jährigen und Minimalwerten (ca. 50 %) bei den 25- bis 34-Jährigen und ab 55-Jährigen. Ein abfallender Trend verfehlte die Signifikanzschwelle weit ( $p$  für Trend: 0,240). Die vaginale HR-HPV-Prävalenz zeigte dagegen einen deutlicher abfallenden Trend, der auch Signifikanz erreichte ( $p$  für Trend: 0,015), dies allerdings nur durch einen starken Rückgang von ca. 63 % bei den unter 25-Jährigen auf 40 % bei den 25- bis 34-Jährigen. Danach stagnierten die Prävalenzen bei Werten um 45 % und fielen erst bei den ab 55-Jährigen auf Werte knapp unter 40 %.

Für die Frauen der Allgemeinbevölkerung in den Niederlanden werden vaginale HR-HPV-Prävalenzen um 20 % für die 25- bis 34-Jährigen angegeben, die ab einem Alter von 35 – 44 Jahren die 10 %-Marke unterschreiten und auf ca. 5 % bei den ab 55-Jährigen zurückgehen [647]. Der relative Rückgang mit steigendem Alter ist also bei den FSW viel schwächer ausgeprägt: verringert sich die vaginale HR-HPV-Prävalenz in der niederländischen Allgemeinbevölkerung zwischen „< 25“ und „ab 55“ Jahre um etwa drei Viertel, geht sie bei den FSW nur um etwas mehr als ein Drittel zurück. HR-HPV-Prävalenzen und damit verbundene Krankheitsrisiken bleiben somit auch bei älteren FSW auf einem hohen Level, jedenfalls solange sie weiterhin der Sexarbeit nachgehen (nur aktive FSW waren in die Studie eingeschlossen).

Im Vergleich zu den niederländischen FSW waren jene aus Osteuropa und – in geringerem Umfang – auch aus Lateinamerika seltener von HR-HPV betroffen. Die adjustierte OR für einen vaginalen HR-HPV-Nachweis lag bei den osteuropäischen FSW bei signifikanten 0,34 (KI: 0,22 – 0,51), bei Lateinamerikanerinnen bei insignifikanten 0,63 (KI: 0,37 – 1,07), bei sonstiger Herkunft bei 0,51 (KI: 0,29 – 0,89). Ähnliches fand sich auch für HR-HPV-Seropositivität (aOR 0,31, 0,66 und 0,62, wobei aber nur der erste Wert Signifikanz erreichte). Die Gründe sind unklar und werden nicht diskutiert. Es bleibt daher offen, ob hier Confounder eine Rolle spielen, die nicht durch Adjustierung kontrolliert wurden. Immerhin zeigte auch die HELIUS-Studie mit Frauen ohne bekannter Assoziation mit Sexarbeit erhebliche Unterschiede der Seroprävalenz abhängig von der ethnischen Herkunft, auch wenn hierbei andere Herkunftsregionen dominierten und keine Frauen aus Osteuropa und Lateinamerika inkludiert waren [651].



Hinsichtlich der analen HR-HPV-Prävalenz fanden sich dagegen keine vergleichbar großen Unterschiede abhängig von der Herkunftsregion (uOR Niederlande = 1; Osteuropa: 0,85; Lateinamerika: 0,74; Sonstige: 1,03, jeweils nicht sign.), allerdings sind diese Odds Ratios nicht adjustiert. Die eigentlich sehr enge statistische Assoziation zwischen vaginalem und analem HR-HPV-Befall (*siehe unten*) wird offenbar in erheblichem Umfang von der Herkunft der FSW moduliert, was aber in der Arbeit nicht näher untersucht und diskutiert wird. Praktisch bedeutet dies, dass osteuropäische FSW (und in geringerem Umfang FSW aus Lateinamerika), adjustiert auf ihren vaginalen HR-HPV-Befall, anal stärker betroffen sind als niederländische FSW, d.h. das Verhältnis der HR-HPV-Prävalenzen „anal“ zu „vaginal“ fällt bei ihnen deutlich höher aus.

Die unadjustierten ORs für einen vaginalen HR-HPV-Nachweis liegen bei 0,37 (Osteuropa), 0,48 (Lateinamerika) und 0,46 (andere) vs. 1,0 bei niederländischen Frauen (allesamt signifikant), die uORs der Seroprävalenzen bei 0,35 (sign.), 0,65 und 0,65 (jeweils nicht sign.). Bemerkenswert ist die Erkenntnis, dass nach Adjustierung die FSW aus Osteuropa sowohl vaginal wie auch in Hinblick auf die Seroprävalenz weniger häufig mit HR-HPV belastet sind (außer anal, dort nur als schwacher Trend) im Vergleich zu niederländischen FSW, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass osteuropäische FSW von einer HPV-Impfung noch in größerem Umfang profitieren könnten als einheimische FSW. Allerdings können diese Unterschiede auch auf Confoundern beruhen, die nicht kontrolliert wurden (z.B. Dauer in der Sexarbeit; Alter beim ersten Geschlechtsverkehr usw).

Außer bei den unter 25-Jährigen verlaufen die Prävalenzkurven für anales und vaginales HR-HPV bei den FSW etwa parallel. Bei den unter 25-Jährigen lagen beide Prävalenzen auf etwa gleichem Niveau (ca. 60 – 63 %), danach sank die vaginale Prävalenz etwas stärker als die anale, es stellte sich aber eine ungefähre Parallelität zwischen den Prävalenzkurven ein.

Dies ist mit der Annahme vereinbar, dass anale HPV-Infektionen bei Frauen häufig auf Selbstinokulationen aus der Genitalregion zurückgehen (vgl. [649, 650, 653]).

Dafür spricht die sehr hohe Typkonkordanz zwischen vaginalen und analen Infektionen bei den FSW. Für HPV 16 betrug diese beispielsweise als Odds Ratio 10,27 (KI: 4,21 – 25,10). In der multivariablen Regression erwies sich dann auch das Vorliegen einer vaginalen HR-HPV-Infektion als einziger signifikanter Risikofaktor für einen analen HR-HPV-Nachweis (aOR 9,63; KI: 7,12 – 13,04). Umgekehrt lag die aOR für einen vaginalen HR-HPV-Nachweis bei Vorliegen einer analen HR-HPV-Infektion bei 10,50 (KI: 7,73 – 14,26).

Es fand sich dagegen kein signifikanter Zusammenhang mit Analverkehr ( $p =$  unadjustiert 0,141, adjustiert 0,119). Allerdings spielte beim Analverkehr die Frage der Kondomnutzung eine wichtige Rolle. Im Vergleich zu „kein Analsex“ ging *Analverkehr mit konsistenter Kondomnutzung* mit signifikant erhöhtem Risiko für anales HR-HPV einher (aOR 1,96; KI: 1,15 – 3,34), nicht dagegen *Analverkehr mit inkonsistenter Kondomnutzung* (aOR 1,08; KI: 0,61 – 1,90) (jeweils nach Ausschluss der FSW mit einer STI zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie). Die multiple logistische Regression unter Einschluss aller FSW führte zu ähnlichen Ergebnissen (aOR 1,72, sign., und aOR 1,08; nicht sign.).

Dies deutet darauf hin, dass Kondome als Vehikel der Autoinokulation von vaginal nach anal fungieren könnten, wenn sie nicht zwischen GV und AV gewechselt würden. Die Frage der Typkongordanz bei AV-aktiven FSW mit bzw. ohne konsistenter Kondomnutzung und im Vergleich zu AV-inaktiven FSW wurde aber in dieser Studie nicht weiter verfolgt. Auf diese Weise hätte die Frage geklärt werden können, zu welchem Anteil die erhöhte anale HR-HPV-Prävalenz bei AV-aktiven FSW (im Vergleich zu AV-inaktiven FSW) auf Selbstinokulation von genital (vaginal) vs. vom Sexpartner eingebrachter HPV-Infektionen zurückzuführen ist. Einschränkend ist zu beachten, dass nur nach dem AV-Verhalten in den letzten 6 Monaten gefragt wurde.

Aus einer tasmanischen Studie [650] mit Frauen, die aufgrund genitaler (cervikaler, vaginaler oder vulvarer) HPV-bedingter Erkrankungen unter Nachkontrolle standen, also behandlungsbedürftige genitale HPV-bedingte Pathologien in ihrer jüngeren Anamnese aufwiesen, ist bekannt, dass die Wischtechnik nach Toilettengang (sowohl nach Urinieren wie nach Stuhlgang) in erheblichem Umfang die anale HR-HPV-Prävalenz sowie die Häufigkeit analer HPV-bedingter Pathologien moduliert. In der Studie erwies sich die Wischtechnik sogar als der stärkste Risikofaktor, stärker als andere Risikofaktoren (wie z.B. Rauchen). Die Wischtechnik von vorn nach hinten erwies sich als signifikant risikoe erhöhend (sowohl nach Urinieren wie nach Stuhlgang), die Wischtechnik von hinten nach vorn als risikoneutral nach dem Urinieren und als leicht, aber insignifikant risikoe erhöhend nach dem Stuhlgang, und das Abtupfen („dabbing“) sowohl nach dem Urinieren wie nach Stuhlgang als signifikant risikomindernd, und zwar jeweils sowohl was anales HR-HPV wie auch anale HPV-bedingte Pathologien betraf.

	Urinieren	Stuhlgang
Wischen von vorn nach hinten	++	++
Wischen von hinten nach vorn	o	(+)
Tupfen	-	--
+ = höheres Risiko für anales HPV; - geringeres Risiko für anales HPV		
++/- signifikant für HR-HPV-Nachweis, zytologische Abnormalität und histologische Abnormalität		
+/- signifikant für eines der drei Kriterien		
(+) insignifikanter Trend für alle drei Kriterien		
(o) kein Trend erkennbar		

Im Vergleich zum Abtupfen ging das Abwischen von vorn nach hinten nach dem Urinieren mit einem etwa vierfachen Risiko für anales HR-HPV einher, nach dem Stuhlgang mit einem knapp dreifachen Risiko. Das Risiko für histologische Abnormalitäten im Analbereich war sogar fünffach bzw. knapp zehnfach erhöht (nach Urinieren bzw. Stuhlgang), das Risiko für zytologische Anomalien um das Doppelte bzw. Dreifache (nach Urinieren bzw. Stuhlgang).

Die Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, dass Urin (wie auch Vaginalsekret) bei HPV-Infizierten infektiöse Viruspartikel bzw. infizierte Zellen enthält, die beim von-vorn-nach-hinten-Wischen nach dem Urinieren in den Analbereich gelangen. Damit es zu einer Infektion und ggf. Pathologie kommen kann, benötigen sie aber Zutritt in die basalen Zellschichten. Stuhlgang und anschließendes Putzen durch Wischen führt zu Mikroabrasionen der analen Schleimhaut, die den benötigten Zugang zu den basalen Zellschichten des Epithels verschaffen, während Abtupfen die Schleimhaut nicht so stark traumatisiert wie die Wischbewegung, also weniger Eintrittspforten für HPV schafft [650]. Auch rektale Chlamydieninfektionen können durch Verschmierung von genital ausgelöst werden [650].

Die Autoren erklären allerdings nicht, warum die Wischbewegung von vorn nach hinten bei der analen Reinigung mit einem deutlich größeren Risiko einhergeht als die Wischbewegung von hinten nach vorn. Dies ist aber plausibel: die Wischbewegung von vorn nach hinten bei der analen Reinigung ist von der Hand- und Armmotorik her viel einfacher als die umgekehrte Bewegung von hinten nach vorn. Also wird die Bewegung von vorn nach hinten mit durchschnittlich höherer Krafteinwirkung ausgeführt werden, und ist daher traumatischer für die Schleimhaut, schafft also mehr Eintrittspforten.

Die Ergebnisse der tasmanischen Studie sind also sehr gut vereinbar mit einer Modellvorstellung, wonach die bedeutendste Quelle der analen HR-HPV-Infektionen (jedenfalls bei genital HR-HPV-infizierten Frauen) im Genitalbereich liegt und Wischbewegungen von vorn nach hinten HPV-haltigen Urin (oder auch ausgetretenes Vaginalsekret) in den Analbereich verschmieren. HPV kann aber nur dann zu einer (anal) Infektion führen, wenn es Zugang zur Basalschicht des Epithels erhält. Das Abwischen der Analregion nach dem Stuhlgang schafft solche Zugänge (z.B. durch Mikroabrasionen), und zwar das Abwischen von vorn nach hinten (weil motorisch einfacher und daher mit größerer Krafteinwirkung) eher als das schwierigere Abwischen von hinten nach vorn (was allgemein auch deshalb vermieden werden soll, um keine Faekalkeime in den Genitaltrakt zu reiben, so dass eine solche Wischbewegung weniger gut trainiert ist). Tupfendes Reinigen wirkt am wenigsten traumatisch auf die empfindliche Analschleimhaut und schafft daher am wenigsten Eintrittspforten für HPV.

Die praktische unmittelbare Konsequenz der tasmanischen Studie liegt darin, dass vor allem Frauen mit genitalem HPV-Befall bzw. genitaler HPV-Pathologie (aktuell oder in der Anamnese) vorn-nach-hinten-Wischbewegungen sowohl nach dem Urinieren wie nach dem Stuhlgang vermeiden sollten und zu tupfender Reinigungsweise (urogenital und anal) übergehen sollten. Im weiteren Sinne gilt das dann aber auch für alle Frauen, die unter einem erhöhten genitalen HR-HPV-Risiko stehen, also vor allem auch für FSW mit ihrer überdurchschnittlich hohen genitalen HR-HPV-Prävalenz, und im Endeffekt für alle sexuell aktiven, HPV-Risiken ausgesetzten Frauen.

Gerade bei FSW ist davon auszugehen, dass sie aus nahe liegenden Gründen besonderen Wert auf eine perfekte anale Reinigung legen, so dass das Risiko von oberflächlichen Schleimhautverletzungen wie Mikroabrasionen besonders hoch ist. Möglicherweise erklärt dies sogar die Beobachtung aus der Amsterdamer FSW-Studie, dass die anale HR-HPV-Prävalenz bei den FSW höher lag als die genitale – eine Beobachtung, die in der weiblichen Allgemeinbevölkerung nicht so konsistent angetroffen wird.

Die Amsterdamer FSW-Studie zeigte außerdem erhebliche Unterschiede in der Ratio vaginaler vs. analer HR-HPV-Infektionen abhängig von der Herkunft der FSW. Da die tasmanische Studie das Wischverhalten nach Toilettengang als starken Risikofaktor herausarbeitete, könnten Unterschiede in dieser Ratio möglicherweise auf so banalen Gründen wie kulturellen Unterschieden im Verhalten nach Toilettengang beruhen, was jedoch in der Amsterdamer Studie nicht erfragt wurde.

Die Amsterdamer FSW-Studie stellte eine nahezu exakt symmetrische Korrelation zwischen analen und vaginalen HR-HPV-Infektionen (auf Basis der zu einem Zeitpunkt erhobenen Punktprävalenz) fest. In einer Kohortenstudie mit 751 sexuell aktiven Frauen aus Hawaii wurde untersucht, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich cervical bzw. anal HPV-infizierte Frauen im Verlauf der Studie am jeweils anderen Ort mit demselben HPV-Genotyp infizierten [653]. Das Risiko einer Übertragung von cervical nach anal (typspezifisches relatives Risiko: 20,5; KI: 16,3 – 25,7, im Vergleich zu Frauen ohne cervikale Infektion mit diesem Genotyp) war signifikant höher als eine Übertragung von anal nach cervical (RR 8,8; KI: 6,4 – 12,2). Die Übertragungswahrscheinlichkeit von cervical nach anal erwies sich dabei aber auch vom HPV-Typ abhängig.

Die Studie aus Hawaii bestätigt somit reziproke Infektionswege „cervikal → anal“ und „anal → cervical“, mit Dominanz des Weges von cervical nach anal. Beide Regionen müssen als HPV-Reservoir betrachtet werden. Analverkehr erhöhte in dieser Studie signifikant das Risiko, dass eine (vorbestehende) cervikale Infektion nach anal verschleppt wurde; für den umgekehrten Weg (von anal nach cervical) fand sich keinerlei Zusammenhang. 48 % aller inzidenten cervicalen HPV-Infektionen, die nach analer Infektion mit demselben Typ auftraten, und 63 % aller inzidenten analen Infektionen, die nach typkonkordanter cervicaler Infektion auftraten, erfolgten bei Frauen, die angeblich niemals Analsex praktiziert hatten.

Kondomnutzung ging mit einem schwachen, insignifikanten Trend für eine Infektion von anal nach cervical einher (kein Effekt in umgekehrter Richtung). Die Nutzung von Damenbinden führte zu einem insignifikanten Trend eines verminderten Risikos einer Übertragung von anal nach cervical (Hazard Ratio 0,59; KI: 0,33 - 1,08) sowie einem insignifikanten Trend eines erhöhten Übertragungsrisikos von cervical nach anal (HR 1,43; KI: 0,95 – 2,14). Wischverhalten nach Toilettengang war nicht Gegenstand der Hawaii-Studie.

## **Zusammenfassender Überblick über Einflussfaktoren der Amsterdamer FSW-Studie:**

### **Alter (Kategorien: < 25 Jahre, 25 – 29 J., 30 – 34 J., ab 35 Jahre):**

Mit steigendem Alter ...

- signifikanter Rückgang der vaginalen HR-HPV-Prävalenz (sowohl unadjustiert wie adjustiert); 63 % bei < 25 Jahre, ca. 37 % ab 55 Jahre)
- kein signifikanter Rückgang der analen HR-HPV-Prävalenz ( $p = 0,262$  unadjustiert) (uOR: 1; 0,71; 0,93; 1,04 für die vier eingangs genannten Altersgruppen; alle nicht signifikant).
- sehr schwacher Trend beim Rückgang der HR-HPV-Seropositivität ( $p = 0,254$  unadjustiert) (uOR: 1; 0,52; 0,63; 0,85; alle nicht signifikant)
- signifikanter Rückgang der HR-HPV-Antikörpertiter (unadjustiert  $p = 0,009$ ; adjustiert  $p = 0,032$ ). Ab 35-Jährige wiesen jedoch wieder etwa so hohe Antikörpertiter auf wie unter 25-Jährige (U-förmiger Verlauf). Der rechnerisch signifikante Effekt ist daher mit Zurückhaltung zu bewerten, zumal er sich nach Adjustierung deutlich abschwächte (von  $p = 0,009$  auf  $p = 0,032$ ). Leider wurde die Altersgruppe ab 35 Jahre ( $N = 85$ ) nicht weiter aufgelöst, was Seroprävalenz und Titerhöhe betrifft.

### **Herkunft (Niederlande 33 %, Osteuropa 41 %, Lateinamerika 15 %, andere: 11 %):**

- Osteuropa: signifikant niedrigere vaginale HR-HPV-Prävalenz (adjustiert und nicht adjustiert, uOR 0,37; aOR 0,34), minimal und insignifikant niedrigere anale HR-HPV-Prävalenz (uOR 0,85), signifikant niedrigere Seropositivität (uOR 0,35; aOR 0,31) und signifikant niedrigere Antikörpertiter (adjustiert und nicht adjustiert). Gründe wurden nicht diskutiert.
- Lateinamerika: FSW schneiden ebenfalls in allen Parametern besser ab als die Niederländerinnen und stehen etwa zwischen Osteuropäerinnen und Niederländerinnen, allerdings sind die Unterschiede zu den Niederländerinnen nicht signifikant, außer die uOR für vaginales HR-HPV (uOR 0,48, KI: 0,31 – 0,76), die nach Adjustierung insignifikant wird (aOR 0,63; KI: 0,37 – 1,07). Niedrigste anale HR-HPV-Prävalenz, aber ebenfalls insignifikant (uOR 0,74; KI: 0,41 – 1,32).

### **Bildungsniveau (hoch vs. niedrig):**

Höheres Bildungsniveau ging mit höheren HR-HPV-Risiken einher (vaginal: uOR 1,25; anal: uOR 1,22; Seropositivität: uOR 1,42; allesamt insignifikant). Ohne Adjustierung/logistische Regression nicht näher beurteilbar.

**Arbeitsort (38 % Fenster, 34 % Club/Privathaus/Massagesalon; 27 % Escort/zu hause):**

Im Vergleich zur Fensterprostitution gingen Club/Privathaus/Massagesalon mit insignifikant erhöhten Risiken einher (vaginal: uOR 1,45; anal: uOR 1,34; Seropositivität: uOR 1,14; Titer aber minimal niedriger), Escort/zu hause mit signifikant erhöhten HR-HPV-Prävalenzen (vaginal: uOR 2,19; anal: uOR 1,53) und insignifikant erhöhter Seroprävalenz (uOR 1,70) und Titerhöhe. Ohne Adjustierung/logistische Regression nicht näher beurteilbar.

**Die Anzahl der Sexkontakte (oral, vaginal und/oder anal) (< 100, 100 – 249, 250 – 399, > 400 in den letzten 6 Monaten)** zeigte einen knapp Signifikanz verfehlenden Trend ( $p = 0,070$ ), dass mit steigender Anzahl der Sexkontakte die vaginale HR-HPV-Prävalenz *zurückging* (uOR: 1,0; 0,69; 0,68; 0,55; letzter Wert signifikant mit einem KI von 0,35 – 0,86 im Vergleich zu < 100). Für die anale HR-HPV-Prävalenz war dagegen kein Rückgang mit steigender Anzahl von Sexkontakten zu beobachten (uOR: 1,0; 1,28; 1,27; 0,90 – alle insignifikant), ebenso für die Seroprävalenz (uOR 1,0; 0,79; 1,01; 0,84). Auch die Titerhöhen waren ungefähr konstant. Die Frauen mit > 400 Sexkontakten wiesen minimal niedrigere Titer auf als alle anderen Gruppen (aber nicht signifikant). Ohne Adjustierung/logistische Regression nicht näher beurteilbar.

**Kondomverwendung beim GV in den letzten 6 Monaten** zeigte ebenfalls keine signifikanten Einflüsse. Unadjustiert gingen inkonsistente Kondomnutzung (uOR 1,57) und Kondomversagen (uOR 1,79) mit insignifikant erhöhter vaginaler HR-HPV-Prävalenz und Seroprävalenz (1,25 und 1,61) sowie insignifikant erhöhten Titern einher, während die anale HR-HPV-Prävalenz insignifikant erniedrigt war (uOR 0,52 und 0,44). Ohne Adjustierung/logistische Regression nicht näher beurteilbar.

**Analsex in den letzten 6 Monaten** hatte keinen Einfluss auf die vaginale HR-HPV-Prävalenz (konsistente bzw. inkonsistente Kondomnutzung beim Analsex: uOR 1,08 und 1,11), aber einen signifikanten Einfluss auf die anale HR-HPV-Prävalenz bei konsistenter Kondomnutzung (uOR 1,67; KI: 1,01 – 2,76; aOR: 1,72; KI: 1,03 – 2,88), während inkonsistente Kondomnutzung beim AV effektiv war (uOR 1,08, aOR ebenfalls 1,08). Analverkehr mit konsistenter Kondomnutzung ging auch mit grenzwertig signifikant erhöhter Seroprävalenz einher (uOR 2,13; KI: 1,00 – 4,53), nicht dagegen bei inkonsistenter Kondomnutzung (uOR 1,53; KI: 0,71 – 3,32).

Die Antikörpertiter fielen bei AV-aktiven Frauen höher aus als bei AV-inaktiven, bei konsistenter Kondomnutzung stärker als bei inkonsistenter, aber in jedem Fall insignifikant.

Das **Vorliegen einer STI (Chlamydien, Gonorrhoe) bei der Eingangsuntersuchung** ging mit insignifikant erhöhten HPV-Risiken einher (vaginal uOR 1,40; anal uOR 1,78, knapp Signifikanz verfehlend); die Seroprävalenz lag aber insignifikant niedriger (uOR 0,73), Antikörpertiter insignifikant leicht überdurchschnittlich.

Eine **anale HR-HPV-Infektion** ging hoch signifikant mit einer vaginalen HR-HPV-Infektion einher (uOR 9,77; aOR 10,5), aber nur mit einer leicht und insignifikant erhöhten Seroprävalenz (uOR 1,15) und minimal und insignifikant erhöhten Titern.

Eine **vaginale HR-HPV-Infektion** ging hoch signifikant mit einer analen HR-HPV-Infektion einher (uOR 9,63; aOR auch 9,63), aber nur mit einer leicht und insignifikant erhöhten Seroprävalenz (uOR 1,12) und kaum erhöhten Titern.

**Signifikante Risikofaktoren für eine vaginale HR-HPV-Infektion** waren nach multivariabler Regression Alter < 25 Jahre, Herkunft aus den Niederlanden und analer HR-HPV-Nachweis.

**Signifikante Risikofaktoren für eine anale HR-HPV-Infektion** waren nach multivariabler Regression lediglich ein vaginaler HR-HPV-Nachweis. Bei Frauen ohne STI bei der Eingangsuntersuchung war außerdem Analverkehr mit konsistenter Kondomnutzung signifikant mit analem HR-HPV assoziiert, im Vergleich mit FSW ohne Analverkehr in den letzten 6 Monaten.

**Signifikant reduzierte Risiken für HR-HPV-L1-Seropositivität (7 Typen)** nach multivariabler Regression war die Herkunft aus Osteuropa statt aus den Niederlanden (vermindertes Risiko für Osteuropäerinnen mit einer aOR von 0,31).

Außerdem hatten osteuropäische FSW signifikant niedrigere **Antikörpertiter** als niederländische. Junges Alter (< 25 Jahre) und Vorliegen einer analen HR-HPV-Infektion waren dagegen mit signifikant höheren Antikörpertitern verbunden (lineare Regression).



### Korrelation mit HPV-Impfstatus

38 der 304 FSW (12,5 %) gaben an, gegen HPV geimpft zu sein. 73 % verneinten eine HPV-Impfung, 14 % konnten die Frage weder mit Ja noch mit Nein beantworten („don't know“). Von den 38 Frauen, die angeblich gegen HPV geimpft waren, gaben 16 (43 %) drei Impfdosen an, 2 (5 %) zwei Dosen und 11 (30 %) eine Dosis; 8 konnten dazu keine Angaben machen.

Aufgrund der hohen Immunogenität der HPV-Impfung selbst bei verspäteter Impfung im Erwachsenenalter (vgl. z.B. [637]) lassen sich die Aussagen zum Impfstatus mit kleinen Unsicherheiten serologisch überprüfen. Jedenfalls gegenüber HPV 16 entwickeln Geimpfte, unabhängig vom Impfstoff, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit *anhaltend* L1-Antikörper weit oberhalb der Nachweisgrenze (> 99 %). Antikörpertiter gegenüber HPV-18 liegen in der Regel niedriger und sind vor allem bei Gardasil-Geimpften einige Jahre nach der Impfung, je nach Festlegung des Cut-Off-Wertes der serologischen Diagnostik, nicht mehr immer nachweisbar [vgl. 363]. Die HPV-16-L1-Antikörpertiter fallen außerdem bei Geimpften, vor allem bei zwei oder drei Impfdosen, um ein Vielfaches höher aus als nach natürlicher Infektion. Dementsprechend wären für mindestens 37, wahrscheinlich aber alle 38 der angeblich geimpften Frauen Antikörper gegenüber HPV 16 zu erwarten, ebenso bei 100 % der 16 Frauen mit drei Impfdosen. Die erwarteten Prävalenzen für HPV-18-Antikörper bei Geimpften mögen geringfügig niedriger ausfallen.

Tatsächlich wiesen aber nur 39 % der angeblich geimpften Frauen Antikörper gegen HPV 16 auf, und 26 % gegenüber HPV 18 (im Vergleich zu 25 % für HPV 16 und 15 % für HPV 18 in der Gesamtgruppe bzw. 23 % und 13,5 % bei den nicht bzw. nicht bekanntermaßen geimpften Frauen). Daraus lässt sich errechnen, dass nur etwa 5 – 6 Frauen tatsächlich gegen HPV geimpft worden sein können, das sind dann 1,8 % der Gesamtgruppe und etwa 14 % derjenigen Frauen, die meinten, gegen HPV geimpft worden zu sein.

Die Diskrepanz wird noch deutlicher, wenn man nur die 16 Frauen betrachtet, die angaben, drei Impfdosen erhalten zu haben. Nur 31 % von ihnen waren seropositiv gegenüber HPV 16 (alle anderen Frauen: 24,7 %), und 19 % gegenüber HPV 18 (alle anderen Frauen: 14,9 %). Rein rechnerisch lässt sich daraus abschätzen, dass nur eine dieser 16 Frauen tatsächlich alle drei Impfdosen erhalten hatte.

Die durchschnittlichen oder medianen Antikörpertiter lagen bei den Frauen, die angeblich mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, doppelt so hoch im Vergleich zu seropositiven Frauen ohne Impfung (d.h. Titer nach natürlicher Infektion). Tatsächlich wären bei Geimpften um ein Vielfaches höhere durchschnittliche oder mediane Titer zu erwarten. Der Befund „nur“ einer Verdoppelung steht im Einklang mit der Kalkulation, dass von den 38 vermeintlich geimpften Frauen tatsächlich nur einige wenige (etwa 5 – 6, wie oben hochgerechnet) mindestens *eine* Impfdosis erhalten haben.

Die Autoren gehen (in Einklang mit eigener Erfahrung) davon aus, dass viele FSW die HPV-Impfung mit der Hepatitis-B-Impfung verwechselten. Dies ist naheliegend, weil sich die Impfschemata stark ähneln (3 Dosen, Zeitabstände) und FSW eine klassische Zielgruppe für die Hepatitis-B-Impfung darstellen.

Letztendlich waren dann die Prävalenzdaten für vermeintlich geimpfte FSW auch nicht wirklich auswertbar. Für die 38 vermeintlich geimpften FSW zeigten sich im Vergleich zu den übrigen 266 FSW keine signifikanten Unterschiede. Die vaginale HR-HPV-Prävalenz war im Punktschätzer um 5 % verringert, die anale um 8 %, bei breiten Konfidenzintervallen. Dies steht in Einklang mit den Erwartungen, wenn ca. 14 % der vermeintlich Geimpften *tatsächlich* mindestens 1 Impfdosis erhalten haben, auch unter der Beachtung, dass nur 35 % der vaginal von HR-HPV befallenen FSW mit HPV 16 und/oder 18 infiziert waren, wie 40 % der anal von HR-HPV befallenen FSW. ( $14 \% \times 0,35 = 5 \%$ ;  $14 \% \times 0,4 = 5,6 \%$ ). Die Punktschätzer von 5 % (vaginal) und 8 % (anal) Risikoreduktion für HR-HPV wären also rein rechnerisch mit einem 100%-igen Schutz der Impfung vor vaginaler oder analer HPV-16-/18-Prävalenz bei jenen FSW vereinbar, die *tatsächlich* mindestens eine Impfdosis HPV-Impfstoff erhalten haben.

Da die Ergebnisse nicht auf Individualebene betrachtbar sind, handelt es sich aber nur um Hochrechnungen, die aufgrund der niedrigen Fallzahlen *tatsächlich* Geimpfter und der breiten Konfidenzintervalle mit großen Unsicherheiten behaftet sind. Es kann daher nur ausgesagt werden, dass eine sehr gute Wirksamkeit der Impfung im Sinne eines Schutzes vor prävalenten HPV-16-/18-Infektionen mit diesen Daten *vereinbar* wäre, d.h. jedenfalls diesen Daten nicht widerspricht.

Unter Berücksichtigung der Höhe der Antikörpertiter gegen HPV 16 und 18 wäre es im Rahmen der Studie grundsätzlich möglich gewesen, die tatsächlich geimpften FSW auf Individualebene zu identifizieren, insbesondere jene mit zwei oder drei Impfdosen. Dann hätte man die

typspezifischen Prävalenzdaten für diese Frauen ermitteln und den nicht geimpften Frauen gegenüberstellen können. Wie oben dargelegt, dürfte es sich dabei aber nur um etwa 5 bis 6 Frauen handeln. Angesichts von vaginalen bzw. analen HPV-16- bzw. HPV-18-Prävalenzen zwischen 8 und 12 % in der Gesamtstichprobe reicht eine solche Fallzahl nicht aus, um brauchbare Aussagen zu treffen.

Für zukünftige Studien, aber auch für aufklärende Gespräche mit FSW, ergeben sich daraus folgende Schlussfolgerungen:

1. FSW scheinen die HPV-Impfung sehr häufig mit der vom Namen (Abkürzung: HPV versus HBV), Impfschema und Zielgruppe ähnlichen Hepatitis-B-Impfung zu verwechseln.

Eine simple ja-nein-Antwort, womöglich auf einem Fragebogen, reicht nicht aus, um eine sichere Unterscheidung sicherzustellen. Der HPV-Impfstatus kann, wenn überhaupt, nur in einem ausführlichen Gespräch eruiert werden. In manchen (vielen?) Fällen wird sich das auch dann nicht klären lassen. Ideal wäre die Dokumentation durch Rechnung, eingelöstes Rezept oder Impfpass.

2. Wenn man sich auf die Angaben von FSW zum Impfstatus (insbesondere, wenn diese nicht kritisch hinterfragt werden) verlässt, ist davon auszugehen, dass ein hoher Anteil der vermeintlich Geimpften *tatsächlich* nicht gegen HPV geimpft ist. Da letztere von einer HPV-Impfung auch nicht profitieren können, würden dementsprechend höhere HPV-Prävalenzen angetroffen mit der Folge, dass die HPV-Impfung für die Zielgruppe als unwirksam betrachtet würde, oder jedenfalls als weniger wirksam, als sie tatsächlich für die Zielgruppe ist. Jede Verdünnung der vermeintlich HPV-geimpften Studienpopulation durch in Wirklichkeit ungeimpfte Frauen würde dazu führen, dass der Schutzeffekt der Impfung als schlechter/schwächer oder ggf. ausbleibend betrachtet würde. In der Amsterdamer Studie scheinen rein rechnerisch gesehen nur etwa 14 % der angeblich HPV-geimpften Frauen tatsächlich mindestens eine Impfdosis erhalten zu haben, so dass der Verdünnungseffekt so massiv ist, dass sich erwartungsgemäß keine signifikanten Schutzeffekte der Impfung herausarbeiten lassen.

Nichtbeachtung des hohen Verwechslungsrisikos zwischen HPV- und HBV-Impfung in der Eigenanamnese der FSW kann dazu führen, dass die HPV-Impfung für FSW als nutzlos erkannt würde.
--

3. Bei Studien, in denen es wirklich darauf ankommt, ob die FSW tatsächlich HPV-geimpft sind, müsste der Impfstatus durch Bestimmung der Antikörpertiter verifiziert werden, sofern die Angaben zum HPV-Impfstatus auf Eigenanamnese beruhen oder aus anderen Gründen unverlässlich sind. Eine simple ja/nein-Bestimmung der Antikörper (z.B. im PrevO-Check für HPV 16-L1-Antikörper ohne Quantifizierung) reicht dazu aber nicht aus.

Es müsste in jedem Fall geprüft werden, ob die behauptete Impfanamnese (mit Anzahl der Impfdosen) mit den Antikörpertitern zusammen „passt“. Selbst damit wird eine sichere Unterscheidung nicht in jedem Einzelfall möglich sein, da Überschneidungen zwischen hohen natürlichen Titern (nach Infektion) und Low-Respondern vor allem bei nur einer Impfdosis grundsätzlich möglich sind. Dies gilt noch viel mehr für HPV 18 und Gardasil als für HPV 16 und Cervarix. Da man aber bei Gardasil-Geimpften noch die übrigen Antikörpertiter (6, 11 bzw. sieben zusätzliche Antikörpertiter bei Gardasil 9) mit einbeziehen kann, dürfte in der Gesamtschau aller Antikörpertiter für alle drei Impfstoffe eine sehr hohe Sicherheit erzielt werden, tatsächlich geimpfte FSW auch als solche zu erkennen.

## Cervikale Dysplasien bei Sexarbeiterinnen

Erwartungsgemäß geht die stark erhöhte Prävalenz von genitalen HR-HPV-Infektionen bei Sexarbeiterinnen einher mit erhöhter Prävalenz von Dysplasiebefunden in Cervixabstrichen/Kolposkopien. Dies impliziert für Sexarbeiterinnen ein erhöhtes Risiko, sich im Laufe des Lebens einer Konisation oder anderen Therapie unterziehen zu müssen (nach Schätzungen von Krankenkassen erfolgten in Deutschland noch vor einigen Jahren jährlich ca. 140.000 Konisationen [31, 454], wobei diese Zahl aber neuerdings deutlich nach unten korrigiert wurde – das RKI geht inzwischen von ca. 56000 Konisationen p.a. aus bei einem Häufigkeitsgipfel zwischen 30 und 34 Jahren [691]) oder an einem Cervixkarzinom zu erkranken. In der unten zitierten Wiener Studie [16] **war die Inzidenz schwerer intraepithelialer Dysplasien bei Sexarbeiterinnen sogar um fast den Faktor 20 erhöht.**

In einer Studie aus **Belgien (Region Gent)** wurden die Befunde von Cervixabstrichen von 653 Sexarbeiterinnen (Durchschnittsalter: 28,1 Jahre) mit 653 alters-gematchten Frauen der Allgemeinbevölkerung verglichen (1992 – 2001). Der Anteil der Frauen mit niedriggradigen intraepithelialen Läsionen (LSIL) lag bei den Sexarbeiterinnen bei 15,6 % (Kontrollgruppe: 2,9 %), der Anteil mit hochgradigen intraepithelialen Läsionen (HSIL) bei 2,9 % (Kontrollgruppe 0,6 %; p jeweils < 0,001). 21,1 % aller Sexarbeiterinnen (24,4 % der unter 25-Jährigen) bedurften eines weiteren Follow-Up – im Gegensatz zu 4,9 % der Frauen der Kontrollgruppe (unter 25 Jahre: 5,1 %). Eine Subgruppe (93 Sexarbeiterinnen, 98 Kontrollen) wurde auf HPV-Typen untersucht. 77,4 % der Sexarbeiterinnen und 27,6 % der Kontrollen wiesen mindestens einen HPV-Typ auf, 55,9 % der Sexarbeiterinnen und 14,3 % der Frauen der Kontrollgruppe waren positiv für einen oder mehrere HR-HPV-Typen. HPV-16 fand sich in 12,9 % der Sexarbeiterinnen und 4,1 % der Kontrollen, HPV-18 in 3,2 % vs. 2,0 % [15] (*Details siehe oben*).

Zwischen Juni 2015 und 2016 wurde die Studie aus anderem Anlass (Vergleich zwischen vaginalen und cervikalen Abstrichen bezüglich Sensitivität und Spezifität des HPV-Nachweises) im Rahmen desselben Outreach-Programms mit Sexarbeiterinnen derselben Studienregion wiederholt [643], allerdings ohne eine Kontrollgruppe der Allgemeinbevölkerung. 300 FSW wurden cervical beprobt. 26 % wiesen ASC-US auf (1992-2001: 2,6 %), 11,7 % HSIL (1992 – 2001: 15,6 %) und 6,3 % HSIL (1992 – 2001: 2,9 %). Der Anteil der FSW mit LSIL oder HSIL war somit fast konstant geblieben (18 % vs. 18,5 %).

HR-HPV fand sich bei 31,5 % der FSW mit normaler Zytologie (gemäß Bethesda-System), bei 39,7 % der FSW mit ASC-US, 71,4 % der FSW mit LSIL und 94,7 % der FSW mit HSIL. Die eine einzige FSW mit einer HSIL ohne HR-HPV-Nachweis wies HPV 67 auf – einen HPV-Typ, den man bisher hinsichtlich seines karzinogenen Potenzials (HR oder LR?) nicht sicher einordnen kann. Insgesamt waren damit 34 % der FSW mit normaler Zytologie oder ASC-US, aber 80 % der FSW mit LSIL/HSIL HR-HPV-positiv. Berücksichtigt man die höhere HPV-Ausbeute durch die kombinierte Auswertung vaginaler und cervikaler Abstriche, lag die HR-HPV-Prävalenz bei allen untersuchten FSW bei 51 %. Die HR-HPV-Prävalenz in den cervikalen Abstrichen ging dagegen von 55,9 % (1992 – 2001) auf 42 % (2015/2016) zurück [643].

In **Sheffield (UK)** wurden in den Jahren 1986 – 1987 58 Sexarbeiterinnen cervikal untersucht; 10 (17 %) wiesen milde bis moderate Dysplasien auf, eine (1,7 %) hatte eine schwere Dysplasie. Eine Vergleichsgruppe bestand nicht [475].

Im Jahr 2011 fanden sich bei 32,9 % von 337 Sexarbeiterinnen aus **England (Schwerpunkt London)** abnormale zytologische Befunde in Cervix-Abstrichen (25,5 % bei 51 einheimischen Sexarbeiterinnen und 35,3 % bei Migrantinnen) – im Vergleich zu 16,3 % bei 10.520 nicht-sexarbeitenden Frauen, die GUM-Kliniken aufsuchten (Kliniken für urogenitale Medizin). Angaben zu konkreten zytologischen Diagnosen (z.B. Schweregrad) oder HPV-Impfstatus erfolgten nicht [479]. Die in der Publikation dargelegten Odds Ratios für cervikale Anomalien bei Sexarbeiterinnen (OR 17,34 unadjustiert; 8,66 nach multipler Adjustierung u.a. auf das Alter) sind allerdings rechnerisch nicht nachvollziehbar. Weiterhin ist anzunehmen, dass Patientinnen von GUM-Kliniken nicht völlig repräsentativ für die weibliche Allgemeinbevölkerung sind.

In **Huzhou (China)** wurde die Prävalenz cervikaler HPV-Infektionen und zytologischer Anomalien von 288 Sexarbeiterinnen mit 292 Frauen der Allgemeinbevölkerung verglichen [244]. Die HR-HPV-Prävalenz (alle HR-Typen) lag bei den Sexarbeiterinnen bei 66,7 % (HPV-16: 28,8 %, HPV-58: 24,0 %; HPV-52: 20,8 %) - im Vergleich zu 19,2 % in der Allgemeinbevölkerung. Höherer Bildungsstand und Kondomnutzung erwiesen sich in der multivariaten Analyse als risikoreduzierend. Cervikale Anomalien wurden bei Sexarbeiterinnen etwa viermal häufiger angetroffen (20,8 % statt 4,8 %) (LSIL und HSIL zusammen). HPV-16, -58 und -52 waren die häufigsten HR-HPV-Typen (jeweils um ca. 40 %), die im Zusammenhang mit LSIL oder HSIL gefunden wurden. Bemerkenswert ist, dass die Sexarbeiterinnen dieser Studie im Durchschnitt viel früher sexuell aktiv geworden waren (Alter beim ersten Geschlechtsverkehr unter 20 Jahre: 60,8 % der Sexarbeiterinnen, aber nur 6,8 % der Kontrollgruppe; erster Geschlechtsverkehr > 24 Jahre: 4,1 % der Sexarbeiterinnen, aber 40,8 % der Frauen der Kontrollgruppe). Nach Adjustierung fand sich kein erhöhtes Risiko für HR-HPV-Nachweis bei Sexarbeiterinnen mit

früheren ersten Geschlechtsverkehr, aber ein knapp Signifikanz verfehlender Trend für höheres HR-HPV-Risiko bei Frauen der Allgemeinbevölkerung, die ihren ersten Geschlechtsverkehr unter 20 Jahren hatten [244].

In einer anderen **chinesischen Studie (Shenyang)** wiesen die Sexarbeiterinnen etwa dreimal so häufig HR-HPV am Gebärmutterhals auf als Frauen der Allgemeinbevölkerung (61,9 % vs. 21,0 %) [502]. Insgesamt 7,3 % von 1000 Kontrollfrauen, aber 53,1 % von 309 Sexarbeiterinnen zeigten abnormale Cervixbefunde (ASCUS: 2,7 vs. 32,04 %; ASCUS-H: 0,2 vs. 4,21 %; CIN 1: 2,9 vs. 5,5 %; CIN 2: 1 vs. 5,5 %; CIN 3: 0,5 vs. 2,91 %). Das Risiko für eine CIN 2 oder 3 war fast auf das Sechsfache erhöht. Wie in manchen anderen Studie zeigte sich auch hier, dass das relative Risiko für die Sexarbeiterinnen bei den mittel- bis höhergradigen Dysplasien (im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung) noch stärker erhöht ist als für die niedriggradigen Dysplasien oder HR-HPV-Infektionen als solche. Während sich kein Zusammenhang zwischen Kondomverwendung und HR-HPV-Nachweis bei den Sexarbeiterinnen feststellen ließ, wurde ein Zusammenhang zwischen Kondomnutzung und CIN nicht untersucht.

In **Guatemala** wurden Cervixabstriche von 297 Sexarbeiterinnen mit Abstrichen von 297 anderen Frauen als Kontrollen verglichen. Die HPV-Prävalenz (alle Typen) lag bei Sexarbeiterinnen bei 67,3 % (KI: 61,7 – 72,6 %), bei den Frauen der Allgemeinbevölkerung bei 38,1 % (KI: 32,5 – 43,8 %). Eine abnormale Zytologie fand sich bei 21,6 % der Sexarbeiterinnen und 7,7 % der Kontroll-Frauen. Minderjährige Sexarbeiterinnen waren relativ stärker betroffen. Höhergradige Befunde (ASC-H oder HSIL) fanden sich bei 3,5 % der Sexarbeiterinnen (davon 2,1 % HSIL), aber nur 1,7 % der Frauen der Kontrollgruppe (davon 1,4 % HSIL) [387].

In **Hongkong** wurden 2697 PAP-Abstriche von Sexarbeiterinnen mit 476.066 Abstrichen der weiblichen Allgemeinbevölkerung verglichen. Die Grade ASUS und LSIL fanden sich (zusammen betrachtet) bei 10,12 % der Sexarbeiterinnen und 3,92 % der Frauen der Allgemeinbevölkerung, ASC-H und HSIL (zusammen) bei 2,22 % der Sexarbeiterinnen und 0,54 % der Kontrollen. Der Anteil höhergradiger Dysplasien an allen abnormalen Befunden lag somit bei Sexarbeiterinnen mit 18 % höher als bei den Kontrollen (12 %). Sexarbeiterinnen wiesen in dieser Studie also nicht nur häufiger PAP-Befunde auf, sondern auch der Anteil fortgeschrittener Dysplasien fiel bei ihnen höher aus [388]. Eine vorausgehende Studie mit 235 Sexarbeiterinnen aus Hongkong hatte in den Jahren 2004-2005 eine Prävalenz von 9,8 % für CIN I – III ergeben [459].

In der Studie aus **Kalkutta** [8, s.o.], in der sich bei 62,9 % von 27 Sexarbeiterinnen HPV-16 und/oder -18 in cervikalen Proben fand, zeigte sich bei absolut niedrigen Fallzahlen eine Assoziation zwischen HPV-16/18, HSV-2 und Dysplasien: von den 10 Frauen, die beide Infektionen an der Cervix trugen, wiesen jeweils 3 eine CIN 1 und 3 eine CIN 3 auf. Von den 9

Frauen, die weder von HPV-16/18 noch HSV-2 an der Cervix befallen waren, hatten lediglich 2 eine CIN 1. Koilocytotische Atypien fanden sich bei 7 vs. 0 dieser Frauen. Eine normale Zytologie hatten damit nur 3/10 Frauen mit HPV-16/18- und HSV-2-Nachweis, aber 7/9 Frauen ohne HPV-16/18 und ohne HSV-2.

Im Rahmen der Untersuchungen der STD-Beratungsstelle des Gesundheitsamtes **Köln** fanden sich im Zeitraum 2002 – 2010 höhergradige PAP-Befunde (PAPIII und höher) bei 9,7 % aller Sexarbeiterinnen mit Migrationshintergrund und bei 7,8 % ohne Migrationshintergrund. Eine Kontrollgruppe der weiblichen Allgemeinbevölkerung lag nicht vor. Bei den übrigen Frauen, die die STD-Beratungsstelle aufsuchten (also ohne Sexarbeit), lag die Quote von PAPIII und höher bei 5,6 % (mit Migrationshintergrund) bzw. 5,1 % (ohne Migrationshintergrund) [202]. Frauen, die eine STD-Beratungsstelle eines Gesundheitsamtes aufsuchen, können aber nicht als Kontrollgruppe im Sinne der weiblichen Allgemeinbevölkerung betrachtet werden, selbst wenn sie nicht in der Sexarbeit aktiv sind.

In einer großen Studie mit 978 Sexarbeiterinnen und 5493 Kontrollen aus dem Jahr 1988 in **Wien** fanden sich bei 6,13 % der Sexarbeiterinnen, aber nur 1,43 % der Kontrollen pathologische PAP-Befunde. Milde Dysplasien fanden sich in 3,37 % der Sexarbeiterinnen (Kontrollen: 1,07 %), schwere Dysplasien in 2,35 % (Kontrollen: 0,36 %) und invasive Karzinome bei 0,41 % der Sexarbeiterinnen (4 Fälle; Kontrollen: 0,0 %). Die Studie ermöglichte auch Angaben zur Inzidenz, da 722 Sexarbeiterinnen und 3162 Kontrollpersonen, die in 1988 keinen auffälligen PAP-Befund hatten, nach einem Jahr nachuntersucht wurden. 1,94 % der Sexarbeiterinnen und 1,01 % der Kontrollen hatten binnen Jahresfrist eine milde Dysplasie entwickelt, 1,11 % der Sexarbeiterinnen, aber nur 0,06 % der Kontrollen eine schwere Dysplasie. Invasive Karzinome wurden in beiden Gruppen bei der Nachuntersuchung nicht angetroffen [16].

Aus **Lima** (Peru) wurden 7,5 % pathologische Cervix-Abstriche bei 200 Sexarbeiterinnen (zwischen 18 und 26 Jahren) berichtet. Diese FSWs nutzten fast ausschließlich Kondome im Umgang mit Klienten (99 %). 6,5 % der FSWs hatten abnormale PAP-Befunde in Kombination mit einem HPV-Befund [192].

In **Venezuela** wurden von 438 Sexarbeiterinnen Cervix-Abstriche genommen. Bei 84 (19,2 %) ergab sich die Notwendigkeit einer Biopsie; 14,6 % hatten präinvasive oder invasive Veränderungen an der Cervix: 9,4 % CIN I, 2,7 % CIN II, 1,8 % CIN III und 0,7 % (mikro-) invasive Karzinome. Das Durchschnittsalter der Sexarbeiterinnen lag mit 32,1 Jahren recht hoch. CIN fanden sich signifikant häufiger bei jüngeren Frauen und solchen mit frühem ersten Geschlechtsverkehr (< 20 Jahre). 276 der Sexarbeiterinnen rauchten; bei ihnen fanden sich cervikale Veränderungen häufiger als bei Nichtraucherinnen (17,0 % versus 10,5 %). Dauer des



**Rauchens und Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten korrelierten mit dem Risiko cervikaler Läsionen.** Frauen, die 5 oder mehr Jahre geraucht hatten, wiesen ein um 37 % erhöhtes Risiko auf [471, 501].

Aus **Spanien (Oviedo)** und **Kolumbien (Cali)** wurde berichtet, dass Sexarbeiterinnen (N = 758 und 775) im Vergleich zu Frauen der Kontrollgruppe ein 2,3-faches (Oviedo) bzw. 1,8-faches Risiko für eine CIN hatten. In Oviedo waren 4,9 % der Sexarbeiterinnen HIV-positiv (davon 76 % i.v.-Drogennutzerinnen); berücksichtigt man nur die HIV-negativen Sexarbeiterinnen aus Oviedo, war das Risiko für eine CIN nur schwach und insignifikant erhöht (OR 1,2; KI: 0,5 – 2,8) [458].

In einer anderen Studie derselben Arbeitsgruppe, die 525 ursprünglich als CIN III klassifizierte Dysplasien bei Frauen aus **Spanien und Kolumbien** sowie 512 altersgematchte Kontrollen (PAP I oder II) umfasste, wurden die primär als CIN III beurteilten Befunde anschließend von einer Kommission von Zytopathologen nachuntersucht und reklassifiziert. Während 2,0 % der Frauen der Kontrollgruppe (PAP I oder II, kein CIN) jemals der Prostitution nachgegangen waren, hatten irgendwann in ihrem Leben als Prostituierte gearbeitet:

- 8,0 % der Frauen mit primär als CIN III klassifiziertem Befund
- 5,5 % der Frauen, deren ursprünglicher CIN III-Befund auf CIN I oder II heruntergestuft wurde
- 7,7 % der Frauen mit als CIN III bestätigtem Befund und
- 11,1 % der Frauen, deren ursprünglicher CIN III-Befund als invasiv (Carcinoma in situ) reklassifiziert worden war.

Die Odds Ratio für eine CIN III lag in Kolumbien bei Frauen, die jemals der Prostitution nachgegangen waren, bei 3,4 (nach multiplen Adjustierungen noch bei 2,2); in Spanien war keine OR ermittelbar, da 10 Frauen der CIN-III-Gruppe, aber keine Frau der Kontrollgruppe Prostitution in der Anamnese angab [461].

In einer **japanischen** Studie (Tokio) verglich man die Prävalenz cervikaler Dysplasien von 247 Sexarbeiterinnen, die eine STD-Klinik zwecks Routine-Checkups aufsuchten, mit 233 Frauen der Allgemeinbevölkerung, die einen jährlichen Routine-Checkup in einer gynäkologischen Klinik durchführen ließen (Zeitraum 1998 – 1999). 15,8 % der Sexarbeiterinnen, aber nur 0,43 % der „Kontroll-Frauen“ wiesen cervikale Dysplasien (mild bis Carcinoma in situ) auf (Relatives Risiko: 36,7). Schwere Dysplasien (inkl. Carcinoma in situ) wurden bei 6 Sexarbeiterinnen (2,4 %) angetroffen, darunter ein Carcinoma in situ (0,4 %), aber bei keiner der Frauen der Kontrollgruppe. Allerdings gaben nur 1,6 % der 247 Sexarbeiterinnen an, bei ihrer Arbeit Kondome zu verwenden [468].

In einer größeren Stichprobe mit 546 Sexarbeiterinnen (die die oben genannten 247 FSW mit einschließen) wurde eine Prävalenz von HPV (mittleres und hohes onkogenes Risiko: Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) von 41,6 % angetroffen, bei den 233 Frauen der Kontrollgruppe nur von 5,6 % (RR 7,4) [468].

Zur etwa gleichen Zeit (1995 – 1998) wurden bei Sexarbeiterinnen aus **Sydney/Australien** cervikale Dysplasien viel seltener gefunden: 4,9 % von 284 Sexarbeiterinnen und 3,0 % von 266 Frauen der Kontrollgruppe wiesen CIN I auf (RR 1,6), 2,5 % der Sexarbeiterinnen und 1,1 % der Kontroll-Frauen CIN II oder III (RR 2,3). HPV (alle Typen) wurde bei 31,6 % der Sexarbeiterinnen und 24,4 % der Kontrollen angetroffen (RR 1,3), HR-HPV bei 12,1 % der Sexarbeiterinnen und 9,4 % der Kontrollen (RR 1,3) [469].

Während die japanische Studie die stärkste bisher angetroffene Risikoerhöhung für CIN bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigte (RR für cervikale Dysplasien aller Schweregrade: 36,7; RR für schwere Dysplasien nicht ermittelbar, da 6 : 0), fallen die Unterschiede zwischen Sexarbeiterinnen und Kontrollgruppe in der australischen Studie moderat aus und verfehlen Signifikanz. Sexarbeiterinnen aus Sydney waren sogar seltener von prävalenten Genitalwarzen betroffen als Kontrollfrauen (3,5 % versus 8,7 %), und gaben auch seltener Genitalwarzen in der Anamnese an (21,5 % versus 34,5 %) [469].

Der Vergleich beider Studien zeigt zwei wegweisende Unterschiede: Kondomnutzungsgrad und Zusammensetzung der Kontrollgruppe. Etwa 45 % der Sexarbeiterinnen der Studie aus Sydney stammten aus Australien, Neuseeland oder Großbritannien und arbeiteten in stark reglementierten Bordellen, wo Kondomnutzung Standard ist und STDs nur selten angetroffen werden; bei den übrigen Sexarbeiterinnen handelte es sich weitgehend um arme Immigrantinnen mit geringeren Kondomnutzungsquoten im Vergleich zur ernstgenannten Gruppe und höherem STD-Risiko [469]. Per Saldo resultieren daraus aber viel höhere berufliche Kondomnutzungsquoten als bei den Sexarbeiterinnen der japanischen Studie, die fast ausschließlich ungeschützt arbeiteten (nur 1,6 % nutzten Kondome). Frauen (FSWs und Kontrollfrauen zusammen betrachtet), die angaben, Kondome *zwecks Verhütung* zu nutzen, wiesen ein geringeres cervikales HPV-Risiko auf – vermutlich, weil sie Kondome regelmäßiger oder motivierter verwendeten als Frauen, die sich mit Kondomen vor STDs schützen wollten [469]. Die niedrigen Prävalenzen für HPV und cervikale Dysplasien bei Sexarbeiterinnen der australischen Studie sind somit zumindest teilweise mit der deutlich höheren Kondomnutzungsrate erklärbar.

Das relative Risiko für cervikale Dysplasien aller Schweregrade lag – im Vergleich zur Kontrollgruppe – in der japanischen Studie bei 36,7, in der australischen Studie nur bei 1,3. Hier

stellt sich die Frage, in wieweit die Kontrollgruppe als repräsentativ für die weibliche Allgemeinbevölkerung anzusehen ist. In der japanischen Studie bestand die Kontrollgruppe aus Frauen, die eine gynäkologische Klinik zum Routine-Checkup aufsuchten. In der australischen Studie handelte es sich dagegen um Frauen, die in einem Zentrum für sexuelle Gesundheit sowie in einer Gesundheitseinrichtung für Risikopersonen (junge Leute mit riskanter Lebensweise, Sexarbeiterinnen, i.v.-Drogensüchtige) rekrutiert worden waren.

Dies stellt die Repräsentativität der Kontrollgruppe der australischen Studie infrage. Man verglich die Angaben zur Partnerzahl der Frauen der Kontrollgruppe mit 412 Frauen, die sich in einer Klinik für Familienplanung der cervikalen Untersuchung unterzogen hatten. 49,2 % der ersteren und 12 % der letzteren hatten mehr als 10 Sexpartner (lebenslang); 85 % bzw. 26 % hatten mehr als drei Sexpartner lebenslang gehabt. 28,9 % der Frauen der Kontrollgruppe hatten dagegen 3 oder mehr Sexpartner allein in den letzten 12 Monaten. HPV fand sich (bei identischer Nachweisttechnik) bei 24,4 % (Kontrollgruppe der FSW-Studie) versus 8,9 % (Familienplanungs-Klinik). Dies sind drei weitere Indikatoren, die – zusätzlich zu der Ausrichtung der beiden Kliniken, in denen sie rekrutiert wurden – darauf deuten, dass die 266 Frauen der Kontrollgruppe der australischen Sexarbeiterstudie keineswegs repräsentativ für die weibliche Allgemeinbevölkerung sind, sondern ebenfalls eine Selektion hoher Risiken bzw. überdurchschnittlicher sexueller Aktivität darstellen – auch wenn sie angaben, nie der Sexarbeit nachgegangen zu sein. Nur 19,6 % der Kontrollfrauen nutzten in den letzten 12 Monaten regelmäßig Kondome – im Vergleich zu 28,9 % der Sexarbeiterinnen beim Vaginalverkehr mit privaten (nicht-zahlenden) Partnern. Das Risikoverhalten der Kontrollgruppe könnte auch erklären, warum sie eine höhere Prävalenz von Genitalwarzen hatten als die Sexarbeiterinnen.

Damit kann in der australischen Studie nicht davon ausgegangen werden, dass die Kontrollgruppe die weibliche Allgemeinbevölkerung repräsentiert, und die geringe Risikoerhöhung für Sexarbeiterinnen (RR 1,3 für alle Dysplasien und ebenfalls für schwere Dysplasien) kann das erhöhte Risiko der Sexarbeiterinnen im Vergleich zur *tatsächlichen* Allgemeinbevölkerung unterschätzen. Dies ist etwa vergleichbar mit der Situation der STD-Beratungsstelle des Gesundheitsamtes Köln [202], wo als Vergleichsgruppe jene Klientinnen der Beratungsstelle dienten, die nicht der Sexarbeit nachgingen. In Köln fand sich ein relatives Risiko von 1,7 für Sexarbeiterinnen mit Migrationshintergrund und von 1,5 für solche ohne Migrationshintergrund, bezogen auf PAP III und höher, im Vergleich zu nicht-sexarbeitenden Klientinnen.

Bei der Untersuchung von 185 inhaftierten Prostituierten im Jahr 1966 in **London**, von denen verwertbare Abstriche gewonnen werden konnten, wurden in 10,3 % pathologische Befunde berichtet, die Anlass zu Biopsien gaben, aufgrund derer 8,6 % der 185 Frauen als „Carcinoma in

situ“ diagnostiziert wurden; Prostituierte unter 25 Jahren (N = 16) waren hiervon nicht betroffen; die jüngste Frau mit „Carcinoma in situ“ war 26 Jahre alt. Invasive Cervixkarzinome wurden nicht angetroffen [460].

## **Häufigkeit cervikaler zytologischer Anomalien bei FSW in Abhängigkeit vom Alter („Antwerpen-Studie“)**

Im Jahr 2016 wurde eine große Studie zur Prävalenz von HR-HPV-Infektionen und zytologischen Abnormalitäten am Gebärmutterhals bei 1334 FSW aus der Region Antwerpen veröffentlicht [538]. Diese Studie ist in der im nächsten Abschnitt präsentierten Metaanalyse nicht mehr berücksichtigt, da letztere nur Studien bis 2015 erfasst. Dennoch ist die Antwerpener Studie herausragend, nicht nur wegen der für eine regionale Studie hohen Anzahl von beteiligten FSW, sondern auch, weil ein exaktes Altersmatching zu Frauen der Kontrollgruppe erfolgte, und weil die Ergebnisse nach Altersgruppen aufgeschlüsselt präsentiert wurden. Die zugrunde liegenden Untersuchungen (jeweils Erstuntersuchung; Folgeuntersuchungen blieben unberücksichtigt) erfolgten in den Jahren 2006 bis 2010 und dürften daher nicht oder kaum von HPV-Impfungen beeinflusst worden sein (was aber auch nicht erhoben wurde). Über die in dieser Studie angetroffene HR-HPV-Prävalenz (41,7 % bei FSW, 19,8 % bei exakt altersgematchten Kontrollfrauen) wurde schon weiter oben berichtet.

Zytologische Anomalien fanden sich bei 27,7 % der FSW und 11,6 % der Kontrollfrauen; HSIL bei 2,0 % der FSW und 1,1 % der Kontrollen, LSIL bei 12,0 % der FSW und 4,4 % der Kontrollen. Die Risikoerhöhung für FSW war in dieser Studie daher nicht so stark ausgeprägt wie in den meisten anderen Vergleichsstudien. Allerdings lag das Durchschnittsalter der FSW in dieser Studie mit 29,1 Jahren auch recht hoch, was – angesichts der Altersabhängigkeit der Prävalenz von cervikalen zytologischen Anomalien – diesen Effekt erklären mag.

Dabei zeigten sich grundlegende Unterschiede im Altersverlauf zwischen FSW und Frauen der Allgemeinbevölkerung. Bei FSW unter 21 Jahren waren HSIL noch selten (0,67 %), aber schon in der Altersgruppe zwischen 21 und 25 Jahren fanden sich bei 2,31 % der Probandinnen HSIL. Dieses Niveau um 2 % (Spanne: 1,76 – 2,67 %) blieb dann über alle Altersgruppen erhalten, d.h. auch mit steigendem Alter nahm die Häufigkeit von HSIL bei den FSW nicht ab – ganz im Unterschied zu den Frauen der Kontrollgruppe, die im Alter von 26 bis 30 Jahren mit 2,64 % einen Maximalwert erreichten, der danach rasch abfiel (31 – 35 Jahre: 1,07 %; ab 36 Jahre: 0 % trotz N = 267 in dieser Altersgruppe).

LSIL fanden sich dagegen bei den jüngsten FSW am häufigsten (< 21 Jahre: 21,5 %); danach fiel ihre Prävalenz schon ab (21 – 25 Jahre: 14,6 %), wobei ab einem Alter von 26 Jahren ein Niveau um 10 % erreicht wurde (Spanne: 7,0 – 11,8 %), das dann über die weiteren Altersgruppen

konstant blieb. In der Kontrollgruppe wurde das Maximum der LSIL erst zwischen 21 und 25 Jahren erreicht (6,4 %), gefolgt von einem stetigen Abfall bis auf 1,4 % bei den über 40-Jährigen.

Betrachtet man alle Läsionen zusammen (inkl. ASCUS, AGC, ASC-H), sind die jüngsten FSW (< 21 Jahre) mit 46,3 % am häufigsten betroffen; danach erfolgt ein Rückgang auf Quoten zwischen etwa 20 und 30 % ohne eindeutige weitere altersabhängige Tendenz. In der Allgemeinbevölkerung sind junge Frauen (< 21 Jahre) viel seltener betroffen (8,7 % statt 46,3 % bei FSW), das Maximum wird zwischen 21 und 25 Jahren erreicht (14,6 % statt 30,3 % bei FSW), danach folgt ein Abfall auf Werte unter 10 % (5,5 – 8,3 %) bei Frauen über 36 Jahren.

26 % der FSW mit normaler Zytologie, aber 83 % der FSW mit abnormaler Zytologie wiesen nachweisbares HR-HPV auf.

Das wichtigste praktische Ergebnis dieser Studie ist, dass FSW schon recht früh (in der Altersgruppe zwischen 21 und 25 Jahren) recht hohe HSIL-Quoten (> 2 %) erreichen, und dieses hohe Niveau dann über alle Altersgruppen, auch jenseits der 40 Jahre, bestehen bleibt, während in der Allgemeinbevölkerung die meisten HSIL-Befunde bei 26- bis 30-Jährigen angetroffen wurden (bzw. für HSIL und ASC-H zusammen: 26 bis 35-Jährige). Dies bestätigt die Notwendigkeit, dass die Gebärmutterhalskrebsvorsorge bei FSW früh einsetzen sollte, und dass das Risiko für HSIL (im Gegensatz zur HR-HPV-Prävalenz bei FSW) abweichend von der weiblichen Allgemeinbevölkerung bei FSW auch mit steigendem Alter nicht abnimmt, jedenfalls solange Sexarbeit praktiziert wird. Auch LSIL bleiben (nach initialem Maximum < 26 Jahren) bei FSW auf einem konstant hohen Niveau, während sie in der Allgemeinbevölkerung mit dem Alter zurückgehen.

Auch bei älteren FSW bleibt die Gebärmutterhalskrebsvorsorge unverändert wichtig – abweichend von der Allgemeinbevölkerung können FSW nach den initialen Maxima zu Beginn des 3. Lebensjahrzehnts im weiteren Altersverlauf keinen weiteren Rückgang der Wahrscheinlichkeit des Antreffens abnormaler Zytologien erwarten, und zwar sowohl in Bezug auf HSIL bzw. LSIL jeweils für sich allein betrachtet, wie auch für abnormale Zytologien insgesamt.

*Dies sind auch wichtige Erkenntnisse, wenn man den Nutzen der HPV-Impfung für bereits aktive FSW diskutiert, z.B. im Kontext der Endauswertung der VIVIANE-Studie nach sieben Jahren Studienlaufzeit (s. u). Die VIVIANE-Kohorte (und Kontrollgruppe) hatte sich in eine Altersgruppe hinein entwickelt, in der neue CIN-Dysplasien, vor allem höhergradige, selten sind, so dass der Impfnutzen, gemessen an verhinderter Krankheitslast, niedrig ausfiel. Die Antwerpen-Studie zeigt nun aber, dass das Risiko höhergradiger Dysplasien bei FSW auch im Altersverlauf konstant hoch bleibt und nicht den Rückgang in der Allgemeinbevölkerung nachzeichnet.*

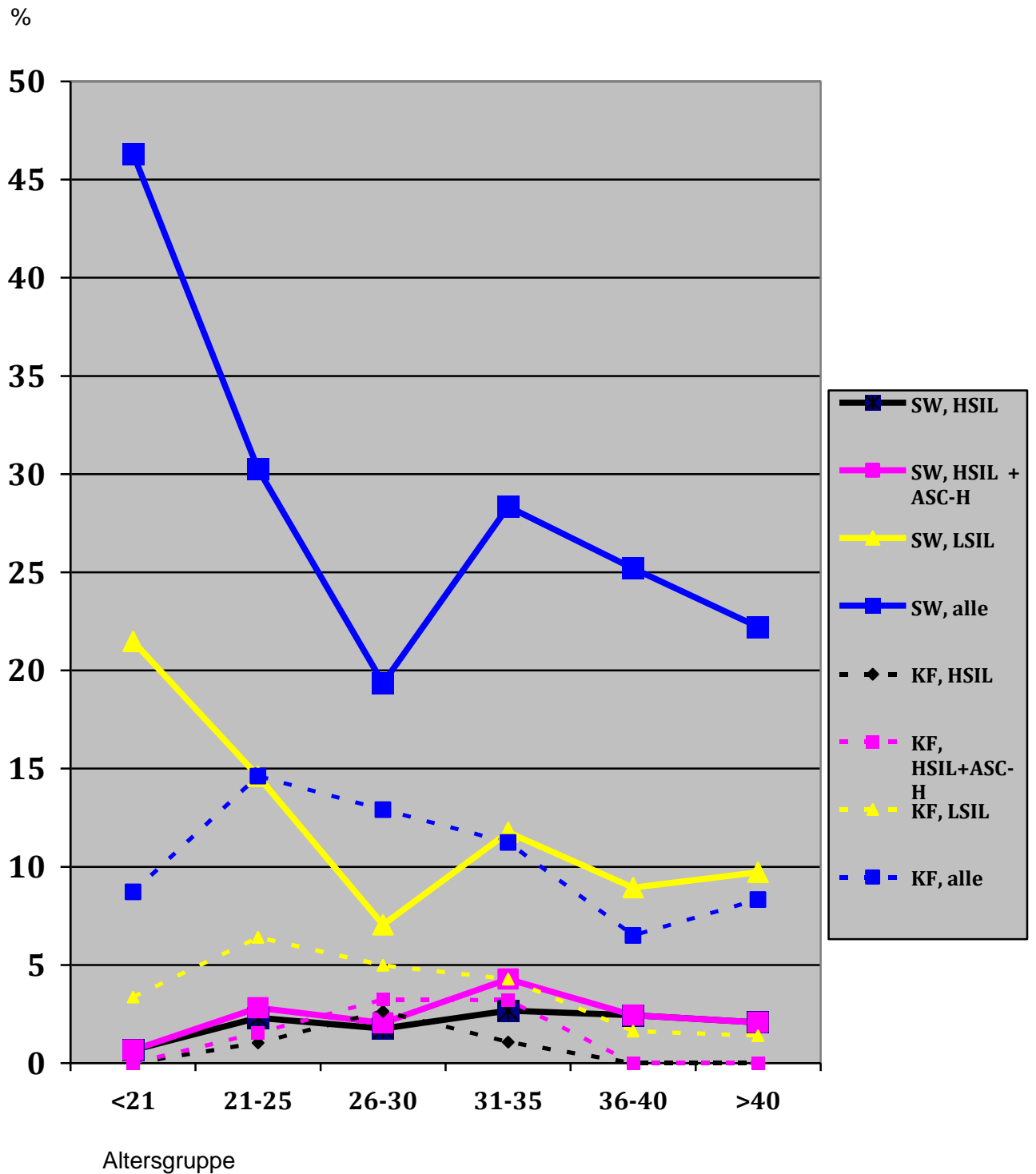


Abb. 1: Prävalenz cervikaler zytologischer Anomalien bei FSW (dicke Linien) und altersgematchten Kontrollfrauen (dünne unterbrochene Linien) in der Antwerpen-Studie [538] in Abhängigkeit vom Alter, 2006 – 2010. (Alle = ASC-US, AGC, LSIL, ASC-H, HSIL; KF = Kontrollfrauen)

### **Kleine Metaanalyse zum relativen Risiko von cervikalen Dysplasien bei Sexarbeiterinnen (im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung)**

SOOHOO et al. (2013) [389] gaben in ihrem Review einen weltweiten Überblick über die cervikale HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen, einschließlich der typspezifischen Prävalenzen. Für Europa lässt der Medianwert der regionalen Studien eine HPV-16-Prävalenz von 11,5 % erwarten und eine HPV-16- und/oder HPV-18-Prävalenz von ca. 15 % modellieren. Da in die Analyse ältere und neuere Studien eingingen, und in neueren Studien aus methodischen Gründen (sensiblere HPV-Nachweismethoden) oder epidemiologischen Gründen (Zunahme?) höhere Prävalenzen gefunden wurden, dürften die in der Studie ermittelten medianen Prävalenzen die *tatsächliche aktuelle* typspezifische HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen unterschätzen. Aufgrund der extremen methodischen Heterogenität der einzelnen Studien verzichteten die Autoren darauf, sie metaanalytisch zusammenzufassen. Der Review trifft auch keine Aussage darüber, in welchem Umfang die Gesamt-HPV-Prävalenz oder die typspezifische HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zu altersgematchten Frauen der Allgemeinbevölkerung erhöht ist. Gerade ein solcher Vergleich wäre aber wichtig, wenn man den Nutzen einer verspäteten HPV-Impfung für Sexarbeiterinnen bzw. Frauen, die Sexarbeit planen, einschätzen möchte. Die niedrigere Effizienz der HPV-Impfung bei Verabreichung nach Aufnahme sexueller Aktivität bzw. im jungen Erwachsenenalter ist dabei in Beziehung zu setzen mit der Risikoerhöhung HPV-bedingter Ereignisse (z.B. Inzidenz, Prävalenz, persistierende Infektionen, CIN, Konisationen, Karzinome) bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, und das Produkt aus

**Relative Impfeffizienz** (d.h. Impfeffizienz bei verspäteter Impfung : Impfeffizienz bei Regelimpfung) x **Risikoerhöhung bei Sexarbeiterinnen** (im Sinne von relativem Risiko, d.h. Prävalenz bei ungeimpften Sexarbeiterinnen : Prävalenz bei ungeimpften altersgematchten Frauen der Allgemeinbevölkerung)

(Prävalenz z.B. für persistierende Infektionen oder CIN)

erlaubt eine Aussage, wie hoch die *absolute* Verminderung der HPV-bedingten Krankheitslast bei verspäteter Impfung von Sexarbeiterinnen (oder Frauen, die Sexarbeit planen) im Vergleich zur Verminderung der Krankheitslast bei rechtzeitig geimpften Frauen (Mädchen) der Allgemeinbevölkerung ausfällt.



Entsprechende Daten liefert der umfangreiche Review von SOOHOO et al. allerdings nicht.

Die cervikale HPV-Prävalenz, vor allem die Risikoerhöhung bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und besonders in Bezug auf hochonkogene Typen wie HPV-16- und -18, hat Relevanz für beide Seiten der Sexarbeit. Sie liefert ein Proxy für die im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung erhöhte Krankheitslast HPV-bedingter Krankheiten (und invasiver Behandlungen wie z.B. Konisationen) bei Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese, aber auch ein Proxy für die Infektionsrisiken, die Kunden und mittelbar deren weitere Sexpartnerinnen in Bezug auf HPV eingehen, und die dadurch vermittelte Krankheitslast. Dies betrifft auch die Risiken, die Kunden eingehen, wenn sie ungeschützten Cunnilingus bei Sexarbeiterinnen betreiben (oropharyngeale Infektionen).

Der überwiegende Teil der cervicalen HPV-Infektionen heilt jedoch wieder spontan aus. Dies gilt für alle Altersgruppen, ganz besonders aber für junge Frauen. Daher ist die cervikale HPV-Prävalenz nur ein vages Proxy für die HPV-bedingte Krankheitslast von Sexarbeiterinnen im weiteren Lebenslauf. Auch cervikale Dysplasien können wieder ausheilen; bei niedriggradigen Dysplasien (CIN I) ist die Spontanheilungsrate aber viel höher als bei fortgeschrittenen. Cervikale Dysplasien, insbesondere höhergradige Dysplasien, bieten daher ein wesentlich präziseres Proxy für die HPV-bedingte Krankheitslast als die Gesamt- oder typspezifische HPV-Prävalenz.

Um den Nutzen verspäteter Impfungen bei Sexarbeiterinnen oder Frauen, die Sexarbeit planen, abzuschätzen, kommt es in Hinblick auf die oben genannte Formel weniger auf die absolute Prävalenz cervicaler Dysplasien bei Sexarbeiterinnen an, die von vielen Faktoren (Altersverteilung, Region, Untersuchungsmethodik usw.) abhängen kann, sondern auf die Risikoerhöhung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, d.h. das Verhältnis zwischen der Prävalenz bei Sexarbeiterinnen und der Prävalenz bei altersgematchten Frauen der Allgemeinbevölkerung (relatives Risiko). Hierzu existieren bisher (2015) keine metaanalytischen Daten.

## **Methode**

Es wurde eine Literaturrecherche bei PUBMED unter Suchworten wie „cervical dysplasia AND sex workers“, „cervical dysplasia AND prostitutes“, „cervical cancer AND sex workers“, „cervical cancer AND prostitutes“ vorgenommen. Weitere Arbeiten wurden aufgrund der Literaturlisten selektierter Publikationen identifiziert. Es wurden nur solche Arbeiten berücksichtigt, die von 1985 bis 2015 publiziert wurden, und die neben Sexarbeiterinnen auch eine mehr oder weniger gut

gematchte Kontrollgruppe der weiblichen Allgemeinbevölkerung beproben. Studien aus Subsahara-Afrika (z.B. Elfenbeinküste, Kenia, Madagaskar, Nigeria) blieben wegen der hohen HIV-Prävalenz bei FSW in dieser Region unberücksichtigt, da HIV einen starken Confounder für HPV-Infektionen und Dysplasien darstellt.

Insgesamt ließen sich 9 Studien identifizieren, die sowohl Sexarbeiterinnen wie eine Kontrollgruppe der Allgemeinbevölkerung cervical auf Dysplasien untersucht hatten (Abstriche und/oder Biopsien) und deren Daten für eine Metaanalyse verwertbar waren. Die Literatursuche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit; es mag weitere Arbeiten mit Daten geben, die grundsätzlich für diese Metaanalyse verwertbar gewesen wären. Alle 9 Studien, die in die Metaanalyse einbezogen wurden, sind oben im Kapitel „Cervikale Dysplasien bei Sexarbeiterinnen“ erwähnt.

Von der spanischen Studie (DE SANJOSE et al.; Stadt Oviedo), die zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Sexarbeiterinnen unterscheidet, wurden nur die HIV-negativen Frauen in der Metaanalyse berücksichtigt. Die spanisch-kolumbische Studie von MUNOZ et al. [461] wurde nicht erfasst, weil es sich nicht um eine Prävalenzstudie, sondern Fall-Kontroll-Studie mit Frauen handelte, die im ersten Schritt der pathohistologischen Untersuchung als CIN III klassifiziert worden waren. Auch die Kölner Daten (Gesundheitsamt Köln) [202] und die Studie aus Sydney [469] konnten nicht in die Metaanalyse einbezogen werden, weil die Vergleichsgruppen nicht die weibliche Allgemeinbevölkerung repräsentierten, sondern Frauen mit erhöhtem Risiko umfassten.

Die englische Studie aus dem Jahr 2011 [479] wurde mangels differenzierter zytologischer Diagnosen und fraglicher Repräsentativität von Patientinnen von GUM-Kliniken (urogenitale Medizin) als Kontrollgruppe im Sinne der weiblichen Allgemeinbevölkerung ebenfalls nicht berücksichtigt.

Die 9 Studien umfassen insgesamt 6.965 Sexarbeiterinnen und 487.664 Frauen der Kontrollgruppen. Während 48,7 % aller Sexarbeiterinnen auf eine einzige Studie aus Hongkong [388] entfallen, trifft dies für 97,6 % der aggregierten Kontrollgruppe zu. Daher ist es in diesem Fall nicht sinnvoll, die Daten der Sexarbeiterinnen bzw. Kontrollgruppen einfach zu addieren und die Fallzahlen dann direkt gegenüberzustellen. Es wurde stattdessen für jede einzelne Studie das relative Risiko der Sexarbeiterinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt, und bei der Aggregation der Studien wurden zunächst nur die relativen Risiken (und keine absoluten Fallzahlen) zusammen gezogen, wobei die relativen Risiken der einzelnen Studien entsprechend der Anzahl der Sexarbeiterinnen in den einzelnen Studien gewichtet wurden. Die Fallzahl der Kontrollgruppe hatte damit keinen Einfluss auf das Ergebnis, d.h. jede Kontrollgruppe ging mit

demselben Gewicht in das Gesamtergebnis ein wie die zugehörige Anzahl an Sexarbeiterinnen – selbst wenn beide Gruppen (FSW und Kontrollgruppe) unterschiedlich groß waren.

## Ergebnisse

### ***Relatives Risiko der Sexarbeiterinnen***

Betrachtet man die 7 Studien (*ohne die japanische Studie von ISHI et al. [468]*), in denen die Prävalenz von **niedriggradigen Dysplasien** (wie LSIL mit oder ohne ASUS/AGUS/ASCUS-Fälle bzw. CIN 1 ohne ASCUS-Fälle) zwischen Sexarbeiterinnen und Kontrollen der Allgemeinbevölkerung verglichen wurde, ergab sich für die erfassten 6430 Sexarbeiterinnen ein durchschnittliches gewichtetes relatives Risiko (RR) von 2,85 (Referenz = Kontrollgruppe = 1,0), d.h. Sexarbeiterinnen hatten ein um 185 % höheres Risiko (100 % Grundrisiko wie in der Allgemeinbevölkerung + 185 % zusätzliches Risiko durch Sexarbeit), eine niedriggradige Dysplasie aufzuweisen (**Tabelle 1a**).

Der japanischen Studie [468] kommt eine gewisse Sonderrolle zu, weil die Sexarbeiterinnen dort fast ausschließlich ohne Kondom arbeiteten. Schließt man diese Arbeit als 8. Studie in die Metaanalyse der niedriggradigen Dysplasien mit ein, ergibt sich ein durchschnittliches nach Studiengröße (Fallzahl) gewichtetes RR von 3,89 für niedriggradige Dysplasien (bei 6677 Sexarbeiterinnen). Der Medianwert für das RR in den 8 Studien liegt zwischen 2,9 und 3,0.

Dieselben 7 bzw. (inkl. ISHI et al.) 8 Studien, die Aussagen zur Prävalenz niedriggradiger Dysplasien trafen, machten auch Angaben zu **höhergradigen Dysplasien** (z.B. HSIL oder HSIL+ASC-H bzw. CIN 2/3). Für die japanische Studie ist kein RR berechenbar, da keine schweren Dysplasien in der Kontrollgruppe beobachtet wurden (bzw. das RR wäre unendlich groß) (**Tabelle 1b**). Unterstellt man in Einklang mit den Daten aus den anderen Studien, dass das relative Risiko für höhergradige Dysplasien nicht kleiner sein kann als das RR für niedriggradige Dysplasien, wäre das RR für die japanische Studie mit mindestens 31,1 (oder höher) anzusetzen.

Ohne die japanische Studie liegt das nach Teilnehmerzahl gewichtete RR für höhergradige Dysplasien bei 4,0 für 6430 Sexarbeiterinnen. Schließt man die japanische Studie zu den oben genannten Konditionen (RR mindestens 31,1) ein, ergibt sich ein gewichtetes RR von mindestens

5,03 bei 6677 Sexarbeiterinnen. Der Medianwert des relativen Risikos der 8 Einzelstudien liegt zwischen 4,1 und 4,8.

In 9 Studien erfolgten Aussagen zur Prävalenz von **Dysplasien unabhängig von ihrem Schweregrad**. Hier ergab sich für 6965 Sexarbeiterinnen ein relatives Risiko von 4,46, d.h. ein Zusatzrisiko von 346 %. Der Medianwert des relativen Risikos der 9 Studien liegt bei 4,3 (**Tabelle 1c**).

**Prävalenz cervikaler Dysplasien: Sexarbeiterinnen im Vergleich mit Kontrollgruppen der Allgemeinbevölkerung; Relatives Risiko**

(N = Anzahl der untersuchten Sexarbeiterinnen; die Anzahl der Probandinnen der Kontrollgruppe kann hiervon abweichen)

**Tabelle 1a**

<b>Niedriggradige cervikale Dysplasien:</b>			
Gent/Belgien [15] (MAK et al. 2004)	N = 653	(LSIL)	RR 5,4**
Hongkong [388] (LEUNG et al. 2013)	N = 2697	(LSIL+ASUS)	RR 2,6**
Guatemala [387] (VALLES et al. 2009)	N = 297	(LSIL+ASUS)	RR 3,0**
		(nur LSIL:	RR 2,3)
Wien [16] (GITSCH et al. 1991)	N = 978	(mild/moderat)	RR 3,15**
1-Jahres-Inzidenz	N = 721		RR 1,9
Tokio [468] (ISHI et al. 2000)	N = 247	(mild/moderat)	RR 31,1**
Oviedo/Spanien [458] (DE SANJOSE 1993)	N = 721a	(CIN I)	RR 2,5**
Cali/Kolumbien [458] (DE SANJOSE 1993)	N = 775	(CIN I)	RR 1,4**
Shenyang/China [502] (JIA et al. 2015)	N = 309	(CIN I)	RR 2,9** a)
<b>Summe</b>	<b>N = 6677</b>		<b>RR 3,89 b)</b>

a) für ASCUS (ohne ASCUS-H): RR 11,9

b) ohne ISHI et al.: RR 2,85

**Tabelle 1b**

<b>Höhergradige cervikale Dysplasien:</b>			
Gent/Belgien [15] (MAK et al. 2004)	N = 653	(HSIL)	RR 4,8**
Guatemala [387] (VALLES et al. 2009)	N = 297	(HSIL+ASC-H)	RR 2,1**
		(nur HSIL:	RR 1,5)
Hongkong [388] (LEUNG et al. 2013)	N = 2697	(HSIL + ASC-H)	RR 4,1**
Wien [16] (GITSCH et al. 1991)	N = 978	(schwere Dyspl.)	RR 6,5**
1-Jahres-Inzidenz	N = 722		RR 18,5
Tokio [468] (ISHI et al. 2000)	N = 247	(schwere Dyspl.)	n.b.** §
			(2,0 % zu 0 %)
Oviedo/Spanien [458] (DE SANJOSE 1993)	N = 721a	(CIN II/III)	RR 1,0**
Cali/Kolumbien [458] (DE SANJOSE 1993)	N = 775	(CIN II/III)	RR 2,9**
Shenyang/China [502] (JIA et al. 2015)	N = 309	(CIN II/III)	RR 5,6** c)
<hr/>			
<b>Summe</b>	<b>N = 6965</b>		<b>RR ≥ 5,03 d)</b>

c) für ASCUS-H: RR 21,1 ; CIN II/III + ASCUS-H: RR 7,4 d) ohne ISHI et al.: RR 4,0

**Tabelle 1 c**

<b>Dysplasien gesamt bzw. nicht näher klassifiziert:</b>			
Gent/Belgien [15] (MAK et al. 2004)	N = 653	LSIL+HSIL	RR 5,3**
		(ohne AGUS,ASCUS)	
Huzhou/China [244] (WANG 2013)	N = 288	LSIL+HSIL	RR 4,3**
Hongkong [388] (LEUNG et al. 2013)	N = 2697	(incl. ASUS/ASC-H)	RR 2,8**
Guatemala [387] (VALLES et al. 2009)	N = 297	abnormale Zytologie	RR 2,8**
Wien [16] (GITSCH et al. 1991)	N = 978		RR 4,3**
1-Jahres-Inzidenz	N = 722		RR 2,85
Tokio [468] (ISHI et al. 2000)	N = 247	(mild/moderat)	RR 36,7** \$
Oviedo/Spanien [458] (DE SANJOSE 1993)	N = 721a		RR 1,6**
Cali/Kolumbien [458] (DE SANJOSE 1993)	N = 775		RR 1,7**
Shenyang/China [502] (JIA et al. 2015)	N = 309	(inkl. ASCUS, -H)	RR 7,3**
<b>Summe</b>	<b>N = 6965</b>		<b>RR 4,46</b>

a = ohne HIV-positive Sexarbeiterinnen

\*\* Datensätze, die in die Metaanalyse eingingen

\$ inkl. 1 Carcinoma in situ

§ 5 Fälle bei 247 Sexarbeiterinnen, kein Fall bei 233 Kontrollen. RR daher nicht berechenbar. Entsprechend des RR für niedriggradige Dysplasien in derselben Studie wird ein RR von mindestens 31,1 für höhergradige Dysplasien für diese Studie in der Berechnung der gewichteten RR angesetzt.

***Prävalenz genitaler Dysplasien bei Sexarbeiterinnen (absolute Fallzahlen und relatives Risiko)***

In einem weiteren Auswertungsgang wurde die Anzahl der bei den Sexarbeiterinnen diagnostizierten Dysplasien, differenziert nach Diagnosen, aufaddiert. Dasselbe geschah für die Dysplasien in den Kontrollgruppen. Allerdings entsprach die Anzahl der Probandinnen in den Kontrollgruppen nicht in allen Studien exakt der Anzahl der Sexarbeiterinnen; so gab es in der Wiener Studie mehr als fünfmal so viele Frauen in der Kontrollgruppe, in der Studie aus Hongkong mehr als 170 mal so viel. Um diesbezügliche Verzerrungen zu vermeiden, wurde die absolute Fallzahl der einzelnen Dysplasieformen in den Kontrollgruppen jeweils umgerechnet auf die Anzahl der Sexarbeiterinnen, d.h. es wurde berechnet, wie viele Frauen der Kontrollgruppe bei der bei ihnen angetroffenen Prävalenzrate mit dem konkreten Befund angetroffen worden wären, wenn exakt so viele Frauen der Kontrollgruppe untersucht worden wären, wie Sexarbeiterinnen. Damit wird sichergestellt, dass bei der Addition der Fälle jede Kontrollgruppe exakt zu dem gleichen Anteil gewichtet wird wie die Sexarbeiterinnen derselben Studie. Insgesamt ergaben sich auf diese Weise Befunde für 6965 Sexarbeiterinnen und ebenso viele Kontrollfrauen.



Studie	N (FSW)	ASUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Summe
Hongkong [388]	2697	168 (57)	105 (49)	12 (4)	48 (11)	333 (120) <sub>a</sub>
Gent [15]	653	17 (9) <sub>b</sub>	102 (19)		19 (4)	138 (32) <sub>c</sub>
Guatemala [387]	297	22 (4)	31 (14)	4 (1)	6 (4)	64 (13)
Wien [16]	978	mild:	33 (10)	schwer:	23 (4)	56 (14) <sub>d</sub>
Tokio [468]	247	mild/moderat:	33 (1)	schwer:	5 (0)	38 (1) <sub>e</sub>
Huzhou/China [244]	288	n.e.	k.A.	n.e.	k.A.	60 (19)
Oviedo [458]	721 <sub>f</sub>	CIN I:	9 (4)	CIN II-III:	5 (5)	14 (9)
Cali/Kolumb. [459]	775	CIN I:	9 (6)	CIN II-III:	5 (2)	14 (8) <sub>g</sub>
Shenyang/China [502]	309	99 (8)	CIN I: 26 (9)	13 (1)	CIN II-III: 26 (5)	164 (23)
Summe	6965	306 (78)	348 (112)	29 (6)	137 (35)	881 (239)
<b>(N)</b>		<b>3956</b>	<b>6677</b>	<b>n.e.</b>	<b>6677</b>	<b>6965</b>
<b>%</b>		<b>7,7 (2,0)<sub>s</sub></b>	<b>5,2 (1,7)<sub>s</sub></b>		<b>2,05 (0,52)<sub>s</sub></b>	<b>12,6 (3,4)<sub>s</sub></b>
<b>RR</b>		<b>3,9</b>	<b>3,1</b>	<b>(4,8)</b>	<b>3,9</b>	<b>3,7</b>

a = ohne glanduläre Veränderungen

b = AGUS/ASCUS

c = inkl. AGUS/ASCUS

d = ohne 4 Karzinome bei den 978 Sexarbeiterinnen

e = ohne 1 Karzinom bei den 247 Sexarbeiterinnen

f = nur HIV-negative Sexarbeiterinnen oder mit unbekanntem HIV-Status

g = ohne Karzinome (1 bei 775 Sexarbeiterinnen; 2 in der Kontrollgruppe von 1795 Frauen)

n.e. = nicht erfasst; k.A. = keine Angabe

s = Unterschied signifikant ( $p < 0,05$ )

**Tabelle 2**

**Prävalenz cervikaler Dysplasien: Sexarbeiterinnen im Vergleich mit Kontrollgruppen der Allgemeinbevölkerung. Fallzahlen der Sexarbeiterinnen;**  
**in Klammern: Fallzahlen der Kontrollgruppe, umgerechnet auf die Anzahl untersuchter Sexarbeiterinnen, d.h. Frauen der Kontrollgruppen wurden exakt in derselben Anzahl berücksichtigt wie Sexarbeiterinnen. Die in den Kontrollgruppen gefundenen Prävalenzen wurden auf absolute Fallzahlen umgerechnet, die zu erwarten gewesen wären, wenn genauso viele Frauen der Kontrollgruppe untersucht worden wären wie Sexarbeiterinnen (in Hongkong, Wien, Cali, Oviedo, Shenyang war die Kontrollgruppe größer als die Gruppe der Sexarbeiterinnen).**

**LSIL (ohne ASUS / AGUS) bzw. milde bzw. milde/moderate Dysplasien bzw. CIN I** fanden sich bei 5,2 % der Sexarbeiterinnen und 1,7 % der Kontrollfrauen (8 Studien; RR: 3,1), hinzu treten ASUS/ASCUS/AGUS (in 4 der 7 Studien neben LSIL bzw. CIN ausgewiesen) bei 7,7 % bzw. 2,0 % (RR 3,9). Dieses Ergebnis wurde allerdings sehr stark von der Studie aus Shenyang mit einem RR von 11,9 für ASCUS (ohne ASCUS-H) beeinflusst.

**HSIL bzw. schwere Dysplasien bzw. CIN II und III** wurden bei 2,05 % der Sexarbeiterinnen und 0,52 % der Frauen der Kontrollgruppen angetroffen (RR 3,9). Für ASCUS-H liegen nur wenige Daten vor; das RR liegt hier bei 4,8 und wurde ebenfalls von der Studie aus Shenyang (RR 21,1) stark geprägt.

**Dysplasien aller Schweregrade (incl. ASUS/ASCUS/AGUS, sofern angegeben; ohne Karzinome)** wurden bei 12,6 % der FSWs und 3,4 % der Kontrollfrauen angetroffen (RR 3,7).

**Karzinome** fanden sich, sofern separat ausgewiesen, bei mindestens 6 Sexarbeiterinnen und (rechnerisch) 0,9 Frauen der Kontrollgruppe (zwei Fälle bei 1795 Frauen der Cali-Kontrollgruppe; heruntergerechnet auf 775 Frauen entsprechend der Anzahl der 775 Sexarbeiterinnen macht dies 0,9 Fälle). In der Hongkong-Studie wurden Karzinome und HSIL aggregiert und nicht separat ausgewiesen. In der Guatemala-Studie, in Oviedo/Spanien und aus Gent wurden keine Karzinome berichtet.

Bei der Ermittlung der **Prävalenz von Cervix-Karzinomen** sind die Studien aus Huzhou und Hongkong mangels brauchbarer Angaben auszuklammern. Insgesamt fanden sich dann 6 Karzinome bei 3671 Sexarbeiterinnen (4 x Wien; 1 x Japan, 1 x Cali) und 0,9 Karzinome bei auf die Anzahl der Sexarbeiterinnen in der jeweiligen Studie umgerechneten Frauen der Kontrollgruppen (RR 7). Berücksichtigt man die Kontrollgruppen in vollem Umfang, ergaben sich bei 9653 Frauen der Kontrollgruppen (Gent: 653; Guatemala: 297; Wien: 5493; Oviedo: 1182; Cali: 1695; Tokio: 233) zwei Karzinome. **Die Karzinomprävalenz lag demnach bei 0,16 % (KI: 0,03 – 0,29) bei 3671 Sexarbeiterinnen und 0,02 % (KI: 0,00 – 0,05) bei 9653 Frauen der Kontrollgruppen (RR 8).** Allerdings trifft dies keine Aussagen über das *tatsächliche* Cervixkarzinom-Risiko, das mit Sexarbeit assoziiert ist, da wegen der langen Latenzzeiten zwischen HPV-Infektion und invasivem Karzinom anzunehmen ist, dass viele Karzinome, deren zugrunde liegende Infektionen während der Sexarbeit erfolgten, erst nach Aufgabe der Sexarbeit manifest werden, und daher bei Untersuchung von aktiven Sexarbeiterinnen noch gar nicht erfasst werden können.

Nachtrag: Im Frühjahr 2015 wurde eine Studie mit 85 FSW und 81 Kontrollfrauen der Allgemeinbevölkerung aus dem Iran publiziert [500]. 83,5 % der PAP-Abstriche der FSW und 95,1 % der Abstriche der Allgemeinbevölkerung waren ohne Befund. LSIL fand sich bei 11,8 % bzw. 3,7 %, HSIL bei 1,2 % bzw. 0 %

und ASCUS bei 3,5 vs. 1,2 % der untersuchten FSWs bzw. Frauen der Allgemeinbevölkerung. Die Risikoerhöhung für FSW liegt mit einem Faktor (RR) zwischen 3 und 4 (abnorme PAP-Befunde: 16,5 % vs. 4,9 %) trotz der nur sehr kleinen Stichprobe in dem Bereich der Resultate der vorstehend genannten Metaanalyse.

Im Jahr 2016 wurde eine indische Studie mit 120 FSWs und 98 alters-gematchten Kontrollfrauen (Durchschnittsalter jeweils ca. 34 Jahre) veröffentlicht [540]. Epitheliale Anomalien wurden in jeder Gruppe bei jeweils zwei Frauen festgestellt: bei den 120 FSWs einmal HSIL und einmal ein Karzinom, bei den Kontrollfrauen einmal ASCUS und einmal AGUS. Addiert man diese Studie zu den vorstehend bereits berücksichtigten, ergeben sich 7 Karzinome bei 3791 Sexarbeiterinnen (0,18 %) und 2 Karzinome bei 9751 Kontrollen (0,02 %) und damit ein relatives Risiko von 9 für aktive Sexarbeiterinnen. Wie bereits erwähnt, ist dabei davon auszugehen, dass zwischen HPV-Infektion und manifestem Karzinom viele Jahre vergehen und dass daher die meisten sexarbeits-bedingten Karzinome erst nach Aufgabe der Sexarbeit auftreten werden, so dass das RR von 9 die tatsächliche Risikoerhöhung durch Sexarbeit (lebenslang betrachtet) noch unterschätzen könnte.

## **Diskussion**

Da exakt dieselben Studienpopulationen der Metaanalyse auf niedrig- und höhergradige Dysplasien untersucht worden waren (8 Studien), sprechen diese Daten für die Annahme, dass Sexarbeit das Risiko für höhergradige Dysplasien (im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung) noch etwas stärker ansteigen lässt als für niedriggradige Dysplasien wie z.B. CIN I (s. Tabelle 2; Vergleich HSIL/CINII/III zu LSIL/CIN I bzw. ASCUS-H zu ASCUS).

Dies ist nicht unplausibel, denn höhergradige Dysplasien (CIN II und III) sind statistisch gesehen noch enger mit onkogenen HPV-Infektionen assoziiert als CIN I [462, 463, 464]. Dies zeigt sich auch in der Wiener Studie, wo die 1-Jahres-Inzidenz für leichte Dysplasien für FSW beim 1,9-Fachen der Kontrollgruppe lag, für schwere Dysplasien aber beim 18,5-Fachen.

Ob in Fortsetzung dieser Tendenz der Risikoerhöhung von niedriggradigen Dysplasien (Faktor 3,1 bis 3,9) zu höhergradigen Dysplasien (Faktor 3,9 bis > 4,5) auch das Risiko für Cervixkarzinome bei (ehemaligen) Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese noch relativ stärker erhöht ist als das Risiko für höhergradige Dysplasien, ist angesichts der langen Latenzzeiten zwischen HPV-Infektion und invasivem Karzinom kaum Untersuchungen zugänglich. Wie oben dargestellt, liegt das RR für Karzinome („Carcinoma in situ“, „invasive Karzinome“) bei 8 bis 9 im Vergleich zu den Kontrollgruppen der Allgemeinbevölkerung.

In der Wiener Studie [16] fanden sich 4 invasive Cervixkarzinome bei 978 Sexarbeiterinnen (0,41 %), aber keines in der Kontrollgruppe von 5493 Frauen, die nicht der Sexarbeit nachgingen.

In einer spanisch-kolumbischen Studie, die nicht in die Metaanalyse einbezogen werden konnte, waren 11,1 % der Frauen, die zunächst die Diagnose CIN III erhalten hatten und deren histopathologische Nachuntersuchung dann ein „echtes“ „Carcinoma in situ“ ergab, irgendwann in ihrem Leben der Prostitution nachgegangen – im Gegensatz zu 2 % der Frauen der Kontrollgruppe, die keine CIN III, sondern PAP I oder PAP II aufwiesen [461]. In der japanischen Studie fand sich ein Carcinoma in situ (0,4 %) bei 247 Sexarbeiterinnen, aber keines bei 233 Frauen der Kontrollgruppe, die durchschnittlich zwei Jahre älter war (31 versus 29 Jahre) [468]. In Cali/Kolumbien fand sich *ein* invasives Karzinom bei 775 Sexarbeiterinnen (0,13 %) – im Vergleich zu zwei Karzinomen in der Kontrollgruppe aus 1795 Frauen (0,11 %) [458]. In Venezuela fanden sich drei Karzinome (2 mikroinvasiv, 1 invasiv) bei 438 Sexarbeiterinnen (0,7 %); eine Kontrollgruppe bestand aber nicht [471]. Bezieht man die übrigen Studien ohne (geeignete) Kontrollgruppe mit ein und unterstellt, dass Karzinombefunde, wenn sie angetroffen worden wären, auch mitgeteilt worden wären, ergeben sich 9 Karzinome bei 5007 Sexarbeiterinnen (0,18 %; KI: 0,06 – 0,3 %). Der Unterschied zu der aggregierten Kontrollgruppe (aller Studien, die repräsentative Kontrollgruppen aufwiesen) mit ihrer Prävalenz von 0,02 % (KI: 0,00 – 0,05 %) wird damit signifikant.

In einer Studie aus Ostindien wiesen 2 von 60 Sexarbeiterinnen (3,3 %) (Altersspanne der 60 Frauen: 14 – 61 Jahre) ein Cervixkarzinom auf. Beide Karzinome entfielen auf Frauen > 30 Jahre (N = 44; Karzinomprävalenz in dieser Gruppe: 4,5 %). Auch Dysplasien fanden sich in dieser Studie außergewöhnlich häufig (alle Altersgruppen: ASCUS 3,3 %, LSIL 15 %, HSIL 38,3 %, AGUS 1,7 %; ASCUS und LSIL fanden sich bevorzugt bei den < 30-Jährigen, HSIL bei den > 30-Jährigen) [486]. Allerdings hatten alle 60 Sexarbeiterinnen die Ambulanz nicht zu einer Routinekontrolle, sondern aufgrund verschiedenster gynäkologischer Symptome aufgesucht. Dies stellt die Frage nach der Repräsentativität der Daten (auch wenn die oben genannten Pathologien in der Regel asymptomatisch sind), daher wurde diese Studie in der Metaanalyse nicht berücksichtigt.

Die Quote von 8,6 % „Carcinoma in situ“ bei 185 inhaftierten Sexarbeiterinnen in London, die im Jahr 1966 untersucht worden waren [460], ist aus heutiger Sicht zurückhaltend zu bewerten; die Originalpublikation nennt keine pathohistologischen Details und keine Klassifizierung nach dem CIN-System, so dass sich hinter der Diagnose „Carcinoma in situ“ auch höhergradige Dysplasien verbergen könnten.

Aus einer indischen Studie wird eine Quote von 1,1 % „maligner“ PAP-Tests anlässlich der Untersuchung von 441 Sexarbeiterinnen berichtet; weitergehende Angaben zu diesen Fällen bzw. zur Definition des Begriffes „PAP-Test maligne“ erfolgten aber nicht [491].

In der Gesamtschau sind diese spärlichen Daten mit der Hypothese *vereinbar*, dass (ehemalige) Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung mehrfach erhöhtes Risiko für Carcinoma in situ und invasive Karzinome am Gebärmutterhals haben, und dass die Risikoerhöhung für Karzinome sogar noch stärker ausfallen könnte als die Risikoerhöhung für höhergradige Dysplasien. Die verfügbaren Daten reichen aber nicht aus, um dies metaanalytisch zu untermauern; die genannten Studien können nur als mit dieser Hypothese „kompatibel“ bewertet werden.

Die Studien an Sexarbeiterinnen, die Kontrollgruppen umfassten, zeigen in ihrer Gesamtheit etwas niedrigere Prävalenzraten für genitale Dysplasien bei Sexarbeiterinnen als die Studien ohne Kontrollgruppe oder mit einer Vergleichsgruppe, die nicht die weibliche Allgemeinbevölkerung repräsentierte (LSIL/CIN I: 9,6 % versus 5,2 %; HSIL/CIN II+III: 3,9 % statt 2,05 %; Dysplasien gesamt: 17,5 % statt 12,6 %). Zieht man beide Gruppen von Studien zusammen, litten insgesamt 2,0 % von 7167 Sexarbeiterinnen an höhergradigen Dysplasien und bei 11,9 % von 7992 FSW wurden cervikale Dysplasien aller Schweregrade festgestellt, wobei allerdings unklare Befunde (wie ASUS) nur in einigen Studien berichtet wurden. Die Studie des Gesundheitsamtes Köln [202] konnte mangels angegebener Fallzahlen und fehlender CIN/SIL-Klassifizierung der Befunde auch nicht in die Auswertung einbezogen werden (**Tabelle 3**).

Studie	N (FSW)	ASUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Summe
Übertrag:						
9 Studien mit Kontrollgruppe:						
		306	348	29	137	881
N	6965	3956	6677	3303	6677	6965
Studien ohne Kontrollgruppe bzw. nur nicht-repräsentativer Vergleichsgruppe (§):						
Sheffield/UK [475]	58	mild:	17	schwer:	1	18
London [479]	337		k.A.		k.A.	111
Venezuela [471]	438	CIN I:	41	CIN II-III:	20	61 <sup>a</sup>
Sydney [469]	284	CIN I:	14	CIN II-III:	7	21
Lima/Peru [192]	200		k.A.		k.A.	15 <sup>c</sup>
Kalkutta [8]	19	CIN I:	5	CIN II-III:	3	8 <sup>b</sup>
Zwischensumme	1336		77		31	234
(N)			799		799	1336
%			9,6 %		3,9 %	17,5 %
<b>Gesamtsumme (inkl. Übertrag)</b>						
<b>Befunde</b>		<b>306</b>	<b>425</b>	<b>29</b>	<b>168</b>	<b>1115</b>
<b>N</b>	<b>8301</b>	<b>3956</b>	<b>7476</b>	<b>3303</b>	<b>7476</b>	<b>8301</b>
<b>%</b>		<b>7,7 %</b>	<b>5,7 %</b>	<b>0,9 %</b>	<b>2,25 %</b>	<b>13,4 %</b>

§ keine Angaben zu ASUS, ACUS, ASC-H in den nachfolgenden Studien

a zzgl. zwei mikroinvasive Karzinome, ein invasives Karzinom (in 61 nicht enthalten)

b zu weiteren 8 untersuchten FSW finden sich keine Angaben zu CIN

c 99,2 % Kondomnutzung (nach eigenen Angaben der FSW)

**Tabelle 3: Ergänzung zur Tabelle 2; Studien zur Prävalenz genitaler Dysplasien bei Sexarbeiterinnen in Studien ohne (repräsentative) Kontrollgruppe. Aggregation dieser Daten mit den Daten der Tabelle 2 (Summe aus 15 Studien).**

Auch wenn dies wegen der langen Latenzzeiten zwischen HPV-Infektion und invasivem Karzinom bei gleichzeitig zeitlich begrenztem Engagement in Sexarbeit aus methodischen Gründen (Rekrutierung von Teilnehmerinnen) einer wissenschaftlichen Untersuchung kaum zugänglich ist, **folgt aus diesen Erkenntnissen faktisch zwangsläufig, dass (ehemalige) Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese lebenslang gesehen ein höheres Risiko tragen, an einem Gebärmutterhalskrebs zu erkranken und ggf. zu versterben, als die weibliche Durchschnittsbevölkerung** (sofern nicht kompensatorische Mechanismen wie z.B. häufigere frauenärztliche Untersuchungen und dadurch Entfernung von Krebsvorstufen das höhere Risiko ausgleichen). **Daneben ist mit einem erhöhten Risiko zu rechnen, sich invasiven Eingriffen am Gebärmutterhals (z.B. Konisationen) unterziehen zu müssen.**

Allerdings können Nichtrauchen und konsequente Nutzung von Kondomen die Risikoerhöhung reduzieren. Wie oben im Abschnitt „Begrenzter Schutzeffekt von Kondomen“ dargestellt, scheint die regelmäßige Verwendung von Kondomen das CIN-Risiko stärker zu vermindern als das Risiko für prävalente HPV-Infektionen, und die konsequente Anwendung von Kondomen erhöht die Chance für eine spontane Ausheilung von CIN. Sexarbeiterinnen haben es also in gewissen Grenzen selbst in der Hand, ihr erhöhtes CIN-Risiko herunterzumodulieren. Die heute verfügbaren Daten reichen allerdings nicht aus, um festzustellen, ob die Kombination aus (a) Nichtrauchen und (b) konsequenter Kondomnutzung mit Kunden und allen nicht-festen privaten Partnern allein ausreicht, das CIN-Risiko demjenigen der Durchschnittsbevölkerung anzupassen. Als dritte Komponente dürfte auch eine „verspätete“ HPV-Impfung dazu beitragen, das erhöhte CIN-Risiko weiter abzusenken und dem Niveau der Durchschnittsbevölkerung anzunähern.

Daneben weisen Frauen, die bereits an einer CIN (oder gar an Gebärmutterhalskrebs) erkrankt waren, ein erhöhtes Risiko für ein Analkarzinom auf [448]. Dabei könnten sowohl gemeinsame Grundlagen in der Infektionshistorie (wie Schmierinfektionen von genitalen auf anale Schleimhäute) wie auch eine individuelle Unfähigkeit, HPV-Infektionen spontan zu überwinden, eine Rolle spielen. Da Sexarbeiterinnen (im Vergleich zu altersgematchten Frauen der Allgemeinbevölkerung) häufiger von CIN betroffen sind, muss angenommen werden, dass Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese auch ein erhöhtes Risiko für Analkrebs haben, selbst wenn sie keinen Analverkehr praktiziert hatten.

In der Gesamtschau deuten die Daten auf eine nicht-lineare, unterproportionale Beziehung zwischen Risikoexposition (Anzahl der Partner, sexuelle Aktivität) und CIN-Risiko. In den Studien, in denen Daten der weiblichen Allgemeinbevölkerung zum Vergleich vorlagen, war das CIN-Risiko der Sexarbeiterinnen auf das 1,2-Fache (HIV-negative Sexarbeiterinnen in Oviedo/Spain) bis 6,5-Fache (schwere Dysplasien bei Sexarbeiterinnen in Wien) erhöht – wenn

man einmal von der japanischen Studie (ISHI et al., Tokio) absieht, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Sexarbeiterinnen dort fast nie Kondome benutzten.

Trotz dieser relativen Risiken der Sexarbeiterinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung blieb die CIN-Prävalenz der Sexarbeiterinnen deutlich unter den Erwartungswerten, die sich ergeben würden, wenn man eine lineare Beziehung zwischen Partnerzahl bzw. Frequenz sexueller Aktivität (GV-Akte) und CIN annehmen würde. Das CIN-Risiko steigt somit unterproportional mit Partnerzahl/sexueller Aktivität an und lässt eher auf Sättigungseffekte oder gar eine Sättigungscharakteristik in dieser hoch exponierten Population schließen.

Ursachen hierfür könnten sein:

- Protektive Effekte bei regelmäßiger und korrekter Kondomnutzung, wobei Kondome möglicherweise stärker vor CIN schützen als vor HPV-Infektionen selbst. Regelmäßige und korrekte Kondomnutzung ist im Paysex aber viel eher zu erwarten als bei Frauen der Kontrollgruppe.
- Mögliche Reaktionen des Immunsystems auf die häufige Kontamination mit HPV (die nicht zwangsläufig zur Infektion führen muss), auch im Rahmen zellulärer Immunität (d.h. nicht zwingend über Antikörper vermittelt)
- Frühere (abgeheilte oder latent gewordene) Infektionen haben in vielen Fällen eine Antikörperbildung ausgelöst, die dann das Risiko von Neuinfektionen oder Reaktivierungen absenkt (und dadurch auch das CIN-Risiko reduziert). Wiederholte Kontaminationen (die nicht zwangsläufig zu Infektionen führen müssen) können diese natürlich erworbenen Antikörpertiter geboostert und damit in ihrer protektiven Effizienz gesteigert haben.
- Frauen dürften aufgrund verschiedener genetischer Faktoren (Polymorphismen) sowie Verhaltensweisen (wie Rauchen, Kontrazeptiva, begleitende Infektionen/Entzündungsniveau) eine individuell unterschiedlich hohe Empfänglichkeit für inzidente bzw. prävalente HPV-Infektionen, deren Persistenz und Progression zur CIN haben. In einer Population von Sexarbeiterinnen werden (angesichts der hohen HPV-Expositionsrisiken) zunächst die dafür besonders prädisponierten/empfindlichen Frauen persistierend infiziert sein und eine CIN entwickeln; für die übrigen (nicht/weniger prädisponierten) Sexarbeiterinnen ist dann bei gleich großer Risikoexposition das CIN-Risiko eher geringer.



- Ein wichtiger (sexarbeits-unabhängiger) Risikofaktor für höhergradige Dysplasien (CIN III) ist frühzeitiger Geschlechtsverkehr (besonders < 15 Jahre) [461]. Der Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs moduliert daher das CIN-III-Risiko in erheblichem Umfang. Wenn aber andere wichtige Risikofaktoren (wie Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs) bestehen, die von der Anzahl der Partner/Sexarbeit (weitgehend) unabhängig sind, schwächt dies die Assoziation zwischen Sexarbeit und CIN.

In einer Studie mit Sexarbeiterinnen aus Venezuela konnte gezeigt werden, dass rauchende Sexarbeiterinnen häufiger von cervikalen Dysplasien betroffen sind als Nichtraucherinnen (17,0 % versus 10,5 %) [471]. Wenn man unterstellt, dass Sexarbeiterinnen häufiger und/oder stärker rauchen als die weibliche Allgemeinbevölkerung, so dürfte das erhöhte Risiko für cervikale Dysplasien bei Sexarbeiterinnen zu einem kleinen Anteil auch dem Rauchverhalten anzulasten sein. Nichtraucherinnen hätten demnach von einer etwas geringen Risikoerhöhung auszugehen als oben in der Metaanalyse dargelegt, Raucherinnen von einer noch etwas höheren.

**Fazit:** Sexarbeiterinnen haben von einem etwa drei- bis fünfmal höheren Risiko für cervikale Dysplasien auszugehen als die weibliche Allgemeinbevölkerung. Das Risiko für höhergradige Dysplasien ist dabei noch etwas stärker erhöht als für leichtere Dysplasien.

Das Risiko für Cervixkarzinome bei Sexarbeiterinnen, wenn auch absolut gering, fällt erheblich höher aus als in den Kontrollgruppen der Allgemeinbevölkerung (Faktor 7 bis 9). Der Unterschied zur Allgemeinbevölkerung ist signifikant. Da viele Cervixkarzinome eine Latenzzeit von 20 und mehr Jahren aufweisen, ist zu befürchten, dass die meisten Karzinome erst nach Aufgabe der Sexarbeit auftreten und daher statistisch nicht im Kontext von Sexarbeit erfasst werden.

Auch die internationale Literatur sieht Sexarbeiterinnen „*among those at highest risk for developing and dying of cervical cancer*“ [489].

Dennoch stehen Sexarbeiterinnen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, diese Risikoerhöhung herunterzumodulieren. Der Verzicht auf Kontrazeptiva wird dabei am wenigsten infrage kommen, aber der Verzicht auf Rauchen, die konsequente Nutzung von Kondomen mit Kunden und privaten nicht-festen Partnern sowie die (auch nachträgliche) HPV-Impfung dürften im Zusammenwirken ein Maßnahmenpaket bieten, das das erhöhte CIN- und Karzinomrisiko der Sexarbeiterinnen wegweisend mindert. Gleichzeitig verdeutlichen diese Daten die dringende Notwendigkeit der Krebsvorsorgeuntersuchungen am Gebärmutterhals bei Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese, und die Forderung, diese nach modernsten Standards (HPV-basiert, bei Bedarf mit Risikomarkertests zur Vermeidung von Übertherapie) durchführen zu lassen.

## Exkurs: Extragenitale HR-HPV-Risiken? (*außer Mund-Rachen-Raum*)

### Analkrebs

Aufgrund der anatomischen Nähe kommt es bei Frauen, die genital mit HPV infiziert sind, in vielen Fällen auch zu einem HPV-Befall der Analschleimhaut selbst wenn kein Analverkehr praktiziert wird. Dies wird durch häufige Typkonkordanz zwischen cervikalen und analen HPV-Infektionen bestätigt [541]. Frauen mit cervikaler HPV-Infektion, die keinen Analverkehr betreiben, wiesen in einer amerikanischen Studie ein 4,8-faches Risiko für eine anale HPV-Infektion auf (KI: 3,7 – 6,0). Frauen, die in ihrem Leben schon Analverkehr praktiziert hatten, hatten ein hochsignifikant höheres Risiko für einen analen HPV-Nachweis (43,4 % versus 28,4 %; Gesamtstichprobe: analer HPV-Nachweis bei 32 % der Frauen; 22 % der Frauen wiesen mindestens einen onkogenen HPV-Typ auf), das mit der Anzahl der Partner für Analverkehr anstieg (OR = 1,8; KI: 1,1 – 3,2; p für Trend 0,03), aber auch bei ihnen war bei Vorliegen einer cervikalen HPV-Infektion das Risiko für einen analen HPV-Nachweis auf das 5,2-Fache erhöht (OR: 5,2; KI: 3,4 – 8,0) [108].

Eine prävalente cervikale HPV-Infektion erhöht somit (unabhängig von Analverkehr in der Anamnese) das Risiko für eine anale HPV-Infektion auf etwa das 5-Fache. Entsprechendes wurde auch bei Amsterdamer FSW festgestellt, bei denen das Risiko für eine anale HR-HPV-Infektion um etwa das Zehnfache erhöht war, falls vaginal HR-HPV nachzuweisen war [647; Details s.o. unter „Die Amsterdamer FSW-Studie“]. Und in einer Kohortenstudie aus Hawaii (mit Frauen der Allgemeinbevölkerung) hatten Frauen mit einem cervikalen HPV-Befall mit einem bestimmten Typ ein etwa 20-fach erhöhtes Risiko, sich im weiteren Zeitverlauf anal mit demselben HPV-Typ zu infizieren, als Frauen ohne cervikalen Befall mit diesem konkreten HPV-Typ [653].

Eine persistierende anale HR-HPV-Infektion stellt einen Risikofaktor für ein **Analkarzinom** dar, wobei 93 % der Analkarzinome mit HPV-16 oder HPV-18 in Verbindung stehen [448]; die Assoziation mit diesen beiden impfpräventiblen HPV-Typen ist damit höher als beim Cervixkarzinom. Vor allem HPV 16 scheint einen besonderen Tropismus für die Analregion (vor allem die Transformationszone zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel des Analkanals) zu haben, oder eine relativ höhere Wahrscheinlichkeit für eine maligne Transformation im Vergleich zu anderen krebserregenden HPV-Typen, relativ zur Cervixregion. Insgesamt gesehen ist die

Progressionswahrscheinlichkeit einer höhergradigen analen Dysplasie (HGAIN 2/3) zum Krebs in der Analregion aber deutlich geringer als in der Cervix, wo sie mit 1 : 80 p.a. bemessen wird [541]. Für HIV-negative Männer wird diese Quote mit 1 : 4000 p.a. angegeben, für Frauen mit cervikalen oder vulvaren Dysplasien in der Vorgeschichte mit 1 : 700 p.a.. Bei HIV-Infizierten fallen die Progressionsquoten aber vor allem bei den Männern um bis zu einer Größenordnung höher aus [542].

Damit ist ein analer HR-HPV-Befall (auch mit HPV 16 oder 18), eine persistierende Infektion oder auch eine anale Dysplasie jedenfalls bei HIV-negativen Personen prognostisch zwar deutlich günstiger einzuschätzen als ein entsprechender Nachweis an der Cervix, ein Risiko für Analkrebs besteht aber trotzdem. Die Risiko-Proportionen werden deutlich, wenn man die Krebsregisterdaten des Jahres 2014 (Quelle: RKI) betrachtet. So erkrankten in 2014 drei- bis viermal mehr Frauen an Gebärmutterhalskrebs als an Analkrebs (4542 statt 1255). Aber obwohl HIV-positive MSM ein vergleichsweise sehr hohes Risiko für Analkrebs haben (selbst wenn sie unter antiretroviraler Therapie stehen), erkrankten wesentlich weniger Männer als Frauen an Analkrebs (711 statt 1255). Dies verdeutlicht die große Rolle der anatomischen Nähe bzw. von genital-analen Verschmierungen in der Epidemiologie von Analkrebs und seinen Vorstufen und lässt erwarten, dass FSW bzw. Ex-FSW langfristig gesehen auch ein erhöhtes Risiko für Analkrebs tragen (parallel zu ihrem erhöhten Risiko für genitale HPV-bedingte Krebse), und zwar ausdrücklich auch dann, wenn sie keinen Analverkehr praktiziert haben.

Die enge Beziehung zwischen cervikaler und analer Infektion gilt aber auch umgekehrt: Frauen mit einer analen HPV-Infektion haben ein 3,5-faches Risiko (OR: 4,04; KI: 2,55 – 6,40) für eine cervikale Infektion im Vergleich zu Frauen ohne anale Infektion [224]. In der Amsterdamer FSW-Studie wurde sogar ein etwa zehnfach erhöhtes Risiko für einen vaginalen HR-HPV-Befall bei analem HR-HPV-Befall festgestellt [647], und in der Kohortenstudie aus Hawaii lag das Risiko, dass sich im Falle einer analen Infektion mit einem bestimmten HPV-Typ derselbe Typ dann später auch an der Cervix fand, etwa beim Faktor 8 [653]. Die Infektionswege von cervical nach anal bzw. von anal nach cervical funktionieren also reziprok, wobei die Kohortenstudie darauf deutet, dass der Weg von cervical nach anal aber effektiver ist, jedenfalls bei Frauen der Allgemeinbevölkerung. In der Amsterdamer FSW-Studie waren die Risiken streng symmetrisch verteilt, was auf eine Gleichwertigkeit beider Infektionswege deutet, aber diese Studie war keine Langzeitstudie, und gleich hohe Korrelationen zwischen vaginalem und analen HR-HPV-Nachweis könnten sich beispielsweise auch ergeben, falls anale HR-HPV-Infektionen durchschnittlich länger persistieren als vaginale. Außerdem zeigte die Amsterdamer FSW-Studie erhebliche Unterschiede in der Relation cervikaler versus analer HR-HPV-Infektion, abhängig vom

Herkunftsland der FSW. Unterschiedliche Reinigungspraktiken nach Toilettenbesuch haben einen erheblichen Einfluss auf die Häufigkeit und „Richtung“ von HPV-Verschmierungen [650].

Analverkehr ist somit keine zwingende Voraussetzung für anale HPV-Infektionen, wie der recht häufige anale HPV-Nachweis bei heterosexuellen Männern belegt [236, 448]. Sogar oral-anale Infektionswege (Rimming, d.h. Zungenanal) werden angenommen; für den anal aktiven (d.h. leckenden) Partner könnten sie jedenfalls sehr effektiv sein [618], die Datenlage ist aber widersprüchlich (vgl. Kapitel B.III). Die Rolle von HPV-DNS-Nachweisen an Fingern als weiterer möglicher Infektionsweg ist dagegen umstritten [541].

HPV-16-Infektionen haben im Vergleich mit anderen HPV-Typen ein höheres Risiko, in der Analregion zu persistieren; innerhalb von drei Jahren waren 85 % aller Non-HPV-16-, aber nur 76,2 % aller HPV-16-Infektionen bei Frauen nicht mehr nachweisbar. Der stärkste Risikofaktor für anale HPV-16-Persistenz war eine gleichzeitige genitale (cervikale) HPV-16-Infektion. Weitere Risikofaktoren waren anale Sexpraktiken wie Analverkehr, anale Fingerspiele und Kondomverzicht bei Analverkehr [541]. Auch Rauchen stellt ein Risiko dar [681].

Eine HIV-Infektion erhöht das Risiko für Analkrebs bei Frauen um den Faktor 10 und bei heterosexuellen Männern um mehr als das 40-Fache (und bei HIV-positiven MSM noch stärker), wobei das Risiko mit der Dauer der HIV-Infektion ansteigt und auch durch eine effektive antiretrovirale HIV-Therapie nicht reduziert wird [541]. Einer französischen Studie zufolge haben HIV-positive MSM ein fast 160-fach erhöhtes Analkrebsrisiko im Vergleich zu nicht HIV-infizierten heterosexuellen Männern [681].

Als Risikofaktoren für einen Analkrebs gelten neben HIV-Infektion und immunsuppressiver Therapie (z.B. bei Transplantatpatienten, die extremen Analkrebsrisiken unterliegen)

- bei Frauen die Anzahl der männlichen Sexualpartner
- bei Frauen CIN 2/3, Gebärmutterhalskrebs, vaginale oder vulvare HPV-assoziierte Erkrankungen (in Form höhergradige Dysplasien) in der Vorgeschichte
- rezeptiver Analverkehr (MSM haben ein 20-fach höheres Risiko für Analkrebs als heterosexuelle Männer) [448, 541].

Einen weiteren Risikofaktor für anale HR-HPV-Infektionen und histologische sowie cytologische Abnormalitäten im Analbereich – und damit wohl auch für Analkrebs – stellt das Reinigungsverhalten der Frauen nach Toilettenbesuch dar, konkret das eigentlich empfohlene Vornach-hinten-Wischen, sowohl nach Urinieren wie nach Stuhlgang. Ideal ist dagegen, gar

nicht zu wischen, sondern nur zu tupfen [650] (eingehende Diskussion s. oben im Zusammenhang mit der „Amsterdamer FSW-Studie“).

Weitere signifikante Risikofaktoren für einen analen HR-HPV-Nachweis in der tasmanischen Studie [650] waren in der univariaten Auswertung höheres Alter (> 42 bis 79 Jahre), Schwangerschaft in der Vergangenheit (grenzwertig signifikant), aktueller Raucherstatus, Rauchen der Eltern während der Kindheit.

## Darmkrebs

Dagegen gibt es bisher keine deutlichen Hinweise darauf, dass anogenitale HPV-Infektionen im Rectum/Colon aszendieren und an der Genese von **Darmkrebs** beteiligt sind. Die Rolle von HR-HPV (u.a. HPV-16) an der Entstehung von Darmkrebs ist höchst umstritten. Manche Studien konnten in einem erheblichen Anteil (z.T. > 50 %) der Darmkrebsproben HR-HPV (vor allem auch HPV-16, aber auch HPV-6 [225]) nachweisen [z.B. 152-155, 225, 226], in anderen Studien misslang der HPV-Nachweis [z.B. 156, 157]. Aber auch in den Studien, die für einen kausalen Zusammenhang mit HPV sprechen, fand sich weder eine Präferenz HR-HPV-positiven Darmkrebses für das weibliche Geschlecht [152, 155] noch eine räumliche Beziehung zwischen HR-HPV-Quote und genauer Lokalisation innerhalb des Dickdarms [152, 155, 226]. Insbesondere war der HR-HPV-Anteil im Rectosigmoid nicht oder nicht wesentlich höher als im Caecum oder Colon ascendens, wie zu erwarten wäre, wenn die HR-HPV-Besiedlung von einer anogenitalen Infektion aus aufsteigen würde [155, 226]. In Deutschland spricht der Umstand, dass im Rahmen von Vorsorgekoloskopien in den einzelnen Altersgruppen bei Männern jeweils etwa doppelt so häufig Darmkrebs entdeckt wird als bei Frauen [171], indirekt gegen eine wesentliche Beteiligung von *aszendierenden* HR-HPV-Infektionen an der Genese von Darmkrebs, weil aufgrund der engen anatomischen Beziehungen und Typkonkordanz zwischen genitalen und analen HPV-Infektionen ansonsten eine relativ stärkere Betroffenheit von Frauen zu erwarten wäre. Vom Analkarzinom, das fast ebenso eng mit HR-HPV assoziiert ist wie das Cervixkarzinom [247], sind – im Gegensatz zum Darmkrebs – Frauen erwartungsgemäß häufiger betroffen als Männer.

Daneben scheint auch der Anteil der jungen Frauen, die Erfahrung mit Analverkehr haben, jedenfalls in Europa (ca. 20 bis 40 %; s. Ref. [239]) größer zu sein als der Anteil der jungen Männer mit Analverkehr in der Anamnese (11 bis 28 % in Europa [239] für aktiven und/oder passiven Analverkehr, so dass die Quote *passiven* Analverkehrs deutlich niedriger anzusetzen ist). Entsprechendes gilt auch für Deutschland, sowohl für Frauen und Männer insgesamt (jemals passiver, d.h. rezeptiver Analverkehr: 17 % vs. 4 %) wie auch in den einzelnen Altersgruppen

(z.B. 25 – 29 Jahre: 31,8 % vs. 11,3 %; 30 – 39 Jahre: 30,3 % zu 6,7 %) [638]. Wäre HPV ein dominierender Faktor bei der Entstehung von Darmkrebs, dürften Frauen relativ stärker als Männer betroffen sein.

Der Weg der HPV-Viren, die gelegentlich in Darmkrebsproben gefunden werden, in den Darm bleibt damit unklar. Wenn sich HPV im Darmkrebs findet, ist virale DNA aber häufig in das Genom der Krebszellen integriert und die viralen Onkogene E6 und E7 werden exprimiert. Dies spricht dafür, dass HPV-Onkoproteine an der Karzinogenese kausal beteiligt sein könnten [226], HPV also bei einem Teil der Darmkrebsfälle offenbar tatsächlich eine kausale Rolle jedenfalls als Kofaktor spielt – wie auch beim Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre [227]. Dabei zeichnen sich in der HPV-Quote sowohl beim Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre (insgesamt 30,6 %) [238] wie beim Lungenkrebs (insgesamt 22,4 %) [240] weltweit deutlich regionale Unterschiede ab.

Ein umfassender Review aus dem Jahr 2016 fand keine überzeugenden Belege für eine enge Assoziation zwischen HPV und **Darmkrebs**, konnte aber eine Rolle von HPV bei Teilgruppen von Colorektal-Krebsen auch nicht ausschließen [541].

### **Sonstige Krebslokalisationen**

Vor allem bei den Frauen ist der Anteil der Nichtraucherinnen unter den **Lungenkrebs**patientinnen regional unterschiedlich hoch (USA: 19 %; Ostasien: 61 %; Südasien 83 %), was die Frage nach HPV als ätiologischem Faktor aufwarf [448]. Ein aktueller Review fand etwa ebenso viele Studien, die auf eine Assoziation zwischen HPV-16/-18 und Lungenkrebs deuten, wie gegen eine solche Verbindung sprechen. Ebenso ist unklar, ob HPV und Rauchen das Risiko für Lungenkrebs synergistisch erhöhen. Die Wahrscheinlichkeit, HPV aus Lungenkrebsen isolieren zu können, ist – wie beim Darmkrebs [541] – stark von der geographischen Region und dem histologischen Subtyp abhängig [448]. In der Gesamtschau der Arbeiten blieb letztendlich offen, ob HPV eine direkte Rolle bei der Ontogenese von Lungenkrebs spielt [448].

In einer Metaanalyse unter Berücksichtigung von 55 bis Mai 2012 publizierten Studien zeigte sich, dass auch 26,6 % aller **Kehlkopfkarzinome** mit HR-HPV assoziiert waren, bevorzugt mit HPV-16 (19,8 %). In 12 Fall-Kontroll-Studien fand sich ein Zusammenhang zwischen Kehlkopfkrebs und

HPV-16 (OR 6,07; KI: 3,44 – 10,70) und - knapp Signifikanz verfehlend - auch mit HPV-18 (OR = 4,16; KI: 0,87 – 20,04) [437].

Daneben wird HPV auch mit Harnblasen- und Eierstockkrebs in Verbindung gebracht [338].

Eine japanische Studie mit 224 Patienten mit **Blasenkrebs** ergab in 15 % einen HPV-Nachweis im Tumor (2,7 % HPV-16, 1,8 % HPV-18, 1,3 % HPV-33), bevorzugt in Blasenkrebs des histologischen Grades 1 (38 % vs. 8,5 % und 0 % für Grad 2 und 3) sowie jüngeren Patienten (Alter < 60 Jahre: OR 10,9; KI: 2,6 – 45,3). Für eine kausale Assoziation zwischen HPV und Blasenkrebs spricht der Umstand, dass HR-HPV-DNS in allen Fällen in Zellkernen von Tumorzellen anzutreffen war sowie dass sich in 94 % bzw. 87 % der HPV-positiven Fälle Marker für die Expression von Virusgenen fanden. Allerdings zeigten sich in keinem Tumor Hinweise für eine Virusreplikation (kein Nachweis von HPV-L1-Protein-Expression als Indikator für Virusvermehrung). Auch wenn der Anteil HPV-assoziiierter Blasenkrebs verglichen mit genitalen Krebslokalisationen klein zu sein scheint, dürfte HPV beim Blasenkrebs jüngerer Patienten eine nicht unerhebliche Rolle spielen [440]. Eine Studie derselben Arbeitsgruppe mit 142 männlichen Urethritis-Patienten zeigte, dass sich HPV auch in der Harnröhre und im Urin nachweisen lässt (HPV gesamt: Penis 31 %, Harnröhre 20 %, Urin 24 %; HR-HPV: Penis 23 %, Harnröhre 12 %, Urin 11 %). Häufigste Typen in den Harnwegen waren HPV-6,-16,-18 und -58 [441]. Somit ist plausibel, dass HPV in den Harnwegen auch in die Harnblase aufsteigen kann.

Die S3-Leitlinie zur HPV-Immunisierung weist auf die Möglichkeit der Verschleppung von HPV-Viren aus der distalen Harnröhre in die proximale Harnröhre und Harnblase im Rahmen ärztlicher Maßnahmen (z.B. Zystoskopie) hin [442].

Nicht ganz so eindeutig ist die Situation beim Plattenepithelkarzinom der **Speiseröhre**. In einer Metaanalyse mit 8990 Plattenepithelkarzinomen und 174 Adenokarzinomen der Speiseröhre fand sich HPV in 22,2 % bzw. 35,0 % (HPV-16: jeweils 11,4 %). Die Odds Ratio für die Assoziation zwischen HPV-16 und Plattenepithelkarzinom lag bei 3,52 (KI: 2,04 – 6,07), für HPV-gesamt bei 3,32 (KI: 2,26 – 4,87). Allerdings zeigte sich eine starke Heterogenität zwischen den einzelnen Studien (z.B. im Vergleich mit Studien zum Larynx- oder Cervixkarzinom), so dass die Autoren die Assoziation zurückhaltend bewerten und weitere Studien fordern [438].

Eine kritische Revision zur Assoziation zwischen HPV und Speiseröhrenkrebs fand keinen Zusammenhang zwischen HPV und Barrett-Ösophagus, und die Frage, ob HPV beim Krebs der Speiseröhre eine Rolle spielt, blieb auch hier unklar [448]. Ein Review aus dem Jahr 2016 hielt einen Zusammenhang von krebserregendem HPV und Speiseröhrenkrebs (sowohl Plattenepithel- wie Adenokarzinomen) bei kritischer Sichtung der Studien jedenfalls für unwahrscheinlich [541].



Der simple Nachweis von HPV im Tumorgewebe für sich allein genommen bedeutet keinesfalls, dass HPV kausal an der Karzinogenese beteiligt war.

Eine kleine Fall-Kontroll-Studie (36 Fälle von Barrett's Dysplasie oder Adenokarzinom, 56 Kontrollen) fand enge Zusammenhänge zwischen Barrett's Dysplasie/Adenokarzinom und HPV, (18/36 statt 6/55; p für Trend:  $< 0,0001$ ; 16 x HPV 16, 2 x HPV 18, je 1 x HPV 6 und 11), wobei auch die Transkriptionsaktivität im Speiseröhrenepithel untersucht wurde (p16INK4A; E6/E7 mRNA). Männliches Geschlecht ( $p = 0,001$ ) sowie mehr als 5 Oralsexpartner (lebenslang) gingen mit erhöhtem Risiko für Barrett's Dysplasie oder Adenokarzinom einher (OR 4,0; KI: 1,2 – 13,7;  $p = 0,046$ ). Die Autoren weisen jedoch selbst auf die Notwendigkeit der Bestätigung dieser Zusammenhänge in größeren Studien hin [679]. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der drastische Anstieg der Adenokarzinome der Speiseröhre während der letzten Jahrzehnte in westlichen Ländern neben anderen Ursachen auch dem veränderten Oralsexverhalten anzulasten sein könnte. Eine brasilianische Fall-Kontroll-Studie fand aber keine Assoziation zwischen Oralsex und Speiseröhrenkrebs [571].

Einige Studien weisen darauf hin, dass Frauen mit cervikalen Dysplasien oder Frühstadien von Gebärmutterhalskrebs ein erhöhtes Risiko haben, später **Brustkrebs** zu entwickeln [103], und dass HPV auch eine Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs spielen könnte [104, 165, 166, 170; kontra: 169]. Die Daten reichen noch nicht aus, um Aussagen darüber treffen zu können, ob eine HPV-Impfung auch das Brustkrebs-Risiko absenken könnte, aber eine solche Hypothese wäre nicht völlig unplausibel, zumal eine hämatogene Ausbreitung des Virus den Befall extragenitaler Regionen (wie z.B. Brust-, Darm-, aber auch Lungenkrebs [167]) erklären könnte [165, 166]. Daten zum HPV-Nachweis im Blut sind aber widersprüchlich [kontra: 168, 169].

Assoziationen zwischen cervikalen Dysplasien und späterem Brustkrebs müssen nicht zwangsläufig darauf deuten, dass in diesen Fällen HPV selbst am Brustkrebs beteiligt ist, sondern könnten auch darauf beruhen, dass Frauen, die im Falle einer persistierenden HPV-Infektion zu cervikalen Dysplasien neigen (nur ein Bruchteil der Infektionen führt ja zu Dysplasien!) auch eine höhere Neigung zur Entwicklung von Brustkrebs haben, z.B. aufgrund genetischer Faktoren/Polymorphismen. Sowohl das Risiko, dass eine HPV-Infektion zu Dysplasien führt und dass diese ggf. weiter progredieren, wie auch das Risiko für eine Brustkrebserkrankung werden durch genetische Faktoren moduliert. Überschneidungen bei diesen genetischen Einflüssen könnten daher ebenfalls die statistische Assoziation zwischen cervikalen Dysplasien und erhöhtem Brustkrebs-Risiko erklären, ohne dass man zwangsläufig HPV als pathogenetisch relevant für Brustkrebs postulieren muss. Die praktische Konsequenz dieser Erkenntnisse liegt daher vor allem darin, dass Frauen mit cervikalen Dysplasien in der Anamnese die

Brustkrebsvorsorge besonders intensiv nutzen sollten, völlig unabhängig von der Frage von HPV als hypothetischer (Mit-)Ursache von Brustkrebs. Auch Genitalwarzen gehen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einher [665].

LAWSON et al. kamen in ihrem umfangreichen Review im Jahr 2018 zu dem Ergebnis, dass die Evidenz für eine Rolle von HPV beim Brustkrebs „*substantial, but not conclusive*“ ist, wobei der Blutweg als Übertragungsweg von den Genitalien zum Brustgewebe für möglich gehalten wird [665]. Verschiedene Indizien deuten darauf, dass HPV bei der Entstehung von Brustkrebs eine Rolle spielt, im weiteren Verlauf der Karzinogenese dann aber z.B. im Rahmen der körpereigenen Immunsurveillance aus dem Brustgewebe verschwindet („hit and run“). Ein solches Phänomen könnte zu der unklaren Datenlage beitragen. Auch könnte HPV mit anderen Viren, die mit Brustkrebs in Verbindung gebracht werden (wie EBV und MMTV), bei der Initiierung der Krebsentwicklung zusammen wirken [665]. Eine ausführliche Darstellung des aktuellen Kenntnisstandes zu den Zusammenhängen zwischen Brustkrebs und HPV findet sich bei LAWSON et al. [665].

Grundsätzlich ist man heute zurückhaltender geworden, den Nachweis von HPV-Viren oder HPV-DNS automatisch mit einer kausalen Beteiligung des Virus an der Karzinogenese in Verbindung zu bringen. Von größerer Bedeutung ist die Beurteilung der Virusaktivität im Tumor, z.B. die Aktivität von Onkogenen oder der Nachweis bestimmter Transkriptionsprodukte. Nicht der Virusnachweis als solcher, sondern die molekularbiologische Analyse seiner Aktivität in den Tumorzellen steht im Zentrum des Interesses.

Eine tschechische Übersichtsarbeit kam im Jahr 2014 zu der Schlussfolgerung, dass etwa 5,2 % aller Krebse beim Menschen mit onkogenen HPV-Typen assoziiert seien, wobei auch Fälle von Lungen-, Speiseröhren-, Darm- und Brustkrebs mit einkalkuliert wurden und HPV-16 der mit Abstand gefährlichste HPV-Typ darstellte [450; vgl. auch 451].

Aber selbst ohne Berücksichtigung all jener Lokalisationen, für die eine HPV-Beteiligung noch nicht abschließend gesichert bzw. wissenschaftlich konsentiert ist, kam eine Analyse der Daten aus den USA (2004 bis 2007) zu dem Ergebnis, dass von jährlich durchschnittlich 20.903 Cervix-, Vagina-, Vulva-, Anorektal- und Oropharynx-Karzinomen bei Frauen 84,2 % HPV-assoziiert sind (70,4 % HPV-16/18). Bei den Männern ergaben sich 11.552 Penis-, Anorektal- und Oropharynx-Karzinome, von denen 64,8 % als HPV-bedingt gelten (61,3 % HPV-16/18) [448]. Dabei wurde HPV für 90 % der Analkarzinome, 65 % der Vaginakarzinome, 50 % der Vulvakarzinome, 35 % der Peniskarzinome und 45 bis 90 % der Oropharynx-Karzinome verantwortlich gemacht [448].

Vulva-Krebse sind nur teilweise auf HPV zurückzuführen. Studien aus Deutschland zeigten aber, dass Frauen, die sich komplett bzw. im Bereich der großen Schamlippen rasieren, ein erheblich (bis Odds Ratio 15) erhöhtes Risiko für Vulvakrebs oder dessen Vorstufen (vulvare intraepitheliale Neoplasie) haben, als Frauen, die sich nicht rasieren [Ref. 646]. Auch dieses Risiko dürfte über HPV vermittelt sein, da die Rasur (direkt) über Mikroverletzungen oder (mittelbar) über infolge der Rasur eintretende akute oder chronische Entzündungen im Vulvabereich zu Eintrittspforten und damit zu Infektionsgelegenheiten für HPV führt. Rasur ohne Einbezug der großen Schamlippen war dagegen nicht mit erhöhtem Risiko verbunden.

## HPV und HIV-Infektionsrisiko

Eine Senkung der genitalen und oropharyngealen HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen könnte nicht nur möglicherweise das Krebsrisiko an völlig anderen Lokalisationen absenken (was zur Zeit nur als Hypothese formuliert werden kann), sondern auch einen Beitrag zur HIV-Prävention leisten:

Selbst „safer“ arbeitende Sexarbeiterinnen sind in Risikosituationen (z.B. Kondomversagen beim Sex mit einem frisch infizierten und daher hoch infektiösen Kunden) einem (wenn auch in Mitteleuropa extrem geringen) HIV-Risiko exponiert [241], auch wenn Sexarbeiterinnen in Deutschland und Mitteleuropa nicht als Risikogruppe für HIV betrachtet werden dürfen, sofern nicht außerberufliche Risiken (wie i.v.-Drogenkonsum, Herkunft aus einem Land mit hoher HIV-Prävalenz, HIV-positiver Partner ohne antiretrovirale Therapie) hinzu treten [203, dort vor allem Anmerkung 4].

An Sexarbeiterinnen im subsaharischen Afrika konnte gezeigt werden, dass eine prävalente HPV-Infektion im Cervixbereich das Risiko einer nachfolgenden HIV-Infektion etwa verdoppelt [86]. Dabei stieg das HIV-Risiko mit der Anzahl der HPV-Genotypen an; Mehrfach-Infizierte hatten ein noch höheres Risiko (2 oder mehr HPV-Genotypen: 4,0-faches Risiko im Vergleich zu HPV-freien Sexarbeiterinnen; KI: 1,2 – 14). Pro HPV-Genotyp im Cervixbereich erhöhte sich das HIV-Risiko um den Faktor 1,7 (KI: 1,01 – 2,7) [86].

Eine im Jahr 2013 publizierte Metaanalyse, basierend auf 6 Einzelstudien mit insgesamt 6567 Teilnehmern, bestätigte die Verdoppelung des HIV-Risikos bei Vorliegen einer HPV-Infektion (Odds Ratio 1,96; CI: 1,55 – 2,49), wobei die Assoziation mit HR-HPV enger ausfällt als mit low-risk-HPV; letztere war nur grenzwertig signifikant. Die Autoren sehen in der HPV-Impfung daher auch einen Beitrag zur HIV-Prävention [346].

Studien an kenianischen Männern zeigten sogar, dass das Risiko für eine HIV-Infektion selbst dann noch erhöht bleibt, wenn die HPV-Infektion frisch abgeheilt ist [242]. Eine prävalente, aber auch eine frisch ausgeheilte HPV-Infektion hebelte auch den protektiven Effekt der Beschneidung in Bezug auf das HIV-Infektionsrisiko aus: beschnittene Männer hatten jetzt ein höheres HIV-Infektionsrisiko, auch wenn dieser Unterschied bei sehr breiten Konfidenzintervallen keine Signifikanz erreichte [242].

Von MSM ist bekannt, dass anale Kondylome das HIV-Risiko erhöhen. Dies liegt daran, dass kondylomatöses Gewebe große Ansammlungen von Zielzellen für HIV enthält, an die HIV direkt andocken kann [228]. Dieses Phänomen dürfte auch in anderen Fällen prävalenter oder frisch abgeheilter HPV-Infektionen das erhöhte Infektionsrisiko für HIV erklären können, und ist ebenfalls für erhöhte HIV-Infektionsrisiken im Kontext von Herpes simplex-Infektionen (auch in den ersten Wochen nach deren Ausheilung, weil dann immer noch viele Zielzellen für HIV am Ort der Infektion vorhanden sind) verantwortlich.

## **Welche Schlüsse lassen sich aus bisher verfügbaren Daten in Bezug auf die mögliche Empfehlung einer HPV-Immunisierung für FSW im *cervikalen/genitalen* Kontext ziehen?**

### **a) junge Sexarbeiterinnen / Berufsanfängerinnen**

Wie der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 (ARBYN et al., Ref. 678, s. ANLAGE 2) zeigte, ist das kalendarische Alter für den Impfnutzen von untergeordneter Bedeutung, jedenfalls dann, wenn der Impfzyklus mit drei Impfdosen komplettiert wird. Das wichtigste Kriterium für einen hohen Schutzeffekt und eine hohe Impfeffizienz im cervikalen/genitalen Bereich ist die Freiheit von HR-HPV, insbesondere HPV 16 und/18 an der Cervix zum Zeitpunkt der Impfung. Dies – und nichts anderes (!) – ist die wichtigste Voraussetzung für einen hohen genitalen/cervikalen Impfnutzen.

Die Wahrscheinlichkeit, cervical HPV-16/18-frei zu sein, korreliert mit der Sexualanamnese und – nachgeordnet – mit dem Alter. Sofern HPV-Infektionen nicht persistierend werden, heilen sie nach einigen Monaten, spätestens nach ein bis zwei Jahren wieder aus. Dies bedeutet, dass die Sexualanamnese in der jüngeren Vergangenheit, vor allem in den letzten 12 Monaten, den wichtigsten Einflussfaktor für das Risiko darstellt, zum Zeitpunkt der Impfung mit HPV 16 und/oder 18 infiziert zu sein. Aufgrund des moderaten Schutzeffektes von Kondomen in Höhe von 50 bis 70 % ist dabei ungeschützter Geschlechtsverkehr etwa zwei- bis dreimal höher zu gewichten als geschützter Geschlechtsverkehr.

Das kalendarische Alter bzw. die Jahre seit Beginn der sexuellen Aktivität spielen insofern (mittelbar) eine Rolle, dass mit steigendem Alter und sexueller Erfahrung die natürliche Immunkompetenz gegenüber HPV, auch HPV 16/18, zunimmt, wodurch das Risiko, mit HPV 16/18 zu einem beliebigen Zeitpunkt infiziert zu sein, abnimmt; sei es, weil weniger neue Infektionen zustande kommen, oder weil inzidente Infektionen schneller ausheilen (Beschleunigung der Clearance). Diese sich entwickelnde Immunkompetenz ist nicht zwingend an Seropositivität nach ausgeheilter Infektion gebunden, sondern kann auch über Mechanismen der zellulären Immunität vermittelt werden. Neutralisierende Antikörper sind eher dafür zuständig, dass eine Infektion erst gar nicht zustande kommt, während Mechanismen der zellulären Immunität dafür sorgen, dass eine Infektion wieder ausheilt. Aus diesem Grund kann eine Impfung auch nicht dazu beitragen, dass vorhandene Infektionen wieder abheilen, weil die Antikörpertiter dies nicht bewirken können.

Junges Alter einer FSW oder einer Frau, die zukünftig als FSW arbeiten möchte, ist daher für sich alleingegenommen noch kein Argument, genitale HPV-16/18-Freiheit und damit einen hohen genitalen/cervikalen Schutzeffekt der Impfung zu unterstellen. Es kommt auf die Sexualanamnese vor allem der letzten 12, im weiteren Sinne auch der letzten 24 Monate an. Ist diese umfangreich (wobei ungeschützter Geschlechtsverkehr höher zu gewichten ist als geschützter), ist das Risiko, dass eine HPV 16- oder -18-Infektion an der Cervix vorliegen könnte, nicht zu vernachlässigen, zumal die höchste Prävalenz auch in der Allgemeinbevölkerung etwa zwischen 18 und 25 Jahren angetroffen wird. Dies spiegelt sowohl das Sexualverhalten dieser Altersgruppe (hohe sexuelle Aktivität, hohe Partnerzahl) wie die in diesem Alter noch vergleichsweise niedrige natürliche Immunkompetenz gegenüber HPV wider.

Nur ein cervikaler typisierender HPV-Test (ggf. als Selbsttest) kann in diesen Fällen Klarheit schaffen. Nur junge Frauen, die in die Sexarbeit einsteigen wollen und noch keine oder sehr wenig sexuelle Erfahrung haben, oder ein bis zwei Jahre mit sexuellen Aktivitäten pausiert haben, können mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass sie cervical aktuell nicht mit HPV 16/18 infiziert sind, es sei denn, es liegt aus einer länger zurückliegenden Erfahrung eine persistierende Infektion vor, die durch die Impfung nicht mehr beeinflusst werden kann, die einer Impfung (mit dann allerdings wesentlich geringerem Gesamtnutzen) aber auch nicht im Wege steht.

Wie der Cochrane-Review zeigte, geht der Impfnutzen in Bezug auf durch diesen HPV-Typ ausgelöste CIN 2+ gegen Null, wenn zum Zeitpunkt der Impfung eine cervikale Infektion mit dem betreffenden HPV-Typ vorliegt. Heilt diese Infektion dagegen aus (oder wird latent?) und ist die ehemalige Infektion nur noch durch Seropositivität nachweisbar, fällt der Impfnutzen dagegen fast wieder so hoch aus wie bei Naiven. Der etwas geringere Impfnutzen scheint dabei vorwiegend darauf zu beruhen, dass die natürlichen Antikörper schon einen gewissen natürlichen Eigenschutz bieten, und weniger darauf, dass die Impfung dann schlechter „wirkt“ (Diskussion s. ANLAGE 2).

Dies führt zu der Überlegung, ob es bei hoch risikoexponierten Personen wie FSW nicht besser sein könnte, im Falle eines cervicalen HPV-16- und/oder -18-Nachweises die Impfung zurückzustellen, bis diese Infektion ausgeheilt ist und damit fast wieder jener Schutzeffekt (gegenüber durch diesen HPV-Typ ausgelöste CIN 2+) erreicht wird wie bei Naiven?

Ein solcher Entscheidungsprozess setzt vor der HPV-Impfung dann aber zwingend einen cervicalen HPV-Test voraus. Ist dieser in Bezug auf HPV 16 und 18 negativ, sollte die erste Impfdosis so schnell wie möglich gegeben werden, damit es nicht in der Zwischenzeit (unter Risikoexposition) doch noch zu einer Infektion kommt.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass der reguläre Immunisierungszyklus zwar erst nach frühestens 6 Monaten abgeschlossen ist; die zweite und dritte Impfung dienen dabei aber vor allem auch zur langfristigen Sicherung des Impferfolges durch Erzielung höherer Antikörpertiter. Schon wenige Tage nach der ersten Impfdosis verfügen Impflinge über einen – wenigstens vorübergehenden – Schutz durch neutralisierende Antikörper, so dass sie vor Neuinfektionen schon sehr schnell – und nicht erst nach 6 Monaten – geschützt sind.

Wird dagegen HPV 16 und/oder 18 an der Cervix gefunden, ist im Einzelfall abzuwägen, ob es sinnvoller ist, die Impfung zurückzustellen, oder dennoch zu impfen, um die übrigen Schutzeffekte der Impfung (gegenüber anderen HPV-Typen und an anderen HPV-gefährdeten Lokalisationen, z.B. im Mund-Rachen-Raum) mitzunehmen und nicht aufzuschieben. Hierzu kann keine allgemeingültige Empfehlung gefunden werden; Vor- und Nachteile des Aufschubs müssen im Einzelfall gegeneinander abgewogen werden. Dabei spielt einerseits eine Rolle, welcher HPV-Typ an der Cervix angetroffen wurde. HPV 16 weist ein noch höheres Risikopotenzial auf als HPV 18. Wenn cervical eine Infektion mit HPV 18 vorliegt, kann es bei hochgradig risikoexponierten Personen wie FSW sinnvoll sein, dennoch sofort zu impfen, um einen Schutz vor HPV 16 zu generieren, und den mit der sofortigen Impfung verbundenen Verzicht auf einen Schutz gegenüber HPV 18 hinzunehmen. Liegt dagegen eine Infektion mit HPV 16 vor, dem an der Cervix (und andernorts) mit Abstand gefährlichsten HPV-Typ, erscheint es eher angemessen, die Impfung aufzuschieben, bis diese Infektion ausgeheilt ist und ein Schutz vor HPV-16-Reinfektionen generiert werden kann, womit dann allerdings auch der Schutz vor HPV 18 aufgeschoben würde. Liegt eine Infektion mit HPV 16 *und* 18 vor, macht ein Aufschub am meisten Sinn.

Sinnhaftigkeit eines Impfaufschubs:

Cervikaler HPV-Nachweis:

HPV 16 + 18    >    nur HPV 16    >    nur HPV 18

Bei der Frage nach einem Aufschub ist allerdings nicht nur der cervical prävalente HPV-Typ in die Abwägung einzubeziehen, sondern auch die Berücksichtigung anderer HPV-Risiken, z.B. oraler Risiken bei ungeschütztem Oralverkehr. Wenn eine FSW überwiegend oder ausschließlich ungeschützten Oralverkehr anbietet oder z.B. auf Lesbenspiele spezialisiert ist, ist von



erheblichen oralen HPV-Infektionsrisiken auszugehen. Wie der Costa Rica Vaccine Trial und die ACTG A 5298-Studie zeigten, hat der genitale HPV-Status keinen Einfluss auf den oralen Schutzeffekt der Impfung. Trotz cervikalen HPV-16/18-Nachweis kann es für eine FSW, die überwiegend oral HPV-exponiert ist, dennoch sinnvoll sein, die Impfung sofort zu erhalten und nicht auf die Abheilung der cervikalen Infektion zu warten.

Eine neue Situation entsteht auch, wenn die cervikale Infektion nach eineinhalb bis zwei Jahren noch nicht abgeheilt ist. Dann handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine persistierende Infektion, und die Chance, dass sie noch spontan ausheilt, ist dann recht gering. Dann ist die Frage der Impfung erneut zu bedenken, ob diese dann erfolgen sollte, um andere HPV-Risiken (durch andere HPV-Typen bzw. an anderen Schleimhautloci wie z.B. oral) dadurch auszuschalten. Der Gesamtnutzen der Impfung (und damit auch die Kosten-Nutzen-Relation) fällt dann allerdings deutlich geringer aus, weil die Impfung gegen die *kritische* persistierende Infektion und deren Folgen nichts mehr ausrichten kann, ggf. abgesehen von einem geringeren Rezidivrisiko, falls später einmal eine dadurch entstehende Dysplasie entfernt werden muss, wobei die Erkenntnisse zur Rolle früherer HPV-Impfungen bei der Rezidivprophylaxe bisher nicht einheitlich sind (Näheres s. beim Thema „Rezidivprophylaxe“).

Zu beachten ist, dass die Empfehlungen für einen cervikalen HPV-Test und ggf. daraus resultierendes Aufschieben der Impfung über maximal 1,5 bis 2 Jahre lediglich auf der Beobachtung beruhen, dass

- (1) eine prävalente cervikale Infektion mit HPV 16/18 den Impfnutzen vor allem in Bezug auf durch diese HPV-Typen ausgelöste CIN 2+ gegen Null fährt, während
- (2) HPV-16-/18-Seropositivität ohne begleitenden cervikalen HPV-16/18-Nachweis den Impfnutzen in Bezug auf durch diese HPV-Typen ausgelöste CIN 2+ nur geringfügig beeinträchtigt (vgl. ANLAGE 2).

Prospektive Studien, die den Nutzen eines Impfaufschubs in derartigen Fällen belegen, existieren noch nicht. Es handelt sich daher um eine abgeleitete Empfehlung, die nur indirekt evidenzbasiert ist und eigentlich noch einer prospektiven Kontrollstudie bedarf. Diese Vorgehensweise setzt, abweichend von den Empfehlungen z.B. des RKI (Stand 2018) aber zwingend einen cervikalen HPV-Test voraus (ggf. auch als Selbsttest).

Man geht davon aus, dass durch **rechtzeitige Impfung** – unter Berücksichtigung der Kreuzprotektion – durch den bi- oder tetravalenten Impfstoff 70 - 80 % aller Krebserkrankungen

am Gebärmutterhals und (bei Anwendung des tetravalenten Impfstoffs) 90 % aller Genitalwarzen verhindert werden können. HPV-16 selbst findet sich in 50 – 60 % aller Cervixkarzinome, HPV-18 in 10 – 20 % [442]. Gardasil 9 dürfte dann noch mehr „leisten“; hier geht man bei rechtzeitiger Impfung von einem Schutzeffekt von 90 % gegenüber Gebärmutterhalskrebs aus.

Bei rechtzeitiger Impfung müssen mit den Impfstoffen der ersten Generation etwa 120 Mädchen geimpft werden, um *ein* Cervixkarzinom zu vermeiden, aber nur 6 Mädchen, um *eine* HPV-assoziierte Erkrankung zu verhindern [442] – ohne die Berücksichtigung weiterer Effekte, die sich z.B. aus Herdenimmunität und Kreuzprotektion ergeben.

Daneben sind Schutzeffekte gegenüber Vaginalkarzinomen (sehr selten, 0,4/100.000 Frauen pro Jahr, häufiger bei Frauen, denen die Gebärmutter wegen CIN oder Cervixkarzinom entfernt wurde, sowie bei Neovagina), Vulvakarzinomen (selten; 2/100.000 Frauen pro Jahr; hoher HPV-assoziiierter Anteil vor allem bei jungen und mittelalten Frauen) und Analkarzinomen (ca. 2/100.000 Frauen pro Jahr, ganz überwiegend HPV-assoziiert, besonders HPV-16) zu erwarten, außerdem eine Minderung der konisationsbedingten Frühgeburtlichkeit [442].

Bei in Bezug auf den jeweiligen impfpräventiblen HPV-Typ zum Impfzeitpunkt naiven Frauen fand sich ein Schutzeffekt zwischen 95 und 100 % für durch impfpräventible HPV-Typen verursachte vaginale und vulväre intraepitheliale Neoplasien der Grade 2 und 3 [442]. Unabhängig vom HPV-Status zum Impfzeitpunkt konnten noch 71 % dieser Neoplasien verhindert werden, sofern sie mit impfpräventiblen HPV-Typen assoziiert waren [442].

### **Rolle der HPV-16/18-Naivität**

Da Gebärmutterhalskrebs aus CIN – über das Stadium höhergradiger Dysplasien – hervorgehen, analog Analkarzinome aus AIN, HPV-assoziierte Vulva- und Vaginalkarzinome aus vulvären oder vaginalen intraepithelialen Neoplasien, stellt die Verhinderung von CIN, insbesondere höhergradiger CIN, einen wichtigen Indikator (Surrogatmarker) für die Schutzwirkung der Impfung gegenüber HPV-assoziierten Krebsen dar nach dem Prinzip „keine höhergradige Dysplasie – kein sich daraus entwickelnder HPV-bedingter Krebs“.

Bei zum Zeitpunkt des Impfzyklus genital HPV-16- und -18-negativen Mädchen und Frauen zeigte sich unabhängig vom Alter zum Impfzeitpunkt in diesbezüglichen Studien eine 100 %-ige oder nahezu 100 %-ige Schutzwirkung gegenüber HPV-16- und -18-positiven CIN. Im Rahmen der S3-Leitlinie wurden hierzu 19 Studien mit zum Teil überschneidenden Studienpopulationen mit

monovalentem (nicht marktgängigem), bivalentem und quadrivalentem Impfstoff ausgewertet. Nicht alle dieser Studien hatten CIN als Endpunkt, manche beschränkten sich auf die Untersuchung des Effekts der Impfung auf den Schutz vor persistierenden HPV-Infektionen.

Bezüglich der CIN-Prävention zitiert die S3-Leitlinie folgende Studien (**Tabelle 4**):

# **A. Studien mit zum Impfzeitpunkt HPV-16/18-negativen Frauen**

Autor (Ref.-Nr. in [442]) Impfstoff	Vakzineeffizienz (Punktschätzer)	Beobachtungs- zeit	Zielgröße
m = monovalent b = bivalent q = quadrivalent			

## **Altersgruppe ca. 15 bis ca. 25 Jahre (Impfzeitpunkt) (Spanne: 15-16 bis 23-26 J.)**

MAO et al. (169) (m)	100 %	48 mo.	HPV-16-ass. CIN 2+
	100 %	48 mo	HPV-16-ass. CIN 3
ROWAHANI-RAHBAR (174) (m)	100 %	8,5 J	HPV-16-ass. CIN 2+

HARPER et al. (164) (b)	100 %	48 mo	HPV-16/18-ass. CIN 2+
Nachfolgestudie (173) (b)	100 %	5,9 J	HPV-16/18-ass. CIN 2+
DE CARVALHO et al. (162) (b)	100 %	7 J	HPV-16/18-ass. CIN 2+
PAAVONEN et al. (171) (b)	90,4 % ?	14,8 mo	HPV-16/18-ass. CIN 2+
Reanalyse nach Follow-Up	100 %		
PAAVONEN et al. (172) (b)	92,9 %	34,9 mo	HPV-16/18-ass. CIN 2+
	80 %	34,9 mo	HPV-16/18-ass. CIN 3

Auswertung in dem Sinne, dass bei Vorliegen mehrerer HPV-Typen in der CIN derjenige als assoziiert angesehen wurde, der in vorausgehenden Zytologien angetroffen wurde:

	98,1 %	34,9 mo	HPV-16/18-ass. CIN 2+
	100 %	34,9 mo	HPV-16/18-ass. CIN 3+
LEHTINEN et al. (135) (b)	99,0 %	48 mo	HPV-16/18-ass. CIN 2+
	100 %	48 mo	HPV-16/18-ass. CIN 3+
(gleiche Studienpopulation wie PAAVONEN et al.)			
KONNO et al. (166, 167) (b)*	100 %	24 mo	HPV-16/18-ass. CIN 2+
* (Alter: 20 bis 25 Jahre)			

VILLA et al. (175) (q)	100 %	5 J	CIN 1–3 assoziiert mit HPV-16,18,-6,-11
GARLAND et al. (163) (q)	100 %	36 mo	CIN 2 und CIN 3 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
FUTURE II (46) (q)	100 %	36 mo	CIN 2 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
	97 %	36 mo	CIN 3 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
MUNOZ et al. (170) (Future I+II) (q)	100 %	3,6 J	CIN 2 und CIN 3 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11

## **Altersgruppe 24 – 45 Jahre:**

CASTELSAGUE et al. (161) (q)	83,3 %	3,8 J	CIN 2+ assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
(per-Protokoll-Analyse)	83,4 %	3,8 J	CIN 2+ assoz. mit HPV-16/18

Autor (Ref.-Nr. in [442]) Impfstoff	Vakzineeffizienz (Punktschätzer)	Beobachtungs- zeit	Zielgröße
m = monovalent b = bivalent q = quadrivalent			
<b>Seropositive:</b>			
OLSSON et al. (180) (Future I, II und VILLA) (q) Frauen bei Einschluss seropositiv, aber PCR-negativ für impfpräventible HPV (16 – 26 J.)			
	100 %		CIN 2 + assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
	100 %		CIN 3+ assoz. mit HPV-16,18,-6,-11

Die Daten bestätigen einen nahezu 100 %-igen Schutzeffekt vor HPV-16/18-bedingten CIN bei Frauen, die zum Impfzeitpunkt HPV-16/18-negativ waren, und dies auch noch bei Impfung im jungen Erwachsenenalter (18 bis 25 Jahre), also in einer Altersgruppe, in der die meisten Sexarbeiterinnen in ihre Tätigkeit einsteigen.

Einschränkend ist anzumerken, dass die meisten Punktschätzer von breiten Konfidenzintervallen umgeben sind, die hier nicht wiedergegeben wurden. Ob die Daten von CASTELSAGUE et al. daher tatsächlich eine signifikante Abnahme der Vakzineeffizienz von 100 % bei 15- bis 25-Jährigen auf etwa 80 bis 85 % bei Frauen zwischen 24 und 45 Jahren belegen, bleibt angesichts der breiten Konfidenzintervalle unklar. Immerhin könnte es auch sein, dass der sichere Nachweis von *tatsächlicher* HPV-16/18-Freiheit mit steigendem Alter schwieriger wird, weil ein höherer Anteil von Frauen latente (nicht detektierbare, aber reaktivierbare) Infektionen aufweisen könnte (d.h. richtig-negativ im Sinne des Testverfahrens, aber falsch-negativ in Bezug auf die Annahme, die betreffende Frau sei tatsächlich völlig frei von HPV-16/18). Auch der Anteil naiver Frauen auf der Basis von Antikörpertitern könnte mit steigendem Alter überschätzt werden, z.B. wegen inzwischen stark abgesunkener Antikörpertiter nach lange zurückliegender natürlicher Infektion.

Alle Angaben beziehen sich außerdem nur auf jene CIN, die durch die jeweils genannten Virustypen ausgelöst wurden, und nicht die Gesamtheit aller CIN oder aller mit karzinogenen HPV-Typen assoziierten CIN.

Die oben präsentierten Daten würden auf Sexarbeiterinnen (oder Frauen, die Sexarbeit planen) zutreffen, die zum Impfzeitpunkt noch HPV-16-/18-negativ sind.

Ohne eine entsprechende Diagnostik durchzuführen (die von der S3-Leitlinie auch nicht empfohlen wird), kann die Impfkandidatin aber nicht wissen, ob sie zu dieser Gruppe gehört, die noch in einem so hohen Umfang von der Impfung profitieren kann. Daher ist es auch wichtig zu wissen, welchen Impfnutzen eine Frau zu erwarten hat, die nicht weiß, ob sie HPV-16/18-negativ oder –naiv ist, d.h. welche Effekte sich zeigen würden, wenn man Frauen der betreffenden Altersgruppen völlig unabhängig von ihrem aktuellen HPV-Status bzw. ihrer HPV-Anamnese impfen würde.

Die S3-Leitlinie hat zu dieser Frage insgesamt 22 Studien identifiziert, teilweise mit sich überlappenden Studienpopulationen oder aus Subgruppenanalysen größerer Studien. Nicht alle dieser Studien untersuchten allerdings die Effekte auf CIN.

**Tabelle 5:**

**B. Studien mit Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-16/18-Status zum Impfzeitpunkt**

Autor (Ref.-Nr. in [442]) Impfstoff	Vakzineeffizienz (Punktschätzer)	Beobachtungs- zeit	Zielgröße
m = monovalent b = bivalent q = quadrivalent			
<b>Altersgruppe ca. 15 bis ca. 25 Jahre (Impfzeitpunkt) (Spanne: 15-16 bis 23-26 J.)</b>			
MAO et al. (169) (m)	78 %	48 mo	HPV-16-ass. CIN 2+
	91 %	48 mo	HPV-16-ass. CIN 3
	52 %	48 mo	alle CIN 2 +
	73 %	48 mo	alle CIN 3
ROWAHANI-RAHBAR (174) (m)	100 %	8,5 J	HPV-16-ass. CIN 2+
	33 %	8,5 J	alle CIN 2+
HARPER et al. (164) (b)	73,3 %	48 mo	CIN 2+
Nachfolgestudie (173) (b)	71,9 %	5,9 J	CIN 2+
DE CARVALHO et al. (162) (b)	40,6 %	7 J	HR-HPV-positive CIN 2+
PAAVONEN et al. (172) (b)	53 %	34,9 mo	CIN2+ assoz. mit 5 onkogen. HPV-Typen
	54 %	34,9 mo	CIN2+ assoz. mit 12 onkogen. HPV-Typen
LEHTINEN et al. (135) (b)	60,7 %	48 mo	HPV-16/18-ass. CIN 2+
	45,7 %	48 mo	HPV-16/18-ass. CIN 3+
(gleiche Studienpopulation wie PAAVONEN et al.)			
KONNO et al. (166, 167) (b)*	75,1 %	24 mo	CIN2+ assoz. mit 14 onkogen. HPV-Typen
*(Alter: 20 bis 25 Jahre)			
GARLAND et al. (163) (q)	30 %	36 mo	CIN 2 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
	12 %	36 mo	CIN 3 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
	13 %	36 mo	CIN 2 assoz. mit allen HPV-Typen
	- 9 %	36 mo	CIN 3 assoz. mit allen HPV-Typen
FUTURE II (46) (q)	57 %	36 mo	CIN 2 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
	45 %	36 mo	CIN 3 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
	22 %	36 mo	alle CIN 2 unabhängig vom HPV-Typ
	21 %	36 mo	alle CIN 3 unabhängig vom HPV-Typ

Autor (Ref.-Nr. in [442]) Impfstoff	Vakzineeffizienz (Punktschätzer)	Beobachtungs- zeit	Zielgröße
m = monovalent b = bivalent q = quadrivalent			
MUNOZ et al. (170) (Future I+II) (q)	54,8 %	3,6 J	CIN 2 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
	45,3 %	3,6 J	CIN 3 assoz. mit HPV-16,18,-6,-11
(Intention to treat)	19 %	3,6 J	alle CIN 2+ unabhängig vom HPV-Typ
<b>Altersgruppe 24 – 45 Jahre:</b>			
CASTELSAGUE et al. (161) (q) (Intention to treat)	22,4 %	3,8 J	CIN 2+ assoz. mit HPV-16,18,-6,-11

Wegen weiterer Details zu den Studien einschließlich der Quellenangaben wird auf die „S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ verwiesen [442]. Die obigen Tabellen stellen lediglich eine Zusammenfassung der in der Leitlinie im Fließtext wiedergegebenen Studienergebnisse aus Gründen der Übersichtlichkeit dar.

Dabei wird im Teil A der Tabelle offensichtlich, dass der präventive Effekt der HPV-Impfung in Bezug auf die Verhinderung von CIN, soweit diese durch impfpräventible HPV-Typen verursacht werden, in allen Studien sehr einheitlich bei 100 % oder nahe 100 % liegt, wenn die geimpften Frauen zum Impfzeitpunkt HPV-negativ in Bezug auf die impfpräventiblen HPV-Typen waren. Völlig anders ist die Situation, wenn der HPV-Status zum Impfzeitpunkt unberücksichtigt bleibt (Teil B), also auch Frauen in der Impfpopulation enthalten sind, die bereits mit impfpräventiblen HPV-Typen infiziert waren, als sie geimpft wurden. Das Ausmaß des protektiven Effekts gegenüber mit impfpräventiblen HPV-Typen assoziierten CIN ist im Vergleich zur Impfung HPV-freier Frauen auf jeden Fall deutlich reduziert, das Ausmaß des verbleibenden Schutzeffektes wird aber sehr heterogen.

Die Grundaussagen aus diesen Studien, die den Kenntnisstand bis etwa zum Ende des ersten Jahrzehnts im neuen Jahrtausend repräsentieren, bestätigten sich auch in den Folgejahren, wie der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 zeigt [678]: Frauen, die zum Impfzeitpunkt kein HPV 16 und/oder 18 am Gebärmutterhals aufwiesen, erreichten einen hohen Schutzeffekt gegenüber



CIN2+ (sofern durch HPV 16 und/oder 18 verursacht), und das auch unabhängig vom Alter zum Impfzeitpunkt, verbunden mit der Einschränkung, dass dies für Frauen ab „Mitte 20“ nur dann galt, wenn sie alle drei Impfdosen in Anspruch genommen hatten. Impfte man Frauen ohne Berücksichtigung ihres aktuellen cervikalen HPV-Status, waren die Schutzeffekte gegenüber CIN2+ erheblich geringer.

Lässt man den monovalenten Impfstoff (gegen HPV-16) unberücksichtigt, der ohnehin nur in Studien verwendet wurde und nicht marktgängig ist, so hinterlassen die Daten aus Tabelle 5 den Eindruck, dass der bivalente Impfstoff eine höhere Schutzwirkung für Frauen (unabhängig von der HPV-Belastung bei Studieneintritt) haben könnte als der tetravalente Impfstoff – und zwar in Bezug auf HPV-16/18-assoziierte Dysplasien, weil beim bivalenten Impfstoff in dieser Situation Schutzeffekte zwischen 45,7 % und 75,1 % (letztere sogar für mit 14 onkogenen HPV-Typen assoziierte Dysplasien) angetroffen wurden. Für den tetravalenten Impfstoff liegen diese Quoten (für die mit den vier HPV-Typen dieses Impfstoffs assoziierten Dysplasien) nur zwischen 12 und 57 %. Aufgrund Überschneidungen zwischen Studienpopulationen desselben Impfstoffs, unterschiedlicher Beobachtungszeiten und der Heterogenität der jeweiligen Studienpopulationen lassen sich diese Daten aber nicht metaanalytisch zusammenfassen, um diese Hypothese zu überprüfen.

Während bei HPV-negativen Frauen (negativ bezogen auf die impfpräventiblen Typen) in den hier betrachteten Altersgruppen ab ca. 15/16 Jahre hinsichtlich des präventiven Effekts gegenüber mit impfpräventiblen HPV-Typen assoziierten CIN 2 (oder höher) offenbar keinerlei Unterschiede zwischen beiden Impfstoffen bestehen (Tabellenteil A), deuten die Daten aus dem Tabellenteil B eine Tendenz an, dass in Populationen von Frauen, in denen ein (unbekannter) Anteil von Frauen bereits HPV-infiziert bzw. nicht mehr naiv ist, der bivalente Impfstoff dem tetravalenten eventuell überlegen sein könnte, was den Schutz vor mit impfpräventiblen HPV-Typen assoziierten CIN betrifft. Dies ist aber keinesfalls gesichert, sondern nur ein Trend, den die obige Zusammenstellung der Datensätze aus der S3-Leitlinie impliziert. Es kann insoweit nur von einer Arbeitshypothese gesprochen werden, die weiterer Untersuchungen bedarf. Da der bivalente Impfstoff höhere Antikörpertiter generiert, wäre eine höhere Wirksamkeit in kritischen bzw. stärker vorbelasteten Populationen jedenfalls nicht völlig unplausibel.

Auch bei der Verhinderung eines CIN-Rezidivs nach Konisation erwies sich beim Vergleich der FUTURE I/II-Studie (quadrivalent) mit der PATRICIA-Studie (bivalent) Cervarix als überlegen: in der FUTURE-Studie war bei den geimpften Frauen die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit um etwa 65 % reduziert, in der PATRICIA-Studie um 88 % (CIN 2+) [442].

Auch die Ergebnisse des Cochrane-Reviews von 2018 [678] deuten für manche Parameter im Zusammenhang mit CIN2+ oder CIN3+ auf einen Vorteil von Cervarix, jedenfalls als Trend (s. ANLAGE 2). Mit dem Ersatz von Gardasil „4“ durch Gardasil 9 hat diese Frage aber an Relevanz verloren. Im direkten Vergleich mit Gardasil „4“ mögen die höheren Antikörpertiter nach Cervarix-Impfung gewisse Vorteile gegenüber CIN2+ geboten haben, die nicht durch HPV 16 und/oder 18 ausgelöst wurden. Die direkte Ansprache eines Großteils der damit assoziierten HPV-Typen durch Gardasil 9 dürfte diesen damaligen Vorteil von Cervarix aber (über-)kompensiert haben.

Dass in Tabelle 5 die Effekte der HPV-Immunisierung auf „alle“ CIN – unabhängig vom HPV-Typ – schwach ausfallen (maximal 22 % Risikoreduktion beim tetravalenten Impfstoff), ist dagegen von nicht so großer Bedeutung, da das Progressionspotenzial von durch HPV-16 und HPV-18 ausgelöste CIN 2+ höher ist als das anderer CIN. Und CIN 1 sind keinesfalls obligatorisch mit HR-HPV assoziiert, daher kann die HPV-Impfung das Risiko eines CIN-1-Nachweises auch nicht so massiv reduzieren wie das Risiko für höhergradige Dysplasien, die viel enger mit krebserregenden HPV-Typen verknüpft sind. Unter dem Gesichtspunkt der Krebsprävention kommt es daher vor allem darauf an, CIN 2+ zu verhindern, die durch HPV-16/18 oder andere onkogenen HPV-Typen verursacht sind. Der Effekt der Impfung auf die Prävalenz aller Formen von CIN ist aus krebopräventiver Sicht zwar nicht völlig belanglos, aber mit Abstand zweitrangig.

Ein wichtiger Aspekt im Zusammenhang mit den in der S3-Leitlinie zitierten Kontrollstudien ist auch, dass diese weitestgehend nur die ersten vier Jahre nach der Impfung erfassten. In Kohorten, die ältere Frauen mit HPV-Erfahrung einschließen, zeigen sich die stärksten protektiven Effekte in Bezug auf CIN 2+ bzw. CIN 3+ und die Vermeidung von Eingriffen am Gebärmutterhals aber erst ab dem 5. Jahr nach der Impfung, wie die Endauswertung der VIVIANE-Studie zeigte [539]. Vor diesem Hintergrund sind die enttäuschenden Ergebnisse von CASTELSAGUE et al. durchschnittlich 3,8 Jahren nach Impfung 24 bis 45 Jahre alter Frauen zu sehen. Die Endauswertung der VIVIANE-Studie wird weiter unten detailliert besprochen.

Die Studie von OLSSON et al. (2009) [443] deutet darauf, dass es für den Impferfolg (*übrigens auch konkret in Bezug auf den tetravalenten Impfstoff*) nicht (oder nicht wesentlich) darauf ankommt, für die betreffenden impfpräventiblen HPV-Typen zum Impfzeitpunkt *naiv* zu sein, sondern dass es viel wichtiger ist, zum Impfzeitpunkt mit diesen nicht nachweisbar infiziert zu sein, d.h. HPV-(DNS)negativ, also kein Virus- oder DNS-Nachweis. Seropositivität spielt offenbar keine erheblich nachteilige Rolle, was den Schutzeffekt der Impfung vor HPV-assoziierten Dysplasien/Neoplasien betrifft (auch dies im Einklang mit den Cochrane-Review von 2018, vgl. ANLAGE 2).

In dieser Studie waren 2617 Frauen (von 18.174 Frauen aus drei Gardasil-Impf-Studien, darunter Future I und Future II ; Alter: 15 bis 26 Jahre) zu Studienbeginn zwar cervikal/anogenital HPV-negativ gegenüber den vier impfpräventiblen Typen, sie wiesen aber gegen mindestens einen dieser vier HPV-Typen bereits Antikörper auf. Sie waren also HPV-negativ, aber seropositiv, und in diesem Sinne nicht mehr naiv in Bezug auf alle der vier impfpräventiblen HPV-Typen. Die Hälfte der Frauen erhielt einen Impfzyklus Gardasil (0/2/6), die andere Hälfte Placebo.

Nach durchschnittlich 40 Monaten Beobachtungszeit hatten 7 Frauen der Placebogruppe cervikale Dysplasien und 8 Frauen Veränderungen an den äußeren Genitalschleimhäuten (wie Genitalwarzen) entwickelt, die von impfpräventiblen HPV-Typen verursacht waren. Die Impfgruppe, obwohl zum Impfzeitpunkt nicht mehr (serologisch) naiv, sondern seropositiv, hatte keine einzige HPV-bedingte Veränderung entwickelt, die mit einem der vier impfpräventiblen HPV-Typen in Zusammenhang stand:

*1243 geimpfte Frauen:* 0 CIN ; 0 extragenitale Läsionen ;

*1283 Frauen der Placebogruppe:* 7 Frauen mit CIN, darunter 6 x CIN 1, 1 x CIN 2, 3 x CIN 3, 1 x Adenocarcinoma in situ ; Mehrfachnennungen möglich ; 6 x durch HPV-16, 1 x durch HPV-18 verursacht; externe Genitalien : 8 Frauen betroffen ; 7 x Genitalwarzen ; 1 x VIN1/VaIN1, 2 x VIN2/3/VaIN2-3 ; 5 x durch HPV-6, 2 x HPV-16, 1 x HPV-18.

Die Autoren schlossen daraus, dass die natürliche Immunantwort (Seropositivität bei Studieneintritt) in der Placebo-Gruppe nicht ausreichte, Reinfektionen oder Reaktivierungen mit denselben HPV-Typen in jedem Fall zu verhindern, während die HPV-Impfung dazu mit hoher Effizienz in der Lage ist. Daraus folgt, dass es für den Impferfolg offenbar nicht darauf ankommt, ob der Impfling zum Impfzeitpunkt seropositiv oder seronegativ ist, sondern viel mehr darauf, ob das Virus (bzw. dessen DNA) selbst zum Impfzeitpunkt nachweisbar ist.

Die Autoren weisen des Weiteren darauf hin, dass die Vakzineeffizienz (vor Reinfektion/Reaktivierung bzw. Dysplasien/Neoplasien) bei initial Seropositiven rechnerisch geringer ausfallen mag als bei initial Seronegativen, weil initial Seropositive aufgrund der natürlicherweise schon vorhandenen Antikörper in geringerem Umfang neu infizierbar sind als Seronegative, so dass sich der Vorteil zwischen geimpften und ungeimpften Seropositiven in absoluten Fallzahlen gerechnet geringer darstellt als zwischen geimpften und ungeimpften Seronegativen.

In einer von der Zielsetzung her ähnlichen Studie, diesmal mit dem bivalenten Impfstoff, verglich man den Schutzeffekt der Cervarix-Impfung bei HPV-16/18-DNS- und HPV-16/18-seronegativen

Frauen (Gruppe 1) mit demjenigen bei HPV-16/18-DNS-negativen, aber HPV-16/18-seropositiven Frauen (Gruppe 2) (HPV- und Serostatus bezogen auf den Zeitpunkt der Immunisierung). Beide Gruppen verfügten also zum Zeitpunkt der Impfung über keine prävalente cervikale HPV-16/18-Infektion, die zweite (seropositive) Gruppe war aber nicht mehr HPV-16/18-naiv, sondern hatte die betreffende Infektion bereits überwunden, oder sie war vielleicht latent geworden. Da nur etwa in 2/3 aller Fälle überwundener HPV-Infektionen Antikörper nachweisbar sind [29, 31, 62], muss davon ausgegangen werden, dass auch eine nicht näher präzisierbare Teilgruppe der DNA- und seronegativen Frauen (= Gruppe 1) nicht mehr HPV-16/18-naiv war.

Der Schutzeffekt der Impfung („Vakzine-Effizienz“) betrug in Bezug auf die Verhinderung 6 Monate persistierender Infektionen in der Gruppe 1 (Seronegative) 90,3 % (Punktschätzer), in der Gruppe 2 (Seropositive) noch 72,3 %. Die Effizienz bezüglich der Verhinderung von CIN 1+ lag in Gruppe 1 bei 91,9 %, in Gruppe 2 noch bei 67,2 %, und bezüglich CIN 2+ in Gruppe 1 bei 94,6 %, in Gruppe 2 bei 68,8 % (nach einer anderen zytologischen Klassifizierung bewertet: 97,7 % vs. 88,5 %) [76]. Einschränkend ist anzumerken, dass die Konfidenzintervalle um die Punktschätzer der Gruppe 2 noch recht breit sind – als Folge der niedrigen Fallzahlen in dieser Gruppe. Gleichwohl verdeutlicht die Studie, dass auch Frauen, die aktuell zwar HPV-16/18-negativ, aber nicht mehr HPV-16/18-naiv sind, von der Impfung noch profitieren, wenn auch in einem etwas geringeren Ausmaß als HPV-16/18-Naive.

Die Studie belegte daneben auch, dass bei Frauen, die aktuell mit **einem** der beiden HPV-Typen des Impfstoffs infiziert waren, die Impfung gegenüber dem jeweils anderen Typ protektiv wirkte.

Die Impfung hatte dagegen keinen Einfluss auf die weitere Entwicklung einer zum Zeitpunkt der Impfung bereits bestehenden HPV-16- oder HPV-18-Infektion [76, vgl. auch 488].

Auch die VIVIANE-Studie mit älteren Frauen (ab 26 Jahre; Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Impfung: 37,0 Jahre) zeigte, dass Seropositivität zum Impfzeitpunkt die Effizienz der Impfung nur geringfügig mindert (Vermeidung mehr als 6 Monate persistierender Infektionen mit dem betreffenden HPV-Typ oder durch diesen ausgelöste CIN: 82 % bei Seropositiven statt 91 % bei Seronegativen) [539].

Wie bereits erwähnt, gibt es aber auch Studien, die darauf hinweisen, dass eine HPV-Immunisierung die **Clearance** prävalenter HPV-16/18-Infektionen und sogar die Abheilung prävalenter PAP-Anomalien *doch* fördern könnte [210, 211]. Die Beobachtung, dass bei den älteren Frauen der VIVIANE-Studie in den ersten vier Jahren nach der Impfung die Häufigkeit von CIN 2+, CIN 3, CIN 3+, Carcinoma in situ in der Impfgruppe nicht niedriger ausfiel als in der Kontrollgruppe (sondern erst ab dem 5. Jahr nach der Impfung), spricht allerdings gegen die

Annahme, dass eine Impfung (jedenfalls bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren) das Schicksal bereits vorhandener (nachweisbarer, ggf. aber auch latenter) HPV-Infektionen günstig beeinflusst. Auch der Cochrane-Review von 2018 [678] spricht gegen einen Nutzen der Impfung in Hinblick auf den weiteren Verlauf bereits bestehender Infektionen.

## **Schutzeffekt der natürlich erworbenen Immunität (Seropositivität)**

Grundsätzlich lassen sich bei Impfungen mit sexueller Erfahrungen drei Gruppen mit unterschiedlichem Impfnutzen unterscheiden:

- für den betreffenden HPV-Typ naive Personen (kein HPV-Nachweis an der beprobten Lokalisation, z.B. Cervix, und kein Antikörpernachweis im Blut)
- seropositive Personen ohne HPV-Nachweis an der beprobten Lokalisation (meist Cervix)
- Personen mit aktuellem HPV-Nachweis an der beprobten Lokalisation (unabhängig vom Serostatus)

Für den Nutzen der Impfung ist es von großer Bedeutung, in welche Kategorie der Impfling fällt. In der ersten Kategorie ist ein fast 100%iger Schutzeffekt gegenüber persistierenden Infektionen mit dem betreffenden HPV-Typ zu erwarten, in der dritten Kategorie kann die vorhandene Infektion nicht mehr (oder kaum) durch Impfung beeinflusst werden und ein gewisser Nutzen kann *in Bezug auf diesen konkreten HPV-Typ an diesem konkreten Infektionsort* nur dann noch möglicherweise und in eingeschränktem Umfang erwartet werden, falls die vorhandene Infektion wieder ausheilt. Nimmt man HPV 16 und 18 zusammen, fallen etwa 15 % der FSW in Europa in diese dritte Kategorie [389]. Das bedeutet aber auch, dass sich etwa 85 % einer im Altersmix durchschnittlichen Kohorte von FSW auf die ersten beiden Kategorien verteilen. Während der hohe Impfnutzen für naive Frauen – auch im Erwachsenenalter – unstrittig ist, gilt in Hinblick auf die Impfung erwachsener Frauen (und vor allem FSW aufgrund ihrer höheren Vorerfahrung mit HPV) ein besonderes Interesse der Frage, welchen Nutzen eine Impfung noch jenen Frauen bietet, die zwar aktuell keinen HPV-16/18-Nachweis an der Cervix liefern, die aber schon aus einer früheren Infektion heraus seropositiv sind.

Um den Nutzen der Impfung in dieser Gruppe zu beurteilen, ist es essentiell zu verstehen, welchen Schutz die natürlichen Antikörpertiter der Seropositiven bieten. Wenn nämlich die natürlichen Antikörpertiter bereits einen gewissen Schutz (vergleichbar einer moderat gut wirksamen Impfung) bieten würden, ergibt es sich zwangsläufig, dass der Impfnutzen bei zum Impfzeitpunkt bereits mehr oder weniger stark seropositiven Personen absolut gesehen niedriger ausfallen wird als bei naiven Personen (denn auch im Kontrollarm von Studien mit ungeimpften Seropositiven treten dann absolut gesehen weniger Infektionsfälle auf) (vgl. Ref. 546).

BEACHLER et al. legten im Jahr 2016 eine Metaanalyse zur Schutzwirkung natürlich erworbener Immunität bei Männern und Frauen vor [545]. Etwa 60 bis 70 % der Frauen entwickeln im Rahmen einer HPV-Infektion spezifische Antikörper gegen das HPV L1-Kapsid-Protein.

Die Metaanalyse mit 14 Studien und insgesamt über 24000 ungeimpften Personen aus 18 Ländern zeigte, dass bei Vorliegen von Antikörpern gegen HPV-16 (als Folge einer früheren Infektion) das Risiko einer erneuten cervikalen HPV-16-Infektion um 35 % (KI : 20 – 50 %) verringert wird. Für HPV-18 beträgt die Risikominderung bei Seropositiven 30 % (KI : 2 – 57 %), für andere relevante HPV-Typen wie HPV 6/11/31/33/35/45/52/58 durchschnittlich 25 % (KI : 8 – 43 %) [545]. Die Studien erfolgten überwiegend über einen Zeitraum von höchstens vier Jahren. Dies lässt es offen, ob der beobachtete Schutzeffekt natürlich erworbener Antikörper in der Größenordnung von 25 bis 35 % dauerhaft ist oder im weiteren Zeitverlauf abnimmt, wie auch über den langfristigen Verlauf natürlich erworbener Antikörpertiter bisher wenig bekannt ist.

Eine kritische Analyse der Datensätze zeigte jedoch Schutzeffekte um 50 % herum, wenn man anstelle des häufig verwendeten, aber fehleranfälligen VLP-ELISA Assays empfindlichere Verfahren zum Antikörpernachweis nutzt. Der VLP-ELISA-Assay misst sowohl neutralisierende wie nicht-neutralisierende Antikörper und birgt das Risiko von Kreuzreaktionen mit anderen Agenzien. In Studien, die Labormethoden nutzten, die nur neutralisierende Antikörper erfassten, fanden sich daher auch höhere Schutzeffekte natürlicher Titer bei seropositiven Frauen: 54 % Risikoreduktion (KI : 32 – 76 %) statt 36 % (KI: 18 – 53 %) gegenüber HPV 16 und 36 % Risikoreduktion (KI : - 27 bis 99 %) statt 29 % (KI : - 4 bis 61 %) gegenüber HPV 18.

Auch in Studien, die auf Risikofaktoren für eine inzidente HPV-Infektion bei Frauen adjustiert waren, zeigten sich höhere Schutzeffekte bei Seropositiven: hier lag die Risikoreduktion gegenüber HPV-16 bei 52 % (KI : 34 – 71 %) statt 27 % (KI : 9 – 44 %) in nicht adjustierten Studien und 40 % (KI : 3 – 77 %) statt 23 % (KI : -18 bis 64 %) für HPV 18.

Diese differenziertere Betrachtungsweise erlaubt die Schlussfolgerung, dass das Vorhandensein neutralisierender Antikörper gegen das L1-Kapsid aus einer früheren Infektion das Risiko für einen erneuten HPV-16-Nachweis an der Cervix im überschaubaren Zeitraum von bis zu 4 Jahren nach dem Antikörpertest um etwa die Hälfte reduziert; für HPV-18 ist dieser Schutzeffekt etwas schwächer ausgeprägt (ca. 40 %). Ob dieser moderate Schutzeffekt aber über längere Zeiträume in diesem Umfang persistiert, ist unbekannt.

Es gibt auch Hinweise, dass natürliche Antikörpertiter stärker vor mindestens 6 Monate persistierenden Infektionen als vor zu einem bestimmten Stichtag prävalenten Infektionen schützen. So lag der Schutzeffekt vor sechs Monate persistierenden Infektionen bei 61 % (KI : 23

– 59 %), für zu einem Stichtag prävalente Infektionen nur bei 31 % (KI : 22 – 41 %) für HPV 16 und 26 % (KI : -0,3 bis 56 %) versus 14 % (-7 bis 35 %) für HPV 18. Natürlich erworbene Immunität scheint also dazu beizutragen, erneute Infektionen schneller zu eliminieren und das Persistenzrisiko zu vermindern (Beschleunigung der Clearance). Allerdings waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant, was angesichts der breiten Konfidenzintervalle auf zu niedrigen Fallzahlen beruhen dürfte.

Der erneute HPV-Nachweis an der Cervix bei Seropositiven kann auf einer Neuinfektion, aber auch auf einer Reaktivierung einer latenten Infektion beruhen. Es ist mit den bisher verfügbaren PCR-Assays nicht möglich, zwischen beiden Situationen zu unterscheiden. Eine Studie, in der die Auswirkungen von HPV-16-Seropositivität bei Frauen mit neuen Sexpartnern mit solchen Frauen verglichen wurden, die in der Follow-Up-Phase keinen neuen Sexpartner hatten, wies (wenn auch insignifikant) darauf hin, dass nur Frauen mit neuem Sexpartner von ihrer natürlichen HPV-16-Immunität profitieren (Frauen mit neuem Sexpartner: RR 0,45 ; KI : 0,23 – 0,87; Frauen ohne neuen Sexpartner : RR 1,08 ; KI : 0,65 – 1,79). Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass natürliche Immunität nur gegen neue Infektionen schützt, nicht aber vor Reaktivierung latenter Infektionen. Dies ist auch naheliegend, da der Schutz vor neuen HPV-Infektionen weitgehend über Antikörper vermittelt wird, während die Kontrolle latenter Infektionen stärker von zellvermittelter (statt humoraler) Immunität abhängig sein dürfte, deren Umfang über die antikörperbasierten Assays nicht ermittelt wird [545].

Im Ergebnis ist festzuhalten, dass Seropositivität jedenfalls für einen begrenzten Zeitraum von ca. 4 Jahren das Risiko eines erneuten cervikalen HPV-Nachweises für HPV 16 um etwa die Hälfte und für HPV 18 um etwa ein Drittel reduziert. Gegenüber persistierenden Infektionen scheint der Effekt sogar noch stärker zu sein. Ob dieser Schutzeffekt viele Jahre (weit über die Untersuchungszeiträume der Studien hinaus) anhält, bleibt unklar. Damit bleibt auch ungeklärt, in welchem Umfang das mit steigendem Alter zurückgehende Risiko für einen HPV-Nachweis am Gebärmutterhals auf natürlicher Immunität aus früheren Infektionen beruht, und in welchem Umfang auf altersabhängigen Veränderungen im Sexverhalten (keine/weniger neue Partner usw.).

Für Männer ließen sich in der Metaanalyse keinerlei Schutzeffekte durch Seropositivität nachweisen (s.o). Dies spricht für eine Rolle der natürlichen Immunität beim Rückgang der cervikalen HPV-Prävalenz der Frauen mit steigendem Alter. Bei Männern hinterlassen genitale HPV-Infektionen selten Antikörpertiter, und im (eher seltenen) Fall von Seropositivität wirkt diese nicht protektiv [545]. Bei Männern geht die genitale HPV-Prävalenz mit



steigendem Alter nicht deutlich zurück. Bei Frauen bilden sich in etwa 2/3 aller Fälle cervikaler Infektionen neutralisierende Antikörper, und die aus natürlicher Immunität resultierenden Antikörpertiter sind moderat protektiv. Dieser Vergleich zwischen Männern und Frauen spricht dafür, dass der natürlichen Immunität ein nicht unwesentlicher Anteil am altersbedingten Rückgang der cervicalen HPV-Prävalenz bei Frauen zukommt. Männern fehlt dieser Effekt.

Im Rahmen der Kontrollgruppe des Costa Rica Vaccine Trial mit 18 bis 25 Jahre alten Frauen bei Studieneintritt konnte gezeigt werden, dass die Höhe der natürlich erworbenen Antikörpertiter deren protektiven Effekt moduliert [546]. Lag der Titer über dem Median (ab 32 EU/ml), lag die cervikale HPV-16-Prävalenz bei ungeimpften, HPV-16-seropositiven (aber bei Studieneintritt an der Cervix HPV-16-negativen Frauen) vier Jahre nach Studieneintritt bei 2,0 %. Lag der Titer bei Studieneintritt unter dem Median (unter 32 EU/ml), betrug die cervikale HPV-16-Prävalenz vier Jahre später dagegen 5,0 %. Unter Einbeziehung aller beprobten Lokalisationen (auch anal und oral) verschwand jedoch dieser Unterschied. Für HPV-18 fand sich bei einem Ausgangstiter ab dem Median (ab 17 EU/ml) nach vier Jahren eine cervikale HPV-18-Prävalenz von 0,4 %, bei niedrigem Titer dagegen von 3,1 %. Bei Einbeziehung der anderen beiden Lokalisationen (und Auswertung *pro Frau*, unabhängig von der Anzahl der befallenen Schleimhautloci) blieb jedoch ein Unterschied bestehen (1,7 % betroffene Frauen bei hohem Ausgangstiter und 4,2 % bei niedrigem Titer). Die Höhe der natürlich erworbenen Antikörpertiter hat damit – erwartungsgemäß – einen erheblichen Einfluss auf den Schutzeffekt der natürlichen Immunität, und zwar ganz besonders an der Cervix.

Unter Berücksichtigung des von BEACHLER et al. (2016) [545] gefundenen Schutzeffektes von HPV-16-Seropositivität in Höhe von ca. 50 % und von HPV-18-Seropositivität in Höhe von 30 bis 40 % (unter Berücksichtigung von Adjustierung und/oder geeigneteren Labormethoden) ist daher anzunehmen, dass bei überdurchschnittlichem Antikörpertiter der Schutzeffekt (jedenfalls gegenüber cervicalen Infektionen) höher ausfällt als die in der Metaanalyse gefundenen 50 % (HPV-16) oder 30-40 % (HPV-18), bei unterdurchschnittlichen Titern dagegen niedriger.

Die praktische Konsequenz hieraus besteht darin, dass ein *qualitativer* HPV-L1-Antikörpernachweis wenig Sinn macht, um auf dieser Basis eine Impfentscheidung zu treffen, da auch im Falle eines Antikörpernachweises unklar bleibt, ob der natürliche Titer ausreichend ist, um eine gute Protektion zu bieten. Ein *quantitativer* Antikörpernachweis könnte insoweit zwar mehr Gewissheit schaffen. Wie weiter unten im Zusammenhang mit dem Costa Rica Vaccine Trial gezeigt wird, hat die Titerhöhe einen nicht unerheblichen Einfluss auf den Impfnutzen bei Seropositiven ohne cervicalen HPV-16-/18-Nachweis.

Es besteht aber grundsätzlich Unsicherheit über den Langzeit-Verlauf der natürlich erworbenen Antikörpertiter. Es ist völlig unklar, ob ein überdurchschnittlicher Antikörpertiter über viele Jahre, weit über den meist maximal vierjährigen Studienverlauf hinaus, eine Protektion oberhalb von 50 % (für HPV-16) bietet, während für die HPV-Impfung eine Wirksamkeit von mindestens 20 Jahren, wenn nicht gar lebenslang modelliert wird. Aufgrund dieser Unsicherheiten ist weder ein qualitativer noch ein quantitativer Antikörpernachweis geeignet, eine Impfentscheidung darauf basieren zu lassen, abgesehen davon, dass Impfstoffe weitere HPV-Typen (vor allem im Falle von Gardasil 9) ansprechen.

Die zweite praktische Konsequenz dieser Erkenntnisse besteht aber auch darin, dass bei Studieneintritt HPV-16- bzw. HPV-18-DNA-negative, aber seropositive *ungeimpfte* Frauen (Kontrollgruppe) in dem für Studien relevanten Zeitraum von meist bis zu vier Jahren ein nicht unerheblich *vermindertes* Risiko haben, sich im Studienverlauf prävalent oder persistierend mit HPV-16 bzw. -18 zu infizieren, im Vergleich zu *ungeimpften* seronegativen Frauen. Sie verfügen im betrachteten Zeitraum quasi über einen „Teilschutz“ vergleichbar einer moderat gut wirksamen Impfung. Da die seropositiven Frauen also schon partiell geschützt sind, ergibt es sich zwangsläufig, dass eine Impfung dieser Frauen absolut gesehen weniger neue (prävalente bzw. persistierende) HPV-Infektionen verhindern kann als die Impfung von Frauen ohne entsprechende Antikörpertiter. Der absolute Nutzen der Impfung fällt bei Seropositiven niedriger aus, weil ein Teil der (Neu-)Infektionen (*fraglicher*: Reaktivierungen?), die Seronegative erlitten hätten, bereits aufgrund der natürlichen Antikörpertiter verhindert worden wäre, und die Impfung nur noch den Anteil der Infektionen beeinflussen (d.h. mehr oder weniger ausgeprägt verhindern) kann, der durch die natürlichen Antikörpertiter sowieso nicht hätte vermieden werden können. Die impfbedingte Minderung der HPV-Prävalenz, persistierenden HPV-Infektionen und HPV-bedingten Krankheitslast muss bei HPV-Seropositiven (bezogen auf den jeweiligen HPV-Typ) daher zwangsläufig geringer ausfallen als bei Seronegativen. Dies bedeutet daher nicht *zwangsläufig*, dass die HPV-Impfung bei Seropositiven *schlechter* wirkt: dank des protektiven Teileffektes der natürlichen Immunität gibt es einfach weniger HPV-Infektionen, die noch durch eine Impfung vermieden werden könnten. Allerdings schließt das auch nicht aus, dass sie bei Seropositiven schlechter wirken könnte, zum Beispiel falls Seropositivität teilweise mit latenten Infektionen einhergeht (s.u.).

Dabei ist von großer Bedeutung, dass diese Aussagen nur für die ersten Jahren nach der Impfung gelten, also den Zeitraum üblicher Studien (4 Jahre). Die langfristigen Effekte der natürlichen Immunität sind unbekannt, so dass sich der Anteil (nur) durch die Impfung vermeidbarer Infektionen versus durch natürliche Immunität vermiedener Infektionen im Zeitverlauf wieder erhöhen kann, wenn die natürliche Immunität nachlässt.

Während der absolute Nutzen der HPV-Impfung bei zum Impfzeitpunkt seropositiven Frauen also im überschaubaren Zeitraum der Studien zwangsläufig niedriger ausfällt als bei seronegativen Frauen, ist von großem Interesse, wie sich der *relative* Nutzen der Impfung bei seropositiven Frauen im Vergleich zu ungeimpften seropositiven Frauen auswirkt. Nur so lässt sich feststellen, ob und in welchem Umfang die Impfung bei Seropositiven schlechter *wirkt*. Dieser Frage kann am Beispiel des Costa Rica Vaccine Trials nachgegangen werden.

## **Der Costa Rica Vaccine Trial als ein Modell für die potenziellen Effekte der HPV-Impfung von FSW**

Nach einem systematischen Review [389] ist davon auszugehen, dass in Europa durchschnittlich etwa 15 % der FSW an der Cervix aktuell mit HPV-16 und/oder HPV-18 infiziert sind (Punkt-Prävalenz, d.h. zu einem bestimmten Zeitpunkt HPV-16-DNA- und/oder HPV-18-DNA-positiv). Dies würde dann der HPV-Prävalenz einer altersgemischten Kohorte von FSW entsprechen, wobei bei jungen FSW möglicherweise Abweichungen nach oben und bei älteren FSW Abweichungen nach unten (ausgehend von dem Durchschnittswert von 15 % aus dem Review) zu erwarten wären.

Die Kohorte der 18- bis 25-jährigen Frauen im Costa Rica Vaccine Trial wies mit einer cervikalen Prävalenz von 11,2 % für HPV 16 und/oder 18 bei Studieneintritt einen Wert auf, der dieser Prävalenz bei altersgemischten Kohorten von FSW in Europa (ca. 15 %) schon recht nahe kommt. Weitere 35,9 % der Frauen im Costa Rica Vaccine Trial waren bei Studieneintritt HPV-16- und/oder -18-seropositiv, aber an der Cervix HPV-16/18-DNA-negativ (für beide Typen zusammen betrachtet) [546].

Dies ist also ein Szenario, das nicht sehr stark abweicht von dem, was für altersgemischte Kohorten von FSW in Europa zu erwarten wäre. Damit kann der Costa Rica Vaccine Trial mit jungen erwachsenen Frauen als ein Modell dienen, welche Effekte erwartet werden können, wenn man altersgemischte Kohorten von FSW in Europa mit Cervarix impfen würde.

Im Costa Rica Vaccine Trial wurden bei Studienbeginn drei Gruppen von Frauen gebildet: (a) naive Frauen (negativ für HPV-16-/18 an der Cervix und seronegativ), (b) seropositive Frauen (Antikörper gegen HPV-16 und/oder -18, aber kein cervikaler HPV-16 und/oder -18-DNA-Nachweis) und (c) Frauen mit cervikalem HPV-16 und/oder -18-DNA-Nachweis, unabhängig vom Serostatus. Auf die Kategorie (a) entfielen 52,9 % der Frauen, auf die Kategorien (b) und (c) 35,9 % bzw. 11,2 %. Frauen, die bei der Kontrolluntersuchung nach vier Jahren noch immer Jungfrauen waren, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

In der **Gesamtkohorte (a + b + c zusammen)** verringerte die Cervarix-Impfung nach vier Jahren die Prävalenz von cervikalem HPV-16/18 um 76,4 % (KI: 66,9 – 83,4 %), von analem HPV-16/18 um 62,1 % (KI: 47,3 – 73,1 %) und von oralem HPV-16/18 um 100 % (KI: 60,5 - 100 %). Das Risiko, gleichzeitig an zwei oder drei Stellen (cervikal/anal/oral) mit HPV-16 und/oder -18 infiziert zu sein, wurde um 91,4 % (KI: 81,4 – 96,6 %) abgesenkt.

8,1 % der Kontrollfrauen, aber nur 1,9 % der geimpften Frauen waren nach vier Jahren cervikal mit HPV-16 und/oder -18 infiziert; für anale Infektionen betrug diese Quote 5,9 % bzw. 2,2 %, für orale Infektionen 0,4 % und 0 %, für die gleichzeitige Infektion von zwei oder drei Lokalisationen 3,3 % versus 0,3 %.

Impfarm und Kontrollarm (alle Frauen jeweils an drei Körperstellen nach vier Jahren geprobt) waren nahezu identisch groß (2094 bzw. 2092 Frauen). Im Kontrollarm fanden sich 169 cervikale HPV-16/18-Infektionen, im Impfarm 40. Von den 169 Frauen der Kontrollgruppe mit einer cervikalen Infektion wiesen 41,4 % (80 Frauen) eine typ-konkordante HPV-Infektion an einer anderen Körperstelle (überwiegend anal) auf, von den 40 Frauen der Impfgruppe nur 14,6 % (anal).

Dasselbe gilt für anale HPV-16/18-Infektionen (124 in der Kontrollgruppe, 47 in der Impfgruppe). Von den 124 Frauen mit analer HPV-16/18-Infektion der Kontrollgruppe wiesen 53,8 % (67) eine typ-konkordante Infektion an einer anderen Körperstelle (überwiegend cervikal) auf; von den 47 Frauen mit analer HPV-16/18-Infektion in der Impfgruppe hatten nur 12,8 % (6) eine typ-konkordante Infektion andernorts (cervikal).

Insgesamt hatten 70 von 230 (30,4 %) HPV-16/18-infizierten Frauen im Kontrollarm, aber nur 6 von 81 (7,4 %) infizierten Frauen im Impfarm eine typkonkordante HPV-16/18-Infektion an zwei oder drei Lokalisationen gleichzeitig (im Impfarm nur an maximal zwei Lokalisationen, da keine orale Infektion). 75 der insgesamt 79 konkordanten Infektionen (HPV-16 und -18 separat

betrachtet) betrafen Anus und Cervix. Der Kappa-Wert der Übereinstimmung zwischen cervikalem und analem HPV-16/18 lag bei Ungeimpften bei 44 %, bei Geimpften nur bei 13 %.

Die Impfung schützt demnach relativ stärker vor typkonkordanten HPV-16/18-Infektionen an zwei oder drei Körperstellen, als vor einer Infektion an *einer* der drei Körperstellen. Da die Auswertung der Typkonkordanz auf der Basis der Gesamtkohorte (a+b+c) erfolgte und nicht in den Untergruppen separat, ist es leider nicht möglich, diese Beobachtung eingehend zu analysieren. Die Gesamtgruppe der Kohorte umfasste Frauen mit prävalenter HPV-16 und/oder -18-Infektion an der Cervix (11,2 %) sowie einem unbekannten Anteil von Frauen mit prävalenter HPV-16- und/oder -18-Infektion am Anus. Hinzu dürfte ein unbekannter (und mit derzeit verfügbaren Methoden nicht erfassbarer) Anteil von latenten Infektionen zum Impfzeitpunkt an beiden Lokalisationen treten.

Bekanntermaßen wirkt die Impfung nicht oder nur in relativ geringem Umfang bei prävalenter Infektion an der betreffenden Körperstelle, und für latente Infektionen wird ebensolches vermutet (s.o.). Die nach vier Jahren in der Impfgruppe beobachteten 40 cervikalen oder 47 analen Infektionen dürften demnach zu einem nicht unerheblichen Anteil auf (a) seit der Impfung persistierenden Infektionen und (b) möglicherweise reaktivierten latenten Infektionen beruhen. Dass sich dann in der Impfgruppe wesentlich weniger typkonkordante Infektionen an anderen Körperstellen finden als in der Kontrollgruppe (6 versus 80 cervical, 6 vs. 67 anal), wäre dann als ein Indiz zu bewerten, dass eine prävalente (ggf. persistierende) oder latente Infektion (zum Zeitpunkt der Impfung) an *einer* Körperstelle (z.B. cervical oder anal) die Wirksamkeit der Impfung für andere Körperstellen *nicht* beeinträchtigt. Der Impfnutzen wird also nur für die zum Impfzeitpunkt von HPV bereits (erkennbar oder latent) befallene Körperstelle deutlich reduziert; noch nicht befallene Körperstellen werden durch die Impfung weiterhin hoch effektiv geschützt.

Mit dieser Hypothese kompatibel ist auch der 100 %-Schutzeffekt der HPV-Impfung vor oralen Infektionen in der dreifach beprobten Kohorte, da prävalente HPV-16/18-Infektionen zum Impfzeitpunkt im Mund-Rachen-Raum viel weniger wahrscheinlich sind (bei Frauen der Allgemeinbevölkerung < 0,5 %) als anal oder cervical. Dazu passt auch, dass weder der cervikale HPV-Status noch der Serostatus bei Geimpften einen Einfluss auf das Risiko einer oralen HPV-16-/18-Infektion nach Impfung hatte: in allen Subgruppen wurden orale Infektionen durch die Impfung effektiv und 100 % sicher verhindert (aufgrund der niedrigen Fallzahlen allerdings ohne jegliche statistische Signifikanz).

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass eine prävalente (ggf. persistierende) oder latente Infektion an einer Körperstelle zum Impfzeitpunkt den Impferfolg gegenüber Infektionen mit demselben HPV-Typ (d.h. typkonkordanten Infektionen) an anderen Körperstellen *nicht* beeinträchtigt. Eine prävalente cervikale Infektion würde daher nicht den Schutzeffekt vor oralen oder analen Infektionen infrage stellen, eine prävalente anale Infektion nicht vor oralen oder cervicalen Infektionen.

Die Autoren folgern daraus [546]:

*„These findings suggest that while the HPV16/18 vaccine is most efficacious among women prior to sexual debut, the vaccine may provide protection against HPV at some or all at-risk anatomic sites in many sexually active women”.*

*”This study finds that these previously HPV16/18-exposed women may be protected not only at the cervix, but also at the anal and oral regions ...”*

Diese Äußerungen sind damit auch von Relevanz für die Impfung der hoch exponierten Gruppe der FSW bzw. sexuell erfahrenen Frauen, die in die Sexarbeit einsteigen wollen.

### **Ergebnisse der Untergruppen:**

In der Gruppe der zum Impfzeitpunkt **naiven Frauen (a)** reduzierte die HPV-Impfung die cervikale HPV-16/18-Prävalenz nach vier Jahren um 89,4 % (KI: 79,0 – 95,2 %), die anale HPV-16/18-Prävalenz um 85,1 % (KI: 68,4 – 93,8 %) und das Risiko gleichzeitiger Infektion an zwei oder drei Lokalisationen um 100 % (91,0 – 100 %).

Die HPV-16/18-Prävalenzen lagen in der Impfgruppe vs. Kontrollgruppe cervical bei 0,8 vs. 7,8 %, anal bei 0,7 vs. 4,8 % und an zwei bis drei Lokalisationen gleichzeitig bei 0,0 vs. 3,6 %.

In der Gruppe der **seropositiven, aber bei Studienbeginn cervical HPV16/18-DNA-negativen Frauen (b)** reduzierte die Impfung die cervikale HPV-16/18-Prävalenz noch um 76,5 % (KI: 54,6 – 88,8 %) (anstatt 89,4 % bei naiven Frauen), die anale HPV-16/18-Prävalenz um 54,4 % (KI: 22,4 – 73,9 %) (statt 85,1 % bei naiven Frauen) und die kombinierte HPV-Prävalenz (gleichzeitige

Infektion an 2 oder 3 Lokalisationen) um 90,6 % (KI: 65,8 – 98,5 %) (anstatt 100 % bei naiven Frauen).

Die HPV-16/18-Prävalenzen lagen in der Impfgruppe vs. Kontrollgruppe cervical bei 1,5 % vs. 6,3 % (zum Vergleich: naive: 0,8 vs. 7,8 %), anal bei 2,8 vs. 6,1 % (naive: 0,7 vs. 4,8 %) und an zwei bis drei Lokalisationen gleichzeitig bei 0,3 vs. 3,1 % (naive: 0,0 vs. 3,6 %).

Der Vergleich der Prävalenzen nach vier Jahren zwischen initial seropositiven mit initial naiven Frauen zeigt, dass die Impfung bei Seropositiven tatsächlich etwas schlechter zu wirken scheint, auch wenn die Unterschiede Signifikanz verfehlen. Sie bietet zwar nach wie vor einen guten Schutzeffekt (aber schwächer als bei naiven Frauen), aber nach vier Jahren ist ein höherer Anteil der initial Seropositiven trotz Impfung mit HPV-16/18 infiziert als bei den initial naiven Geimpften (cervikal: 1,5 % statt 0,8 %; anal: 2,8 % statt 0,7 %, jeweils seropositiv vs. naiv).

Die schlechtere absolute und relative Wirksamkeit der Impfung bei Seropositiven im Vergleich zu Naiven beruht also nicht nur darauf, dass die natürliche Immunität bei Seropositiven ohnehin einen Teil der Infektionen vermieden hätte (so dass die Impfung *deshalb* nur noch weniger Infektionen verhindern kann), sondern auch darauf, dass die HPV-Impfung bei Seropositiven weniger stark wirksam ist.

Unterschiede im Sexverhalten bzw. HPV-Expositionsrisiko schienen zwischen den Naiven und Seropositiven im Costa Rica Vaccine Trial aber nicht zu bestehen. Man könnte vermuten, dass die initial naiven Frauen im Durchschnitt weniger sexuell aktiv sein könnten. Da die Summe der Prävalenzen cervicaler und analer HPV-16/18-Infektionen bei (initial) naiven Frauen der Kontrollgruppe nach vier Jahren mit 12,6 % aber etwa ebenso hoch war wie bei (initial) seropositiven Kontroll-Frauen (12,4 %), ist die Annahme unterschiedlicher sexueller Aktivität während des vierjährigen Studienzeitraumes zwischen beiden Gruppen aber unplausibel.

Trotz eines theoretisch zu postulierenden Primereffektes scheint die Impfung bei Seropositiven demnach etwas schlechter zu wirken. Möglicherweise beruht dies auf der Reaktivierung latenter Infektionen bei Seropositiven. Die humorale Immunantwort scheint die Reaktivierung latenter Infektionen weniger gut verhindern zu können, als Neuinfektionen (s.o. und Ref. 545), weil die Reaktivierung von latenten Infektionen vor allem durch die zellgebundene Immunität kontrolliert wird. Es ist naheliegend, dass Seropositive häufiger latente Infektionen aufweisen könnten als seronegative Frauen, auch wenn selbst bei naiven Frauen latente Infektionen schon deshalb nicht sicher ausgeschlossen werden können, weil etwa ein Drittel aller cervicalen HPV-Infektionen überhaupt nicht zur Serokonversion führen. Reaktivierung latenter Infektionen könnte einer der Gründe sein, warum auch bei anscheinend naiven erwachsenen Frauen kein sicher 100 %-

Schutz der Impfung gegenüber persistierenden cervikalen und analen HPV-16/18-Infektionen erreicht werden kann.

Eine **differenziertere Auswertung der Seropositiven des Costa Rica Vaccine Trial** (BEACHLER et al. 2016 [546]) untersuchte den Einfluss der Höhe des Antikörpertiters (zum Zeitpunkt des Studieneintritts) auf die Impfeffizienz an multiplen Lokalisationen (cervikal/anal/oral) vier Jahre später.

Angesichts der absolut gesehen niedrigen Infektionszahlen (cervikal: 0 bis 14; cervikal, anal und oral zusammen: 2 bis 17) in den recht kleinen Gruppen von Frauen in Kontroll- und Versuchsgruppen mit niedrigen bzw. hohen Antikörpertitern gegenüber HPV-16 bzw. HPV-18 (getrennt betrachtet; jeweils zwischen 203 und 279 Frauen) *ergaben sich dabei keine signifikanten Unterschiede, und die Konfidenzintervalle sind extrem breit*. Vor diesem Hintergrund sind die nachfolgenden Ergebnisse aus der titerabhängigen Auswertung grundsätzlich unter erheblichen Vorbehalt zu stellen, geben aber doch wichtige Hinweise.

Auf der Basis der Punktschätzer lag die Impfeffizienz gegen cervikale HPV-16-Infektionen nach 4 Jahren bei **niedrigem Ausgangstiter** (unter dem Median von 32 EU/ml) mit 75,8 % höher als bei **hohem Ausgangstiter** (55,9 %; ab 32 EU/ml). Noch ausgeprägter war der Effekt bei HPV-18. Hier führten Titer unter dem Median von 17 EU/ml zu einem 100 %-Schutz durch Impfung, Titer ab dem Median zu keinerlei Schutzeffekt der Impfung (- 83,1 %), beides aber bei sehr breiten Konfidenzintervallen.

Ein höherer Antikörpertiter bei Studieneintritt geht somit mit einer niedrigeren Impfeffizienz gegenüber zukünftigem cervikalen HPV-16-DNA- und (besonders) HPV-18-DNA-Nachweis einher, jedenfalls als Trend. Hierfür bieten sich zwei Erklärungsmodelle an: die Impfeffizienz bei höheren Ausgangstitern könnte deshalb niedriger ausfallen, weil die höheren Antikörpertiter schon einen guten natürlichen Schutz bieten. Dann wären in der Gruppe mit höheren Antikörpertitern zwar durch Impfung absolut gesehen weniger Infektionen vermeidbar, der Prozentanteil der durch Impfung vermiedenen Infektionen müsste aber gleich hoch ausfallen. Da dieser Prozentanteil bei höherem Ausgangstiter aber niedriger ausfällt, spricht dies dafür, dass, wie oben schon auf der Basis anderer Datensätze der Studie diskutiert, **die Impfung tatsächlich bei Seropositiven „schlechter“ wirkt, und zwar besonders bei Seropositiven mit hohen Antikörpertitern. Dies führt zu der Vermutung, dass hohe natürliche Antikörpertiter bei manchen Frauen mit latenter Infektion einhergehen könnten, und dass die HPV-Impfung bei latent Infizierten (analog zu zum Impfzeitpunkt nachweisbar prävalent Infizierten) schlechter wirkt, weil die Kontrolle bzw. Reaktivierung latenter Infektionen stärker durch die zelluläre als durch die humorale Abwehr beeinflusst wird als die Reinfizierbarkeit.**

Ein Blick auf die Prävalenzen nach vier Jahren kann dazu beitragen, diese Fragen zu klären. In der ungeimpften Kontrollgruppe lag die cervikale HPV-16-Prävalenz bei Frauen mit niedrigem Ausgangstiter bei 5,0 %, bei Frauen mit hohem Ausgangstiter bei 2,0 %. Hohe natürliche Ausgangstiter vermindern also im überschaubaren Zeitraum von vier Jahren das cervikale Reinfektions- und/oder Reaktivierungsrisiko deutlich (60 %) im Vergleich zu niedrigen Ausgangstitern. Entsprechendes gilt für HPV-18 (3,1 % cervikale Prävalenz bei niedrigem Titer, 0,4 % bei hohem Titer).



Bei Geimpften lag die HPV-16-Prävalenz bei niedrigem Ausgangstiter mit 1,2 % immer noch etwas höher als bei hohem Ausgangstiter (0,9 %), der Unterschied ist zwischen beiden Gruppen aber deutlich kleiner als bei Ungeimpften (5,0 % versus 2,0 %). Bei HPV-18 war es dagegen umgekehrt (Geimpfte: 0,0 % bei niedrigem Titer, 0,8 % bei hohem Titer). Insofern sind die Ergebnisse für HPV-16 und HPV-18 nicht konsistent, was auch mit den niedrigen Fallzahlen im Zusammenhang stehen könnte. Rechnet man HPV-16 und -18 zusammen, ergibt sich bei niedrigem Ausgangstiter eine cervikale Prävalenz von 8,1 % in der Kontrollgruppe und 1,2 % in der Impfgruppe, bei hohem Ausgangstiter von 2,4 % in der Kontrollgruppe und 1,7 % in der Impfgruppe.

Geht man einmal davon aus, dass sich HPV-16 und -18 insoweit nicht anders verhalten und die gegenläufigen Tendenzen bei HPV-16 und -18 den kleinen Fallzahlen geschuldet sind, erlauben die gepoolten Daten eine plausiblere Bewertung, allerdings angesichts der Fallzahlen immer noch jenseits signifikanter Unterschiede. Hohe natürliche Ausgangstiter bieten demnach bei Ungeimpften einen erheblich größeren Schutz vor cervikalem HPV-16-/18-Nachweis (vier Jahre später) als niedrige Ausgangstiter (2,4 % statt 8,1 %). Bei HPV-Geimpften geht dieser Effekt verloren; hohe Ausgangstiter bieten jetzt keinen Vorteil mehr (1,7 % statt 1,2 %). Der geringe, nicht signifikante Unterschied lässt jedoch nicht zwischen zwei Erklärungsansätzen unterscheiden:

(a) der hohe Ausgangstiter bietet bei Geimpften einfach deshalb keinen Nutzen mehr, weil er von den viel höheren Titern nach der Impfung überprägt wird; er wird komplett durch künstlich erzeugte Antikörpertiter überschrieben, wirkt sich aber auch nicht ungünstig aus, sondern ist effektneutral.

(b) der hohe Ausgangstiter wirkt sich ungünstig aus, weil er ein Proxy für einen höheren Anteil latenter Infektionen darstellen könnte, gegen deren Reaktivierung die HPV-Impfung nicht so effektiv zu wirken scheint wie gegen die Vermeidung von Neuinfektionen. Der höhere Ausgangstiter wäre dann nicht effektneutral, sondern ein Proxy für eine schwächere Wirksamkeit der Impfung bei Geimpften mit hohem Ausgangstiter.

Die höhere cervikale HPV-16/18-Prävalenz in der Gruppe der Geimpften mit höherem Ausgangstiter (1,7 statt 1,2 %) würde zugunsten der zweiten Erklärung sprechen, wenn sie auf größeren Fallzahlen beruhen würde und statistische Signifikanz erreicht hätte, was aber nicht der Fall ist. Auf jeden Fall ergibt sich aber, dass der Schutzeffekt der Impfung (sowohl relative wie absolute Verminderung der Prävalenzquote) im betrachteten Zeitraum von vier Jahren bei niedrigem Ausgangstiter deutlich höher ausfällt als bei hohem Ausgangstiter

Dieses Modell lässt sich eventuell überprüfen, wenn man die Effekte an allen beprobten Lokalisationen (cervikal, anal, oral) zusammen betrachtet in dem Sinne, dass man danach schaut, wie viel Prozent der zu Beginn seropositiven Frauen nach vier Jahren an *mindestens einer Lokalisation* infiziert sind. Für HPV-16 fiel die Schutzwirkung der HPV-Impfung bei hohen Titern dann mit 19,1 % erheblich schwächer aus als bei niedrigen Titern (73,4 %). Bei HPV-18 waren diese Unterschiede noch stärker ausgeprägt (niedrige Titer: 81,0 %; hohe Titer: -37,3 %, d.h. keinerlei Schutzeffekt). Da bei Geimpften keinerlei orale Infektionen erfolgten, müssen diese Unterschiede auf eine stark verminderte Schutzwirkung der Impfung gegenüber analen

Infektionen bei hohen Ausgangstitern zurückgeführt werden. Auch hier sind die Unterschiede aber nicht signifikant und die Punktschätzer von breiten Konfidenzintervallen begleitet.

In der Kontrollgruppe waren 6,1 % der Frauen mit niedrigem Ausgangstiter und 5,9 % der Frauen mit hohem Ausgangstiter an mindestens einer Lokalisation HPV-16 infiziert und 4,2 % der Frauen mit niedrigem Ausgangstiter und 1,7 % mit hohem Ausgangstiter HPV-18-infiziert. Addiert man das auf (wobei theoretisch eine Frau doppelt zählen kann, wenn sie an einer Lokalisation mit HPV-16 und an derselben oder einer anderen Lokalisation mit HPV-18 infiziert war), wiesen 7,6 % der Frauen mit hohen Ausgangstitern und 10,3 % der Frauen mit niedrigen Ausgangstitern an mindestens einer Lokalisation HPV-16 oder -18 auf. Auch hier zeigt sich also ein Schutzeffekt hoher natürlicher Antikörpertiter bei Ungeimpften, wenn auch relativ schwächer als in der auf die Cervix beschränkten Analyse.

Bei den geimpften Frauen waren nach vier Jahren 4,8 % der Frauen mit hohem, aber nur 1,6 % der Frauen mit niedrigen Antikörpertitern an mindestens einer Lokalisation mit HPV-16 infiziert. Für HPV-18 betrug diese Quote 2,3 % bei hohem Ausgangstiter und 0,8 % bei niedrigem Ausgangstiter. Kombiniert (HPV 16/18 addiert) ergeben sich 7,1 % für hohe Ausgangstiter und 2,4 % für niedrige Ausgangstiter. **Geimpfte Frauen mit niedrigem Ausgangstiter haben demnach ein wesentlich geringeres Risiko, nach vier Jahren an mindestens einer der drei beprobten Stellen HPV-positiv angetroffen werden, als Frauen mit hohem Ausgangstiter (2,4 statt 7,1 %). Dies könnte ein weiteres Indiz sein, dass hohe Ausgangstiter einen Hinweis auf mögliche latente Infektionen darstellen, und die Impfung gegen latente Infektionen nicht oder weniger gut wirkt.** Wegen des 100 % Schutzeffektes vor oralen Infektionen in dieser Studie wird dieser Effekt entscheidend von analen Infektionen geprägt:

**Cervikale** Infektionen bei initial Seropositiven nach vier Jahren bei Geimpften (*Ungeimpfte in Klammern*):

Hoher Ausgangstiter: 1,7 % (2,4 %)

Niedriger Ausgangstiter: 1,2 % (8,1 %)

**Orale** Infektionen bei Geimpften: 0 % (0,3 %)\*

Kombiniert **cervikal/anal\***:

Hoher Ausgangstiter: 7,1 % (7,6 %)\*

Niedriger Ausgangstiter: 2,4 % (10,3)\*

Differenz (d.h. **anal\***):

Hoher Ausgangstiter: 5,4 % (4,9 - 5,2 %)\*\*

Niedriger Ausgangstiter: 1,2 % (1,5 – 1,8)\*\*

\* Die Zahlen der Kontrollgruppe schließen insgesamt 2 orale Infektionen ein, von denen nicht näher bekannt ist, wie sie sich auf die Gruppe mit hohen oder niedrigen Ausgangstitern verteilen.

\*\* Nach Abzug von 0 bis 0,3 % oralen Infektionen

Bei hohen Ausgangstitern scheint bei Geimpften also vor allem das Risiko für einen analen HPV-Nachweis vier Jahre nach der Impfung deutlich höher auszufallen als bei niedrigen Ausgangstitern. Für den cervikalen HPV-Nachweis zeigt sich kein vergleichbar deutlicher Effekt.

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung zum Costa Rica Vaccine Trial waren keine analen HPV-Proben genommen worden. Hohe Ausgangstitern könnten daher möglicherweise auch auf einer zum Impfzeitpunkt prävalenten analen HPV-16/18-Infektion beruhen. Bei Vorliegen einer analen HPV-16/18-Infektion zum Zeitpunkt der Impfung lässt sich naturgemäß kein (ausgeprägter) Schutzeffekt vor einem HPV-16/18-Nachweis vier Jahre später mehr erwarten. In Abwesenheit analer Ausgangsproben lässt sich also nicht ergründen, wieso an der Cervix HPV-negative, aber mit hohem Antikörpertiter seropositive Frauen vier Jahre nach der Impfung viel häufiger anal HPV16/18 aufweisen als Frauen mit niedrigem Ausgangstitern.

Derselbe Effekt lässt sich nämlich auch in der Kontrollgruppe beobachten. Hier liegt die Prävalenz analer Infektionen bei hohem Ausgangstitern bei 4,9 bis 5,2 % und bei niedrigem Ausgangstitern bei 1,5 – 1,8 % auf demselben Niveau wie in der Vakzine-Gruppe.

Dies würde bedeuten, dass die Impfung weder bei Frauen mit hohem Ausgangstitern noch niedrigem Ausgangstitern einen Einfluss auf den Nachweis analer HPV-Infektionen vier Jahre nach der Impfung hätte. Dies steht aber im Widerspruch zu der titerunabhängigen Auswertung bei 703 seropositiven Frauen, bei denen die Impfung die anale Prävalenz von 6,1 % auf 2,8 % verminderte (Effizienz: 54,4 %).

Ein methodisches Problem besteht darin, dass nicht für alle seropositiven Frauen (681 Geimpfte, 703 Kontrollen) die Titerhöhe bekannt war, so dass nur 477 bis 509 Frauen in die verschiedenen Gruppen für die Auswertung der Effekte der Ausgangstitern eingingen.

Die Ergebnisse sind damit in der Gesamtschau inkonsistent. Die Beobachtung, dass hohe Ausgangstitern sowohl in der Kontrollgruppe wie in der Impfgruppe mit einer erhöhten analen HPV-Prävalenz nach vier Jahren einhergingen und die Impfung in dieser Hinsicht wirklos blieb, lässt jedenfalls die Möglichkeit offen, dass ein Teil dieser Frauen schon bei Studieneintritt anal HPV-infiziert gewesen sein könnte und dies auch die Ursache für hohe Antikörpertiter in manchen Fällen darstellen könnte. Das Fehlen analer Ausgangsbefunde ist daher ein wesentliches Hindernis, diese Ergebnisse beurteilen zu können. Dass die Impfung wenig oder gar nicht gegen anale HPV-16/18-Infektionen wirkt, wenn zum Impfzeitpunkt bereits eine anale Infektion vorliegt, ist naheliegend. Die (insignifikant) schlechtere Wirksamkeit der Impfung bei Seropositiven gegen anale vs. cervikale HPV-16/18-Infektionen (54,4 % vs. 76,5 %) mag mit fehlenden Daten zum analen HPV-Status bei Studienbeginn erklärbar sein. Die betreffenden Frauen waren seropositiv, aber cervical unter der zugrunde liegenden Methodik (die nicht in der Lage ist, latente Infektionen aufzudecken) HPV-16/18-DNA negativ. Ob sie aber auch anal DNA-negativ waren, ist unbekannt.

Für die Hypothese, dass ein Teil der Seropositiven initial anal HPV-16/18-infiziert gewesen sein könnte, spricht auch, dass bei seronegativen und cervical HPV-naiven Frauen (die, da seronegativ, auch eine geringere Wahrscheinlichkeit als Seropositive hatten, anal HPV 16/18-infiziert zu sein) der Impfschutz gegenüber analen Infektionen mit 85,1 % ebenso hoch ausfiel wie gegenüber cervicalen Infektionen (89,4 %).

Die praktische Bedeutung dieser Erkenntnis liegt darin, dass der Schutzeffekt der Impfung bei Seropositiven, die zum Impfzeitpunkt nicht (!) anal HPV-16/18-infiziert sind, höher ausfallen müsste, als es die Schutzquoten in der Studie von BEACHLER et al. implizieren, die den analen Infektionsstatus zum Impfzeitpunkt nicht erfassten. Mit anderen Worten: Die Ergebnisse von BEACHLER et al. schließen nicht aus, dass die HPV-Impfung sowohl bei seronegativen wie bei seropositiven Frauen anal stärker wirkt, wenn zum Impfzeitpunkt keine anale HPV-16/18-Infektion vorliegt.

Zusammenfassende Darstellung der Risikoreduktion der Cervarix-Impfung für prävalente HPV-16-/18-Infektionen im Costa Rica Vaccine Trial vier Jahre nach der Impfung bei an mehreren Lokalisationen beprobten Frauen nach BEACHLER et al. 2016 [546]:

**Gesamtkohorte, unabhängig von HPV-16/18-DNA-Status und Serostatus:**

Risikoreduktion:

Cervikal 76,4 % (66,9 – 83,4 %)

Anal: 62,1 % (47,3 – 73,1 %)

Oral: 100 % (60,5 – 100 %)

An mindestens einer Lokalisation: 64,8 % (54,8 – 72,8 %)

An 2 oder 3 Lokalisationen: 91,4 % (81,4 – 96,6 %)

**Ausgangszustand: cervikal keine HPV-16-/18-DNA; seronegativ in Bezug auf HPV-16/18:**

Cervikal 89,4 % (79,0 – 95,2 %)

Anal: 85,1 % (68,4 – 93,8 %)

Oral: 100 % (0 vs. 4 Infektionen) (n.s.)

An mindestens einer Lokalisation: 83,5 % (72,1 – 90,8 %)

An 2 oder 3 Lokalisationen: 100 % (91 – 100,0 %)

**Ausgangszustand: cervikal keine HPV16-/18-DNA; seropositiv in Bezug auf HPV16/18:**

Cervikal 76,5 % (54,6 – 88,8 %)

niedriger Titer: 75,8 % (HPV 16) bzw. 100 % (HPV 18)

hoher Titer: 55,9 % (HPV 16; n.s.) bzw. – 83 % (kein Effekt) (HPV 18) (n.s.)

Anal: 54,5 % (22,4 – 73,9 %)\*

Oral: 100 % (0 vs. 2 Infektionen) (n.s.)

An mindestens einer Lokalisation: 57,8 % (34,4 – 73,4 %)

niedriger Titer: 73,4 % (HPV 16) bzw. 81,0 % (HPV 18)

hoher Titer: 19,1 % (HPV 16; n.s.) bzw. – 37 % (kein Effekt) (HPV 18) (n.s.)

An 2 oder 3 Lokalisationen: 90,6 % (65,8 – 86,5 %)

**Ausgangszustand: cervical HPV-16 oder HPV-18-Nachweis; seropositiv oder seronegativ:**

Anal: 18,9 %\* (n.s.)

Oral: 100 % (0 vs. 2 Infektionen) (n.s.)

Schutz vor erneutem HPV 16/18-Nachweis an der Cervix, wenn die Infektion zwischen Erst- und Abschlussuntersuchung zwischenzeitlich nicht nachweisbar war: 38,9 % (n.s.)

An 2 oder 3 Lokalisationen: 44 % (n.s.)

\*Da bei Studienbeginn anal nicht beprobt wurde, ist davon auszugehen, dass ein Teil der seropositiven Frauen bzw. cervical infizierten Frauen bei Studieneintritt anal aktuell infiziert war

Als Fazit sind für die HPV-16/18-Prävalenz vier Jahre nach Impfung 18- bis 25 Jahre alter Frauen (mit Cervarix) festzuhalten:

- Sehr gute Schutzeffekte durchgehend > 85 % (cervikal, anal, oral) bei naiven Frauen
- Im Vergleich zu den naiven Frauen leicht verminderte Schutzeffekte bei seropositiven Frauen mit niedrigem Ausgangstiter
- Heterogene und inkonsistente, auf jeden Fall aber deutlich niedrigere Schutzeffekte bei seropositiven Frauen mit hohem Ausgangstiter (Risikoreduktion zwischen 0 und 56 %)
- Schwache bis mäßige, aber durchgehend insignifikante Schutzeffekte bei Frauen mit cervikalem HPV-16-/18-Nachweis zum Impfzeitpunkt in Bezug auf cervikale und anale HPV-16/18-Prävalenz vier Jahre nach der Impfung (19 – 44 % inklusiv Schutz vor multiplem Befall).
- 100 % Schutzeffekt gegenüber oralen Infektionen in allen Gruppen, allerdings aufgrund niedriger Fallzahlen in keiner Gruppe signifikant

Bei den inkonsistenten Ergebnissen in der Gruppe mit hohen Antikörpertitern könnte eine Rolle spielen, dass bei Studieneintritt anal nicht beprobt wurde und dass sich in dieser Gruppe Frauen mit zum Impfzeitpunkt prävalenten analen HPV-16/18-Infektionen befunden haben könnten, was unbekannt und nicht mehr nachvollziehbar ist.

Die deutlich niedrigeren, heterogenen und teilweise inkonsistenten Schutzeffekte der Impfung bei hohen Antikörpertitern könnten also (im Sinne von Hypothesen) beruhen auf:

- latenten Infektionen, die aufgrund ihrer Latenz zu höheren Antikörpertitern führen könnten; es ist plausibel, dass die Impfung gegen die Reaktivierung latenter Infektionen nicht oder schwächer wirksam ausfällt als gegenüber echten Reinfektionen
- sofern es anale Infektionen betrifft, könnten schon zum Impfzeitpunkt anale Infektionen vorgelegen (und damit Seropositivität bzw. hohe Antikörpertiter verursacht) haben, was bei Studieneintritt nicht erfasst worden war und nun die Wirksamkeit der Impfung vor analen (Neu-)Infektionen unterschätzen könnte.

Wie eingangs erwähnt, ist die Gesamtkohorte in Hinblick auf cervikale HPV-16/18-DNA-Prävalenz sowie Seroprävalenz ungefähr mit altersgemischten Kohorten von nicht geimpften FSW in Europa vergleichbar. Möglicherweise liegt die HPV-Vorbelastung von FSW etwas höher als in der Costa-Rica-Kohorte. Damit geben die Daten aus der Costa-Rica-Studie einen Hinweis darauf, welche *relativen* Auswirkungen (prozentuale Risikoreduktion) die Impfung einer altersgemischten Kohorte von FSW vier Jahre nach der Impfung in Bezug auf die HPV-16/18-Prävalenz an den untersuchten Lokalisationen hätte. Wegen der vielfach höheren Expositionsrisiken bei FSW dürfte der *absolute* Schutzeffekt höher ausfallen als im Costa Rica Vaccine Trial. Der relative Schutzeffekt in der in Bezug auf die HPV-Vorerfahrung gemischten, aber der europäischen FSW-Population nicht unähnlichen Gesamtkohorte lag bei ca. 75 % für cervikale Infektionen, 62 bis 65 % für anale Infektionen und 100 % für orale Infektionen (Punktschätzer), jeweils bezogen auf die HPV-16/18-Prävalenz vier Jahre nach der Impfung. Ähnliche Effekte wären daher auch bei der Impfung europäischer FSW zu erwarten.

#### **HSIL(+) Prävalenz im Costa-Rica-Vaccine Trial nach 4 Jahren**

4 Jahre nach der Impfung betrug die HSIL(+)-Prävalenz in der Impfgruppe 2,1 % (N = 2534), in der originären Kontrollgruppe 3,1 % (N = 2457). Es wurde außerdem für eine Langzeitstudie des Impferfolgs eine weitere ungeimpfte, altersgematchte Kontrollgruppe aus ungeimpften Frauen gebildet, die ebenfalls eine HSIL(+)-Prävalenz von 3,1 % aufwies (N = 2654) [666]. HSIL (+) entspricht nach der neuen Nomenklatur CIN 2 und CIN3 (+), also effektiv CIN2+. Somit wurde vier Jahre nach der Impfung eine Reduktion von HSIL(+) von 32,3 % erreicht im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen. Für LSIL (CIN 1) fand sich keine Reduktion. Als HSIL wurden im Costa Rica Vaccine Trial auch AGC klassifiziert („HSIL+“ ist in daher im CVT umfassender definiert als „CIN 2+“). Eine Auswertung nach CIN 2 und CIN 3 (+) erfolgte dagegen nicht.

Das mit HSIL verbundene Krebsrisiko ist abhängig von dem beteiligten HPV-Typ. HSIL, die mit HPV 16 und (abgestuft) HPV 18 einhergehen, sind als riskanter einzustufen als andere HSIL. Leider wurde nicht untersucht bzw. in der Publikation nicht angegeben, mit welchen HPV-Typen die HSIL-Läsionen verbunden waren. Die Prävalenz der mit HPV 16 und/oder 18 verbundenen HSIL in der Impfgruppe und in den Kontrollgruppen wäre ein sehr wichtiger Indikator für die Impfeffizienz gewesen.

Da die Prävalenz von cervikalem HPV 16 und HPV 18 in der Impfgruppe in dem oben angegebenen Ausmaß viel niedriger ausfiel als in den Kontrollgruppen, ist anzunehmen, dass auch die Prävalenz mit HPV 16/18 assoziierter HSIL weitaus stärker zurückging als die Prävalenz

*aller* HSIL (-32,2 %). So wies in der Auswertung von GONZALEZ et al. [666] vier Jahre nach der Impfung die Impfgruppe eine HPV-16-Prävalenz von 1,5 % auf, die originäre Kontrollgruppe von 5,5 % und die neu geschaffene altersgematchte Kontrollgruppe von 7,1 % (N = 2631, 2559 und 2763). Für HPV 18 betrugen die entsprechenden Prävalenzen 0,6 %, 2,7 % und 2,2 %.

## **Immunisierung nach Aufnahme sexueller Aktivität - Wirksamkeit?**

Die Datenlage, wie schnell und stark der präventive Effekt der Impfung nach Aufnahme sexueller Aktivität, Anzahl der Sexpartner und steigendem Alter (als Indikator für sexuelle Aktivität/Anzahl Sexpartner) abnimmt, ist sehr heterogen. Manche Studien sprechen für einen sehr raschen Rückgang der Effizienz bei Impfung gegen Ende des 2. Dezenniums [231, 252], wobei aber selbst bei den „Spät-Geimpften“ der Schutzeffekt gegenüber höhergradigen intraepithelialen Läsionen relativ stärker ausgeprägt blieb als gegenüber abnormalen PAP-Abstrichen oder niedriggradigen Dysplasien [252, 344]. Lag zum Impfzeitpunkt bei ab 18 Jahre alten Frauen bereits ein abnormaler PAP-Befund war, ließ sich in dieser kanadischen Studie kein Nutzen der Impfung mehr nachweisen [252]. Unstrittig ist aber auf jeden Fall, dass die Schutzwirkung der Impfung nach Aufnahme sexueller Aktivität deutlich abnimmt, und aus diesem Grund hat die STIKO im Jahr 2014 auch die Altersspanne für die Regelimpfung von 12 bis 17 auf 9 bis 13/14 Jahre heruntergesetzt [452, 454].

In einer griechischen Studie wurde Frauen mit abnormalen PAP-Befunden, die zurzeit aber keiner weitergehenden (invasiven) Behandlung bedurften, die Impfung angeboten; von 285 Frauen wurden 91 geimpft. Bei den Frauen, die vor der Impfung positiv auf HPV-16 oder -18 getestet worden waren, war 6 Monate nach der ersten Impfung das Risiko für einen erneuten HPV-16- oder -18-Nachweis signifikant reduziert (RR: 0,25; KI: 0,068 – 0,914; absolutes relatives Risiko ARR: 0,5; KI: 0,155 – 0,695; Number needed to treat: 2). Selbst bei den Frauen, bei denen bei Erstaufnahme neben der HPV-DNA bereits mRNA der Onkogene E6 und E7 nachweisbar war (als Indikatoren für eine zur Progression neigende Läsion), zeigte sich in der Impfgruppe im Vergleich zu den Ungeimpften ein signifikanter Rückgang (RR 0,058; KI: 0,004 – 0,896; ARR: 0,622; KI: 0,308 – 0,778) [210]. Dies ist bemerkenswert, weil E6-exprimierende Zellen aufgrund der vom E6-Protein verursachten Unterdrückung der Interleukin-1 $\beta$ -Bildung (aus dem Vorläufermolekül) für das Immunsystem schwer erkennbar und angreifbar sind [340, 341].

Die Ergebnisse, die allerdings noch in größeren Kohorten bestätigt werden sollten (man beachte die breiten Konfidenzintervalle!), deuten darauf, dass die Impfung nicht nur jenen Frauen hilft, die aktuell bereits mit HPV-16/18 infiziert sind, sondern sogar jenen, die bereits zytologische Abnormalitäten entwickelt haben, bis hin zur Progression neigender Läsionen (erkennbar an der Expression von Onkogenen). Möglicherweise fördert die Impfung die HPV-Clearance [210] und möglicherweise sogar die Regression abnormaler PAP-Befunde [210].



In Kolumbien ging die HPV-16/18-Prävalenz bei zum Zeitpunkt der Impfung 18 bis 28 Jahre alten Frauen von 6,1 % vor der Impfung auf 2,7 % 6 Monate und 0 % 18 Monate nach der letzten Impfdosis zurück [212]. Auch dies könnte ein Hinweis auf die Förderung der HPV-Clearance durch die Immunisierung sein, die aber noch an höheren Fallzahlen bestätigt werden müsste.

Damit besteht kein Konsens, in welchem Ausmaß der Nutzen der Impfung bei Frauen mit HPV-16/18-Erfahrung reduziert ist. Dies mag auch je nach untersuchtem Zielparameter (prävalente HPV-16/18-Infektion, inzidente Infektion, persistierende Infektion, abnormaler PAP-Befund, niedriggradige Dysplasie, hochgradige Dysplasie?), geographischer Region und Alter der Studienpopulation variieren. Wie die Endauswertung der VIVIANE-Studie mit älteren Frauen zeigte [539], spielt auch die Beobachtungsdauer nach der Impfung eine sehr wichtige Rolle: im 5. bis 7. Jahr nach der Impfung waren die protektiven Effekte viel stärker ausgeprägt (oder wurden gar erst überhaupt erkennbar) als in den ersten vier Jahren. Beschränkt man die Studiendauer auf vier Jahre, bleiben diese protektiven Effekte unentdeckt.

Der Cochrane-Review von 2018 lässt allerdings keinen Zweifel daran, dass Frauen, die zum Impfzeitpunkt aktuell cervical mit HPV 16 und/oder 18 infiziert sind, gegenüber CIN2+, die durch diese HPV-Typen ausgelöst werden, keinen Schutzeffekt mehr zu erwarten haben, jedenfalls nicht im Beobachtungszeitraum von knapp 4 Jahren, der den betreffenden Studien zugrunde lag [678].

Konsens besteht aber insoweit, dass der maximale Nutzen der Impfung dann erreicht wird, wenn die Immunisierung vor Aufnahme sexueller Aktivität abgeschlossen ist. Aber auch Naivität gegenüber den Vakzine-HPV-Typen bedingt – unabhängig vom Alter als Surrogat für sexuelle Erfahrung und Partnerzahl – offenbar noch einen sehr hohen präventiven Nutzen, wie eine Studie mit zum Impfzeitpunkt 24 bis 45 Jahre alten Frauen in Kolumbien zeigte, die durchschnittlich 6,3 Jahre lang nachbeobachtet wurden. Bei den 684 Frauen traten in den zweieinhalb Jahren zwischen dem 3,8. und 6,3. Jahr keine neuen Fälle HPV-6/11/16/18-bedingter genitaler Warzen oder cervical Dysplasien mehr auf, und die Antikörpertiter nahmen zwischen dem 48. und 72. Monat nicht ab. In den ersten 3,8 Jahren nach der Impfung hatte die Effizienz der Vakzine hinsichtlich der Vermeidung HPV-6/11/16/18-bedingter CIN sowie extracervikaler Läsionen (vaginal, vulvär) bei 95,7 % (KI: 73,4 – 99,9 %) gelegen [253].

Untersuchungen der HPV-DNA-Prävalenz in Abstrichmaterial in Kombination mit der Seroprävalenz in Slowenien zeigten, dass dort noch ca. 60 % der über 20 Jahre alten Frauen in vollem Umfang von der Vakzine profitieren würden; über 50 % aller Frauen zwischen 20 und 64 Jahren waren naiv für alle vier Vakzine-Typen, nur 1,5 % der Frauen waren aktuell und/oder in der Vergangenheit (Seroprävalenz) mit *allen vier* Typen infiziert gewesen. Bei 20- bis unter 25-

Jährigen waren 40 % gegenüber mindestens einem Vakzine-Typ nicht mehr naiv. Die Lebenszeitprävalenzen für eine Infektion mit 1, 2, 3 bzw. 4 Vakzinetypen lagen bei den 20- bis 64-jährigen Frauen bei 42,7 %, 15,0 %, 4,7 % und 1,5 % [254].

## **Fazit II:**

Zwar ist beim ersten ärztlichen Kontakt mit einer neu „eingestiegenen“ Sexarbeiterin (z.B. im Rahmen der STD-Beratung) der optimale Zeitpunkt für eine Immunisierung (im Sinne der Regelimpfung) schon verpasst, aber trotzdem wäre dies – bezogen auf die weitere zeitliche Entwicklung – der jetzt noch bestmögliche Zeitpunkt für eine Beratung in Bezug auf HPV-Immunisierung. Je früher die Immunisierung nach Aufnahme der Sexarbeit erfolgt, umso größer die Chancen für noch vorhandene Naivität gegenüber den HPV-Typen der Vakzine und damit für einen hohen Nutzen der Impfung. Wird diese Chance verpasst, sinkt statistisch gesehen der erreichbare Protektionseffekt mit jedem weiteren Tag von Sexarbeit und sexueller Aktivität. Mit steigenden Alter, steigender sexueller Erfahrung (über Jahre gesehen) und damit zunehmender Immunkompetenz gegenüber HPV könnte der Anteil der FSW, die zwar nicht mehr *naiv* gegenüber HPV 16/18 sind, aber zumindest keine aktuelle (nachweisbare) Infektion am Gebärmutterhals aufweisen, aber auch wieder allmählich steigen. Wie der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 bestätigte, kommt es weniger auf die Naivität gegenüber HPV 16/18 am Gebärmutterhals zum Impfzeitpunkt an, sondern schon die aktuelle Freiheit von HPV 16/18 am Gebärmutterhals (unabhängig vom Serostatus) bietet einen sehr guten Schutzeffekt vor persistierenden Infektionen oder durch diese HPV-Typen bedingten CIN2+, der im Falle von Seronegativität (und damit *Naivität*) nur noch geringfügig gesteigert werden kann (vgl. ANLAGE 2).

Die seit einiger Zeit von vielen Frauenärzten angebotenen typisierenden HPV-Tests (auf der Basis von Abstrichmaterial vom Gebärmutterhals), evtl. auch als Selbsttests oder nach Selbstabnahme von Probenmaterial, bieten in diesem Kontext die Gelegenheit, den aktuellen (lokalen) HPV-Status zu erheben und damit präziser einzuschätzen, welchen Nutzen eine Impfung zu dem betreffenden Zeitpunkt bedingen würde (Diskussion s. ANLAGE 2).

Zwar wird eine cervikale Vorab-Testung weder vom RKI (Homepage Stand 2018) noch in der aktuellen S3-Leitlinie zur HPV-Impfung *empfohlen*, weil sich aus ihr keine praktischen Konsequenzen ergeben würden – auch bei Nachweis impfpräventibler HPV-Typen würde die Impfung dadurch nicht kontraindiziert [442].

Allerdings wird auch diskutiert, ob man im Falle des Nachweises von krebserregendem HPV (vor allem HPV 16) am Gebärmutterhals mit der Impfung warten sollte, bis diese Infektion abgeheilt bzw. keine HPV-16-DNA mehr nachweisbar ist?

Diese Frage ist bis heute ungelöst. Ihr liegt die Beobachtung zugrunde, dass die Impfung auf eine bestehende Infektion wahrscheinlich keinen günstigen Einfluss mehr nimmt (auch wenn es einige abweichende Studien dazu gibt, s.o.), während inzwischen recht deutlich geworden ist, dass Seropositivität allein (ohne Nachweis des Virus) die Wirksamkeit der Impfung nur geringfügig bis moderat beeinträchtigt (je nach Höhe der Titer). Dies gibt Anlass zu der Überlegung, die HPV-Impfung zurückzustellen, bis die prävalente HPV-16-Infektion ausgeheilt ist (weil dann auch wieder eine höhere Wirksamkeit gegenüber HPV-16-bedingten Erkrankungen vermutet wird). Allerdings ist man in der Phase der Zurückstellung der Impfung dann auch nicht vor anderen impfpräventiblen krebserregenden HPV-Typen geschützt, und auch nicht vor HPV-Infektionen an anderen Lokalisationen (z.B. anal oder im Rachenraum im Falle von ungeschütztem Oralsex).

Wichtig ist die Erkenntnis, dass der Nachweis von Seroantikörpern gegen impfpräventible HPV-Typen kein Argument gegen eine Impfung darstellt, da die Auswertung von drei Impfstudien zeigte, dass Seropositivität zum Impfzeitpunkt den Schutzeffekt der Immunisierung vor HPV-assoziierten Dysplasien und Neoplasien (einschließlich Genitalwarzen beim tetravalenten Impfstoff) nicht bzw. kaum beeinträchtigt, die Impfung von Seropositiven also vor Reinfektionen und/oder Reaktivierungen schützt [443, 539, 546; VIVIANE, PATRICIA, FUTURE-Studie]. Im Gegensatz zum direkten HPV-Nachweis (Virenpartikel oder Viren-DNS) zum Impfzeitpunkt scheint Seropositivität (bei aktuell HPV-negativen Personen) die Schutzwirkung der Impfung vor Dysplasien und Neoplasien nicht erheblich infrage zu stellen. Auch der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 bestätigte diese Erkenntnis [678; vgl. ANLAGE 2].

Wie der Costa Rica Vaccine Trial andeutet, könnte eine Ausnahme bei überdurchschnittlichen hohen natürlichen Antikörpertitern bestehen. Möglicherweise verbergen sich hinter diesen Fällen zum Teil prävalente Infektionen, die latent sind und daher im HPV-Test falsch-negativ getestet wurden. In diesen Fällen scheint die Impfung *tatsächlich* schlechter zu wirken; dies steht aber unter dem Vorbehalt breiter Konfidenzintervalle [vgl. 546].

## Klärung von Begrifflichkeiten:

### **Relativer und absoluter Nutzen der verspäteten HPV-Impfung bei Sexarbeiterinnen – im Vergleich zur Regelimpfung**

Es ist unstrittig, dass nach Aufnahme sexueller Aktivität und mit zunehmender sexueller Erfahrung (z.B. Partnerzahl) der *durchschnittliche* Schutzeffekt der HPV-Impfung (auf Populationsebene) deutlich abnimmt, jedenfalls was den Schutz vor genitalen/cervikalen und analen persistierenden HPV-16/-18-Infektionen und damit verbundenen (potenziell) präneoplastischen Veränderungen (wie CIN, VIN, AIN) und damit plausiblerweise (wenn auch noch nicht wissenschaftlich bewiesen) auch Krebs betrifft.

Hinsichtlich des Schutzeffektes vor oralen/oropharyngealen HPV-16/-18-Infektionen scheint vorausgehende sexuelle Erfahrung dagegen keinen oder nur einen geringen Einfluss zu haben (vgl. Costa Rica Vaccine Trial und ACTG A5298-Studie).

Der *individuelle* Schutzeffekt (d.h. auf Personenebene) einer „verspäteten“ Impfung (nach Aufnahme sexueller Aktivität oder gar nach Beginn der Sexarbeit) hängt von einer Vielzahl von Faktoren zum Impfzeitpunkt ab, darunter HPV-16/-18-Erfahrung, aktueller cervikaler HPV-16/-18-Nachweis ja/nein, Serostatus (auch Titer) und anderen Begleitumständen. Das wichtigste Erfolgskriterium für den Schutz vor CIN 2+, die durch HPV 16 und/oder 18 bedingt sind, ist allerdings die Freiheit von HPV16/18 im cervikalen HPV-Test zum Impfzeitpunkt. Seropositivität reduziert den Impfnutzen nur geringfügig, und auch das kalendarische Alter spielt im Falle von cervikaler HPV-16/18-Freiheit nur eine marginale Rolle, jedenfalls wenn alle drei Impfdosen in Anspruch genommen wurden (vgl. ANLAGE 2).

Die Impfeffizienz, d.h. der *relative* Impfnutzen (durch Impfung vermiedene Erkrankungen / Anzahl der Erkrankungen ohne Impfung), sinkt also mit sexueller Erfahrung ab.

Wenn man aber davon ausgeht, dass Sexarbeiterinnen ein deutlich höheres Risiko für onkogene HPV-Infektionen, persistierende onkogene HPV-Infektionen, HPV-bedingte Dysplasien (wie CIN), invasive Behandlungen am Gebärmutterhals und daher – vermutlich – auch für HPV-bedingte genitale (cervikale) und womöglich auch anale Karzinome haben,

so kann der *absolute* Nutzen der Impfung bei einer Sexarbeiterin dennoch höher ausfallen als der *absolute* Impfnutzen bei rechtzeitiger Impfung (9 – 14 Jahre) eines Mädchens der Allgemeinbevölkerung (*absoluter* Impfnutzen hier verstanden als absolute Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines bestimmten Ereignisses wie z.B. behandlungsbedürftiger Dysplasie/Konisation oder Gebärmutterhalskrebs).

Der Impfnutzen manifestiert sich schließlich nicht nur in der Risikominderung HPV-bedingter Krebserkrankungen, sondern auch von HPV-bedingten unangenehmen (invasiven) Behandlungen, die anfallen können, ohne dass bereits Krebs vorliegt (z.B. Konisationen bei Dysplasien), und allen damit verbundenen Belastungen. Eine allein auf Krebsvermeidung fokussierte Sichtweise greift angesichts der hohen Anzahl von Konisationen in Deutschland ohnehin zu kurz (auch wenn neue Risikomarker-Tests für Dysplasien prinzipiell dazu beitragen können, die Anzahl der Eingriffe herunterzufahren).

Da das Ausmaß der Risikoreduktion, die durch verspätete HPV-Impfung noch erreicht werden kann, nicht allgemeingültig beziffert werden kann, sondern im Einzelfall sehr unterschiedlich ausfallen kann, sei hier nur ein *fiktives* Rechenbeispiel konstruiert, um den Unterschied zwischen *relativem* und *absolutem* Impfnutzen zu zeigen:

Angenommen, eine Sexarbeiterin wird gegen HPV geimpft; aufgrund ihrer positiven HPV-Vorgeschichte (allerdings *ohne* aktuellen cervikalen HPV-16/-18-Nachweis zum Impfzeitpunkt – wie bei etwa 85 % aller Sexarbeiterinnen in Europa; ca. 15 % sind als HPV-16- und/oder HPV-18-DNA-positiv einzuschätzen [Ref. 389]) und anderer Begleitumstände möge der relative Impfnutzen (im Sinne von Risikoreduktion) in Bezug auf die Vermeidung von Konisationen oder Gebärmutterhalskrebs in diesem Beispiel nur noch 40 % betragen, verglichen mit dem Nutzen, der bei rechtzeitiger Impfung als Mädchen zu erwarten gewesen wäre (als Referenzwert hier als 100 % angesetzt).

(Für Frauen, bei denen zum Impfzeitpunkt cervical kein HPV-16/-18 nachweisbar ist, ist eine Reduktion des Impfnutzens um 60 % gegenüber der Regelimpfung vor Aufnahme sexueller Aktivität schon ein sehr pessimistisches Szenario - aber dieses Beispiel soll bewusst pessimistisch kalkuliert werden).

Es wird gleichzeitig angenommen, dass die Sexarbeiterin (ohne Impfung) aufgrund ihrer Sexarbeit und begleitender Risikofaktoren (wie Rauchen, Pille) ein fünffaches Risiko im Vergleich zur weiblichen (ungeimpften) Allgemeinbevölkerung hätte, später eine Konisation vornehmen lassen zu müssen, bzw. an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken.

Der *absolute* Nutzen der (verspäteten) Impfung ist dann trotz der um 60 % verminderten Impfeffizienz immer noch höher ( $0,4 \times 5 = 2,0$ ) als bei der rechtzeitigen Impfung von Mädchen der weiblichen Allgemeinbevölkerung, die später nicht in der Sexarbeit tätig sind.

Mit anderen Worten: obwohl die verspätet geimpfte Sexarbeiterin nach wie vor ein vergleichsweise viel höheres Risiko für eine spätere Konisation oder HPV-bedingten Krebs hat, ist die *absolute* Ereignis-Wahrscheinlichkeit, dass sie dank der Impfung einer Konisation oder einem Gebärmutterhalskrebs *entgeht*, für die nachträglich geimpfte Sexarbeiterin immer noch doppelt so hoch als bei einem rechtzeitig geimpften Mädchen der Allgemeinbevölkerung.

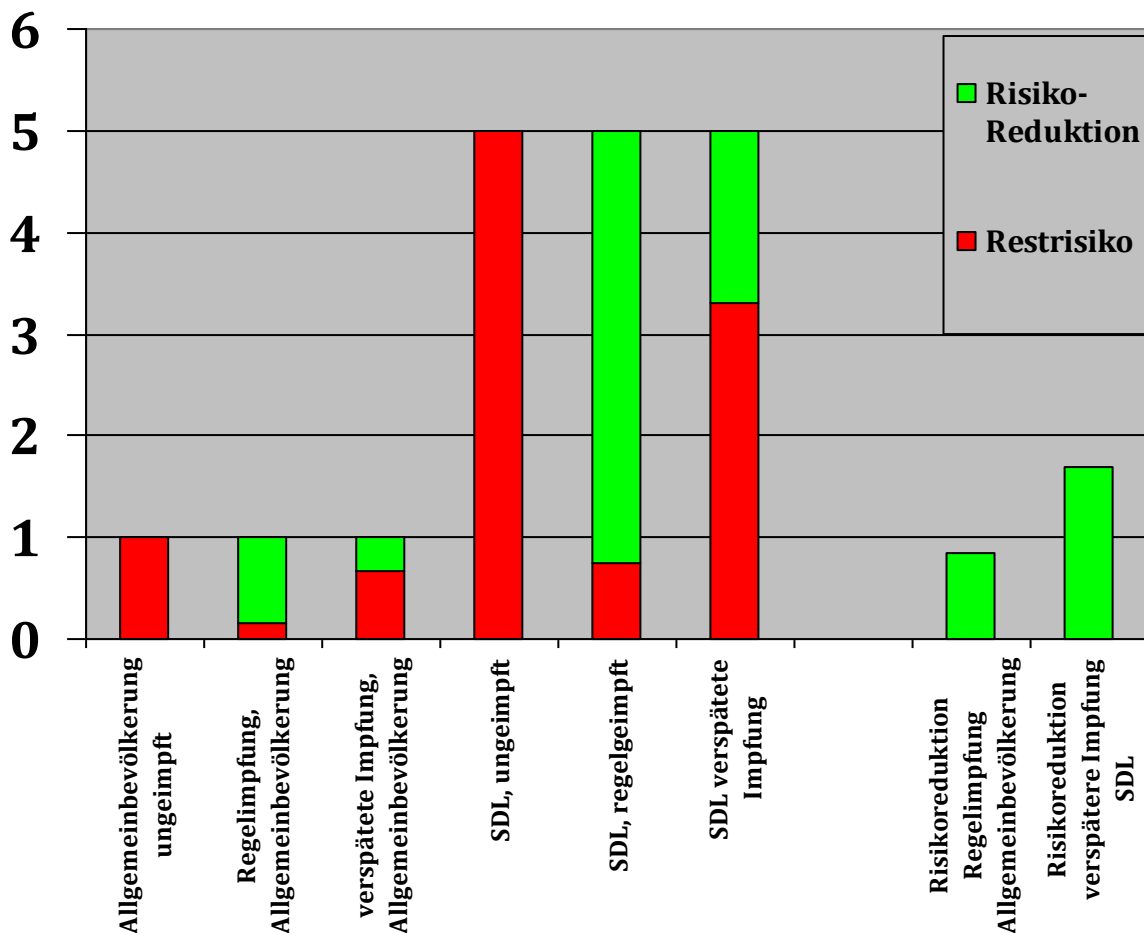
Dieses Beispiel zeigt, dass die verspätete Impfung von Hochrisikogruppen – trotz ggf. deutlich verminderter Impfeffizienz – immer noch ebenso viel oder sogar mehr *absoluten* Nutzen (im Sinne der *absoluten* Verringerung der Eintrittswahrscheinlichkeit eines ungewünschten Ereignisses wie Konisation oder Krebs) stiften kann als die altersgerechte Regelimpfung für die Allgemeinbevölkerung.

Dies gilt jedenfalls für jene ca. 85 % der Sexarbeiterinnen, die (sofern man sie insoweit untersuchen würde) zum Impfzeitpunkt keinen cervikalen HPV-16/-18-Nachweis liefern. Unterstellt man einen unbekannten cervikalen HPV-Status und (ebenfalls pessimistisch kalkuliert) einen völligen Verlust des Schutzeffektes der Impfung für HPV-16-und/oder HPV-18-positive Fälle, so reduziert sich der absolute Nutzen der Impfung im obigen Rechenbeispiel auf  $0,85 \times 0,4 \times 5 = 1,7$  und wäre dann immer noch um 70 % höher als bei rechtzeitiger Regelimpfung der weiblichen Allgemeinbevölkerung (Referenz: 1,0).

Und für eine Sexarbeiterin, die tatsächlich Glück hatte und bis zur Impfung noch wirklich HPV-16/-18-naiv geblieben ist, wäre der *absolute* Impfnutzen (= Vermeidung von Krankheitslast) in diesem Beispiel 5 x so hoch wie bei rechtzeitiger Impfung junger Mädchen.

Hinzu treten die von sexueller Erfahrung ganz oder weitgehend unabhängigen Schutzeffekte der HPV-Impfung im Mund-Rachen-Bereich, Schutzeffekte im Analbereich, und Schutzeffekte für Dritte im Rahmen der Herdenimmunität.

Relatives  
Risiko



**Abb. 2: Relatives Risiko für Risikoereignisse am Gebärmutterhals (z.B. hochgradige Dysplasien, behandlungsbedürftige Dysplasien/Konisationen, Krebs, Rezidive nach Dysplasieentfernung) (Modellation). SDL = Sexarbeiterin.**

Das relative Risiko für ungeimpfte Frauen der Allgemeinbevölkerung (=Referenzwert) ist auf 1,0 gesetzt.

Da sich die Auswirkungen der Impfung – vor allem auch der verspäteten Impfung – *konkret von FSW* noch nicht genau beziffern lassen, ist dieses nur als eine Modellrechnung zu verstehen, die nicht streng maßstäblich gesehen werden darf, sondern nur das Prinzip der relativen und absoluten Risikoreduktion verdeutlichen soll.

In das Modell gingen ein

- Die konservative Annahme einer (in Bezug auf die Zielparameter) um 60 % reduzierten Effizienz der verspäteten Impfung im jungen Erwachsenenalter im Vergleich zur Regelimpfung (vor dem ersten Geschlechtsverkehr)
- ein fünffaches gewichtetes Risiko für Risikoereignisse am Gebärmutterhals bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dies berücksichtigt ein ca. vierfaches Risiko für schwere Dysplasien und ein (auf dünner Datenbasis) wahrscheinlich noch stärker erhöhtes Risiko für Gebärmutterhalskrebs, das höher gewichtet wurde (daher insgesamt Faktor 5)

Die Schutzeffekte (Risikoreduktion) der Impfung von jungen Frauen, die Sexarbeit planen, oder jungen Sexarbeiterinnen, fallen noch höher aus, wenn die Effizienzmindering der (verspäteten) Impfung in dieser Altersgruppe geringer ausfällt als die im Modell angenommenen 60 %, oder wenn unter Berücksichtigung der Wichtung der verschiedenen cervikalen Risikoereignisse die Risikoerhöhung für FSW noch höher anzusetzen wäre als Faktor 5.

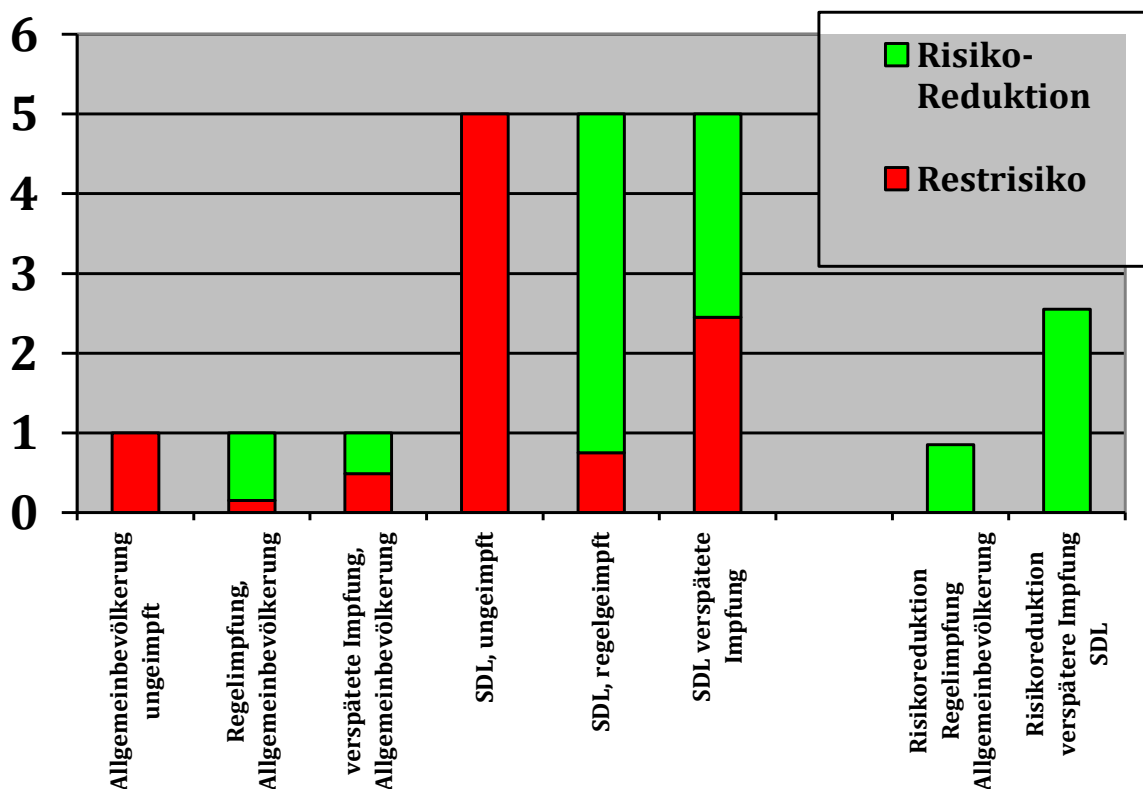
Mögliche erhöhte Impfeffizienz bei Sexarbeiterinnen aufgrund von Primer- oder Booster-Effekten durch häufigen Kontakt (Kontamination) mit HPV ist ebenfalls unberücksichtigt.

Die Modellation verdeutlicht, wie stark Sexarbeiterinnen von der HPV-Impfung profitieren würden, wenn sie als Kinder/Jugendliche rechtzeitig regelgeimpft worden wären (vor dem ersten Geschlechtsverkehr).

Es wird weiterhin deutlich, wie wichtig die regelmäßige Gebärmutterhalskrebs-Vorsorge für Sexarbeiterinnen ist – ganz besonders für Ungeimpfte und verspätet Geimpfte, im Endeffekt aber auch für Regelgeimpfte.

Der direkte Vergleich des Ausmaßes der Risikoreduktion (die beiden rechten Säulen) zeigt aber auch, dass Sexarbeiterinnen von einer verspäteten Impfung immer noch stärker profitieren, als Frauen (Mädchen) der Allgemeinbevölkerung von der Regelimpfung.

Dabei ist zu beachten, dass die Annahmen in diesem Modell konservativ kalkuliert wurden und in Wirklichkeit die Effekte zugunsten der verspäteten Impfung von Sexarbeiterinnen oder Frauen, die Sexarbeit planen, noch stärker ausfallen *könnten*:



**Abb. 3: Optimistischeres Modell, das nur von einer 40%-igen Effizienz-Reduktion bei verspäteter Impfung von Sexarbeiterinnen ausgeht, u.a. aufgrund möglicher günstiger Effekte von Primer- oder Booster-Phänomenen**



## **b) Erfahrene / etablierte Sexarbeiterinnen**

**Nach Altersjahren „ältere“ Sexarbeiterinnen ab dem 3. Dezennium, die in den Beruf einsteigen, oder aber Sexarbeiterinnen, die ihren Beruf schon längere Zeit ausüben**, dürften nach allgemeiner Erwartungshaltung *relativ* weniger stark von der Impfung profitieren können, da viele von ihnen nicht mehr genital HR-HPV-naiv sind. Die meisten Studien deuten andererseits darauf, dass – wie in der Allgemeinbevölkerung – die genitale HR-HPV-Prävalenz auch bei Sexarbeiterinnen mit steigendem Alter abnimmt, die Ergebnisse sind aber nicht ganz einheitlich (s.o.). Wie weiter unten dargestellt wird, treffen hier zwei konkurrierende Effekte aufeinander: Bei Impfung ohne vorausgehenden HPV-Test dürfte der Anteil der FSW, die aktuell an der Cervix HPV-16/18-frei sind, bei älteren und erfahrenen FSW mit jahrelanger Berufserfahrung (etwas) geringer sein als bei jungen FSW, was in einer ungetesteten FSW-Population einen höheren Impfnutzen erwarten lässt als bei ungetesteten jungen FSW. Andererseits ist bei älteren, erfahrenen FSW mit einer höheren Immunkompetenz (sowohl antikörperbasiert wie auch auf der Ebene zellulärer Immunität) zu rechnen, wodurch das Risiko persistierender Infektionen und HPV-bedingter Erkrankungen geringer wird, eine Impfung also auch nur noch weniger Krankheitslast verhindern kann als bei jungen FSW.

Eine durch natürliche zelluläre Immunmechanismen überwundene genitale HR-HPV-Infektion (in der Regel erfolgt dies in einem Zeitraum von 4 bis 20 Monaten) hinterlässt keine lebenslange Immunität. Ungefähr 70 % der Frauen mit genitaler HR-HPV-Infektion eliminieren das Virus binnen eines Jahres [31], und nur 10 bis 20 % der genitalen Infektionen werden chronisch, bedingen dann aber ein relativ hohes Krebsrisiko; bei HPV-16 beispielsweise entwickeln 40 % der betroffenen Patientinnen innerhalb von 5 Jahren Krebsvorstufen [30]. Liegt eine HPV-16-positive CIN2/3 vor, entwickelt sich daraus mit einer Wahrscheinlichkeit von 2,4 % in den nächsten 10 Jahren ein Krebs (zum Vergleich: CIN2/3 ohne HPV-16-Nachweis: 0,6 % Cervixkarzinom in 10 Jahren) [251].

Bei überwundener Infektion ist eine Reinfektion mit demselben HPV-Typ möglich [30]. Ob die Reinfektion durch eine zwischenzeitliche Immunisierung verhindert werden kann, war zunächst unklar [31]. Die Indizien für einen moderaten Schutz vor Reinfektionen verdichten sich aber seither [63, 76; 443; s.u.]. Daneben wird die Reaktivierbarkeit latenter Infektionen zunehmend diskutiert [98] bis hin zu einem Paradigmenwechsel, wonach viele Infektionen, die bisher als

Reinfektionen interpretiert wurden, tatsächlich Reaktivierungen latenter Infektionen darstellen sollen [219, 229, 379]. Die Studie von OLSSON et al. [443] konnte inzwischen zeigen, dass eine frühere, nur durch Seropositivität belegte Infektion mit einem impfpräventiblen HPV-Typ den Schutzeffekt vor einer zukünftigen durch diesen Virustyp ausgelösten Dysplasie oder Neoplasie nicht wesentlich beeinträchtigt, solange dieser HPV-Typ zum Impfzeitpunkt mit den gängigen Methoden im Abstrich nicht nachweisbar ist, was auf einen hohen Schutz vor Reinfektionen und/oder Reaktivierungen hinweist. Dies wurde auch durch die VIVIANE-Studie bestätigt [539] und steht im Einklang mit allen drei großen Studien (FUTURE, PATRICIA, VIVIANE).

Die durch die Impfung ausgelöste Immunantwort ist nicht altersabhängig; sogar bei 46 – 55 Jahre alten Frauen fanden sich 4 Jahre nach Beginn des Impfzyklus (3 Impfungen) ebenso hohe Antikörpertiter wie bei Teenagern [78], und sie ist ebenso gut verträglich [442].

Dass bei *HPV-naïven* Frauen der Altersgruppe zwischen **25 und 45 Jahren** die HPV-Immunisierung (Gardasil 4) ebenso effektiv wirkt wie bei jüngeren Frauen, konnte kürzlich in einer großen Studie mit 3819 Frauen dieser Altersgruppe gezeigt werden (Verhinderung von CIN oder Läsionen der weiter distal gelegenen genitalen Schleimhäute wie vulväre oder vaginale intraepitheliale Neoplasien um 95,7 %; KI: 73,4 – 99,9 %, bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,8 Jahren) [48]. Bei den 684 Frauen, die danach noch weitere zweieinhalb Jahre beobachtet wurden, kam es in diesem Zeitraum zu keiner einzigen neuen Genitalwarze oder cervikalen Dysplasie, die mit einem der vier Impf-HPV-Typen assoziiert war [253, s.o.].

HPV-Naivität *gegenüber einem bestimmten Virustyp* definiert sich durch Fehlen sowohl von Virus-DNA an dem betreffenden Locus wie von Antikörpern gegen den betreffenden Virustyp [254]. HPV-Naivität *als solche* wird typischerweise mit der **Abwesenheit** von a) DNA von ca. 10 onkogenen Virustypen am Ziellocus (i.d.R. Cervix), b) Antikörpern gegen HPV-16 und HPV-18 und c) ggf. pathologischen Veränderungen an der Cervix definiert [30].

Da aber nur bei 57 % [62], 60 % [29, 379] bzw. 67 % [31] der HPV-(16)-infizierten Frauen überhaupt Antikörper gebildet werden, ist die Seronegativität kein Beweis für „echte“ HPV-Naivität. Auf zwei seropositive Frauen kommt demnach mindestens eine Frau, die seronegativ ist, obwohl sie *nicht* naiv in Bezug auf den betreffenden HPV-Typ ist. Und gerade bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 25 und 45 Jahren ist es viel wahrscheinlicher, schon Kontakt mit dem Virus gehabt zu haben, als in der unteren Hälfte der Altersgruppe der Zulassungsstudien. Wenn sich unter diesen Bedingungen (Inklusion von vermeintlich HPV-Naiven, die aber bereits infiziert waren, die Infektion aber überwunden und keine Serum-Antikörper gebildet hatten bzw. diese jetzt nicht mehr nachweisbar sind) eine Wirksamkeit in der genannten Größenordnung (95,7 %) erzielt wird, ist dies ein sehr hoher Wert.

ergibt, so spricht bereits dies indirekt zugunsten einer (gewissen) Wirksamkeit der Immunisierung auch gegenüber Reinfektionen und/oder Reaktivierungen.

In einer Studie mit insgesamt 2500 Frauen konnte gezeigt werden, dass Antikörper, die infolge der natürlichen Überwindung einer HPV-16- oder -18-Infektion gebildet wurden, abhängig von der Titerhöhe einen moderaten Schutz vor einer **Reinfektion** mit demselben Virustyp bieten.

Vergleicht man (a) Frauen (ohne prävalente HPV-16- bzw. -18-Infektion zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie) mit einem Antikörpertiter der obersten Tertile mit (b) seronegativen Frauen, so reduzierte sich das Risiko einer (neuen) Infektion mit HPV-16 in der Gruppe (a) um 50 % (ARR: 0,26 – 0,86); bei HPV-18 war der Effekt (ARR: 0,36; KI: 0,14 – 0,76) ebenfalls signifikant [63].

Da die Immunisierung typischerweise zu deutlich höheren Antikörpertitern führt als die natürliche Immunantwort auf spontan überwundene oder latente Infektionen [248, 382], sind diese Befunde nicht nur ein indirektes Indiz zugunsten eines gewissen protektiven Effektes von natürlich induzierten Antikörpern in Bezug auf Reinfektionen, sondern lassen sogar erhoffen, dass die Immunisierung eine noch höhere Effektivität hinsichtlich der Vermeidung von Reinfektionen bietet, da der Effekt offenbar titerabhängig ist (und eine Impfung regelmäßig höhere Titer generiert, als sie bei ungeimpften Seropositiven angetroffen werden) (vgl. [248]). Diese Studie ist zwar kein Beweis für eine protektive Wirkung der Immunisierung vor Reinfektionen, aber ein starkes Indiz für einen solchen Effekt. Und da man zwischen Reinfektionen und Reaktivierungen latenter Infektionen nicht sicher unterscheiden kann (vgl. [379]), könnten hohe Antikörpertiter vielleicht auch vor Reaktivierungen schützen, auch wenn dies weniger klar ist (s.o.).

OLSSON et al. (2009) [443] haben bereits gezeigt, dass die HPV-Impfung auch bei Frauen, die bereits zum Impfzeitpunkt seropositiv für impfpräventible HPV-Typen waren, immer noch hoch effektiv (in der betreffenden Studie zu 100 %) vor Dysplasien und Neoplasien (einschl. Genitalwarzen beim tetravalenten Impfstoff) schützt, die durch impfpräventible HPV-Typen verursacht werden, *sofern* sie zum Impfzeitpunkt HPV-negativ für die betreffenden Typen waren (s.o.). Entscheidend für den Impferfolg ist also der fehlende Nachweis von HPV bzw. HPV-DNS der impfpräventiblen HPV-Typen zum Impfzeitpunkt, nicht der Serostatus. Die Studie belegt damit eine sehr gute Schutzwirkung der Impfung vor Reinfektionen und/oder Reaktivierungen bei zum Impfzeitpunkt genital HPV-negativen Personen – unabhängig von ihrem Serostatus.

Auch der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 [678] hat deutlich gemacht, dass der Impfnutzen (gegenüber durch HPV 16 und/oder 18 veranlasste CIN 2+) ganz entscheidend vom cervicalen

HPV-Status zum Impfzeitpunkt abhängt und das kalendarische Alter nur insoweit eine wichtige Rolle spielt, als dass Frauen ab „Mitte 20“ unbedingt drei Impfdosen erhalten haben sollten. Ältere FSW bzw. Frauen, die der Sexarbeit schon länger nachgehen, könnten daher von einer HPV-Impfung sogar stärker profitieren als junge FSW, weil bei ihnen die Wahrscheinlichkeit, cervical gerade (zum Impfzeitpunkt) mit HPV 16 und/oder 18 infiziert zu sein, wieder niedriger ausfallen könnte als bei nach Kalender- oder Berufsjahren jungen FSW. Zwar ist bei älteren bzw. erfahrenen FSW die Chance auf HPV-16/18-Naivität geringer als bei jüngeren, aber auf die Naivität kommt es bei weitem nicht so stark an wie auf die aktuelle HPV-16-/18-Freiheit am Gebärmutterhals. Unter diesem Blickwinkel könnten ältere bzw. erfahrenere FSW sogar stärker von der Impfung profitieren als jüngere und weniger erfahrene FSW mit ihrem relativ höheren Risiko einer aktuellen cervicalen HPV-16- oder -18-Infektion. Dem steht allerdings gegenüber eine höhere Chance von erfahrenen oder älteren FSW, über teilprotektive natürliche Antikörpertiter zu verfügen, und eine höhere Immunkompetenz auf zellulärer Ebene (d.h. unabhängig vom Sero-Antikörperstatus). Beide Effekte führen natürlicherweise zu niedrigeren mit HPV verbundenen Risiken, auch ohne Impfschutz. Daher ist es problematisch, allgemeingültig festlegen zu wollen, ob nach Kalenderjahren oder Berufserfahrung jüngere oder ältere FSW mehr von der Impfung profitieren. Jüngere FSW haben möglicherweise noch eine längere Sexarbeits-Praxis und damit auch ein höheres Expositions- und Infektionsrisiko vor sich. Letztendlich spielt aber der cervikale HPV-Status zum Zeitpunkt der Impfung die entscheidende Rolle für den cervicalen Nutzen der Impfung, einmal abgesehen von davon unabhängigen Impfeffekten an anderen von HPV bedrohten Schleimhautloci (anal, oral).

### **Junge Frauen, die in die Sexarbeit einsteigen wollen**

- Wahrscheinlichkeit, aktuell mit HPV 16/18 an der Cervix infiziert zu sein, abhängig von der Sexualanamnese der letzten 12 - 24 Monate
- Natürliche Immunkompetenz (Antikörper, zellulär) als eher unterdurchschnittlich anzunehmen

Cervikale/genitale Impfeffizienz stark abhängig von der Sexualanamnese der letzten 12 – 24 Monate, sofern cervikaler HPV-Status unbekannt ist (d.h. kein HPV-Test vorgenommen wurde). Bei negativem HPV-Test ist angesichts der geringen natürlichen Immunkompetenz und der angesichts des jungen Alters noch hohen für die Zukunft zu erwartenden HPV-bedingten Krankheitslast von einem sehr hohen Impfnutzen auszugehen.

### **Junge Frauen, die mit Sexarbeit begonnen haben (kurze Sexarbeitsanamnese, maximal wenige Jahre)**

- Wahrscheinlichkeit, an der Cervix mit HPV 16/18 aktuell infiziert zu sein, relativ hoch (höher als in der Allgemeinbevölkerung) (unter Berücksichtigung von Infektionsrisiko und der Clearance-Dauer nicht-persistierender Infektionen ist von einer maximalen Prävalenz während der ersten drei Jahre der Sexarbeit auszugehen, danach könnte die Prävalenz allmählich zurückgehen)
- Natürliche Immunkompetenz (Antikörper, zellulär) dürfte individuell in dieser Lebensphase sehr unterschiedlich ausfallen (von niedrig bis hoch), anfangs noch eher niedrig.

Bei negativem HPV-Test ist angesichts der fraglichen natürlichen Immunkompetenz und der angesichts des jungen Alters noch hohen für die Zukunft zu erwartenden HPV-bedingten Krankheitslast von einem sehr hohen Impfnutzen auszugehen.

### **Ältere FSW bzw. FSW mit vieljähriger Sexarbeitsanamnese**

- Wahrscheinlichkeit, an der Cervix aktuell mit HPV 16/18 aktuell infiziert zu sein, relativ geringer als bei jungen FSW hoch (aber deutlich höher als bei gleich alten Frauen in der Allgemeinbevölkerung)
- Überdurchschnittliche natürliche Immunkompetenz (zellulär, ggf. auch natürliche Antikörper)

Der absolute Nutzen der Impfung (d.h. verminderte Krankheitslast) ist in einer ungetesteten Population am stärksten davon abhängig, wie hoch der Anteil der Frauen ist, der cervical zum Zeitpunkt der Impfung gerade *nicht* mit HPV 16/18 infiziert ist. Immunkompetenz und Alter (als Proxy für Immunkompetenz und noch zu erwartende Krankheitslast) wirken modulierend.

Dies macht es schwierig festzulegen, ob jüngere oder ältere FSW mehr von der Impfung profitieren. Ungetestete ältere FSW könnten wieder vermehrt profitieren, weil bei ihnen die Wahrscheinlichkeit einer prävalenten cervicalen Infektion geringer ist. Dem steht aber eine erhöhte natürliche Immunkompetenz und eine geringere zu erwartende Krankheitslast in der Zukunft im Vergleich mit jungen FSW gegenüber.

Letztendlich kommt es also für den Impfnutzen nicht so sehr darauf an, ob die Frau jung oder (mittel)alt ist, und auch nicht ob sie schon mit der Sexarbeit begonnen hat, und wenn ja, wie lange, sondern es kommt primär darauf an, zum Impfzeitpunkt kein HPV 16/18 an der Cervix aufzuweisen. Ist dies der Fall, und werden bei Frauen ab „Mitte 20“ alle drei Impfdosen verabreicht (vgl. ANLAGE 2), spielen weder Alter und Dauer der Sexarbeitsanamnese eine entscheidende Rolle für den Impfnutzen, sondern wirken lediglich modulierend.

## Rezidivprophylaxe

In einer Sonderauswertung der FUTUREI/III-Studie zeigte sich, dass im Alter von 15 bis 26 Jahren mit Gardasil geimpfte Frauen nach operativer Entfernung cervikaler Läsionen ein insgesamt (d.h. unabhängig vom kausalen HPV-Typ kalkuliert) um 65 % (KI: 20,1 – 86,3 %) geringeres **Rezidivrisiko** für die Entwicklung einer neuen CIN 2- oder -3-Läsion *unabhängig vom HPV-Typ* (im Vergleich mit der Placebogruppe) hatten [52, 487]. Das um im Punktschätzer zum 65 % verminderte Rezidivrisiko bezieht sich also auf alle neuen CIN 2 und 3, einschließlich solcher, die durch HPV-Typen verursacht wurden, die nicht von Gardasil (4) angesprochen werden.

In einer koreanischen Studie zum Effekt der HPV-Impfung (Gardasil) zur **Rezidivprophylaxe** nach Entfernung von CIN 2/3-Läsionen mittels elektrochirurgischer Exzision (insgesamt 737 Patientinnen zwischen 20 und 45 Jahren) fand sich nach zwei Jahren eine Rezidivquote von 2,5 % in der Impfgruppe und 7,2 % in der Kontrollgruppe, ebenfalls *unabhängig vom HPV-Genotyp*. Die Frauen waren primär ungeimpft und der Impfzyklus wurde 1 Woche nach der Dysplasieentfernung begonnen. Betrachtet man nur die Frauen, die bei Studieneintritt mit HPV-16 und/oder -18 infiziert waren, so lag das Risiko für HPV-16/-18-positive Rezidive bei geimpften Frauen bei 2,5 % und bei nicht geimpften bei 8,5 %. In der multivariaten Analyse hatten ungeimpfte Frauen ein Hazard Ratio von 2,84 (KI: 1,335 – 6,042), ein Rezidiv einer CIN 2-3-Läsion zu entwickeln [349].

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine italienische Studie [706]. Berücksichtigt wurden jene Frauen (< 45 Jahren), die drei Monate nach Behandlung einer HPV-bedingten cervikalen Erkrankung HPV-frei und mit negativem Zytologie- und Kolposkopie-Ergebnis waren. Die Hälfte von ihnen wurde mit Gardasil (4) geimpft. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Jahren entwickelten 3,4 % der Frauen der Impfgruppe, aber 13,5 % Frauen der Kontrollgruppe ein Rezidiv ( $p = 0,0279$ ). Das SPERANZA Project derselben Arbeitsgruppe fand eine Reduktion des Rezidivrisikos von ca. 80 % bei Gardasil-Impfung nach chirurgischer Entfernung einer CIN 2+ bei einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren (Altersgruppe: 18 bis 45 Jahre) [707].

Im Costa Rica Vaccine Trial (mit Cervarix) fanden sich dagegen keinerlei Vorteile für geimpfte Frauen, wenn diese später (trotz Impfung) eine CIN 2 + entwickelten und diese exzidiert wurde. Ihr Rezidivrisiko war nicht geringer als in der ungeimpften Kontrollgruppe [668]. Die Impfung

beeinflusste im Costa Rica Vaccine Trial weder den Verlauf einer zum Impfzeitpunkt bereits vorhandenen HPV-16-/18-Infektion günstig, noch brachte sie Vorteile, wenn später eine CIN 2+ auftrat, die entfernt werden musste.

Die S3-Leitlinie von 2013 berichtet dagegen von einer Reduktion des Rezidivrisikos um 67 bis 88 % nach Konisation einer HPV-positiven Dysplasie bei bereits (zuvor) HPV-geimpften Frauen [442].

In der PATRICIA-Studie (Cervarix-Impfung zwischen 15 und 25 Jahren) untersuchte man die weitere Entwicklung jener Frauen, die trotz Impfung (mit Verum oder Placebo) eine cervikale Läsion erlitten hatten, die exzidiert worden war. Die Wahrscheinlichkeit, nach mindestens 60 Tage nach der Exzision erneut eine CIN 2+ (*unabhängig vom HPV-Typ*) zu entwickeln, lag bei geimpften Frauen um 88,2 % (KI: 14,8 – 99,7 %) niedriger als bei Frauen der Placebo-Gruppe; die Autoren folgerten: „*Women who undergo surgical therapy for cervical lesions after vaccination with the HPV-16/18 vaccine may continue to benefit from vaccination, with a reduced risk of developing subsequent CIN2+*“ [703].

Inzwischen konnte auch gezeigt werden, dass die Impfung das Rezidivrisiko präkanzeröser Läsionen oder intraepithelialer Dysplasien im Analbereich von Männern (MSM) reduziert [185] – ein weiterer Beleg für einen möglichen Nutzen der HPV-Immunisierung im Kontext der Rezidivprophylaxe.

Eine relativ gute protektive Wirkung der Immunisierung gegenüber HPV-assoziierten intraepithelialen Neoplasien wurde in dieser Studie mit jungen MSM bestätigt, die in der Vergangenheit bereits an analen Präkanzerosen/hochgradigen analen intraepithelialen Neoplasien (HGAIN) erkrankt waren. Von den 202 Männern dieser Studie, die in der Vergangenheit wegen HGAIN behandelt worden waren, wurden 83 elektiv quadrivalent geimpft. Die kumulierte Beobachtungszeit für alle 202 Männer betrug 340 Jahre. 13,6 % der geimpften Männer und 30,7 % der nicht geimpften Männer entwickelten in dieser Zeit erneut eine HGAIN. Selbst bei den Patienten, die kurz vor der Impfung noch anal mit onkogenem HPV infiziert waren, reduzierte die Impfung das Risiko einer erneuten HGAIN zwei Jahre nach Eintritt in die Studie um etwa 50 % (Hazard Ratio 0,47; KI: 0,22 – 1,00). **Die Autoren empfehlen die quadrivalente HPV-Impfung als Adjuvans nach Behandlung einer HGAIN** [200].

Auf den weiteren Verlauf bzw. das Rezidivrisiko einer zum Impfzeitpunkt bereits vorhandenen und dann therapierten analen HSIL bei erwachsenen HIV-Infizierten mit hoher analer HPV-Vorbelastung hatte die Gardasil(4)-Impfung dagegen keinerlei Effekt (ACTG A 5298; Impfeffizienz für diesen Endpunkt: 0 %; KI: - 44 bis + 31 %) [637].



Bei der Rolle der HPV-Impfung im Rahmen der Rezidivprophylaxe einer CIN (oder AIN) ist allerdings zu unterscheiden zwischen einer früher stattgefundenen Immunisierung (wie im Rahmen von FUTURE I/III und CVT) und einer HPV-Impfung, die erst im Rahmen der chirurgischen Therapie der CIN (AIN) vorgenommen wird (wie in der o.gen. koreanischen Studie).

Im Jahr 2013 galt als besser gesichert, dass bei (bereits) HPV-Geimpften das Wiedererkrankungsrisiko nach chirurgischer Behandlung einer HPV-bedingten Neoplasie niedriger ist („starker Konsens“ im Rahmen der S3-Leitlinie von 2013), als dass eine HPV-Impfung, die erst „im Rahmen einer chirurgischen Therapie“ erfolgt, das Rezidivrisiko mindert („mehrheitlich Zustimmung“). „Die HPV-Impfung könnte daher im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden, um das Wiedererkrankungsrisiko zu vermindern.“ [442].

Die multidisziplinären, evidenz-basierten spanischen Leitlinien für die HPV-Impfung von Risikopersonen aus dem Jahr 2016 beschäftigten sich unter anderem auch mit der Risikogruppe „Frauen mit HPV-Infektion und präkanzerösen cervikalen Läsionen“ und empfahlen:

„HPV vaccination is recommended in women undergoing treatment for precancerous cervical lesions (**quality of evidence: moderate; recommendation: strong**).

Patients with precancerous cervical lesions who have not yet been treated, may benefit from HPV vaccination (**quality of evidence: low; recommendation: strong**). Ideally, the vaccine should be administered early, either at diagnosis or before conisation“. [704].

Fazit III:

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass HPV-16/18-Naivität keine zwingende Voraussetzung für einen Nutzen der Impfung ist; wichtigstes Kriterium zur Bemessung des Impfnutzens ist aber der aktuelle genitale (bzw. anale) HPV-Status zum Zeitpunkt der Impfung. Die S3-Leitlinie zur HPV-Impfung lehnt dennoch eine Vorab-Diagnostik mangels praktischer Konsequenzen konkret ab [442], da ein HPV-Nachweis die Indikation zur Impfung nicht konterkariere. Vor dem Hintergrund des Cochrane-Reviews ist diese Einstellung allerdings **für sexuell erfahrene Frauen mit hohem Expositionsrisiko sowohl in der Vergangenheit wie in der Zukunft (wie aktive FSW oder sexuell erfahrene Frauen, die Sexarbeit planen)** kritisch zu überdenken (vgl. ANLAGE 2).

Die Datenlage zum Nutzen einer vorausgehenden (früheren) Impfung zur Rezidivprophylaxe nach Behandlung einer CIN ist dagegen bisher uneinheitlich. In dieser Frage besteht weiterer Forschungsbedarf. Wenn die Impfung erst im Rahmen der chirurgischen Behandlung der CIN erfolgt, kann sie das Rezidivrisiko mindern [442]. Die Evidenz für die adjuvante Impfung bei chirurgischer Behandlung einer CIN 2+ zur Rezidivprophylaxe hat sich seit der o.g. S3-Leitlinie weiter verbessert (vgl. [706, 707]).

Eine Behandlung einer vorhandenen CIN oder gar eines Cervixkarzinoms mittels HPV-Impfung ist nicht belegt und kann daher nicht empfohlen werden [442, 707].

## Kreuzprotektion gegenüber Nicht-Vakzine-HPV-Typen (Cervarix, Gardasil „4“)

Die bisher vorliegenden Daten belegen auch eine in diesem Umfang zunächst nicht erwartete **Kreuzprotektion** vor anderen, vom Impfstoff nicht erfassten, phylogenetisch nahe verwandten onkogenen HPV-Typen. Man gruppiert neuerdings die Typen 16, 31, 33, 35, 52 und 58 als HPV-16-Gruppe (alpha-9), die Typen 7, 18, 39, 45, 59 und 68 als HPV-18-Gruppe (alpha-7) [243].

Erste Erfahrungen mit HPV-immunisierten jungen Frauen der Allgemeinbevölkerung zeigten, dass bei ihnen der Rückgang der Inzidenz prämaligener Läsionen höher ausfällt, als es nach dem Anteil der impfpräventiblen HPV-Typen an allen an der Genese derartiger Läsionen beteiligten onkogenen HPV-Typen zu erwarten gewesen wäre [30]. Die Impfung bietet offenbar auch einen moderaten (keinesfalls perfekten!) mittelbaren Schutz vor anderen onkogenen HPV-Typen als jenen, gegen die sich der Impfstoff direkt richtet [30, 31]. In einer Studie ergab sich ein Rückgang der Inzidenz für die mit *allen anderen* onkogenen HPV-Typen (außer HPV-16 und HPV-18) assoziierten CIN2+ - Läsionen um 56,2 % (KI: 37,2 – 69,9 %) nach Immunisierung mit dem bivalenten Impfstoff [47]. Eine überdurchschnittliche Protektion wurde gegenüber den onkogenen Typen HPV-31, HPV-33 und HPV-45 beobachtet [30, 74], aber auch gegenüber HPV-58 [211].

Nach durchschnittlich 44,3 Monaten zeigte sich bei Frauen aus der PATRICIA-Studie, die im Alter von 15 bis 25 Jahren geimpft und damals gegenüber den Vakzine-Typen naiv gewesen waren, eine Vakzineeffizienz von 92,1 % (KI: 68,1 – 99,1 %) gegenüber CIN2+ durch HPV-31, 79,3 % (KI: 44,6 – 93,8 %) durch HPV-33 und 100 % (KI: 41,7 – 100 %) durch HPV-45. Die Vakzineeffizienz gegenüber CIN2+ durch alle *nicht in der Vakzine enthaltenen* onkogenen HPV-Typen lag bei 55,3 % (KI: 35,9 – 69,3 %). Noch größer waren die kreuzprotektiven Effekte in Bezug auf die Verhinderung von CIN 3+ (100 % für HPV-31, 71,6 % für HPV-33 und 100 % für HPV-45; allerdings bei jeweils sehr breiten KI) – und zwar um 91,0 % (KI: 63,2 – 99,0 %) für *alle nicht in der Vakzine enthaltenen onkogenen HPV-Typen*. Bezieht man HPV-16 und -18 mit ein, lag die Vakzineeffizienz in Bezug auf die Verhinderung von CIN2+ (durch *alle* onkogenen HPV-Typen) bei 69,8 % (KI: 57,8 – 78,8 %) und in Bezug auf CIN3+ sogar bei 94,8 % (KI: 79,8 – 99,4 %) [256].

Die Daten deuten an, dass die Kreuzprotektion vor allem gegenüber höhergradigen Läsionen durch nicht im Impfstoff enthaltene onkogene HPV-Typen wirksam wird. Der Schutz gegenüber prävalenten Infektionen mit Nichtvakzine-Typen fällt dagegen relativ schwach aus. So fanden sich nicht im Impfstoff enthaltene onkogene HPV-Typen bei 37,6 % der ungeimpften und immerhin

30,8 % der quadrivalent geimpften Frauen in Australien (adjustierte OR: 0,68; KI: 0,46 – 0,99). Die Prävalenz einer Infektion mit mindestens einem der vier Vakzinetypen ging dagegen von einem Ausgangsniveau von 28,7 % bei 18-24 Jahre alten Frauen im Zeitraum 2005-2007 (vor Etablierung der Impfungen) auf 5,0 % bei geimpften Frauen (adjustierte OR: 0,11; KI: 0,06 – 0,21) und auf 15,8 % bei ungeimpften Frauen (aOR: 0,42; KI: 0,19 – 0,93) derselben Altersgruppe (18 bis 24 J.) in 2010-2011 zurück [255] – wobei der Rückgang bei den ungeimpften Frauen auf Herdenimmunität beruhen dürfte.

Dem relativ geringen Rückgang prävalenter Infektionen mit onkogenen Non-Vakzine-Typen [255] steht somit ein wesentlich stärkerer Rückgang bei den durch derartige Typen bedingten CIN2+ (Punktschätzer > 50 %) und vor allem CIN 3+ (Punktschätzer > 90 %) gegenüber [256] – wobei letztere Daten aus der großen und renommierten PATRICIA-Studie stammen, was ihre Relevanz unterstreicht.

Die ViVIANE-Studie bestätigte eine relativ gute (wenn auch suboptimale) Kreuzprotektion von Cervarix gegenüber HPV 31 (65,8 %) und HPV 45 (70,7 %) [539].

Diese Daten verdeutlichen gleichzeitig, dass der individualmedizinische Nutzen der Impfung nicht an der Verhinderung von prävalenten oder inzidenten Infektionen, sondern an der Vermeidung von CIN festgemacht werden sollte und dass Studien, die relativ geringe Effekte beispielsweise bei „verspäteter“ Impfung in Bezug auf die Prävalenz oder Inzidenz von HPV-Infektionen mit Vakzine-Typen zeigen, nicht vorschnell dahingehend interpretiert werden dürfen, dass dies auch den krebopräventiven Nutzen der Impfung infrage stelle.

Mit der Verfügbarkeit eines nonavalenten Impfstoffs (Gardasil 9), der nun sieben krebserregende HPV-Typen erfasst (darunter auch HPV 31 und 45), hat die Rolle der Kreuzprotektion des bi- bzw. tetravalenten Impfstoffs an Bedeutung verloren. Für die Sexarbeit und ihre internationale Verflechtung (z.B. durch internationale Kundschaft) ist dabei interessant, dass Gardasil 9 auch vor HPV 52 schützt. HPV 52 stellt in manchen Gegenden Asiens den häufigsten krebserregenden HPV-Typ dar.

### **Welcher Nutzen kann unter diesen Voraussetzungen noch von einer Impfung aktiver, etablierter Sexarbeiterinnen erwartet werden?**

Trotz der relativ hohen genitalen Prävalenz von HR-HPV bei Sexarbeiterinnen waren in den o.g. Prävalenzstudien zwischen 57 und 94 % der Probandinnen in Studien aus Europa oder angrenzender Regionen [4, 5, 7, 9, 15, 93] aktuell (d.h. zum Untersuchungszeitpunkt) genital bzw. im Cervixbereich **nicht** mit HR-HPV (HR-HPV insgesamt oder wenigstens HPV-16/18) infiziert.

In dem bisher weltweit größten systematischen Review zur cervikalen HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen [389] wurde bei 88 % der Sexarbeiterinnen weltweit (und 88,5 % in Europa) *keine prävalente HPV-16-Infektion* angetroffen, und bei 96 bis 97 % *keine prävalente HPV-18-Infektion*.

Dabei bleibt zunächst offen, wie viele von diesen Frauen noch „wirklich“ HR-HPV-naiv waren und wie viele eine HR-HPV-Infektion bereits im Rahmen der natürlichen Immunantwort spontan überwunden hatten - wobei aber auch eine latente Persistenz mit möglicher späterer Reaktivierung denkbar ist [379] und auch nicht in jedem Fall einer überwundenen Infektion Antikörper nachweisbar sind.

Die spanische Studie mit 177 Sexarbeiterinnen [4] gibt zu dieser Frage aber einige Hinweise: bei 45,8 % der Studiengruppe fanden sich Antikörper gegen HPV-16-DNS, aber nur in 15,8 % fand sich HPV-16, -18, -31 und/oder -58 in Cervixzellen. Aus vorstehend genannten Gründen ergibt sich aus der Seroprävalenz von 45,8 % eine Lebenszeitprävalenz (bis zum Untersuchungszeitpunkt; Durchschnittsalter 30 Jahre) von ca. 65 – 75 % für eine HPV-16-Infektion (wenn ein Drittel keine Antikörper bilden). In Bezug auf HPV-16 waren demnach nur noch 25 - 35 % naiv, 55 bis 65 % waren in der Vergangenheit bereits infiziert gewesen, hatten aber die Infektion inzwischen (offenbar) überwunden – mit oder ohne Antikörperbildung. Gegenüber HPV-18 waren dagegen noch ca. 65 % der Sexarbeiterinnen naiv.

Würde man diese Studienpopulation (mit einem Durchschnittsalter von 30 Jahren) jetzt einer HPV-Immunisierung unterziehen, würden ca. 25 - 35 % der Impflinge noch **unmittelbar** maximal-effektiv gegenüber HPV-16 und ca. 65 % noch maximal-effektiv gegenüber HPV-18-Infektionen der Cervixzellen immunisiert werden können. Und da eine sehr enge Korrelation zwischen der Infektion der Cervix und anderer Loci des weiblichen Genitaltraktes wie z.B. Vaginalzellen besteht [5], würde in etwa gleichem Umfang auch dort eine Schutzwirkung etabliert. Dabei ist zu

berücksichtigen, dass in dieser Studie das Durchschnittsalter der untersuchten Sexarbeiterinnen bei bereits 30 Jahren lag und dass bei einer durchschnittlich jüngeren Kohorte von Sexarbeiterinnen somit relativ höhere Quoten *wirklich* naiver Frauen (d.h. nach Korrektur um die Quote nicht-naiver Frauen ohne Antikörpernachweis im Serum) zu erwarten wären. Auch ist zu beachten, dass inzwischen klar ist, dass es für den Impferfolg sehr wichtig ist, zum Zeitpunkt der Impfung keine *aktive* Infektion mit dem betreffenden HPV-Typ am Gebärmutterhals aufzuweisen. Nicht-Naivität, die sich lediglich in Form von Seropositivität (bei negativem Virusnachweis am Gebärmutterhals) äußert, mildert den Impferfolg nur vergleichsweise geringfügig ab, vor allem bei niedrigen Antikörpertitern (s. oben).

Möglicherweise liegen den in Studien angetroffenen, relativ kleinen Unterschieden in der Impfeffizienz zwischen Seronegativen und Seropositiven einige falsch-negative Befunde am Gebärmutterhals in der Gruppe der Seropositiven zugrunde, z.B. in Form von latenter Infektionen am Gebärmutterhals, bei denen das Virus in tiefen Zellschichten persistiert, im Rahmen des HPV-Tests aber nicht detektiert wurde.

Bei ausgeheilter HR-HPV-Infektion ist eine Reinfektion mit demselben HPV-Typ grundsätzlich möglich. Eine Immunisierung scheint vor einer Reinfektion (oder einer Reinfektion nur vortäuschenden Reaktivierung latenter Infektionen?) zu schützen [63, 76, 442, 443], auch wenn der Schutzeffekt möglicherweise etwas geringer ausfällt als gegenüber einer Erstinfektion HR-HPV-naiver Frauen [76; kontra: 443].

Sollte dies der Fall sein, würden aus der Studienpopulation der spanischen Studie [4] weitere 55 – 65 % der Sexarbeiterinnen von einer Impfung in Bezug auf HPV-16 und weitere ca. 30 % in Bezug auf HPV-18 profitieren.

Lediglich die 15,8 % der Sexarbeiterinnen, die in dieser spanischen Studie prävalent HR-HPV-infiziert waren, würden in Bezug auf den jeweiligen prävalenten HPV-Typ nach klassischer Vorstellung zunächst nicht profitieren können. Diese Quote steht in guter Übereinstimmung mit der europaweiten cervikalen HPV 16-(und/oder)18-Prävalenz im Review von SOOHOO et al. [389].

Wird die prävalente Infektion aber doch noch spontan dank zellulärer oder humoraler Immunantwort überwunden (mit oder ohne Beitrag der Immunisierung), wäre durch die Impfung das Risiko einer Reinfektion reduziert.

Für alle drei Gruppen ergäbe sich außerdem ein Nutzen durch Wirksamkeit gegen nicht-prävalente impfpräventible HPV-Typen und eine moderate Kreuzprotektion gegenüber

verwandten onkogenen HR-HPV-Typen, die nicht direkt vom Impfstoff angesprochen werden [30, 31, 47, 74, 255] und insbesondere daraus resultierender CIN [256]. Außerdem verringert eine vorausgehende (frühere) Immunisierung wahrscheinlich das Rezidivrisiko nach operativer Entfernung einer CIN [52, 349, 442; kontra: 668].

**Impfnutzen bei sexuell erfahrenen Frauen mit hohem aktuellen bzw. zukünftigen Expositionsrisiko (wie FSW)**

**Fallkonstellation A: An der Cervix kein HPV 16 und/oder 18 nachweisbar**

**Hoher Impfnutzen**

(reduziert bei seropositiven Frauen mit hohem natürlichen Antikörpertiter wegen partiellem natürlichen Schutz durch die hohen Antikörpertiter; einem Teil dieser Fälle könnten auch latente Infektionen bzw. falsch-negative Virusnachweise zugrunde liegen)

Zzgl. Aspekte (3) bis (6) der Fallkonstellation B

**Fallkonstellation B: An der Cervix sind HPV 16 und/oder 18 nachweisbar**

- (1) kein/fast kein Impfnutzen gegenüber HPV-bedingten Erkrankungen (wie CIN2+), die aus der prävalenten Infektionen hervorgehen
- (2) verringertes Risiko für Reinfektion (evtl. auch Reaktivierung?), falls die zum Impfzeitpunkt prävalente cervikale Infektion ausheilt bzw. nicht mehr nachweisbar ist.
- (3) Impfnutzen gegenüber HPV-bedingten Erkrankungen, die von anderen direkt oder indirekt (via Kreuzprotektion) vom Impfstoff angesprochenen HPV-Typen verursacht werden könnten, mit denen zum Impfzeitpunkt aber keine aktuelle Infektion vorliegt
- (4) Impfnutzen an anderen Schleimhautloki (vor allem oral), die zum Impfzeitpunkt nicht mit dem HPV-Typ befallen sind, der sich an der Cervix findet
- (5) Vermindertes Rezidivrisiko, falls zukünftig eine CIN 2+ behandelt werden muss (weiterer Forschungsbedarf)
- (6) Verringertes Infektionsrisiko für Sexpartner, Aspekte der Herdenimmunität



## **7 Jahre Impferfahrung bei erwachsenen Frauen - Endauswertung der VIVIANE-Studie [539]**

Es gibt bisher keine Erfahrungen über die Effizienz der HPV-Impfung bei FSWs. Die VIVIANE-Studie arbeitete aber mit einer Kohorte von älteren Frauen mit erheblicher HPV-Vorbelastung, und mag daher gewisse Hinweise liefern, welche Effekte zu erwarten sind, wenn man eine altersgemischte Kohorte von FSWs impfen würde.

Die Frauen der „total vaccinated“-Kohorte waren zum Impfzeitpunkt mindestens 26 (bis > 46) Jahre alt; das Durchschnittsalter betrug bei der ersten Impfung bereits 37,0 Jahre. Viele von ihnen hatten schon nachweislich HPV-Erfahrung; nur 53,7 % waren sowohl seronegativ wie auch DNA-negativ in Bezug auf HPV 16 und HPV 18. 31,1 % waren seropositiv in Bezug auf HPV 16, 28,0 % seropositiv in Bezug auf HPV 18. 2,9 % wiesen eine aktive Infektion mit HPV 16 am Gebärmutterhals auf (DNA-positiv), 1,2 % mit HPV 18.

12 % der geimpften Frauen und 12,5 % der Kontrollgruppe hatten vor der Impfung schon an einer HPV-bedingten Erkrankung am Gebärmutterhals gelitten (mindestens zwei abnormale Zytologien hintereinander, abnormale Kolposkopie, Biopsie oder Behandlung am Gebärmutterhals) – das sind deutlich mehr als in der Allgemeinbevölkerung in Industrieländern üblich, für die die Autoren als Vergleich eine Quote von 1 bis 5 % angeben.

Es handelte sich also um eine Kohorte von Frauen mit überdurchschnittlicher HPV-Vorbelastung, so dass diese Kohorte eine ähnliche Konstellation darstellen könnte (was die HPV-Vorerfahrung betrifft), als wenn man eine altersgemischte Kohorte von FSWs impfen würde.

Verimpft wurde der Zweifachimpfstoff Cervarix, der direkt nur gegen HPV 16 und 18 wirkt, indirekt (über Kreuzprotektion) in reduziertem Umfang auch vor allem gegen HPV 31 und 45.

Da die Impfung bekanntermaßen keinen Einfluss auf zum Impfzeitpunkt vorhandene HPV-Infektionen hat, ist in einer solchen Kohorte auch nicht zu erwarten, dass sich (abgesehen von der Vermeidung neuer Infektionen) schnelle Effekte der Impfung in Bezug auf klinisch relevante Parameter wie höhergradige CIN oder Behandlungsbedürftigkeit am Gebärmutterhals zeigen. Die während der Impfung schon vorhandenen HPV-Infektionen nehmen schließlich (nach weitgehender Konsensvorstellung) den Verlauf, den sie auch ohne Impfung genommen hätten.

Innerhalb der ersten vier Jahre nach der Impfung ging die Notwendigkeit einer lokalen Behandlung (wie z.B. Konisation) am Gebärmutterhals nur um 7,2 % zurück. Und die Anzahl hochgradiger Dysplasien (CIN 3) und Frühkarzinome (Carcinoma in situ) fiel in der Impfgruppe in den ersten vier Jahren *nicht* niedriger aus als in der Kontrollgruppe. Die Anzahl der *Carcinoma in situ* lag in diesem Zeitraum sogar höher in der Impfgruppe, was aber nicht der Impfung angelastet werden kann, da zwischen der zugrunde liegenden HPV-Infektion und der Entstehung eines *Carcinoma in situ* mehrere Jahre vergehen und in einem 4-Jahres-Zeitraum nach der Impfung diagnostizierte Karzinome daher auf HPV-Infektionen zurückgehen müssen, die zum Impfzeitpunkt schon bestanden haben und daher durch die Impfung auch nicht mehr hätten vermieden werden können.

**Das bedeutet aber auch, dass die Teilnahme an den Krebsvorsorgeuntersuchungen auch nach der Impfung unvermindert wichtig bleibt und keinesfalls zurückgefahren werden darf.**

Betrachtet man also isoliert nur die ersten vier Jahre nach der Impfung, war diese zwar hoch effektiv, anhaltende (persistierende) neue (d.h. zum Impfzeitpunkt noch nicht vorhandene) HPV-Infektionen mit den Impftypen zu verhindern (und damit auch Sexpartner zu schützen), ein Effekt gegen mittel- und höhergradige Dysplasien (CIN 2 oder höher) und Frühkarzinome war dagegen in diesen vier Jahren nicht erkennbar, der Effekt gegen die Notwendigkeit von Kolposkopien sowie Behandlungen am Gebärmutterhals war minimal. Die Häufigkeit von niedriggradigen Dysplasien (CIN 1), die allerdings nur einen sehr geringen Krankheitswert haben, da die meisten von ihnen wieder spontan ausheilen, begann nach 2 bis 2 ½ Jahren zurückzugehen.

Das änderte sich ab dem 5. Jahr nach der Impfung: **im 5. bis 7. Jahr nach der Impfung (*danach endete die Studie leider*) ging die Notwendigkeit von Behandlungen am Gebärmutterhals um 62 % zurück** (10 zu 26 Fälle; Unterschied signifikant), die Häufigkeit von hochgradigen Dysplasien (CIN 3 und höher) um zwei Drittel (2 statt 6 Fälle; wegen geringer Fallzahl ist dieser Unterschied aber statistisch nicht signifikant).

Zu bedenken ist dabei allerdings, dass die Impfung mit dem bivalenten Impfstoff erfolgt war, der – im Gegensatz zu Gardasil 9 – nur zwei statt sieben krebserregende HPV-Typen erfasst, so dass von einem Impfstoff mit breiterem Typspektrum noch größere Effekte erwartet werden dürften.

Eine Kohorte mit erheblicher HPV-Vorbelastung – wie es die „älteren“ Frauen der VIVIANE-Studie waren, aber auch aktive FSW wären – kann also keine *kurzfristigen* Effekte von der Impfung erwarten und muss die Gebärmutterhalskrebsvorsorge ebenso fortführen wie Ungeimpfte.

Überträgt man die Ergebnisse der VIVIANE-Studie auf eine fiktive (altersgemischte) FSW-Kohorte, die sich impfen lässt, ist folgender Verlauf anzunehmen:

Am Anfang profitieren von der Impfung der FSW vor allem die direkten Sexpartner der FSW sowie deren weitere Partnerinnen:

- Kunden (Kondome schützen gegenüber HPV nur bedingt!)
- über die Vermeidung von Infektionsketten auch die privaten Partnerinnen der Kunden (die erhöhte Gefährdung von privaten Partnerinnen der Freier durch weitergereichte HPV-Infektionen am Gebärmutterhals ist in mehreren Studien bewiesen!)
- über die Vermeidung von Infektionsketten (durch gemeinsame Kunden als Virus-Überträger, aber auch z.B. Dreier) die eigenen Kolleginnen z.B. innerhalb des Clubs, aber auch überregional
- die privaten Partner der FSW
- insgesamt gesehen also jene sexuellen Netzwerke, in die die FSW eingebunden sind

FSW fallen nach der Impfung weitestgehend als Infektionsquelle aus – es entstehen keine Infektionsketten mehr. Man spricht in diesem Fall von „Herdenimmunität“. **Ein wichtiges Argument für die Finanzierung der HPV-Impfung von FSW aus öffentlichen Mitteln, z.B. kulantes Verhalten von Krankenkassen gegenüber FSW jenseits der Altersgrenzen für die Kostenübernahme der Impfung für Versicherte der Allgemeinbevölkerung.**

Das Risiko für höhergradige Dysplasien und die Wahrscheinlichkeit, sich einer Behandlung/einem Eingriff am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen, ändert sich für die FSW aber zunächst nicht, denn es beruht ja erstmal auf „alten“ Infektionen (aus der Zeit vor der Impfung), die durch die Impfung nicht mehr günstig beeinflusst werden können.

Irgendwann im Verlauf des vierten Jahres nach der Impfung „kippt“ die Situation: jetzt wirkt sich aus, dass die Impfung das Risiko für neue Infektionen oder Re-Infektionen mit den impfpräventiblen HPV-Typen (oder gar Reaktivierungen?) stark verringerte. Der Rückgang des Risikos für niedriggradige Dysplasien (die einen geringen Krankheitswert haben, weil sie sich oft selbst zurückbilden), der schon nach 2 bis 2 ½ Jahren eingesetzt hatte, verstärkt sich jetzt. Viel

wichtiger ist aber, dass jetzt auch ein Rückgang der Häufigkeit höhergradiger Dysplasien zu beobachten ist, und vor allem dass die Notwendigkeit einer lokalen Behandlung am Gebärmutterhals (wie Konisation) um 62 % zurückgeht – und das selbst beim Zweifach-Impfstoff (was noch höhere Effekte beim 9-Fach-Impfstoff erwarten lässt).

**Effekte „verspäteter“ Impfung in einer Kohorte erwachsener Frauen (ab 26 Jahre) mit variabler (z.T. überdurchschnittlicher) HPV-Vorerfahrung mit bivalentem Impfstoff (Cervarix):**

- kurzfristig: Schutz vor neuen (d.h. zum Impfzeitpunkt noch nicht vorhandenen) persistierenden HPV-Infektionen der impfpräventiblen HPV-Typen einschl. einiger Effekte von Kreuzprotektion gegenüber nicht direkt vom Impfstoff angesprochenen HPV-Typen (HPV 31 und 45); dadurch auch Schutz der Sexpartner (können sich nicht mehr infizieren)
- ab 2 – 2 1/2 Jahre nach der Impfung: Beginn des Rückgangs von CIN 1 (die allerdings nur geringen Krankheitswert haben)
- gegen Ende der ersten vier Jahre nach der Impfung: Beginn des Rückgangs der Notwendigkeit von Kolposkopien und Behandlungen/Eingriffen am Gebärmutterhals
- ab Jahr 5: - Rückgang mittel-/höhergradiger Dysplasien (CIN 3: - 67 % , aufgrund geringer Fallzahlen aber nicht statistisch signifikant);
  - leichter Rückgang von Kolposkopien
  - starker Rückgang (- 62 %; signifikant) von Behandlungen am Gebärmutterhals (in den Jahren 5 bis 7 nach der Impfung)

Zu dem oben dargestellten Zeitschema aus der VIVIANE-Studie passt die Schätzung, dass zwischen HPV-Infektion und einer darauf basierenden CIN 2+ durchschnittlich 3,75 Jahre vergehen [100]. Für die Entstehung einer CIN 3 werden 3 bis 6 Jahre geschätzt [691]. Dann ist es in keiner Weise erstaunlich, dass sich Effekte bezüglich höhergradiger CIN bzw. Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals erst nach vier Jahren (also ab dem 5. Jahr nach der Impfung) finden, und dass Studien, die vier Jahre nach der Impfung abbrechen, zu kurz greifen, um entsprechende Schutzeffekte der Impfung zeigen zu können.

## **Kalkulation des Impfnutzens für etablierte FSW auf der Basis von Daten der VIVIANE-Studie**

Die VIVIANE-Studie ermöglicht erstmals eine grobe Einschätzung des Impfnutzens, den eine in Bezug auf Alter und Berufserfahrung gemischte Kohorte von FSWs hätte, die sich gegen HPV impfen lassen würde, sofern man die gesamte geimpfte Kohorte („total vaccinated cohort“) der VIVIANE-Studie zugrunde legt, die auch schon in erheblichem Umfang mit HPV vorbelastete Frauen enthält.

Die Studie sowie die hier näher zu betrachtende Kohorte betraf Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung mindestens 26 (und bis > 46) Jahre alt waren; das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der ersten Impfung lag bei 37,0 Jahren, der letzte Besuch im Rahmen der Studie erfolgte in einem Alter von durchschnittlich 44,2 bzw. 44,3 Jahren (Impfgruppe/Kontrollgruppe) [539].

Diese Altersstruktur ist bei der Bewertung der Studienergebnisse zu beachten. Die Wahrscheinlichkeit, eine CIN zu entwickeln, eine Kolposkopie oder eine lokale Behandlung am Gebärmutterhals zu benötigen, nimmt in der Allgemeinbevölkerung (und nach den meisten Studien auch bei den FSWs) mit fortschreitendem Alter ab. Dies zeigt sich auch sehr deutlich im 7-Jahres-Verlauf der VIVIANE-Studie, wo auch in der Kontrollgruppe, die keine Impfung erhalten hatte, die Häufigkeit von CIN, Kolposkopien und Behandlungen am Gebärmutterhals im Studienverlauf zurückging (wenn man die ersten vier Jahre mit den letzten drei Jahren des 7-jährigen Beobachtungszeitraumes vergleicht), was einen simplen Alterseffekt darstellt, der nichts mit der Impfung zu tun hat.

So zeigen umfangreiche Daten aus den USA aus der Zeit der Etablierung der HPV-Impfung (2008), dass bei 40 bis 44 Jahre alten Frauen CIN 2+, soweit sie durch HPV 16 und/oder 18 verursacht sind, um ca. 75 % seltener anzutreffen sind als bei Frauen der Altersgruppen 20 – 24 und 25 – 29 Jahre, zwischen denen insoweit kaum Unterschiede (~ 5 %) bestanden. Dieselbe Relation gilt für CIN 2+ durch alle HPV-Typen. Nimmt man die 20- bis 29-Jährigen als Referenzgruppe, liegt die Häufigkeit von CIN 2+ (HPV16/18) bei 30- bis 34-Jährigen um 40 %, bei 35- bis 39-Jährigen um knapp 70 %, bei 40- bis 44-Jährigen um etwa 75 % und bei 45- bis 49-Jährigen um etwas mehr als 80 % niedriger [712]. Diese Daten sind allerdings keine reinen Prävalenzangaben, sondern Schätzungen *diagnostizierter* CIN2+, und werden daher von Unterschieden in der Inanspruchnahme von Screening-Untersuchungen in den verschiedenen Altersgruppen beeinflusst, vermitteln aber einen groben Eindruck über den altersgemäßen Rückgang der CIN2+(HPV16/18)-Prävalenz in einer noch nicht geimpften Population. Auch

wenn die Impfung bereits 2006 eingeführt wurde, waren in 2008 in Altersgruppen ab 18 Jahre noch keine Effekte in Bezug auf Endpunkte wie CIN 2+ zu erwarten, deren Entstehung einige Zeit in Anspruch nimmt.

Die Impfung von durchschnittlich 37 Jahre alten Frauen wird daher – nach absoluten Zahlen kalkuliert – zwangsläufig viel weniger CIN, Kolposkopien und Eingriffe am Gebärmutterhals verhindern können, als die Impfung einer Kohorte, die durchschnittlich vielleicht 25 oder 28 Jahre alt wäre. Eine altersgemischte Kohorte von FSWs hätte sicherlich ein deutlich geringeres Durchschnittsalter als die im Alter von durchschnittlich 37 Jahren geimpften Frauen der VIVIANE-Studie.

Unter Berücksichtigung der Altersstruktur unterschätzen die Ergebnisse der VIVIANE-Studie daher die Auswirkungen der Impfungen auf eine altersgemischte, aber altersstrukturell jüngere Kohorte von FSWs. Was die Altersstruktur anbelangt, dürfte eine altersgemischte Kohorte von FSWs also einen deutlich höheren *absoluten* Impfnutzen (im Sinne verminderter Krankheits-/Behandlungslast) haben, als die vergleichsweise „alt“ strukturierte Kohorte der VIVIANE-Studie.

2,8 % der Frauen der Gesamtimpfkohorte der VIVIANE-Studie waren am Gebärmutterhals HPV-16-positiv, d.h. zum Impfzeitpunkt aktuell mit HPV 16 infiziert, d.h. HPV 16 war mit gängigen HPV-Tests nachweisbar (aktive Infektion) (Kontrollgruppe: 3,1 %). Für HPV 18 betrugen die betreffenden Quoten 1,2 % und 1,1 %.

Etwa 4 % der Frauen der VIVIANE-Studie wiesen somit HPV 16 und/oder 18 am Gebärmutterhals auf. Dies ist die Gruppe von Frauen, die am wenigsten von der Impfung profitieren dürfte, da diese keinen wesentlichen Einfluss mehr auf den weiteren Verlauf einer zum Impfzeitpunkt vorhandenen Infektion hat. Bei FSWs ist diese Quote höher einzuschätzen, bei etwa 15 % [vgl. Ref. 298, 389]. In diesem Punkt, der einen wesentlichen Einfluss auf die Impfeffizienz hat, schneiden FSWs also schlechter ab als die Frauen der VIVIANE-Studie. Der Unterschied ist aber nicht so groß, wenn man dies aus der Perspektive der Frauen sieht, die zum Impfzeitpunkt kein HPV 16 und/oder 18 am Gebärmutterhals aufweisen: in der VIVIANE-Studie waren dies etwa 96 %, bei FSWs wären es aber auch noch immerhin ca. 85 %, wenn man die europäischen Daten aus dem Review von SOOHOO et al. zugrundelegt [389], und auch in Einklang steht mit den Daten aus der oben näher erläuterten Amsterdam-Studie von MARRA et al..

29,4 % der Frauen der VIVIANE-Studie waren zum Impfzeitpunkt seropositiv in Bezug auf HPV 16, ohne dass sich HPV 16 am Gebärmutterhals nachweisen ließ (ausgeheilte oder latent gewordene Infektion). Für HPV 18 betrug diese Quote 27,3 %. Bei FSWs könnten diese Quoten höher ausfallen (je nach Altersstruktur). Dabei spielt die Altersstruktur aber auch insofern eine Rolle, weil Antikörpertiter nach natürlicher Infektion nach Jahren auch wieder unter die Nachweisgrenze absinken können; nicht jede natürliche HPV-Infektion hinterlässt dauerhaft nachweisbare Antikörpertiter. Wie die VIVIANE-Studie zeigte, spielt es für die Impfeffizienz (in Bezug auf länger als 6 Monate persistierende neue HPV-Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen und/oder dadurch ausgelöste CIN) nur einer vergleichsweise geringe Rolle, ob Seropositivität gegenüber dem betreffenden HPV-Typ zum Impfzeitpunkt besteht oder nicht - Hauptsache, es liegt zum Zeitpunkt der Impfung keine aktive Infektion mit impfpräventiblen HPV-Typen am Gebärmutterhals vor. Seropositivität verminderte den Schutzeffekt in der VIVIANE-Studie lediglich von 91 % auf 82 %. Höhere Seropositivitätsraten bei FSWs als in der VIVIANE-Studie hätten daher nur einen geringen nachteiligen Einfluss auf den Impfnutzen.

12 % der Frauen der Gesamtimpfkoorte (und 12,5 % der Kontrollen) hatten bereits in der Vergangenheit an einer HPV-bedingten Erkrankung am Gebärmutterhals gelitten (mindestens 2 abnormale Zytologien nacheinander, abnormale Kolposkopie, Biopsie oder Behandlung am Gebärmutterhals). Diese Frauen weisen naturgemäß ein höheres Risiko auf (z.B. eingeschränkte Immunkompetenz gegenüber HPV, Rezidivrisiko). Diese Gruppe ist mit 12 % überrepräsentiert – die Autoren vergleichen dies mit 1 bis 5 % der Frauen (ab 25 Jahre) in der Allgemeinbevölkerung. Mit anderen Worten: eine Gruppe von Frauen, die aufgrund ihrer Vorgeschichte als Risikogruppe zu bewerten ist, ist in der VIVIANE-Studie überrepräsentiert. Die Vakzine-Effizienz in dieser stark vorbelasteten Gruppe war ähnlich gut wie in der Gesamtgruppe der geimpften Frauen (*„Vaccine efficacy estimates were similar in these women to those observed in the total vaccinated cohort“*). Dies ist eine wichtige Feststellung, wenn man den Nutzen der Impfung für andere stark vorbelastete Gruppen wie FSWs abschätzen will. Daneben fanden sich keine großen Unterschiede in der Impfeffizienz zwischen 26 – 35 Jahre alten Frauen und 36 bis 45 Jahre alten Frauen. In der (wesentlich) kleineren Gruppe der Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung 46 Jahre und älter waren, kam es nur zu wenigen HPV-bedingten Ereignissen; für den aus statistischen Gründen kombinierten Endpunkt „6 Monate persistierende Infektion oder CIN 1+“ fand sich aber auch in dieser Gruppe ein statistisch signifikanter Impfnutzen.

Vergleicht man nun die VIVIANE-Kohorte mit einer fiktiven altersgemischten Kohorte von FSWs, die sich impfen lassen würde, so gibt es Abweichungen mit Auswirkungen auf den Impfnutzen in beide Richtungen:

a) FSWs dürften häufiger aktive Infektionen mit HPV 16 oder 18 am Gebärmutterhals aufweisen (15 % statt 4 %), was die Impfeffizienz für diese 15 % (statt 4 % in der VIVIANE-Studie) deutlich beeinträchtigt.

b) FSWs könnten (je nach Altersstruktur) eventuell auch häufiger seropositiv für HPV 16 und/oder 18 sein, was (solange kein Virus am Gebärmutterhals nachweisbar ist) aber die Impfeffizienz nur geringfügig beeinträchtigt (82 % statt 91 % in der VIVIANE-Studie).

c) Seit längerer Zeit aktive FSWs dürften öfter pathologische Befunde oder Eingriffe am Gebärmutterhals hinter sich haben als die Allgemeinbevölkerung (sofern sie sich den betreffenden Untersuchungen unterzogen). Das ist aber in der VIVIANE-Studie abgebildet durch die 12 %-Subgruppe der Frauen, die schon HPV-bedingte Erkrankungen am Gebärmutterhals in der Vergangenheit hatte. Wie die VIVIANE-Studie aber auch zeigte, hat dies keinen wesentlichen Einfluss auf die Impfeffizienz (*„Vaccine efficacy estimates were similar in these women to those observed in the total vaccinated cohort“*), so dass es auch keine Bedeutung hätte, wenn eine Kohorte von FSWs insoweit noch stärker vorbelastet wäre als die Gesamtkohorte der VIVIANE-Studie. Bemerkenswert ist auch die Aussage: *„There findings suggest that adult women could also benefit from vaccination, even those who might have cleared a previous HPV infection.“*

d) Vor allem aber dürfte eine altersgemischte Kohorte von FSWs durchschnittlich viel jünger sein als die durchschnittlich 37 Jahre alten Frauen der VIVIANE-Studie (zum Impfzeitpunkt), was den absoluten Nutzen der Impfung stark erhöhen dürfte, da die Häufigkeit von CIN, Kolposkopien und Behandlungen am Gebärmutterhals mit dem kalendarischen Alter – jedenfalls in der Allgemeinbevölkerung – stark abnimmt. Mit anderen Worten: das individuelle Risiko einer jungen (deutlich unter 37 Jahre alten) ungeimpften FSW, irgendwann in der Zukunft an einer HPV-bedingten Erkrankung zu erkranken, ist viel höher als das Risiko einer ca. 37 Jahre alten Frau der Allgemeinbevölkerung.

Betrachtet man die Punkte a) bis d) zusammen, lässt dies in der Gesamtschau den Schluss zu, dass die Übertragung der Ergebnisse der VIVIANE-Studie auf eine altersgemischte Kohorte



von FSWs den Impfnutzen für die FSWs (gemessen als die absolute verminderte Krankheitslast) eher unter- als überschätzen würde, vor allem wegen der Altersstruktur.

Zwei weitere Aspekte sind zu beachten:

1. Die VIVIANE-Studie bezieht sich nur auf den Impfnutzen am Gebärmutterhals. Die weiteren Effekte der HPV-Impfung (in Bezug auf HPV-bedingte Erkrankungen an Vulva und Scheide, im Analbereich und – im Falle von ungeschütztem Oralverkehr mit Kunden oder Kolleginnen – im Mund-Rachen-Raum, besonders Mandeln und Zungengrund) gingen nicht in die Bewertung der Impfnutzens der VIVIANE-Studie ein.

2. Die VIVIANE-Studie erfolgte mit dem bivalenten Impfstoff Cervarix. Nur etwa 70 % aller Gebärmutterhalskrebse werden aber durch HPV 16 und 18 ausgelöst, und der Schutzeffekt der rechtzeitigen (!) Impfung mit Cervarix wird unter Berücksichtigung kreuzprotektiver Effekt auf 70 – 80 % der Gebärmutterhalskrebse geschätzt. Ein breiter basierter Impfstoff (wie Gardasil 9, der sich gegen 7 krebserregende HPV-Typen richtet) dürfte also eine noch höhere Effizienz haben und noch mehr Krankheitslast vermeiden (allerdings führt die Impfung mit Cervarix zu höheren Antikörpertitern).

In der VIVIANE-Studie ging im 5. bis 7. Jahr nach der Impfung die Notwendigkeit von Behandlungen am Gebärmutterhals um 62 % signifikant zurück, die Häufigkeit von CIN 3 (oder höher, unabhängig vom HPV-Typ) um 67 %. Wegen der geringen Fallzahl (2 CIN 3 in der Impfgruppe, 6 in der Kontrollgruppe in den Jahren 5 bis 7) war dieser Unterschied nicht signifikant. Das hohe Alter der Frauen (durchschnittlich 42 bis 44 Jahre in den letzten drei Jahren der Studie) ist dabei mit dafür verantwortlich, dass sowohl in der Kontrollgruppe wie in der Impfgruppe so wenig CIN 3 auftraten und damit der Unterschied statistisch keine Signifikanz entwickeln könnte.

Auch wenn die Ergebnisse in Hinblick auf den Endpunkt CIN 3 (durch alle HPV-Typen) am Gebärmutterhals nicht statistisch signifikant sind, weisen auch die Ergebnisse für andere (klinisch weniger gravierende) Endpunkte darauf hin, dass diese Unterschiede der Impfung zu verdanken sein müssen. So fanden sich in der gesamten geimpften Kohorte (d.h. einschl. der präexponierten Frauen) nach 48 Monaten 80,4 % und nach 84 Monaten 78,2 % weniger CIN 2+ (durch HPV 16/18 verursacht) (1 zu 5 bzw. 2 zu 9) und sowohl nach 48 wie nach 84 Monaten 75,5 % weniger CIN 1+ (durch HPV 16/18; 2 zu 8 bzw. 4 zu 16). Die Reduktion von CIN1+ im Monat 84 erreichte statistische Signifikanz. 6 Monate lang persistierende Infektionen (HPV

16/18) fanden sich nach 7 Jahren um 88,1 % seltener in der Impfgruppe (10 zu 81), nach 4 Jahren um 77,4 % seltener (10 zu 43), jeweils signifikant. ASC-US+ waren um 89,2 % bzw. 86,1 % ebenfalls signifikant reduziert, LSIL um 88,2 bzw. 80,4 %, HSIL (bei sehr niedrigen Fallzahlen zwischen 0 und 2) um 50,8 % bzw. 100 %. (Läsionen in *dieser* Auswertung nur assoziiert mit HPV 16/18). Wie bereits erwähnt, erreichte auch die Verringerung der Notwendigkeit einer Behandlung am Gebärmutterhals in den Jahren 5 bis 7 (10 statt 26 Fälle) statistische Signifikanz.

Zweifellos stellen Reduktion von CIN 3+ bzw. Behandlungsbedürftigkeit am Gebärmutterhals die praktisch wichtigsten Endpunkte für den Impferfolg dar, denn aus diesen Befunden ergibt sich unmittelbar, in der Regel invasiver Handlungsbedarf. Auch wenn die Ergebnisse für den Endpunkt CIN 3+ wegen der geringen Fallzahlen keine Signifikanz erreichten, ordnen sie sich doch plausibel in den o.g. Kontext der anderen Endpunkte ein und es wird damit deutlich, dass die guten Erfolge der Impfung bzw. der Endpunkte CIN 3 (- 67 %; insign.) und Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals (- 62 %; signifikant) nicht als reiner Zufall abgetan werden können. Im Endeffekt war die Kohorte eher underpowered, oder die Studie wurde zu früh abgebrochen, um für diese Endpunkte Signifikanz erreichen zu können. Und während sich die im vorletzten Absatz genannten Vakzine-Effizienzquoten auf Läsionen mit Bezug zu HPV 16 und/oder 18 bezogen, umfasste die Auswertung der CIN 3 und Behandlungsbedürftigkeit (Tab. 4 bei WHEELER et al.) alle Läsionen unabhängig vom HPV-Typ. Die Effekte in Hinblick auf CIN 2+ (- 33,8 %) und CIN 1+ (- 48,1 %) in den Monaten 48 bis 84 (kumuliert) sind hier kleiner als für CIN 3 (- 67 %), da CIN 1 und 2 auch häufiger als CIN 3+ durch HPV-Typen verursacht werden, die nicht von Cervarix angesprochen werden, die aber auch mit einem geringeren Krebsrisiko einhergehen. Reduktionsquoten von 62 % (Behandlungsbedarf) bzw. 67 % (CIN 3) kommen – wenn sie, wie hier, unabhängig vom HPV-Typ ermittelt wurden – schon sehr nahe an das, was von dem bivalenten Impfstoff selbst bei maximaler Wirksamkeit überhaupt erwartet werden kann, da nur etwa 70 % aller Gebärmutterhalskrebse auf die von diesem Impfstoff angesprochenen HPV-Typen zurückgehen, und man schätzt, dass bei rechtzeitiger Cervarix-Impfung (im naiven Zustand) nur 70 – 80 % aller Gebärmutterhalskrebse (bereits unter Berücksichtigung der partiellen Kreuzprotektion) verhindert werden können. Mit Schutzquoten zwischen 60 und 70 % in Bezug auf Ereignisse wie CIN 3+ bzw. Behandlungsbedarf (unabhängig vom HPV-Typ) ist das Potential des bivalenten Impfstoffs auch schon fast ausgeschöpft, und nur ein breiter basierter Impfstoff wie Gardasil 9 könnte hier noch ein höheren Schutzeffekt generieren.

### **Zu erwartende Effekte nach Impfung einer (fiktiven) altersgemischten FSW-Kohorte**

Wenn sich nun eine altersgemischte Kohorte von FSWs impfen lassen würde, hätte dieses keinen oder nur geringen Einfluss auf bereits bestehende aktive HPV-Infektionen. Die Wahrscheinlichkeit einer neuen, länger als 6 Monate persistierenden Infektion mit einem der impfpräventiblen HPV-Typen würde aber bereits kurzfristig stark zurückgehen. Dies für sich allein genommen bringt der FSW aber erstmal keinen direkten Nutzen, denn eine HPV-Infektion an sich ist keine Krankheit und löst auch keinen Behandlungsbedarf aus. Der Vorteil läge daher zunächst bei den Sexpartnern der FSWs (z.B. Kunden und privaten Partnern), die sich nicht mehr anstecken können und daher auch nicht mehr ihre weiteren Sexpartner (z.B. die private Partnerin daheim) gefährden können. Wie in mehreren Studien gezeigt wurde, haben private Partnerinnen von Freiern ein erhöhtes Risiko für höhergradige Dysplasien und diesbezügliche Eingriffe am Gebärmutterhals, und auch für Gebärmutterhalskrebs. (→ Kapitel B.II).

Die FSW scheidet schon kurz nach der Impfung ganz oder weitgehend als Infektionsquelle aus. Dies gilt zunächst insoweit, als dass sie keine neuen persistierenden HPV-Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen mehr erfährt – und damit auch nicht mehr insoweit infektiös werden kann. Aber selbst bei bereits bestehender Infektion (die durch die Impfung nicht mehr beeinflusst werden kann) oder vorübergehender Kontamination oder kurzzeitiger Infektion ist davon auszugehen, dass durch die Bildung neutralisierender Antikörper in der Genitalflüssigkeit die Infektiosität stark absinkt oder ganz verloren geht.

Nach 2 bis 2 ½ Jahren nach der ersten Impfdosis würde allmählich die Wahrscheinlichkeit (im Vergleich zu nicht-geimpften FSWs) abnehmen, an einer neuen CIN 1 zu erkranken (vgl. Abb. 2 bei WHEELER et al.). Auch dies ist noch nicht von großem Nutzen für die FSW, denn die CIN 1 hat nur einen geringen Krankheitswert, da sie sich oft spontan zurückbildet, und ein geringes Progressionspotenzial hat und auch normalerweise keinen Behandlungsbedarf auslöst. Auch werden nicht alle CIN 1 durch (onkogenes) HPV ausgelöst.

Im Laufe des 4. Jahres nach der Impfung beginnt dann allmählich die Wahrscheinlichkeit abzusinken, sich einer Kolposkopie oder Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen.

Mit Beginn des 5. Jahres geht bei den Geimpften die Wahrscheinlichkeit von höhergradigen Dysplasien stark zurück (wegen der sehr geringen Fallzahl in der VIVIANE-Studie mit 2 : 6 für

CIN 3+ allerdings nicht statistisch signifikant), die Wahrscheinlichkeit von Kolposkopien um knapp 20 %, aber die Wahrscheinlichkeit einer Behandlung am Gebärmutterhals um 62 % (5. – 7. Jahr). Wie bereits oben dargelegt, liegt der Rückgang bei CIN 3 und Behandlungen schon nahe an den Maximalwerten, die beim bivalenten Impfstoff theoretisch erwartbar sind.

Da die VIVIANE-Studie nach Ende des 7. Jahres endete, lassen sich keine Aussagen treffen, wie es in den folgenden Jahren weiter ging. Fast alle Effekte, die den FSWs wirklich persönlich etwas nutzen (und nicht nur die Sexpartner schützen), traten erst ab dem 5. Jahr in vollem Umfang auf. Dies lässt erwarten, dass die absoluten Schutzeffekte der Impfung (d.h. verminderte Krankheitslast) höher ausgefallen wären, wenn die Studie länger fortgeführt worden wäre, auch wenn die jährliche Ereigniswahrscheinlichkeit (auch in der Kontrollgruppe) wegen des weiter steigenden Alters (über einen Durchschnitt von 44,2 Jahren hinaus) naturgemäß weiter abgenommen hätte.

Zum Schutzeffekt der Impfung vor Gebärmutterhalskrebs selbst trifft die VIVIANE-Studie keine Aussage, dafür waren die Beobachtungszeiten zu kurz. In den ersten vier Jahren nach der Impfung traten in der Impfgruppe 4 und in der Kontrollgruppe 1 *Carcinoma in situ* auf. Wegen der langen Latenzzeiten zwischen HPV-Infektion und *Carcinoma in situ* müssen diese Erkrankungen aber auf HPV-Infektionen zurückgehen, die schon vor der Impfung erfolgt waren und durch die Impfung auch nicht mehr zu verhindern gewesen wären. Dasselbe gilt für CIN 3 (44 Fälle in der Impfgruppe und 44 in der Kontrollgruppe) in den ersten vier Jahren nach der Impfung.

Im 5. bis 7. Jahr trat dann kein *Carcinoma in situ* mehr auf. CIN 3 fanden sich bei 2 Frauen der Impfgruppe und 6 Frauen der Kontrollgruppe, wobei das hohe Durchschnittsalter der Frauen in dieser Studienphase (42 – 44 Jahre) mit dafür verantwortlich ist, dass selbst in der Kontrollgruppe so wenig CIN-3-Ereignisse zu verzeichnen waren und statistische Signifikanz für den Rückgang um 67 % in der Impfgruppe verfehlt wurde. Die Daten deuten also an, dass auch FSWs ab dem 5. Jahr mit einem Rückgang hochgradiger Dysplasien um 2/3 zu rechnen haben (und viel mehr lässt sich vom bivalenten Impfstoff ohnehin nicht erwarten), statistisch gesichert ist dieser Effekt aber nicht.

Aufschlussreicher ist die Wahrscheinlichkeit, sich einer lokalen Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen. Diese ist, sofern nicht zunächst konservative Therapieversuche z.B. mit Cremes ausprobiert werden, in der Regel ein invasiver Eingriff (wie Konisation) und damit zunächst einmal unangenehm. Hinzu treten ggf. ein

Krankenhausaufenthalt, längere Sexkarenz / Arbeitsausfall / Verdienstausschlag / evtl. erhebliche Kosten, sofern man nicht krankenversichert ist oder Eigenbeteiligungen zu bezahlen hat / und auch Nebenwirkungen oder Folgeerscheinungen z.B. in Form verminderter Fruchtbarkeit oder späterer Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburten und erhöhter perinataler Müttersterblichkeit.

Auch wenn die Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs in einer 7-Jahres-Perspektive ein abstraktes Ziel ist, weil die Entwicklung eines solchen Krebses meist zwei Jahrzehnte oder gar mehr benötigt,

... und die Verhinderung von CIN, vor allem CIN 1, ein eher theoretisches Ziel ist, weil CIN 1 wenig Krankheitswert haben,

... ist die Vermeidung von (meist invasiven) Behandlungen am Gebärmutterhals ein greifbares und praktisch definierbares Ziel, das der geimpften Frau einen tatsächlichen, realen und praktischen Nutzen in Hinblick auf Lebensqualität und viele andere Aspekte bietet.

Und während die VIVIANE-Studie zum Schutz vor Gebärmutterhalskrebs (mangels Beobachtungsdauer) keine Aussagen treffen kann, und die Aussagen zum Schutz vor hochgradigen Dysplasien ab Jahr 5 nach der Impfung aus statistischen Gründen (auch wegen des hohen Alters der VIVIANE-Kohorte) sehr begrenzt sind, erlaubt die VIVIANE-Studie sehr konkrete Aussagen zum Schutzeffekt der Impfung vor (meist invasiven) lokalen Behandlungen am Gebärmutterhals. Dies ist der einzige für eine FSW auch greifbare und als nützlich zu qualifizierende Auswertungsparameter der VIVIANE-Studie, mit dem man „praktisch was anfangen kann“.

In den ersten vier Jahren nach der ersten Impfdosis ging die Wahrscheinlichkeit, sich einer Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen, in der Impfgruppe – im Vergleich zur Kontrollgruppe – nur um 7,2 % zurück (nicht signifikant), in den Jahren 5 bis 7 dagegen um 62 % (signifikant). Die Daten lassen vermuten, dass irgendwann im 4. Jahr nach der Impfung der Zeitpunkt erreicht wird, ab dem sich Geimpfte seltener Behandlungen am Gebärmutterhals unterziehen müssen. Dieser Zeitablauf steht in völligem Einklang mit der Erfahrung, dass es durchschnittlich 3,75 Jahre dauert, bis sich aus einer Neuinfektion eine CIN 2+ [100] entwickelt, bzw. 3 – 6 Jahre (d.h. durchschnittlich ~ 4 bis 5 Jahre) für eine CIN 3 [691]. Wie bereits erwähnt, ist angesichts des eingeschränkten Wirkungsspektrums des bivalenten Impfstoffs auch nicht viel mehr als 62 % Schutzeffekt selbst im Optimalfall zu erwarten.

**Wie groß ist dann aber die absolute Wahrscheinlichkeit für eine FSW, sich dank der Impfung keiner Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen?**

WHEELER et al. kalkulierten in ihrer Tabelle 4 für den Zeitraum 0 bis 84 Monate nach der ersten Impfung, dass dank bivalenter Impfung 143 lokale Behandlungen am Gebärmutterhals pro 100.000 Frauen-Jahre verhindert werden (Tab. 4 von WHEELER et al., letzte Spalte). Bei einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren ergibt dies 143 Behandlungen pro  $(100.000 : 7)$  Frauen =  $143 / 14.286$  Frauen = ca. 1 Behandlung pro 100 Frauen in den ersten 7 Jahren nach der Impfung.

100 Frauen im Durchschnittsalter von 37 Jahren müssten sich also impfen lassen, um *eine* lokale Behandlung am Gebärmutterhals innerhalb der ersten 7 Jahre nach der Impfung zu vermeiden. Da die Impfung in den ersten vier Jahren nur in sehr geringem Umfang Behandlungen am Gebärmutterhals verhindern kann, geht dieser Effekt weitgehend auf vermiedene Behandlungen zwischen den Jahren 5 und 7 zurück. Dies impliziert, dass über das Jahr 7 hinaus weitere Behandlungen vermieden werden, die nur in der Studie nicht mehr erfasst wurden, weil die Studie am Ende des 7. Jahres geschlossen wurde. Auch bedingt das hohe Alter der Studienpopulation eine geringe Anzahl von Behandlungen selbst in der ungeimpften Kontrollgruppe, weil die Studienpopulation mit einem Durchschnittsalter von 44,2 Jahren bei Studienende dem Alter „entwachsen“ ist, in dem Eingriffe am Gebärmutterhals häufig erforderlich werden.

Damit wird deutlich, dass – auf längere Sicht als die ersten 7 Jahre nach der Impfung gesehen – wesentlich weniger als 100 Frauen geimpft werden müssen, um eine Behandlung am Gebärmutterhals zu vermeiden, denn das Risiko für Behandlungen am Gebärmutterhals endet ja nicht mit dem 7. Jahr nach der Impfung bzw. Nicht-Impfung (Kontrollgruppe), es geht lediglich allein schon aufgrund des fortschreitenden Alters weiter zurück (in der Allgemeinbevölkerung vermutlich schneller und stärker als bei ungeimpften FSWs, die weiter stark risikoexponiert sind).

Jetzt ist aber weiter zu berücksichtigen, dass die Frauen der VIVIANE-Studie durchschnittlich viel älter waren (37 Jahre bei Erstimpfung), als es eine altersgemischte Kohorte von FSWs wäre, die vielleicht ein Durchschnittsalter von 25 oder 28 Jahren hätte. Allein dieser Altersunterschied bedingt, dass in der FSW-Kohorte spätestens ab dem Jahr 5 nach der Impfung viel mehr Behandlungen am Gebärmutterhals vermieden würden, als es bei den älteren Frauen

der VIVIANE-Studie der Fall war. Demnach wären viel weniger als 100 FSWs zu impfen, um eine Behandlung in den ersten 7 Jahren nach der Impfung zu vermeiden, und noch weniger, wenn man über den Zeitraum von 7 Jahren nach der Impfung hinaus blickt. Wenn die FSW-Kohorte durchschnittlich jünger ist als die VIVIANE-Kohorte, steht sie ja auch noch viel länger und stärker allein aufgrund ihres kalendarischen Alters „unter höherem Risiko“ als die VIVIANE-Kohorte, einmal ganz abgesehen von der sehr hohen Risikoexposition speziell von FSWs.

Ein weiterer Aspekt tritt hinzu. Wie die weiter oben dargestellte Metaanalyse zeigte, haben FSWs ein etwa vier- bis fünffaches Risiko für mittel-/höhergradige Dysplasien als etwa gleich alte Frauen der Allgemeinbevölkerung, die nicht der Sexarbeit nachgehen. Das legt es nahe, dass FSWs bzw. Frauen, die früher mal der Sexarbeit nachgegangen sind, auch ein vierfaches Risiko haben als Frauen der Allgemeinbevölkerung, sich einer Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen.

Daraus ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

(1) Die VIVIANE-Studie hat gezeigt, dass **100 Frauen, die zum Impfzeitpunkt durchschnittlich 37 Jahre alt sind**, geimpft werden müssen, um in den ersten sieben Jahren nach der Impfung (vor allem aber in den drei Jahren zwischen dem 5. und 7. Jahr) eine Behandlung am Gebärmutterhals zu verhindern.

(2) Wenn FSWs aber ein 4,5-faches Risiko für solche Eingriffe haben, bedeutet dies, dass nur **22 (statt 100) SDLs, die zum Impfzeitpunkt durchschnittlich 37 Jahre alt sind**, geimpft werden müssten, um in den ersten sieben Jahren nach der Impfung (vor allem zwischen dem 5. und 7. Jahr) eine Behandlung am Gebärmutterhals zu verhindern.

(3) An dieser Stelle ist allerdings eine kleine Korrektur erforderlich. In der VIVIANE-Kohorte wiesen 4 % der geimpften Frauen ebenso wie 4 % der Kontrollfrauen bei Studieneintritt, also zum Impfzeitpunkt, cervical HPV 16 und/oder 18 auf. Bei SDLs ist dagegen mit einer Quote von 15 % HPV 16 und/oder 18 zum Impfzeitpunkt zu rechnen (sowohl nach der Metaanalyse von SOHOO et al. wie nach den Daten von MARRA et al. aus der Amsterdamer Studie), es sei denn, man testet SDLs vor der Impfung cervical auf HPV-Befall und empfiehlt jenen eine Verschiebung der Impfung, wenn sie aktuell HPV 16 (und/oder ggf. auch HPV 18) am Gebärmutterhals aufweisen. Da aber in der VIVIANE-Studie die cervical HPV-16-/18-positiven Frauen nicht ausgeschlossen wurden, soll dies in diesem Rechenmodell ebenfalls nicht erfolgen, zumal keinesfalls gewiss ist, dass sich eine cervikale HPV-Prä-Testung vor der

Impfung von bei SDLs etabliert. Daher soll in diesem Rechenmodell angenommen werden, dass 15 % der geimpften SDLs (anstatt 4 % in der VIVIVANE-Studie) zum Impfzeitpunkt cervical mit HPV 16 und/oder 18 infiziert sind, und weiterhin soll angenommen werden, dass die Impfung diesen Frauen in Bezug auf cervikale HPV-16-/18-bezogene Endpunkte überhaupt nichts nutzt (auch wenn manche RCTs geringe protektive Effekte auch bei HPV-16/18-DNA-positiven Frauen zeigen konnten). Im Vergleich zu VIVIVANE sind das dann weitere 11 % (15 – 4 %), denen die Impfung nichts nutzt. Diese müssen in der obigen Kalkulation herausgerechnet werden. Das heißt, dass sich die obige Kalkulation, wonach höchstens 22 SDLs geimpft werden müssen, um ein Ereignis des Endpunkts „Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals“ zu vermeiden, nur für 89 % der fiktiven altersgemischten SDL-Kohorte zutrifft; für 11 % ist ein Null-Effekt (jedenfalls cervical) zu unterstellen. Diese 11 % müssen nun auf 89 % (als 100 % der Kohorte, aus der sich die 22 SDLs errechnen), draufgerechnet werden, d.h.  $11/89 = 12,4\%$ . Zu den 22 SDLs müssen also 12,4 % addiert werden (d.h. 2,7), was in der Summe dann 25 SDLs ergibt. Unter Annahme der Rahmenbedingungen von (1) und (2) müssen daher höchstens 25 SDLs geimpft werden, um in den Jahren 5 bis 7 nach der Impfung einen Fall von Behandlungsbedürftigkeit am Gebärmutterhals zu vermeiden.

(4) Da das Risiko für FSWs oder Ex-FSWs, sich einem solchen Eingriff unterziehen zu müssen, aber – auch angesichts der hohen Risikoexposition der FSWs gegenüber HPV, aber auch risikosteigernder Faktoren wie Rauchen und Antibabypille – nicht abrupt mit dem 7. Jahr nach der Impfung endet (unabhängig davon, ob die Sexarbeit inzwischen aufgegeben wurde oder nicht), bedeutet dies weiterhin, dass **wesentlich weniger als 25 FSWs, die zum Impfzeitpunkt durchschnittlich 37 Jahre alt sind**, geimpft werden müssten, um nicht nur in den ersten 7 Jahren nach der Impfung, sondern auch darüber hinaus (lebenslang), eine Behandlung am Gebärmutterhals zu verhindern.

Wie die Abbildung 2 bei WHEELER et al. am Beispiel der CIN 1+ zeigt, nimmt der absolute Nutzen (definiert als über den Zeitraum seit der Impfung kumulierte Krankheitslast, hier CIN 1+) kontinuierlich weiter zu. Ab ca. 24 Monaten nach der Impfung werden CIN1+ in der Kontrollgruppe (kumuliert gezählt seit der 1. Impfdosis) häufiger als in der Impfgruppe, und die Differenz der kumulierten Inzidenz in Impf- und Kontrollgruppe steigt über den weiteren Beobachtungszeitraum kontinuierlich weiter an, ist also nach 84 Monaten deutlich größer als nach 48, aber auch nach 60 oder 72 Monaten. Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass dieser Effekt nach 84 Monaten sistiert und die Differenz nicht weiter zunimmt. Wenn man die Graphik (Abb. 2) von WHEELER nach mathematischen Kriterien analysiert, bleibt die Steigung der



Differenzkurve (kumulierte Inzidenz der Kontrollgruppe minus kumulierte Inzidenz in der Impfgruppe) im Zeitraum 24 – 84 Monate konstant; gegen Ende des Beobachtungszeitraumes ist keine Abschwächung der Steigung der Kurve zu erkennen. Es ist daher aus mathematischer Sicht *gewiss*, dass die kumulierte vermiedene „Krankheitslast“ jenseits der 84 Monate weiter ansteigen würde, wenn man die Beobachtung zeitlich fortführen würde – und dies, obwohl die Frauen inzwischen sieben Jahre älter sind als zum Zeitpunkt der Impfung und das Durchschnittsalter von 37 auf 44 Jahre angestiegen ist. Dies kommt auch zum Ausdruck bei WHEELER et al.: *„Few new cases in the vaccine group were identified between the 4-year and 7-year analyses, yet cases continued to accrue in the control group, leading to higher vaccine efficacy estimates and narrower CIs.“* Mit anderen Worten: je länger die Beobachtungszeiten, je größer der Impfnutzen (gemessen an relativer Risikoreduktion sowie kumulierter vermiedener Krankheitslast) in der Impfgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

(5) Die bisherigen Kalkulationen (1) bis (3) gingen von der Altersstruktur der VIVIANE-Kohorte aus mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Impfung – ein Alter, in dem die Häufigkeit von höhergradigen CIN und Behandlungen am Gebärmutterhals in der Allgemeinbevölkerung bereits stark im Rückgang begriffen ist, wie auch die Daten der Kontrollgruppe der VIVIANE-Studie belegen.

Eine altersgemischte FSW-Kohorte wäre aber im Durchschnitt wesentlich jünger; sie wäre allein schon wegen ihres niedrigeren kalendarischen Alters einer höheren Wahrscheinlichkeit von Behandlungen am Gebärmutterhals ausgesetzt, als eine Kohorte in der Altersverteilung der VIVIANE-Studie. Wenn also *„wesentlich weniger als 25 FSWs, die zum Impfzeitpunkt durchschnittlich 37 Jahre alt sind“*, geimpft werden müssen, um eine Behandlung zu verhindern, so ist diese Zahl von „wesentlich weniger als 25 FSWs“ nochmals deutlich zu reduzieren, um auf die Altersstruktur einer altersgemischten Kohorte von FSWs abzustellen.

Genauer lässt es sich zwar nicht eingrenzen, aber die Kalkulationen verdeutlichen, dass **erheblich weniger als 25 FSWs** (altersgemischt) geimpft werden müssen, um (lebenslang gesehen) eine Behandlung am Gebärmutterhals zu vermeiden. Ob es nun 15 FSWs sind, 10 oder gar noch weniger, um (lebenslang) einen Behandlungsfall am Gebärmutterhals zu vermeiden, lässt sich nicht präziser eingrenzen. Wie viele es genau sind, dürfte auch von Details der Altersstruktur abhängen und ist daher ohnehin nicht präzise modellierbar. Und es setzt natürlich voraus, dass die FSWs zur Krebsvorsorge gehen, dann nur dort kann die Notwendigkeit oder Nicht-Notwendigkeit einer Behandlung am Gebärmutterhals festgestellt werden.

Dabei ist nochmals hervorzuheben, dass aufgrund der unter (3) vorgenommenen Korrektur die Modellierung bereits unterstellt, dass 15 % der geimpften SDLs (und nicht 4 % wie in der VIVIANE-Kohorte) zum Zeitpunkt der Impfung cervical mit HPV 16 und/oder 18 infiziert sind.

Mit der „Vermeidung von *(meist invasiven, in jedem Fall unangenehmen)* Behandlungen am Gebärmutterhals“ ist damit erstmals ein Parameter greifbar, der den Nutzen der HPV-Impfung für FSW fühlbar, praktisch erlebbar und in grober Weise kalkulierbar macht – anders als abstrakte Messparameter wie „mehr als 6 Monate persistierende Infektion“ oder „CIN 1+“, die nicht unmittelbar im realen Leben erfahrbar sind und auch keine als erlebbar fassbaren Auswirkungen haben.

Natürlich ist auch die „Vermeidung von Behandlungen am Gebärmutterhals“ nur ein Surrogatparameter für die Bewertung eines Impfstoffes, der letztendlich darauf abzielt, Krebserkrankungen zu verhindern. Die Vermeidung von unangenehmen und in der Regel mehr oder weniger invasiven Behandlungen auf dem Weg zu diesem „Endziel“ ist aber ein wichtiger Zwischenschritt, und wegen des Charakters dieser für FSWs ja höchst unerwünschten Behandlungen **kann die Vermeidung solcher Behandlungen auch als ein eigenständiges Ziel der Impfung betrachtet werden.**

Abschließend ist nochmals darauf hinzuweisen, dass diese Kalkulationen lediglich auf dem Zweifach-Impfstoff Cervarix beruhen, und auch nur dessen Auswirkungen auf HPV-Infektionen am Gebärmutterhals und nicht an anderen Schleimhaut-Loci. Der Neunfach-Impfstoff lässt zumindest theoretisch einen noch höheren Nutzen erwarten (d.h. dass noch weniger FSWs geimpft werden müssten, um eine Behandlung am Gebärmutterhals zu vermeiden, als im Falle von Cervarix), und FSWs dürften darüber hinaus von den Schutzeffekten der Impfungen gegen HPV-bedingte Erkrankungen im Vulva- und Scheidenbereich profitieren, außerdem im Analbereich (selbst wenn kein AV praktiziert wird) und letztendlich bei ungeschütztem Oralverkehr auch im Rachenbereich (Mandeln, Zungengrund, aber auch Mundhöhle). Dass auch Gardasil gegen orale HPV-16-/18-Infektionen wirkt, konnte seit Jahr 2017 im Rahmen mehrerer Auswertung der NHANES-Studie gezeigt werden, ebenso in der ACTG A-5298 Studie mit HIV-infizierten Erwachsenen und in einer Studie mit HIV-infizierten Jugendlichen und jungen Erwachsenen („KAHN-Studie“) (→ Kapitel B.III).

**Die Ergebnisse der Endauswertung der VIVIANE-Studie zeigen auch, dass Beobachtungszeiträume von vier Jahren zu kurz sind, um den Nutzen der HPV-Impfung erwachsener Frauen in vollem Umfang zu erfassen (vgl. z.B. Ref. 628 für die Gardasil-**

**Impfung 24 bis 45 Jahre alter Frauen; siehe unten), denn erst nach vier Jahren zeigen sich klinisch relevante Schutzeffekte bei Impfung erwachsener, sexuell erfahrener und schon in erheblichem Umfang HPV-(vor-)belasteter Frauen. Zuvor sind klinisch relevante Effekte der Impfung (wie Vermeidung von CIN 2+ oder Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals) schon deshalb nicht zu erwarten, weil es durchschnittlich fast vier Jahre dauert, bis sich aus einer Neuinfektion eine CIN 2+ entwickelt. In den ersten vier Jahren nach der Impfung auftretende höhergradige Pathologien und sich daraus ergebende Konsequenzen sind daher überwiegend Folgen von Infektionen, die zum Impfzeitpunkt (ggf. auch latent oder falsch-negativ getestet) schon vorhanden waren.**

So zeigte beispielsweise eine Gardasil-basierte Multicenter-Studie mit erwachsenen Frauen (auch mit deutscher Beteiligung), die nach vier Jahren beendet wurde, eine hohe Impfeffizienz bei zum Impfzeitpunkt „HPV-unbelasteten“ Frauen (Per-Protokoll-Population: in Bezug auf die Vakzinentypen DNA-negativ und seronegativ) [628]. Der kombinierte Endpunkt „persistierende Infektion, CIN oder Läsion der externen Genitalia“ war in der Impfgruppe um 88,7 % reduziert (24-34 Jahre: - 91,3 %; 35-45 Jahre: - 83,8 %), bezogen auf alle vier impfpräventiblen HPV-Typen. Auf HPV 16/18 bezogen betrug die Impfeffizienz 84,7 % für alle bzw. 86,0 % (24-34 Jahre) und 81,8 % (35-45 Jahre).

In Hinblick auf den Endpunkt „persistierende Infektion“ lag die Impfeffizienz in der Per-Protokoll-Population bei 89,6 % (HPV 16/18: 86,2 %), in Bezug auf alle CIN bei 94,1 % bzw. 92,4 % (für HPV 16/18), in Bezug auf „CIN 2/3 oder höher“ bei 83,3 %\* bzw. 83,4 %\* (HPV 16/18), in Bezug auf Condylome bei 100 % (jeweils Punktschätzer; \* = nicht sign.).

Die Intention-to-treat-Population (ITTP) umfasste alle Frauen der Impf- und Kontrollgruppe, unabhängig vom cervikalen HPV-DNA- und Serostatus, und repräsentiert daher die Allgemeinbevölkerung der betreffenden Altersgruppe, wenn diese unabhängig von ihrem genitalen HPV-Status und Serostatus geimpft würde.

In der ITTP fand sich in Bezug auf den kombinierten Endpunkt „persistierende Infektion, CIN oder Läsion der externen Genitalia“ noch eine Impfeffizienz von 47,2 % (24-34 Jahre: 44,1 %; 35-45 Jahre: 51,2 %; Unterschied nicht sign.) in Bezug auf alle vier impfpräventiblen Typen und von 41,6 % (39,4 % bzw. 43,9 %) in Bezug auf HPV 16/18.

Beim Endpunkt „persistierende Infektion“ lag die Impfeffizienz bei 49 % (HPV 16/18: 42,8 %), beim Endpunkt „alle CIN“ bei 47,5 % (HPV 16/18: 41,9 %), beim Endpunkt CIN 2/3 aber nur bei 22,4 %\* (ebenfalls 22,4 %\* für HPV 16/18), beim Endpunkt Condylome bei 41,8 %\*. Die

Impfeffizienz in Bezug auf CIN 1 wurde nicht direkt angegeben, lässt sich aber aus der Tabelle 2 der Publikation auf ca. 71 % (HPV 16/18: 67 %) kalkulieren (\* = nicht signif.)

Diese Daten – die sich auf die Untersuchung vier Jahre nach der Gardasil-Impfung beziehen – stehen durchaus im Einklang mit der VIVIANE-Studie (Cervarix), in der das Risiko für CIN-1-Läsionen in der Impfgruppe ab etwa 2 bis 2 ½ Jahren nach der Impfung begann abzusinken, während sich Effekte in Bezug auf CIN 2/3 erst ab dem 5. Jahr zeigten und daher bei Abbruch der VIVIANE-Studie schon nach vier Jahren – wie im Falle der hier diskutierten Gardasil-Studie [628] – überhaupt nicht zu erkennen gewesen wären. Die Intention-to-treat-Population (ITTP) der Gardasil-Studie schneidet in Bezug auf CIN 2/3 nach vier Jahren sogar etwas besser ab als die VIVIANE-Studie nach vier Jahren, was allerdings auch damit zusammenhängen könnte, dass die Frauen der VIVIANE-Studie schon (im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung) überdurchschnittlich HPV-vorbelastet waren und auch im Durchschnitt etwas älter (Durchschnittsalter 37 Jahre in VIVIANE, 34,3 Jahre in der Gardasil-Multicenter-Studie, jeweils zum Zeitpunkt der ersten Impfung). Außerdem verfehlt der Schutzeffekt gegenüber CIN 2/3 auch in der Gardasil-Studie statistische Signifikanz.

Die Daten der Endauswertung VIVIANE-Studie nach 7 Jahren lassen vermuten, dass auch unter Gardasil-Impfung eine höhere Impfeffizienz gegenüber CIN 2/3 in der ITTP hätte beobachtet werden können, wenn die Gardasil-Multicenter-Studie über die 4-Jahres-Grenze hinaus fortgesetzt worden wäre. Die Gardasil-Studie bricht also genau zu dem Zeitpunkt ab, ab dem es für die ITTP hätte „interessant“ werden können.

Doch trotz der vergleichsweise bescheidenen Ergebnisse der ITTP für höhergradige CIN bei Studienende nach 4 Jahren folgern die Autoren *„sexually active women over the age of 26 years also have the potential to benefit from vaccination and should be allowed the opportunity to choose to be vaccinated on an individual basis“* [628].

Analog zur Behandlungsbedürftigkeit am Gebärmutterhals lässt sich aus den VIVIANE-Daten modellieren, dass weniger als 34-35 FSWs geimpft werden müssten, um einen Fall von CIN3/CIN3+ in den zehn Jahren zwischen Jahren 5 bis 14 nach der Impfung zu verhindern. Diese Kalkulation ist allerdings weniger robust, da sie auf einem insignifikanten Ergebnis beruht: während die Reduktion der Behandlungsbedürftigkeit am Gebärmutterhals in den Jahren 5 bis 7 mit 10 : 26 Fällen statistisch signifikant war und in den Jahren 0 bis 7 mit 88 : 110 Fällen (als Grundlage für die o.g. Kalkulation) nur knapp Signifikanz verfehlt (vgl. Tabelle 4 bei WHEELER et al.), ist die Reduktion der CIN 3 bzw. CIN 3+ (durch alle HPV-Typen) in den Jahren 5 bis 7 mit

2 : 6 Fällen nicht signifikant. Wie aber oben dargelegt, ergibt sich aus dem Gesamtkontext der anderen Endpunkte, dass die Reduktion von CIN 3 bzw. CIN 3+ kein Zufallsergebnis sein kann, sondern dass die Studie für diesen Endpunkt underpowered war.

Den 4 offenbar infolge der Impfung vermiedenen CIN 3/3+ liegen ca. 5900 Frauenjahre in der Impf- und Kontrollgruppe zugrunde (Tab. 4 bei WHEELER et al., Differenz zwischen den Frauenjahren der Monate 0 – 84 und den Frauenjahren der Monate 0 – 48). Dies sind weniger als bei ca. 2650 Frauen x 3 Jahren zu erwarten wären, weil nicht alle 2650 Frauen den kompletten Untersuchungszeitraum absolvierten. Daraus errechnen sich 68 verhinderte Fälle in 100.000 Frauenjahren (4 Fälle x 16,95). Analog der Kalkulation für den Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals wird wieder ein 4,5-faches Risiko für FSWs im Vergleich zu Frauen der Allgemeinbevölkerung unterstellt. Daraus ergeben sich 306 verhinderte Fälle in 100.000 Frauenjahren, bezogen auf die Jahre 5 bis 7 nach der Impfung. Demnach müssten 102 FSWs geimpft werden, um in den Jahren 5 bis 7 nach der Impfung einen Fall von CIN 3/CIN 3+ zu vermeiden. Wie weiter oben unter (3) beschrieben, ist hier aber noch eine Korrektur notwendig, da in der Totalkohorte der VIVIANE-Studie (auf die sich die Daten hier beziehen) nur 4 % der Frauen zum Impfzeitpunkt HPV 16 und/oder 18 am Gebärmutterhals aufwiesen, bei FSWs in Europa aber von einer Quote von 15 % auszugehen ist (vgl. SOHOO et al. sowie die oben eingehend diskutierte Amsterdam-Studie von MARRA et al.). Demnach wären also 115 FSWs zu impfen, um einen Fall von CIN 3/3+ in den Jahren 5 bis 7 nach der Impfung zu vermeiden. Geht man nun davon aus, dass das Risiko für neu auftretende CIN 3/3+ in einer ungeimpften Kohorte von FSWs auch über das 7. Jahr hinaus konstant bleibt (auf dem Niveau der Jahre 5 bis 7), u.a. wegen der hohen Risikoexposition und dem durchschnittlich jüngeren Alter einer altersgemischten FSW-Kohorte im Vergleich zur VIVIANE-Kohorte, wären 34 bis 35 FSWs (d.h.  $115 : 3,33$ ) zu impfen, um einen Fall von CIN/CIN3+ in den zehn Jahren zwischen Jahr 5 und Jahr 14 nach der Impfung zu verhindern.

Da aber

- das Risiko für CIN 3/3+ nicht abrupt nach 14 Jahren endet, und
- eine altersgemischte Kohorte von frisch geimpften FSWs wahrscheinlich erheblich jünger wäre als die VIVIANE-Kohorte mit ihrem durchschnittlichen Impfalter von 37 Jahren (vor allem, wenn man sich bei der Impfung von FSWs tendenziell auf jüngere FSWs und Berufseinsteigerinnen fokussiert), mit entsprechend höherem altersmäßigem CIN-3-Risiko,

ist davon auszugehen, dass letztendlich viel weniger als 34-35 FSWs geimpft werden müssten, um ab Jahr 5 (lebenslang gesehen) einen Fall von CIN 3/CIN3+ am Gebärmutterhals (unabhängig vom HPV-Typ) zu verhindern. Auch diese Kalkulation gilt wiederum für Cervarix; bei Gardasil 9 könnten eventuell noch etwas bessere Effekte erwartet werden.

## Primer- und Boostereffekt von natürlichen HPV-Infektionen

In **Peru** untersuchte man die Immunantwort von 184 vollständig mit dem quadrivalenten Impfstoff geimpften Sexarbeiterinnen [144]. Dies ist gleichzeitig die einzige Studie, in der überhaupt effizienzbezogene Daten zur Impfung von Sexarbeiterinnen berichtet wurden. Die Rahmenbedingungen der Rekrutierung der 18 bis 26 Jahre alten Sexarbeiterinnen wurden an anderer Stelle erläutert [257]. Vor der Impfung erwiesen sich 58 % der Frauen als HPV-6-seropositiv, 22,5 % HPV-11-seropositiv, 41,5 % HPV-16-seropositiv und 13 % HPV-18-seropositiv. Insgesamt 79 % der Sexarbeiterinnen waren in Bezug auf mindestens einen der vier impfpräventiblen HPV-Typen seropositiv, und 2 % in Bezug auf alle vier Typen. Unabhängig vom Serostatus vor der Impfung entwickelten 99 % der geimpften Frauen Antikörper gegen alle vier HPV-Typen. **Frauen, die schon vor der Impfung Antikörper gegen einen bestimmten impfpräventiblen HPV-Typ hatten, wiesen nach Abschluss des Impfzyklus durchschnittlich höhere Titer auf als initial seronegative Frauen;** dieser Effekt war am ausgeprägtesten bei HPV-6 (2,3-fach), HPV-11 (2,7-fach) und HPV-18 (2,4-fach), in geringerem Umfang (immer noch signifikant mit  $p = 0.04$ ) bei HPV-16 (1,3-fach) [144, 447]. **Vorausgehende natürliche HPV-Infektionen verstärken somit die Impfantwort für den betreffenden HPV-Typ.** Auch diese Studie weist aber darauf hin, dass eine Impfung möglichst früh in der beruflichen Karriere einer Sexarbeiterin erforderlich ist, um den maximalen Nutzen der Impfung auszureizen [144, 447]. **Die weit überdurchschnittliche Präexposition etablierter Sexarbeiterinnen gegenüber HPV lässt dabei aber eine im Durchschnitt stärkere Immunantwort bei ihnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erwarten (Primer-Effekt), und damit auch einen möglicherweise höheren protektiven Effekt gegenüber zukünftigen Expositionen, insbesondere auch bei unvollständigem Impfzyklus oder Low-Respondern.**

**Natürliche HPV-16-Expositionen boostern eine HPV-16-spezifische T-Zell-vermittelte Immunantwort [146]. Dies lässt erwarten, dass wiederholte Expositionen gegenüber den impfpräventiblen HPV-Typen auch bei geimpften Personen die durch die Impfung veranlasste Impfantwort weiter verstärken [146]. In dieser Hinsicht könnten Hochrisiko-Personen wie Sexarbeiterinnen sogar noch in einem relativ größeren Umfang von der Impfung profitieren als die Allgemeinbevölkerung, weil sowohl durch Präexpositionen (vor der Impfung) als auch durch Booster-Effekte durch Expositionen nach erfolgter Impfung mit einer (im Durchschnitt) noch stärkeren Immunantwort als in der weniger HPV-exponierten Allgemeinbevölkerung gerechnet werden kann.**

## Fazit:

Wenn man das hohe Expositionsrisiko der Sexarbeiterinnen berücksichtigt sowie das relativ hohe Durchschnittsalter von ca. 30 Jahren in der oben zitierten spanischen Studienpopulation aus [4] sowie das noch viel höhere Impfalter in der VIVIANE-Studie (37,0 Jahre), so dürfte die HPV-Immunisierung aktiver etablierter Sexarbeiterinnen jedenfalls nicht völlig nutzlos sein, auch wenn das ideale Zeitfenster für eine Impfung verpasst wurde und die Regel gilt, je jünger die Sexarbeiterin und je frischer die Sexarbeit aufgenommen wurde, umso höher die Chancen auf einen hohen präventiven Effekt in Bezug auf genitale HR-HPV-Infektionen. Letztendlich wird der genitale/cervikale Nutzen aber vor allem vom aktuellen HPV-Status zum Zeitpunkt der Impfung bestimmt, der vor allem von der sexuellen Aktivität in den letzten ein bis zwei Jahren vor der Impfung abhängt und nur mittelbar (via erworbene Immunkompetenz) vom kalendarischen Alter bzw. der Dauer der Sexarbeit.

Nach dem **gegenwärtigen Kenntnisstand** ist zu vermuten, dass auch „etablierte“ bzw. „ältere“ Sexarbeiterinnen nicht unbedingt in jedem Einzelfall, aber statistisch gesehen in der Mehrzahl der Fälle in moderatem Umfang noch in Hinblick auf genitale HR-HPV-Infektionen, Cervix-Dysplasien und daraus sich ergebende Folgen (wie invasiven Behandlungen am Gebärmutterhals) von einer HPV-Immunisierung profitieren dürften. Für die FSW unmittelbar „erlebbare“ Effekte (wie der Rückgang der Wahrscheinlichkeit, sich einer Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen), sind aber erst einige Jahre nach der Impfung zu erwarten, vor allem ab dem 4. bis 5. Jahr nach der Impfung. Die Verringerung des Risikos neuer HPV-Infektionen als solche ist ja nicht „erlebbar“, weil HPV-Infektionen keine Beschwerden machen und für sich alleingegenommen – selbst wenn sie diagnostiziert sind – keinen Krankheitswert haben.

Angesichts der Erkenntnis, dass der protektive Nutzen der HPV-Immunisierung primär vom aktuellen cervikalen HPV-Status (Nachweis von HPV-DNA) und erst mit großem Abstand in zweiter Linie auch von der HPV-Vorgeschichte (Seropositivität vs. vermeintlicher vs. tatsächlicher HPV-Naivität) determiniert wird, ist nicht einmal auszuschließen, dass ältere Sexarbeiterinnen in fast ebenso großem Umfang von der Impfung profitieren könnten wie junge Sexarbeiterinnen, da die HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen – ebenso wie in der Allgemeinbevölkerung – mit zunehmendem Alter trotz fortgesetzter Sexarbeit abnimmt, jedenfalls in der überwiegenden Anzahl der Studien, die dieser Frage nachgingen. Der aktuelle genitale HPV-Status, der sich durch einen vergleichsweise preisgünstigen Test beim Frauenarzt (ggf. aber auch als Selbsttest) feststellen lässt, ist somit ein wesentlich zuverlässigerer Indikator zur Abschätzung des Ausmaßes des Nutzens einer HPV-Immunisierung, als es allgemeine Kriterien wie Alter, Dauer

der Sexarbeit, Anzahl der Kunden usw. sein könnten, wobei aber unabhängig vom genitalen HPV-Befund auch stets der hohe protektive Effekt der Immunisierung gegenüber oropharyngealen HR-HPV-Infektionen [212, 320, 324] (s.u.) bedacht werden sollte, sofern ungeschützter Oralverkehr praktiziert wird.

Durchschnittlich etwa 85 % der Sexarbeiterinnen dürften daher – weltweit und europaweit gesehen – zu einem beliebig gewählten Untersuchungszeitpunkt an der Cervix *aktuell frei von HPV-16 und HPV-18* sein (Punktprävalenz) (vgl. Ref. 389, 647).

Diese Quote dürfte bei jungen Berufseinsteigerinnen ohne große bisherige sexuelle Erfahrung (privat und beruflich) vor bzw. zum Zeitpunkt des Einstiegs in die Sexarbeit sowie bei älteren Sexarbeiterinnen (vor allem ab 30 Jahre) tendenziell eher etwas höher als 85 % ausfallen, und bei aktiven Sexarbeiterinnen zwischen 18 und ca. 30 Jahren in den ersten Jahren der Sexarbeit, ganz besonders in den ersten zwei bis drei Jahren, tendenziell niedriger als 85 %, weil in dieser Zeitphase das Risiko prävalenter genitaler Infektionen besonders hoch ist (aus der Kombination aus jungem Alter, daher hoher Anfälligkeit/geringer Immunkompetenz einerseits, dem hohen Expositionsrisiko nach Aufnahme der Sexarbeit, und der durchschnittlichen Dauer bis zur Clearance prävalenter nicht-persistierender Infektionen).

Eine Studie aus dem Jahr 2011 kam zu dem Ergebnis, dass selbst in der Allgemeinbevölkerung die HPV-Impfung für Frauen bis zu einem Alter von 25 Jahren auf jeden Fall noch *kosteneffektiv* ist (d.h. die Kosten der Impfung geringer sind als die Kosten der durch die Impfung verhinderten Krankheitslast, einschließlich der finanziellen Auswirkungen auf die Lebensqualität), und dass die Kosteneffizienz oberhalb von 30 Jahren dann stark abnimmt. Zwischen 25 und 30 Jahren hängt die Kosteneffizienz stark von den Impfstoffkosten ab [Ref. 534]. Da Sexarbeiterinnen deutlich höheren HPV-Risiken unterliegen, dürfte die Impfung von FSWs auch in dieser Altersgruppe (25 bis 30 Jahre) auf jeden Fall kosteneffektiv sein, und wahrscheinlich auch darüber hinaus (> 30 Jahre). Die zwischenzeitlich erfolgte Preissenkung für Cervarix und das breitere Wirkungsspektrum von Gardasil 9 im Vergleich zu Gardasil 4 bei unterproportionaler\* Preiserhöhung dürften die Kosteneffizienz seit 2011 weiter erhöht haben.

\* Der Preisanstieg war in Deutschland prozentual gesehen niedriger als der erwartete bzw. kalkulierte prozentuale Anstieg an krebspräventiver Wirksamkeit gegen CIN 2+ und Gebärmutterhalskrebs



## **Zusammenfassung**

Der höchste Nutzen der HPV-Impfung in Bezug auf die Vermeidung persistierender genitaler Infektionen und daraus erwachsender Dysplasien, Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals bzw. schließlich daraus resultierender Karzinome dürfte bei jungen Berufseinsteigerinnen ohne langjährige Sexualanamnese, idealerweise noch vor Aufnahme der Sexarbeit, bestehen, weshalb der erste ärztliche Kontakt mit diesen Klientinnen eine mit dieser Effizienz nie mehr wiederkehrende Chance zur Beratung über die Möglichkeit der Immunisierung bietet. Wichtigstes Kriterium für den genitalen/cervikalen Nutzen der Impfung ist die Freiheit von einer cervikalen HPV-16/18-Infektion (besonders HPV 16) zum Impfzeitpunkt, und die Wahrscheinlichkeit einer solchen Infektion korreliert vor allem mit der sexuellen Erfahrung der letzten ein bis zwei Jahre (wobei ungeschützter Geschlechtsverkehr doppelt bis dreifach zu gewichten ist) und nur mittelbar mit dem kalendarischen Alter.

Aber auch der überwiegende Anteil der „älteren“ (=etablierten) Sexarbeiterinnen bzw. solchen mit längerer Berufstätigkeit dürfte noch in gewissem Umfang von einer Impfung profitieren, wenn auch in geringerem Umfang als Jungfrauen. Zwar wird nur ein kleinerer Anteil der „älteren“ Sexarbeiterinnen gegenüber HR-HPV noch „wirklich“ naiv sein, aber die Indizien sprechen dafür, dass eine erhebliche, wenn auch möglicherweise suboptimale Schutzwirkung gegenüber Reinfektionen (evtl. auch Reaktivierung latenter Infektionen) angenommen werden darf, sofern zum Impfzeitpunkt gerade keine cervikale Infektion mit impfpräventiblen HPV-Typen vorliegt und alle drei Impfdosen empfangen wurden (vgl. Cochrane-Review, Ref. 678, und ANLAGE 2).

Allerdings dürfte bei ihnen die „Latenzzeit“ nach der Impfung, bis die günstigen Effekte der Impfung klinisch „erlebbar“ werden (durch weniger höhergradige CIN und geringeren Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals), einige Jahre dauern. Das Risiko höhergradiger Dysplasien und sich daraus ergebenden Konsequenzen ist in den ersten 3 bis 4 Jahren nach der Impfung bei erwachsenen Frauen mit erheblicher HPV-Erfahrung noch nicht vermindert, da diese CIN 2+ zunächst noch auf HPV-Infektionen zurückgehen, die zum Zeitpunkt der Impfung schon prävalent oder latent bestanden. Schließlich dauert es durchschnittlich knapp 4 Jahre, bis sich aus einer Neuinfektion eine CIN 2+ entwickelt [100], und für eine CIN 3 werden 3 bis 6 Jahre angegeben [691]. Durch eine Impfung vermiedene Neuinfektionen (ggf. auch Reaktivierungen) können sich daher erst ab etwa 4 Jahren nach der Impfung durch ein vermindertes Risiko für

**CIN 2+ und einen verringerten Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals bemerkbar machen. Wer eine mit potenziell mit HPV vorbelastete, also sexuell erfahrene Population impft und diese Population nur drei oder vier Jahre beobachtet, darf daher gar nicht erwarten, eine deutliche Minderung an CIN 2+ oder Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals in der Impfgruppe – im Vergleich zur Kontrollgruppe – zu beobachten.**

**Und wegen der Schutzwirkung auch gegenüber nicht prävalenten impfpräventiblen HPV-Typen – verstärkt im Falle von Gardasil 9 – sowie nicht unerheblicher Kreuzprotektion gegenüber nicht direkt durch den Impfstoff angesprochenen onkogenen HPV-Typen wäre die Impfung selbst im ungünstigsten Fall (d.h. bei prävalenter genitaler HR-HPV-Infektion) nicht völlig nutzlos, auch wenn sie den Verlauf der aktuell prävalenten Infektion in vielen Fällen nicht mehr verändern, jedenfalls aber auch nicht verschlechtern kann [76, 442]. Auf eine recht effektive Rezidivprophylaxe bei therapierten CIN-Läsionen bei bereits HPV-Geimpften wurde bereits hingewiesen [52, 349, 442; kontra: 668], ebenso auf die Option der Senkung des Rezidivrisikos, wenn die HPV-Impfung erst im Rahmen der chirurgischen Behandlung einer CIN erfolgt [442].**

**In keinem Fall ersetzt die Immunisierung allerdings die Teilnahme an den gynäkologischen Krebs-Vorsorgeuntersuchungen, da trotz erfolgreicher Immunisierung selbst bei optimalem Impfzeitpunkt (Regelimpfung) ein Restrisiko für HPV-induzierte Dysplasien auf jeden Fall verbleibt. Diese Aussage gilt selbstverständlich auch für die Allgemeinbevölkerung, hat aber noch eine weitaus höhere Wichtigkeit für die extrem risikoexponierten Sexarbeiterinnen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass in anderen Regionen der Welt (z.B. Ostasien) andere karzinogene HPV-Viren dominieren [79, 193, 245, 246], gegen die die zurzeit verfügbaren Impfstoffe nicht direkt (sondern allenfalls indirekt im Sinne einer moderaten Kreuzprotektion) wirksam sind (immerhin richtet sich Gardasil 9 auch gegen den in einigen Gebieten Asiens dominierenden Typ 52).**

Dies ist angesichts der Internationalität der Sexarbeit, aber auch der Kunden, zu bedenken. Die gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen (im Sinne des PAP-Abstriches) sollten dabei gerade bei Sexarbeiterinnen (oder Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese) gelegentlich – in sinnvollen Zeitabständen – mit HPV-Testungen am Abstrichmaterial kombiniert werden, um die Sensitivität der Vorsorgeuntersuchung in dieser extrem exponierten Risikogruppe zu erhöhen, oder ggf. von vornherein durch ein HPV-basiertes Screening-System ersetzt werden – mit der Option einer

Verlängerung der Untersuchungsintervalle bei negativem Befund [vgl. 375]. Die Untersuchungen sollten nach den jeweils aktuellsten Standards erfolgen.

Wie wichtig die Fortsetzung der Vorsorgeuntersuchungen auch nach der erst im Erwachsenenalter erfolgten HPV-Impfung ist, hat die Endauswertung der VIVIANE-Studie (siehe oben) gezeigt, in der ältere, sexuell erfahrene Frauen (ab 26 Jahre) mit unterschiedlicher HPV-Vorgeschichte geimpft worden waren. In den ersten vier Jahren nach der Impfung ging die Häufigkeit von höhergradigen Dysplasien (CIN 3) und Frühkarzinomen (Adenocarcinoma in situ) in der Impfgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe *nicht* zurück, auch die Notwendigkeit von Kolposkopien und Behandlungen am Gebärmutterhals blieb bis ins vierte Jahr nach der Impfung hinein unverändert. Erst ab dem 5. Jahr gingen hochgradige Dysplasien (-67 %; wegen geringer Fallzahl aber nicht signifikant) und Behandlungen am Gebärmutterhals (-62 %, signifikant) zurück [539].

Auch wenn gelegentlich diskutiert wird, ob sich Frauen, die *rechtzeitig* gegen HPV geimpft wurden (insbesondere mit dem breiter basierten Impfstoff Gardasil 9), anderen bzw. reduzierten Modalitäten des Gebärmutterhalsscreenings unterziehen könnten, ist dieses mit großer Vorsicht zu sehen in Bezug auf „verspätet“ geimpfte Frauen, und erst recht für Frauen mit so hoher HPV-Exposition und –Gefährdung wie FSW. Die VIVIANE-Studie zeigte, dass zumindest in den ersten vier Jahren nach der Impfung selbst bei Frauen der Allgemeinbevölkerung ein Zurückfahren des Screenings nicht vertretbar ist.

## Schutzeffekt vor analen HPV-Infektionen bei jungen Frauen

Was den Analbereich betrifft, geht Analkrebs fast ausnahmslos auf krebserregende HPV-Typen zurück (besonders HPV-16, gefolgt von HPV-18) [Ref. 448].

Zwar ist Analverkehr ein klassischer Risikofaktor für anale HPV-Infektionen und Analkrebs, aber keine zwingende Voraussetzung (*Details s. oben Kapitel „Extragenitale HR-HPV-Risiken“*). Aufgrund der engen anatomischen Nähe zwischen weiblichen Genitalschleimhäuten und Analbereich besteht bei Frauen mit genitaler HPV-Infektion auch ein erhöhtes Risiko für anale HPV-Infektionen, *wenn sie keinen Analverkehr betreiben*. Sowohl bei Frauen wie bei heterosexuellen Männern korreliert das Risiko von Analkrebs mit der Anzahl der Sexpartner(innen). Auch oral-anale Übertragungswege werden dabei in Betracht gezogen. Gesichert ist, dass Frauen, die an einer CIN erkrankt waren/sind, ein erhöhtes Risiko für Analkrebs haben [Review: Ref. 448].

Auch wenn bisher offenbar keine Untersuchungen zu erhöhten Risiken für Analkrebs bei Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese bekannt sind, die wegen der langen Latenzzeiten zwischen analer HPV-Infektion und Krebs ohnehin kaum praktikabel sein dürften, muss angesichts

- (a) der hohen genitalen Durchseuchung der Sexarbeiterinnen mit onkogenen HPV-Typen
- (b) der überdurchschnittlichen Häufigkeit von cervikalen Dysplasien bei Sexarbeiterinnen (im Vergleich zu gleich alten Frauen der Allgemeinbevölkerung)

davon ausgegangen werden, dass selbst Sexarbeiterinnen, die keinen Analverkehr betreiben, ein erhöhtes Risiko für einen späteren Analkrebs haben. Die Amsterdamer FSW-Studie [647] bestätigt eine deutlich höhere anale HR-HPV-Prävalenz bei FSW im Vergleich zu Frauen der Allgemeinbevölkerung, insbesondere einen geringeren Rückgang der analen HR-HPV-Prävalenz mit steigendem Alter (< 25 Jahre bis > 55 Jahre). Eine tasmanische Studie untersuchte die anale HPV-Prävalenz bei Frauen mit genitaler HPV-bedingter Pathologie und fand das Wischverhalten nach Toilettenbesuch (sowohl nach Urinieren wie nach Stuhlgang) als wichtigen Risikofaktor, wobei sich die allgemein empfohlene Praxis des Wischens von nach hinten als besonders ungünstig erwies und ein Abtupfen ohne Wischkomponente als protektiv [653].

Sollte Analverkehr hinzu treten, dürfte das Risiko weiter steigen (abhängig von Kondomnutzung, Kondomversagen, Eindringtiefe – Kontakt mit nicht kondomierten Penisabschnitten; HPV-Schmierinfektionen trotz Kondomnutzung, z. B. durch Fingern, Dildos, anal Plugs usw.). Selbst wenn regelmäßig Kondome zum Analverkehr verwendet wurden, ist mit Keimverschleppung von den genitalen auf die analen Schleimhäute zu rechnen, sofern nicht das Kondom unmittelbar vor dem Analverkehr regelmäßig gewechselt wurde. Dies bestätigt auch die Amsterdamer FSW-Studie, in der konsistente Kondomnutzung beim Analverkehr mit einem signifikant erhöhten analen HR-HPV-Risiko einherging, nicht dagegen die inkonsistente Kondomnutzung [647].

Bezogen sich die Studien zum Schutzeffekt der HPV-Impfung vor analen HPV-Infektionen bzw. Krebsvorstufen (anal intraepithelialen Neoplasien) zunächst vorwiegend auf homosexuelle Männer, an denen statistisch sichere Schutzeffekte gezeigt werden konnten, so wurde im Jahr 2011 auch erstmals in einer großen Studie mit Frauen (Costa Rica Vaccine Trial, parallel zu der Untersuchung der Schutzwirkung vor HPV-16-/18-Infektionen im Mund-Rachen-Raum) gezeigt, dass die Impfung (hier: Cervarix) auch vor analen HPV-16-/18-Infektionen schützt [Ref. 449].

Die Frauen waren zum Zeitpunkt der Impfung bereits 18 bis 25 Jahre alt – also in einem Alter, in dem viele Frauen in die Sexarbeit in Deutschland einsteigen, und damit älter, als für die Regelimpfung von Mädchen in Deutschland empfohlen wird. 4210 Frauen (HPV-geimpfte Frauen und Frauen der Kontrollgruppe, die stattdessen gegen Hepatitis A geimpft worden waren) konnten vier Jahre nach der Impfung anal beprobt werden.

Insgesamt, *unabhängig vom HPV-Status zum Zeitpunkt der Impfung betrachtet*, war bei den geimpften Frauen das Risiko für eine HPV-16-/18-Infektion im Analbereich um 62 % reduziert (95%-Konfidenzintervall: 47 bis 73 %). Der Schutzeffekt war damit etwas geringer als im Cervixbereich (76,4 %; Konfidenzintervall: 67 – 83,5 %).

Betrachtet man nur die Frauen, die zum Impfzeitpunkt *an der Cervix* weder HPV-16 noch HPV-18 aufwiesen und auch seronegativ gegenüber HPV-16 oder HPV-18 waren (anal wurde zu Studienbeginn nicht beprobt), so reduzierte die Impfung das Risiko für einen analen HPV-16-/18-Nachweis nach vier Jahren um 83,6 % (Konfidenzintervall: 66,7 – 92,8 %) (zum Vergleich: im Cervixbereich lag der Schutzeffekt in dieser Gruppe bei 87,9 %; Konfidenzintervall: 77,4 – 94,0 %) [449].

Der Schutzeffekt der Impfung in Bezug auf anale HPV-Infektionen ist damit demjenigen vor cervikalen HPV-Infektionen grundsätzlich ähnlich, wobei HPV-16-/18-Naivität an der Cervix und

Seronegativität zum Impfzeitpunkt Voraussetzung für die Ausnutzung des maximalen Schutzeffektes sind und genitale HPV-Erfahrung nicht nur im Cervixbereich, sondern auch im Analbereich das Ausmaß des Schutzeffektes reduziert. **Der anale Schutzeffekt der Impfung bedarf daher keiner separaten Betrachtung, sondern folgt denselben Regeln wie der cervikale Schutzeffekt.**

Dies steht auch nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen der ACTG A5298-Studie, die nur einen schwachen Schutzeffekt der Gardasil-Impfung vor inzidenten oder persistierenden analen Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen zeigte [637]. In dieser placebokontrollierten Kohortenstudie mit HIV-infizierten Männern und Frauen (überwiegend aber Männer) fand sich nur eine Reduktion der analen HPV-Prävalenz (für impfpräventible Typen) um insignifikante 25 % und für persistierende Infektionen mit denselben HPV-Typen um insignifikante 27 %. Angesichts der extremen analen Vorbelastung (64 % abnormale anale Zytologie zu Studienbeginn; 33 % HSIL; 32 % analer HPV-16-Nachweis; 48 % Antikörper gegen HPV 16 bei Studienbeginn) und immunologischen Ungunstfaktoren (alle Teilnehmer waren HIV-infiziert) erscheint das schwache Abschneiden der Impfung in dieser Kohorte nicht unerwartet. Auch war der Beobachtungszeitraum relativ kurz (median 2,1 Jahre) und die fehlende Signifikanz für die Schutzeffekte in der Größenordnung von einem Viertel könnte auch an der geringen Probandenzahl liegen. Es ist, auch in Einklang mit geringeren HPV-16-Antikörperprävalenzen bei FSW (vgl. Amsterdamer FSW-Studie: 25 % HPV-16-L1-seropositiv statt 48 % in ACTG A5298) [647] daher davon auszugehen, dass selbst aktive, erfahrene FSW anal erheblich weniger mit impfpräventiblen HPV-Typen vorbelastet sind als die HIV-positiven älteren Erwachsenen (Medianalter: 47 Jahre) der ACTG A5298-Studie, so dass der anale Schutzeffekt der HPV-Impfung bei FSW entsprechend höher ausfallen dürfte. Immerhin zeigte sich selbst in der ACTG A5298-Studie ein kleiner Effekt der Gardasil-Impfung (als insignifikanter Trend) auf die Häufigkeit abnormaler analer Zytologie nach 130 Wochen (44 % statt 52 % bei Placebo-Geimpften) und 156 Wochen (45 % statt 55 %).

Ein systematischer Review des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2018 [681] fokussierte aus konkretem Anlass (*Entwicklung von Impfeempfehlungen für Jungen*) auf den Schutzeffekt der HPV-Impfung bei Jungen/Männern. Er zeigt aber, dass der Schutzeffekt vor analen Infektionen und sich daraus ergebenden Dysplasien bei Männern denselben grundsätzlichen Regeln folgt wie der Schutzeffekt vor cervikalen Infektionen bei Frauen, auch wenn dies aufgrund wesentlich schwächerer Studienlage nicht in der Detailgenauigkeit untersucht werden konnte, wie dies inzwischen für cervikale Infektionen und Dysplasien bei Frauen möglich ist (vgl. Cochrane Review, ANLAGE 2).

So fanden sich

- eine höhere Impfeffektivität gegenüber persistierenden im Vergleich zu inzidenten analen HPV-Infektionen (Vakzine-Effizienz: HPV 16: 54 % statt 45,1 %; HPV 18: 71,6 % statt 49,5 %) bei MSM, die im Alter von 16 bis 26 Jahren geimpft worden waren, *unabhängig vom HPV-Infektionsstatus bei Studienbeginn*
- eine deutlich höhere Impfeffektivität sowohl gegenüber inzidenten wie gegenüber persistierenden analen HPV-Infektionen bei MSM derselben Studie, *die bei Studienbeginn HPV-negativ waren* (Vakzine-Effizienz: inzidente Infektionen: HPV 16: 76,2 %; HPV 18: 100 %; persistierende Infektionen: HPV 16: 93,8 %; HPV 18: 100 %).
- eine Vakzine-Effizienz von 61,9 % in einem RCT und 50 % in einer Kohortenstudie gegenüber **AIN 2** und von 46,8 % in dem gleichen RCT gegenüber **AIN 3** bei MSM *unabhängig vom HPV-Status bei Studienbeginn* (RCT: Impfalter 16 bis 26 Jahre; Kohortenstudie: 20 bis 72 Jahre, Durchschnitt 40,4 Jahre)
- in demselben RCT (MSM; 16 – 26 Jahre) betrug die Vakzine-Effizienz gegenüber **AIN 2** 75,8 % und gegenüber **AIN 3** 63,7 %, *wenn die MSM bei Studieneintritt HPV-negativ waren*.

Da die mediane Dauer der Nachbeobachtung in diesem RCT nur bei 2,2 Jahren lag, könnte es sein, dass diese kurze Beobachtungszeit nicht ausreichte, um die volle Vakzine-Effizienz gegenüber AIN 2 und vor allem AIN 3 zu erfassen, da deren Entstehung (nach dem Infektionszeitpunkt) durchschnittlich länger dauert als AIN 2. Alle Studien erfolgten mit Gardasil.

Grundsätzlich zeigen diese Daten aber, dass der anale Schutzeffekt der HPV-Impfung (mit Gardasil) bei Männern denselben Grundprinzipien unterliegt wie die cervikale Vakzineffizienz bei Frauen: bei HPV-Negativität zum Impfzeitpunkt fällt der Schutzeffekt deutlich höher aus als in Populationen von unbekanntem HPV-Status zum Impfzeitpunkt. Dies gilt sowohl für inzidente Infektionen wie für persistierende Infektionen, AIN 2 und AIN 3. Der Schutzeffekt gegenüber persistierenden Infektionen fällt höher aus als gegenüber inzidenten analen Infektionen. Die volle Vakzine-Effizienz in Bezug auf AIN 2 und vor allem AIN 3 wurde wegen kurzer Beobachtungszeit möglicherweise nicht erfasst, was die niedrigeren Schutzeffekte gegenüber AIN 3 im Vergleich zu AIN 2 erklären könnte.

Alle oben genannten Prozentsätze stellen Punktschätzer mit zum Teil breiten Konfidenzintervallen dar. Alle angetroffenen Unterschiede zwischen den Punktschätzern verfehlen Signifikanz, so dass die vorstehenden Aussagen nur als Trends verstanden werden dürfen.



## Schutz vor Genitalwarzen (Anogenitalwarzen, Feigwarzen)

Nur nebenbei sei im Falle des Vierfach- bzw. Neunfach-Impfstoffes auch die gute protektive Wirkung gegenüber **Feigwarzen** erwähnt [31, 181, 336], die zwar als solche typischerweise keine lebensbedrohliche Erkrankung für die Trägerin darstellen, für Sexarbeiterinnen aber eine extreme Belastung und Beeinträchtigung bedeuten.

Etwa 90 % der Genitalwarzen werden durch HPV 6 und 11 verursacht [691]. Nicht jede Infektion mit HPV 6 oder 11 führt zur Ausbildung von Genitalwarzen. Diese Warzen sind damit ein indirektes Indiz für eine unzureichende Fähigkeit des Körpers, HPV-Infektion zu vermeiden oder schnell zu überwinden. Von Genitalwarzen betroffene Personen stehen daher unter erhöhtem Risiko auch für andere HPV-bedingte Erkrankungen, weshalb im Rahmen der Diagnose und Therapie von Genitalwarzen der anogenitale Bereich auch auf das Vorhandensein anderer HPV-bedingter Erkrankungen (z.B. CIN, VIN, AIN) untersucht werden sollte [691]. Genitalwarzen-Betroffene sind daher als eine Risikogruppe für HPV-bedingte Erkrankungen zu verstehen.

Selbst in der Allgemeinbevölkerung erkranken in Deutschland und Europa pro Jahr ca. 1 % der jungen und mittelalten Erwachsenen (15 bis 49 Jahre) an Genitalwarzen [442]. In Deutschland schätzt man die Lebenszeitprävalenz auf 5 – 10 % mit einer maximalen Inzidenz von 627 /100.000 Personenjahre bei 20 – bis 24-jährigen Frauen und 457/100.000 Personenjahre bei 25- bis 29-jährigen Männern [691]. Da Genitalwarzen bereits wenige Monate nach der zugrundeliegenden HPV-Infektion sichtbar werden (meist 2 – 3 Monate, Spanne: 2 Wochen bis 8 Monate), spiegelt die Altersverteilung der Genitalwarzen auch die Altersverteilung des HPV-Infektionsgeschehens wider.

Und auch nach einer auf den ersten Blick erfolgreich verlaufenen Behandlung der Warzen besteht weiterhin ein Rezidivrisiko.

In einer Studie aus Ungarn hatten bereits 26,5 % der Sexarbeiterinnen (N = 34, überwiegend Straßenstrich, hoher Kondomnutzungsgrad), aber nur 3,8 % der Frauen der alters-ähnlichen Kontrollgruppe (N = 52) Erfahrungen mit Genitalwarzen in der Anamnese [374]. Der Unterschied war signifikant.

In England (Schwerpunkt London) fanden sich Genitalwarzen bei Sexarbeiterinnen allerdings seltener als bei nicht-sexarbeitenden Frauen, die GUM-Kliniken (Kliniken für urogenitale Krankheiten) aufsuchten (2,8 % bei 2704 Sexarbeiterinnen im Vergleich zu 5,0 % von 696.941

Frauen als Kontrollgruppe). Einheimische Sexarbeiterinnen waren (im Gegensatz zu abnormalen zytologischen Cervix-Befunden) ebenso häufig betroffen (2,8 %) wie Sexarbeiterinnen mit Migrationsstatus (2,9 %) [479]. Unadjustiert war die niedrigere Prävalenz von Genitalwarzen bei Sexarbeiterinnen hoch signifikant ( $p < 0,001$ ), nach multipler Adjustierung (u.a. in Bezug auf Alter, aber auch viele andere Kriterien wie z.B. STDs) ging der Effekt aber völlig verloren (adjustierte OR: 1,07; KI: 0,79 – 1,45) [479]. Selbst nach Adjustierung bleibt bemerkenswert, dass Sexarbeiterinnen keine höhere Prävalenz als die nicht-sexarbeitenden Klientinnen von GUM-Kliniken aufwiesen. Da Sexarbeiterinnen durch Genitalwarzen stark beeinträchtigt sind, könnte es aber sein, dass sie die Warzen häufiger und konsequenter behandeln lassen als Frauen der Allgemeinbevölkerung, die solche Warzen wohl eher tolerieren dürften. Außerdem ist fraglich, ob Frauen, die GUM-Klinken aufsuchten, repräsentativ für die weibliche Allgemeinbevölkerung sind.

In Australien ging bereits vier Jahre nach Etablierung eines HPV-Impfprogramms für Mädchen die Häufigkeit von Genitalwarzen bei unter 21-jährigen Frauen von 18,6 % auf 1,9 % zurück, bei heterosexuellen Männern unter 21 Jahren von 22 % auf 2,9 % (obwohl letztere im Rahmen dieses Programms gar nicht geimpft worden waren, so dass sich hier Effekte im Sinne der sogenannten „Herdenimmunität“ zeigten: da sich die jungen, ungeimpften Männer bei ihren Sexpartnerinnen nicht mehr anstecken konnten, blieben sie selbst verschont) [181]. Dagegen zeigte sich zu diesem Zeitpunkt noch kein signifikanter Rückgang bei Frauen ab 30 Jahren, Männern ab 30 Jahren sowie bei homosexuellen Männern jeglichen Alters, da letztere von der Herdenimmunität durch die Impfung der jungen Frauen nicht profitieren konnten [181]. In neueren Datensätzen zeigt sich allerdings nun auch schon bei MSM ein Rückgang um 33 % seit 2007 – selbst MSM profitieren inzwischen also von der Herdenimmunität [258].

Inzwischen sank die Prävalenz von Genitalwarzen bei jungen Frauen unter 21 Jahren weiter ab – von 11,5 % in 2007 auf 0,85 % in 2011, in der Gruppe der 21- bis 30-jährigen Frauen von 11,3 % (2007) auf 3,1 % (2011) [336]. Heterosexuelle junge Männer unter 21 Jahren – obwohl selbst nicht geimpft – erfuhren einen Rückgang von 12,1 % (2007) auf 2,2 % (2011), 21 - bis 30-jährige Männer von 18,2 % (2007) auf 8,9 % (2011); weiterhin keine signifikanten Effekte bei über 30 Jahre alten Frauen und Männern [336]. Eine spätere Untersuchung fand einen Rückgang der penilen HPV-Prävalenz (HPV 6/11/16/18) um 78 % bei ungeimpften heterosexuellen Männern unter 25 Jahren [681].

Bei 18 bis 24 Jahre alten australischen Frauen sank die Prävalenz von HPV 6/11/16/18 von 22,7 % (2005 – 2007, vor Einführung der Impfung) über 7,3 % (2010 – 2012) auf 1,5 % in 2015, bei Frauen zwischen 25 und 35 Jahren von 11,8 % (2015 – 2017) auf 1,1 % (2015). Aber nur 65,0 % der im Jahr 2015 18 bis 24 Jahre alten Frauen und 40,3 % der im Jahr 2015 25 bis 35

Jahre alten Frauen hatten drei Dosen Gardasil erhalten [697]. Der Rückgang der HPV-Prävalenz der vier impfpräventiblen HPV-Typen fällt daher viel stärker aus, als er selbst bei 100%iger Wirksamkeit des Impfstoffes angesichts der suboptimalen Durchimpfungsquoten zu erwarten wäre – ein eindeutiges Indiz für ausgeprägte Effekte von Herdenimmunität.

Ähnlich gute Ergebnisse fanden sich bei jungen Frauen in Dänemark bei einer Impfquote der Teenagerinnen von über 80 % [209, 345].

Voraussetzung für die „australische Erfolgsgeschichte“ [336] sind die hohen Impfquoten bei Schulmädchen (80 %) und auch jungen erwachsenen Frauen (52 % bei 20- bis 26-Jährigen) sowie die Verwendung des quadrivalenten Impfstoffs (Gardasil). Aus Schweden wird nur ein Rückgang der Genitalwarzen um 25 % berichtet, da die Impfung dort kostenpflichtig war und nur niedrige Durchimpfungsquoten erreicht werden konnten [336], die stark vom Ausbildungsstand der Eltern abhängig waren (der Hochschulabschluss mindestens eines Elternteils erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Immunisierung von unter 20 Jahre alten Töchtern um das 15-Fache!) [351]. Bei Mädchen, die vor dem 15. Lebensjahr geimpft worden waren, reduzierte sich die Inzidenz von Genitalwarzen um 93 % (KI: 73 – 98 %), bei Impfung vor dem 20. Lebensjahr immerhin noch um 76 % (KI: 73 bis 79 %) [351].

Der Schutzeffekt der Impfung gegen Feigwarzen ist aufgrund der recht kurzen Inkubationszeit von meist 1 bis 6 Monaten (zwischen Infektion mit HPV-6 bzw. -11 und dem Erscheinen der Warzen; Spanne 3 Wochen bis 8 Monate) relativ schnell nachweisbar [356]. Auch der sehr enge Zusammenhang zwischen Genitalwarzen und den beiden HPV-Typen 6 und 11 wirkt sich hier günstig aus, wodurch die Impfung bei naiven Personen einen Schutzeffekt von 99 % bewirken soll [425].

Feigwarzen bei Sexarbeiterinnen wären auch Ausgangspunkt von Infektionsketten (über die Freier auf andere gewerbliche und private Partnerinnen usw.). Inzwischen konnte sogar gezeigt werden, dass oropharyngeale HPV-6-Infektionen ebenfalls, wenn auch in einem wesentlich geringeren Umfang als HPV-16, zur Entstehung oropharyngealer Karzinome beitragen [51]. Cunnilingus bei Frauen mit Feigwarzen bzw. mit einer feigwarzenauslösenden HPV-Infektion im Genitalbereich, auch wenn zum betreffenden Zeitpunkt gerade keine sichtbaren Feigwarzen vorhanden sind, ist somit nicht ganz risikolos in Bezug auf oropharyngeale Karzinome (s. Abschnitt III).

Allerdings ist anzunehmen, dass etablierte Sexarbeiterinnen nur noch in einem vergleichsweise geringeren Umfang von einer quadri- oder nonavalenten Impfung in Bezug auf Genitalwarzen profitieren können, da schon bei Jugendlichen die diesbezügliche Effizienz der Impfung mit

zunehmender sexueller Erfahrung und Altersjahren zum Impfzeitpunkt rasch abnimmt [250, 376, vgl. auch 345 und 351].

Und auch wenn Feigwaren erfolgreich entfernt wurden (d.h. keine sichtbaren Veränderungen mehr bestehen), ist damit die zugrunde liegende HPV-Infektion selbst nicht *beseitigt*; die Elimination der Infektion als solches kann nur das körpereigene Immunsystem bewerkstelligen, kein Eingriff welcher Art auch immer zur Entfernung der Warzen. Auch eine HPV-Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff hat auf eine bestehende Genitalwarzenerkrankung bzw. die zugrunde liegende HPV-Infektionen keinen oder nur einen sehr geringen Effekt, wie ein Review aus dem Jahr 2013 zeigte [425]. Es gibt zwar anekdotische Einzelberichte über das Verschwinden von Genitalwarzen nach der Impfung [425], was einen kausalen Zusammenhang aber keinesfalls belegt, da Genitalwarzen auch spontan verschwinden können (vor allem in den ersten 4 Monaten nach ihrem Auftreten), und in einer klinischen Studien führte die Gardasil-Impfung zusammen mit der Entfernung der Warzen durch Elektrokauterisierung zu keiner Senkung des Rezidivrisikos, und die Rezidive wiesen dieselben HPV-Typen auf wie die Warzen zu Behandlungsbeginn, was dafür spricht, dass die zugrunde liegenden HPV-Infektionen trotz der Impfung persistierten [425]. Zur Rezidivprophylaxe bzw. Überwindung hartnäckiger, zu Rezidiven neigender Infektionen mit Genitalwarzen auslösenden HPV-Typen sind daher andere, immun*therapeutische* Ansätze (z.B. HPV6-L1-VLPs) erforderlich [426].

Auch eine Studie mit Männern, die schon an Genitalwarzen litten und nach initialer Behandlung geimpft oder (als Kontrollgruppe) *nicht* geimpft worden waren, zeigte, dass die Gardasil-Impfung in den folgenden 12 Monaten keinerlei Schutz vor Rezidiven bot [684]. Verheiratete Männer hatten in uni- und multivariater Analyse ein erhöhtes Rezidivrisiko, was für Reinfektionen seitens einer infizierten Partnerin sprechen könnte, vor denen die Impfung den exponierten Mann ebenfalls nicht zu schützen scheint.

**Fazit:** Sexarbeiterinnen, die aktuell an Genitalwarzen leiden, werden in Hinblick auf Genitalwarzen kaum noch von der Impfung profitieren können. Theoretisch wäre noch ein Schutz vor einer Erst-/Neuinfektion mit dem jeweils anderen Genitalwarzen-auslösenden HPV-Typ denkbar. Sexarbeiterinnen, die noch nie Genitalwarzen hatten, wissen nicht, ob sie evtl. latent infiziert sind oder waren. Nicht jede Infektion mit HPV 6 oder 11 führt zu makroskopisch sichtbaren Genitalwarzen, und die (makroskopisch) erfolgreiche Behandlung der Warzen führt nicht automatisch auch zum Verschwinden der zugrunde liegenden Infektion.

Ein Schutzeffekt der Impfung vor Genitalwarzen kann daher nur dann erwartet werden, wenn aktuell keine Infektionen mit genitalwarzen-auslösenden HPV-Typen besteht, völlig unabhängig davon, ob diese mit sichtbaren Warzen verbunden ist oder nicht.

Der höchste Schutz der Gardasil-Impfung vor Genitalwarzen ist daher für junge Sexarbeiterinnen ohne ausgeprägte sexuelle Vorerfahrung vor oder zum Zeitpunkt des Einstiegs in die Sexarbeit zu erwarten. Um den vollen Schutz vor Genitalwarzen zu realisieren, sind in dieser Altersgruppe drei Impfdosen erforderlich [250, 376].

Frauen, die an Genitalwarzen leiden, haben auch ein erhöhtes Risiko, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken [483]. Sie sollten die entsprechenden Vorsorgeuntersuchungen daher besonders ernst nehmen. Ursache können gemeinsame Risikofaktoren, Koinfektionen, aber auch eine erhöhte Empfänglichkeit des Körpers für HPV-Infektionen bzw. eine verminderte Fähigkeit, diese spontan zu überwinden/eliminieren, also eine verminderte Immunkompetenz gegenüber HPV, sein.

## Anzahl der Impfdosen, Impfabstände

Inzwischen ist bekannt, dass nach regulärer Impfung (3 Dosen) der Impfschutz auch noch 9,4 Jahre nach der Impfung in vollem Umfang besteht, d.h. dass eine Boosterimpfung in dem genannten Zeitraum nicht erforderlich ist, um den Impfschutz aufrecht zu erhalten [132]. Möglicherweise gilt das in besonderem Maße für den bivalenten Impfstoff, der zwei Adjuvanzen enthält und dessen Antikörpertiter einen Verlauf zeigt, wie man ihn ansonsten bisher nur von Lebendimpfstoffen kannte [382]. Dies nährt Hoffnungen, dass Auffrischungsimpfungen nach einem regulären Impfzyklus möglicherweise gar nicht notwendig werden könnten. Nach Computersimulationen müsste der Impfschutz jedenfalls länger als 20 Jahre anhalten [190].

Nicht nur die Effizienz gegenüber persistierenden HPV-16/-18-Infektionen, sondern auch mittel- bis höhergradigen Dysplasien scheint jedenfalls in den ersten Jahren nach der Immunisierung nicht abzusinken: so betrug in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 der Schutz vor HPV-16- oder HPV-18-positiven CIN 2+ nach median 3 Jahren Beobachtungszeit 84 %; nach 7 Jahren lag er bei 86 % (allerdings bei sehr breiten Konfidenzintervallen angesichts niedriger Fallzahlen). Der Schutz vor persistierenden HPV-16/-18-Infektionen lag nach einer medianen Beobachtungsdauer von 27 Monaten bei 90 % (KI: 79 bis 95 %), nach 6 Jahren bei 95 % (KI: 84 – 99 %). Einschlusskriterium dieser Metaanalyse war, dass die Frauen im Alter zwischen 9 und 26 Jahren geimpft worden waren und entweder zu diesem Zeitpunkt noch keinen Geschlechtsverkehr hatten, oder HPV-16/-18-negativ waren [454, 466].

Aber bereits die mit den ersten beiden, in ein- bis zweimonatigem Abstand erfolgenden Impfungen verbundene Antikörperbildung bedingt einen präventiven Effekt, so dass das Infektionsrisiko bereits kurz nach Beginn des Impfzyklus zunächst einmal reduziert wäre, wodurch der mehrmonatige Zeitraum bis zur dritten Impfung bereits mit einem guten Immunschutz überbrückt werden kann. Dass sogar eine einzige Impfung – jedenfalls beim bivalenten Impfstoff und für einen begrenzten Zeitraum von mindestens 4 Jahren – einen guten Nutzen bietet, ist ebenfalls bereits gezeigt worden [31, 46, 75, 382, 678]:

Bereits die einmalige Impfung mit Cervarix erwies sich in einer Studie mit 196 18- bis 25 Jahre alten Frauen und 187 Kontrollen (Teilgruppe des Costa Rica Vaccine Trial) als 100 % (KI: 67 – 100 %) effektiv bezüglich der Verhinderung mehr als ein Jahr persistierender HPV-16- oder HPV-18-Infektionen in einem **Beobachtungszeitraum von 4 Jahren** (kein Ereignis in der Studiengruppe, 10 Ereignisse in der Kontrollgruppe). Bei zwei Impfdosen (422 Impflinge, 379

Kontrollen) ergab sich eine Wirksamkeit von 84,1 % (KI: 50 – 96 %; 3 Ereignisse in der Studiengruppe, 17 in der Kontrollgruppe) und bei 3 Dosen von 80,9 % (KI: 71 – 87 %) [75]. Die Vakzineeffizienz hatte nach 4 Jahren Beobachtungsdauer in allen drei Vakzine-Gruppen im Vergleich zur Zwischenauswertung nach 3 Jahren noch etwas zugenommen ([75] vs. [46]), was die Option für eine weitere Effizienzsteigerung mit noch längerer Beobachtungsdauer andeutet.

Bereits die einmalige Cervarix-Impfung führte zu durchschnittlich neunmal höheren Antikörpertitern als nach natürlicher Infektion üblich [669].

Ausgeschlossen aus der Auswertung waren Frauen, die zu Beginn der Studie sowohl HPV-16-DNA wie HPV-18-DNA aufwiesen [46, 75]. Dies mag die geringere Wirksamkeit des kompletten Impfzyklus im Vergleich zu den Zulassungsstudien erklären, da demnach Frauen, die *einen* der beiden Virustypen aufwiesen – was zwangsläufig die Wirksamkeit der Immunisierung jedenfalls in Bezug auf den prävalenten Virustyp ausschließt –, in der Auswertung mit berücksichtigt wurden. Inzwischen ist die mediane Beobachtungszeit auf 4,2 Jahre erhöht, ohne dass die Gruppe mit nur zwei oder sogar nur einer Impfdosis gegenüber den dreimal Geimpften benachteiligt war [75]. Bemerkenswert ist dabei, dass diese Studien in einer für Sexarbeiterinnen relevanten Altersgruppe (erste Impfdosis zwischen 18 und 25 Jahren) erfolgten, die gute Immunogenität einer *einmaligen* Impfung also nicht auf pubertäre Mädchen beschränkt ist.

Sieben Jahre nach der Impfung wurden die Antikörpertiter der geimpften Frauen des Costa Rica Vaccine Trial nachuntersucht [669]. Hier zeigte sich, dass die Antikörpertiter in allen Gruppen (3 Impfdosen, 2 Impfdosen, 1 Impfdosis) nur geringfügig zurückgegangen waren (für HPV 16: bei drei Dosen um 10,8 %; bei zwei Dosen im Schema 0/6 um 17,3 %, bei zwei Dosen im Schema 0/1 um 6,9 % und bei einer Dosis um 5,5 %). Die Unterschiede zwischen den vier Gruppen sind nicht signifikant. Ähnliche Ergebnisse wurden für HPV 18 gemessen. Dies belegt, dass die Antikörpertiter nach einer Impfdosis nicht schneller abfallen als nach 2 oder 3 Impfdosen und dass der Rückgang der Antikörpertiter nach Cervarix-Impfung innerhalb von sieben Jahren nur minimal ausfällt. Alle Rückgänge waren insignifikant und schlossen die 0 im Konfidenzintervall ein, so dass man nur von einem Trend sprechen kann, dass die Titer innerhalb von sieben Jahren geringfügig zurückgehen. Zu beachten ist allerdings, dass diese Ergebnisse nicht vorbehaltlos auf Gardasil übertragen werden können, und dass sie sich auf junge erwachsene Frauen in der Altersgruppe zwischen 18 und 26 Jahren zum Zeitpunkt der Impfung beziehen. Der Nutzen einer einmaligen Impfung mit Cervarix soll jetzt in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht werden [670].

In separaten Studien konnte die Gleichwertigkeit einer zweimaligen Impfung (im Abstand von 6 Monaten) im Vergleich zur dreimaligen Impfung bei jungen Mädchen (9 bis 13 Jahre) – bezogen auf einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren – auf der Basis von Antikörpertitern weitgehend (mit gewissen Einschränkungen bzgl. HPV-6 und -18) auch für Gardasil belegt werden, das ohnehin zu durchschnittlich niedrigeren Antikörpertitern führt als Cervarix [118, 133, 377, 378]. Verpasste Impfungen können außerdem ohne Nachteile nachgeholt werden [213]. Es gibt keine konsistente Evidenz dafür, dass Frauen, die drei Impfdosen erhalten haben, mehr von der Impfung profitieren als Frauen mit nur zwei Impfdosen [252]. Der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 konnte dann allerdings zeigen, dass bei älteren Frauen (ab „Mitte 20“) drei Impfdosen notwendig sind, um (nahezu) ebenso hohe Schutzeffekte vor durch HPV 16 und/oder 18 verursachte CIN2+ zu generieren, wie bei Impfung jüngerer Frauen. Wie im Zusammenhang mit dem Cochrane-Review in ANLAGE 2 eingehend diskutiert wird, ist eine Dosisreduktion auf ein oder zwei Dosen bei dem aktuellen Kenntnisstand nur bei jungen Frauen unter „Mitte 20“ vertretbar, ohne den Impferfolg grundlegend infrage zu stellen, und dies aufgrund der besseren Studienlage auch nur für Cervarix (was nicht ausschließt, dass dies für Gardasil ebenso gilt, es wurde aber für Cervarix besser untersucht).

Eine indische Multicenter-Studie mit zum Impfzeitpunkt 10 bis 18 Jahre alten Mädchen unter Anwendung von Gardasil zeigte, dass im Beobachtungszeitraum von median 4,7 Jahren eine, zwei oder drei Impfdosen gleichermaßen effizient waren, über 6 Monate persistierende Infektionen mit HPV 16 oder 18 zu vermeiden; unabhängig von der Anzahl der Impfdosen wies keines der 838 Mädchen, für die zwei cervikale Proben im Abstand von 6 Monaten vorlagen, eine persistierende Infektion mit HPV 16 oder 18 auf. Hinsichtlich inzidenter Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen fanden sich dagegen Unterschiede zwischen Mädchen mit drei Impfdosen versus einer Impfdosis, die aber statistische Signifikanz verfehlten (HPV 16 oder 18: 3 Dosen: 0,4 %; KI: 0,0 – 1,3 %; 1 Dosis: 1,1 %; KI: 0,6 – 2,1 %; HPV 6 oder 11 oder 16 oder 18: 3 Dosen: 0,6 %; KI: 0,1 – 1,6 %; 1 Dosis: 1,6 %; KI: 0,9 – 2,7 %; HPV 31 oder 33 oder 45, d.h. HPV-Typen mit partieller Kreuzprotektion: 3 Dosen: 6,0 %; KI: 4,1 – 8,3 %; 1 Dosis: 8,9 %; KI: 7,0 – 10,9 %; übrige HPV-Typen, d.h. HPV-Typen, für die keine Impfeffekte zu erwarten sind: 3 Dosen 13,8 %; 1 Dosis: 13,6 %; 3 Dosen: N = 536 Mädchen; 1 Dosis: N = 870 Mädchen).

Auch wenn die einzelnen Werte Signifikanz verfehlen, wird in der Gesamtschau der Daten schon deutlich, dass drei Impfdosen Gardasil selbst in dieser recht jungen Altersgruppe einen besseren Schutz vor inzidenten Infektionen mit impfpräventiblen und partiell kreuzpräventiblen HPV-Typen bieten als eine einzige Impfdosis. Umso bemerkenswerter ist, dass eine Impfdosis Gardasil über 6 Monate persistierende Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen ebenso effektiv



(und zwar vollständig) verhindern konnte wie drei Impfdosen (es gab aber *eine* persistierende HPV-6- oder 11-Infektion bei den Mädchen mit zwei Impfdosen) [607].

Allerdings ist zu beachten, dass diese günstigen Ergebnisse (Vollschutz gegen persistierende cervikale HPV-16- und -18-Infektionen auch bei einer einzigen Impfdosis oder zwei Impfdosen) bei der Impfung 10- bis 18-jähriger Mädchen beobachtet wurden und daher nicht ohne Weiteres auf die Impfung erwachsener Frauen (wie Sexarbeiterinnen) übertragen werden können. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug nur 4,7 Jahre, und es wurde nur cervical beprobt.

Der Antikörpertiter steigt mit jeder zusätzlichen Impfung deutlich an [607, 248], z.B. durchschnittlicher Antikörpertiter gegen HPV-16: natürliche Infektion: 37 Einheiten; 1 Impfdosis: 234 Einheiten, 2 Dosen: 812 Einheiten, 3 Dosen: 1608 Einheiten in einer Studie mit Cervarix [248]. Da die 2. Dosis fast eine Vervierfachung des Titors aus der 1. Impfung bedingt, die 3. Dosis aber nur noch eine Verdoppelung des vorausgehenden Titors, wird für ressourcenknappe Verhältnisse die Beschränkung auf 2 Dosen für akzeptabel gehalten [248, 249]. Die nach einer einzigen Impfdosis erreichten Antikörpertiter waren über den vierjährigen Beobachtungszeitraum hinweg aber ebenso stabil wie die (höheren) Titer nach 2 oder 3 Impfdosen [249, 382].

Für Cervarix und Gardasil wurde inzwischen für Mädchen und Jungen bis 14 Jahre ein Impfschema mit nur noch zwei Impfdosen im Abstand von 5 bis 6 Monaten zugelassen; der Impfabstand sollte dabei nicht weniger als 5 Monate betragen, ansonsten sollte doch eine dritte Impfdosis gegeben werden.

Im Rahmen des Costa Rica Vaccine Trial, in dem sich wie oben schon erwähnt bei jungen Frauen (18 bis 25 Jahre) herausgestellt hatte, dass eine einmalige oder zweimalige Impfung mit Cervarix einer dreifachen Impfung (mit der Einschränkung breiter Konfidenzintervalle) etwa ebenbürtig ist, um eine 12 Monate persistierende Infektion mit HPV-16 oder -18 in einem Zeitraum von 4 Jahren nach der Impfung zu verhindern (vgl. [75]), wurde die Entwicklung der Antikörpertiter gegen HPV-16- und HPV-18-L1 im Zeitverlauf, in Abhängigkeit von Anzahl der Impfdosen und dem Impfschema, untersucht und mit dem Titerverlauf von Antikörpern nach natürlicher Infektion (bei Ungeimpften) verglichen [382]. Die Titer (geometrischer Durchschnitt = GMT), die mit *einer* Impfdosis erreicht wurden, lagen im Durchschnitt 9- und 5-mal höher als die durchschnittlichen Titer nach natürlicher Infektion (mit HPV 16 bzw. HPV 18); nach zwei Impfdosen lagen die Titer 24- und 14-mal höher als nach natürlicher Infektion.

Bei der zweimaligen Impfung erwies sich das Impfschema mit zwei Impfdosen im Abstand von 6 Monaten (0/6) dem Impfschema mit der zweiten Dosis nach einem Monat (0/1) überlegen, was die Höhe des auf Dauer erzielbaren Antikörpertiters betraf. Allerdings führte das 0/1-Schema zu

einem schnelleren Antikörperanstieg als das 0/6-Schema, was für Frauen bedeutsam sein *könnte*, die bereits zum Impfzeitpunkt unter hohem Risiko (z.B. Einstieg in die Sexarbeit) stehen. Ob dieser Unterschied für die Mehrzahl der Geimpften allerdings überhaupt relevant ist, muss in Frage gestellt werden, nachdem sich bereits eine einzige Cervarix-Impfdosis für einen Zeitraum von 4 Jahren als präventiv wirksam erwies [75, 382]. Es ist nicht bekannt, wie hoch der Titer mindestens ausfallen muss, um die volle Wirksamkeit des Impfstoffs zu gewährleisten [422].

Der geometrische Median der HPV-16-L1-Antikörper-Titer lag in der o.g. Studie nach zwei Impfdosen im Schema 0/6 nach 2 Jahren um 93 % und nach 4 Jahren um 47 % höher als nach zwei Impfdosen im Schema 0/1. Vor diesem Hintergrund ist auch die Zulassung für das 0/5-Schema für 9- bis 14-Jährige zu verstehen. Jedenfalls wurde festgelegt, dass bei einer Impfung nach dem 2-Dosis-Schema mindestens fünf Monate Abstand zwischen den beiden Impfdosen einzuhalten sind (vgl. STIKO-Empfehlungen).

#### **Tabelle 6:**

Geometrische Durchschnittstitel gegenüber HPV-16-L1 (nach [382]) (in EU/ml; Cervarix):

	1 Dosis	2 Dosen 0/1	2 Dosen 0/6	3 Dosen
1 Monat	364	567	nicht untersucht	485
6 Monate	145	655	102	724
12 Monate	115	459	1484	2036
24 Monate	124	434	837	1115
36 Monate	136	370	642	899
48 Monate	137	353	520	748
Zum Vergleich: natürliche Infektion: 14,9 EU/ml (95%-KI: 11,12 – 19,40)				

Höhere Antikörper im 0/6-Zwei-Dosis-Schema anstelle des 0/1-Zwei-Dosis-Schemas fanden sich nicht nur im Durchschnitt aller Probanden, sondern auch in der 10., 25., 75. und 90. Perzentile. Vor allem Low-Responder, die also relativ niedrige Antikörpertiter entwickelten, profitierten von dem 0/6-Schema im Vergleich zum 0/1-Schema. In der 10. Perzentile der Antikörpertiter (gegenüber HPV-16) lag letzterer nach dem 0/6-Schema mit 181 EU/ml noch nach 4 Jahren um 87 % höher als nach dem 0/1-Schema (97 EU/ml), in der 25. Perzentile betrug der Zusatznutzen nur 37 % (284 vs. 214 EU/ml), in der 75. Perzentile 41 % (944 vs. 670 EU/ml) und in der 90. Perzentile 16 % (1345 vs. 1160 EU/ml). Dies verdeutlicht, dass vor allem Personen, die nur niedrige Antikörpertiter ausbilden, aus dem modifizierten Impfschema 0/6 einen hohen Nutzen ziehen.

Die durch die Impfung veranlassten Antikörpertiter unterliegen sehr großen individuellen Unterschieden. 4 Jahre nach einer Impfung mit nur einer Impfdosis lag die 10%-Perzentile bei 37 EU/ml, die 90%-Perzentile bei 703 EU/ml. 4 Jahre nach drei Impfdosen lagen die entsprechenden Werte bei 275 vs. 5380 EU/ml. Daher darf man sich bei Impfeempfehlungen nicht nur an Durchschnittswerten oder dem Median der erreichten Titer orientieren, sondern muss auch die Belange der Low-Responder im Blick haben.

Low-Responder (hier als 10. Perzentile ausgewiesen) entwickelten nach einem Monat nach der ersten Impfdosis einen Titer von etwa 80 – 100 EU/ml, der dann zum 6. Monat auf Werte zwischen 20 und 27 EU/ml abfiel. Dies ist zwar immer noch etwas höher als der durchschnittliche Titer nach natürlicher Infektion (14,9 EU/ml; KI: 11,12 – 19,40); allerdings ist nicht bekannt, wie hoch die Titer mindestens ausfallen müssen, um den maximalen durch die Impfung erreichbaren Schutz zu erwirken, und es ist nicht auszuschließen, dass es individuelle Unterschiede im (für einen vollen Schutz) erforderlichen Mindesttiter gibt, abhängig von der individuellen Empfänglichkeit und Empfindlichkeit für eine HPV-16-Infektion. Da Antikörpertiter, die durch eine natürliche Infektion erworben wurden, keinen sicheren lebenslangen Schutz vor Reinfektionen bieten, kann auch nicht sicher davon ausgegangen werden, dass Titer zwischen 20 und 27 EU/ml, wie sie Low-Responder sechs Monate nach einer Impfdosis aufweisen, einen sicheren Impfschutz bieten. Erhalten Low-Responder einen Monat nach der ersten Impfdosis eine weitere Impfdosis, erreichen sie 6 Monate nach der ersten Impfdosis Titer von 172 – 185 EU/ml (statt 20 – 27 EU/ml nach nur einer Impfdosis), jeweils bezogen auf die 10. Perzentile und HPV-16.

**Tabelle 7:**

Antikörpertiter gegenüber HPV-16, 10. Perzentile (nach [382]) (in EU/ml; Cervarix):

	1 Dosis	2 Dosen 0/1	2 Dosen 0/6	3 Dosen
1 Monat	84	87	nicht untersucht	95
6 Monate	27	172	20	185
12 Monate	23	119	468	649
24 Monate	33	117	277	380
36 Monate	32	103	240	285
48 Monate	37	97	181	275
Zum Vergleich: natürliche Infektion: 14,9 EU/ml (95%-KI: 11,12 – 19,40)				

Verabreicht man den bisher einmal Geimpften im 6. Monat eine zweite Impfdosis, steigt der Titer bei den Low-Respondern im 12. Monat auf 468 EU/ml; dies sind mehr als das 20-Fache gegenüber jenen, die nur eine Impfdosis erhalten hatten (22,8 EU/ml), aber auch viermal so viel wie diejenigen, die die zweite Impfdosis schon nach einem Monat erhalten hatten (119 EU/ml). 4 Jahre nach der ersten Impfdosis sind diejenigen zweimal Geimpften, die die zweite Impfdosis erst nach 6 Monaten erhalten hatten, mit 181 EU/ml immer noch im Vorteil gegenüber den zweimal Geimpften, die die zweite Impfdosis schon nach einem Monat erhalten hatten (97 EU/ml), und den nur einmal Geimpften (37 EU/ml). Nur die dreimal regulär Geimpften weisen noch höhere Titer nach 4 Jahren auf (275 EU/ml), jeweils bezogen auf die 10. Perzentile (Low-Responder).

Low-Responder besitzen daher spätestens ab dem 6. Monat (und ggf. schon früher) einen unzureichenden Impfschutz, wenn sie nur einmal geimpft sind, und dies gilt bis einige Tage nach Verabreichung einer zweiten Impfdosis. Die nach einem Monat erreichten Titer von knapp 100 EU/ml in der 10. Perzentile fallen nämlich anfänglich wieder rasch ab und erreichen um den 6.

Monat herum Werte, die nicht deutlich über jenen liegen, die nach einer natürlichen Infektion beobachtet werden. Erst mit dem Boostereffekt der zweiten Impfdosis verbessert sich ihr Antikörpertiter wegweisend. Dafür bietet die Verzögerung der zweiten Impfdosis (im Vergleich zur 2. Impfdosis schon nach einem Monat) etwa doppelt so hohe Antikörpertiter, wobei dieser Vorteil einer doppelten Titerhöhe auch langfristig (mindestens 4 Jahre) persistiert.

Aufgrund der niedrigen Antikörpertiter der Low-Responder wenige Monate nach der ersten Impfdosis kommt das langfristig gesehen überlegene verzögerte Impfschema mit 2. Impfdosis nach 6 Monaten nur für Impflinge infrage, die im Impfzeitraum keinen HPV-bezogenen Infektionsrisiken unterliegen. Dies könnte beispielsweise auf junge Mädchen und Jungen vor oder in der Pubertät zutreffen, auf die sich diese Daten aber nicht direkt übertragen lassen, weil die Impfungen des Costa Rica Vaccine Trial an jungen Frauen (18 bis 26 Jahre) erfolgt waren und Kinder und Jugendliche ohnehin mit durchschnittlich höheren Titern auf die Impfung reagieren. Die Daten des Costa Rica Trial sind dagegen von hoher Relevanz für Sexarbeiterinnen, weil sie genau in jener Altersgruppe gewonnen wurden, in der typischerweise auch Sexarbeiterinnen ihre Arbeit aufnehmen.

Sexarbeiterinnen, die während des Impfzeitraumes bereits aktiv arbeiten, oder aber unmittelbar vor Aufnahme der Sexarbeit stehen, bedürfen eines rasch einsetzenden Impfschutzes ohne Kompromisse. Sie können sich einen Antikörpernadir in den ersten Monaten nach der ersten Impfdosis, der zumindest bei Low-Respondern mit einem unzureichenden Impfschutz einhergehen dürfte, nicht leisten.

**Fazit:**

**Trotz langfristig gesehen höherer Antikörpertiter bei verzögerter 2. Impfdosis (0/6-Schema) sollten daher Sexarbeiterinnen grundsätzlich ihre 2. Impfdosis schon nach einem Monat erhalten (0/1-Schema) (bzw. bei Gardasil nach 2 Monaten), was ebenfalls für alle anderen Impflinge gilt, die schon im Impfzeitraum unter hohem Infektionsrisiko stehen, oder für die ein solches Risiko aufgrund der Lebensumstände nicht auszuschließen ist. Allerdings ist nach einer Impfung nach dem 0/1- bzw. 0/2-Schema eine dritte Impfdosis auch bei jungen Frauen – also unter „Mitte 20“ – stärker empfehlenswert, als wenn die ersten beiden Impfungen nach dem 0/6-Schema erfolgt waren, da im 2-Dosis-Impfschema der Impfabstand mindestens 5 Monate betragen soll.**

Die vorstehend genannten Titerwerte beziehen sich konkret auf HPV-16. Entsprechende Effekte ließen sich aber auch – bei insgesamt gesehen absolut niedrigeren Titerwerten – in Bezug auf Antikörper gegen HPV-18 beobachten. Alle diese Erkenntnisse gelten außerdem ausdrücklich nur für Cervarix und junge erwachsene Frauen; sie sind daher weder unmittelbar auf Gardasil (das ohnehin im Durchschnitt niedrigere Antikörpertiter auslöst und wo die zweite Dosis nach 2 Monaten vorgesehen ist) noch auf andere Altersgruppen übertragbar.

Von großer Bedeutung ist aber der Befund, dass die Antikörpertiter nach dem üblichen initialen Abfall in den ersten 6 Monaten nach der letzten Cervarix-Impfdosis im weiteren Verlauf der vierjährigen Beobachtungszeit nach einer einzigen Impfdosis dann konstant blieben (und sogar wieder leicht anstiegen); auch nach zwei Impfdosen war der weitere Abfall geringer als nach drei Impfdosen.

Dies deutet darauf, dass der mit ein oder zwei Impfdosen generierte Schutz auch noch viel länger, u.U. unbegrenzt, anhalten könnte, und nicht auf den bisherigen Beobachtungszeitraum von vier Jahren (in dieser Studie) beschränkt bleibt.

SAFAEIAN et al. [382] diskutieren umfassend die Ursachen für diesen eigentlich unerwarteten Effekt, den man üblicherweise nur von Lebendimpfstoffen kennt; bei allen anderen Impfstoffen sinkt der Titer im Zeitverlauf typischerweise ab. Sie erklären dies partiell damit, dass die HPV-Vakzine die ersten zugelassenen Impfstoffe darstellen, deren virusähnliche Oberflächen direkt die Struktur des authentischen Viruskapsids nachahmen und damit einen Lebendimpfstoff vortäuschen. Dieser Effekt betrifft beide Impfstoffe.

Cervarix verfügt aber im Gegensatz zu Gardasil über zwei verschiedene Adjuvanzen; neben Aluminiumsalz (das in beiden Impfstoffen vorkommt) enthält Cervarix auch noch einen Toll-like-Rezeptor-4-Agonisten, der zusätzliche Wirkungen auf B-Lymphozyten ausüben könnte, die für den dauerhaften Effekt einer ein- oder zweimaligen Impfdosis mit verantwortlich sein könnten. Die Autoren weisen daher darauf hin, dass es ungewiss ist, ob auch bei Gardasil (ohne TLR-4-Agonisten) eine einzelne Impfdosis so effektiv wirkt wie bei Cervarix [382].

*Hinweis:* Die Zulassung des Zweidosis-Schemas (0/6) für Kinder bis 14 Jahre berücksichtigt die höhere Immunogenität (d.h. durchschnittlich höheren Antikörper-Titer) in dieser Altersgruppe sowie den Umstand, dass angesichts des zeitlichen Abstands zur erwarteten Risikoexposition in dieser Altersgruppe der volle Impfschutz nicht so schnell aufgebaut werden

muss, wie es mit zwei kurz hintereinander erfolgenden Impfdosen möglich ist. Damit entsteht ein Dilemma für junge FSW, die bereits aktiv sind oder unmittelbar aktiv werden wollen und dringend einen guten Impfschutz brauchen, sich aber nur zwei Impfdosen leisten wollen oder können: kurzfristig könnte ihnen das 0/1- bzw. 0/2-Schema stärker helfen (schnellerer Titeraufbau), langfristig gesehen dürften sie vom 0/5- oder 0/6-Schema (Mindestabstand 5 Monate) mehr profitieren, wenn man auf die Höhe der Antikörpertiter abstellt, wobei es allerdings unklar ist, welche klinische Relevanz diese Titerunterschiede überhaupt haben.

In Bezug auf die **Vermeidung von Genitalwarzen** (durch Gardasil „4“) erwiesen sich allerdings in einer groß angelegten schwedischen Studie junge Mädchen, die im Alter von 10 bis 16 Jahren nur zwei statt drei Impfdosen des quadrivalenten Impfstoffs erhalten hatten, um 37 % (KI: 7 – 57 %), und junge Frauen, die im Alter von 17 bis 19 Jahren nur zwei statt drei Impfdosen erhalten hatten, um 34 % (KI: 5 – 55 %) weniger gut geschützt (bezogen auf den Schutzeffekt von 3 Impfdosen als Referenzwert = 100 %). Bei drei Impfdosen ergab sich eine Reduktion der Prävalenz von Genitalwarzen in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 3,8 Jahren bei den im Alter von 10 bis 16 Jahren geimpften Mädchen um 82 % (KI: 78 – 85 %); bei 2 Impfdosen um 71 % (KI: 60 – 79 %) und immerhin noch um 69 % (KI: 51 bis 80 %) bei einer einzigen Impfdosis. Erfolgte die Impfung erst im Alter von 17 bis 19 Jahren, erbrachten 3 Impfdosen noch eine Risikoreduktion um 77 % (KI: 71 bis 82 %), 2 Impfdosen um 65 % (KI: 53 bis 74 %), eine einzelne Impfdosis aber nur noch um 29 % (KI: 8 bis 45 %) [376].

Auch die aktuelle S3-Leitlinie [442] weist darauf hin, dass für einen vollwertigen Schutz gegenüber Genitalwarzen drei Impfdosen des tetravalenten Impfstoffs erforderlich sind. Es mache daher keinen Sinn, nach drei Impfdosen Cervarix noch *eine* Impfdosis Gardasil anzuschließen, um sich dadurch vor Genitalwarzen schützen zu wollen. Cervarix-Geimpfte, die einen Schutz vor Genitalwarzen wünschen, müssten voraussichtlich einen kompletten Impfzyklus Gardasil absolvieren, was allerdings wenig kosteneffizient wäre [442].

**Fazit I:**

Genital-anal HPV-16/18-negative Sexarbeiterinnen dürften daher bereits kurz nach der ersten Impfdosis über einen guten Schutz verfügen, zumal die Antikörpertiter in den ersten Wochen erstmal rasch ansteigen. Dieser Schutz mag langfristig gesehen zwar nicht ganz so umfassend sein wie nach dem kompletten Impfzyklus, bietet aber zunächst einmal Schutz, um den Zeitraum bis zu den Folgeimpfungen nach 1 (Cervarix) bis 2 Monaten (Gardasil) zu überbrücken. Dies entkräftet mögliche Einwände, eine Impfung von jungen Sexarbeiterinnen als Berufsanfängerinnen sei deshalb wenig effektiv, weil sie sich bei fortgesetzter Sexarbeit bis zur Vollendung des kompletten Impfzyklus ohnehin noch mit hoher Wahrscheinlichkeit genital infizieren würden.

Neuere Daten deuten darauf, dass möglicherweise auch eine einzige Impfdosis mit dem bivalenten Impfstoff – der nicht vor Genitalwarzen schützt – in Bezug auf HPV 16/18 für viele Impflinge einen (fast) ebenso guten Schutzeffekt wie die dreimalige Impfung zu bieten scheint, jedenfalls für einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren [75, 382], was die Option eröffnet, Sexarbeiterinnen mit finanziell sehr begrenzten Mitteln bereits mit einer einzigen Impfung zumindest für einen überschaubaren Zeitraum der Sexarbeit einen Schutz zu verleihen, der durch ein oder zwei weitere Impfdosen nicht mehr wegweisend verbessert werden könnte – zumindest, wenn der Impfschutz primär einen kurzen Zeitraum von Sexarbeit abdecken soll. Allerdings muss man bei einer einzigen Impfdosis damit rechnen, dass ein einstelliger Prozentsatz der Impflinge als Low-Responder auf Dauer nicht ausreichend geschützt ist, da deren Antikörpertiter nicht höher ausfallen als die Impftiter nach natürlicher Infektion, die nur einen eingeschränkten Schutzeffekt bieten. Niemand merkt aber selbst, ob er zu diesen wenigen Prozent Low-Respondern gehört. Titerkontrollen sind nicht etabliert und auch deshalb nicht sinnvoll, weil die Mindest-Titer-Grenze, also der Schwellenwert, für einen vollständigen Impfschutz nicht bekannt ist. Und wie der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 (s. ANLAGE 2) herausstellte, ist eine Dosisreduktion auf ein oder zwei Impfdosen auch nur für Frauen unter „Mitte 20“ vertretbar; ältere Frauen benötigen alle drei Impfdosen, um den Impfschutz nicht wegweisend infrage zu stellen.



Jedenfalls stellen begrenzte finanzielle Ressourcen, die die Durchführung eines kompletten Impfzyklus nicht erlauben, für junge Frauen bzw. junge FSW keinen Grund dar, nicht wenigstens so schnell wie möglich eine einzige Impfdosis in Anspruch zu nehmen.

Zu betonen ist außerdem, dass die Dosisreduktion für junge Frauen in Hinblick auf Cervarix besser evidenzbasiert ist als für Gardasil [678, vgl. ANLAGE 2].

Ursprünglich war man davon ausgegangen, dass für die langfristige Sicherung des protektiven Effektes eine gute Compliance bzgl. der Teilnahme an den Folgeimpfungen erforderlich sei, wobei die Impfungen nicht über einen Zeitraum von länger als einem Jahr verteilt werden sollten [31]. Gerade für junge Sexarbeiterinnen ist aber zunächst einmal ein rasch eintretender Schutz notwendig, und dieser scheint nach den obigen Daten tatsächlich bereits mit der ersten Impfung gegeben zu sein.

Es hat sich inzwischen sogar gezeigt, dass auch „grobe Abweichungen“ vom vorgegebenen Impfschema möglich sind, ohne die Wirksamkeit der Immunisierung zu beeinträchtigen, z.B. die Verteilung der drei Injektionen auf zwei Jahre (Monate 0, 12 und 24) [Ref. 183, 213]. Wie aber bereits erwähnt, sollten Sexarbeiterinnen wegen ihres hohen Infektionsrisikos aufgrund des Risikos von Low-Respondern so schnell wie möglich, also nach 1 bzw. 2 Monaten, spätestens aber nach 5 - 6 Monaten (beim 2-Dosis-Schema), die zweite Impfdosis in Anspruch nehmen.

Spätere Expositionen gegenüber den impfpräventiblen HPV-Typen könnten nach derzeitigem Kenntnisstand wohl einen Booster-Effekt haben und die Immunantwort bei weiteren Expositionen mit dem betreffenden HPV-Typ weiter verstärken [146].

## **B.II Exkurs: HPV-assoziierte Risiken für Freier und deren private Partnerinnen**

Auf einen möglichen Nutzen für die **Freier** bei Verringerung der HR-HPV-Durchseuchung der Sexarbeiterinnen infolge der Impfprävention soll an dieser Stelle nicht detailliert eingegangen werden, da diese Frage außerhalb der Zielsetzung steht, den Gesundheitszustand der Sexarbeiterinnen zu verbessern und ihnen zu helfen. Allerdings können Freier eine wichtige Rolle bei der Ausbreitung genitaler (weit suboptimale Schutzwirkung von Kondomen), aber auch orogenitaler HPV-Infektionen bei Sexarbeiterinnen spielen, auch im Sinne einer „Carrier-Funktion“ hinsichtlich der HPV-Übertragung von einer Sexarbeiterin auf ihre Kolleginnen, so dass – ausreichende Durchimpfungen von Risikogruppen wie Sexarbeiterinnen oder „Multiplikatoren“ vorausgesetzt – durchaus auch ein Nutzen im Sinne von Herdenimmunität erwartet werden kann, wie er in der Allgemeinbevölkerung in Australien (am Beispiel der Genitalwarzen) bereits sehr deutlich wurde (s.o.). Während bei hoher Durchimpfung bestimmter Altersgruppen der weiblichen Gesamtbevölkerung (wie in Australien) die Herdenimmunität dann ganze Altersjahrgänge beiderlei Geschlechts erfasst, kann Herdenimmunität im Kontext von Sexarbeit (auch bei unzureichender Durchimpfung der Allgemeinbevölkerung) durchaus kleinräumig wirksam werden wie in Settings, die infektionsmedizinisch gesehen halboffene Systeme darstellen (z.B. Clubs/Bordelle mit hoher personeller Stabilität der Belegschaft an Sexarbeiterinnen und gleichzeitig einem hohen Anteil von Stammkundschaft), indem durch die frühzeitige Impfung einiger Beteiligter die Anzahl der Infektionsketten reduziert werden könnte, wovon ungeimpfte (oder „zu spät“ geimpfte) Kolleginnen und Freier dann profitieren würden. Auch dieser Effekt sollte aber nicht überschätzt werden, da in einem solchen Setting auch die Möglichkeit besteht, dass geimpfte Personen mit den betreffenden HPV-Typen *kontaminiert* werden, was zwar bei der geimpften Person dann mit geringerer Wahrscheinlichkeit als bei Ungeimpften zu einer Infektion führt, gleichwohl könnte diese Kontamination (auch ohne beim primär Kontaminierten eine Infektion auszulösen) zumindest kurzfristig Ausgangspunkt einer Infektionskette auf Dritte werden (im Sinne einer „Kette von Schmierinfektionen“).

Als Hauptinfektionswege sind in einem solchen Setting anzunehmen:

- Übertragung einer penilen HPV-Infektion des Kunden auf die weiblichen Genital- oder Analschleimhäute und umgekehrt von den weiblichen Genital- oder Analschleimhäuten auf den

Penis (und Skrotum); Kondome reduzieren dieses Übertragungsrisiko nur etwa um 50 – 70 %, und das Skrotum und die Penisbasis können sie gar nicht schützen. Ohne Kondomschutz ist das Übertragungsrisiko von der Frau auf den Mann für HR-HPV größer als umgekehrt [41, 216]; ob dies auch unter Kondomschutz gilt, ist unbekannt.

- Übertragung von den genitalen Schleimhäuten der Frau in den Oropharynx des Kunden beim ungeschützten Cunnilingus (dies scheint der effektivste Übertragungsweg zu sein!)
- Übertragung vom Penis des Mannes in den Oropharynx der Frau bei ungeschützter Fellatio ohne oder mit Aufnahme (auch Prostatasekret [Lusttropfen] und Ejakulat enthalten HPV!) [124, 260]
- Übertragung von den genitalen Schleimhäuten einer Sexarbeiterin in den Oropharynx einer Kollegin bei ungeschützten Lesbenspielen (Cunnilingus)
- weitere Übertragungswege durch Schmierinfektionen (Finger, Dildos usw.) oder Selbstinokulation z.B. von genital nach oral oder anal und umgekehrt

Am Penis scheint HPV besonders im koronalen Sulcus zu sitzen, gefolgt von Sperma und Harnröhre. In einer Studie mit 49 genital HPV-infizierten Männern, bei denen koronaler Sulcus, Harnröhre und Sperma beprobt wurden, fand sich HPV zu 92 % im koronalen Sulcus, zu 76 % im Sperma und zu 78 % im Harnröhrenabstrich. 57,1 % der Männer wiesen an allen drei Stellen HPV auf. 22,4 % der Männer hatten Warzen im Schambereich [591].

Von *relativ* geringerer Bedeutung, aber ebenfalls nicht auszuschließen, dürften nach derzeitiger Kenntnis die Risiken einer Übertragung einer prävalenten oralen/oropharyngealen Infektion bei der Sexarbeiterin auf den Penis des Kunden bei ungeschützter Fellatio oder auf die Genitalschleimhäute einer Kollegin beim Cunnilingus, sowie einer prävalenten oropharyngealen Infektion beim Kunden auf die Genitalschleimhäute der Sexarbeiterin beim ungeschützten Cunnilingus sein, ebenso wie im Rahmen von Zungenküssen (s.u.). Diese Risiken sind schon deshalb *absolut gesehen* geringer, weil sich HR-HPV seltener im Mund-Rachen-Raum als auf den Genitalschleimhäuten findet, so dass der Infektionsweg von oral nach genital allein aus Wahrscheinlichkeitsgründen als unbedeutender angesehen werden muss als der umgekehrte Weg von genital nach oral. Neben diesen Unterschieden in der Prävalenz von oropharyngealem versus genitalem HR-HPV spielt dabei aber auch eine durchschnittlich höhere Viruslast an weiblich-genitalen versus oralen Lokalisationen eine Rolle, sowie antiviral wirksame Stoffe in den

Mundflüssigkeiten, die die Menge infektiöser Viruspartikel im Mund weiter vermindern dürften (z.B. SLPI; Details s. im Abschnitt über oropharyngeale HPV-Infektionen).

Unter Public-Health-Gesichtspunkten sowie dem Aspekt der Herdenimmunität, der ja vor allem im Kontext der für lange Zeit strittigen Frage diskutiert wurde, ob auch pubertäre Jungen geimpft werden sollten, könnte eine hohe, möglichst frühzeitige Durchimpfung von Sexarbeiterinnen durchaus einen kleinen Beitrag dazu leisten, die Gesamtbelastung der Bevölkerung mit genitalen und oro-pharyngealen HPV-Infektionen zu verringern (*siehe unten*). Effizienter dürfte sich die rechtzeitige Impfung von Sexarbeiterinnen allerdings innerhalb konkreter Settings oder Szenen auswirken, wo durch Reduzierung von lokalen Infektionsketten Effekte einer Herdenimmunität wenigstens lokal eintreten dürften.

Daher sei nur kurz darauf hingewiesen, dass bei Männern/Freiern penile HR-HPV-Infektionen zum Peniskarzinom führen können, das allerdings mit ca. 600 inzidenten Fällen pro Jahr in Deutschland, davon geschätzt 42 bis 80 % HR-HPV-bedingt [31, 442], eine niedrige Prävalenz aufweist. Die jährliche Inzidenz wird in Europa auf 0,5 bis 1,1/100.000 Männer geschätzt und liegt damit zwischen Vagina- und Vulva-Karzinom der Frauen. Aus den USA wurden im Jahr 2010 1250 Neuerkrankungen an Peniskarzinomen und 310 Todesfälle berichtet [442].

Andere Arbeiten schätzen den Anteil HPV-bedingter Peniskarzinome sogar nur auf 36 bis 40 % [80, 324], in Brasilien lag er bei 43,3 % (überwiegend HPV-16) [107].

Eine Metaanalyse mit 31 Studien (1986 bis Mitte 2008; weltweit) und 1466 Peniskarzinomen ergab eine HPV-Prävalenz von 46,9 %. Dominierender HPV-Typ war HPV-16 (60,2 %), gefolgt von HPV-18 (13,4 %), HPV-6/11 (8,1 %); HPV-31, -45 und -33 lagen bei ca. 1,0 % [439]. Weltweit gesehen lag der Anteil der durch HPV *tatsächlich* verursachten Peniskarzinome im Zeitraum 1983 bis 2011 (auf der Basis von 1010 Gewebeproben aus 25 Ländern) bei einem Viertel bis einem Drittel [611].

Dies ergibt dann etwa 250 bis höchstens 360 Fälle von HPV-bedingtem Peniskrebs in Deutschland (Basis: RKI-Daten, 2013, Ref. 681). Gemessen an der hohen Prävalenz von HR-HPV am Penis [44, 45] ist das individuelle Risiko, infolge einer prävalenten HR-HPV-Infektion am Penis an einem Karzinom zu erkranken, als sehr gering einzuschätzen. Hinzu tritt, dass nicht jeder Nachweis von HPV in einem Peniskarzinom dafür beweisend ist, dass der Krebs vom dem Virus ausgelöst wurde. Nur wenn das Virus transkriptionsaktiv ist und die Onkogene aktiviert sind, ist ein Kausalitätsbezug gerechtfertigt. Studien, die nur nach Virus-DNA im Tumor schauen, ohne Marker der Transkriptionsaktivität zu

untersuchen, überschätzen daher regelmäßig den Anteil HPV-bedingter Peniskarzinome. HPV stellt damit nicht die dominierende Ursache für Peniskrebse.

Die Infektion der Penishaut ist in der Regel nur transienter Natur und wird meist in weniger als einem Jahr überwunden [31]. Dabei gibt es allerdings sowohl Unterschiede nach geographischer Region und HPV-Typ. HPV-16 persistiert länger (12,8 Monate; KI: 12,1 – 14,3 Monate) als nicht-onkogenen HPV-Typen (7,6 Monate; KI: 6,8 – 9,3 Monate). In den USA persistiert HPV-16 sogar durchschnittlich 18,2 Monate, in Mexiko nur 6,7 Monate. Bei älteren Männern (45-70 Jahre) persistierte HPV-16 außerdem 2 ½ Monate länger als bei Männern zwischen 18 und 30 Jahren [49]. Daten von jungen heterosexuellen Männern aus den USA (Alter: 15 bis 27 Jahre bei Studienbeginn) ergaben dagegen eine mediane Verweildauer von HPV-16 von 8,3 Monaten am Skrotum, 8,9 Monaten am Penisepithel und 6,1 Monate im Perianalbereich [129].

Die HPV-16-Prävalenz ging mit steigendem Alter zurück (9 % bei Männern zwischen 18 und 30 Jahren, aber nur 5,4 % bei Männern zwischen 45 und 70 Jahren); auch die Inzidenz verringerte sich zwischen den beiden Altersgruppen von 6,1/1000 Personen-Monate auf 4,6/1000 Personen-Monate [127]. Da sich die Dauer der HPV-16-Infektion in dieser Studie als altersunabhängig erwies, ist die geringere Prävalenz bei den 45- bis 70-jährigen Männern auf eine geringere Inzidenz in dieser Altersgruppe zurückzuführen (aggregierte Daten von Männern aus Mexiko, Brasilien und USA) [127].

Eine Serokonversion erfolgt bei einer genitalen HPV-Infektion beim Mann nur relativ selten (je nach Virustyp zwischen 4 und 33 %, bei HPV-16 nur bei 11 % innerhalb von 24 Monaten nach Entdeckung der Virus-DNA) [62]. Der Umstand, dass die HPV-Prävalenz beim Mann mit steigendem Alter stagniert oder nur in geringem Umfang zurückgeht (im Vergleich zur starken Altersabhängigkeit der genitalen HPV-Prävalenz bei Frauen), wird als Indiz entweder für persistierende Infektionen oder aber eine hohe Inzidenz von Reinfektionen interpretiert [77, 234]. Da penile Infektionen aber in der Regel als transient gelten [49, 129], muss wohl eher von Reinfektionen ausgegangen werden.

Nachdem HR-HPV bei Männern aus St. Petersburg auch relativ häufig im Prostatasekret gefunden wurde (ebenso häufig wie in Proben aus der Harnröhre: jeweils 20,1 % onkogenes HPV) [260], wobei zwischen beiden Proben nur eine geringe Konkordanz bezüglich der HPV-Typen bestand [124]), muss davon ausgegangen werden, dass Proben von der Penisaußenseite und/oder der distalen Harnröhre die genitale HR-HPV-Prävalenz bei Männern (und damit das genitale Übertragungsrisiko auf die Partnerin) unterschätzen, und auch das Ejakulat enthält bei infizierten Männern HPV [vgl. 591].

Die seit längerer Zeit kursierende Annahme, HPV könne auch an der Ätiologie mancher Prostatakarzinome beteiligt sein (vgl. [428, 450]), scheint sich nach neueren Metaanalysen zu bestätigen [525, 526], wobei Assoziationen zwischen Hochrisiko-HPV-Nachweis direkt im Prostatagewebe und vor allem aggressiveren Formen von Prostatakrebs beobachtet wurden [525]. Serologische Marker für HPV scheinen dagegen nicht mit Prostatakrebs assoziiert zu sein, da die Infektion, die die Antikörperbildung auslöste, nicht unbedingt die Prostata befallen haben muss. Daneben könnte es sein, dass HPV bei der Prognose von Prostatakarzinomen eine *ungünstige* Rolle spielt [427]. Fest steht aber auch, dass HPV nicht die dominierende Ursache für Prostatakrebs ist, sondern, wenn überhaupt, nur für einen kleineren Anteil dieser Krebse verantwortlich sein dürfte.

Ungeschützter Cunnilingus und möglicherweise – mit großem Abstand – auch Zungenküsse (s. Kapitel B.III) könnten Freier darüber hinaus dem Risiko einer oropharyngealen HR-HPV-Infektion mit der Spätfolge eines oropharyngealen Karzinoms aussetzen.

Und auch wenn Genitalwarzen im Allgemeinen keine maligne und damit keine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung darstellen, können sie insbesondere in der Harnröhre erhebliche Probleme bereiten. Ist die Harnröhre betroffen, sitzen sie meist in der Nähe des Harnröhrenausgangs, selten (ca. 10 %) in der proximalen Harnröhre, meist erst nach Verschleppung durch ärztliche Maßnahmen. Die Behandlung von Harnröhren-Kondylomen ist schwierig und komplikationsträchtig, da für äußere Genitale geeignete Medikamente für die Behandlung der Harnröhre nicht zugelassen sind und dort zu gravierenden Komplikationen führen können. Genitalwarzen in der Harnröhre stellen ein erhebliches symptomatisches und therapeutisches Problem, dessen Therapie nur von Spezialisten durchgeführt werden sollte, weil unsachgemäße Behandlungen u.a. zu Harnröhrenstrikturen, flächenhaften Rezidiven in der Harnröhre, Schmerzen und Penisverkrümmungen führen können [442]. Bei Kondylomen am Ausgang der Harnröhre sollten Harnröhren- und Blasenspiegelungen unterlassen werden, um Virusverschleppungen in die proximale Harnröhre zu vermeiden. Die Harnblase selbst kann aber mangels Plattenepithel (außer bei Immunsupprimierten) nicht von HPV-assoziierten Kondylomen befallen werden (S3-Leitlinie, Ref. 442).

## Risiken für die Partnerinnen der Freier

Daneben stellt sich aber auch die Frage nach **Risiken für die privaten Partnerinnen der Freier**, die als unbeteiligte und in der Regel nichts-ahnende Dritte besonders schutzbedürftig sind.

In einer älteren **spanischen** Studie (1996 veröffentlicht) wurde das Sexualverhalten der Ehemänner von Frauen mit cervikaler Neoplasie (CIN 3 oder höher) mit demjenigen von Ehemännern gesunder Frauen verglichen [18]. 633 Ehemänner (von erkrankten Frauen und gesunden Kontrollen) wurden nach ihrem Sexualverhalten befragt; zusätzlich wurden bei 183 Männern erkrankter Frauen und 171 Männern der als Kontrollen fungierenden gesunden Frauen Abstriche aus der distalen Harnröhre, der Glans penis und des koronalen Sulcus gewonnen und mit den damals verfügbaren Methoden auf HPV-Typen untersucht [18].

Der Nachweis von HPV-16-DNA am Penis des Ehemannes erhöhte das Risiko einer vaginalen Neoplasie (ab CIN 3) bei den Ehefrauen auf das 9,0-Fache (KI: 1,1 – 77,5). Ehefrauen von Männern, die seit der Hochzeit 10 oder mehr Prostituierte aufgesucht hatten, hatten ein 8,0-fach erhöhtes Risiko (KI: 2,9 – 22,2), eine cervikale Neoplasie zu entwickeln, im Vergleich zu Ehefrauen von Männern, die seit der Hochzeit keinen sexuellen Kontakt mit einer Prostituierten hatten. Ehefrauen von Männern, die seit der Hochzeit insgesamt mindestens 21 außereheliche Partnerinnen hatten (einschl. Prostituierte), hatten ein um den Faktor 11 (KI: 3,0 – 40,0) höheres Neoplasierisiko im Vergleich zu Ehefrauen von Männern ohne außerehelichem Sexpartner. Die Anzahl der Partner vor der Ehe (Prostituierte oder Nicht-Prostituierte) war dagegen von geringerer Relevanz, was als Indiz dafür gedeutet wird, dass die HPV-16-Infektion des Penis nur transienter Natur, der HPV-Carrier-Status also zeitlich begrenzt sei [18].

Eine gewisse Limitation der Studie liegt darin, dass nicht abgefragt wurde, ob die Kontakte zu Prostituierten kondomgeschützt erfolgten. Obwohl die Studie erst 1996 veröffentlicht wurde, erfolgte die Rekrutierung der Patientinnen, der Kontrollgruppe und der Ehemänner zwischen Juni 1985 und Dezember 1987. Da die Patientinnen über CIN 3 oder höher verfügten, muss der dieser Neoplasie zugrunde liegende Infektionsvorgang schon einige Zeit zurückliegen, wobei aber auch rasche Progressionen in Einzelfällen möglich sind. Das Zeitintervall zwischen HPV-Infektion und dem Auftreten einer CIN 2/3-Läsion wird auf 3,75 Jahre geschätzt [100]. Da in dieser Studie aber nur Läsionen ab CIN 3 berücksichtigt wurden, müssen die Kontakte zu Prostituierten, die die Infektionsketten begründet haben könnten, zumindest größtenteils noch in einer Zeit erfolgt sein, als HIV-Prävention noch keine Rolle spielte und man daher vermuten darf, dass Kondomnutzung bei Sexarbeit noch nicht so verbreitet war wie heutzutage. Für die Entstehung einer CIN 3 werden

3 bis 6 Jahre nach Infektion kalkuliert [691]. Damit können die Ergebnisse dieser Studie nicht uneingeschränkt auf die heutige Zeit übertragen werden. Andererseits schützen Kondome nur bedingt vor einer HPV-Übertragung (s.o.). Dennoch deuten mehrere Studien darauf, dass der regelmäßige Kondomgebrauch das hohe HR-HPV-Risiko von Sexarbeiterinnen reduziert (s.o., [z.B. 10, 244]).

In **Kinshasa (Kongo)** fand sich bei Frauen, deren Partner Sex mit Prostituierten gehabt hatten, „lediglich“ ein 2,4-faches Risiko für eine cervikale HPV-Infektion im Vergleich zu Frauen, deren Männer (angeblich) keine Sexdienstleistungen in Anspruch genommen hatten. Die Risikoerhöhung verfehlte die statistische Signifikanz (OR: 2,4; KI: 0,72 – 8,01) [88].

Aus **Mexiko** wird berichtet, dass die Wahrscheinlichkeit eines HPV-Nachweises vom Penis bei Männern, die sexuelle Kontakte mit Prostituierten hatten, nur leicht, aber gerade eben noch signifikant (OR: 1,7; KI: 1,01 – 2,8) erhöht war. Männer mit bisher (lebenslang) mehr als 9 Sexpartnerinnen hatten mit einer OR von 2,5 (KI: 1,3 – 4,8) ein etwas höheres peniles HPV-Risiko als Freier, allerdings war der Unterschied zu den Freiern nicht signifikant [89]. Bei der Bewertung dieser Daten ist der in der Regel transiente Charakter peniler HPV-Infektionen zu beachten, so dass die auf die Lebenszeit kumulierte Anzahl der Sexpartnerinnen naturgemäß hier keine so große Wirkung entfalten kann. In **Taiwan** fand man eine Odds Ratio von 2,56 für cervikale Dysplasien bei Frauen, deren Männer Prostituierte aufgesucht hatten (Fall-Kontroll-Studie mit 288 Frauen mit CIN und 256 Kontrollen) [474].

In **Algerien (Algier)** lag (bei vergleichsweise niedriger HPV-Prävalenz in der weiblichen Allgemeinbevölkerung in Nordafrika) die Odds Ratio für ein Cervixkarzinom bei Frauen, deren Männer sexuelle Kontakte mit Prostituierten hatten, bei 3,2, und für Frauen, deren Männer außereheliche Kontakte mit *anderen* Frauen hatten, bei 4,8 [206, 477].

In einer Fall-Kontroll-Studie aus **Kolumbien** wurde keine signifikante Assoziation zwischen CIN III und Cervixkarzinomen (zusammen betrachtet) bei Ehefrauen und der Anzahl von Prostituierten als Sexpartnerinnen der Ehemänner (im Vergleich zu Ehefrauen ohne CIN III/Karzinom) beobachtet (Fälle = Ehefrauen mit CIN III oder Karzinom: 210; Kontrollen: 262).

Die adjustierte OR für CIN III/Karzinom bei Ehefrauen, deren Männer „jemals Prostituierte als Sexpartnerinnen gehabt hatten“, lag bei 1,0 – und damit auf der Höhe des Referenzwertes (d.h. Ehefrauen, deren Männer nie Prostituierte besucht hatten). Bei 1 - 5 Prostituierten als



Sexpartnerinnen der Ehemänner (lebenslang) betrug die OR 1,1, bei 6 – 20 Prostituierten 0,9 und bei mehr als 20 Prostituierten 1,2 (KI: 0,7 – 2,0). Bei mehr als 9 Prostituierten als Sexpartnerinnen *während der Ehe* zeichnete sich ein leichter Trend zu einem erhöhten Risiko für die Ehepartnerinnen ab (OR: 1,4; KI: 0,7 – 2,6) – im Vergleich zu keinen sexuellen Kontakten mit Prostituierten seit Eheschließung (Referenz: OR 1,0; bei 1 – 9 Prostituierte nach Eheschließung: OR = 0,9) [473].

Eine Studie aus **Thailand** mit 225 verheirateten Frauen mit invasivem Cervixkarzinom und 791 Frauen als Kontrollgruppe ohne Cervixkarzinom (Zeitraum: 1979 – 1988) ergab, dass das Risiko für diesen Krebs erhöht war, wenn die Ehemänner *ungeschützten* Sex mit Prostituierten gehabt hatten. Es wurden nur solche Frauen in die Studie aufgenommen, die angaben, nur einen Sexualpartner zu haben (Lebenszeit). Dabei war die Korrelation mit der Quote ungeschützter Sexkontakte mit Prostituierten stärker als mit der Gesamtanzahl der Prostituiertenbesuche (geschützt oder ungeschützt). Das relative Risiko für ein invasives Cervixkarzinom lag bei 1 – 80 Prostituiertenbesuchen des Ehemannes (lebenslang) bei 1,68 (KI: 0,91 – 3,09) (Referenz: kein Besuch bei Prostituierten = 1,0), bei 81 – 280 Besuchen bei 2,06 (KI: 0,96 – 4,44) und bei über 280 Besuchen bei 2,52 (KI: 1,16 – 5,48). Wurden immer oder häufig Kondome genutzt, lag das relative Risiko bei 0,96 (KI: 0,39 – 2,33); wurden nur manchmal Kondome verwendet, lag es bei 1,24 (KI: 0,60 – 2,56) und bei seltener/nie Kondomnutzung bei signifikanten 2,05 (KI: 1,12 – 3,78) [457].

Die Studie wurde mit Frauen, deren Cervixkarzinom zwischen 1991 und 1993 diagnostiziert wurde, wiederholt. Von 50 Frauen mit Karzinom und 98 Kontrollen ohne Karzinom konnten die Ehemänner befragt werden. Der Vergleich beider Gruppen ergab eine Odds Ratio von 1,8 (KI: 0,6 – 5,2) bei 1 bis 80 Prostituiertenbesuchen, von 1,7 (0,5 – 5,8) bei 81 – 280 Besuchen und von 3,2 (KI: 1,0 – 10,9) bei über 280 Besuchen [472].

Die Latenzzeit zwischen der vermeintlich auslösenden HPV-Infektion und dem invasiven Krebs der Ehefrauen betrug etwa 25 Jahre. Es wurde hochgerechnet, dass die regelmäßige Nutzung von Kondomen bei Sex mit Prostituierten die Anzahl invasiver Cervixkarzinome in der Allgemeinbevölkerung in Thailand um mindestens ein Viertel senken würde [457].

Diese neueren Daten (Kinshasa, Alger) wie auch die thailändische Studie lassen die Hoffnung aufkommen, dass die eingangs erwähnte spanische Studie [18], deren Probanden in den 80iger Jahren rekrutiert worden waren, das genitale HPV- und Krebsrisiko für die privaten Partnerinnen von Freiern möglicherweise überzeichnet. Schließlich waren die Punktschätzer in der spanischen Studie auch von sehr breiten Konfidenzintervallen begleitet, so dass sich kein direkter Widerspruch zu den anderen Studien [z.B. 88, 206, 457] ergibt.

Auch die Studie der IARC HPV Prevalence Surveys Study Group, die insgesamt 11337 Frauen (Durchschnittsalter 41,9 Jahre) aus 9 Ländern einbezog, fand nur eine Risikoerhöhung in Höhe einer OR von 1,54 (KI: 1,28 – 1,84) für den HPV-Nachweis bei Frauen, deren Männer Sexarbeiterinnen aufgesucht hatten, was sich nicht wesentlich unterschied von Frauen, deren Männer außereheliche Beziehungen zu Frauen hatten, die nicht der Sexarbeit nachgingen (OR 1,45; KI: 1,24 – 1,70) [497]. Allerdings waren in dieser Studie nicht die Männer befragt worden, sondern die untersuchten Frauen selbst um eine Einschätzung gebeten worden, ob ihr Mann eine außereheliche Beziehung oder Kontakt zu Sexarbeiterinnen hatte [497]. Dies ist methodisch sehr problematisch.

Die grundsätzliche Aussage, dass Freier ein höheres Risiko für penile HPV-Infektionen haben, was wiederum deren private Partnerinnen erhöhten Risiken in Bezug auf HPV, cervikale Dysplasien und Gebärmutterhalskrebs aussetzt, wird dadurch nicht berührt, allerdings wird das Ausmaß dieses Gefährdungspotentials durch die neuen Daten deutlich relativiert. Die thailändische Studie ist von Bedeutung, weil sie die zentrale Rolle von Kondomen beim Sex mit Sexarbeiterinnen als Schutzmaßnahme in Bezug auf die private Partnerin unterstreicht.

Auch die S3-Leitlinie weist darauf hin, dass Partnerinnen HPV-positiver Männer ein erhöhtes Risiko haben, an Cervixkarzinom zu erkranken, wobei eine OR von 4,9 zitiert wird (KI: 1,9 – 12,6) [442].

Beschneidung reduziert das penile HPV-Risiko der Männer und damit das Risiko einer genitalen HPV-Infektion und sich daraus ergebender Folgeerkrankungen bei ihren Partnerinnen [92], vor allem offenbar für CIN [vgl. 455]. Allerdings erhöht eine prävalente oder frisch abgeheilte HPV-Infektion bei einem Beschnittenen das Risiko für eine HIV-Infektion stärker als eine HPV-Infektion bei einem Unbeschnittenen [242], was in Hochprävalenzländern für HIV eine Rolle spielen dürfte (eigentlich reduziert Beschneidung das HIV-Infektionsrisiko).

In einer Beobachtungsstudie an Männern in Uganda betrug die HR-HPV-Prävalenz am Penis ein Jahr nach der Beschneidung 21,5 % am koronalen Sulcus und 15,5 % am Penisschaft; in der unbeschnittenen Kontrollgruppe lag die Prävalenz dagegen bei 26,3 % (Sulcus) bzw. 23,8 % (Schaft) [393].

In einer peruanischen Studie, in der Freier unmittelbar vor und direkt nach dem Sex mit einer FSW am Penis beprobt wurden (Selbstabnahme von Abstrichen von der Vorhaut und vom Schaft), fanden sich nach dem Sex signifikant mehr HR-HPV-Stämme am Penis als zuvor (0,94

statt 0,75;  $p = 0,02$ ), obwohl die Freier fast ausnahmslos Kondome nutzten. Offenbar kam es durch den Sex trotz Kondomanwendung zu frischen Kontaminationen [617]. In welchem Umfang diese Kontaminationen in manifeste (etablierte) Infektionen übergehen, blieb unklar. Auf jeden Fall stellen die Freier aber für die Zeit der Kontamination am Penis ein Infektionsrisiko für weitere Geschlechtspartnerinnen dar.

Bereits vor dem Sex mit der FSW lag die HR-HPV-Prävalenz am Penis der Freier mit 41,6 % sehr hoch – höher als am Penis von MSM (28 %) und auf dem Niveau der genitalen HR-HPV-Prävalenz bei FSW in Peru (36 – 46 %) [617].

Freier stellen damit sowohl kurzfristig nach dem Sex mit einer FSW (durch frische Kontamination) wie auch langfristig aufgrund ihrer insgesamt sehr hohen HR-HPV-Prävalenz am Penis eine wichtige Rolle als HPV-Überträger dar (sowohl auf andere FSW wie auf private Partnerinnen bzw. in die Allgemeinbevölkerung) – und dies offenbar auch *trotz* konsequenter Kondomnutzung.

Die Autoren folgern:

*„The significant increase in mean number of HR-HPV types detected in our study, despite condom use, indicate a potential need for interventions in addition to condom use to reduce HPV transmission”* (STEWART J et al.) [617].

Um das HPV-Risiko für ihre späteren Sexpartnerinnen, insbesondere auch ihre private Partnerin, zu reduzieren, könnten Freier erwägen, nach dem Geschlechtsverkehr mit einer Sexarbeiterin (nach der Waschung des Penis mit Seife, gefolgt von vorsichtigem, tupfenden Abtrocknen) die proximalen, vom Kondom nicht geschützten Penisabschnitte und angrenzende Hautareale oder sicherheits- und einfachheitshalber auch gleich den ganzen Penis mit einer carrageen-haltigen Lösung zu benetzen. Das Verfahren ist an anderer Stelle [203] unter dem Begriff „HPV-Prophylaxe“ beschrieben.

Ging man nämlich früher davon aus, dass als „viruzid“ eingestufte Desinfektionsmittel auch gegen HPV wirken, zeigten erste Studien mit „natürlichem“ HPV 16, das in dreidimensionalen epithelialen Zellkulturen gezüchtet wurde, die den natürlichen Reifungsprozess der Virionen und des Kapsids nachvollziehen, eine extreme Resistenz gegen übliche Desinfektionsmittel. Selbst 95 % Alkohol oder Isopropanol waren wirklos, und nur sehr stark oxidierende Desinfektionsmittel wie Hypochlorit konnten das Virus inaktivieren [604, 606]. Eine „Chemoprophylaxe“ auf Häuten oder Schleimhäuten ist daher nicht über gängige Desinfektionsmittel oder Antiseptika realisierbar, sondern allenfalls durch Carrageene wie iota-Carrageen [145], die HPV auf biologischem Wege

die Infektiosität nehmen und ihre Wirksamkeit gegen HPV auch *in vivo* schon gezeigt haben [203].

Daneben könnten auch Freier die HPV-Immunisierung erwägen, z.B. wenn sie häufig ungeschützten Cunnilingus bei Sexarbeiterinnen praktizieren – angesichts der hohen genitalen HPV-16-Prävalenz bei ungeimpften Sexarbeiterinnen –, zum Schutz vor HPV-16-Infektionen im Mund-Rachen-Raum.

Eine Impfung von Freiern wäre durchaus mit Empfehlungen der S3-Leitlinie aus dem Jahr 2013 kompatibel (dort S. 64), wo auf einen Nutzen der Impfung bei Männern aus Risikogruppen hingewiesen wird (MSM sind dort nur als ein Beispiel für Risikogruppen genannt). Angesichts des begrenzten Schutzeffektes von Kondomen sind häufig im Paysex verkehrende Männer ebenfalls als Risikogruppe für HPV zu klassifizieren.

Eine eingehende Diskussion der Frage der HPV-Impfung von Freiern findet sich in Ref. 203 und Ref. 632.

## Public-Health-Relevanz der HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen ?

Die Daten der vorstehend genannten Studien [18, 88, 89, 206] verdeutlichen auch die **Public-Health-Relevanz** der genitalen HR-HPV-Prävalenz von Sexarbeiterinnen (s. dazu auch [92]) und implizieren auch unter diesem Aspekt ein Überdenken der Impfempfehlungen in die Richtung, dass eine HPV-Impfung bei Sexarbeiterinnen möglicherweise nicht nur zu deren eigenen Schutz dient, sondern auch zum Schutz der Freier und vor allem deren aktuellen privaten Partnerinnen. Hier tun sich Infektionsketten auf, die bei einer bisher stark auf HIV, Lues, Chlamydien und Gonorrhoe verengten Sichtweise praktisch keine Beachtung gefunden haben.

Das Risiko für die Freier selbst scheint im Vergleich dazu eher gering sein, u.a. wegen der transienten Natur der penilen Infektion und sehr geringen Inzidenz von HPV-bedingten Peniskarzinomen. Angesichts der weiten Verbreitung von genitalen HR-HPV-Infektionen auch in der weiblichen Allgemeinbevölkerung dürften deshalb nur sehr wenige Peniskarzinome pro Jahr, wenn überhaupt, konkret auf Kontakte mit Sexarbeiterinnen zurückgehen. Kritischer für die Freier dürfte daher eher der ungeschützte Cunnilingus bei Sexarbeiterinnen (auch in Anbetracht ihrer hohen genitalen HR-HPV-Belastung und der höheren Viruslast auf weiblichen Genitalschleimhäuten) sein. Außerdem ist eine mögliche Rolle von HR-HPV bei der Genese oder Prognose eines kleineren Anteils der Prostatakarzinome noch ungeklärt, weiterer Forschungsbedarf besteht in dieser Frage unbedingt [vgl. 427, 428], und es gibt Hinweise auf Assoziationen mit den besonders gefürchteten aggressiven Formen des Prostatakrebses [525]. Nach absoluten Zahlen gesehen dürften jedenfalls mehr Männer in Deutschland an HPV-bedingten Mund-Rachen-Karzinomen infolge ungeschützten Cunnilingus bei Sexarbeiterinnen erkranken, als an Peniskarzinomen infolge von vaginalem oder analem Geschlechtsverkehr mit Sexarbeiterinnen, auch unter Berücksichtigung der Kondomnutzung.

Ein viel größeres Gesundheitsrisiko als die Freier selbst gehen demnach, der spanischen Studie [18] zufolge, deren private Partnerinnen bzw. Ehefrauen ein, an die Freier ihre transienten (und für die Freier selbst daher fast immer ungefährlichen) penilen HR-HPV-Infektionen weiterreichen.

Schätzungen (nach Presseberichten) gehen davon aus, dass in Deutschland angeblich *bis zu* 400.000 Frauen als Sexarbeiterinnen tätig sind (150.000 hauptberuflich, 250.000 nebenberuflich), wobei diese Zahlen aber als sehr umstritten und interessengeleitet gelten.

Außerdem gibt es Schätzungen (ebenfalls nach Presseberichten), dass pro Tag ca. 1 Million gewerbliche Sexkontakte in Deutschland erfolgen und dass 4 – 5 Millionen Männer mehr oder weniger häufig Kunden von Sexarbeiterinnen sind. In einer spanischen Studie, in der Ende der 80er Jahre 633 Männer interviewt wurden, hatte über die Hälfte der Männer schon Kontakt mit Sexarbeiterinnen gehabt [18]. In Dänemark hatten dagegen von ca. 23000 befragten Männern im Alter zwischen 18 und 45 Jahren nur (angeblich) 11,3 % jemals die Dienste einer Sexarbeiterin in Anspruch genommen [50]. KLEIBER und VELTEN gingen zu Beginn der 90er Jahre von einem Freieranteil von 18 % unter den Männern sowie ca. 63.000.000 (S. 139) bzw. 83.000.000 (S. 97) professionellen Sexkontakten pro Jahr in Deutschland aus [173]. Nach einer repräsentativen Telefonbefragung der BZgA aus dem Jahr 1991 gaben 22 bis 26 % der befragten 16- bis 59-jährigen Männer mindestens einen sexuellen Kontakt zu einer Prostituierten in den letzten 12 Monaten und 4 bis 6 % im letzten Monat an (zitiert in [173]).

Eine deutsche Studie mit eingehenderen Befragungen aus dem Jahr 2017 ergab dagegen, dass nur 8 % der befragten Männer schon mindestens einmal in ihrem Leben für Sex bezahlt hatten [687]. Diese Studie mit gemischter Altersstruktur (1145 Männer; 14 bis 93 Jahre) enthielt aber auch jüngere Männer, die vielleicht in höherem Alter noch Paysex in Anspruch nehmen könnten. Daraus folgt, dass lebenslang gesehen (bis Lebensende) mehr als 8 % der Männer Paysex genutzt haben dürften. Da die bisherige Paysex-Inanspruchnahme in dieser Studie nicht nach Altersgruppen differenziert ausgewiesen wurde, lässt sich dieser Wert nicht aus den Daten hochrechnen. Aus der internationalen Literatur ist allgemein anerkannt, dass vor allem ältere Männer Paysex nutzen (vgl. Ref. 688 und dortige Referenzen).

Bei den nach Presseberichten behaupteten 1 Million professionellen heterosexuellen Sexkontakten pro Tag in Deutschland ergäbe sich – je nach Annahme der Frequenz von Geschlechtsverkehr jeder Form im privaten Bereich im zugrunde liegenden Rechenmodell (unter Berücksichtigung der Daten aus [158]) –, dass gewerbliche Sexkontakte zwischen 15 und 25 % aller Sexkontakte ausmachen würden. Bei 63.000.000 professionellen Sexkontakten p.a. [gemäß KLEIBER und VELTEN] läge dieser Anteil dagegen nur bei 3 bis 5 %.

Legt man pro Kalendertag 100.000 an diesem konkreten Tag auch wirklich aktive Sexarbeiterinnen mit durchschnittlich 3 Kontakten pro Arbeitstag zugrunde, ergeben sich 109.500.000 professionelle Sexkontakte p.a. und damit ein Anteil des Paysex von 5 bis 9 % an allen heterosexuellen Aktivitäten in Deutschland. Dabei ist zu bedenken, dass nicht alle professionellen Sexkontakte auch Vaginalverkehr umfassen. Jedenfalls vor Einführung des Prostituiertenschutzgesetzes (mit Kondompflicht auch beim Oralverkehr) begnügten sich viele Freier mit (dann oftmals ungeschütztem) Oralsex.

In der Gesamtschau ist daher davon auszugehen, dass etwa 3 bis 9 % aller heterosexuellen Sexkontakte in Deutschland dem Paysex zuzuordnen sind, dass der Anteil bei den *vaginalen* Sexkontakten aber eher im unteren Bereich dieses Spektrums liegen dürfte und damit im Bereich der Spanne von 3 bis 5 %, die auf der Basis der Daten von KLEIBER und VELTEN kalkuliert wurde.

Wenn man dann aber die (im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung gleichen Alters) um ein Mehrfaches erhöhte genitale HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen in Betracht zieht, wäre selbst dann, wenn der Anteil professioneller Sexkontakte an allen (vaginalen) Sexkontakten in Deutschland nur bei 3 bis 5 % liegt, der Einfluss der Sexarbeit auf die HPV-Verbreitung deutlich größer als 3 bis 5 %.

**Der Anteil der Sexarbeit an der Genese und Unterhaltung von Infektionsketten, an der Weiterverbreitung von onkogenem HPV, liegt damit auf jeden Fall deutlich höher als bei 3 bis 5 %.** Ein hoher Durchimpfungsgrad der Sexarbeiterinnen ließe daher, jedenfalls bei rechtzeitiger/frühzeitiger Impfung, durchaus einen Effekt von Herdenimmunität zu erwarten, der im niedrigen zweistelligen Prozentbereich anzusiedeln wäre. Wenn man also eine möglichst hohe Herdenimmunität in der Gesamtbevölkerung erzielen möchte, wäre eine hohe Durchimpfungsrate von Sexarbeiterinnen eines der prioritären Ziele, mit besonderem Fokus auf Berufsanfängerinnen und junge Sexarbeiterinnen.

Gerade angesichts der weit suboptimalen Durchimpfungsraten in der Zielgruppe der Regelimpfung in Deutschland darf in absehbarer Zeit nur eine relativ schwache Herdenimmunität für Deutschland erwartet werden. Bei einer Impfquote von 50 % rechnet man langfristig mit einer Reduzierung der Cervixkarzinome um 37 bis 44 % [337]. Hohe Durchimpfungsquoten bei Sexarbeiterinnen könnten daher die Herdenimmunität verbessern. Selbst wenn genital-genitale Sexkontakte mit Sexarbeiterinnen nur 3 - 5 % aller genital-genitalen Sexkontakte in Deutschland ausmachen würden und ungeimpfte Sexarbeiterinnen – auch unter Berücksichtigung ihrer gegenüber der sexuell aktiven weiblichen Allgemeinbevölkerung nach unten verschobenen Altersstruktur, die für sich allein genommen bereits mit einer höheren HR-HPV-Prävalenz verbunden ist – 5 x häufiger genital impfpräventible HPV-Typen aufweisen würden als die weibliche Allgemeinbevölkerung, so wären genital-genitale Kontakte mit Sexarbeiterinnen für ca. 15 - 25 % der gesamten heterosexuellen HPV-Epidemie (bezogen auf impfpräventible HPV-Typen) in Deutschland verantwortlich. Wenn man allerdings davon ausgeht, dass genital-genitale Kontakte mit Sexarbeiterinnen immer kondomgeschützt erfolgen (erst recht unter den Bedingungen des Prostituiertenschutzgesetzes) und Kondome das pro-Akt-Risiko um 50 bis 70 % senken, reduziert sich dieser Anteil auf etwa 5 bis 12 %.

Dies zeigt das Potenzial, das eine hohe und vor allem auch rechtzeitige bzw. frühzeitige Durchimpfung der Sexarbeiterinnen in Hinblick auf die HPV-Epidemiologie und Herdenimmunität hätte.

Ein für die Herdenimmunität in diesem Kontext bedeutender Aspekt, der noch nicht näher untersucht wurde, ist die Frage, ob sich durch die Impfung das Infektionsrisiko für Sexpartner vermindert, selbst wenn die Impfung trotz bereits bestehender Infektion erfolgte?

Auch wenn die Impfung die bestehende Infektion nicht mehr beseitigen bzw. wegweisend beeinflussen kann, erscheint es jedenfalls *plausibel*, dass die hohen Antikörpertiter und übrigen Immunreaktionen, die durch die Immunisierung erzielt werden, die Menge der freien infektiösen Viruspartikel entscheidend reduzieren dürften. Schließlich handelt es sich um virus-neutralisierende Antikörper. Dadurch würden Sexpartner bei infektionsgefährdenden Kontakten einer wesentlich geringeren Infektionsdosis ausgesetzt, was das Infektionsrisiko aufseiten des ungeimpften Sexpartners sowohl genital wie oropharyngeal stark reduzieren würde, da dieses mit der Infektionsdosis korreliert. Bei HIV führt beispielsweise die natürliche Bildung von Antikörpern einige Wochen nach der Infektion zur Reduktion des anfangs extrem hohen Infektionsrisikos für Sexpartner um 1 bis 2 Zehnerpotenzen, und mit der Abnahme der Immunitätslage in späten Stadien der AIDS-Erkrankung steigt das Infektionsrisiko für Sexpartner wieder an. Ähnliche Effekte wären aufgrund der durch die HPV-Impfung ausgelösten hohen Antikörpertiter (verbunden mit neutralisierenden Antikörpern in den Genitalflüssigkeiten) und übrigen Immuneffekte auch bei HPV-Infizierten zu erwarten, auch wenn die Infektion als solche oder auch ihr eventuell vorhandenes Progressionspotential z.B. in Richtung auf eine Dysplasie durch die Impfung nicht beseitigt werden kann.

Selbst die Impfung etablierter und möglicherweise bereits mit impfpräventiblen HPV-Typen infizierter Sexarbeiterinnen hätte unter diesen Aspekten noch günstige Auswirkungen auf die Herdenimmunität, indem sie das Infektionsrisiko der Sexpartner wegweisend mindern und dadurch Infektionsketten verhindern würde. Und die Kolleginnen desselben Settings würden aufgrund der kurzen Infektionswege in den Settings (z.B. Stammkundschaft, Dreier, Gruppensex, Lesbenspiele) in besonderer Weise von der so initiierten Herdenimmunität profitieren.



So gesehen stellt sich sogar die Frage, ob es nicht Sinn machen würde, Sexarbeiterinnen die Impfung als Krankenkassenleistung zu gewähren, egal ob gesetzlich oder privat versichert?

Die HPV-assoziierten Kosten, die anteilig mit jedem Prozent hinzugewonnener Herdenimmunität eingespart würden, betreffen ja nicht nur die Behandlung des Cervixkarzinoms als solches, sondern sind viel weitreichender, insbesondere die Beobachtung und Kontrolle der Dysplasien sowie deren Behandlung, einschließlich der jährlichen Anzahl von grob geschätzt fast 100.000 Konisationen. Hinzu kommen Effekte in Hinblick auf Genitalwarzen und oropharyngeale Karzinome bei Freiern (viele Jahre nach ungeschütztem Cunnilingus).

Dies wirft die Frage nach der Kosten-Nutzen-Relation der HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen nicht nur auf individueller Ebene, sondern auch auf Populationsebene auf, und dürfte mit hoher Wahrscheinlichkeit zu dem Ergebnis führen, dass die kostenlose Immunisierung für Sexarbeiterinnen oder wenigstens die Kostenübernahme für den Impfstoff dem Gesundheitssystem als Ganzem bzw. den Krankenkassen langfristig gesehen (auf viele Jahre und Jahrzehnte kalkuliert) durch Herdenimmunitätseffekte Kosten einsparen würde.

Selbst für Frauen der Allgemeinbevölkerung gilt die Impfung bis zu einem Alter von 25 Jahren auf jeden Fall als kostenwirtschaftlich, für Frauen zwischen 25 und 30 Jahren in Abhängigkeit von den Impfstoffkosten [534]. Aufgrund der hohen Risikoexposition wäre daher eine Kostenwirtschaftlichkeit für Sexarbeiterinnen auf jeden Fall gegeben (auch bis zu einem Alter von 30 Jahren und darüber hinaus), und die Effekte der Herdenimmunität auf Populationsbasis kämen dann noch „on top“ und stellen die Frage der Kosteneffizienz der Impfung von FSWs auf Populationsebene außer Frage.

Dass die Impfungen den Sexarbeiterinnen nur auf freiwilliger Basis und nach adäquater Aufklärung angeboten werden können und niemand zur Impfung gezwungen darf, ist selbstverständlich. Aspekte der Herdenimmunität dürfen niemals den alleinigen Anlass für eine Impfung darstellen; angesichts des Nebenwirkungs- und Risikoprofils der Immunisierung muss die Geimpfte auch persönlich von der Impfung profitieren können.

Die Kondompflicht aus dem Prostituiertenschutzgesetz kann das HPV-Problem innerhalb der Sexarbeit, sowie seine Auswirkungen auf die Gesamtgesellschaft, nur graduell reduzieren, nicht aber wegweisend beseitigen, und wurde in den obigen Kalkulationen schon berücksichtigt. Und auch ungeschützter Cunnilingus von Freiern bei FSWs (eine wichtige Infektionsquelle für Männer für HPV-16-Infektionen im Rachenraum) bleibt nach Inkrafttreten des Gesetzes weiterhin zulässig und üblich.

Grundsätzlich ist der HPV-Impfstoff auch bei Männern wirksam [z.B. 123, 148, 197]. Eine Impfung von Jungen wird in Deutschland seit Sommer 2018 offiziell von der STIKO empfohlen [681], die Impfung von erwachsenen Männern mit HPV-relevantem Risikoverhalten wird in Deutschland (abweichend z.B. von den USA und Australien) zurzeit aber immer noch nicht offiziell (d.h. seitens des RKI bzw. der STIKO) propagiert (Stand: 2018), auch wenn dies in der Fachwelt auch in Deutschland zunehmend diskutiert und empfohlen wird [182, 183, 185, 442]. Sowohl Gardasil wie Cervarix sind inzwischen für Jungen und Männer zugelassen. Die sächsische Impfkommision weist – im Gegensatz zur STIKO – bereits seit einigen Jahren ausdrücklich auf die Möglichkeit der Impfung des männlichen Geschlechts hin [366, 367].

## **B.III Oropharyngeale HR-HPV-Infektionen und oropharyngeale Karzinome**

### **Epidemiologie HPV-assoziiierter Karzinome im Mund-Rachen-Raum**

Etwa 22 % aller Karzinome des Kopf- und Halsbereiches (*sensu* Head-and-neck-cancer) [22], 41 % aller Karzinome des Oropharynx im engeren Sinne<sup>1)</sup> [22], ca. 50 % aller Karzinome des Pharynx einschl. Tonsillen/ Zungengrund [37] und weit über 50 % aller Karzinome der Tonsillen sind mit onkogenen HPV-Typen, vor allem HPV-16, assoziiert [19, 20, 21]. Die Quoten variieren sehr stark abhängig von geographischer Region, Studienzeitraum sowie Definition der anatomischen Lokalisation<sup>1)</sup>. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 setzt den Anteil HPV-assoziiierter Karzinome bei 23 bis 35 % aller Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich (HNSCC = head and neck squamous cell carcinoma) bzw. 45 bis 90 % aller Krebse im Oropharynx (Mundrachen im eigentlichen Sinne) an [448].

Der typische Patient für HPV-positive Oropharynx-Karzinome in den USA ist männlich, von mittlerem Alter, Weißer (in den USA); er ist durchschnittlich jünger und von höherem sozialen Status (höherer Bildung, höherem Einkommen) als der typische Patient mit HPV-negativem Oropharynx- oder Mundschleimhaut-Karzinom, und weist eine geringere Wahrscheinlichkeit auf, zu rauchen oder viel Alkohol zu trinken [vgl. 579, 580, 581].

<sup>(1)</sup> Die Terminologie ist leider inkonsistent; in manchen Arbeiten wird von „Head and Neck Cancer“ weitreichend als Synonym für alle Krebse im Mund-Rachen-Raum im Sinne der ICD 10: C00-014 gesprochen, andere Arbeiten beziehen sich nur auf einen enger auf die Rachenregion bezogenen Bereich *sensu* C01+C09+C10 und sprechen dann meist vom Oropharynx. Die Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts weisen wiederum den Oropharynx als eigenständige Lokalität neben Tonsillen und Zungengrund aus. Der Oropharynx ist bei restriktiver Definition nur der „orale“ Abschnitt des dreiteiligen Pharynx, der dem Naso- und Hypopharynx gegenübergestellt wird. Wegen der starken Fokussierung HR-HPV-positiver Tumore der Rachenregion auf den Oropharynx im engeren Sinne ergeben sich mit zunehmender Fokussierung vom Mund-Rachen-Raum (im Sinne von „Mundhöhle und Rachen“) auf den Oropharynx im engeren Sinne – aber einschließlich Mandeln und Zungengrund - zwangsläufig höhere Quoten HR-HPV-positiver Krebse. Korrekt angewandt, ist der Begriff „Head- and Neck Cancer“ der umfassendere Begriff, der – neben anderem – die komplette Mundhöhle und den gesamten Pharynx einschließlich Naso- und Hypopharynx mit einschließt, und der „Oropharynx“ ist dann nur ein Teilbereich der mit „Head- and Neck Cancer“ beschriebenen Großregion. Diese Begrifflichkeiten werden aber in der Literatur nicht immer konsequent durchgehalten.

Bei der Erforschung der Rolle von HR-HPV und den zugrundeliegenden Risikofaktoren für eine orale HR-HPV-Infektion bzw. HPV-induzierte Karzinogenese spielt eine strenge Unterscheidung zwischen Mundhöhlen- und Mundrachen-(Oropharynx-)Karzinomen eine wichtige Rolle. Diese Differenzierung wurde in der Vergangenheit nicht immer mit der nötigen Konsequenz vorgenommen.

Während der enge Zusammenhang zwischen HR-HPV, besonders HPV 16, und Karzinomen des Oropharynx (mit den Schwerpunkten Tonsillen und Zungengrund) inzwischen allgemein anerkannt und unstrittig ist, wenn auch mit großen regionalen Unterschieden und bei ansteigendem Trend, besteht über die relative Bedeutung von HR-HPV bei Krebsen der Mundschleimhaut bzw. Mundhöhle noch erhebliche Unklarheit.

Für Karzinome der Mundhöhle selbst galt der Anteil HR-HPV-positiver Befunde – im Gegensatz zum Oropharynx – nämlich als vergleichsweise niedrig [448]. Aus England wurde eine Quote von 1,4 % (2 von 142 Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle; beide HPV-16) berichtet [115]. In Portugal wurde aber immerhin für diese Lokalisation ein Anteil von 20,5 % verzeichnet [106], in Brasilien 14,3 % [134]. Auch neuere Übersichtsarbeiten bestätigen, dass HPV bei Karzinomen der Mundschleimhaut eine vergleichsweise geringere Bedeutung spielt als im Oropharynx [429, 430, 659]. Ein Nachweis von HPV-16-DNA reicht – entgegen mancher früherer Auffassungen – auch nicht mehr aus, um den Krebs als HPV-bedingt zu interpretieren. Die Onkogene müssen dazu aktiv transkribiert werden, d.h. zum Beispiel Nachweis von mRNA der Onkogene E6 und/oder E7 [431]. Jedenfalls wird ein Nachweis von Virus-DNA für sich allein genommen nicht mehr als ausreichender Beweis angesehen, dass der Krebs durch den betreffenden HPV-Typ auch tatsächlich *verursacht* wurde in dem Sinne, dass das Virus so wesentlich an der Pathogenese beteiligt ist, dass es ohne die Virus-Infektion nicht zur Krebsentstehung gekommen wäre.

Wichtige Fragen sind daher: Ist nur Virus-DNS nachweisbar, ist das Virus überhaupt ins Genom eingebaut? Ist es inaktiv, oder wird Virusgenom transkribiert? Auch die Detektionsmethodik spielt eine Rolle; so ließ sich zwar in 25 % von 275 Mundschleimhautkarzinomen aus Süddeutschland mittels empfindlicher PCR-Techniken HPV nachweisen, aber in keinem Fall mittels der spezifischeren In-Situ-Hybridisierung bestätigen. Nur in 16 % der HPV-positiven Fälle (das sind lediglich 4,0 % von *allen* 275 Fällen) ließ sich eine biologische Aktivität von HPV feststellen in Form von p16(INK4a)-Überexpression – wie auch in 2,9 % der HPV-negativen Tumore. Die Autoren folgern, dass der Anteil der Mundschleimhautkarzinome, die HPV-Infektionen angelastet

werden können, viel kleiner ist, als sich aus PCR-basiertem HPV-Nachweis annehmen ließe [431].

Nichtsdestotrotz ist HPV bei der Karzinogenese innerhalb der Mundhöhle (d.h. der Gesamtregion der Mundhöhle bis zum Übergang zum Oropharynx, d.h. einschließlich Zunge, aber ohne Zungengrund) nicht völlig irrelevant. Zwei Studien aus Deutschland fanden zwar nur bei 4,2 % von 353 Mundhöhlenkarzinomen HR-HPV (kombinierte Ergebnisse aus zwei Einzelstudien im Review von YETE et al. 2018 [659 – 661]). Die süddeutsche Studie [431], die ebenfalls auf eine sehr geringe Rolle von HR-HPV bei Mundhöhlenkrebs in Deutschland weist, wurde bei diesem Review nicht berücksichtigt, steht aber im Einklang mit den beiden anderen Studien, was die Aussage betrifft, dass HPV-verursachte Mundschleimhautkarzinome in Deutschland (bisher) nur einen sehr geringen Anteil an allen Mundhöhlenkarzinomen haben.

Aber schon in Nachbarländern wurden in Studien, die sich auf Krebse der Mundhöhle (also *ohne Oropharynx*) beschränkten, HR-HPV-Quoten von 10,5 % (Frankreich), 11,2 % (Griechenland), 30,4 % (Polen), 37,1 % (Italien), 44,0 % (Belgien) und 47,7 % (Ungarn) angetroffen; die Anzahl der untersuchten Krebse der Mundhöhle (ohne Oropharynx) lag bei diesen kleinen Studien jeweils zwischen 62 und 209 [659]. Europaweit ergab sich in der Metaanalyse von YETE et al. [659] aus dem Jahr 2018 eine HR-HPV-Quote in Mundhöhlenkrebsen von 16,2 %, was in sehr gutem Einklang mit den Ergebnissen eines Reviews aus dem Jahr 2005 steht, der bereits damals eine HPV-Quote von 16,0 % für Mundhöhlenkrebs in Europa fand [662]. Für Nordamerika betragen die entsprechenden Quoten 19,7 % im Review aus 2018 [659] und 16,1 % in jenem aus 2005 [662]. Höhere HR-HPV-Quoten wurden in dem Review aus 2018 für Asien berichtet (33,8 %), die niedrigsten aus Australien (6,5 %). Auch der Review aus 2005 fand für Asien bereits eine Quote von 33 %. Weltweit ergab sich für 24,4 % von 6349 Mundhöhlenkarzinomen aus dem Review von 2018 ein HR-HPV-Nachweis (Review von 2005: 23,5 %).

Nicht alle von YETE et al. berücksichtigten Studien beinhalteten allerdings auch den Nachweis von Transkriptionsaktivität oder anderer Indikatoren für eine aktive Beteiligung von HPV an der Karzinogenese. Einzelstudien, die diese Indikatoren erfassten, fanden jedoch im Unterschied zu der vorgenannten süddeutschen Studie [431] eine enge Korrelation (bis zu 100 %) zwischen Virus-DNA-Nachweis und Aktivität der Onkogene. Auch prämaligene Läsionen der Mundschleimhaut (wie z.B. Leukoplakien) weisen häufiger HPV auf als gesunde Mundschleimhaut [659]. In der Gesamtschau der Befunde spricht dies dafür, dass HR-HPV, vor allem HPV 16, an einem kleineren Anteil der Krebse der Mundhöhle tatsächlich *kausal* beteiligt ist. In Europa scheint dieser Anteil bisher bei *höchstens* 16 % zu liegen – „höchstens“ deshalb,

weil nicht alle inkludierten europäischen Studien auf Aktivität der Onkogene und damit konkrete Indizien für einen Kausalitätsbezug untersuchten, und der Anteil *kausal* HPV-assoziiierter Mundhöhlenkrebse daher niedriger ausfallen könnte, als er auf der Basis eines ausschließlichen Virus-Nachweises (*ohne* Prüfung der Onkogen-Expression oder p16(INK4a)-Überexpression) erscheint.

Krebse der Mundhöhle sind aber insgesamt gesehen etwas häufiger als Krebse des Oropharynx, daher wäre auch ein Anteil HPV-bedingter Krebse *unter* 16 % auf Populationsebene nicht völlig zu vernachlässigen. Für 2014 meldeten die Krebsregister aus Deutschland (RKI; Abfrage 12.04.2018) beispielsweise 1890 Mundhöhlenkrebse bei Frauen, aber nur 1008 Oropharynxkarzinome. Bei Männern ist der Unterschied etwas geringer: 3545 zu 3209. Als Mundhöhlenkrebs wurden gewertet: C00, C02-C06; als Oropharynx-Krebs: C01 (Zungengrund), C09 (Tonsillen), C10 (Oropharynx). Legt man den europäischen Durchschnitt aus den Reviews von 2005 und 2018 (ca. 16 %) zugrunde, wäre in Deutschland mit etwa 500 bis 1000 Fällen pro Jahr von HPV-bedingtem *Mundhöhlenkrebs* zu rechnen, allerdings vorbehaltlich der Unklarheiten, die sich daraus ergeben, dass nicht in allen zugrundeliegenden Studien geprüft wurde, ob HR-HPV tatsächlich kausal mit der Karzinogenese assoziiert ist.

Auch könnte sich der Anteil HR-HPV-positiver Krebse der Mundhöhle in den nächsten Jahren und Jahrzehnten vor allem in Europa und Nordamerika erhöhen, wenn durch Reduktion des Rauchverhaltens die Anzahl der Krebse, die durch Rauchen bzw. die Kombination von Rauchen und Alkohol ohne Beteiligung von HPV verursacht wird, zurückgeht [659]. In einem solchen Fall würde sich HR-HPV als Risikofaktor auch beim Krebs der Mundhöhle stärker durchprägen als bisher.

Zur Zeit gilt aber noch, dass Krebs der Mandeln und Krebs des Zungengrundes viel häufiger durch HR-HPV verursacht wird als Krebs der Mundschleimhaut. Bereits eine Studie aus den USA aus dem Jahr 2000 nannte für Tonsillenkrebse einen Anteil von 94 % und für Krebs des Zungengrundes von 62 % [27]. Dem steht ein Anteil zwischen 16 und 20 % bei Krebsen der Mundhöhle in Amerika gegenüber [659, 662], allerdings ohne eindeutig belegtem Kausalzusammenhang in jedem Einzelfall.

Aus diesem Grund sollte in epidemiologischen Studien streng zwischen „Oropharynx-Karzinomen“ und Karzinomen anderer Lokalisationen im Mund-Hals-Bereich (wie z.B. Mundschleimhautkrebs) unterschieden werden, da ansonsten Risikofaktoren, die besonders spezifisch für Oropharynx-Karzinome sind, stark „verdünnt“ werden und kausale Assoziationen

nicht oder nicht eindeutig erkannt werden können. Zwei große systematische Reviews aus 2016 und 2017 über den Zusammenhang zwischen Sexualverhalten und Mund- bzw. Mundrachenkrebs beklagen die in den allermeisten epidemiologischen Studien fehlende Differenzierung nach der Krebslokalisation (FARSI et al.: „*We could not perform analyses limited to oropharyngeal cancers*“) [593]. Die Zusammenhänge mit Oralsex werden umso deutlicher, je mehr man sich auf Oropharynx-Karzinome bzw. HR-HPV-positive Karzinome fokussiert. Adjustiert man dagegen auf HPV, schwächt sich die Korrelation zwischen der Anzahl von Sexpartnern und Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich ab oder geht verloren – ein Indiz für die kausale Rolle von HPV bei diesen Karzinomen bzw. einer Subgruppe von ihnen [584, 593]: ist HR-HPV die Ursache eines Krebses, kann Oralsex (als wichtigste Infektionsquelle für HR-HPV) keinen unabhängigen Risikofaktor mehr darstellen, weil das Vorhandensein von HR-HPV bereits ein Proxy für Oralsexverhalten darstellt.

Trotz der Verdünnung der Daten durch Vermischung verschiedener Karzinomlokalitäten im Mund-Hals-Bereich in den diesen Reviews [584, 593] zugrunde liegenden Studien bestreitet keiner der beiden Reviews den kausalen Zusammenhang zwischen Oralsex, HPV und Karzinomen im Oropharynx (Mundrachen). CHANCELLOR et al. (2017) sehen trotz des oben beschriebenen „Verdünnungseffektes“ ein erhöhtes Risiko für „*oral cancer*“ (in der breiten Definition, Mund und Rachen umfassend) in Verbindung mit einer hohen Anzahl von Sexpartnern, Erfahrung in Oralsex, sowie bei Männern auch mit einer Partnerin, die an Gebärmutterhalskrebs erkrankt war, sowie besonders enge Assoziationen zwischen Sexverhalten, HPV und *Oropharynx-Karzinomen* [584]. Sie beklagen außerdem, dass in den meisten Studien nicht Männer und Frauen getrennt ausgewertet wird, was aber mit den niedrigen Fallzahlen und dem geringen Anteil von Frauen unter den Patienten mit diesen Karzinomen zusammenhängen dürfte.

Eine solche Trennung wäre jedoch dringend nötig, da erhebliche Unterschiede in der oralen HPV-Epidemiologie und oralen Risikofaktoren bei Männern und Frauen bestehen. Diese Unterschiede betreffen zum Beispiel Inzidenz und Prävalenz, Persistenzrisiko / Unterschiede in der Immunkompetenz gegenüber oralen Infektionen, sowie vermutlich unterschiedlich hohes Infektionsrisiko nach Fellatio im Vergleich zu Cunnilingus.

Eine Metaanalyse (Li et al.; Ref. 600) aus dem Jahr 2016 mit 2442 Karzinomfällen und etwa 3100 Kontrollen aus 7 Studien (darunter 6 Fall-Kontroll-Studien) fand, dem Abstract zufolge, keine signifikante Assoziation zwischen Oralsex und „*oral cancer*“ (OR 1,15; KI: 0,86 – 1,54).

Betrachtet man die Analyse aber näher, umfassten 6 der 7 Studien „oral cancer“ in der weiten Definition und schlossen Krebs der Mundhöhle, teilweise auch Krebs der Lippen mit ein. Die einzige der 7 Studien, die sich auf Oropharynx-Karzinome beschränkte (D'SOUZA et al. 2007), zeigte eine signifikante Assoziation mit Oralsex (OR 2,47; KI: 1,30 – 4,69); sie war mit 100 Krebsfällen aber die kleinste der inkludierten Studien (Anteil 4,1 %) und prägte sich damit nur schwach auf das Gesamtergebnis durch. Auch eine weitere Studie mit gemischter Lokalisation, aber einem Anteil von Oropharynx-Karzinomen von immerhin 34,7 % (SMITH et al. 2004), fand eine signifikante Assoziation mit Oralsex (OR 2,88; KI: 1,44 – 5,75). Mit insgesamt 193 Fällen und einem Anteil von 7,9 % konnte sich aber auch diese Studie nur schwach auf das Gesamtergebnis durchprägen.

In der Subgruppenanalyse von LI et al. gehen 5 und mehr Oralsexpartner (lebenslang) mit einem signifikant erhöhten Risiko für „oral cancer“ im Sinne der breiten Definition von LI et al. einher (OR 1,70; KI: 1,06 – 2,67 in der fixed-effect-Auswertung; in der random-effects-Auswertung wird Signifikanz knapp verfehlt: OR 1,98; KI: 0,85 – 4,63). Von daher erscheint die Aussage dieser Arbeit, dass keine signifikanten Beziehungen zwischen Oralsex und „oral cancer“ bestehen, recht „optimistisch“, was andererseits dadurch relativiert wird, das dennoch in dieser Publikation die Verwendung von Kondomen beim Oralsex empfohlen wird. Damit geben die Autoren indirekt zu, dass auch sie Oralsex nicht für risikolos halten.

Die Metaanalyse von LI et al. ist ein sehr gutes Beispiel, welche Auswirkungen sich ergeben, wenn in der Präsentation von Fall-Kontroll-Studien nicht zwischen anatomischen Lokalisationen differenziert wird. Auch darauf aufbauende Metaanalysen können dann nicht zwischen verschiedenen Lokalisationen im Mund-Rachen-Raum differenzieren. Empfehlenswert wäre mindestens eine Zweiteilung in „Mundhöhle“ (einschl. Zunge, aber ohne Zungengrund) und „Oropharynx“ (einschl. Zungenbasis, Tonsillen). Wie der Review von YETE et al. andeutet, scheint es auch innerhalb der Mundhöhle große Unterschiede im Ausmaß der HR-HPV-Beteiligung zu geben [659]. Die aus verschiedenen Einzelstudien zitierten Quoten zwischen 26,8 % (Mundboden), Zahnfleisch (40 %), Gaumen (42 %) und Zunge (50 %) sind jedoch nicht direkt vergleichbar, da diese Studien aus unterschiedlichen Ländern stammen und die genannten Quoten die europäischen und amerikanischen Durchschnittswerte für HR-HPV in Mundhöhlenkrebsen weit überschreiten.

Jedenfalls kommt es bei Aggregation der beiden Lokalisationsgruppen „Mundhöhle“ und „Oropharynx“ es zu einer starken Verdünnung der *sexuellen* Risikofaktoren für Oropharynx-



Karzinome. Dabei spielt auch eine Rolle, dass Mundhöhlenkarzinome tendenziell häufiger angetroffen werden als solche des Oropharynx.

Es sind sogar inverse Korrelationen denkbar. Es gibt einige Studien, die in Bezug auf Krebs der Mundhöhle bzw. „oral cancer“ im weiteren Sinne definiert (bei Dominanz von Krebs der Mundhöhle) in der Tendenz protektive Effekte von Oralsex beobachteten (vgl. Ref. 597). Dabei kann nicht ernsthaft angenommen werden, dass Oralsex vor Krebs der Mundhöhle unmittelbar *schützt*. Es ist vielmehr ein soziales Confounding anzunehmen:

Krebs der Mundhöhle wird vor allem durch Rauchen ausgelöst, streng dosisabhängig, aber überadditiv verstärkt durch Alkoholkonsum (da Alkohol die Aufnahme von Karzinogenen aus dem Tabakrauch in die Mundschleimhautzellen verstärkt). Die *Kombination* aus starkem Rauchen und Alkoholkonsum unterliegt aber einem starken sozialen Gradienten. Mundhöhlenkrebs tritt ebenso wie Oropharynx-Karzinome bevorzugt bei Männern auf. Cunnilingus bei Frauen ist aber zumindest in den westlichen Kulturen, wo dies untersucht wurde, eher mit höherem Sozialstatus assoziiert [vgl. z.B. 580], wie ein breiter gefächertes Sexualverhalten überhaupt. Diese sozialen Unterschiede in oralsexbezogenen Sexpraktiken mögen sich jetzt allmählich mit der zunehmenden Verbreitung von beidseitigem Oralsex als Standard-Sexpraktik in westlichen Kulturen, auch und vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, im Laufe der Zeit zwar nivellieren, es ist aber nach der Literaturlage der letzten 30 Jahre davon auszugehen, dass ein breiter gefächertes Repertoire an sexuellen Praktiken und vor allem Oralsex, speziell Cunnilingus, in den Jahrzehnten des Überganges von einer seltenen zu einer allgemein verbreiteten Praxis präferenziell eine Verhaltensweise der eher gebildeteren oder sozial besser gestellten Schichten war. Die Krebse, die jetzt in Studien oder gar Metaanalysen erfasst werden, wurden schließlich durch HPV-Infektionen ausgelöst, die womöglich schon mehrere Jahrzehnte zurückliegen, also in eine Zeit fallen, als Oralsex vor allem eine Praktik der höher gebildeten und sozial besser gestellten, progressiveren und aufgeklärteren Gesellschaftskreise war.

In diesen Kreisen war aber die Wahrscheinlichkeit, stark zu rauchen und *zusätzlich* noch viel Alkohol zu trinken, wohl eher geringer (besonders stark risikoerhöhend ist vor allem diese Kombination auch Rauchen und Alkohol). Dieses soziale Confounding (Bildung, Einkommen) kann erklären, wieso Oralsex das Risiko für Mundhöhlenkrebs oder „oral cancer“ (einschließlich Oropharynx, aber unter Dominanz von Mundhöhlenkrebs) scheinbar sogar senken kann, wie es in manchen Studien – wenn auch meist insignifikant – beobachtet wurde. Dieser inverse, sozial beeinflusste Prozess verstärkt den Verdünnungseffekt noch weiter, wenn Mundhöhlen- und Oropharynx-Karzinome gemeinsam ausgewertet werden, so dass es dann im Endeffekt nicht

überrascht, wenn der Einfluss von Oralsex auf eine Gesamtheit von Krebsentitäten (wie „head and neck cancer“), an denen Oropharynx-Karzinome nur einen moderaten Anteil haben, gegen Null reduziert wird, oder so schwach ausfällt wie in der Metaanalyse von LI et al. mit einer unbedeutenden und insignifikanten Odds Ratio von 1,15.

Während HPV-assoziierte Karzinome im Oropharynx eine erheblich bessere Prognose haben als HPV-negative Karzinome derselben Region, scheint der HPV-Status von Mundhöhlenkarzinomen entweder gar keinen oder nur einen schwachen, insignifikanten Effekt auf die Prognose zu haben [448] – dies könnte als ein indirektes Indiz gesehen werden, dass HPV hier keinen gravierenden Einfluss auf die Karzinogenese hat und HPV-Nachweise in Mundhöhlenkarzinomen eher auf Superinfektionen bereits mutierter Krebszellen beruhen könnten. Allerdings scheinen die Zusammenhänge differenzierter zu sein, und es mag auf Details oder die genaue Krebslokalisierung ankommen, ob HR-HPV mit eher besserer oder schlechterer Prognose verbunden ist. YETE et al. [659] erwähnen einige Studie, die darauf deuten, dass auch in der Mundhöhle – wie im Oropharynx – HR-HPV-Positivität mit einer besseren Prognose einhergehen dürfte. Ihre Metaanalyse enthält aber auch Einzelstudien, die genau das Gegenteil zeigen, z.B. eine kroatische Studie [663].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 [435] fand zwar eine HPV-Prävalenz von 30,1 % in Plattenepithelkarzinomen der Mundschleimhaut (HPV-16: 25,4 % ; HPV-18: 18,1 %); molekulare Veränderungen, wie sie für Cervixkarzinome typisch sind und der biologischen Aktivität von HPV im Sinne karzinogener Pathways zugeordnet werden, fanden sich aber selten. Die Rolle von HPV als ätiologischer Faktor beim Krebs der Mundschleimhaut ist damit unklarer als beim Oropharynx-Karzinom. In einem erheblichen Anteil der Fälle von Mundschleimhautkrebs dürfte die HPV-Infektion (auch wenn mittels PCR nachweisbar) keine kausale Rolle gespielt haben. Gleichwohl weisen die Autoren darauf hin, dass die relative Bedeutung von HPV beim Mundschleimhautkrebs dann zunehmen könnte, wenn klassische Risikofaktoren wie Rauchen und Alkohol an Bedeutung verlieren [435].

Hauptangriffspunkt für krebsauslösendes HPV sind die Basalzellen der Epithelien in den Krypten der Gaumenmandeln und Zungenbasis [436]. Am höchsten liegt die HPV-Quote daher bei Karzinomen des Waldeyerschen Rachenringes, wobei in den letzten Jahrzehnten eine starke Zunahme der Inzidenz vor allem von Tonsillenkarzinomen beobachtet wurde [21] und etwa 90 % der HPV-positiven Befunde auf den onkogenen Typ HPV-16 zurückzuführen sind [21; 22; 141; 33: sogar 94,7 %; 263: 99 %]. In geringem Umfang ist auch noch HPV-18 [105, 106] und noch seltener HPV-51 [106] und HPV-6 [51] beteiligt. In Südafrika fand sich dagegen ein abweichendes

Erregerspektrum: 85 % der Oropharynx-Karzinome (von N = 43) erwiesen sich als HPV-positiv, wobei HPV-31 dominierte (69 % der HPV-positiven Gewebeproben), gefolgt von HPV-16 (nur 14 %) und HPV-18 (11 %) [137]. HPV 16 und HPV 18 bevorzugen an der Cervix uteri unterschiedliche ökologische Nischen (mehrschichtiges Plattenepithel bzw. einschichtiges Zylinderepithel; daher auch die engere Assoziation von HPV 18 mit Adenokarzinomen der Cervix) [695], und diese unterschiedlichen Adaptationen an die verschiedenen Epitheltypen der Cervix könnten den besonderen Tropismus von HPV 16 zum Epithel des Oropharynx erklären, während HPV 18 wesentlich schlechter an jene Epithelien adaptiert zu sein scheint, die er im Oropharynx vorfindet.

In der Schweiz erwiesen sich 51 % von 181 Oropharynx-Karzinomen als HR-HPV-positiv [135]. In Schweden fand sich HPV-DNA in 68 % von 381 Oropharynx-Karzinomen aus den Jahren 2000 bis 2007 (Tonsillen: ca. 80 %; Zungengrund: ca. 70 %; alle anderen Lokalisationen: ca. 20 %) [136; Details s.u.]. In der Türkei erwiesen sich 46,6 % (von 45) Oropharynx-Karzinomen als HPV-16-positiv [140], in Japan 25,5 % von 54 Karzinomen [141].

In einer kanadischen Studie fand sich in 41% aller Oropharynx-Karzinome HPV (HPV-16: 26 %); bei Pharynxkarzinomen lag diese Quote sogar bei 61 % (alle HPV-Typen). Gesunde gematchte Kontrollpersonen wiesen eine HPV-Prävalenz von 16 % (alle Genotypen einschließlich nicht-onkogener) auf, aber nur 3 % HPV-16 (Krebspatienten: 26 %) [259].

Im Zeitraum 2000 – 2005 lag der Anteil aller HPV-positiven Karzinome im Bereich von Zunge/Pharynx/Tonsillen in den USA bereits bei 77,3 % (HPV-16/18: 64,7 %) [53], bei Männern etwas höher als bei Frauen (Männer: 80,3 %; HPV-16/18: 69,7 %; Frauen: 68,8 %; HPV-16/18: 50 %) [54]. Von 123 HPV-16/18-positiven Karzinomen entfielen 80,5 % auf Männer (RR 4,1).

Im Jahr 2010 erschien eine Metaanalyse zum Einfluss von HPV auf das Krebsrisiko und Überleben von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches (*Abk. HNSCC*) unter besonderer Berücksichtigung des Oropharynx [22]. 34 Studien (seit 1980) mit insgesamt 5681 HNSCC-Patienten wurden ausgewertet. Der Anteil HPV-positiver Tumore lag zunächst bei „nur“ 22 % und damit niedriger als in anderen Übersichten. Berücksichtigt man aber, dass der Anteil HPV-positiver Tumore z.B. im Tonsillenbereich auch in jüngerer Zeit weiter zugenommen hat und der Zuwachs anhält [55, 56, 448], so mag eine Metaanalyse, die auf Arbeiten zurückgreift, die ab 1995 publiziert wurden, den aktuellen Anteil HPV-positiver Tumore etwas unterschätzen, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass die in der Primärliteratur beschriebenen Fälle oftmals auch schon viele Jahre vor der Publikation inzident wurden. Immerhin: bei

**oropharyngealen** Karzinomen *sensu stricto* lag der Anteil der HPV-Positiven auch in dieser Metaanalyse von DAYYANI et al. [22] bei 41 % - dies ist sogar etwas höher, als in den meisten älteren Übersichtsarbeiten bisher geschätzt. Unterschiede beim Anteil der HPV-Positiven sind abhängig von Ein- und Ausschlussfaktoren für die Tumorlokalisation (je zentrierter auf den Waldeyerschen Rachenring/Tonsillen, desto höher der Anteil der HPV-Positiven), von der geographischen Region [57] sowie – abhängig von der geographischen Region – dem Zeitraum, in dem die betreffenden Karzinome inzident wurden.

Bei der sehr unterschiedlichen Lokalisationsverteilung HPV-assoziiert Karzinome (mit eher geringem Risiko an der Mundschleimhaut und sehr hohem Risiko im Bereich der verschiedenen lymphatischen Gewebe im Rachenbereich) kommt möglicherweise dem antiviral hoch wirksamen Sekretorischen Leukozyten-Protease-Inhibitor (SLPI) eine wichtige Rolle zu, der sich im Speichel findet und beispielsweise von Zellen der Mundschleimhaut gebildet wird, in den Krypten der Mandeln aber meistens komplett fehlt oder allenfalls in Spuren vorhanden ist [478].

Die Metaanalyse bestätigte ein **höheres Risiko für Männer** um den Faktor 2,1 (67,8 % aller HPV-positiven Karzinome bei Männern) [22], völlig in Einklang mit einer anderen Studie mit HNSCC (OR = 2,05) [68]. Eine weitere Studie aus den USA mit jüngeren (neueren) Fällen (inzident zwischen 2000 und 2005) deutet auf einen noch höheren männlichen Anteil (80 % bei HPV16-/18-positiven Karzinomen) [54].

In den SEER-Daten aus den USA (2009-2010 Surveillance, Epidemiology and End Results Program) lag die altersadjustierte Inzidenz für ein Oropharynx-Karzinom bei Männern bei 9,1, bei Frauen aber nur bei 1,9/100.000 (Ratio: 4,71; KI: 4,42 – 5,02), d.h. Männer hatten ein fast fünffaches Risiko, ein solches Karzinom zu entwickeln [390].

In einer weltweiten Studie (über 4000 Mund-Rachen-Karzinome, über 30 Länder, Fälle ab 1990) fand sich die höchste HPV-Quote in Tonsillenkarcinomen (43,6 %), gefolgt von Zungengrund (28,6 %), Oropharynx ohne nähere Angabe (17,6 %), weichem Gaumen (10 %); weniger betroffen waren Mundhöhle (6,5 %) und Larynx (3 %). HPV-16 hatte einen Anteil von 67,6 % an allen HPV-positiven Karzinomen, gefolgt von HPV-33/52/35/51 mit jeweils 2,9 % [264]. Aus heutiger Sicht unterschätzt diese Arbeit aber wohl die aktuellen Karzinomrisiken, wenn man den Anstieg der HPV-Quoten in bestimmten Krebslokalisationen in den letzten Jahren bedenkt. Außerdem bestehen im weltweiten Kontext erhebliche regionale Unterschiede in der HPV-Epidemiologie, sowohl genital wie auch oropharyngeal, so dass ein Zusammenziehen weltweit generierter Daten

– trotz der dadurch erreichten hohen Fallzahlen und statistischen Robustheit – wenig sinnvoll ist, um daraus Schlüsse auf das Infektions- und Krebsgeschehen in einer bestimmten Region zu ziehen. Das dürfte auch den relativ niedrigen Anteil von HPV-16 in dieser weltweiten Studie erklären.

Sowohl die Assoziation von HPV und Oropharynx-Karzinomen an sich, wie die relative Beteiligung der verschiedenen onkogenen HPV-Typen am Oropharynx-Karzinom, unterliegt offenbar erheblichen regionalen Unterschieden. So scheint HPV beispielsweise im Senegal bei Oropharynx-Karzinomen (im weiteren Sinne, d.h. Mund-Rachen-Krebs) keine relevante Rolle zu spielen: der HPV-Anteil (alle Typen) lag bei 3,4 % (4 von 117 Fällen), und die Lokalisationen dieser vier Fälle waren für HPV-positive Karzinome untypisch (1 x Gingiva, 3 x Larynx) [268], während in Südafrika zwar eine Assoziation zwischen HPV und Oropharynx-Karzinomen grundsätzlich besteht, aber andere HPV-Typen als in Europa und Nordamerika eine dominierende Rolle spielen [137]. Ähnliches gilt für den Nordwesten der Philippinen, wo von 163 Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich nur 2,4 % HPV-positiv waren (1 x HPV 11, 1 x HPV 33); unter den 163 Karzinomen waren auch nur 15 Rachenkrebsen angetroffen worden (88 Mundhöhle, 60 Kehlkopf). HPV 16 spielte überhaupt keine Rolle. Die fehlende oder marginale Rolle von HPV geht daher mit einem vergleichsweise geringen Anteil von Rachenkrebsen an allen Krebsen im Mund-Rachen-Kehlkopf-Raum einher [612]. Auch in Zentral-Indien spielt HR-HPV eine relativ

geringe Rolle (nur 9,4 % der Oropharynx-Karzinome sind HR-HPV-bedingt), und dies bei einem von Nordamerika/Europa abweichenden Typspektrum (nur 60 % der HPV-bedingten Fälle sind durch HPV 16 verursacht) [610]. In Thailand wurde in den Jahren 2011 – 2013 unter 80 Karzinomen von Hypopharynx und Kehlkopf (95 % Männer) kein einziger Fall angetroffen, der mit onkogenem HPV assoziiert war. Typische Risikofaktoren waren Alkohol und Rauchen [635].

Eine Studie mit 3680 Mund-Rachen-Kehlkopf-Krebsen aus 29 Ländern (1374 x Rachen, 1264 x Mundhöhle, 1042 x Kehlkopf) zeigte, dass 22,4 % aller Rachenkrebsen, 4,4 % aller Krebsen der Mundhöhle und 3,5 % aller Krebsen des Kehlkopfes durch HPV ausgelöst worden waren, überwiegend durch HPV 16. Der Anteil HPV-bedingter Krebsen war dabei am höchsten in Südamerika, Mittel-, Ost- und Nordeuropa, am niedrigsten in Südeuropa. In Europa fiel der Anteil HPV-bedingter Krebsen bei Frauen höher aus als bei Männern [609].

Nach der bereits oben erwähnten kanadischen Studie führte eine oropharyngeale HPV-16-Infektion zu einer Odds Ratio von immerhin 6,0 (KI: 1,2 – 29,9) für ein Karzinom der Mundhöhle und zu einer OR von 36,9 (KI: 14,8 – 92,4) für ein Karzinom im Rachenraum; für Larynxkarzinome

ergab sich keine Risikoerhöhung [259]. Nach einer Literaturstudie wird die Odds Ratio für Oropharynx-Karzinome (insgesamt) bei Vorliegen einer oropharyngealen HPV-Infektion auf 10 bis 15 geschätzt [265]. Allerdings wurde hierbei nicht zwischen den verschiedenen HPV-Typen unterschieden. Dies lässt vermuten, dass eine Infektion mit HPV-16 die Odds Ratio weitaus stärker ansteigen ließe. Inzwischen geht man für HPV-16 sogar von einer Risikoerhöhung um den Faktor 50 für Oropharynx-Karzinome aus [394].

Manche Autoren sprechen bezüglich HPV-assoziiertor oropharyngealer Karzinome bereits von epidemischen Verhältnissen („**Epidemie virus-induzierter Karzinome**“ [55, 81]). So wurde in Schweden eine Zunahme des Anteils HPV-positiver Tonsillenkzinome von 23 % in 1970 auf 93 % in 2007 beobachtet, wobei dieser Trend weiter anhielt (letzter betrachteter Zeitraum dieser Publikation: 2006 bis 2007) [55]. HPV-positive Tonsillenkzinom-Patienten sind durchschnittlich 10 Jahre jünger als Träger tabakassoziiertor Tonsillenkzinome [21, 55]. Eine ähnliche Entwicklung wurde für das ebenfalls in der Inzidenz zunehmende Zungengrundkarzinom in Schweden beobachtet; im Jahr 2007 waren 80 % HPV-positiv (im Vergleich zu 40 % der Proben aus dem Zeitraum 1970 – 2002), und in allen Fällen handelte es sich um HPV-16 [56]. In der Region Stockholm betrug die HPV-Quote im Zeitraum 2000 bis 2007 79 % für Tonsillenkzinome, 75 % für Zungengrundkarzinome und 25 % für andere oropharyngeale Lokalisationen [267]. In Norwegen lag die Zunahme von Oropharynx-Karzinomen zwischen 1981 und 2005 bei Männern bei durchschnittlich 5 % p.a., bei Frauen bei 4,2 % p.a. [442]. In Australien stieg der Anteil HPV-positiver Oropharynx-Karzinome von 19 % in 1987-1990 auf 66 % in 2005-2006 [592].

Patienten mit HR-HPV-positiven Karzinomen erwiesen sich auch in anderen Studien als durchschnittlich jünger als Patienten mit HR-HPV-negativen Karzinomen, und die HR-HPV-Infektion stellt einen **eigenständigen** Risikofaktor unabhängig vom Nikotin- und Alkoholkonsum dar, nicht nur einen Kofaktor [20, 22, 36, 448].

Aus Dänemark wird mehr als eine Verzehnfachung der oropharyngealen Karzinome während der letzten 30 Jahre berichtet [263]. Die Häufigkeit des HPV-Nachweises in Tonsillenkzinomen stieg von 43 % im Zeitraum 2000 – 2004 auf 75 % in 2005 – 2010; beim Zungengrundkarzinom blieb die HPV-Quote mit 56 % aber konstant. HPV-16 fand sich in 99 % aller HPV-positiven Tonsillenkzinome und 100 % aller Zungengrundkarzinome [263].

In den USA stieg der Anteil der HPV-positiver oropharyngealer Karzinome von 16,3 % (1984 – 1989) auf 71,7 % (2000 – 2004), die Inzidenz nahm zwischen 1988 und 2004 um 225 % von

0,8/100.000 auf 2,6/100.000 zu, während sich gleichzeitig die Inzidenz der HPV-negativen Karzinome halbierte (von 2,0 auf 1,0/100.000). Konservative Hochrechnungen auf der Basis dieser Daten ergaben, dass im Jahr 2020 in den USA mehr HPV-positive Oropharynx-Karzinome auftreten werden als Gebärmutterhalskrebs (8653 vs. 7726 neue Fälle p.a.), und davon überwiegend Männer (7426 Fälle p.a.) betroffen sein würden [96, 448]. Für Australien wurde kalkuliert, dass die Lebenszeitprävalenz von Mund-Rachen-Krebs von 381/100.000 bezogen auf im Jahr 2000 geborene Jungen und 118/100.000 für im gleichen Jahr geborene Mädchen (kalkuliert auf der Basis der aktuellen Inzidenz) auf 897/100.000 (männl.) bzw. 230/100.000 (weibl.) ansteigen würde, wenn sich der Anstieg, wie er in den Jahren 1982 – 2005 beobachtet wurde, ungebremst fortsetzt [95].

In England nahm die Inzidenz HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome in den Jahren 1995 bis 2010 um durchschnittlich 7,1 % p.a. zu, während die Inzidenz HPV-freier Karzinome insignifikant ( $p=0,44$ ) um 1,0 % p.a. zurückging [266]. Die altersstandardisierte Inzidenz HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome verdreifachte sich innerhalb von 15 Jahren (von 1,1/100.000 auf 3,38/100.000) [266]. Für das Jahr 2035 wurde eine Zunahme HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome um 270 % (Basisjahr: 2010; von 1319 auf 3567) bei Männern und um 370 % (von 449 auf 1662) bei Frauen hochgerechnet [266].

Die Inzidenz von Karzinomen des Mund- und Rachenraumes lag nach Schätzungen des RKI (für das Jahr 2004) in **Deutschland** bei fast 10400 Fällen pro Jahr (7600 bei Männern, knapp 2800 bei Frauen) [23]. Für das Jahr 2006 wurden bereits 10860 Fälle (7930 bei Männern, 2930 bei Frauen) geschätzt, für das Jahr 2010 11400 Fälle (8360 bei Männern, 3040 bei Frauen) angenommen. Im Jahr 2006 starben 4734 Personen in Deutschland an Mund- und Rachenkrebs (*sensu* ICD 10: C00-014) (23,5 % Frauenanteil) [72], im Jahr 2007 4777 Personen (23,6 % Frauen), im Jahr 2008 4946 Personen (23,7 % Frauen) [270], im Jahr 2009 4982 Personen (23,5 % Frauen) und im Jahr 2010 5020 Personen (24,0 % Frauen) [395]. 2012 starben bereits 5393 Personen (24,2 % Frauen) [633].

Unter Berücksichtigung von Krebsregisterdaten wurden die Inzidenzen in jüngster Zeit aber weiter nach oben korrigiert: der Krebsbericht des RKI aus dem Jahr 2012 [270] geht von 12600 inzidenten Fällen (Frauen: 26,5 %) in 2007 und 13010 Fällen (Frauen: 26,8 %) in 2008 aus; die Prognose für das Jahr 2012 lag bei 13900 Fällen (Frauen: 27,3 %) (für ICD 10: C00-014), für das Jahr 2014 bei 13800 Fällen (Frauen: 28,3 %) [395]. Der aus Krebsregisterdaten dann tatsächlich hochgerechnete Ist-Wert für 2012 lag bei knapp 13000 (Männer: 9290; Frauen: 3650), die Prognose für 2016 bei 14200 Fällen bei einem Frauenanteil von ca. 29 % [633]. Für 2013 wurden 9630 inzidente Fälle bei Männern und 3740 bei Frauen berichtet, für 2018 13700 Fälle bei einem

Frauenanteil von 31,4 % erwartet [689]. Die langsame Zunahme des Frauenanteils dürfte aber nicht mit HPV, sondern veränderten Rauchgewohnheiten in den letzten Jahren und Jahrzehnten (Männer ↓, Frauen ↑) in Zusammenhang stehen.

Für Westeuropa wurde der Anteil HPV-bedingter Oropharynx-Karzinome im Jahr 2012 auf 35 % geschätzt - im Vergleich zu 80 % in den USA [182]. Dies entspricht auch einer Schätzung für Deutschland (30 bis 40 % der Oropharynx-Karzinome [433]). Die S3-Leitlinie geht von einem HPV-Anteil von 25 % aller Kopf-Hals-Karzinome aus [442] – also in einem weiter gefassten anatomischen Bezug.

NGUYEN et al. gaben im Jahr 2016 einen Überblick über 23 Studien zur HPV-16-Prävalenz von Oropharynx-Karzinomen aus Nordamerika aus dem Zeitraum 2003 – 2015 [586]. Insgesamt wurden 2824 Patienten erfasst. Der Anteil HPV-16-positiver Oropharynx-Karzinome lag bei 60,2 %; die Spanne der einzelnen Studien reichte von 34 bis 87 %.

Eine systematische Untersuchung des Anteils HPV-bedingter Karzinome im Mund-Rachen-Raum in Deutschland, sei es in Form einer Metaanalyse von Publikationen deutscher Kliniken, direkter Anfragen bei Kliniken oder Mund-Rachen-Krebs-bezogener Spezialdatenbanken, existiert aber bisher nicht. Auch eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 [434] konnte hier keine Klärung schaffen, sondern verwies lediglich auf der Basis von drei klinikbezogenen Einzelstudien darauf, dass der Anteil von Karzinomen im Mund-Rachen-Raum (*sensu* Head and Neck Cancer, also weiträumig definiert) mit HPV-DNS-Nachweis bei 20 bis 60 % liege, während HPV-RNA (als Indiz für biologische Aktivität) viel seltener gefunden werde. Bemerkenswert in dieser Studie ist die Darstellung von Daten aus dem Thüringischen Krebsregister, wo sich die Inzidenzrate für Oropharynx-Karzinome bei Männern zwischen 1997 und 2004/2005 mehr als verdoppelte [434].

Der höhere HPV-Anteil in den USA und Skandinavien wird dabei auch damit erklärt, dass in diesen Ländern bereits vor langer Zeit Antiraucher-Kampagnen erfolgreich gegriffen hätten und dadurch die Inzidenz nikotinbedingter Karzinome allmählich abnehme, wodurch sich das Verhältnis nikotin- versus viral bedingter Karzinome verschiebe [182]. In Norddeutschland (Küstenregion sowie Region Hannover) lag der HPV-16-Anteil in Oropharynx-Karzinomen mit 23,2 % (Tonsillen: 42,2 %; alle anderen Lokalisationen: 7,6 %) [269] im internationalen Vergleich noch relativ niedrig. Größere Unterschiede zwischen den HPV-16-Quoten in den einzelnen Behandlungszentren [269] deuten dabei aber auf mögliche kleinräumige Unterschiede im HPV-16-Anteil der Karzinome und implizieren damit auch, dass diese vergleichsweise niedrigen HPV-16-Quoten nicht zwangsläufig auf Gesamtdeutschland übertragbar sind.



Betrachtet man die Krebsregisterdaten, die auf der Homepage des RKI zur Verfügung gestellt werden, differenziert nach den genauen Lokalisationen im Mund-Rachen-Raum, so lässt sich die Anzahl der durch HPV *tatsächlich* verursachten Karzinome in der Gesamtregion (d.h. Mundhöhle und Oropharynx) Region auf etwa 1500 bis 2500 Neudiagnosen pro Jahr in Deutschland einschätzen:

**Karzinome des Zungengrundes und der Mandeln** sind heutzutage überwiegend HPV-bedingt (sofern HPV-bedingt, fast ausschließlich durch HPV 16). Die Anzahl der neu diagnostizierten Karzinome (Inzidenz) dieser beiden Lokalisationen zusammen betrug nach den Krebsregister-Daten des Robert-Koch-Instituts in den Jahren 2010 bis 2013 pro Jahr etwa 2800 bis 3000 Fälle (Männer und Frauen). Diese dürften zu einem erheblichen Teil HPV anzulasten sein. Im Zeitraum 1995 bis 2002 waren es erst ca. 2000 Fälle pro Jahr, wobei diese älteren Daten allerdings hochgerechnet bzw. modelliert wurden, weil damals die Krebsregistrierung noch sehr lückenhaft und nur im Saarland etabliert war.

Hinzu treten jährlich 1300 bis 1500 weitere Krebsfälle im **Oropharynx (außer Tonsillen und Zungengrund)**, für die aber eine geringere Beteiligung von HPV angenommen wird, was auch darin zum Ausdruck kommt, dass sich für diese Krebsfälle kein deutlicher Zuwachs seit 1995 feststellen lässt. Krebse der Mundhöhle gelten zu einem wesentlich geringeren Anteil als HPV-verursacht (*siehe oben*), sind aber insgesamt häufiger als Krebse des Oropharynx.

In der Gesamtschau ist es daher plausibel, für den Zeitraum zwischen 2010 und 2013 von etwa 1500 bis 2500 HPV-bedingten Krebsen im gesamten Mund-Rachen-Raum (mit Schwerpunkt Zungengrund und Mandeln) *pro Jahr* auszugehen, wobei der Gesamttrend ab 1995 – einmal abgesehen von kleineren Schwankungen zwischen einzelnen Jahren – ansteigend ist.

Als HPV-bedingt werden nur noch jene Karzinome bewertet, in denen neben HPV-16-DNA auch mRNA des E6-Onkogens und/oder ein anderer Marker (p16-INK4a) nachweisbar ist [634]. Fehlen diese Marker und ist lediglich HPV-16-DNA vorhanden, sind die Zellen zwar mit dem Virus kontaminiert oder infiziert, aber ohne dass dies die Krebsbildung ausgelöst haben dürfte.

Nach dieser restriktiven Definition sind ca. 20 % aller Oropharynx-Karzinome in Südeuropa, aber inzwischen 67 % aller dieser Karzinome in Nordamerika durch HPV veranlasst [Ref. 634]. Ausgehend von 4500 Oropharynx-Karzinomen pro Jahr in Deutschland entspricht die Schätzung von 1500 bis 2500 HPV-bedingten Fällen einem Anteil von 33 bis 56 % der Oropharynx-Karzinome (bei unrealistischen 0 % für Krebse der Mundhöhle) und liegt damit zwischen den

niedrigen Werten Südeuropas und hohen Werten in Nordamerika. Da aber auch ein schwer bezifferbarer Anteil von Mundhöhlenkarzinomen durch HPV verursacht wird, ist eine jährliche Inzidenz von 1500 bis 2500 HPV-bedingten Krebsen im Mund- und Rachenraum in Deutschland sogar mit niedrigeren HPV-Anteilen als 33 bis 56 % im Oropharynx vereinbar.

\*Die Krebsregisterdaten im Einzelnen (bundesweit) (RKI, Stand Mai 2017):

Zungengrundkrebs 1995 – 2000, Frauen: 112 bis 195 p.a.

Zungengrundkrebs 2010 – 2013, Frauen: 250 bis 281 p.a.

Zungengrundkrebs 1995 – 2000, Männer: 574 bis 713 p.a.

Zungengrundkrebs 2010 – 2013, Männer: 806 bis 949 p.a.

Tonsillenkrebs 1995 – 2000, Frauen: 217 bis 294 p.a.

Tonsillenkrebs 2010 – 2013, Frauen: 438 bis 467 p.a.

Tonsillenkrebs 1995 – 2000, Männer: 800 bis 1060 p.a.

Tonsillenkrebs 2010 – 2013, Männer: 1294 bis 1351 p.a.

#### Ergänzender Hinweis:

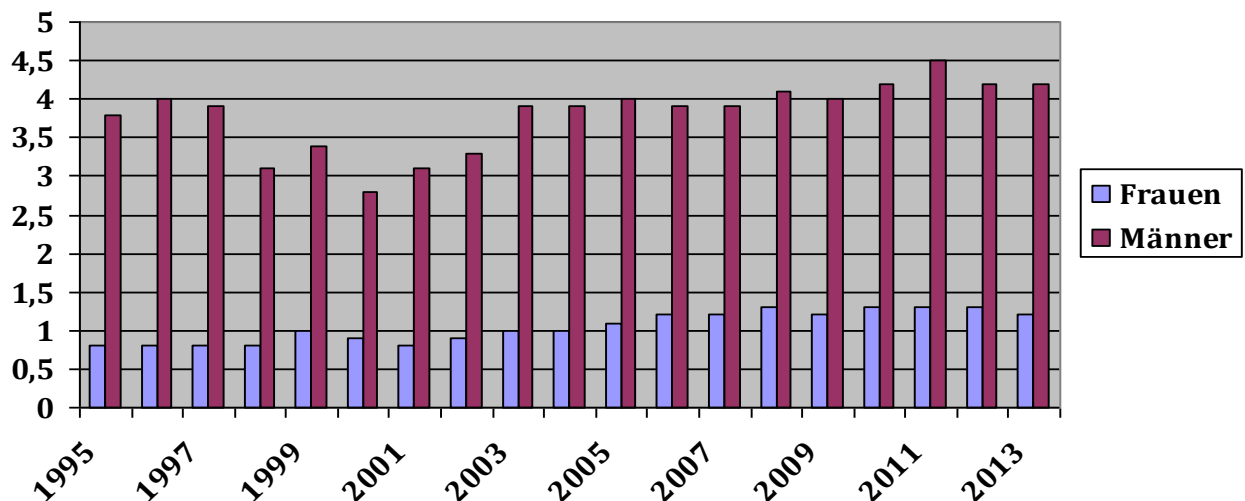
Das Robert-Koch-Institut kalkulierte im Jahr 2018 die Anzahl der jährlichen Fälle von HPV-bedingten Oropharynx-Karzinomen bei Männern auf 745 bis 1380, basierend auf Daten aus dem Jahr 2013 [Ref. 681 sowie Internetseite des RKI, Informationen zu HPV). Dies steht nicht im Widerspruch zu den hier geschätzten 1500 bis 2500 Fällen: die Kalkulation des RKI bezog sich nur auf Männer und nur auf die drei Lokalisationen Zungengrund, Tonsillen und (sonstiger) Oropharynx.

Auch wenn Frauen deutlich seltener betroffenen sind als Männer, ist ein Zuschlag für Frauen einzukalkulieren, wodurch man auf 900 bis 1000 Fälle als Untergrenze und 1800 bis 2000 Fälle als Obergrenze für inzidente Oropharynx-Karzinome käme. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass auch Karzinome der Mundhöhle durch HPV verursacht sein können. Der Anteil HPV-bedingter Mundhöhlenkarzinome ist zwar deutlich niedriger als der Anteil von HPV im Mundrachen/Zungengrund/Tonsille und bisher für Deutschland schwer bezifferbar; Krebse der Mundhöhle sind aber insgesamt gesehen häufiger als Krebse des gesamten Mundrachens.

Daher ist zu den 900 – 2000 Fällen HPV-bedingter Krebse des Mundrachens ein weiterer Betrag für HPV-bedingte Krebse der Mundschleimhaut zuzuschlagen. Nach Angaben des RKI erkrankten pro Jahr 9450 Männer in Deutschland an Krebsen von Mund und Rachen, darunter 3340 Männer an Krebsen des Mundrachens (Tonsillen, Zungengrund, sonstiger Oropharynx). Selbst wenn die HPV-Quote an den übrigen > 6000 Krebsen von Mundhöhle und angrenzenden Regionen nur

10 % betragen würde, kämen noch mindestens 600 weitere Fälle HPV-bedingter Krebse allein bei den Männern hinzu (und eine deutlich kleinere Fallzahl bei den Frauen).

Dies zeigt, dass die hier vorgenommene Kalkulation von 1500 – 2500 Fälle HPV-bedingter Krebse im Mund-und Rachenraum bei beiden Geschlechtern zusammen (p.a. in Deutschland) durchaus im Einklang mit den Angaben des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2018 (Ref. 681 und Angaben auf der Internetseite des RKI) steht und – abhängig vom HPV-Anteil beim Mundhöhlenkrebs – eher noch zurückhaltend ist.



**Inzidenz von Zungengrund- und Tonsillenkreb (kombiniert): Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner (Europa-Standard von 1976), 1995 bis 2013. Krebsregisterdaten des RKI.**

Die Zunahme von Zungengrund- und Tonsillenkreb betrifft auf den ersten Blick vor allem Frauen (von 0,5 bis 1 pro 100.000 Frauen um die Jahrtausendwende auf 1,0 – 1,5 pro 100.000 Frauen ab 2005). Die Zunahme bei den Männern fällt weniger deutlich aus, wobei sich hier der Trend überlagern dürfte, dass das Rauchverhalten bei den Männern in Deutschland seit vielen Jahren rückläufig ist. Da Rauchen einen weiteren wichtigen Risikofaktor für diese Krebse darstellt, müsste die Inzidenz bei den Männern eigentlich deutlich zurückgehen. Dass sie dennoch ansteigt – wenn auch nicht so deutlich wie bei den Frauen –, ist offenbar dem „HPV-Effekt“ anzulasten (*Details s. unten*).

Da die Krebsregistrierung in Deutschland bis vor wenigen Jahren noch sehr unvollständig war, beruhen die Daten in der oben gezeigten Graphik vor allem in den „frühen“ Jahren auf

Hochrechnungen des RKI aus lokalen Krebsregistern (wie im Saarland) und Todesursachenstatistiken.

Da HR-HPV-positive Karzinome eine günstigere Prognose haben als HR-HPV-negative [20, 24, 25, 26, 322, 448], müssen Inzidenzschätzungen, die auch Hochrechnungen aus Mortalitätsstatistiken beinhalten, in Bezug auf den Anteil der HR-HPV-assoziierten Fälle aber mit Vorsicht betrachtet werden: Der im Laufe der letzten Jahrzehnte ansteigende Anteil HR-HPV-

positiver Karzinome (mit niedrigerer Mortalität) könnte dabei zu einer Unterschätzung der Inzidenz führen.

Aufgrund der unterschiedlichen Prognose HPV-positiver vs. HPV-negativer oropharyngealer Karzinome sowie der Verschiebung der Proportionen beider Formen zueinander im zeitlichen Verlauf der letzten Jahre und Jahrzehnte ist es problematisch, unter Herbeiziehung von Mortalitätsdaten auf Inzidenzen zu schließen. Dies könnte daher auch der Grund sein, weshalb die Inzidenzschätzungen des RKI, die nun zunehmend mehr auf Krebsregisterdaten gegründet werden können und weniger stark von der Todesursachenstatistik beeinflusst werden, für Mund-Rachen-Karzinome deutlich nach oben korrigiert werden mussten (im Vergleich von [270] zu [72]).

Für die Zeiträume, in denen deutschlandweit noch keine Krebsregister etabliert waren, können daher lediglich die Inzidenzdaten des Saarländischen Krebsregisters (Quelle: Datenbank des Saarländischen Krebsregisters) herangezogen werden, was das Krankheitsgeschehen besser abbilden dürfte als Hochrechnungen aus Todesfalldaten, die in Bezug auf HPV-assoziierte Karzinome ohnehin verzerrt wären.

Seit Anfang der 70er Jahre nahm die altersstandardisierte Erkrankungsrate an Karzinomen im Rachenraum (ICD 9, 146 – 149) im Saarland (bei 5-Jahres-Aggregation) bei Männern von 2,8 bis 2,9 / 100.000 (zu Beginn der 70er Jahre) auf Werte zwischen 12 und 13 seit Beginn der 90er Jahre zu und stagnierte um 2004 auf diesem Niveau. Bei den Frauen zeigte sich nach Stagnation bei Werten zwischen 0,6 und 0,8 in der ersten Hälfte der 70er Jahre ein Anstieg auf Werte zwischen 2,5 und 2,9 um die Jahrtausendwende und danach.

Mit bundesweiter Einführung von Krebsregistern etwa ab der Jahrtausendwende hat sich Datenlage verbessert, so dass man nicht mehr auf die Zahlen aus dem vergleichsweise kleinen Saarland angewiesen ist, um Inzidenzentwicklungen zu analysieren.

### **Bevorzugte Lokalisationen HPV-assoziiierter Karzinome nach Krebsregisterdaten – Zehn-Jahres-Vergleich 2000 – 2010 (Datenstand 2014):**

Beim Zungengrundkarzinom zeigte sich eine leichte Zunahme bei den Männern mit einer AIR (altersstandardisierten Inzidenz-Rate) zwischen 1,2 und 1,4 in 2000-2002 auf Werte von 1,5 oder 1,6 seit 2005, bei den Frauen eine Verdoppelung ausgehend von einem sehr niedrigen Niveau (2000: 0,2; 2001 bis 2004: 0,3; 2005 – 2006: 0,4; ab 2007: mit einer Ausnahme konstant 0,5). Tonsillenkarzinome zeigen eine Tendenz einer leichten Zunahme bei Männern (2000: 2,1; 2001: 2,3; 2002 bis 2008: 2,4 oder 2,5; ab 2009: 2,5) und Frauen (von 0,5 in 2000/2001 auf 0,8 in 2008 und 2010).

Fasst man diese beiden Hauptlokalisationen HPV-assoziiierter Mund-Rachen-Karzinome zusammen, ergibt sich (ohne Berücksichtigung möglicher Rundungsdifferenzen) eine Zunahme der AIR von 0,7 (2000) auf 1,3 (2010) bei den Frauen und von 3,5 (2000) auf 4,1 (2010) bei den Männern, d.h. jeweils um 0,6.

Bei den Frauen kommt dies fast einer Verdoppelung gleich, obwohl sich die Gesamtbelastung mit Mund-Rachen-Krebs (C00-C014) im gleichen Zeitraum nur um knapp 20 % erhöhte; 60 % der Zunahme der AIR an Mund-Rachen-Krebs fällt allein auf diese beiden Lokalisationen, die nur ca. 15 % (2000) bzw. 22 % (2010) der altersstandardisierten Gesamtinzidenz von Mund-Rachen-Krebs bei Frauen ausmachen.

Bei anderen Lokalisationen (Mundboden, sonstige Teile des Mundes, Oropharynx ohne Tonsillen/Zungengrund, Nasopharynx, Recessus piriformis) fand sich keinerlei Trend der Zunahme bei Frauen, oder nur ein schwacher Trend (sonstige Zunge, Zahnfleisch, Gaumen, Hypopharynx). Die Zunahme der AIR an Mund-Rachen-Krebsen bei Frauen wird daher weitgehend von den bisher bei Frauen seltenen Karzinomen des Zungengrundes und der Tonsillen getragen, deren Anteil innerhalb von 11 Jahren dabei von etwa 15 % auf 22 % zunahm. Diese lokalisationsabhängig differenzierten Effekte sind nicht allein mit der Zunahme des Rauchens bei Frauen erklärbar, das andere Lokalisationspräferenzen zeigen würde, sondern weisen darauf hin, dass HPV eine wichtige, wahrscheinlich sogar dominierende Rolle beim Anstieg der AIR für Mund-Rachen-Karzinome bei Frauen spielt, die sich sogar in einem vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum von 11 Jahren deutlich durchprägt.

Bei Männern steht die Zunahme der AIR für Zungengrund- und Tonsillenkrebs von 3,5 auf 4,1 dem allgemeinen Trend eines Rückgangs der AIR für Mund-Rachen-Krebs gegenüber. Der Anteil von Zungengrund- und Tonsillenkrebs an der AIR des Mund-Rachen-Krebses nahm von 19 % (2001) auf 23 % (2010) zu. Mundbodenkrebs, Oropharynx-Krebs, Hypopharynx-Krebs gingen in diesem Zeitraum bei Männern leicht zurück, Zungenkrebs (ohne Zungengrund), Krebs von Nasopharynx und Recessus piriformis stagnierte, Krebs von Zahnfleisch und Gaumen nahmen leicht zu. Die Daten sprechen dafür, dass sich hier zwei Tendenzen überlagern, und zwar eine Abnahme von durch Rauchen verursachter Krebse und eine Zunahme der durch HPV verursachten Krebse.

Bei den **absoluten Fallzahlen** (Inzidenz) nahmen Zungengrund- und Tonsillenkzinome (zusammen betrachtet) bei Frauen von 404 Fällen in 2000 und 426 Fällen in 2001 auf 622 Fälle in 2009 und 678 Fälle in 2010 zu – ein Anstieg um 68 % in 11 Jahren. Mund-Rachen-Krebse insgesamt nahmen nur um 30,5 % (von 2669 auf 3483 zwischen 2000 und 2010) zu. Der Anteil von Zungengrund- und Tonsillenkrebs an allen inzidenten Mund-Rachen-Krebsen erhöhte sich im gleichen Zeitraum von 15,1 % auf 19,5 %.

Bei den Männern stiegen die Fallzahlen für Zungengrund- und Tonsillenkrebs von 1531 (2000) und 1605 (2001) auf 1982 (2009) und 2069 (2010) an – eine Zunahme um 35 % in 11 Jahren. Die Fallzahl an Mund-Rachen-Krebs stieg zwischen 2000 (8132) und 2010 (9338) nur um 14,8 % an, zwischen 2001 (8755) und 2010 sogar nur um 6,7 %. Der Anteil von Zungengrund- und Tonsillenkrebs an allen Krebserkrankungen im Mund-Rachen-Raum der Männer stieg von 18,8 % (2000) und 18,3 % (2001) auf 20,9 % (2009) und 22,2 % (2010).

Die Fallzahlen an Zungenkrebs (ohne Zungengrund) zeigen bei Frauen und Männern leicht steigende Tendenzen, für Zahnfleischkrebs ausgehend von einem niedrigen Ausgangsniveau steigende Tendenzen (Männer und Frauen), bei Mundbodenkrebs leichte Zunahme bei den Frauen und Stagnation bei den Männern, bei Gaumenkrebs leicht steigende Tendenzen bei beiden Geschlechtern, bei Oropharynx-, Nasopharynx-Krebs und Krebs des Recessus piriformis Stagnation bei beiden Geschlechtern, bei Hypopharynx-Krebs eine leichte Zunahme bei den Frauen und Stagnation bei den Männern.

Dem stehen Zunahmen beim Zungengrundkrebs von 101 % (2010 versus 2000) bei den Frauen und 33 % (2010 versus 2000; sogar 48 % 2010 versus 2002) bei den Männern und beim Tonsillenkrebs von 53 % (2010 versus 2000; sogar 60 % 2010 versus 2001) bei den Frauen und

36 % (2010 versus 2000) bei den Männern gegenüber. Die Gesamtzahlen an inzidentem Mund-Rachen-Krebs haben im gleichen Zeitraum lediglich um 30,5 % (Frauen) und 14,8 % (Männer) zugenommen.

Auch ohne deutschlandweite Daten zur HPV-Prävalenz in Mund-Rachen-Karzinomen zur Verfügung zu haben, macht die lokalisationspezifische Analyse der Inzidenzen deutlich, dass auch in Deutschland HPV-assoziierte Karzinome im Mund-Rachen-Raum auf dem Vormarsch sind, möglicherweise von einem niedrigeren Ausgangsniveau ausgehend als in den USA, und vor allem, dass dieser Prozess auch noch weiter anhält, wie die Entwicklung in den jüngeren Jahren der Datensätze zeigt. (Datenbankabfrage [www.rki.de](http://www.rki.de); [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de)..., Stand April 2014).

Aufgrund der günstigeren Prognose HPV-verursachter Mund-Rachen-Krebse (im Vergleich zu vor allem durch Rauchen und Alkohol verursachten Krebsen) dürfte die Anzahl der Sterbefälle an HPV-bedingtem Mund-Rachen-Krebs in Deutschland aber noch unter der Anzahl der Todesfälle infolge von Cervixkarzinomen (ca. 1500 bis 1600) liegen. Das HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinom ist in vielerlei Hinsicht das oropharyngeale Äquivalent zum Cervixkarzinom und wird daher in jüngerer Zeit auch zunehmend als STD [38] und epidemisch [55, 81] interpretiert.

In Frankreich übertreffen die geschätzten Kosten, die HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome allein bei Männern dem Gesundheitswesen jährlich verursachen, mit 94.600.000 Euro bereits die Kosten durch Gebärmutterhalskrebs (83.900.000 Euro). Die Gesamtkosten für HPV-assoziierte Krebserkrankungen aller Lokalisationen und beider Geschlechter wurden auf 239.700.000 Euro kalkuliert [87]. Für Deutschland wurden (auf Basis der Preise des Jahres 2008) die Kosten für HPV-bedingte Mund-Rachen-Karzinome (ICD10: C01-06, C09-14, C32) auf 78.220.000 Euro hochgerechnet, wobei weitgehend aber nur direkte Kosten (Krankenhausbehandlung 80 %, Rehabilitation 4 %) und nur in geringem Umfang indirekte Kosten (16 % z.B. für Arbeitsausfall) einkalkuliert wurden. Andere direkte Kosten wie z.B. ambulantes Management, ambulante Chemotherapien, sowie indirekte Kosten wie z.B. vorzeitige Berentung, vorzeitiger Tod blieben außer Ansatz [347].

Die – im Vergleich zu alkohol- und/oder tabakassoziierten Mund- und Rachenkarzinomen – relativ bessere Prognose HR-HPV-assoziiierter Karzinome sollte nicht darüber hinwegtäuschen, dass ein solches Karzinom die Lebensqualität stärker beeinträchtigt als ein kurativ versorgtes Cervixkarzinom. Klinisch oder pathologisch definierte Vorläuferläsionen sind anders als im genitalen Bereich nicht bekannt [31, 324], so dass nicht die Möglichkeit „präventiver“ Eingriffe wie

z.B. Konisation bei höhergradigen Dysplasien der Cervixzellen besteht. Daneben zeichnen sich für die Zukunft auch Möglichkeiten einer nicht-invasiven, medikamentösen Behandlung (z.B. Salben) von CIN ab, auch über Wege der lokalen Immunmodulation [280].

Versuche, eine dem PAP-Test analoge zytologische Vorsorge- und Früherkennungsuntersuchung für die Tonsillen im Oropharynx zu entwickeln, erwiesen sich als nicht erfolgversprechend [82-84, 324]. Dieser Umstand wird bereits als Argument zugunsten einer prophylaktischen Impfung diskutiert [84, 324]. Wiederholte orale HPV-16-Tests – zur Identifikation persistierender Infektionen – könnten allerdings in Zukunft erlauben, Risikopersonen für HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome zu identifizieren und einer engmaschigeren Kontrolle zu unterziehen, um Karzinome zu diagnostizieren, sobald sie klinisch sichtbar sind [175]. Noch zielgerichteter dürften Blutuntersuchungen auf Antikörper gegen das HPV-16-E6-Onkoprotein sein [322, 324] (Details s. unten).

Nach der Metaanalyse von DAYYANI et al. [22] waren in 66,5 % der Fälle (von N = 123) HPV-positiver Oropharynx-Karzinome bereits regionäre Lymphknoten befallen (Stadium N1-N3). Eine Neck Dissection erfolgt daher bei den betroffenen Patienten praktisch obligatorisch, präventiv wohl auch in vielen Fällen von N0. Hinzu kommen unter Umständen entstellende Eingriffe im Kiefer-Gesichtsbereich wie z.B. bei Karzinomen im Zungengrundbereich usw., die der aufwändigen plastischen Rekonstruktion bedürfen. Außerdem gehört Mund-Rachen-Krebs neben dem Pankreaskarzinom zu den Krebsformen, die mit dem höchsten Risiko begleitender depressiver Erkrankungen verbunden sind [26]. Bei Diagnose kurz nach Eintritt der klinischen Erkennbarkeit – im Rahmen von Untersuchungen eines auf oropharyngealen HPV-16-Tests [175] und/oder auf HPV-16-Serologie (z.B. E6) basierenden Screenings [324] – könnten diese schwerwiegenden Folgen vermieden werden.

Diese gravierenden Unterschiede hinsichtlich des Einflusses auf die Lebensqualität der Betroffenen sollten beim direkten Vergleich mit dem Cervixkarzinom nicht übersehen werden, selbst wenn die Mortalität der HR-HPV-assoziierten Mund- und Rachenkarzinome erheblich niedriger ausfällt als bei den prognostisch bekanntermaßen schlechten tabak- und alkoholassoziierten Karzinomen von Mund und Rachen [320, 448]. Im Rahmen einer Sonderauswertung der EPIC-Studie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für Oropharynx-Karzinome bei Patienten ohne HPV-16-E6-Antikörper-Nachweis im Serum 58 %, für solche mit Antikörpernachweis aber 84 % (Hazard Ratio bei seropositiven Patienten 0,30; KI: 0,13 – 0,67) [322]. Die 10- und 12-Jahres-Überlebensraten lagen bei ca. 48 % (seronegativ) vs. 77 % (seropositiv) (extrapoliert aus Fig. 2 in [322]). Eine Vielzahl von Studien belegt inzwischen die



bessere Prognose HPV-positiver Oropharynx-Karzinome; das Sterberisiko liegt um 58 bis 80 % niedriger als bei HPV-negativen Karzinomen, was vor allem auf einem besseren Ansprechen auf Bestrahlung und/oder Chemotherapie beruhen soll. Ob die chirurgische Behandlung allein im Falle HPV-positiver Oropharynx-Karzinome mit besserer Prognose verbunden ist, ist ebenso unklar wie die Frage, ob bei Vorliegen von Fernmetastasen noch Prognoseunterschiede bestehen. Die Verbesserung der Prognose und Überlebensraten von Oropharynx-Karzinomen insgesamt während der letzten 20 Jahren sind ausschließlich HPV-positiven Krebsen einschl. der Zunahme ihres relativen Anteils an allen Krebsen dieser Lokalisation zuzuschreiben; für HPV-negative Oropharynx-Karzinome ließ sich keine Verbesserung beobachten [448]. Die Prognoseverbesserung beruht also im Wesentlichen auf einem Pseudoeffekt, der sich daraus ergibt, dass in diesem Zeitraum der Anteil der prognostisch besseren HPV-positiven Karzinome angestiegen ist.

Selbst bei HPV-16-positiven Karzinomen gibt es noch Prognoseunterschiede; die beste Prognose findet sich bei Patienten mit hoher HPV-Kopienzahl im Tumor, hoher p16-Expression und niedriger EGFR-Expression. Niedrige p16-Expression ist mit schlechterer Prognose verbunden. Man vermutet, dass nur Oropharynx-Karzinome mit starker p16-Expression durch HPV-16 ausgelöst wurden (alle anderen wären nur superinfiziert, aber nicht durch HPV-16 induziert worden), und dass das gute Therapieansprechen, das zu der guten Prognose führt, an HPV-16-induzierte Onkogenese (und nicht nur an das simple Vorhandensein von HPV-16) gebunden ist [448]. Daneben findet sich bei HPV-assoziierten Karzinomen (im Gegensatz zu durch Rauchen bedingten Krebsen) keine Feldkanzerisierung, was ebenfalls als prognoseverbessernd gilt (geringeres Rezidivrisiko); die Integration viraler DNS bleibt auf neo- oder dysplastisches Gewebe beschränkt. Bei Rauchern finden sich dagegen an den Operationsrändern des Karzinoms genetische Veränderungen in Zellen, die später Ausgangspunkte für Rezidive oder Neukarzinome in unmittelbarer Nähe zum operierten Karzinom bilden könnten [448]. Rauchen verschlechtert allerdings auch die Prognose HPV-assoziiierter Karzinome [448].

Daher sind mortalitätsdatenbasierte Inzidenzschätzungen HR-HPV-bedingter Oropharynx-Karzinome (*sensu* HHCMR) problematisch und mit dem Risiko einer Unterschätzung belastet; es ist aber davon auszugehen, dass die Inzidenz und Mortalität derartiger Karzinome in Deutschland zurzeit noch unter dem Niveau des Cervixkarzinoms liegen (*Details s. oben*); die Folgen der karzinombedingten operativen Eingriffe (Entstellung/Rekonstruktionsbedarf, Funktionseinschränkung, Lebensqualität) sind beim Oropharynx-Karzinom aber als schwerwiegender einzuschätzen. Letzteres dürfte auch einer der Gründe sein, dass die mit HPV-assoziierten

Oropharynx-Karzinomen verbundenen Gesamtkosten jedenfalls im Nachbarland Frankreich schon die Kosten des Cervixkarzinoms übertreffen [87].

**Fazit:**

Im Saldo ergibt sich somit etwa ein Gleichstand in den Auswirkungen (Inzidenz, Mortalität, Beeinträchtigungen durch Operationen usw., Kosten, Lebensqualität) von Cervixkarzinomen und HR-HPV-bedingten Mund-Rachen-Karzinomen, wenn man beide Geschlechter zusammen betrachtet. HR-HPV-bedingte Mund-Rachen-Karzinome betreffen allerdings überwiegend (ca. 2/3 bis 4/5) Männer.

Diese an den Konsequenzen gemessene **Gleichwertigkeit von Cervixkarzinomen und HR-HPV-positiven Mund-Rachen-Karzinomen** sollte in der politischen und Public-Health-Öffentlichkeit eine größere Beachtung finden, zumal die Tendenzen (Rückgang oder Stagnation beim Cervixkarzinom und – bei Männern – dem raucherbedingten Mund- und Rachenkrebs, aber Anstieg bei HPV-bedingten Oropharynx-Karzinomen) erwarten lassen, dass der „Gesamtschaden“ durch HR-HPV-bedingte Mund-Rachen-Karzinome und damit aber auch ihre Bedeutung in absehbarer Zeit das Cervixkarzinom übertreffen wird. Für die USA wird bereits in einigen Jahren mit einer höheren Inzidenz HR-HPV-bedingter Oropharynx-Karzinome im Vergleich zu Cervixkarzinomen gerechnet [320, 448].

## HPV als Risikofaktor für Karzinome des Mundrachens (Oropharynx)

Der kausale Zusammenhang zwischen onkogenem HPV, besonders HPV-16, und einem Teil der oropharyngealen Karzinome ist inzwischen unstrittig. HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome werden dabei zunehmend als eine eigenständige Entität betrachtet, was sowohl durch ihre abweichende Ätiologie, Epidemiologie (z.B. Altersverteilung), unterschiedliches biologisches Verhalten (z.B. bei der Metastasierung), günstigere Prognose sowie des sich allmählich abzeichnenden modifizierten (ggf. weniger radikalen) Therapiebedarfs gerechtfertigt ist.

Nur wenige Daten bestehen aber zurzeit zu der Frage, in welchem Umfang eine oropharyngeale HR-HPV-Infektion das Risiko, später an einem CMR (= Karzinom im Mund- und Rachenraum) zu erkranken, erhöht. In einer Studie lag die OR bei 3,7 (KI: 1,5 – 9,3) [24]. Ein Problem ist dabei die Unterscheidung zwischen prävalenten (d.h. ggf. nur transienten) und persistierenden Infektionen. Aufgrund des starken Tropismus von onkogen wirkendem HPV (16) auf den Oropharynx, speziell Mandeln und Zungengrund, kommt es bei solchen Kalkulationen sehr stark darauf an, welche Lokalisationen man dabei berücksichtigt.

Eine umfassende Metaanalyse [22] identifizierte effektiv nur eine einzige Studie (und eine weitere von sehr marginaler Bedeutung), die Aussagen zur Risikoerhöhung für Mund-Rachen-Karzinome zuließ, und auch dies nur mit starken Einschränkungen. Grundlage war eine Fall-Kontroll-Studie mit 485 Fällen mit oropharyngealem oder Larynx-Karzinom (davon: 187 Mundhöhle, 203 Pharynx/Tonsillen, 93 Larynx) und 549 Kontrollpersonen. Untersucht wurde – auch differenziert nach Lokalisationen – die Odds Ratio für ein entsprechendes Karzinom, abhängig vom Rauchverhalten, Alkoholkonsum sowie HPV-16-Status auf der Basis der HPV-16-Serologie (Antikörper gegen HPV-16 Protein L1). Von den Karzinompatienten wiesen 29,9 % Antikörper gegen HPV-16 auf, in der Kontrollgruppe 10,6 %, was dem üblichen Niveau der HPV-16-Seroprävalenz im 6. Dezennium in USA und Europa entspricht [36].

Für alle Karzinomlokalisationen zusammen (Mundhöhle, Pharynx, Larynx) betrug die Odds Ratio bei **HPV-16-seronegativen starken Rauchern** (mindestens 45 Packungen pro Jahr) im Vergleich zu Nichtrauchern **3,4** (KI: 2,2 – 5,3), bei **starkem Alkoholgenuss** HPV-16-seronegativer Personen (mind. 25 Getränke pro Wochen im Vergleich zu unter 3) **3,1** (KI: 2,0 – 4,9), und für **HPV-16-Seropositivität** **4,5** (KI: 3,1 – 6,3). HPV-16-Seropositivität erhöhte das Karzinomrisiko damit tendenziell noch in einem etwas größeren Umfang als starkes Rauchen

oder Trinken, der Unterschied zum starken Rauchen oder starken Alkoholkonsum war aber nicht signifikant [36].

**Larynx-Karzinome** wurden in dieser Studie überwiegend durch Rauchen verursacht, HPV-16-Seropositivität erhöhte das Risiko aber mit einer OR von 2,7 (KI: 1,5 – 5,1). Für Karzinome der **Mundhöhle** stellte der Alkoholkonsum den höchsten Risikofaktor (OR: 4,8; KI: 2,6 – 8,9), HPV-16-Seropositivität war hier von geringerem Einfluss und nur grenzwertig signifikant (OR: 1,7; KI: 1,0 – 2,8).

Betrachtet man nur das **Pharynx- (inkl. Tonsillen-)Karzinom** für sich allein, betrug die Odds Ratio für HPV-16-seronegative Personen bei starkem Alkoholkonsum 5,1 (KI: 2,4 – 11,0) und bei starkem Rauchen 6,9 (KI: 3,1 – 15,1). HPV-16-seropositive Personen, die kaum Alkohol tranken und nie geraucht hatten, hatten dagegen ein 30-fach erhöhtes Risiko, an einem Pharynxkarzinom zu erkranken, als seronegative Personen, die nie geraucht hatten oder nur sehr wenig Alkohol tranken [36].

Die Ergebnisse dieser Studie dürften die Risikoerhöhung durch oropharyngeale HPV-16-Infektionen sogar noch **unterschätzen**, da der HPV-16-Serostatus zugrunde gelegt wurde. Auch wenn grundsätzlich eine gute Korrelation zwischen HPV-16-Serostatus und HPV-16-DNA-Nachweis im Tumor besteht [36], ist der Serostatus kein absolut verlässlicher Surrogatmarker für eine prävalente HPV-16-Infektion in der betreffenden Körperregion. Dies wird auch in der Studie selbst zugegeben. Erstens kann die Seropositivität auf eine Infektion in einer ganz anderen Körperregion (z.B. im Genitaltrakt oder anal) zurückgehen, zweitens kann sie die Folge einer längst überwundenen, nicht mehr prävalenten Infektion sein, und drittens führt nicht jede HPV-Infektion zur Serokonversion (bei genitalen HPV16-Infektionen bei jungen Frauen ist dies nur zu etwa 57 bis 67 % der Fall [29, 31, 62]). Diese Bedenken geben Anlass zu der Befürchtung, dass in der o.g. Studie [36] das Karzinomrisiko für Personen mit einer prävalenten bzw. persistierenden oropharyngealen HPV-16-Infektion sogar noch **unterschätzt** wurde.

Daneben fanden im Rahmen der Auswertungen auch Korrelationen mit dem Nachweis von HPV-16-DNA im Tumor selbst statt, diese Daten werden aber in der Originalarbeit (leider) nicht detailliert präsentiert. Es wird nur festgestellt, dass – erwartungsgemäß – bei HPV-16-positiven Tumoren im Gegensatz zu HPV-16-negativen Tumoren ebenfalls keine Dosis-Risiko-Beziehung zum Rauchverhalten oder Alkoholkonsum bestand [36]. Inzwischen gilt der HPV-16-DNA-Nachweis im Tumor allerdings nicht mehr als ausreichender Indikator, um die HPV-Bedingtheit des Tumors als sicher gegeben annehmen zu können [634].

In einer anderen Fall-Kontroll-Studie [33], die in die weiter oben zitierte Metaanalyse [22] einging, betrug bei Vorliegen von Antikörpern gegen HPV16-L1 die Odds Ratio für Krebserkrankungen der Mundhöhle 1,5 (KI: 1,1 – 2,1), für den Oropharynx 3,5 (KI: 2,1 – 5,9). In der EPIC-Studie fand sich bei Vorliegen von HPV16-L1-Seropositivität eine Odds Ratio von 3,1 (KI: 2,1 – 4,5) für ein Karzinom des Oropharynx (*sensu stricto*), aber keine signifikante Risikoerhöhung für Karzinome der Mundhöhle (OR: 1,2; KI: 0,8 – 1,7), des Larynx (OR: 1,3; KI: 0,9 – 1,8) und der Speiseröhre (OR: 1,1; KI: 0,8 – 1,6) [322].

Da die Patienten und Kontrollpersonen in den Studien mit Krebspatienten weitgehend aus dem 6. und 7. Dezennium stammen, erlauben die Daten aus [36] aber keine unmittelbaren Aussagen über das Risiko, das mit inzidenten oropharyngealen HPV-16-Infektionen im jungen Alter verbunden wäre, zumal nicht bekannt ist, welcher Anteil oropharyngealer HPV-Infektionen dauerhaft persistiert, und ob auch scheinbar spontan überwundenen Infektionen (d.h. DNA-negativ in Spül- oder Abstrichproben) noch ein Karzinomrisiko innewohnt z.B. infolge von Persistenz in basalen Zellschichten (Latenz), wo die Virus-DNA der üblichen klinischen Probenahme nicht zugänglich sein könnte, was zumindest für möglich gehalten wird [36].

Eine Literaturstudie unter Berücksichtigung von 465 Artikeln (ab dem Jahr 2000) über den Zusammenhang zwischen oralem HPV und oropharyngealen Krebserkrankungen schätzte die Odds Ratio einer oralen HPV-Infektion für das Auftreten eines solchen Krebses auf 10 bis 15 [265]. Diese Aussage fokussierte aber auf orale HPV-Infektionen als solche und nicht auf den dominierenden Risiko-Typ HPV-16. Dies impliziert, dass die OR für oral HPV-16-Infizierte deutlich höher ausfallen dürfte. Die Arbeitsgruppe um GILLISON schätzt, dass eine orale HPV-16-Infektion das Risiko für ein HPV-assoziiertes Oropharynx-Karzinom um das 50-Fache erhöht [394]. Da nicht alle Oropharynx-Karzinome HPV-assoziiert sind, entspricht dies etwa einer Risikoerhöhung für *alle* Formen von Oropharynx-Karzinomen um das 20- bis 35-Fache, je nach relativem Anteil HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome in der jeweiligen Population.

Die Eigenständigkeit der HPV-16-Infektion als eigener Risikofaktor für ein Oropharynx-Karzinom unabhängig vom Rauchen wurde in einer Analyse der Oropharynx-Karzinom-Fälle aus der Kohorte der EPIC-Studie abermals deutlich [322].

## Oralverkehr als Risikofaktor für Oropharynx-Karzinome

In jüngerer Zeit fanden sich in Fall-Kontroll-Studien statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Anzahl von Sexualpartnern, insbesondere mit Oralverkehr, und dem Auftreten von Kopf-Hals-Krebsen im Allgemeinen bzw. Oropharynx-Karzinomen im Speziellen. Auch Männer, deren Partnerinnen an Gebärmutterhalskrebs erkrankt waren, haben ein erhöhtes Risiko für Oropharynx-Karzinome [584, 595, 619].

Ein enger Zusammenhang zwischen Sexualverhalten und Oropharynx-Karzinomen wurde in einer großen, im Jahr 2010 publizierten Studie (INHANCE-Konsortium) nachgewiesen – mit 5642 Karzinompatienten (Kopf-Hals-Krebs; HHCMR) aus 13 Ländern von 4 Kontinenten und 6069 Kontrollen (d.h. Personen ohne Kopf-Hals-Krebs) [196]:

Bei mehr als 5 Sexualpartnern (lebenslang) war das Risiko für Oropharynx-Krebs leicht, aber signifikant erhöht (OR = 1,25; 95%-Konfidenz: 1,01 bis 1,54). Deutlicher war die Risikoerhöhung bei mehr als 3 Partnern (lebenslang) für Oralverkehr (OR = 2,25; 95%-Konfidenz: 1,52 – 3,58). Der Effekt war bei Tonsillenkrebs besonders ausgeprägt (mehr als 3 Partner für Oralverkehr: OR = 3,36; 95%-Konfidenz: 1,32 – 8,53).

Alle Männer, die in ihrem Leben Oralsex praktiziert hatten, hatten ein höheres Risiko für **Tonsillenkrebs** (OR = 1,59; 95%-Konfidenz: 1,09 – 2,33). Auch ein früher Beginn des Sexuallebens erhöhte das Risiko (OR = 2,3; 95%-Konfidenz: 1,37 – 5,05).

Bei Frauen, die Oralsex praktiziert hatten, war das Risiko für **Zungengrundkrebs** signifikant erhöht (OR = 4,32; 95%-Konfidenz: 1,06 – 17,6). Schon der Umstand, zwei statt einen Sexualpartner (lebenslang) gehabt zu haben, verdoppelte das Risiko für Zungengrundkrebs (OR = 2,02; 95%-Konfidenz: 1,19 – 3,46). Noch viel größer war dieses Risiko allerdings bei Männern, die in ihrem Leben Sex mit Männern gehabt hatten (OR = 8,89; CI = 2,14 – 36,8) [196].

Eine andere Studie ergab für oral-genitalen Sex eine OR von 4,4 (KI: 1,5 – 12,7) für HHCMR [21]. In einer weiteren Studie lag das Risiko für HPV-DNA im CMR (CMR = Karzinom im Mund-Rachen-Raum) bei 2,4 (KI: 1,0 – 5,7) für Patienten mit mehr als einem Sexpartner und bei 3,2 (KI: 1,5 – 6,4) bei Patienten, die Oralsex praktiziert hatten [33]. In einer Studie mit Plattenepithelkarzinomen des Mund-Rachen-Raumes *sensu* „head and neck squamous cell

carcinomas“ in Kanada erhöhte Oralsex das Risiko, an einem solchen Karzinom zu erkranken, auf das Doppelte (OR 2,07; KI: 1,1 – 3,9) [113]. Eine texanische Studie zeigte eine Zunahme des Risikos HPV-16-positiver Oropharynx-Karzinome mit der Anzahl der orogenitalen Sexpartner [130].

Eine Fall-Kontroll-Studie mit über 1000 Probanden (einschl. Kontrollen) ergab eine Odds Ratio von 12,8 für den Nachweis von HPV-16-DNA in Kopf-Hals-Krebsen (*sensu head and neck squamous carcinoma*) bei mehr als 10 Lebenszeit-Oralsex-Partnern (Nachweis von HPV-16-Seropositivität in dieser Gruppe: OR 3,7). Eine hohe Anzahl von Lebenszeit-Sexpartnern (unabhängig von Oralsex) ging mit einer OR von 4,5 in Bezug auf HPV-16-DNA-Nachweis im Tumor und 3,2 in Bezug auf HPV-16-Seropositivität einher. Daneben wurde eine Korrelation zwischen Titerhöhe der Antikörper, Vorliegen eines Mund-Rachen-Krebses sowie HPV-16-DNA-Nachweis beobachtet. Die Effekte waren lokalisationsabhängig: HPV16-L1-Seropositivität ging mit 1,6-fach erhöhtem Risiko für Krebs der Mundhöhle, aber einem 6-fach erhöhten Risiko für Rachenkrebs einher [37].

Eine australische Studie verglich die Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome verschiedener Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich (478 Patienten, davon 96 mit Oropharynx-Karzinom) [583]. 93 % der Patienten mit Oropharynx-Karzinom, 64 % der Patienten mit Karzinomen von Mundhöhle, Kehlkopf und Hypopharynx und 58 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen anderer Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich oder anderen Diagnosen hatten rezeptiven Oralsex praktiziert. 85 % der Oropharynx-Karzinom-Patienten waren Männer. Sie hatten auch mehr Sexpartner als Patienten mit anderen Diagnosen. Sie hatten viel häufiger 4 oder mehr Oralsexpartner als die übrigen Patientengruppen (Oropharynx-Karzinom-Patienten im Vergleich zu Mundhöhle/Larynx/Hypopharynx: OR 11,9; zu anderen Plattenepithelkarzinomen: OR 16,6; zu Patienten mit anderen Diagnosen: OR 25,2).

In einer Studie aus Texas mit 356 Patienten mit Oropharynx-Karzinom [580] waren 315 Fälle (88,5 %) HPV-positiv. 304 Patienten waren männlich (85,4 %). Von den HPV-positiven Patienten waren 87,6 % männlich, bei den HPV-negativen 68,3 %. Von den HPV-positiven Patienten waren 91,1 % weiß, von den HPV-negativen 80,5 %. HPV-Positive waren durchschnittlich besser gebildet und verfügten über ein höheres Einkommen.

Für 248 Patienten lagen Daten zur Sexualanamnese vor. HPV-Positive hatten durchschnittlich 23,7 Sexpartner (lebenslang; Median: 10) im Vergleich zu 11,3 (Median: 6,5) bei HPV-Negativen.



HPV-Positive hatten durchschnittlich 12,8 (Median: 4) Oralsexpartner, HPV-Negative nur 6,0 (Median: 2).

Es wurde auch untersucht, welche Faktoren die Anzahl der Oralsexpartner beeinflussten. Unter den HPV-Positiven hatten Raucher mehr Oralsexpartner (Durchschnitt: 19,3, Median: 6) als Nicht- oder Leichtraucher (Durchschnitt 8,4; Median: 4). HPV-Positive mit einem mittleren oder hohen Sozialstatus hatten mehr Oralsexpartner (Durchschnitt 13,5; Median: 5) als diejenigen mit einem niedrigen Sozialstatus (Durchschnitt: 8,3; Median: 4). Auch höhere Bildung ging mit mehr Oralsexpartnern einher (Durchschnitt: 12,2 versus 9,4; Median: 4 versus 3). Es fand sich auch eine inverse Entwicklung zwischen Männern und Frauen: während Frauen mit niedrigem Sozialstatus mehr Sexpartner und Oralsexpartner hatten, war dies bei Männern genau umgekehrt. HPV-positive Oropharynx-Karzinome scheinen, so folgern die Autoren, bevorzugt eine Krankheit weißer Mittelschicht-Männer zu sein – also genau jener Gruppe, die ein riskanteres Sexualverhalten zeigt [580].

NGUYEN et al. gaben im Jahr 2016 einen Überblick über 9 Studien zum Zusammenhang zwischen Oralverkehr und HPV-16-positiven Oropharynx-Karzinomen. In allen Studien fand sich ein erhöhtes Risiko bei einer höheren Anzahl von Oralsexpartnern [586].

Die Datenlage zu **oral-analen Kontakten (Rimming, Zungenanal)** ist nicht sehr umfangreich. Dies dürfte auch damit zusammenhängen, dass diese Praktik nicht isoliert vorkommt, sondern davon auszugehen ist, dass oral-genitale Kontakte von denselben Personen, und wahrscheinlich auch mit größerer Häufigkeit, betrieben werden. CHANCELLOR et al. (2017) [584] fanden in ihrem Review unter 4 Studien, die dieser Frage nachgingen, nur eine einzige, die eine positive Assoziation zwischen Oropharynx-Karzinomen und der lebenslangen Anzahl von Sexpartnern für oral-analen Sex fand, aber nach multiplen Adjustierungen ging die Signifikanz für diese Assoziation verloren [594]. Die große INHANCE-Studie fand ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Krebs in Mundhöhle, Mundrachen, Zungenbasis oder Zunge bei Männern, die oral-anale Kontakte angaben [196].

Eine kleine Studie mit 193 Patienten mit Krebs von Mundhöhle und Oropharynx, in der man die Risikofaktoren zwischen HPV-positiven und –negativen Karzinomen verglich, fand dagegen häufiger oral-anale Kontakte bei HPV-positiven Karzinompatienten im Vergleich zu HPV-negativen (adjustierte OR 19,5; OR: 3,4 – 113 für die Altersgruppe bis 55 Jahre). Der Effekt war

sogar stärker ausgeprägt als für oral-genitale Kontakte (adjustierte OR 4,3; KI: 1,8 – 10,4). Altersunabhängig betrachtet verfehlte oral-analer Sex nur sehr knapp Signifikanz (adjustierte OR 4,6; KI: 0,98 – 22). Die Studie war aber von Krebs der Mundhöhle (mit einem Anteil von 65,3 %) dominiert, was auch die insignifikante OR für oral-genitale Kontakte (über alle Altersgruppen betrachtet) erklären dürfte (OR 1,6; KI: 0,6 – 3,9) [618].

In einer Studie mit HIV-negativen MSM fand sich allerdings ein signifikanter Zusammenhang zwischen oralem HPV und Rimming in den letzten 6 Monaten, wobei sich auch die Abhängigkeit mit der Anzahl der Rimmingspartner als hoch signifikant erwies (p für Trend: 0,002) [398]. Die Studie von BEACHLER et al. wird weiter unten eingehend diskutiert (*siehe unten: → Orale HPV-Prävalenz in anderen Hochrisikogruppen*).

Auch **Männer, deren Partnerinnen an Gebärmutterhalskrebs erkrankt waren**, haben ein erhöhtes Risiko für Oropharynx-Karzinome [584, 595, 619]. Eine schwedische Studie fand signifikant erhöhte Risiken für Krebs von Zunge, Mund, Mandeln und Mesopharynx (Oropharynx) bei solchen Männern (standardisierte Inzidenz-Ratio = SIR je nach Lokalisation zwischen 1,56 und 2,39, stets signifikant). Beschränkte man die Analyse auf invasiven Gebärmutterhalskrebs (nach Exklusion der *in-situ*-Fälle), wurden die Zusammenhänge noch enger (SIR zwischen 2,19 und 2,72), Krebs der Mundhöhle war aber nicht mehr signifikant assoziiert. Die stärkste Risikoerhöhung fand sich für Mandeln und Zunge [595], passend zum Tropismus von HPV 16 in Bezug auf das Gewebe der Mandeln. In einer anderen Studie mit Oropharynx-Karzinom-Patienten stellte man fest, dass 4 % der Männer mit HPV-positivem Karzinom eine Partnerin hatten, die an Cervix- oder Vaginalkarzinom erkrankt war [619].

CHANCELLOR et al. (2017) [584] identifizierten in ihrem Review vier Studien, in denen das **Risiko von Krebs im Mund-Hals-Bereich mit Kontakten mit Sexarbeiterinnen** korreliert worden war.

Eine italienische Fall-Kontroll-Studie mit 132 Fällen von Krebs des Mund- und Rachenraumes (54 x Zunge, 34 x Mundschleimhaut, 39 x Oropharynx, 5 unspezifiziert; 33 Frauen) und 148 Krankenhauskontrollen mit völlig anderen Diagnosen (Erhebungszeitraum: 1996 – 1999) fand keine Assoziation zwischen Kontakt mit „6 und mehr“ Sexarbeiterinnen versus „nie“ und Krebs im Mund-/Mundrachenraum (OR 1,0; KI: 0,3 – 3,4) (zum Vergleich: 1 – 5 Prost.: OR = 0,9; KI: 0,3 – 2,9). Stattdessen fanden sich sehr enge Assoziationen und Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit

Rauchen und Alkoholkonsum sowie – in geringerem Umfang – schlechtem Gebisszustand. „Häufiger“ Oralsex war schwach und nicht-signifikant assoziiert (OR 1,3) [596].

Nach der Art der sexuellen Kontakte mit Sexarbeiterinnen (Cunnilingus?) wurde nicht gefragt; von Vaginalverkehr, Analverkehr und insertiver Fellatio kann kein Risiko für einen Mund- oder Rachenkrebs ausgehen. Bei der geringen, insignifikanten Odds Ratio von Oralsex ist der „Verdünnungseffekt“ durch die Inklusion von Mundschleimhautkrebs und einem Teil der Zungenkrebsfälle zu beachten. Zungenkrebs ist nur dann überwiegend HPV-bedingt und damit oralsex-assoziiert, wenn er den Zungengrund (typischerweise die Zungengrundmandeln) betrifft. Krebs auf dem Zungenrücken oder – als besonders typischer Lokalisation – an der Zungenunterseite unterliegt denselben Risikofaktoren wie Mundschleimhautkrebs (Rauchen, Alkohol, vor allem die Kombination von beidem; mit Einschränkungen auch schlechtem Gebisszustand/Mundstatus) (vgl.[596]).

Ebenfalls unter dem Dach der IARC fand in Kuba eine Parallelstudie mit vergleichbarem Studiendesign statt (200 Karzinome im Mund oder Rachen, davon 57 Frauen; 200 Krankenhaus-Kontrollfälle; Zeitraum ebenfalls 1996 – 1999) [597]. Es dominierte Krebs im Mundraum (153 Fälle), nur 19 Fälle betrafen den Oropharynx und 28 Fälle Mund und Oropharynx, was auf Diagnosen in weit fortgeschrittenem Stadium deutet.

Wie in der italienischen Studie fanden sich sehr enge Assoziationen und eine strenge Dosis-Wirkungs-Beziehung mit Rauchen und Alkoholkonsum, wobei die Assoziation mit dem Rauchen noch stärker ausfiel, sowie – deutlich abgestuft – schlechtem Mund/Gebisszustand. Die Nutzung von Mundspüllösungen (mindestens 3 x pro Woche versus „nie“) war signifikant protektiv (adjustierte OR 0,26; KI: 0,12 – 0,89), und es fand sich eine hochsignifikante Dosis-Wirkungs-Beziehungen über die Abstufungen 0, 1-2 und ab 3 x Mundspüllösung pro Woche ( $p = 0,001$ ).

Assoziationen mit Oralsex fanden sich nicht („häufig“ versus „nie“: OR 0,8; KI: 0,42 – 1,53), und Kontakt mit Prostituierten hatte einen insignifikant protektiven Effekt (1-5 versus 0 Prostituierte: adjustierte OR 0,81; KI: 0,33 – 1,98; ab 6 Prostituierte: aOR 0,45; KI: 0,18 – 1,11). Der Trend eines protektiven Effektes von Prostituiertenkontakten erreichte sogar Signifikanz ( $p$  für Trend:  $< 0,05$ ). Auch eine steigende Anzahl von Sexpartnern (lebenslang) zeigte einen protektiven Trend, der allerdings keine Signifikanz erreichte ( $p$  für Trend: 0,11; mindestens 11 versus maximal 1 Sexpartner: aOR 0,51; KI: 0,20 – 1,29).

Die Gründe für den protektiven Effekt einer hohen Anzahl von Sexpartnern und Sex mit Prostituierten wurden nicht eingehend untersucht. Die Autoren wiesen aber selbst darauf hin, dass der Kontakt mit Prostituierten ein Indikator für relativen Wohlstand sein könnte. Die kubanische Studie war sehr „mundkrebslastig“. Krebs der Mundhöhle mit seinen typischen Risikofaktoren Rauchen und Alkohol, besonders in der Kombination von beidem, unterliegt einem ausgeprägten sozialen Gradienten und ist invers mit dem Sozialstatus korreliert. Eine hohe Anzahl von Sexpartnern, besonders aber von Prostituierten, dürfte dagegen positiv mit dem Sozialstatus korrelieren. In einer Studie in einem armen Land, die sehr „mundkrebslastig“ verteilt ist, ist es daher nicht überraschend, dass eine steigende Anzahl von Prostituiertenkontakten (als Indikator für relativen Wohlstand) mit einem verringerten Risiko für Krebs im Mund-Hals-Bereich einhergeht. Ohnehin werden keine Aussagen getroffen, ob mit Prostituierten Cunnilingus betrieben wurde bzw. ob das in diesem Kulturkreis und zu jener Zeit überhaupt eine übliche Praxis im Kontakt mit Prostituierten dargestellt hätte.

Auch der polnische Teil der Studie unter dem Dach der IACR fand ein insignifikant vermindertes Risiko für Krebs im Mund-Hals-Bereich bei Männern, die Kontakt mit Prostituierten hatten („je“ versus „nie“: adjustierte OR 0,58; KI: 0,25 – 1,31), aber auch für Oralsex („manchmal/oft“ versus „nie“: aOR 0,71; KI: 0,28 – 1,80). In die Studie waren 122 Patienten involviert (davon 44 Frauen) und 124 Kontrollen. Von den 122 Patienten wiesen nur 3 ein Oropharynx-Karzinom auf und 9 ein Karzinom im Rachen ohne nähere Lokalisationsbezeichnung [566]. Der protektive Effekt von Sex mit Prostituierten ebenso wie von Oralsex in dieser Studie ist mit sozialem Confounding erklärbar (vgl. hierzu die Diskussion um die Metaanalyse von LI et al. [600] an anderer Stelle). Dafür sprechen auch die Assoziationen, die zwischen der Häufigkeit des Nahrungsmittelkonsums und „oral cancer“ im Sinne der weiten Definition gefunden wurden. Mit Ausnahme von Möhren erwies sich der möglichst häufige Konsum aller erfassten Nahrungsmittel als zumindest im Sinne eines Trendes protektiv. Die Annahme, dass quasi „jegliches Essen“ vor „Mundkrebs“ schützt, ist aber *per se* unlogisch. Wenn der höher frequente Konsum bestimmter Speisen (wie Früchte und Gemüse) plausibel mit einer Odds Ratio < 1 assoziiert ist, dann wäre für andere Speisen kompensatorisch eigentlich eine Odds Ratio > 1 für einen höheren Konsum zu erwarten. Dies ist aber nicht der Fall. Ein häufigerer Konsum aller Gruppen von Speisen dürfte mit höherem Sozialstatus korreliert sein, während ein seltenerer Konsum bestimmter Speisen eher mit einer Kombination aus starkem Rauchen und Alkoholkonsum, und beides mit einem niedrigeren Sozialstatus korreliert.

Der indische Arm der IARC-Studie mit 591 Fällen von Krebs der Mundhöhle (davon 282 Frauen) schloss alle Fälle von Krebs im Oropharynx (N = 29, davon 5 bei Männern) von vornherein aus,

d.h. diese gingen in die Auswertung gar nicht mit ein. In dieser Studie fand sich keine Assoziation zwischen Krebs der Mundhöhle (*ohne* Oropharynx!) und Inanspruchnahme von Sexarbeit (adjustierte ORs: 1 – 5 FSW: 0,73; KI: 0,21 – 2,60; ab 5 FSW: 1,51; KI: 0,29 – 4,59). Das Mundhöhlenkrebs-Risiko war in dieser Studie dominiert vom Betelkauen (OR 13,27; KI: 9,54 – 18,46), noch extremer bei Personen mit niedrigem BMI, so dass sogar Rauchen (OR 1,79; KI: 1,14 – 2,80) und Alkoholkonsum (OR 1,55; KI: 1,01 – 2,38) als Risikofaktoren in den Hintergrund traten [605].

Alle vier Studien, die Zusammenhänge zwischen Mund-Rachen-Krebs und Kontakt mit Prostituierten (Kundenseite) untersuchten, sind damit völlig irrelevant in Bezug auf die Fragestellung, ob Cunnilingus an Prostituierten für die Freier mit einem erhöhten Risiko von HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinomen verbunden ist. Im Trend protektive Effekte von Kontakten zu Prostituierten dürften Ausdruck eines durchschnittlich höheren Sozialstatus sein, und daher mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einhergehen, zu der Hochrisikogruppe für „Mundkrebs“ zu gehören, die durch eine Kombination von starkem Rauchen und Alkoholkonsum charakterisiert ist und eher mit einem niedrigen Sozialstatus korreliert. Interessanterweise findet sich dieser scheinbar protektive Effekt von Prostituiertenkontakten dann auch nicht im indischen Studienarm, wo das Krebsrisiko nicht von Rauchen und Alkoholkonsum, sondern sehr dominant vom Betelkauen geprägt war.

## Oralverkehr als Risikofaktor für oropharyngeale HR-HPV-Infektionen

Auch bei gesunden (d.h. nicht an Karzinomen erkrankten) Probanden aus Nordamerika war die Prävalenz oraler/oropharyngealer HR-HPV-Infektionen mit der Anzahl der Partner für Oralverkehr, aber auch für Zungenküsse korreliert:

Von 332 Kontrollpersonen einer Studie zu Karzinomen im Mund- und Rachenraum (=CMR), also in Bezug auf CMR gesunden Kontroll-Probanden, die eine HNO-Ambulanz aufsuchten (USA; Durchschnittsalter 57 Jahre), wiesen 4,8 % eine orale HPV-Infektion (alle HPV-Typen) auf, 3,0 % eine HR-HPV-Infektion (in den 4,8 % enthalten). 14 der 332 (4,2 %) Probanden waren homo- oder bisexuell. Bei diesen war die orale HPV-Prävalenz leicht erhöht (7,1 % statt 4,7 %; OR: 1,50; KI: 0,19 – 12,7).

Ohne Berücksichtigung der sexuellen Orientierung ergab sich: Bei keinem oder höchstens einem *oralen Sexpartner* („Partner“ schließt hier „Partnerinnen“ ausdrücklich ein) lebenslang betrug die orale HPV-Prävalenz 1,9 %, bei 2 bis 10 Partnern 5,9 % und bei mehr als 10 Partnern 12,5 %. Bezogen auf die Gesamtanzahl der *Sexpartner* (d.h. *oral und nicht-oral*) ergab sich eine Prävalenz von 3,1 % bei 0 bis 5 Partnern, von 5,1 % bei 6 bis 25 Partnern und von 12,5 % bei mehr als 26 Partnern. Auch wenn auf den ersten Blick ein paralleler Anstieg der HPV-Prävalenz sowohl mit der Anzahl der oralen Partner wie der Sexpartner insgesamt auffällt, zeigte die multivariate Analyse, dass bei Personen, die lebenslang mehr als 10 orale Sexpartner gehabt hatten, das Risiko einer HPV-Infektion um das 5,2-Fache höher ausfiel als bei Personen ohne Oralsex. Eine Anzahl von mehr als 25 vaginalen Sexpartnern (lebenslang; unabhängig von Oralsex) erhöhte das Risiko dagegen „nur“ um das 4-Fache [34].

In einer anderen Studie wiesen 6 von 210 jungen Männern im College-Alter (18 bis 23 Jahre) eine orale HPV-Infektion (2,9 %; alle HPV-Typen zusammen; Probengewinnung durch Mundspülung) auf, 5 (2,4 %) eine HR-HPV-Infektion. 200 Männer waren heterosexuell (HPV-Quote: 2,5 %; 5 Fälle), 10 homo- oder bisexuell (HPV: 1 Fall) [34].

Bei Probanden, die in den vorausgehenden 12 Monaten mehr als 5 **Oralsex-Partner** („Partner“ schließt „Partnerinnen“ mit ein) hatten, war das Risiko einer HPV-Infektion um den Faktor 8 höher als bei Probanden ohne Oralsex [34]. Die orale HPV-Quote (alle Typen) lag bei 2,0 % bei 203

Männern mit 0 bis 9 Lebenszeit-Oralsex-Partnern und 28,6 % (KI: 2,9 – 135,0) bei den 7 Männern mit mindestens 10 Lebenszeit-Oralsex-Partnern. Bezogen auf die Anzahl der Oralsex-Partner der letzten 12 Monate lag die Prävalenz bei 2,0 % für die 199 Männer mit 0 bis 5 Oralsex-Partnern und bei 18,2 % (KI: 1,7 – 67,0) bei den 11 Männern mit mehr als 5 Partnern [34].

In den USA fand sich in einer Probandengruppe, die sich aus 490 HIV-positiven und 305 HIV-negativen Männern und Frauen zusammensetzte, in 38 % der Mundspülproben HPV (HPV-16: 5,5 %). Bei HIV-Negativen war (im Gegensatz zu HIV-Positiven) der orale HPV-Nachweis hochsignifikant mit der Anzahl der Oralsex- (und ggf. Rimming-) Partner in der jüngsten Vergangenheit korreliert [142].

In einer US-Kohorte von 453 jungen, nicht-geimpften Männern und Frauen (18 bis 25 Jahre alt; Median: 21 Jahre; durchschnittlich 6 bis 10 Sexpartner in der Anamnese und 3 bis 5 Partner für Oralsex; 68 % schwarz, 24 % kaukasisch) fand sich mittels Spül-Gurgel-Probe eine HPV-Prävalenz von 11,2 % (KI: 8,4 – 13,9 %) für alle HPV-Typen und von 7,8 % für alle onkogenen Typen sowie zwischen 1,2 und 1,7 % für HPV-16. Männer waren sowohl in Bezug auf alle HPV-Typen (14,5 versus 7,8 %) wie in besonderem Maße in Bezug auf die 4 Vakzine-HPV-Typen (4,0 % versus 0,49 %) stärker betroffen (OR der Männer für alle HPV-Typen zusammen: 2,0; KI: 1,1 – 3,8). HPV fand sich bei einem (2,4 %) von 24 Teilnehmern, die angeblich niemals oralen Sex praktiziert hatten, und 12 % der 429 Teilnehmer mit Erfahrung in Oralsex. Von großer Bedeutung war dabei die Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 3 Monaten; 2 Partner im Vergleich zu keinem Oralsexpartner in diesem Zeitraum resultierte in einer Odds Ratio von 3,0 (KI: 1,0 bis 8,8). Die lebenslange Gesamtanzahl oraler Sexpartner zeigte einen relativ geringeren Einfluss auf die HPV-Prävalenz, wobei der Trend knapp die Signifikanz verfehlte ( $p = 0.07$ ) [271].

Die Beobachtung, dass Kaukasier in den USA in relativ größerem Umfang von HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinomen betroffen sind als andere Bevölkerungsgruppen, gab Anlass zu einer Studie zum Oralsex-Verhalten von perimenopausalen Frauen (Altersmedian 47 Jahre) in Baltimore [128]. Kaukasier hatten signifikant häufiger Oralsex; auch die durchschnittliche Anzahl von Oralsex-Partnern (lebenslang) war mit 2,7 (statt 1,7 bei Nicht-Kaukasieren) signifikant erhöht. Schwarze Frauen waren dagegen hochsignifikant häufiger HPV-seropositiv als Kaukasierinnen [128].

Auch in Peru fand sich ein Zusammenhang zwischen oropharyngealer HPV-Prävalenz bei 78 gesunden Männern und Frauen im Alter von 18 bis 85 Jahren (HPV, alle Typen: 7,6 %; HR-HPV: 2,6 %; HPV-16: 1,4 %) und Oralsex. Männer waren (auch nach Adjustierung des Sexualverhaltens) stärker betroffen [272].

In einer Studie mit 22 bis 30 Jahre alten Frauen in Costa Rica (Kontrollgruppe zu einer HPV-Impfgruppe) fand sich bei einer oralen/oropharyngealen HPV-16-Prävalenz von 0,4 % (HPV-18: 0,1 %; HR-HPV gesamt: 1,3 %) kein eindeutiger Zusammenhang zwischen oraler HPV-Infektion und Oralsex [320, 384]. Die Odds Ratio für alle mukosalen Alpha-Papillomaviren zusammen lag bei mindestens 2 Oralsexpartnern im Vergleich zu 0 bis 1 Partner bei signifikanten 1,9 (KI: 1,1 – 3,3), wurde aber nach Adjustierung insignifikant (AOR 0,8, KI: 0,4 – 1,6).

Allerdings hatten immerhin 37,8 % der Frauen in dieser Studie bis zum Zeitpunkt der oralen Probenahme (Spül-Gurgel-Verfahren) noch nie Oralsex gehabt, und Oralsex war weniger verbreitet und wurde in durchschnittlich höherem Alter aufgenommen als vaginaler Sex [320]. Nur 26 % der Frauen hatten mehr als 2 Sexpartner für Oralsex gehabt. Möglicherweise spiegeln auch diese Daten regionale bzw. kulturelle Unterschiede in der Bedeutung von Oralsex wider (vgl. [128]).

In der univariaten Analyse erwiesen sich (bezogen auf alle mukosalen Alpha-Papillomaviren) Single-Status (im Vergleich zu Verheirateten; adjustierte OR 3,2, KI: 1,8 – 5,7), Anzahl der Sexpartner (lebenslang; aOR 2,4, KI: 1,0 – 6,1 für mehr als 3 Partner im Vergleich zu 0 bis 1 Partner), chronische Sinusitis (OR 3,6; aOR 3,1; KI: 1,5 – 6,7) sowie positiver cervikaler HPV-Nachweis nach 4 Jahren (OR 3,4; aOR: 2,6; KI: 1,4 – 4,6) als risikoe erhöhend. Rauchen stellte sich in der univariaten Analyse als risikoe erhöhend heraus (OR 2,0; KI: 1,0 – 4,0 für Ex-Raucher und OR 2,2, KI: 1,0 – 5,0 % für aktive Raucher), dies verlor aber nach Adjustierung Signifikanz (aOR 1,4; KI: 0,7 – 2,9 und aOR 1,2; KI: 0,5 – 2,8). Allerdings war der Anteil der aktuellen Raucherinnen in der Studie sehr gering (6,6 %). Die signifikante Assoziation mit chronischer Sinusitis wird mit geschwächter Immunantwort erklärt, die auch die Empfänglichkeit gegenüber viralen Infektionen erhöhen könnte [384] – und damit auch eine langsamere Clearance von HPV-Infektionen.

Kutane Papillomaviren, die bei Gesunden nicht als karzinogen gelten, waren viel häufiger als mukosale Papillomaviren in den Spül-Gurgel-Proben zu finden und ihr Nachweis war nicht mit sexuellen Verhaltensweisen assoziiert [384].



Die Daten aus dem Kontrollarm des Costa Rica Vaccine Trial sind also eher zurückhaltend, was die Rolle von Oralsex und Rauchen im Kontext oraler Alpha-Papillomaviren betrifft. Einschränkend ist dabei zu berücksichtigen, dass sich die Odds Ratios auf den Befall mit allen mukosalen Alpha-Papillomaviren, also nicht nur HPV-16, beziehen, und dass Oralsexerfahrung und Raucherstatus im Vergleich zu anderen Populationen (z.B. USA) unterdurchschnittlich häufig angetroffen wurden.

In einer Studie mit 1626 HIV-negativen Männern aus den USA, Brasilien und Mexiko (18 bis 73 Jahre) betrug die jährliche Inzidenz einer oropharyngealen HPV-Infektion (Methode: Spül-Gurgel-Probe) 4,4 % für alle HPV-Typen, 1,7 % für alle onkogenen Typen und 0,6 % (KI: 0,2 – 1,0 %) für HPV-16. Bei Männern, die in den letzten 6 Monaten mehr als 9 x Oralsex praktiziert hatten, lag die 12-Monats-Inzidenz mit 2,9 % mehr als doppelt so hoch als bei Männern mit 1 bis 9 Oralsexereignissen (1,2 %) oder keinem Oralsex (1,2 %). Geschiedene/verwitwete Männer hatten mit 5,3 % eine höhere Inzidenz als Single-Männer (2,3 %) und verheiratete Männer (0,6 %) [273].

In den Niederlanden fand sich in 13,9 % der Spül- und Gurgelproben von 505 Männern, die Sex mit Männern (MSM) hatten, HR-HPV (HPV-16: 2,8 %; HPV gesamt einschl. nicht-onkogener Typen: 18,2 %). Ein Viertel der Männer war HIV-infiziert; bei ihnen war das Risiko einer HR-HPV-Infektion signifikant erhöht (OR 2,7; KI 1,5 – 5,0). Rechnerisch ergibt sich aus diesen Daten aber auch eine oropharyngeale HR-HPV-Prävalenz von ca. 10 % bei MSM, die nicht HIV-positiv sind. Das Risiko für eine HR-HPV-Infektion stieg mit dem Alter sowie der Anzahl der männlichen Partner sowohl lebenslang wie in den letzten fünf Jahren signifikant an [99]. Auch eine nordamerikanische Studie identifizierte Homo-/Bisexualität als risikoerhöhenden Faktor für einen oralen HPV-Nachweis (OR 2,9; KI: 1,1 – 7,4) [101].

Eine umfangreiche Studie wurde an 1000 Studenten der Ohio State University durchgeführt [59, 406]; Alter 18 bis 30 Jahre (Median: 21 Jahre), 463 Männer, 537 Frauen, Probenahme mittels Mundspül-Gurgel-Probe. Die HPV-Prävalenz fiel vergleichsweise niedrig aus: HPV-gesamt: 2,4 %; HR-HPV: 1,2 %, HPV-16: 0,2 %. Beide HPV-16-Infektionen waren bei der Folgeuntersuchung nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar; es waren in dieser Zeit auch keine neuen HPV-16-Infektionen aufgetreten.

Die HPV-Prävalenz (alle Typen) lag bei 1,4 % bei 0 bis 4 Oralsexpartnern (lebenslang) und 7,2 % bei mehr als 4 Oralsexpartnern (OR univariat: 5,3, KI: 2,4 – 12,1; OR bivariat: 4,0; KI: 1,3 – 11,9; bivariat = adjustiert auf die Anzahl der Vaginalsexpartner) [406]. Nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht lag die OR für Teilnehmer mit mindestens 5 oralen Sexpartnern (lebenslang) bei 5,7 (KI: 2,3 – 14) [59].

Die Assoziation mit der Anzahl der Oralsexpartner *in den letzten 3 Monaten* verfehlte Signifikanz (0-1 Partner: 2,2 %; ab 2 Partner: 5,8 %; OR univariat: 2,7; KI: 0,8 – 9,4; OR bivariat: 1,6; KI: 0,4 – 5,8), wobei aber die niedrige Fallzahl von Probanden mit 2 und mehr Oralsexpartnern in den letzten 3 Monaten (N = 52) zu berücksichtigen ist, so dass die fehlende Signifikanz für diesen Effekt vor dem Hintergrund der Fallzahl zu bewerten ist. Die Verwendung von Barrieren beim Oralsex zeigte einen nicht-signifikanten protektiven Effekt („immer/meistens Barrieren oder kein Oralsex“: HPV-Prävalenz: 1,7 %; „nie/selten Barrieren“: 2,7 %) [406].

Auch die Anzahl der Zungenkusspartner hatte Einfluss auf die orale HPV-Prävalenz; diese lag bei 0-4 Zungenkuss-Partnern (lebenslang) bei 0,7 %, bei mehr als 4 Partnern bei 3,8 % (OR univariat: 5,7, KI: 1,7 – 19,2; OR bivariat: 4,9; KI: 1,1 – 14,8). Bei 0 – 1 Zungenkusspartnern *in den letzten 3 Monaten* lag die Prävalenz bei 2,0 %, bei 2 und mehr Partnern bei 3,7 % (univariate OR: 1,8; KI: 0,8 – 4,3; bivariate OR: 1,3; KI: 0,5 – 3,2). Die Fallzahlen für 2 und mehr Zungenkusspartner *in den letzten 3 Monaten* lagen hier mit 217 höher als für Oralsexpartner in den letzten 3 Monaten (N = 52), so dass die fehlende Signifikanz für die Assoziation zwischen HPV-Prävalenz und der Anzahl der Zungenkusspartner in den letzten 3 Monaten – vor allem in der multivariaten Analyse – weniger wahrscheinlich auf niedrige Fallzahlen zurückzuführen ist als die fehlende Signifikanz für die Assoziation mit der Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 3 Monaten.

Auch mit der Anzahl der vaginalen Sexpartner fanden sich Assoziationen (0 bis 4 Partner lebenslang: 1,6 % HPV; ab 5 Partner: 5,8 %), die in der univariaten Analyse (OR 3,8; KI: 1,7 – 8,6), nicht aber in der bivariaten Analyse (OR 1,6; KI: 0,5 – 4,7) signifikant ausfielen. Keine signifikante Assoziation fand sich mit der Anzahl der vaginalen Sexpartner *in den letzten 3 Monaten* (1-2 Partner: 2,3 % HPV; ab 2 Partner: 4,1 % HPV; OR univariat: 1,8; KI 0,5 – 6,4; OR bivariat: 1,0; KI: 0,3 – 3,5). Der Korrelation zwischen der lebenslangen Anzahl der Oral- und Vaginalsexpartner war mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,59 höher als die Korrelation zwischen der Anzahl der Zungenkuss- und Vaginalsexpartner (0,42) und Zungenkuss- und Oralsexpartner (0,38) [406].

Die bis dahin umfangreichsten Datenmengen zum Zusammenhang zwischen oropharyngealem HPV (gesamt), HPV-16 und Sexualverhalten lieferte im Jahr 2013 die NHANES-Studie aus den USA [390]. Von 5001 Männern und Frauen (20 bis 69 Jahre alt), mit Einschränkungen repräsentativ für die Gesamtbevölkerung der USA (bei überproportionaler Einbeziehung von Schwarzen, Personen „hispanischer“ Abstammung und ab 60 Jahre) wurden Spül- und Gurgelproben auf HPV untersucht und Interviews geführt; nur 4256 Teilnehmer (85 %) beantworteten allerdings die Fragen zum Sexualverhalten, weshalb die Auswertung von D'SOUZA et al. [390] auf diesen Personenkreis (2116 Männer, 2140 Frauen; 92,5 % heterosexuell) beschränkt wurde. Es gibt auch Publikationen anderer Arbeitsgruppen aus der NHANES-Studie, die mehr Fälle einbeziehen oder die Altersgruppen extendieren (GILLISON ML et al. 2012: 5501 Fälle, 14 bis 69 Jahre) [394]. Die nachfolgende Darstellung bezieht sich aber nur auf die Auswertung von D'SOUZA et al. (2014), sofern nicht anders angegeben.

Die NHANES-Studie ist die erste Studie, die umfassende Daten zum Sex- und Oralsexverhalten erhob und diese mit der oropharyngealen HPV- und HPV-16-Prävalenz in Beziehung setzte. HPV (alle untersuchten Typen) fand sich bei 7,4 % der Gesamtgruppe im Datensatz von D'SOUZA et al. (2014) (11,4 % der Männer, 3,3 % der Frauen), HPV-16 bei 1,1 % der Gesamtgruppe (1,95 % der Männer, 0,29 % der Frauen);

*(zum Vergleich die ebenfalls NHANES-basierte Studie von GILLISON ML et al.:*

6,9 % Gesamt-HPV, 3,7 % HR-HPV, 1,0 % HPV-16;

HPV 16: Männer 1,6 %, Frauen 0,3 %; N = 5501, 14 bis 69 Jahre).

Die HPV- und HPV-16-Prävalenz erwies sich dabei auch als altersgruppen- und rassenabhängig [390] (**Tabelle 8**):

Männer, 20 – 29 Jahre:	HPV 8,2 %, HPV-16: 1,5 %	
Männer, 30 – 44 Jahre:	HPV 10,4 %, HPV-16: 1,8 %	
Männer, 45 – 59 Jahre:	HPV 13,5 %, HPV-16: 2,3 %	
Männer, 60 – 69 Jahre:	HPV 13,5 %, HPV-16: 2,1 %	
Frauen, 20 – 29 Jahre:	HPV 4,0 %, HPV-16: 0,2 %	
Frauen, 30 – 44 Jahre:	HPV 2,3 %, HPV-16: 0,1 %	
Frauen, 45 – 59 Jahre:	HPV 3,7 %, HPV-16: 0,5 %	
Frauen, 60 – 69 Jahre:	HPV 3,5 %, HPV-16: 0,5 %	
Männer, weiß:	HPV 10,8 %; HPV-16: 2,4 %	
-, schwarz	HPV 20,1 %; HPV-16: 1,9 %	
-, mexikanisch	HPV 8,1 %; HPV-16: 0,8 %	(d.h. mexikanischer Abstammung)
-, hispanisch	HPV 10,3 %; HPV-16: 1,3 %	(d.h. „hispanischer“ Abstammung)
Frauen, weiß:	HPV 3,2 %; HPV-16: 0,4 %	
-, schwarz	HPV 3,5 %; HPV-16: 0,0 %	
-, mexikanisch	HPV 4,0 %; HPV-16: 0,0 %	
-, hispanisch	HPV 4,5 %; HPV-16: 0,3 %	

**Tabelle 8**

Die adjustierte Odds Ratio für einen oropharyngealen HPV-16-Nachweis lag bei Männern im Vergleich zu Frauen bei 6,79 (KI: 2,07 – 22,26), für weiße Männer im Vergleich zu schwarzen Männern bei 1,26 (KI: 0,56 – 2,85).

85,4 % der Männer und 83,2 % der Frauen hatten bisher Oralsex praktiziert. Die HPV-Prävalenz (alle Typen) lag bei Personen mit Oralsex in der Anamnese mehr als 8-mal höher als bei Personen ohne Oralsexerfahrung (7,5 % vs. 0,9 %). Dabei gibt es Hinweise aus der detaillierten Analyse der NHANES-Daten, dass in dieser Studie ein Teil der Probanden möglicherweise nicht zugegeben hat, Oralsex praktiziert zu haben, zumal Oralsex in einigen Gebieten der USA aus historischen Gründen (z.B. ehemalige Verbote) negativ besetzt ist. Diese Möglichkeit wird auch

von der Korrespondenzautorin (G. D'SOUZA; persönl. Mitteilung; s.u.) eingeräumt. Dann wäre die Assoziation der oropharyngealen HPV-Prävalenz mit Oralsex noch enger, als oben erwähnt (7,5 % vs. 0,9 %).

Die *mediane* Anzahl der Oralsexpartner lag bei Männern bei 3, bei Frauen bei 2, die *durchschnittliche* Anzahl bei Männern bei 9,9, bei Frauen bei 3,8. Das durchschnittliche Alter für den ersten Oralsex lag bei Männern bei 19,5 Jahren, bei Frauen bei 20,2 Jahren (erster Sex überhaupt: Männer 17,3, Frauen 17,7 Jahre). 14,8 % der Männer und 11,7 % der Frauen hatten lebenslang 6 bis 10 Oralsexpartner, 17,6 % der Männer und 5,9 % der Frauen mehr als 10 Oralsexpartner. 11,1 % der Männer und 9,9 % der Frauen hatten lebenslang mehr Partner für oralen als vaginalen Sex, 26,5 % bzw. 23,1 % genauso viel Partner oral wie vaginal. 37,0 % der Männer und 33,7 % der Frauen hatten schon beim ersten sexuellen Kontakt (auch) Oralsex praktiziert.

Obwohl die oropharyngeale HPV-Prävalenz in der univariaten Analyse besonders eng mit der lebenslangen Anzahl der Oralsexpartner sowie der Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 12 Monaten korrelierte, fand sich auch ein Zusammenhang mit dem Alter, ab dem Oralsex praktiziert wurde. Probanden, die Oralsex erst mit 19 Jahren oder später begonnen haben, hatten ein geringeres Risiko für einen oropharyngealen HPV-Nachweis als Personen, die schon früher (bis einschl. 18 Jahre) Oralsex hatten (OR 0,66; KI: 0,49 – 0,89). Der Effekt war aber im Vergleich zur Anzahl der Partner lebenslang bzw. in den letzten 12 Monaten schwach ausgeprägt, und da er in einer univariaten Analyse entdeckt wurde, *bleibt offen*, ob früher Oralsex lediglich mit einer höheren Anzahl von Lebenszeitpartnern für Oralsex korreliert bzw. ein Hinweis auf ein insgesamt aktiveres und damit risikoe erhöhendes Sexleben darstellt und auf diese Weise das HPV-Risiko erhöht, oder ob im Jugendalter erworbene Infektionen ein höheres Persistenzrisiko aufweisen. Die relative Schwäche des Effektes und die vorstehend genannten Confounder sprechen aber eher gegen ein – jedenfalls deutlich – erhöhtes Persistenzrisiko frühzeitig erworbener oropharyngealer HPV-Infektionen.

Die Korrelation der Angaben zum Oralsexverhalten mit Alter und Rasse zeigte, dass die älteren Alterskohorten, also die früher Geborenen, seltener Oralsex hatten, weniger Oralsexpartner, und später mit Oralsex begonnen hatten. Es zeichnete sich somit eine Veränderung des Sexualverhaltens hin zu mehr Oralsex (früher, häufiger, mehr Partner) in den jüngeren Altersgruppen bei beiden Geschlechtern ab.

Des Weiteren stellte sich heraus, dass das Oralsexverhalten in den USA rassenspezifisch differenziert ist, und bei beiden Geschlechtern Weiße häufiger Oralsex praktizieren als Personen hispanischer Abstammung, und diese wiederum häufiger als Schwarze und Personen mexikanischer Abstammung - ein Effekt, den man zuvor schon in der Baltimore-Studie beobachtet hatte (s.o., [128]). Diese Unterschiede finden sich auch in der Anzahl der Oralsexpartner, dem Verhältnis oraler versus vaginaler Geschlechtspartner sowie dem Alter beim ersten Oralsex und Anteil von Personen mit oraler Sexerfahrung vor dem 19. Lebensjahr wieder. Die Autoren weisen auch auf andere Studien hin, die solche Unterschiede im Oralsexverhalten schon früher entdeckt hatten, und auch GILLISON et al. (2012) fanden in ihrer etwas größeren Stichprobe der NHANES-Studie diesen Zusammenhang [394]. Völlig unabhängig bestätigten dies auch PICKARD et al. [406] in einer ganz anderen Stichprobe, der Untersuchung von 1000 Studenten (18 – 30 Jahre) der Ohio State University. Wie in der NHANES-Studie erwies sich auch hier das höhere Risiko oraler HPV-Infektionen bei Schwarzen auf LR-HPV-Infektionen beschränkt [406]. Eine Studie aus den USA mit Frauen im Alter von 35 bis 60 Jahren fand eine höhere Anzahl vaginaler Geschlechtspartner bei schwarzen Frauen, aber oraler Sexpartner bei weißen Frauen (mindestens 5 Oralsexpartner: Prävalenz Ratio 2,38; KI: 1,62 – 3,49). Weiße Frauen waren seltener seropositiv in Bezug auf einen oder mehrere HPV-Typen. Die Unterschiede im Sexualverhalten dürften erklären, warum schwarze Frauen in den USA häufiger an Gebärmutterhalskrebs und weiße Frauen häufiger an Oropharynx-Karzinomen erkranken [590].

In der *multivariaten* Analyse des NHANES-Datensatzes von D'SOUZA et al. [390] erklärten die Unterschiede im Oralsexverhalten zwischen den verschiedenen Altersgruppen und Rassen die Unterschiede in der HPV- bzw. HPV-16-Prävalenz nach Alter und Rasse. Als eigenständige Risikofaktoren für orale HPV-16-Infektionen blieben nur Geschlecht (adjustierte OR: 5,0; KI: 0,73 – 35,3 für HPV-16) und Anzahl oraler Sexpartner (p für Trend: 0,03) übrig (für HPV-gesamt: OR 3,02; KI: 2,08 – 4,39 für Männer; p für Trend mit der Anzahl oraler Sexpartner: < 0,001).

Odds Ratio für orales HPV und HPV-16 (20- bis 59-Jährige, Männer und Frauen; **Tab. 9**) [390]:

Referenz: 0 Oralsexpartner = 1,0

1-2 Oralsexpartner:	HPV: 0,79 (0,36 – 1,76)	HPV-16: 0,32 (0,04 – 2,39)
3-5 Oralsexpartner:	HPV: 1,69 (0,96 – 2,96)	HPV-16: 0,61 (0,08 – 4,74)
6-10 Oralsexpartner:	HPV: 2,12 (0,97 – 4,64)	HPV-16: 1,10 (0,11 – 10,66)
>10 Oralsexpartner:	HPV: 3,65 (1,52 – 8,75)	HPV-16: 3,88 (0,27 – 55,37)

GILLISON et al. weisen in ihren Daten (N = 4191 für die Altersgruppe 14 bis 59 Jahre) separate ORs für HPV (gesamt) für „11 - 20 Oralsexpartner“ (OR 4,40; 1,88 – 10,31) und „ab 21 Oralsexpartner“ (OR 6,12; 2,89 – 12,98) aus. Referenzwert sind auch hier Personen ohne Oralsexerfahrung (OR 1,00) [394].

Bemerkenswert ist in den Daten von D'SOUZA et al., dass deren OR für „1 bis 2 Oralsexpartner“ unplausiblerweise niedriger ist (wenn auch insignifikant, aber bei beiden Items konsistent) als bei „keinem“ Oralsexpartner. Der Effekt ist auch in den Daten von GILLISON zu finden, dort aber viel geringer (OR 0,93; KI: 0,44 – 1,97 bei „einem Oralsexpartner“ im Vergleich zu „keinem“).

Vor allem die Daten von D'SOUZA stellen infrage, ob in den persönlichen Interviews tatsächlich immer korrekt Auskunft gegeben wurde (15 % der NHANES-Teilnehmer verweigerten schließlich die Beantwortung der Fragen zum Sexualverhalten komplett), oder ob sich unter denjenigen, die Oralverkehr verneinten, Personen befanden, denen es peinlich war, Oralsex zuzugeben. Oralsex mag in den USA vor allem regional negativ besetzt sein, weil er in einigen Regionen früher untersagt war und die rechtliche Situation wohl auch noch heute komplex zu sein scheint. Selbst wenn die Verbote inzwischen aufgehoben wurden, mag dies in der mitttelalten und älteren Generation noch Nachwirkungen haben, rechtlich oder moralisch negativ besetzte Praktiken in persönlichen Interviews zuzugeben. Wie bereits erwähnt, wird diese Option auch von der Erstautorin eingeräumt (D'SOUZA, persönl. Mitteilung).

Damit stellt sich die Frage, ob die Gruppe mit 1 bis 2 Oralsexpartnern, in der sich überwiegend monogame Paare befinden dürften, nicht eine geeignetere Referenzgruppe für die Kalkulation der Odds Ratios darstellen würde. Dann steigt die OR für „6 bis 10 Partner“ auf 2,7 für HPV-gesamt und 3,4 für HPV-16 und für „mehr als 10 Partner“ auf 4,6 für HPV-gesamt und 12,1 für HPV-16.

Eine wesentliche Einschränkung der Daten von D'SOUZA besteht allerdings darin, dass nur die Anzahl der Lebenszeit-Oralsexpartner erfragt wurde und nicht zusätzlich die Anzahl der Oralsexpartner in einem kürzeren definierten Zeitraum vor den Interviews, da es aus anderen Studien (s.o.) Hinweise gibt, dass die Anzahl der Oralsexpartner in jüngerer Zeit ein stärkerer Prädiktor für das Vorliegen einer oropharyngealen HPV- bzw. HPV-16-Infektion ist als die Anzahl der Oralsexpartner lebenslang.

Zur Rolle von Oralsexpartnern in der jüngeren Vergangenheit in der NHANES-Studie liefern dagegen die Daten von GILLISON et al. [394] einige Informationen. Allerdings weisen GILLISON

et al. HPV-16 nicht separat aus, so dass sich die Odds Ratios auf die Gesamtzahl der untersuchten HPV-Typen beziehen.

Gegenüber *keinem* Oralsexpartner *in den letzten 12 Monaten* ging ein einziger Oralsexpartner mit einer OR (alle untersuchten HPV-Typen) von 1,93 (1,44 – 2,59) einher, zwei und mehr Oralsexpartner mit einer OR von 3,03 (1,76 – 5,20).

Im Vergleich zu Personen, die innerhalb der letzten 12 Monate einen *neuen* Oralsexpartner erhalten hatten (Referenz = 1,00), lag die OR für eine HPV-Infektion bei 1,20 (KI: 0,70 – 2,04), wenn die Person seit 12 bis 24 Monaten einen *neuen* Oralsexpartner hatte, aber nur bei 0,60 (KI: 0,45 – 0,79), wenn sie den neuen Oralsexpartner schon seit mehr als 24 Monaten hatte. (OR für kein Oralsex in den letzten 12 Monaten: 0,36; KI: 0,19 – 0,70). Der Unterschied zwischen > 24 und < 12 Monaten erreichte Signifikanz. Dies deutet an, dass ein *neuer* Oralsexpartner tatsächlich mit einem erhöhten Risiko für eine oropharyngeale HPV-Infektion verbunden sein kann. Nach zwei Jahren mit dem *neuen* Oralsexpartner reduziert sich dann das Risiko, weil man beispielsweise am Anfang der Beziehung erworbene oropharyngeale HPV-Infektionen überwunden und eine gewisse Immunität gegen die betreffenden HPV-Typen entwickelt hat, oder auch der Partner – jedenfalls in einer monogamen Beziehung – am Anfang der Beziehung möglicherweise noch vorhandene HPV-Infektionen inzwischen überwunden hat und (monogam) keine Gelegenheit, sich neue Infektionen einzufangen. Da es sich allerdings um unadjustierte ORs handelt, kann man nicht ausschließen, dass die höhere OR bei *einem* neuen Oralsexpartner < 12 Monate im Vergleich zu > 24 Monate eine simple Konsequenz des Umstandes ist, dass die oropharyngeale HPV-Prävalenz mit der Anzahl der Lebenszeit-Oralsexpartner korreliert, und *ein* neuer Oralsexpartner in den letzten 12 Monaten im Vergleich zu *einem* neuen Oralsexpartner in > 24 Monaten ist ein indirektes Indiz für eine höhere Anzahl von Lebenszeit-Oralsexpartnern.

Erstaunlicherweise fand sich kein protektiver Effekt von Barrieremethoden beim Oralsex in den letzten 12 Monaten. Die oropharyngeale HPV-Prävalenz (alle Typen) lag bei 8,4 % (6,7 – 10,5 %) bei den 1973 Personen, die nie oder selten Barrieren für Oralsex nutzten, im Vergleich zu 9,2 % (5,5 – 15,0 %; unadjustierte OR 1,10; 0,69 – 1,73) bei denjenigen, die meistens oder immer Barrieremethoden nutzten. (Kein Oralsex in den letzten 12 Monaten: 4,0 % HPV, KI: 3,1 – 5,0 %; OR: 0,47; KI: 0,34 – 0,66) [394].

Angesichts der geringen Anzahl von Personen, die „fast immer“ oder „ausschließlich“ geschützt Oralverkehr betrieben, der absolut geringen Anzahl von HPV-Infizierten in dieser Gruppe (26



Personen) und der fehlenden Adjustierung der OR bleibt die Bedeutung dieses Ergebnisses ungeklärt. Die Definition von geschütztem Oralverkehr ist problematisch; Probanden könnten unter geschütztem Oralverkehr beispielsweise verstehen, dass zwar die Ejakulation in den Mund durch eine Barriere gehemmt wird, das „Anblasen“ aber ungeschützt erfolgt. Eine solche Vorgehensweise hätte aber keinen relevanten protektiven Effekt gegenüber HPV, da die Übertragung von HPV sperma-unabhängig erfolgen kann. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass eine Ejakulation in Mund und Rachen das Transmissions- und Infektionsrisiko weiter erhöht, da HPV auch im Sperma nachweisbar ist (Review: [424]).

Eine kleine Studie mit 31 Paaren, die die genotypische Konkordanz zwischen penilem, cervikalem und oralem HPV-Befall bei jeweils beiden Partnern untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass die orale Übertragung von HPV durch Fellatio ebenso effektiv und häufig ist wie durch Geschlechtsverkehr. Die Verwendung von Kondomen bei Fellatio bot in dieser kleinen Studie einen 100%-igen Schutz (die drei Paare, die bei Fellatio immer Kondome nutzten, wiesen einen typdiskordanten HPV-Befall auf) [560].

Eine **Metaanalyse zur oralen HPV-Prävalenz** aus dem Jahr 2016 [585] inkludierte 29 Studien mit 22756 Teilnehmern (10124 Männer, 12623 Frauen, 9 unbekannt, Alter 2 – 89 Jahre; Zeitraum der Veröffentlichung: Januar 2012 bis Juni 2015; weltweit, aber USA-dominiert mit 8 Studien). Insgesamt fand sich HPV (alle Typen) bei 5,5 % der Probanden (LR-HPV: 2,2 %; HR-HPV: 2,7 %; HPV 16: 1,0 %). MSM wiesen zu 12,2 % HPV (alle Typen) auf, heterosexuelle Männer zu 4,7 % und Frauen zu 2,9 %. Im Gegensatz zur NHANES-Studie fand die Metaanalyse keine großen Unterschiede in der HPV-16-Prävalenz zwischen Männern und Frauen (MSM: 1,7 %; heterosexuelle Männer: 0,9 %; Frauen: 0,8 %). Auch für HR-HPV insgesamt fanden sich keine Unterschiede zwischen heterosexuellen Männern (1,6 %) und Frauen jeglicher sexueller Orientierung (1,5 %). LR-HPV fand sich dagegen bei Männern häufiger (1,8 % zu 0,7 %).

Oralsex (OR 1,9; KI: 1,51 – 2,39) und Rauchen (OR 2,13; KI: 1,32 – 3,43) waren signifikant mit oralem HPV (alle Typen) assoziiert. Oralsex-aktive Personen wiesen zu 5,8 % HPV auf (N=6649), Personen ohne Oralsexerfahrung zu 2,4 % (N = 5757). Raucher wiesen zu 6,1 % HPV auf (N = 3648), Nichtraucher zu 4,4 % (N = 12925).

Auch bei Frauen fand sich der Zusammenhang mit dem Rauchen, der sich sogar als noch enger erwies als bei Männern. Es ist bekannt, dass Rauchen die humorale Immunität schwächt. Wenn die geringere orale HPV-Prävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern unter anderem auf einer

verbesserten Immunität gegenüber HPV als Folge genitaler Infektionen beruht, so wird dieser Immunschutz, der ein Privileg der Frauen zu sein scheint, durch Rauchen offenbar aufgehoben. Dies erklärt dann auch die unterschiedliche Bewertung des Risikos rezeptiver Fellatio zwischen MSM und Frauen. Frauen haben demnach einen moderaten immunologischen Schutz vor HPV-Infektionen durch rezeptiven Oralverkehr, der bei Männern – einschließlich MSM – weniger ausgeprägt zu sein scheint (vgl. hierzu auch Ref. 598).

Bemerkenswerterweise fand sich bei Frauen kein Zusammenhang zwischen Oralsex und oralem HPV (OR: 1,08; 0,70 – 1,67), so dass die Assoziation zwischen oralem HPV und Oralsex nur von Männern getragen wurde. Dies wäre ein starkes Indiz, dass Cunnilingus einen wesentlich effektiveren Infektionsweg darstellt als Fellatio für den rezeptiven Partner. Gleichwohl weisen die viel höheren HPV-Quoten bei MSM (HPV gesamt: 12,2 %; LR-HPV: 4,7 %; HR-HPV: 6,0 %) darauf hin, dass rezeptive Fellatio jedenfalls bei Männern ein hohes Infektionsrisiko darstellt. Dies gibt Anlass zu der Hypothese, dass Frauen im Mund-Rachen-Raum weniger empfänglich für HPV sind als Männer, und dies könnte die Folge immunologischer Reaktionen auf genitale HPV-Infektionen sein, z.B. da Frauen nach genitalen Infektionen häufiger und höhere Antikörpertiter entwickeln als Männer. Neben der humoralen Immunität (Antikörper) könnten aber auch Aspekte der zellulären Immunität eine Rolle spielen.

Weiterhin fielen in dieser Studie deutliche Unterschiede in den Geschlechtspräferenzen von LR- und HR-HPV auf. Während heterosexuelle Männer in dieser Metaanalyse ein 2,6-faches Risiko für eine LR-HPV-Infektion im Mund aufwiesen (im Vergleich zu Frauen), war das Risiko für HR-HPV und HPV-16 nur leicht erhöht. Dies steht im Widerspruch zur NHANES-Studie aus den USA, die ein etwa fünffaches Risiko für HPV16 im Mund von Männern fand [394]. Diese Unterschiede zwischen der NHANES-Studie und der weltweiten Metaanalyse könnten zum Teil auf regionalen und rassischen Unterschieden im Oralsexverhalten beruhen. Regionale Variationen der HPV-Prävalenz und der Geschlechtsverteilung der gefundenen Infektionen waren nicht Gegenstand der Metaanalyse.

Die deutlichen Unterschiede in den Geschlechtspräferenzen zwischen LR-HPV und HR-HPV weisen aber auch darauf hin, dass LR-HPV und HR-HPV offenbar ein unterschiedliches biologisches Verhalten zeigen, bzw. dass sich die Infektionswege und –wahrscheinlichkeiten für HR-HPV und LR-HPV wenn nicht qualitativ, so doch quantitativ unterscheiden. Das hat dann Auswirkungen auf Studien, in denen Risikofaktoren für orale HPV-Infektionen untersucht werden. Wegen der Seltenheit von HPV 16 stellt man in diesen Studien üblicherweise auf die Gesamt-HPV-Belastung (HR-HPV und LR-HPV) ab. Wenn sich aber LR-HPV und HR-HPV in ihren

Infektionswegen unterscheiden (zumindest graduell) bzw. unterschiedliche Übertragungspräferenzen aufweisen, können die Ergebnisse aus Studien, die „HPV insgesamt“ betrachten, nicht vorbehaltlos auf HR-HPV bzw. HPV-16 übertragen werden. Da die Daten der Metaanalyse eine konsistente Geschlechtsverteilung für „HR-HPV gesamt“ und „HPV-16“ zeigten, abweichend von „LR-HPV gesamt“, wäre es daher zweckmäßig, sich in Studien zu Risikofaktoren für orale HPV-Infektionen auf HR-HPV (oder „nur“ HPV 16) zu beschränken und LR-HPV zu ignorieren. So ließen sich konsistentere Erkenntnisse gewinnen, was die Infektionsrisiken und –wahrscheinlichkeiten für die für das oropharyngeale Krebsgeschehen relevanten HPV-Typen betrifft. Möglicherweise lassen sich dann auch die relative Bedeutung von Fellatio, Cunnilingus, Zungenküssen und eventuellen Autoinokulationen am oropharyngealen Infektionsgeschehen genauer abschätzen.

Im Jahr 2016 wurde dann eine demgemäß **differenzierte Studie auf der Basis der NHANES-Daten** vorgenommen. Zugrunde gelegt waren 9256 Männer und Frauen aus den USA im Durchschnittsalter von 42,1 Jahren [599]. Die Beprobung war durch Spül-Gurgel-Probe erfolgt, Weiße waren in dieser Studie unterrepräsentiert. Die orale HPV-Prävalenz betrug 8,1 % (Männer: 12,2 %, Frauen: 4,0 %). 4,5 % aller Probanden wiesen HR-HPV und ebenfalls 4,5 % LR-HPV auf (0,9 % waren gleichzeitig mit HR-HPV und LR-HPV infiziert). Die Analyse zeigte die bereits aus früheren NHANES-Auswertungen bekannten Risikofaktoren mit der lebenslangen Anzahl von Oralsex-Partnern als dosisabhängigen und einzigen signifikant assoziierten Prädiktor der oralen HPV-Prävalenz.

Daneben wurden aber die Risikofaktoren für HR-HPV und LR-HPV *separat* untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Risikofaktoren zwar qualitativ gesehen dieselben waren, aber quantitative Unterschiede bestanden. Die Assoziation mit der Anzahl der Oralsexpartner fand sich auch für LR-HPV, war aber bei HR-HPV stärker ausgeprägt. Über 20 Oralsexpartner (im Vergleich zu 2 – 5) gingen für HR-HPV mit einer OR von 3,8 einher, für LR-HPV nur 1,9 (11 – 20 Oralsexpartner: HR-HPV: OR 2,6; LR-HPV: OR: 1,3).

Ansonsten bestanden keine grundlegenden Unterschiede in den Risiken für HR-HPV und LR-HPV. Von beiden Gruppen sind Frauen seltener betroffen als Männer (HR-HPV: OR der Frauen vs. Männer: 0,3; LR-HPV: OR 0,4), der Anstieg der Prävalenz mit steigendem Alter könnte bei LR-HPV etwas steiler ausfallen (anstelle der Tendenz zu einer bimodalen Verteilung), auch die Assoziation mit Homo- oder Bisexualität könnte für LR-HPV etwas enger sein (OR homo/bi. versus hetero: HR-HPV 1,2; LR-HPV: 1,4), und HIV-Positivität ist tendenziell stärker mit LR-HPV als HR-HPV assoziiert (OR 2,3 vs. 1,4, jeweils im Vergleich zu HIV-negativ). Weiße Rasse und

hoher Sozialstatus gingen ebenfalls mit einem verringerten Risiko für LR-HPV einher. Die Autoren folgerten, dass sich die Risikofaktoren für HR-HPV und LR-HPV unterscheiden; wobei sexuelle Expositionen (Oralsex) für beide Typen abhängig von der Partnerzahl die Prävalenz erhöht.

Diese Studie hat weitreichende Implikationen. Oralsex stellt für HR-HPV einen stärkeren Risikofaktor dar als für LR-HPV. Dies steht auch in Einklang mit Daten aus ländlichen Gebieten Chinas, in denen Oralsex selten praktiziert wird, aber, wenn er dann stattfindet, ebenfalls viel enger mit HR-HPV als mit LR-HPV korreliert (adjustierte Hazard Ratio für HR-HPV im Vergleich zu mukosalem HPV-gesamt: 10,23 versus 5,03) [608].

Dies bedeutet dann aber auch, dass alle Studien, die die Risikofaktoren für HPV-gesamt untersuchten (wie das vor der NHANES-basierten Studie von OROSCO et al. [599] die Regel war), die mit Oralsex verbundenen Risiken unterschätzten, da letztere nur von HR-HPV bzw. HPV 16 ausgehen. HPV-16 im Mund/Rachen könnte also noch enger mit Oralsex verbunden sein, als es die bisherigen Studien auf Basis von „Gesamt-HPV“ zeigten. Vor diesem Hintergrund wären auch Studien, die *keine* signifikanten Zusammenhänge zwischen Oralsex und oraler HPV-Prävalenz fanden, kritisch zu sehen, da es offenbar nicht zulässig ist, Erkenntnisse, die man für „HPV gesamt“ gewonnen hat, vorbehaltlos auch auf HR-HPV bzw. HPV 16 (als den oral mit großem Abstand gefährlichsten HPV-Typ) zu übertragen.

**Mit dem Ziel, eventuelle Risikogruppen für ein orales HPV-Screening zu identifizieren, werteten D’SOUZA et al. im Jahr 2017 die NHANES-Daten erneut aus [630].** Insgesamt umfasste die Studienpopulation 13.089 Personen zwischen 20 und 69 Jahren mit oralem HPV-Test (Spül-Gurgel-Probe, PCR an Zellen aus dieser Probe), darunter 9425 Personen zwischen 20 und 59 Jahren mit oralem HPV-Test und Angaben zu Oralsexpartnern (Personen ab 60 Jahre waren danach nicht gefragt worden). Die Auswertung erfolgte in Bezug auf alle onkogenen HPV-Typen und separat für HPV 16. Nachfolgend sind nur die Ergebnisse für HPV 16 dargestellt (Tabelle 10):

	Männer	Frauen	M / W - Ratio
Alter:			
20 – 29 Jahre:	1,1 %	0,3 %	3,7
30 – 39 Jahre:	1,5 %	0,3 %	5,0
40 – 49 Jahre:	2,3 %	0,1 %	23,0
50 – 59 Jahre:	2,1 %	0,5 %	4,2
60 – 69 Jahre:	2,4 %	0,1 %	24,0
Alle Altersgruppen	1,9 %	0,3 %	<b>6,3</b>
Aktuell Nichtraucher	1,5 %	0,2 %	7,5
Aktuell Raucher	3,1 %	0,7 %	4,4
Rasse: weiß:	2,1 %	0,3 %	7,0
-, schwarz	1,6 %	0,2 %	8,0
-, hispanisch	1,2 %	0,2 %	6,0
-, sonstige	1,4 %	0,1 %	14,0
Jemals Oralsex (mit Mann und/oder Frau) nein	0,7 %	0,0 %	n.e.
-, ja	2,0 %	0,3 %	6,7
Anzahl der Oralsexpartner lebenslang			
0	<b>0,8 %</b>	0,0 %	
1	0,0 %	0,2 %	
(0 – 1	0,4 %	0,1 %)	
2 – 4	1,5 %	0,1 %	
5 – 9	0,6 %	<b>0,8 %</b>	
10+	<b>4,5 %</b>	<b>1,4 %</b>	
Jemals Cunnilingus praktiziert			
-, nein	0,9 %	0,2 %	4,5
-, ja	2,0 %	1,4 %	1,4
Jemals Fellatio praktiziert			
-, nein	1,8 %	0,0 %	n.e.
-, ja	2,5 %	0,3 %	8,3

Da es sich in dieser Studie um Rohdaten handelt, die nach verschiedenen Einflussfaktoren stratifiziert wurden, aber nicht adjustiert und keiner logistischen Regression unterworfen wurden, lässt sich ein gewisses Confounding nicht ausschließen. Die Intention dieser Studie bestand in der Identifikation von Risikogruppen, so dass diese Studie auf die Gewinnung von Prävalenzraten abstellte, nicht auf adjustierte Odds Ratios.

Die Studie bestätigt das höhere Risiko für Männer (1,9 % statt 0,3 %) bei einem Anstieg der HPV-16-Prävalenz mit dem Alter von 1,1 % bei 20- bis 29-jährigen Männern auf 2,3 % bei 40- bis 49-jährigen Männern, danach Stagnation bei über 2,0 %. Ein zweizipfelter Altersverlauf ist in diesen Daten nicht zu erkennen; möglicherweise ist aber die Auflösung nach Altersgruppen hierfür nicht fein genug. Die Daten sprechen eher für eine Plateaubildung der HPV-16-Prävalenz ab ca. 40 Jahren.

Die Rassenunterschiede könnten mit Unterschieden im Oralsexverhalten erklärbar sein, das von Weißen in größerem Umfang praktiziert wird [128, 390, 394, 406, 590]. Aktuelles Rauchen verdoppelte das Risiko bei Männern (3,1 % statt 1,5 %) und verdreifachte es bei Frauen (0,7 % statt 0,2 %). Dennoch haben rauchende Frauen immer noch ein nur halb so großes Risiko wie nichtrauchende Männer. Anzumerken ist, dass es sich um nicht-adjustierte Prävalenzdaten handelt und dass ein Confounding möglich ist, z.B. falls Raucher ein abweichendes Sexualverhalten zeigen oder über durchschnittlich mehr Oralsexpartner verfügten.

Hinsichtlich der Anzahl der Oralsexpartner wurde auf die lebenslange Sexualerfahrung abgestellt. In der Studie wurde also nicht nach „frischen“ Oralsexpartnern ausgewertet, was eine wesentliche Einschränkung darstellt, da (angesichts der hohen Ausheilungswahrscheinlichkeit) die orale HPV-16-Prävalenz viel enger mit der Anzahl der Oralsexpartner in jüngerer Zeit (z.B. letzte 6, 12 oder 24 Monate) korreliert als mit der lebenslangen Oralsexpartner-Zahl (*siehe oben, z.B. [394]*). Dennoch fanden sich hoch signifikante ( $p < 0.0001$ ) Zusammenhänge mit der lebenslangen Anzahl von Oralsexpartnern (Männer und Frauen zusammen betrachtet).

Problematisch ist die HPV-16-Prävalenz von 0,8 % bei Männern, die angeblich nie Oralsex hatten, im Vergleich zu 0,0 % bei Männern mit genau *einem* Oralsexpartner. Wie schon oben diskutiert, muss man hier wohl von falschen Angaben z.B. aus Scham ausgehen. Der Wert von 0,8 % ist daher infrage zu stellen. Auch davon abgesehen findet sich in den nicht-adjustierten Rohdaten keine eindeutige lineare Beziehung bei den Männern zwischen Anzahl der Oralsexpartner und oraler HPV-16-Prävalenz, abgesehen von Männern mit „ab 10“ Oralsexpartnern. Hier könnte die fehlende Adjustierung eine Rolle spielen, denn die adjustierten

Odds Ratios in einer anderen Auswertung derselben Studienpopulation (NHANES) durch dieselbe Arbeitsgruppe (**vgl. Tabelle 9**) war ein solcher Zusammenhang darstellbar. In den unadjustierten Rohdaten (**Tabelle 10**) steigt die orale HPV-16-Prävalenz bei 10 und mehr Oralsexpartnern auf 4,5 % an. Dies mag sowohl eine höhere Wahrscheinlichkeit persistierender Infektionen abbilden, könnte aber auch dem Umstand geschuldet sein, dass Personen, die lebenslang mehr als 9 Oralsexpartner lebenslang hatten, auch in der jüngeren Vergangenheit vor der Probenahme mehr Oralsexpartner hatten als die anderen Probanden. Hier könnte sich somit auswirken, dass die orale HPV-16-Prävalenz vor allem von der Anzahl der Oralsexpartner in jüngerer Zeit abhängig ist, und eine hohe lebenslange Anzahl von Oralsexpartnern ist ein Proxy für eine vergleichsweise höhere Anzahl von Oralsexpartnern auch in jüngerer Zeit.

Bei Frauen findet sich ein ähnlicher Effekt auf niedrigerem Niveau. *Ohne* Oralsexpartner liegt ihre HPV-16-Prävalenz bei 0,0 %, bei 1 bis 5 Partnern steigt sie auf 0,1 – 0,2 %, und darüber hinaus steigt die Prävalenz – relativ gesehen – dann deutlich an, auf 0,8 % bei 5 bis 9 Oralsexpartnern und 1,4 % bei mehr als 9 Oralsexpartnern. Dies bedeutet aber auch, dass Frauen mit mehr als 9 Oralsexpartnern eine höhere orale HPV-16-Prävalenz haben als Männer mit weniger als 10 Oralsexpartnern.

Dies hat Konsequenzen vor allem für die Risikoeinschätzung von Sexarbeiterinnen. Die allgemeine Auffassung z.B. aus den NHANES-Rohdaten, dass Frauen keine Risikogruppe für orales HPV 16 darstellen und sich orales HPV 16 bei ihnen nur extrem selten findet (0,3 %) [390, 394], trifft für Frauen mit einer hohen Anzahl von Oralsexpartnern offenbar doch nicht zu. Mit steigender Anzahl von Oralsexpartnern können auch Frauen orale HPV-16-Prävalenzen entwickeln, die diejenigen der meisten Männer (!) überschreiten. Weibliches Geschlecht ist daher nicht *a priori* ein Schutz vor oralem HPV 16. Dies bedeutet auch, dass man Frauen nicht generell aus Screeningverfahren für orales HPV 16 ausschließen kann. Der Anteil der Frauen, die screening-würdig wäre, ist zwar viel kleiner als der Anteil der Männer, aber abhängig vom Oralsexverhalten könnten sich die oralen HPV-16-Prävalenzen von Männern und Frauen durchaus überschneiden.

Die Studie (Tabelle 10) gibt auch Hinweise auf Risikounterschiede zwischen Cunnilingus und Fellatio. Sie bestätigt, dass Cunnilingus ein viel größeres Risiko darstellt als Fellatio. **Frauen**, die an Frauen Cunnilingus betrieben hatten, hatten eine orale HPV-16-Prävalenz von 1,4 % (unabhängig davon, ob sie auch mit Männern Fellatio betrieben hatten oder nicht, denn danach wurde in der Auswertung der Daten nicht differenziert). Frauen, die nie Cunnilingus praktiziert

hatten, hatten eine orale HPV-16-Prävalenz von nur 0,2 %, und das unabhängig von Fellatio. Dies zeigt, dass die orale HPV-16-Prävalenz bei Frauen wesentlich stärker von Cunnilingus als von Fellatio geprägt ist. Frauen, die nie Fellatio betrieben haben, hatten kein orales HPV-16 (0,0 %); Frauen mit Fellatio-Erfahrung nur von 0,3 %. Fellatio stellt also durchaus ein orales HPV-16-Risiko für Frauen dar, aber das Risiko von Cunnilingus ist viel höher.

Dies hat praktische Konsequenzen für die Sexarbeit: ungeschützte Lesbenspiele sind, pro Akt betrachtet, viel riskanter als ungeschützte Fellatio bei Kunden. Die Kondompflicht bei Fellatio im Rahmen des Prostituiertenschutzgesetzes in Deutschland kann daher das orale HPV-16-Risiko jedenfalls für solche Sexarbeiterinnen nicht wegweisend senken, die ungeschützte Lesbenspiele betreiben, was nicht gesetzlich untersagt ist.

Bei den **Männern** korreliert das orale HPV-16-Risiko ebenfalls mit Cunnilingus (ja: 2,0 %; nein: 0,9 %), auch wenn die 0,9 % für die Männer, die (angeblich) nie Cunnilingus betrieben haben, erstaunlich hoch sind. Dies hätte durch Adjustierung bzw. multiple logistische Regression weiter untersucht werden sollen. Wie oben diskutiert, gibt es aber starke Indizien, dass ein Teil der Teilnehmer aus Scham Oralsex Erfahrung verschwiegen haben könnte, was den unplausiblen Wert von 0,9 % erklären könnte. Männer, die Fellatio mit Männern betrieben haben, hatten mit 2,5 % jedenfalls eine für Männer überdurchschnittliche orale HPV-16-Prävalenz, die allerdings nicht so viel höher ausfiel als diejenige der Männer, die keine Fellatio-Erfahrung mit Männern hatten (1,8 %).

Jede Oralsexpraktik, ob nun Cunnilingus oder Fellatio, setzte Männer unter höheres Risiko als Frauen, die dieselben Praktik angaben: Männer, die Cunnilingus praktizierten, hatten eine höhere HPV-16-Prävalenz als Frauen, die ebenfalls Cunnilingus praktizierten (2,0 % vs. 1,4 %), und Männer, die Fellatio praktizierten, ein wesentlich höheres Risiko als Frauen, die Fellatio praktizierten (2,5 % statt 0,3 %).

Diesen Daten [630] zufolge ist Cunnilingus also auf jeden Fall riskant, egal ob er von Frauen oder Männern betrieben wird. Fellatio ist vor allem riskant, wenn sie von Männern betrieben wird. Ein Risiko für Frauen besteht auch, es ist aber deutlich kleiner als für Männer, aber „dosisabhängig“ („Dosis“ im Sinne der Anzahl der Oralsexpartner).

Diese Ergebnisse stehen unter dem Vorbehalt fehlender Adjustierung z.B. nach der Anzahl der Oralsexpartner, gleich-/andersgeschlechtlichen Oralsex Erfahrungen, Rauchverhalten, Rasse usw.



Einmal abgesehen von diesem Vorbehalt ergeben sich aber wichtige Erkenntnisse im Kontext von Sexarbeit. Rauchen ist auf jeden Fall ein Risikofaktor für beide Geschlechter, für Frauen noch relativ stärker als für Männer. Es schwächt offenbar die Immunkompetenz, die bei Frauen eine große Rolle zu spielen scheint, wie die Unterschiede bei der Fellatio zeigen. Fellatio ist für Männer viel riskanter als für Frauen. Aber auch für Frauen ist sie nicht völlig risikolos, was erwarten lässt, dass mit steigender Anzahl von Fellatio-Partnern auch für Frauen ein nicht mehr ganz zu vernachlässigendes Risiko entstehen kann. Cunnilingus stellt – relativ zur Fellatio – ein vergleichsweise hohes Risiko dar, und dieses ist für Männer wiederum höher als für Frauen. Die Risikounterschiede zwischen Männern und Frauen fallen aber bei Fellatio höher aus als bei Cunnilingus. Möglicherweise ist die Infektionsdosis bei Cunnilingus viel höher als bei Fellatio, so dass die moderate erworbene Immunkompetenz der Frauen eher mit den „kleineren“ HPV-Kontaminationen durch Fellatio als den „größeren“ durch Cunnilingus zurecht kommt. Das verringerte orale HPV-Risiko bei Frauen scheint sich jedenfalls viel stärker in Bezug auf Fellatio als in Bezug zu Cunnilingus auszuwirken.

Dabei ist nochmals hervorzuheben, dass diese Schlussfolgerungen auf unadjustierten Rohdaten beruhen und daher nur als Arbeitshypothesen angesehen werden können, die durch Adjustierungen oder multiple logistische Regression zu bestätigen wären. Wichtig ist aber die Erkenntnis, dass Cunnilingus auch für Frauen nicht harmlos ist, sondern dass sich (aktiv) Cunnilingus praktizierende Frauen ähnlichen Risiken wie Männer aussetzen, während Fellatio für Männer ein viel größeres Risiko darstellt als für Frauen.

Die Studie [630] untersuchte auch das Lebenszeitrisiko für die Erkrankung an einem Oropharynx-Karzinom. In der Gesamtpopulation liegt dies bei 37/10.000, also 0,37 %. Für Männer liegt es bei 0,7 %, für Frauen bei 0,2 %. Diese Zahlen schließen Oropharynx-Karzinome, die nicht durch HPV bedingt sind, mit ein, wobei allerdings in den USA inzwischen etwa 80 % aller Oropharynx-Karzinome als HPV-bedingt gelten.

### **Schnellere orale HPV-Clearance bei Frauen?**

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Clearance oraler HPV-Infektionen arbeitete eine Studie mit 18 bis 25 Jahre alten Erwachsenen aus Baltimore heraus (409 Personen, medianes Alter 21 Jahre, 52 % Männer, 73 % schwarz, 39 % mit STDs in der Vorgeschichte) [598].

Die jungen Leute, die in die Studie eingeschlossen wurden, suchten eine STD-Klinik zur Routinekontrolle auf. Als Klienten einer solchen Klinik waren sie durch überdurchschnittliches Risikoverhalten (Sexverhalten) charakterisiert (was sie für eine Verlaufsstudie zum Inzidenz- und Clearance-Verhalten von oralen HPV-Infektionen prädestinierte), so dass die bei ihnen gefundenen oralen HPV-Prävalenzen nicht repräsentativ für alle Gleichaltrigen in den USA sind. Follow-Up erfolgte bis zu 30 Monate (median 18 Monate), Probenahmen durch Spülen/Gurgeln (insgesamt median 6 Proben pro Teilnehmer im Zeitverlauf).

70 % der Männer und 9 % der Frauen berichteten Cunnilingus (aktiv) in den letzten 3 Monaten, 71 % der Frauen und 8 % der Männer Fellatio (aktiv) im gleichen Zeitraum. Die Ausgangsprävalenz oraler HPV-Infektionen (alle Typen) lag bei den Männern bei 15,4 %, bei den Frauen bei 5,6 %. Im Durchschnitt beider Geschlechter ergaben sich 11 %, dies liegt über den 7 % für die erwachsene Gesamtbevölkerung, wobei diese Abweichung aber nicht sehr erheblich ist, wenn man die zweizipfelige Altersverteilung in der Allgemeinbevölkerung in der NHANES-Studie (mit dem ersten Maximum im jungen Erwachsenenalter) berücksichtigt [vgl. 324].

Im Studienverlauf traten 134 neue, typspezifische orale Infektionen auf (Inzidenz: 22 Infektionen pro 1000 Personenmonate). Für HPV 16 betrug die Inzidenz bei den Männern 2,5/1000 Monate, bei den Frauen 0,7/1000 Monate (alle HR-HPV-Typen: 15,5 versus 8,9/1000 Monate). Dies bedeutet, dass die jungen Männer dieser Studie ein Risiko von 3,0 % p.a. hatten, sich im Mund/Rachen mit HPV-16 zu infizieren, die Frauen dagegen nur von 0,8 %.

Die typunabhängige Inzidenz betrug 16,5 / 1000 Monate (also multiple Infektionen nur 1 x gezählt); dies liegt etwa beim Zwei- bis Dreifachen der Inzidenz von etwa gleich alten Universitätsstudenten (5,6 und 7,5/1000 Monate).

Das Risiko einer oralen HPV-Infektion nahm mit der Anzahl neuer Oralsexpartner und Vaginalsexpartner zu, dagegen fanden sich keine signifikanten Assoziationen mit der Anzahl der lebenslangen Vaginal- und Oralsex-Partner. **Zungenküsse in den letzten drei Monaten waren mit keinem erhöhten oralen HPV-Risiko verbunden.**

Oralsex (*ja/nein*) in den letzten 3 Monaten erhöhte die Hazard Ratio für eine inzidente orale HPV-Infektion (alle Typen) bei Männern (HR 3,15; KI: 1,42 – 6,98), aber nicht bei Frauen (HR 0,66; KI: 0,27 – 1,64).

Dabei zeigte sich auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: Die Hazard Ratio stieg mit der *Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 3 Monaten* für die Männer an (1 Partner: HR 3,02; 2 Partner: HR 3,07; 3 und mehr Partner: HR 4,54; jeweils signifikant und p für Trend = 0,001).

Bei den Frauen fand sich kein Zusammenhang mit der Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 3 Monaten (1: HR 0,56; 2: HR 1,13; 3 und mehr: HR 0,95; jeweils insignifikant und p für Trend = 0,86).

Betrachtet man dagegen die *Anzahl der Oralsexpartner auf Lebenszeit*, fanden sich weder bei den Männern noch Frauen signifikante Zusammenhänge (*mehr als 5*: Männer HR 1,00; Frauen 0,57, aber KI 0,25 – 1,28).

Die lebenslange Anzahl von Vaginalsexpartnern war für Männer nicht mit inzidenten oralen HPV-Infektionen assoziiert (Referenz: 0 bis 2 Partner; 3 – 5: HR 0,52; KI: 0,17 – 1,55; über 5: HR 1,15; KI: 0,54 – 2,44). **Bemerkenswert ist dagegen eine solche Assoziation bei den Frauen: mit steigender Anzahl von Vaginalsexpartnern (lebenslang) ging das Risiko inzidenter oraler HPV-Infektionen signifikant zurück** (Referenz: bis 2 Partner; 3 – 5: HR 0,37; KI: 0,14 – 0,95; über 5: HR 0,31; KI: 0,13 – 0,71; p für Trend: 0,003).

Cunnilingus *in den letzten 3 Monaten* ging bei den Männern mit inzidenten oralen HPV-Infektionen einher (HR 2,52; KI: 1,27 – 5,02), nicht dagegen bei Frauen (HR 0,77; KI: 0,31 – 1,95).

Rezeptive Fellatio *in den letzten 3 Monaten* war weder bei den Männern (HR 0,85; 0,29 – 2,54) noch bei den Frauen (HR 0,43; KI: 0,17 – 1,08) mit inzidenten oralen Infektionen verbunden. Auch die geschlechtliche Orientierung spielte keine signifikante Rolle (homo-/bisexuell: Männer HR 0,75; 0,25 – 2,30; Frauen: 1,17; KI: 0,53 – 2,54).

Die hervorstechendsten Ergebnisse dieser Studie sind somit

- das hohe Risiko, das mit der Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 3 Monaten und konkret mit Cunnilingus *für Männer* verbunden ist (in dieser Studie *nicht* aber mit Cunnilingus an Frauen\*)
- das Übertragungsrisiko bei rezeptiver Fellatio scheint viel kleiner zu sein als dasjenige von Cunnilingus; in dieser Studie war Fellatio überhaupt nicht mit einem Risiko für inzidente orale Infektionen behaftet (egal, ob von Männern oder Frauen praktiziert, wobei allerdings die Anzahl der Männer, die Fellatio praktizierten, in diese Studie mit 17 sehr klein war)
- die Anzahl der Vaginalsexpartner (lebenslang betrachtet) reduziert bei Frauen das Risiko inzidenter oraler HPV-Infektionen

\* Dies steht im Widerspruch zu den Daten der NHANES-Studie [630], in der (unadjustiert) Cunnilingus auch für Frauen ein Risiko darstellte, wenn auch etwas geringer als bei den Männern. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in der hier diskutierten Baltimore-Studie [598] gerade einmal 18 Frauen inkludiert waren, die in den letzten 3 Monaten Cunnilingus praktiziert hatten.

Die mediane Zeit, bis eine prävalente oder inzidente orale Infektion wieder verschwunden war, betrug 3,7 Monate; 24 % der Infektionen persistierten aber noch nach 12 Monaten. Die mediane Zeit für die Clearance lag bei Frauen mit 3,0 Monaten signifikant niedriger als bei Männern mit 5,3 Monaten ( $p < 0,001$ ), und in Bezug auf HPV 16 waren diese Unterschiede noch größer (Frauen: 3,5 Monate; Männer: 7,5 Monate; wegen geringer Fallzahl aber nicht signifikant). Nach Adjustierung hatten die Männer eine 37 % geringere Chance, eine HPV-Infektion wieder zu verlieren (aHR 0,63; KI: 0,42 – 0,95).

Die Daten sprechen für Unterschiede im Verlauf von oralen HPV-Infektionen bei Männern und Frauen, die offenbar auf einer höheren Immunkompetenz der Frauen in Bezug auf HPV, besonders HPV 16 beruhen. Frauen klären orale HPV-Infektionen im Durchschnitt schneller, und dieser Unterschied ist besonders groß bei HPV 16. Diese Immunkompetenz steigt offenbar mit der Anzahl vaginaler Geschlechtspartner (lebenslang). Eine hohe Anzahl vaginaler

Geschlechtspartner, lebenslang betrachtet, bietet somit eine gewisse Protektion gegenüber neuen (inzidenten) oralen HPV-Infektionen, besonders HPV 16. Weder Fellatio noch Cunnilingus gehen dann für die Frauen (in dieser Studie) mit einem erhöhten Risiko einher.

Hierzu passt die anderer Stelle (*weiter unten*) geführte Diskussion, dass die orale HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen zwar höher ist als bei Kontrollen der Allgemeinbevölkerung, aber weit unter dem Erwartungswert einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung bleibt und die Frage nach einer „Sättigungscharakteristik“ aufwirft. Die hohe Anzahl genitaler Sexpartner dürfte dazu beitragen, dass Sexarbeiterinnen nicht so extrem hohe orale HPV-Prävalenzen aufweisen, wie eigentlich zu erwarten wären, sofern Fellatio ungeschützt betrieben wird und eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung unterstellt würde. Da Kondome nur einen moderaten Schutz vor genitalen HPV-Kontaminationen bzw. -Infektionen bieten (*siehe oben*), bauen Sexarbeiterinnen über genitale HPV-Kontaminationen oder -Infektionen selbst dann eine hohe Immunkompetenz auf, wenn sie genital konsequent kondomgeschützt arbeiten.

Dies scheint auch in umgekehrter Richtung zu funktionieren: Auch wenn selbstverständlich auch lesbische Sexpraktiken mit HPV-Transmissionsrisiken einhergehen (vor allem Oralsex, Sextoys, Finger/Fingernägel), entspricht es dem theoretischen Erwartungshorizont, dass lesbische Frauen ein wesentlich geringeres Risiko für genitale/cervikale HPV-Infektionen und deren Folgen haben. Viele lesbische Frauen vernachlässigen daher auch die Gebärmutterhalskrebsvorsorge. Wie mehrere Studien zeigten (Übersicht vgl. Ref. 698), ist dies aber keinesfalls korrekt und es bestehen keine grundlegenden Unterschiede in der genitalen HPV-Prävalenz im Vergleich zu heterosexuellen Frauen. Dies ist mit der Modellvorstellung vereinbar, dass das geringere Kontaminationsrisiko bei lesbischen Frauen mit einer geringeren Immunkompetenz gegenüber HPV einhergeht, so dass Empfänglichkeit und/oder Dauer von HPV-Infektionen erhöht sind, und sich das geringere Kontaminationsrisiko nicht im erwarteten Umfang in einer niedrigeren Prävalenz ausdrücken kann, jedenfalls nicht in dem Umfang, wie es in einem linearen Modell zu erwarten wäre.

Die in der US-amerikanischen Bevölkerung (vgl. NHANES-Studie), aber auch in vielen anderen Studien üblicherweise gefundene höhere orale HPV-Prävalenz bei Männern im Vergleich zu Frauen (Ausnahme: Finnish Family Study) beruht somit auf einer Kombination aus (a) erhöhter Inzidenz oraler Infektionen bei Männern (u.a. wegen erhöhtem Infektionsrisiko durch Cunnilingus und geringerer oder fehlender Immunkompetenz, relativ zu sexuell aktiven Frauen gesehen) und (b) längerer durchschnittlicher Persistenz oraler Infektionen bei Männern.

Beide Faktoren erklären dann auch den höheren Anteil HPV-positiver Oropharynx-Karzinome bei Männern. Auf der Ebene der Karzinogenese scheint dann noch einmal eine weitere Verschiebung hin auf das männliche Geschlecht zu erfolgen, wobei die im Vergleich zu Frauen verminderte Immunkompetenz gegenüber HPV-16, aber auch nachrangige Risikofaktoren wie Rauchen und Alkohol eine Rolle spielen könnten, die sich bei Männern häufiger finden (Rauchen verringert die Chance auf orale HPV-Clearance).

Die praktische Bedeutung dieser Studie liegt darin, dass sie das höhere Risiko von Cunnilingus im Vergleich zu Fellatio herausstellt (speziell Cunnilingus durch Männer!), ebenso wie die wichtige Rolle der Immunkompetenz, die Frauen offenbar durch eine zunehmende Anzahl vaginaler Sexpartner gewinnen, gegenüber HPV insgesamt und bevorzugt gegenüber HPV 16.

Für Sexarbeiterinnen bedeutet dies, dass das orale HPV-Infektionsrisiko nicht so hoch ausfallen dürfte, wie es (bei oral ungeschützter Sexarbeit) nach theoretischen Überlegungen unter Zugrundelegung einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung zu erwarten wäre. Die erhöhten oralen HPV-Prävalenzen bei Sexarbeiterinnen gegenüber „Kontrollfrauen“ belegen andererseits, dass – entgegen den Ergebnissen der Baltimore-Studie – Fellatio durchaus ein Risiko darstellt, und zwar selbst bei genital hochgradig exponierten Frauen. Die Baltimore-Studie lässt aber erahnen, dass die HPV-Prävalenzen bei Sexarbeiterinnen noch viel höher ausfallen müssten, wenn die in dieser Studie erkannten Mechanismen (Fellatio weniger „gefährlich“ als Cunnilingus; mit der Anzahl vaginaler Geschlechtspartner wachsende Immunkompetenz der Frauen) nicht bestehen würden. Dies passt zu dem Modell einer „Sättigungscharakteristik“ der oralen HPV-Prävalenz bei extrem exponierten Frauen.

Bei Männern scheinen entsprechende Schutzmechanismen der sich im Laufe der sexuellen Erfahrung herausbildenden Immunkompetenz entweder gar nicht zu existieren, oder so schwach zu sein, dass sie in der Baltimore-Kohorte mit ca. 200 Männern und median 18 Monaten Beobachtungszeit nicht zu entdecken waren. Dies führt, bezogen auf das Pro-Akt-Risiko, zu einer extremen Asymmetrie bei ungeschütztem Oralverkehr in der Sexarbeit. Das Risiko, dass sich eine Sexarbeiterin bei *einer* ungeschützten Fellatio infiziert, ist damit viel geringer, als dass sich ein Freier bei *einem* Cunnilingus bei einer Sexarbeiterin infiziert, verstärkt durch die hohe genitale HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen. Erst durch häufige ungeschützte Fellatio addieren sich viele sehr kleine Risiken schließlich zu einer HPV-Inzidenz und –Prävalenz, die bei Sexarbeiterinnen deutlich über Frauen der Allgemeinbevölkerung liegt.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016 verglich die orale HPV-Prävalenz von HIV-positiven MSM, HIV-negativen MSM und heterosexuellen Männern. HIV-positive MSM wiesen höhere HPV-Prävalenzen auf als HIV-negative MSM, wobei die Unterschiede aber Signifikanz verfehlten: HPV-16: 4,7 % vs. 3,0 %; HR-HPV: 16,5 % vs. 9,1 %; LR-HPV: 12,4 % vs. 8,0 %; HPV gesamt: 28,9 % vs. 17,1 % [641].

Allerdings fand sich kein auffälliger Unterschied zwischen dem oralen HPV-Befall bei MSM von unbekanntem HIV-Status einerseits und heterosexuellen Männern von unbekanntem HIV-Status andererseits (OR für MSM: 1,2; KI: 0,6 – 2,2; Basis: 5 Studien) oder HIV-Positive (OR für MSM: 1,0; KI: 0,4 – 2,5; Basis: 4 Studien). Gepoolt ergab sich eine OR von 1,05 für oralen HPV-Nachweis bei MSM beider Gruppen. Allerdings erfolgte diese Metaanalyse auf der Basis der Gesamt-HPV-Prävalenzen, so dass eventuelle Unterschiede in Bezug auf HPV 16 nicht erfasst wären. Die Erkenntnis, dass Sex mit Männern, stratifiziert nach dem HIV-Status, *in dieser Studie* nicht mit höheren oralen HPV-Prävalenzen einherging als rein heterosexuelles Verhalten von Männern, muss als ein weiteres Indiz gewertet werden, dass Cunnilingus eine vergleichsweise riskante Praktik darstellt, da davon auszugehen ist, dass MSM durchschnittlich gesehen erheblich mehr Oralsexpartner haben als heterosexuelle Männer, ohne dass dies zu deutlich höheren oralen HPV-Prävalenzen bei MSM führt. Da bisexuelle Männer allerdings auch als MSM kodiert wurden, können die Unterschiede zwischen rein homosexuellen MSM und rein heterosexuellen Männern nicht herausgearbeitet werden.

**Fazit:**

Es besteht inzwischen Konsens, dass Oralsex (im Sinne von Fellatio oder Cunnilingus) einen wichtigen, wohl dominierenden Infektionsweg für orale HPV-Infektionen darstellt, wobei die lebenslange Anzahl, vor allem aber die Anzahl der Oralsexpartner in den letzten < 2 Jahren vor der Probenahme einen hohen prädiktiven Wert für das HPV-Risiko bietet. Noch höher dürfte der prädiktive Wert der Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 3 oder 6 Monaten sein.

Selbst bei riskanter Lebensweise bleibt die HPV-16-Prävalenz als dem in unserer Region mit Abstand gefährlichstem oropharyngeal relevanten HPV-Typ aber im niedrigen bis mittleren einstelligen Prozentbereich (*siehe unten*).

Sowohl Fellatio wie Cunnilingus sind effektive Übertragungswege für HPV und möglicherweise ebenso effektiv wie ungeschützter Geschlechtsverkehr. Cunnilingus scheint für den aktiven Partner aber offenbar deutlich riskanter zu sein als Fellatio (für beide Seiten), aber auch Fellatio bleibt ein relevantes Risiko. (Heterosexuelle) Frauen scheinen infolge eines Primer-Effektes genitaler HPV-Kontaminationen oder -infektionen über einen *relativen* natürlichen Immunschutz gegenüber oralen HPV-Infektionen zu verfügen, der dazu führt, dass Fellatio und wahrscheinlich auch Cunnilingus für hetero- und bisexuelle Frauen weniger riskant sind als für Männer, *solange* die Frauen keine Raucherinnen sind. Bei Raucherinnen wird dieser natürliche Immunschutz, der offenbar aus vaginaler sexueller Aktivität entsteht, wegweisend geschwächt, und das Risiko für orale HPV-Infektionen steigt um ein Mehrfaches an. Männer haben kaum einen natürlichen Immunschutz vor oralen Infektionen, daher kann Rauchen diesen auch nur in geringerem Umfang schädigen. Rauchen ist auf jeden Fall ein Risikofaktor für orales HPV, aber die relative Risikoerhöhung durch Rauchen fällt bei Frauen stärker aus als bei Männern.

Als Risikofaktoren für verzögerte oder ausbleibende orale HPV-Clearance gelten höheres Alter, Rauchen, bei HIV-Infizierten antiretrovirale Therapie sowie niedrigere CD4-Zahlen. Höheres Alter und Rauchen gehen auch mit einer höheren Viruslast bei HR-HPV einher, wobei letztere auch mit dem Ausmaß des Rauchens korreliert [599].



Dadurch entstehen asymmetrische Risikokonstellationen:

- Für Männer ist vor allem bei Cunnilingus, aber – abgestuft – auch bei rezeptiver Fellatio ein (relativ) hohes orales Infektionsrisiko anzunehmen, das durch Rauchen noch leicht gesteigert wird;
- für hetero-/bisexuelle Frauen, die nicht rauchen, ist bei rezeptiver Fellatio, aber auch Cunnilingus, dank ihres natürlichen, durch genitales/vaginales Priming entstandenen Immunschutzes, ein (relativ) niedrigeres Risiko für orale Infektionen anzunehmen, moduliert durch den Umfang genitaler (vaginaler) sexueller Aktivität lebenslang und der dabei erfolgten HPV-Kontaminationen oder -Infektionen als Urheber des partiell schützenden Primer-Effektes; Cunnilingus bleibt aber auf jeden Fall riskanter als Fellatio.
- für hetero-/bisexuelle Frauen, die rauchen, sind dagegen mehrfach höhere Infektionsrisiken im Mund-Rachen-Raum anzunehmen als bei Nichtraucherinnen mit gleicher HPV-Exposition, weil die Schutzmechanismen aus genitalem (vaginalen) Priming durch das Rauchen weitgehend aufgehoben werden (dies dürfte ein Problem vieler Sexarbeiterinnen sein, aufgrund ihres starken Rauchverhaltens);
- auch bei jungen Frauen ohne oder mit wenig genitaler sexueller Erfahrung (ggf. Oralsex als „erste sexuelle Erfahrung“ vor Vaginalverkehr) wie auch bei rein lesbischen Frauen ist davon ausgehen, dass unabhängig vom Raucherstatus kein Priming (oder jedenfalls viel seltener) durch HPV-Kontakte im Genitalbereich stattgefunden hat und dass für diese Frauen Fellatio und Cunnilingus größere Risiken darstellen als für heterosexuelle, sexuell erfahrene Frauen. Dies gilt dann auch für junge, sexuell unerfahrene/wenig erfahrene Anfängerinnen in der Sexarbeit.

Diese Annahmen stehen auch in Einklang mit dem zweizipfeligen Verlauf der oralen HPV-Prävalenz in den USA, wie sie die NHANES-Studie für HPV-gesamt und HR-HPV offenbarte (nicht für LR-HPV) (jedenfalls in der Modellierung nach GILLISON et al. 2012 [394].

## Rolle der Zungenküsse?

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass **Zungenküsse** einen eigenständigen Risikofaktor darstellen *könnten*. Die Ergebnisse zu dieser Fragestellung sind allerdings nicht konsistent und erfordern weiteren Forschungsbedarf, während die Assoziation zwischen Oralsex und oralem HPV inzwischen als evidenzbasiert zu bewerten ist.

Eine Studie mit 199 aktuell oder in der Vergangenheit drogensüchtigen Männern und Frauen aus Baltimore (32 % HIV-positiv, 90 % Schwarze) fand eine orale HPV-Prävalenz (alle Typen) von 22 % bei jenen Personen, die in den letzten 6 Monaten keine Zungenküsse praktiziert hatten, und von 39 % bei jenen, die in diesem Zeitraum Zungenküsse ausgetauscht hatten. In der multivariablen logistischen Regression fand sich aber kein signifikanter Unterschied. Die HPV-Belastung in der Studienpopulation lag mit 29 % (alle Typen) sehr hoch – normalerweise beträgt diese in den USA 7 % [582].

Bei den 129 Männern mit 0 bis 9 Lebenszeit-Zungenkusspartnern (Abk.: ZP) in der „College-Studie“ [34] lag die HPV-Prävalenz bei 0,8 %, bei den 81 Männern mit mindestens 10 Lebenszeit-ZP dagegen bei 6,2 % (OR univariat: 8,4; KI: 0,97 – 73; multivariat: 9,5; KI: 0,76 – 118).

Die Anzahl der ZP *während der letzten 12 Monate* hatte einen noch größeren Einfluss, der sich jetzt auch als signifikant herausstellte: bei 0 bis 5 ZP in diesem Zeitraum lag die HPV-Quote bei 0,7 %, bei mindestens 6 ZP im gleichen Zeitraum bei 7,6 % (OR univariat: 11,7; KI: 1,3 – 102; multivariat: 17,4; KI: 1,5 – 198) [34].

Bei den jungen Männern im College-Alter, die noch niemals Oralverkehr gehabt hatten (N = 59), korrelierte die Prävalenz von oralen HPV-Infektionen mit der Anzahl der Partner, mit denen Zungenküsse ausgetauscht worden waren. Männer, die weder Oralverkehr noch Zungenküsse gehabt hatten, waren HPV-frei. Bei Probanden, die mit mehr als 10 Partner(inne)n Zungenküsse ausgetauscht hatten, wiesen 25 % eine orale HPV-Infektion auf. Bei Probanden mit mehr als fünf Partner(inne)n im letzten Jahr lag der HPV-Anteil bei 17 %. In beiden Fällen war der Unterschied gegenüber Männern ohne Zungenküsse in der Anamnese signifikant [34].

KREIMER gibt im Kommentar zu dieser Studie dennoch statistische Unsicherheiten zu bedenken; schließlich beziehen sich diese Angaben auf nur 6 oral HPV-infizierte Probanden innerhalb der Gesamtgruppe von 210 jungen Männern [35].

Zungenküsse könnten (neben statistischen Gründen aufgrund geringer Fallzahl) auch das auf den ersten Blick überraschende Ergebnis einer kürzlich veröffentlichten Studie mit hetero- und bisexuellen Frauen (N = 110) erklären, in der 33 % (4 von 12) oral HPV-positiven Frauen, aber nur 8 % (7 von 98) oral HPV-negativen Frauen angeblich niemals oralen Sex aktiv praktiziert hatten [85].

In einer Studie mit 212 Männern der Universität von Washington (18 bis 25 Jahre, Median 20 Jahre; heterosexuell oder bisexuell) fand sich in der multivariaten Auswertung eine adjustierte Hazard Ratio für eine **inzidente** HPV-Infektion (alle Typen, Mundspül-Gurgel-Probe und zwei selbst genommene Rachenabstriche) von 1,91 (KI: 0,68 – 5,38) bei mehr als 30 Zungenküssen (mit Frauen) pro Monat im Vergleich zu 0 bis 30 Zungenküssen (Referenz: HR = 1,0), jeweils bezogen auf das Verhalten in den letzten 4 Monaten. Aber nur die unadjustierte Hazard Ratio erreichte Signifikanz (HR 3,32; KI: 1,24 – 8,87) [405].

Eine wesentlich engere Beziehung bestand dagegen zum Oralsex. Die unadjustierte Hazard Ratio für mindestens 1 x Cunnilingus pro Woche (in den letzten 4 Monaten) im Vergleich zu seltener als 1 x Cunnilingus/Woche lag bei 4,85 (KI: 1,7 – 13,83), die adjustierte Hazard Ratio bei 3,66 (KI: 1,38 – 9,75).

Am stärksten waren Analsex mit einem Mann in den letzten 4 Monaten (unadjustierte HR: 10,67; adjustierte HR: 42,9), eine aktuelle HPV-Infektion des Epithels im Hyponychium unter dem Nagel (uHR 24,68; aHR: 11,8) sowie eine aktuelle genitale HPV-Infektion (Penis, Skrotum; uHR: 10,38; aHR: 6,24) mit einer inzidenten oralen HPV-Infektion assoziiert. Alle sechs Hazard Ratios sind deutlich signifikant (Untergrenze der Konfidenzintervalle zwischen 2,37 und 5,31).

Die Häufigkeit von Zungenküssen in den letzten 4 Monaten korrelierte somit am schwächsten mit inzidenten oropharyngealen HPV-Infektionen, und es war die einzige Verhaltensweise, für die die Assoziation mit inzidenten Infektionen im multivariaten Modell Signifikanz verfehlte. Es fand sich außerdem kein Zusammenhang mit der Anzahl der Frauen, mit denen innerhalb der letzten 4 Monate Zungenküsse praktiziert worden waren (mindestens 2 versus 0: unadjustierte HR 0,62; KI: 0,11 – 3,57). Beim direkten Vergleich der Zungenkuss-Häufigkeit pro Monat (im Durchschnitt der letzten 4 Monate) zeigte sich unadjustiert ein Trend mit einer uHR von 4,54 (KI: 0,93 – 22,17)

bei mehr als 30 Zungenküssen im Monat im Vergleich zu 0-1 Zungenküssen pro Monat als Referenzwert (UR = 1.0) (2-9 Zungenküsse pro Monat: uHR = 1,72; KI: 0,28 – 10,39; 10 bis 30 Zungenküsse pro Monat: uHR = 1,50; KI: 0,20 – 11,44).

Die Daten lassen sich dahingehend interpretieren, dass eine hohe Frequenz von Zungenküssen (> 1/Tag) möglicherweise bis wahrscheinlich, aber nicht gesichert, mit einem leicht erhöhten Risiko für inzidente oropharyngeale HPV-Infektionen verbunden ist (fehlende Signifikanz der Hazard Ratio in der multivariaten Analyse, daher Irrtumswahrscheinlichkeit für eine Assoziation > 5 %). Und zur Anzahl der Zungenkusspartnerinnen in den letzten 4 Monaten war nicht einmal eine trendweise Assoziation festzustellen.

Selbst wenn Zungenküsse mit einem Risiko verbunden sind, fällt dieses allerdings erheblich niedriger aus als Cunnilingus, für den schon der Unterschied zwischen „mindestens 1 x pro Woche“ gegenüber „weniger als (durchschnittlich) 1 x pro Woche“ zu einer signifikanten Assoziation, sowohl unadjustiert wie adjustiert, führte.

In der bereits oben ausführlich geschilderten Studie mit 1000 Studenten (463 Männer, 537 Frauen; 18 – 30 Jahre, Median 21 Jahre) der Ohio State University [406] korrelierte die orale HPV-Prävalenz (alle Typen: 2,4 %) sowohl in der univariaten wie in der bivariaten Analyse in etwa gleich großem Umfang mit der lebenslangen Anzahl der Zungenkusspartner wie mit der Anzahl der Oralsexpartner (univariate OR für ab 5 Partner versus 0 – 4 Partner: 5,7 für Zungenkusspartner, 5,3 für Oralsexpartner; bivariate OR: 4,0 für Zungenkusspartner und ebenfalls für Oralsexpartner). Auch unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle für die Odds Ratio scheint die Anzahl der Zungenkusspartner in dieser Studie einen nahezu identisch großen Effekt auf die orale HPV-Prävalenz zu haben wie die Anzahl der Oralsexpartner.

Betrachtet man allerdings die Assoziation mit der Anzahl der Zungenkuss- bzw. Oralsexpartner in den letzten 3 Monaten, schwächt sich der Effekt der Zungenkusspartner ab. Zwar sind alle Assoziationen mit den Partnerzahlen in den letzten 3 Monaten, gleich ob Zungenküsse, Oralsex oder Vaginalsex, insignifikant. Der Trend zu einer höheren oralen HPV-Prävalenz mit 2 oder mehr Partnern in den letzten 3 Monaten ist allerdings beim Oralsex ausgeprägter als bei Partnern für Zungenküsse und Vaginalsex, und wegen der niedrigen Fallzahl von Probanden mit 2 und mehr Oralsexpartnern in den letzten 3 Monaten (N = 52) versus Zungenkusspartnern (N = 217) ist das Verfehlen der Signifikanz bei der Anzahl der Oralsexpartner eher der niedrigen Fallzahl

anzulasten als im Falle der Zungenkusspartner (52 vs. 217 Probanden). Allerdings fanden sich signifikante Assoziationen mit Zungenküssen mit einem *neuen* Partner in den letzten 3 Monaten (OR 2,6; KI: 1,0 - 6,4), nicht aber mit Zungenküssen als solchen (OR 1,1; KI: 0,4 – 3,5) [406].

Die Anzahl der Partner in den 3 letzten Monaten bietet aber auch ein Proxy für die Anzahl der lebenslangen Partner. Bezüglich der Lebenszeitpartner bestand die höchste Kategorie in „5 und mehr Partnern“ mit Fallzahlen von 560 für Zungenküsse und 166 für Oralsex. Wer aber allein schon in den letzten 3 Monaten 2 oder mehr Partner hatte, dürfte – im Durchschnitt gesehen - auch lebenslang weit überdurchschnittlich viele Partner gehabt haben. Dies ergibt sich daraus, dass die Fallzahl in der höchsten Kategorie („2 und mehr Partner“) für den 3-Monatszeitraum deutlich niedriger ausfällt als in der höchsten Kategorie („5 und mehr Partner“) für die lebenslange Partnerzahl (217 vs. 560 für Zungenküsse, 52 vs. 166 für Oralsex). Dies deutet darauf, dass die lebenslange Risikoexposition in der Kategorie „2 und mehr Partner in den 3 letzten Monaten“ im Durchschnitt höher ausfällt als in der Kategorie „5 und mehr Partner lebenslang“. Da sowohl in der univariaten wie in der bivariaten Analyse der Trend für die Assoziation mit der Partnerzahl in den letzten 3 Monaten beim Oralsex ausgeprägter war als bei Zungenküssen (Punktschätzer der OR jeweils exakt 50 % höher gegenüber Referenz 1.0: univariat: 2,7 vs. 1,8, d.h. 1,7 und 0,8 über Referenz 1,0; bivariat: 1,6 vs. 1,3, d.h. 0,6 und 0,3 über Referenz 1,0), fällt der Trend für die (nicht-signifikante) Assoziation mit der Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 3 Monaten doppelt so stark aus wie für die Anzahl der Zungenkusspartner. Dies wird noch dadurch unterstrichen, dass unter Berücksichtigung der Fallzahlen in der Kategorie „2 und mehr Partner“ die Assoziation mit der Anzahl der Oralsexpartner wohl nur wegen der niedrigen Anzahl von Probanden in dieser Gruppe Signifikanz verfehlte (N = 52), während die Fallzahl der Zungenkusspartner in der Kategorie „2 und mehr Partner“ bei mehr als dem Vierfachen lag und es daher viel unwahrscheinlicher als in Sachen Oralsex ist, dass eine Steigerung der Fallzahlen jedenfalls in der bivariaten Analyse (adjustiert auf die Anzahl der Vaginalsexpartner) noch Signifikanz herbeiführen könnte.

Da eine moderate Korrelation zwischen der lebenslangen Anzahl der Oralsex- und Zungenkusspartner (Korrelationskoeffizient: 0,38) bestand, lässt sich aus den Daten die relative Bedeutung von Oralsex und Zungenküssen für die oropharyngeale HPV-Prävalenz nicht differenzieren. In der bivariaten Analyse wurde auf die lebenslange Anzahl der Vaginalsexpartner („0 bis 4“ *versus* „ab 5“) adjustiert. Partnerzahlen für Zungenküsse wurden nicht gegen Oralsexpartner adjustiert, und/oder *vice versa*.

Es fand auch keine Untersuchung zur Korrelation zwischen oraler HPV-Prävalenz und Zungenkusspartnern bei Personen ohne Oralsex Erfahrung statt. Da nur 74 % der Probanden Oralsex Erfahrung hatten, aber 92 % der Probanden Zungenkusserfahrung, hätten für eine solche Korrelation aber nur knapp 200 Probanden zur Verfügung gestanden. Bei einer HPV-Prävalenz von 2,4 % in der Gesamtgruppe hätten diese Fallzahlen aber ohnehin nicht ausgereicht, um einen Zusammenhang mit Zungenkusspartnern bei oralsex-naiven Probanden zu analysieren.

Damit muss offen bleiben, ob Zungenküsse einen dem Oralsex gleichwertigen Risikofaktor für orales HPV darstellen (wie die Daten zur Assoziation mit den jeweiligen lebenslangen Partnerzahlen suggerieren), oder die moderate Korrelation zwischen Anzahl der Oralsexpartner und Zungenkusspartner für diese vermeintliche Gleichwertigkeit der beiden Risiken verantwortlich ist. Darauf könnte deuten, dass der (ohnehin nicht-signifikante) Trend zu einer Assoziation mit der Anzahl der Partner in den letzten 3 Monaten für Zungenküsse schwächer ausgeprägt ist als für Oralsex.

Da Zungenküsse mit insgesamt durchschnittlich mehr Partnern und von insgesamt mehr Probanden praktiziert wurden als Oralsex, ist davon auszugehen, dass die Probanden im Durchschnitt sowohl lebenslang wie in den letzten 3 Monaten häufiger Zungenküsse als Oralsex praktiziert hatten. So hatten beispielsweise 757 Probanden in den 3 Monaten zwischen der ersten und zweiten Untersuchung Zungenküsse praktiziert, aber nur 484 Oralsex. Auf eine viel höhere Frequenz von Zungenküssen im Vergleich zu Oralsex in dieser Altersgruppe deutet auch die Studie mit männlichen Studenten der Washingtoner Universität [406], die sich im medianen Alter von der Ohio-Studie kaum unterschied.

Selbst wenn die Assoziation der oralen HPV-Prävalenz mit der Anzahl der Zungenkusspartner nach Adjustierung auf die Anzahl der Oralsexpartner ebenso hoch ausfallen würde wie die Assoziation mit der Anzahl der Oralsexpartner (was offen ist, weil diese naheliegende Analyse in der Studie leider nicht vorgenommen wurde), wäre das Pro-Akt-Infektionsrisiko für Zungenküsse dann immer noch viel niedriger als für Oralsex.

Die Studie von PICKARD et al. [406] hätte anhand der erhobenen Daten durchaus das Potenzial geboten, durch entsprechende Adjustierung auf die Anzahl der Oralsexpartner einen wesentlichen Beitrag zur Klärung des Risikos der Zungenküsse zu liefern, was leider nicht erfolgt ist. Da bei der Datenerhebung zwischen 0, 1-2, 3-4 und ab 5 Lebenszeitpartnern für Oralsex bzw. Zungenküsse gefragt wurde, und sich zwischen 164 und 406 Probanden für jede Kategorie beim Oralsex fanden, wäre eine Adjustierung bzw. Stratifizierung auf die Anzahl der Oralsexpartner in

der bivariaten Analyse grundsätzlich ebenso möglich gewesen, wie sie in Tabelle 2 bei PICKARD et al. in Bezug auf Vaginalsexpartner erfolgt ist. Damit wäre es möglich gewesen, die Frage der Unabhängigkeit der Rolle der Zungenkusspartner von der Anzahl der Oralsexpartner in Bezug auf die oropharyngeale HPV-Prävalenz zu prüfen.

Bei HIV-positiven Männern und Frauen, bei denen bekanntermaßen erhöhte HPV-Prävalenzen angetroffen werden, lag die orale HPV-Prävalenz (alle HPV-Typen, Materialgewinnung durch Mundspülung) bei 29,7 % (Männer) bzw. 23,5 % (Frauen); die HPV-16-Prävalenz betrug 2,6 %. Die HPV-Prävalenz (alle Typen) stieg mit der Anzahl oraler Sexpartner. Bei den lesbischen HIV-positiven Frauen dieser Studie korrelierte die Prävalenz mit der Anzahl weiblicher Partner für oralen Sex *und* Zungenküsse [58]. Wegen ihrer erhöhten Empfänglichkeit für HPV können Daten, die an HIV-Positiven gewonnen wurden, allerdings nicht vorbehaltlos auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden.

In einer australischen Studie (Melbourne) mit 500 MSM, die Hälfte HIV-positiv, fand sich eine signifikante Abhängigkeit der HPV-Prävalenz (alle untersuchten Typen) sowohl mit der Anzahl der Oralsex-Partner wie (unabhängig davon) mit der Anzahl der Zungenkuss-Partner [403]. Dabei war der Effekt der Zungenkuss-Partner sogar tendenziell noch etwas stärker ausgeprägt als der Effekt der Oralsex-Partner; die adjustierte OR für 26 – 100 Zungenkuss-Partner lag bei 3,2 (KI: 1,2 – 8,4) und bei über 100 Zungenkuss-Partnern bei 4,9 (KI: 1,9 – 12,5) (Referenz: 0 – 25 Zungenkuss-Partner = 1,0), die adjustierte OR für 26 – 100 Oralsex-Partner bei 2,8 (KI: 1,2 – 6,3) und für über 100 Oralsex-Partner bei 3,2 (KI: 1,4 – 7,2). Die Unterschiede wurden noch größer, wenn man nur die Anzahl der Zungenkuss- bzw. Oralsex-Partner vor *mehr als 1 Jahr* in Betracht zog (d.h. Lebenszeit abzüglich des letzten Jahres). Die Anzahl der Rimming-Partner hatte abgesehen von einem Trend ( $p = 0,07$ ) keinen signifikanten Einfluss auf die oropharyngeale HPV-Prävalenz. Eine separate Ermittlung der Odds Ratios für HIV-positive und HIV-negative MSM erfolgte allerdings nicht; die HPV-Prävalenz (alle Typen) lag bei 19 % vs. 7 %, die HPV-16-Prävalenz bei 4,4 % vs. 0,8 %. Damit bleibt offen, ob die Rolle der Zungenküsse bei der Genese von HPV-Infektionen vom HIV-Status abhängig ist. Unklar blieb auch, in welchem Umfang Partner für Oralsex mit Partnern für Zungenküsse identisch waren. Bekanntlich unterscheidet auch das biologische Verhalten der verschiedenen HPV-Varianten (z.B. besonderer Tropismus von HPV 16 zum Rachenraum). Der HPV-16-Anteil an allen oralen HPV-Infektionen lag bei HIV-Positiven höher als bei HIV-Negativen (23 % vs. 11 %).

Für die Belange der heterosexuellen Sexarbeit wäre interessant gewesen, ob die orale HPV-16-Prävalenz bei HIV-negativen MSM mit der Anzahl der Zungenkusspartner korreliert. Dies ist aber nicht untersucht worden, und wäre angesichts einer Prävalenz von 0,8 % bei 251 HIV-negativen MSM (d.h. 2 Infektionsfällen) auch gar nicht untersuchbar gewesen. Betrachtet man alle HPV-Typen, ist weiterhin bemerkenswert, dass für die Anzahl der Zungenkusspartner (a) in den letzten beiden Wochen und (b) im Zeitraum von 3 bis 52 Wochen vor der Probenahme keine positive Korrelation mit der oralen HPV-Prävalenz gefunden wurde. „*Mehr als 1 Zungenkusspartner*“ waren in beiden Zeiträumen sogar protektiv, wenn auch statistisch nicht signifikant (z.B. > 2 bis 52 Wochen, mindestens 10 Zungenkusspartner, adjustierte Odds Ratio 0,5; KI: 0,3 – 1,2; p für Trend 0,08, d.h. beinahe signifikant). Somit besteht eine Inkonsistenz zwischen einer positiven Korrelation von oralen HPV-Infektionen mit der Anzahl der Zungenkusspartner > 1 Jahr, aber einer (wenn auch Signifikanz verfehlenden, im Trend) negativen Korrelation mit der Anzahl der Zungenkusspartner < 1 Jahr.

Es bestehen bekannterweise deutliche Unterschiede in den verhaltensbedingten Risikofaktoren bei HIV-negativen und HIV-positiven MSM. So korreliert bei HIV-positiven Männern die Lebenszeitanzahl von Sexpartnern und Oralsexpartnern mit der oropharyngealen HPV-Prävalenz, kaum dagegen die Anzahl der Partner in jüngerer Zeit – offenbar ein Indiz einer stärkeren Persistenz „alter“ Infektionen, die sich gegenüber „neuen“ Infektionen stark durchprägen. Bei HIV-negativen MSM ist es genau umgekehrt: hier korreliert die Anzahl der Sex- bzw. Oralsexpartner *in jüngerer Zeit* viel stärker mit der oropharyngealen HPV-Prävalenz als die lebenslange Anzahl der Partner [398]. Wenn aber Zungenküsse ein Risiko analog dem Oralsex darstellen, wäre Entsprechendes auch für die Korrelation mit Zungenküssen zu erwarten. In der Melbournner Studie korrelierte die oropharyngeale HPV-Prävalenz der MSM (50 % HIV-positiv) eng mit der lebenslangen Anzahl von Zungenkuss-Partnern, nicht aber mit der Anzahl der Zungenkuss-Partner in jüngerer Zeit [403]. Dies entspricht der Situation, wie man sie bezüglich (Oral-)Sexpartnern von HIV-positiven MSM kennt, und ist damit ein Indiz dafür, dass die Korrelation zwischen oropharyngealer HPV-Prävalenz und Anzahl der Zungenkusspartner, wie sie in der Melbournner Studie gefunden wurde, die zur Hälfte aus HIV-positiven und zur anderen Hälfte aus HIV-negativen MSM rekrutiert wurde, überwiegend von HIV-positiven MSM beigesteuert wurde. Dies mag in besonderer Weise für HPV-16 gelten, zumal HIV-negative MSM kaum HPV-16 aufwiesen (0,8%).

Eine Studie mit 276 ungeimpften jungen Männern und Frauen (18 – 25 Jahre) aus Baltimore zeigte eine hohe oropharyngeale HPV-Prävalenz in Spül-/Gurgel-Proben (13,8 %); 10,7 %



Probanden wiesen onkogene HPV-Typen auf, 1,7 % HPV-16. Die häufigsten Typen waren HPV-51, -59 und -84 (jeweils > 2 %). Die orale HPV-Prävalenz korrelierte mit der Anzahl der Oralsex-Partner in den letzten 3 Monaten (0 Partner: 9 % HPV; 1 Partner: 13 %; 2 Partner: 30 %). Überraschenderweise wurde nur in 6 % der 18 Personen, die mehr als 3 „frische“ Oralsex-Partner angaben, HPV gefunden. Zungenküsse erwiesen sich in dieser Studie *nicht* als Risikofaktor. 40 % der HPV-Infektionen waren noch nach drei Monaten und 33 % nach sechs Monaten nachweisbar [143].

In einer kleinen Studie mit 307 australischen Studenten und Studentinnen (18 bis 35 Jahre, 88,4 % rein heterosexuell) und 7 HPV-Infektionen (davon 1 HPV-16, 3 HPV-18), die allesamt auf die 209 nicht HPV-geimpften Student(inn)en beschränkt blieben, fand sich dagegen kein Zusammenhang mit (Zungen-)Küssen [400]. Dies gilt ebenso für eine Studie mit 610 jungen Männern und Frauen (18 bis 25 Jahre) aus Baltimore County; die Anzahl der Oralsex-Partner in jüngerer Zeit sowie „jemals“ Cunnilingus praktiziert zu haben, waren signifikant mit oraler HPV-Infektion (alle untersuchten 37 Typen zusammen betrachtet) assoziiert, nicht dagegen Fellatio und Zungenküsse [556]. Auch in einer anderen Studie mit einer Baltimorer Kohorte junger Leute zwischen 18 und 25 Jahren (409 Personen) fand sich keine Assoziation zwischen oralem HPV und Zungenküssen in den letzten 3 Monaten [598].

Im Rahmen der HITCH-Studie (HPV Infection and Transmission among Couples through Heterosexual Activity) [578] fanden sich deutliche indirekte Hinweise auf Infektionen durch oral-orale Kontakte. Zwar wurde nach Zungenküssen nicht direkt gefragt; insgesamt wiesen 7,2 % der Männer HPV im Mund auf (Frauen: 3,2 %; Probengewinnung durch weiche Zahnbürste und Mundspülung). Höhere Nachweisquoten hatten Raucher („jemals“; 12,2 %), Männer in nicht-monogamen Verhältnissen (17,9 %), Männer mit einer Partnerin mit genitaler HPV-Infektion (11,5 %). Die höchste orale HPV-Quote fand sich aber bei Männern, deren Frauen ebenfalls im Mund HPV hatten (2/7: 28,6 %). HPV-16 fand sich oral bei 2,3 % der Männer, aber bei 6,1 % der Männer mit einer Partnerin mit genitaler HPV-16-Infektion. Keiner von den 52 Männern, die nicht rauchten, in einer monogamen Partnerschaft lebten und deren Partnerin weder genital noch oral HPV aufwies, hatte eine orale HPV-Infektion.

7 Frauen hatten HPV im Mund; 2 ihrer Partner (28,6 %) hatten ebenfalls HPV im Mund. Dabei handelte es sich um drei typkonkordante Infektionen, d.h. bei einem der beiden Partner um eine typgleiche Doppelinfektion. Die Männer der anderen 5 Frauen mit oraler HPV-Infektion hatten selbst keinen HPV-Nachweis im Mund. Von den 21 oralen typ-spezifischen Infektionen (bei 16

oral infizierten Männern) fanden sich somit drei typkonkordante Infektionen auch im Mund ihrer Partnerin. Eine orale Infektion bei der Partnerin war daher noch enger korreliert mit einem typkonkordanten HPV-Nachweis im Mund des Mannes (adjustierte Prävalenz Ratio 167; KI: 34 – 816) als eine typkonkordante HPV-Infektion im Genitalbereich der Partnerin (aPR 25; KI: 10 – 66) oder beim Mann selbst (aPR 27; KI: 11 – 65).

Aus den präsentierten Daten geht aber nicht hervor, ob sich unter den konkordanten oralen Infektionen auch HPV 16 befand. Nur 5 der insgesamt 21 typspezifischen oralen HPV-Infektionen bei Männern betrafen HPV 16, und von zwei dieser fünf Infektionen ist angegeben, dass sie sich auch genital bei der Partnerin fanden. Da die orale HPV-16-Prävalenz der Männer und die genitale HPV-16-Prävalenz der Partnerinnen in der Publikation separat ausgewiesen wurde, ist anzunehmen, dass keine der 5 Frauen mit oraler HPV-Infektion von HPV-16 infiziert war, weil es sonst naheliegend gewesen wäre, dies auch zu erwähnen.

Gleichwohl wird in der Studie nicht berichtet, ob die oral-orale Typkonkordanz auch auf kombiniertem oral-genitalem Wege (durch reziproke oral-genitale Kontakte) zustande gekommen sein könnte. Dies würde Typkonkordanz mit genitalen HPV-Infektionen bei dem betreffenden Paar voraussetzen.

Damit liefert auch diese Studien keinen völlig überzeugenden Beweis, dass HPV auch *direkt* oral-oral erfolgreich übertragen werden kann. Da sich LR- und HR-HPV in ihrem biologischen Verhalten und auch in ihren Infektionswegen zumindest graduell unterscheiden, wäre es für eine Risikoeinschätzung von Zungenküssen wichtig, Studien mit so großen Probandenzahlen durchzuführen, dass man konkrete Aussagen zu HPV 16 treffen kann (was wegen der Seltenheit von oralem HPV 16 in heterosexuellen Paaren kaum praktikabel sein dürfte). Die Studie lässt offen, ob die oral-orale Übertragung für alle HPV-Typen gleichermaßen effektiv ist, oder ob Unterschiede zwischen LR- und HR-HPV in dieser Hinsicht bestehen. Trotz der absolut gesehen sehr geringen Fallzahl wird die grundsätzliche Übertragbarkeit von HPV durch oral-orale Kontakte in der Studie aber mit einer adjustierten Prävalenz Ratio von 167 eindrucklich suggeriert, auch wenn der Umweg der oral-oralen Infektion durch reziproke oral-genitale Kontakte nicht völlig ausgeschlossen werden kann [vgl. 578].

In Südafrika zeigte sich nur eine geringe orale HPV-Konkordanz in heterosexuellen Paaren – und dies trotz überdurchschnittlicher Empfänglichkeit der Studienkohorte für HPV-Infektionen aufgrund eines HIV-Anteils von 19 %. Onkogenes HPV fand sich in 4 % der Mundspülproben,

HPV-16 in 1 %. Nur bei einem von neun Paaren (11 %) lagen konkordante orale HPV-Infektionen vor. Dagegen hatten 67 % der Männer und 25 % der Frauen mit oralen HPV-Infektionen einen Partner mit einer konkordanten genitalen HPV-Infektion und 35 % der Paare wiesen konkordante vaginal-penile Infektionen auf [274]. Die Daten belegen, wenn auch bei niedrigen Fallzahlen (34 Paare), dass orogenitale Kontakte ein höheres Infektionsrisiko bieten als orale Kontakte, ganz besonders für Männer. Im Vergleich zu orogenitalen Kontakten dürften Zungenküsse daher von untergeordneter Bedeutung sein oder gar keine Rolle spielen [392].

In der **Finnish Family HPV-Study (FFH-Study)** wiesen die jeweiligen Partner von Müttern/Vätern mit einer persistierenden oralen HPV-Infektion (alle Typen) im zweijährigen Follow-Up ein 10-fach erhöhtes Risiko auf, selbst eine persistierende Infektion zu tragen, während sich keine Assoziation zwischen HPV-Prävalenz und -Persistenz und Oralsex/Sex fand. Nach Zungenkuss-Verhalten wurde nicht konkret gefragt [419, 445, 601]. Die pathogenetische Relevanz der im Rahmen der FFH-Study erhobenen HPV-Befunde ist jedoch fraglich, zumal die HPV-gesamt- und HPV-16-Prävalenz völlig aus dem Rahmen anderer Studien mit Niedrigrisiko-Personen (wie junge Mütter und Väter in langjährigen Beziehungen) fällt (s.u.).

So fand sich bei schwangeren Frauen in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft (zu Studienbeginn der FFH-Study) eine orale HPV-Prävalenz von 19,1 % (alle Typen), die sich nach 24 Monaten auf 27,0 % steigerte, um nach 6 Jahren (von der Erstuntersuchung gemessen) dann auf 10,3 % abzufallen. Die Partner der schwangeren Frauen wiesen eine Eingangsprävalenz von 18,3 % auf, die zwei Monate später auf 31,1 % stieg und in den folgenden knapp 6 Jahren zwischen 15,8 und 24,8 % ohne deutliche Tendenzbildung schwankte. Dies ist umso bemerkenswerter, wenn man berücksichtigt, dass es sich hier um junge Familien handelte mit dementsprechend risikoarmem Sexleben. Mit zunehmender Anzahl von Entbindungen ging die Prävalenz *konkordanter* Infektionen (oral und/oder genital) zwischen den Partnern zurück, bei den Frauen (OR 0,145; KI: 0,03 – 0,71) wie bei den Männern (OR 0,285; KI: 0,09 - 0,915) [601]. Dies dürfte Ausdruck zunehmender sexueller Restriktion mit steigender Anzahl von kleinen Kindern im Haushalt sein.

Die für eine Personengruppe mit so niedrigen Expositionsrisiken sehr hohen oralen HPV-Prävalenzen fallen völlig aus dem Rahmen der Erfahrungswerte großer Studien wie NHANES aus den USA (dort: Männer 12,2 %, Frauen 4,0 % bei N = 9256 insgesamt [599]). Möglicherweise liegt der Grund für diesen Unterschied in der Probenahme, die – anstelle der sonst üblichen Spül-Gurgel-Proben – mit einem Cytobrush-Abstrich recht invasiv erfolgte. Das Cytobrush-Verfahren

wird auch bei tumorverdächtigen Läsionen im Mund angewandt, und die unangenehme Cytobrush-Prozedur an der Harnröhre könnte einen Grund darstellen, weshalb im weiteren Verlauf der Studie auf die Probennahme von der männlichen Harnröhre verzichtet wurde.

Dies könnte zu der Hypothese Anlass geben, dass mittels Cytobrush-Abstrich auch HPV-DNA nachgewiesen wird, die bei weniger invasiven Probenahmen nicht entdeckt worden wäre. Dies könnten inaktive, möglicherweise latente Infektionen sein (die nicht transkriptionsaktiv sind, also kein neues Virus produzieren, sondern ruhen), oder simple frische Kontaminationen, und die biologische und klinische Relevanz dieser HPV-Nachweise bleibt damit unklar. Immerhin gibt es Hinweise, dass der Zeitabstand der Probenahme mit Cytobrush in Relation zu Küssen oder Oralsex eine Rolle spielt [601].

Gegen die Annahme von vielen frischen Kontaminationen spricht aber die Seltenheit oral-oraler Typkonkordanz zwischen den Partnern. 131 Paare sollten über 6 Jahre beobachtet werden; nach 3 Jahren blieben davon 101, nach 6 Jahren 58 Paare übrig. In diesem Zeitraum traten insgesamt 7 neue typkonkordante oral-orale Infektionen auf; eine bestand bei Studieneintritt, zwei wurden bei Studienende entdeckt. Über den gesamten Studienverlauf ergaben sich damit 8 typkonkordante oral-orale Infektionen, davon 5 mit HPV-16.

Im gesamten Studienverlauf (alle 1454 Untersuchungen betrachtet) lag die orale HPV-Prävalenz (einzelne und multiple Infektion zusammen betrachtet) bei 21,3 % (Frauen: 20,8 %; Männer: 21,8 %). Dies ergibt insgesamt 310 Untersuchungen mit einem oralen HPV-Nachweis (151 bei Frauen, 159 bei Männern). Nur in 8 Fällen (5,3 % der oralen Infektionen der Frauen und 5,0 % der oralen Infektionen der Männer) lag eine typkonkordante Infektion vor. In drei der acht Fälle bestand zusätzlich Typkonkordanz mit einer genitalen Probe. Somit bleiben fünf von 151 bzw. 159 Infektionen (3,1 – 3,3 %) übrig, für die eine Übertragung durch Küssen wahrscheinlich ist.

Es gab 9 konkordante Infektionen zwischen dem Mund des Mannes und der Genitalregion der Partnerin (davon 6 x HPV 16); hier ist an eine Übertragung durch Cunnilingus zu denken. Zwischen dem Mund der Frau und der Harnröhre des Partners gab es zu Studienbeginn nur zwei konkordante Infektionen (beide HPV 6), hier ist eine Übertragung durch Fellatio möglich. Im weiteren Verlauf erfolgte keine Beprobung der männlichen Harnröhre mehr, was Aussagen zum relativen Risiko von Cunnilingus versus Fellatio verbietet.

Die konkordanten oral-oralen Infektionen ohne genitales Korrelat (zumindest bei der Frauen) sprechen vom Prinzip her für eine Übertragung durch Küsse. Da 7 der 8 oral konkordanten

Infektionen aber erst im Studienverlauf auftraten, stellt sich dann die Frage, woher diese Infektionen bei zumindest einem der Partner stammen, der dann den anderen Partner angesteckt haben dürfte, wenn außerepartnerschaftliche Kontakte unwahrscheinlich sind und Oralsex jedenfalls in 5 Fällen nicht als Ursache infrage kommt, weil die betreffenden HPV-Typen genital jedenfalls bei der Frau nicht (mehr?) nachweisbar waren (ggf. waren die genitalen Infektionen zum Untersuchungszeitpunkt schon abgeheilt?). Eine wesentliche Einschränkung bei der Interpretation dieser Daten ist, dass die männliche Harnröhre als mögliche Quelle oraler Infektionen bei der Partnerin im Studienverlauf nicht mehr beprobt wurde.

Die Herkunft der 7 inzidenten oral-oral-konkordanten Infektionen wie der ohnehin hohen Anzahl nicht-konkordanter oraler Infektionen bleibt damit im Dunkeln, da keine externen Infektionsquellen erkennbar sind, die diese hohen Inzidenzen erklären können. Die Autoren vermuten die Reaktivierung latenter Infektionen, die schon seit langer Zeit vorhanden sind, wobei einem Tierversuch mit Papilloma-Viren bei Kaninchen zufolge schon simple mechanische Irritation eine Reaktivierung auslösen kann, die im Tierversuch zur Produktion infektiösen Speichels führte, mit dem die Infektion auf Schleimhautwunden anderer Kaninchen oder auf Jungtiere erfolgreich übertragen werden konnte (vgl. Ref. 601). Die Hypothese geht also davon aus, dass viele der inzidenten konkordanten oder nicht-konkordanten Infektionen auf Reaktivierungen beruhen, wodurch die Infektionen wieder produktiv (infektiös) werden und dann auf oral-oralem oder oral-genitalem Wege auch auf Partner übertragen werden können. Möglicherweise ist die Infektiosität der reaktivierten Infektionen gering, so dass Übertragungen auf Partner selten bleiben. Das Risiko scheint bei HPV 16 höher zu sein, denn dieser Typ dominiert sowohl bei der oral-oralen wie bei der oral-genitalen Konkordanz.

Die Reaktivierungshypothese wird durch den geringen Anteil konkordanter Infektionen an allen inzidenten Infektionen gestützt; nur ein kleiner Teil der inzidenten HPV-Nachweise scheint daher auf Neuinfektionen zu beruhen.

Wenn Reaktivierung durch mechanische Reize (wie genital beim Geschlechtsverkehr) ausgelöst wird, würde die Prävalenz genitaler HPV-Nachweise bei Frauen ein Proxy für die GV-Aktivität darstellen. Tatsächlich sank die genitale HPV-Prävalenz der Frauen von 19,1 % im dritten Abschnitt der Schwangerschaft binnen zwei Monaten auf 13,3 % (als Hinweis auf geringe GV-Aktivität um die Entbindung herum), um danach wieder kontinuierlich anzusteigen (24,8 % sechs Monate nach der Eingangsuntersuchung, was mit etwa 3 – 5 Monate alten Babys korreliert; aber 44,7 % nach 1 Jahr, 59,4 % nach 2 Jahren und 55,4 % nach 3 Jahren nach der Eingangsuntersuchung), was für eine wieder zunehmende GV-Aktivität in den ersten 2 Jahren

nach der Entbindung mit anschließender Plateaubildung spricht. Weitere drei Jahre später findet sich dann ein Rückgang der HPV-Prävalenz auf 22,2 % als Indiz für eine wieder abnehmende GV-Aktivität. Da weitere Entbindungen mit einer signifikanten Abnahme konkordanter Infektionen bei Männern und Frauen einhergingen, könnten diese Daten für eine insgesamt zurückgehende sexuelle Aktivität im Kontext weiterer Entbindung bzw. mehrerer Kinder sprechen.

Der Verlauf der genitalen HPV-Prävalenz bei den Frauen der FFH-Studie ist daher gut mit der Reaktivierungshypothese durch mechanische Reize erklärbar, wie man dies beispielsweise auch von Herpes simplex kennt. Die starken Schwankungen der genitalen HPV-Prävalenz der Frauen in Abständen von 2 bis 6 Monaten nach der Entbindung (d.h. zwischen den Untersuchungszeitpunkten 0, 2 und 6 Monate) könnten andeuten, dass diese Reaktivierungen nach mechanischer Einwirkung auf die Schleimhaut nur kurzfristig sind und nicht den langfristigen Verlauf einer Neuinfektion nehmen. Neben einer geringen Produktivität (Virusausschüttung) könnte daher auch eine kurze Dauer der Reaktivierung dafür verantwortlich sein, dass sich so wenig konkordante Infektionen fanden und die reaktivierten Infektionen (mit einigen wenigen Ausnahmen vor allem in Bezug auf HPV 16 und HPV 6) kein Infektionspotenzial hatten.

Eine alternative Erklärung für die geringe Anzahl konkordanter Infektionen (oral-oral wie auch oral-genital) wäre allerdings, dass nur wenige der HPV-Nachweise überhaupt mit einer produktiven Virusreaktivierung einhergehen. Wenn durch die recht invasive Beprobung mit Cytobrush ruhende, latente Restinfektionen erfasst würden, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass diese ruhenden Infektionen so produktiv sind (falls sie überhaupt produktiv sind), dass eine Virusausschüttung stattfindet, die so stark ist, dass sie einen Partner bei Zungenküssen oder Oralsex unter Risiko setzt? Offenbar hat ein großer Teil der in dieser Studie nachgewiesenen oralen (und genitalen?) Infektionen eine sehr schwache oder völlig fehlende Infektiosität, und nur die wenigen konkordanten Infektionen wären Ausdruck einer Virenausschüttung mit Infektionsrelevanz? Konkordante Infektionen gelten als ein Indiz für eine höhere Viruslast. Rauchen erhöhte in dieser Studie das Risiko für konkordante Infektionen grenzwertig signifikant, was den Einfluss des Rauchens auf die Viruslast unterstreicht. Die Wahrscheinlichkeit konkordanter Infektionen wurde durch eine höhere Frequenz von Vaginalverkehr vermindert, durch Oralverkehr aber erhöht.

Die Studienergebnisse sprechen dennoch grundsätzlich auch für ein Übertragungsrisiko durch Zungenküsse, allerdings scheint dieses nicht sehr effektiv zu sein, wenn (angesichts der hohen Prävalenz oraler HPV-Infektionen zwischen 10,3 % und 31,1 %) von insgesamt 310 oralen HPV-Infektionen (z.T. mit mehreren Typen) nur 5 Infektionen wahrscheinlich oral-oral übertragen

wurden (und 3 genital-oral). Nicht einmal auszuschließen ist angesichts der hohen oralen HPV-Prävalenz, dass zufälligerweise im gleichen Zeitraum bei beiden Partnern derselbe HPV-Typ oral reaktivierte, ohne dass eine aktuelle Übertragung eine Rolle spielte; Konkordanz muss nicht auf aktueller Transmission beruhen. Vielleicht ist dieses sehr geringe Transmissionsrisiko von Küssen in dieser Studie aber auch eine Folge des Umstandes, dass aufgrund der Beprobungsmethodik biologisch inaktive, ruhende HPV-Infektionen „angekratzt“ wurden, von denen sowieso kein Infektionsrisiko ausgegangen wäre? Dann könnten die Daten das Transmissionsrisiko von Zungenküssen – bezogen auf prävalente *produktive* Infektionen – auch unterschätzen. Außer einem Proof-of-Principle, dass Zungenküsse eine Übertragungsmöglichkeit in Partnerschaften darstellen, sind die Daten der Finish Family Study somit nicht geeignet, das Risiko von Zungenküssen quantitativ einzuordnen.

Eine Paarstudie mit 49 HPV-infizierten heterosexuellen Paaren (beide Partner genital HPV-infiziert) fand keine Hinweise auf eine Übertragung durch Zungenküsse [591]. Bezogen auf alle HPV-Typen und beprobten Loci (Frauen: cervikal; Männer: Harnröhre, koronaler Sulcus des Penis, Sperma; beide Geschlechter: oropharyngeal, aber mittels Abstrich) hatten 69,4 % der Paare mindestens einen gemeinsamen HPV-Typ (Typkonkordanz). 22 Paare (44,9 %) betrieben Oralsex. Bei den 27 Paaren, die keinen Oralsex betrieben, fand sich in keinem Fall HPV im Mund. Bei den 22 anderen Paaren fanden sich 5 HPV-Infektionen im Mund (4 bei Frauen, 1 bei einem Mann; Typen: 6, 16, 18, 33, 74) und somit keine typkonkordante Infektion. Einmal abgesehen von der niedrigen Probandenzahl (insgesamt 98) sprechen diese Daten gegen eine Übertragung von HPV durch Zungenküsse.

Ein Grundproblem aller Studien, die sich mit dem Risiko von Zungenküssen beschäftigten, besteht darin, dass typischerweise auf orale HPV-Infektionen mit allen HPV-Typen abgestellt wurde. Unter Risikogesichtspunkten relevant ist aber mit sehr großem Abstand nur HPV-16. Wegen der relativen Seltenheit von HPV-16 im Mund-Rachen-Raum bleibt aber in Kontroll- oder Kohortenstudien letztendlich gar nichts anderes übrig, als die Analysen auf alle HPV-Typen auszudehnen. Wenn man einmal davon ausgeht, dass in den USA etwa 7 % aller Erwachsenen *irgendeinen* HPV-Typ im Mund/Mund-Rachen-Raum aufweisen, aber nur etwa 1 % (beide Geschlechter zusammen betrachtet) HPV-16, wird deutlich, dass Studien zu Risikofaktoren für orale HPV-Infektionen nur auf der Basis *aller* HPV-Typen realistisch sind, wenn man signifikante Unterschiede herausarbeiten möchte. Wie aber die Metaanalyse zur oralen HPV-Prävalenz im Vergleich zwischen MSM, heterosexuellen Männern und Frauen zeigte [585], gibt es in diesem

Kontext deutliche Unterschiede zwischen LR-HPV und HR-HPV (nicht aber unbedingt zwischen HPV-16 und anderen HR-HPV, wobei die Daten aber zu einer endgültigen Beurteilung nicht ausreichen). Wie an anderer Stelle diskutiert, weisen die Ergebnisse dieser umfassenden Metaanalyse jedenfalls auf biologische Unterschiede zwischen LR-HPV einerseits und HR-HPV bzw. HPV-16 andererseits hin. Da Persistenzraten bzw. die durchschnittliche Dauer, bis eine orale HPV-Infektion ausheilt, zumindest bei Männern nicht davon abhängen dürften, ob die Männer nun homo- oder heterosexuell sind, können die Unterschiede im Typspektrum oraler Infektionen (d.h. das LR-HR-Verhältnis) zwischen MSM und heterosexuellen Männern nicht mit typspezifisch unterschiedlichen Verweilzeiten oraler HPV-Infektionen erklärt werden. Die Unterschiede können nur in den dominierenden Infektionswegen (MSM: Fellatio, ggf. Rimming; heterosexuelle Männer: Cunnilingus) selbst beruhen. Die verschiedenen Infektionswege scheinen für LR-HPV und HR-HPV selbst beim selben Geschlecht unterschiedlich effektiv zu sein. Hinzu könnten dann noch geschlechtsspezifische Unterschiede treten (vor allem ausgelöst durch genitale „Vorerfahrungen“ mit dem betreffenden HPV-Typ oder genetisch ähnlichen HPV-Typen). Hinsichtlich der Übertragung durch Oralsex konnte bereits gezeigt werden, dass diese grundsätzlich für HR-HPV und für LR-HPV funktioniert, die Übertragung von HR-HPV ist mit der Anzahl oraler Sexpartner aber enger korreliert als LR-HPV (vgl. Ref. 599)

Dies bedeutet dann aber, dass Ergebnisse zu Risikofaktoren für orale HPV-Infektionen *aller* Typen nicht uneingeschränkt auf HPV-16 übertragbar sind, wobei zusätzlich auch noch geschlechtsspezifische Unterschiede (z.B. infolge verbesserter Immunkompetenz bei sexuell aktiven Frauen durch „vaginales Priming“) (vgl. Ref. 598) zu berücksichtigen sind.

### **Studien mit Karzinompatienten**

Was das *tatsächliche* HPV-assoziierte Gesundheitsrisiko von Zungenküssen anbelangt, sind daher Fall-Kontroll-Studien mit Karzinompatienten relevanter. Diese sind sozusagen „vorselektiert“ auf die im Mund-Rachen-Raum krebserregenden HPV-Typen, also mit großem Abstand HPV-16. Confounding durch ggf. abweichendes biologisches Verhalten von LR-HPV entfällt gänzlich. Drei Studien mit Karzinompatienten treffen auch Aussagen zu Zungenküssen.

Eine australische Studie verglich die Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome verschiedener Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich und anderen Diagnosen (478 Patienten, davon 96 mit Oropharynx-Karzinom; davon 85 % Männer) [583]. Es wurde nicht zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Karzinomen unterschieden.



Wie weiter oben bereits dargelegt, fanden sich bei den Oropharynx-Karzinom-Patienten viel mehr Partner für Oralsex als bei allen anderen Diagnosen; die Odds Ratio für mindestens 4 Oralsex-Partner (lebenslang) lag für Oropharynx-Karzinom-Patienten im Vergleich zu Mundhöhle/Larynx/Hypopharynx-Karzinom bei 11,9 (KI: 3,5 – 40,3), im Vergleich zu anderen Plattenepithelkarzinomen bei 16,6 (KI: 5,3 – 52,0) und im Vergleich zu Patienten mit anderen Diagnosen bei 25,3 (KI: 7,8 – 81,7) (Odds Ratios jeweils adjustiert auf Alter, Geschlecht, Alkoholkonsum). Da es sich bei den Oropharynx-Karzinom-Patienten zu 85 % um Männer handelte, versteht sich Oralsex in dieser Studie überwiegend als Cunnilingus.

Erhöhte Risiken für ein Oropharynx-Karzinom fanden sich auch abhängig von der Anzahl der Kusspartner. Für 16 und mehr Kusspartner (lebenslang) betrug die Odds Ratio für Oropharynx-Karzinom-Patienten im Vergleich zu Mundhöhle/Larynx/Hypopharynx-Karzinom 6,1 (KI: 2,0 – 18,7), im Vergleich zu anderen Plattenepithelkarzinomen 7,3 (KI: 2,6 – 20,7) und im Vergleich zu Patienten mit anderen Diagnosen 4,9 (KI: 1,8 – 13,3) (Odds Ratios adjustiert auf Alter, Geschlecht, Alkoholkonsum). Auf ähnlichem Niveau lagen die Odds Ratios für 8 und mehr Sexpartner lebenslang (3,5, 7,0 und 6,8). Mit einer einzigen Ausnahme fand sich eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung, indem die Odds Ratio der mittleren Expositionskategorie (4 – 15 Kusspartner, 1 – 3 Oralsexpartner, 2 – 7 Sexpartner) zwischen der Odds Ratio für die niedrigste und höchste Expositionskategorie lag.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Anzahl der Kusspartner mit dem Risiko für ein Oropharynx-Karzinom korreliert. Berücksichtigt man aber die Anzahl der Partner in den verschiedenen Kategorien, ist die Korrelation mit der Anzahl der Kusspartner (16 +) schwächer als mit der Anzahl der Sexpartner (8 +) und viel schwächer als mit der Anzahl der Oralsexpartner (4 +): im Vergleich zu „anderen Diagnosen“ beträgt die Odds Ratio für 4 oder mehr Oralsexpartner bei Oropharynx-Karzinom-Patienten 25,3, für 4 - 15 Kusspartner aber nur 6,1 und für mehr als 16 Kusspartner sogar nur 4,9 (dies ist auch der einzige der 9 Vergleiche, in dem die Dosis-Wirkungs-Beziehung fehlt).

Wenn man jetzt noch weiter davon ausgeht, dass Küsse häufiger praktiziert werden als Oralsex, wird aus diesen Daten deutlich, dass das Risiko einer erfolgreichen HPV-Übertragung durch Küssen wesentlich geringer sein muss als das Risiko von Oralsex, hier aber überwiegend durch Cunnilingus repräsentiert.

Die Daten lassen leider keine Aussage zu, ob Küsse *überhaupt* ein Risiko darstellen. Küssen ist schließlich keine unabhängige Variable, sondern eng mit der Anzahl der Sexpartner und

Oralsexpartner korreliert. Um festzustellen, ob Küsse ein eigenständiges, vom Oralsex unabhängiges Risiko darstellen, hätte man neben Geschlecht, Alter und Alkoholkonsum auch auf die Anzahl der Oralsexpartner adjustieren oder eine logistische Regression durchführen müssen. Dies ist aber nicht geschehen. Somit lässt die Studie offen, ob Küsse überhaupt einen unabhängigen Risikofaktor für Oropharynx-Karzinome darstellen; falls ja, wäre das Risiko auf jeden Fall viel geringer als dasjenige von Oralsex.

Das viel niedrigere Risiko von Küssen (sofern überhaupt ein solches Risiko besteht) im Vergleich zu Oralsex könnte natürlich auch einfach auf den Umstand zurückgeführt werden, dass genitale HPV-Infektionen viel häufiger sind als orale, so dass sich daraus noch keine Rückschlüsse ziehen lassen für das Pro-Akt-Risiko in den Fällen, in denen tatsächlich eine orale Infektion besteht. Hierzu können nur Partnerstudien Auskunft geben. Die bereits oben erwähnte kleine Partnerstudie von GAROLLA et al. [591] mit 49 heterosexuellen Paaren und 5 oralen HPV-Infektionen fand keinerlei typkonkordante orale Infektionen, in der Finish Family HPV-Studie machten typkonkordante orale Infektionen nur einen sehr kleinen Anteil aller oralen HPV-Infektionen aus (s.o.).

Eine US-amerikanische Studie mit 164 Patienten mit HPV-positiven Oropharynx-Karzinomen (90 % Männer, 97 % mit Oralsex Erfahrung) und 93 Partnern/Partnerinnen zeigte *keine* höhere orale HPV-Belastung bei den Partner(innen) der Krebspatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dies ist ein indirektes Indiz für die Ineffizienz oral-oraler Übertragung (Zungenküsse). **Demgegenüber fanden sich Hinweise auf eine HPV-bedingte Erkrankung am Gebärmutterhals bei 9 Partnerinnen (10,3 %) von Männern mit HPV-positivem Oropharynx-Karzinom,** was es plausibel erscheinen lässt, dass sich diese Männer die krebserzeugende Infektion beim Cunnilingus an ihrer Partnerin geholt hatten. Drei weitere Männer (2,0 %) hatten eine frühere Partnerin, von der sie wussten, dass sie ein invasives Cervixkarzinom entwickelt hatte. Von den 17 Frauen mit Oropharynx-Karzinom waren zwei schon an einer cervikalen Läsion erkrankt gewesen, was die an anderer Stelle diskutierte Korrelation zwischen cervikalem und oralem HPV-Befall bestätigt [554]. Die Ergebnisse sprechen für Cunnilingus als typischen Infektionsweg für zum Krebs führende oropharyngeale Infektionen bei Männern, während sie keinerlei Hinweise auf eine Rolle von Zungenküssen liefern.

In einer australischen Studie mit 136 Karzinompatienten (40 Mundhöhle, davon 5 % HPV-positiv; 96 Oropharynx, davon 72 % HPV-positiv; 91 % aller HPV-Nachweise betrafen HPV 16) gingen HPV-positive Tumore knapp signifikant ( $p = 0,046$ ) mit Zungenküssen, aber hoch signifikant mit Oralsex ( $p = 0,0007$ ) und der Anzahl der Oralsexpartner ( $p = 0,0015$ ) einher [673].

## Fazit

Die Rolle von Zungenküssen bei der Genese oropharyngealer HPV-Infektionen bleibt damit bis auf Weiteres ungeklärt. Es zeichnet sich aber sehr deutlich ab, dass oro-genitale Kontakte mit einem erheblich größeren Infektionsrisiko verbunden sind als oral-orale Kontakte (Zungenküsse), wobei Cunnilingus „gefährlicher“ sein dürfte als Fellatio.

Auch eine Literaturstudie aus Kanada [279], die bis Juli 2012 indexierte Publikationen berücksichtigte, kam zu demselben Ergebnis (*„the sexual modes of transmission may include oral sex and open-mouth kissing. The role of different types of sexual act in the transmission of oral HPV infection is still unknown, ...“*).

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse zur Rolle von Zungenküssen bei der HPV-Übertragung widersprüchlich, und die verschiedenen Studien liefern kein einheitliches Bild. Die relative Seltenheit oraler Infektionen in der Durchschnittsbevölkerung bei gleichzeitig häufig praktizierten Zungenküssen erschwert die Generierung statistisch signifikanter und konsistenter Ergebnisse.

Vor allem die Seltenheit von HPV 16 macht prospektive Studien oder Fall-Kontroll-Studien sowie Querschnittsstudien bei Gesunden bzw. Personen der Durchschnittsbevölkerung schwierig bis unmöglich. Aussagen zum Übertragungsrisiko von Zungenküssen, seien sie nun positiv oder negativ, wurden in den meisten Studie daher generell auf die Gesamtgruppe der mit der jeweiligen Untersuchungsmethode erfassten HPV-Typen bezogen, die in den Regel sowohl LR- wie HR-Typen umfasste. Nur so ließen sich ausreichend hohe HPV-Prävalenzen gewinnen, mit denen man statistisch noch brauchbar arbeiten konnte, dass signifikante Ergebnisse möglich werden konnten. Nun unterscheiden sich aber die verschiedenen HPV-Typen in Details ihrer biologischen Eigenschaften und Übertragungspräferenzen, vor allem LR- und HR-Typen. Ein Beispiel ist der besondere Tropismus von HPV-16 für die lymphatischen Gewebe im Rachenraum, aber auch als Gruppe gesehen zeigen LR- und HR-Typen deutliche Unterschiede in der Effizienz von Infektionswegen und mukosalem Tropismus.

Aus Paarstudien gibt es einige deutliche Hinweise zugunsten einer Übertragungsmöglichkeit durch Zungenküsse durch Fälle oral-oraler Typkonkordanz zwischen monogamen Partnern [578] – was aber eine Übertragung von genital auf oral durch reziproken oro-genitalen Sex nicht völlig ausschließt. Wir wissen dabei auch nicht, ob biologische Unterschiede in der Effizienz des oral-oralen Übertragungsmodus zwischen verschiedenen HPV-Typen bzw. Gruppen von HPV-Typen (wie LR-HPV vs. HR-HPV) bestehen.

In der Gesamtschau der vorliegenden Studien bleibt die Rolle der Zungenküsse – relativ zum Oralsex betrachtet – zumindest bei HIV-Negativen weiterhin unklar. Bei HIV-positiven MSM ist der Zusammenhang plausibler.

Immerhin handelt es sich aber um einen Übertragungsweg, der auch für HIV-Negative ernsthaft in Betracht gezogen werden muss. Ein zentrales Problem bei der Erforschung der Zusammenhänge besteht darin, dass Oralsex- und Zungenkuss-Partner oft eng korrelieren, oder Oralsexpartner eine Teilmenge der Zungenkuss-Partner darstellen. Wenn sich dann in uni- oder multivariaten Analysen sowohl ein Zusammenhang des HPV-Risikos mit der Anzahl der Oralsexpartner, oder der Häufigkeit von Oralsex, wie auch mit der Anzahl der Zungenkuss-Partner oder der Häufigkeit von Zungenküssen findet, trifft dies immer noch keine zuverlässige Aussage, ob Oralsex allein, Zungenküsse allein, eine Kombination von beidem, und wenn ja, in welchem Verhältnis, für diese Assoziation verantwortlich sind. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass in den meisten Studien die Gesamtbelastung mit oropharyngealem HPV und nicht konkret von HPV-16 mit Verhaltensweisen korreliert wurde; letzteres scheitert oft an der niedrigen Fallzahl HPV-16-Infizierter und den damit verbundenen breiten Konfidenzintervallen. Verschiedene HPV-Typen zeigen aber unterschiedliches Verhalten, was Transmission, Tropismus, Infektionsrisiko und Persistenz/Clearance-Rate betrifft.

Der einzige Weg, das Problem der Rolle der Zungenküsse bei oralen HPV-Infektionen zu lösen, dürften Studien an Jugendlichen sein, da Zungenküsse (und vielfach auch vaginaler Geschlechtsverkehr) manchmal dem Einstieg in den Oralsex vorausgehen. Wenn bei oralsex-naiven Personen die Anzahl der Zungenkusspartner und/oder die Häufigkeit der Zungenküsse mit der oropharyngealen HPV-(16-)Prävalenz korreliert, wäre dies ein starkes Indiz für eine Beteiligung von Zungenküssen an der oropharyngealen HPV-Epidemiologie. Solche Daten liegen zwar schon vor [34], aber bei viel zu kleinen Fallzahlen und damit eher von anekdotischem Charakter [35].

Allerdings ließen sich auch solche Ergebnisse nur bedingt auf Erwachsene übertragen, weil nicht auszuschließen ist, dass – analog dem weiblichen Genitaltrakt – der Oropharynx von Jugendlichen für HPV empfänglicher sein könnte als im Erwachsenenalter. Dies könnte vor allem Frauen betreffen, deren orales HPV-Risiko durch die sich entwickelnde Immunkompetenz infolge vaginaler Sexkontakte im Laufe der Zeit – vor allem mit der Anzahl vaginaler Sexpartner – abnimmt [598].

Auf diese Möglichkeit einer (im Vergleich zu Erwachsenen) *erhöhten* oropharyngealen Empfänglichkeit bei Jugendlichen deuten jedenfalls Daten aus Schweden mit einer unerwartet hohen HPV-16-Prävalenz (2,5 %) bei 17 bis 21 Jahre alten Highschool-Schülerinnen, die mit Oralsex im Alter von 14 bis 16 Jahren, jeweils vor der ersten Impfdosis Gardasil, begonnen hatten [407].

## **Rolle antiseptischer Mundwässer**

In der bereits erwähnten Baltimore-Studie zur oralen HPV-Prävalenz bei ungeimpften jungen Männern und Frauen [143] zeigte die tägliche Nutzung von Mundspüllösungen einen guten protektiven Effekt, der allerdings knapp Signifikanz verfehlte (oraler HPV-Nachweis: niemals Spülung vs. tägliche Spülung: OR = 4,1; KI: 0,95 – 18) [143].

Inzwischen liegen Daten von 453 ungeimpften jungen Männern und Frauen (18 – 25 Jahre) aus Baltimore vor [271]. Der Einfluss von Mundspüllösungen auf die oropharyngeale HPV-Prävalenz zeigte sich jetzt als signifikant. Teilnehmer, die niemals antiseptische Mundwässer nutzten, hatten eine Odds Ratio von 3,0 (KI: 1,2 – 8,3) für eine orale HPV-Infektion.

Der präventive Nutzen von Mundspüllösungen ist insofern bemerkenswert, da von gängigen Mundspüllösungen wie z.B. Listerine Antiseptic [177] und sogar von Chlorhexidin keine direkte Wirkung gegen HPV erwartet werden kann. Unbehüllte Viren werden sogar von begrenzt viruziden Desinfektionsmitteln nicht bzw. nur in eingeschränktem Umfang erfasst. HPV ist besonders desinfektionsmittel-resistent. Selbst höchstprozentige Alkohol- oder Aldehydlösungen, von denen man bisher aufgrund von Versuchen mit Surrogatviren angenommen hatte, dass sie gegen HPV wirksam sein müssten, erwiesen sich in Versuchen mit „echten“ HPV-Viren, die in dreidimensionalen Epithelkulturen gezüchtet wurden und einen natürlichen Reifungsprozess durchlaufen waren, als unwirksam [604, 606]. Nur starke Oxidationsmittel kommen zur chemischen Inaktivierung von HIV infrage; diese eignen sich aber nicht als Mundspüllösung zur regelmäßigen Anwendung.

Carrageen-haltige Spüllösungen, die unter bestimmten Voraussetzungen (ausreichender Carrageen-Gehalt, richtiger Carrageen-Typ, keine Begleitstoffe, die die Anti-HPV-Wirkung von Carrageen hemmen) gute Chancen der oropharyngealen peri- oder postexpositionellen HPV-Prävention bieten würden [145], sind nicht kommerziell verfügbar (mit Ausnahme carrageen-haltiger Nasensprays). Es muss daher angenommen werden, dass antiseptische Mundspülungen nur einen indirekten Schutz vor HPV bieten, indem sie die orale Mikroflora und damit auch den Entzündungsgrad der Mundschleimhaut (z.B. des Zahnfleisches), aber auch der lymphatischen Gewebe im Rachenraum verringern und dadurch die Eintrittspforten für Viren wie HPV reduzieren, also u.a. die Barrierefunktion der Schleimhaut stärken.

Für Genitalschleimhäute ist bereits gut etabliert, dass begleitende Infektionen unterschiedlichster Art sowie die Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms einen erheblichen Einfluss auf das genitale HPV-Risiko haben [191, 221-223, 243]. Auch die mit der Heilung von (Mikro-)Wunden verbundenen Prozesse erhöhen die Empfänglichkeit für HPV [220]. Es ist daher naheliegend, dass ein gesundes, entzündungsarmes oropharyngeales Milieu das Risiko für eine inzidente HPV-Infektion nach Virusexposition verringert.

HPV benötigt mechanische Eintrittspforten, um die basale Zellschicht des Epithels zu erreichen und diese infizieren zu können. Völlig intakte Schleimhaut oder Haut kann HPV nicht bis zur Basalzellschicht penetrieren. Entzündungen schaffen solche Mikroläsionen als Eintrittspforten. Es ist daher zu vermuten, dass tägliche antiseptische Mundspülungen das HPV-Risiko senken, indem sie die Entzündlichkeit und damit die Verfügbarkeit von Eintrittspforten herabsetzen.

Mit diesem „Eintrittspforten-Modell“ steht auch im Einklang, dass die tägliche Anwendung von Mundspüllösungen offenbar keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer oropharyngealen Gonorrhoe bei risikoexponierten Personen hat. So zeigte eine Fall-Kontroll-Studie mit MSM aus Melbourne (177 MSM mit Rachengonorrhoe; 354 streng altersgematchte MSM ohne Rachengonorrhoe als Kontrollen) [654], dass „tägliche Mundspülung“ vs. „seltener als tägliche Spülung/keine Spülung“ keinen Einfluss auf das Risiko einer Rachengonorrhoe hat (univariat: OR 0,92; KI: 0,61 – 1,38 für tägliches Spülen versus selteneres Spülen/kein Spülen; adjustierte OR: 0,96; KI: 0,63 – 1,47). Eine Infektion mit Gonokokken ist – anders als HPV – nicht an mechanische Eintrittspforten und Mikroläsionen der Schleimhaut gebunden. Das Absenken entzündungsbedingter mechanischer Eintrittspforten durch tägliches Spülen kann daher (erwartungsgemäß) nicht das Risiko für Gonokokkeninfektionen senken. Auch eine therapeutische Wirkung auf prävalente Gonokokkeninfektionen ist bei der Verwendung beliebiger Mundspülungen nicht zu erwarten, zumal selbst die Einnahme von Antibiotika (aus welchem Grund auch immer) innerhalb des Monats vor der Gonorrhoe-Diagnose durch Rachenabstrich keinerlei Einfluss auf die Gonokokkenprävalenz im Rachen hatte. Wenn nicht einmal Antibiotika das Risiko für eine prävalente Rachengonorrhoe absenken, kann dies von antiseptischen Mundspüllösungen erst recht nicht erwartet werden (was nicht ausschließt, dass eine antiseptische Mundspüllösung direkt nach einem Risikokontakt risikoreduzierend wirkt, indem sie im Sinne einer lokalen Postexpositionsprophylaxe frisch aufgenommene Gonokokken abtötet und durch Spülen und Gurgeln auch mechanisch aus dem Mund beseitigt, so dass es erst gar nicht zu einer Infektion kommt). Einschränkend ist zu der Melbournier MSM-Studie anzumerken, dass die seltenere Anwendung von Mundspülungen (< 1/Tag) nicht weiter graduiert ausgewertet wurden (z.B. im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung), obwohl die Spülfrequenz weitaus differenzierter

erhoben worden war. Nichtsdestotrotz ist die Wirkungslosigkeit einer vorausgegangenen Antibiotikatherapie im letzten Monat vor der Diagnose der Rachengonorrhoe in gutem Einklang mit dem Ergebnis, dass antiseptische Mund- und/oder Rachenspülungen das Risiko eines oropharyngealen Gonokokkennachweises nicht senken, wobei die Wirkungslosigkeit von Antibiotika allerdings auch mit der Resistenzlage zusammenhängen kann [654]; bei den meisten in Australien verordneten Antibiotika ist eine Wirksamkeit gegen Gonokokken nicht zu erwarten.

Um die gewünschte Absenkung der Entzündlichkeit im Mund-Rachen-Raum zu erreichen, was offenbar gegenüber HPV, nicht aber gegenüber Gonokokken schützt, müssen die Mundspüllösungen nicht unbedingt Alkohol enthalten; inzwischen gibt es auch zahlreiche alkoholfreie Produkte auf dem Markt. Häufiges Mundspülen/Gurgeln mit alkoholhaltigen Spüllösungen erhöht nämlich das Risiko von Mund-Rachen-Krebs, wobei dieser schädliche Effekt aber auf Raucher begrenzt sein könnte und nach derzeitigem Kenntnisstand bei durchschnittlich mehr als 2 solcher Mundspülungen pro Tag eintritt [396], bei Rauchern sogar schon bei mehr als einer alkoholhaltigen Spülung pro Tag [532]. Allerdings besteht in dieser Frage erheblicher weiterer Forschungsbedarf [396].

Bemerkenswerterweise erhöhte sogar ein hoher Konsum von Obst, besonders Zitrusfrüchten, das Karzinomrisiko in einer Studie mit HPV-16-seropositiven Personen (oberste Tertile vs. unterste Tertile) um etwa das 2- bis 3-Fache (OR für Obst allgemein: 2,27; Zitrusfrüchte: 3,35), während bei HPV-16-seronegativen Personen (mit den typischen Risikofaktoren Alkohol und/oder Rauchen) der Obstkonsum das Karzinomrisiko senkte [39]. Auch eine große Studie mit über 1900 Krebspatienten (Mund, Rachen, Hypopharynx, Kehlkopf, Speiseröhre) und ebenso viel Kontrollen bestätigte den protektiven Effekt eines hohen Konsums von Obst und Gemüse mit einer unadjustierten OR von 0,34 (KI: 0,29 – 0,41) und einer adjustierten OR von 0,53 (KI: 0,43 – 0,64) für eine diesbezügliche Krebserkrankung in der obersten Tertile (im Vergleich zur untersten Tertile) des Obstkonsums sowie einer uOR von 0,49 (KI: 0,39 – 0,62) und aOR von 0,60 (KI: 0,47 – 0,78) in der obersten Tertile des Gemüsekonsums [396]. In einer polnischen Studie senkten vor allem Zitrusfrüchte das Risiko für Krebs der Mundschleimhaut [566].

Die Gründe, weshalb eine „gesunde“, allgemein als krebspräventiv eingestufte Ernährungsweise, die in Fall-Kontroll-Studien auch gerade im Mund-Rachen-Raum „eigentlich“ protektiv gegenüber Krebs wirkt, bei HPV-16-Seropositiven das Risiko oropharyngealer Karzinome erhöht, sind unbekannt. Als eine Möglichkeit wird spekuliert, dass das Eindringen von Viren ins Gewebe durch die gewebeauflockernde Wirkung der Obstsäuren (z.B. beim Konsum von Zitrusfrüchten) gefördert wird, ein hoher Obstkonsum im zeitlichen Zusammenhang mit einer Exposition



gegenüber HPV-16-Viren somit eine Infektion erleichtern könnte. Allerdings lassen sich auch Einflüsse von hohem Obstkonsum im Rahmen der molekularen Pathways, die schließlich zur Tumorentstehung führen, nicht ausschließen [39]. Immerhin ist inzwischen gezeigt, dass Mikrowunden und die darauf folgende Reaktion des Körpers die Empfänglichkeit für HPV erhöhen [220], so dass die Obstsäuren durchaus das gesteigerte HPV-Risiko bei hohem Obstkonsum (Zitrusfrüchte) rein mechanisch erklären könnten, ohne dass komplexe Einflüsse von bioaktiven Substanzen im Obst erwogen werden müssten. So konnte im Kontext der Genitalschleimhäute gezeigt werden, dass Sexarbeiterinnen aus Nigeria, die Vaginalspülungen mit Zitronen- oder Limonensaft vornehmen, nach Kontrolle des HIV-Status ein um 80 % erhöhtes Risiko für cervikale Dysplasien haben (adjustierte OR: 1,8; KI: 1,0 – 3,0). Auch hinsichtlich der Häufigkeit von Genitalwarzen bestanden Unterschiede (6,2 % bei Spülern versus 4,1 % bei Nicht-Spülern) [470].

Dabei wirken starke Säuren wie Zitronensäure grundsätzlich viruzid gegenüber unbehüllten Viren [533], verstärkt in Kombination mit Alkohol. Wie aber bereits erwähnt, ist HPV sehr desinfektionsmittel-resistent und kann auf chemischem Wege nur durch starke Oxidationsmittel zerstört werden [604, 606]. Die Frage der Eintrittspforten dürfte also beim Infektionsrisiko nach HPV-Exposition eine zentrale Rolle spielen, was dann auch erklären könnte, weshalb antiseptische Mundspülungen das HPV-Infektionsrisiko senken, obwohl diese Mundwässer selbst gar nicht in der Lage sind, HPV effektiv zu inaktivieren.

Im Rahmen der NHANES-Studie (2009-2010) in den USA wurde auch der Einfluss der Mundgesundheit auf die oropharyngeale HPV-Prävalenz untersucht; hierfür standen 3439 Teilnehmer der Altersgruppe 30 bis 69 Jahre zur Verfügung [408] (auf die Zusammenhänge der oropharyngealen HPV-Prävalenz mit Verhaltensweisen wie Rauchen und (Oral-)Sex in der NHANES-Studie wird an anderer Stelle auf breiterer Datenbasis eingegangen). Die oropharyngeale HPV-Prävalenz (alle Typen) korrelierte dabei mit einer Selbsteinschätzung der Mundgesundheit als „mäßig bis schlecht“ (27,8 % der Teilnehmer; HPV-Prävalenz-Ratio 1,56; KI: 1,25 – 1,95, verglichen mit der Einschätzung als „gut bis exzellent“), vermeintlicher Zahnfleischerkrankung (17,5 % der Teilnehmer; Selbsteinschätzung; Prävalenz-Ratio: 1,51; KI: 1,13 – 2,01), der Nutzung von Mundspülungen – mindestens einmal – in der letzten Woche in der Absicht, damit dentale Probleme zu behandeln (53,9 % der Teilnehmer; Prävalenz-Ratio: 1,29; KI: 1,07 – 1,52) sowie einer höheren Anzahl verlorener Zähne (p für den Trend: 0,035). Im multivariaten Modell erwiesen sich immer noch die Anzahl der Oralsexpartner, Rauchen und ungünstige Selbsteinschätzung der Mundgesundheit als signifikante, unabhängige Risikofaktoren mit der oropharyngealen HPV-Prävalenz assoziiert.

In einer Verlaufsstudie zu inzidenten oropharyngealen HPV-Infektionen (Spül-Gurgel-Probe zzgl. 2 selbst entnommene Rachenabstriche; Dauer der Studie: 1,5 Jahre; Beprobung alle 4 Monate) an 212 männlichen Studenten der Washington University (Alter: 18 bis 25 Jahre, Median 20 Jahre; hetero- oder bisexuell, nicht homosexuell; HPV-Prävalenz: 7,5 %; kumulierte 1-Jahres-Inzidenz: 12,2 % für HPV gesamt; HPV-16-Prävalenz: 2,8 %; kumulierte 1-Jahres-Inzidenz für HPV-16: 0,8 %) fand sich ein nicht-signifikanter Zusammenhang zwischen der HPV-Inzidenz und der Häufigkeit des Zähneputzens. Wenn mehr als 1 x pro Tag die Zähne geputzt wurden, verringerte sich die HPV-Inzidenz [405]:

Maximal 7 x Zähneputzen/Woche:	Referenz = 1,0
7 – 13 x Zähneputzen/Woche	unadjustierte Hazard Ratio 0,50 (0,13 – 1,94)
mehr als 13 x Zähneputzen/Woche	unadjustierte Hazard Ratio 0,68 (0,23 – 2,01)

Die Assoziation der HPV-Prävalenz mit der Mundgesundheit wird damit erklärt, dass schlechte Mundgesundheit mit Rissen in der Schleimhaut, chronischen Entzündungen oder gar Geschwüren verbunden ist, die es infektiösen HPV-Partikeln ermöglichen, durch epitheliale Wunden die basalen Zellschichten des Epithels zu erreichen [408]. Die Arbeitsgruppe der Finish Family Study vermutet sogar Zahnfleischtaschen als HPV-Reservoir [445], allerdings ohne dies in dieser Publikation näher zu belegen.

Diese Annahme steht damit in Einklang mit einem protektiven Effekt regelmäßiger präventiver antiseptischer Mundspülungen und einem risikoerhöhenden Effekt aller Einwirkungen, die die Barrierefunktion der Schleimhaut schwächen, wie schlechte Mundgesundheit, saure Zitrusfrüchte und auch das Rauchen selbst.

BOFFETTA et al. [532] zeigten in der mit Abstand größten Studie, die jemals zur Frage der Modulation des Krebsrisikos durch Mundspülungen durchgeführt wurde (Fall-Kontroll-Studie mit 8981 Fällen von Krebs in Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf und 10.090 Kontrollprobanden), dass regelmäßige Mundspülungen bei Nichttrinkern sowie bei Nichttrinkern/Nichtrauchern das Krebsrisiko in der genannten Körperregion senken.

Adjustierte Odds Ratio bei	Mundspülung „jemals“ versus „nie“	Mundspülung „> 1x / Tag“
Nichtraucher	0,95 (0,81 – 1,10)	0,86 (0,60 – 1,22)
Nichttrinker (Abstinenzler)	<b>0,81 (0,68 – 0,97)</b>	<b>0,57 (0,39 – 0,83)</b>
Nichttrinker/Nichtraucher	0,83 (0,66 – 1,06)	<b>0,48 (0,28 – 0,82)</b>

Leider gibt die Arbeit von BOFFETTA et al. keine Auskunft darüber, an welchen konkreten Lokalisationen (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx) das Krebsrisiko bei Nichttrinkern bzw. Nichttrinkern/Nichtrauchern durch Mundspülungen in welchem Umfang gemindert wurde. Wäre der Schutzeffekt über HPV vermittelt (verringertes Risiko von HPV-Infektionen und dadurch ausgelösten Krebsen), müsste er sich vor allem im Oropharynx auswirken. Aber auch ohne diese wichtige Zusatzinformation sprechen die Daten dafür, dass regelmäßige Mundspülungen das Risiko HPV-vermittelter Krebse mindern. Da Nichttrinker/Nichtraucher keine klassischen Risikofaktoren (Rauchen, Alkoholkonsum sowie Synergismus zwischen beiden Einzelfaktoren) für Krebs zwischen Mundhöhle und Kehlkopf aufweisen, und dementsprechend ohnehin ein niedriges Krebsrisiko in dieser Region haben, spielt HPV bei den relativ wenigen Krebsfällen in dieser Personengruppe prozentual eine viel wichtigere Rolle als in Kollektiven, die auch Personen mit klassischen Risikofaktoren umfassen. Wenn also Nichttrinker/Nichtraucher, in völliger Abwesenheit klassischer Risikofaktoren, von regelmäßigen Mundspülungen profitieren, kann dies plausiblerweise eigentlich nur – jedenfalls zu einem größeren Teil – über verminderte HPV-Risiken erklärt werden.

BOFFETTA et al. gehen davon aus, dass überwiegend alkoholhaltige Mundspülungen Verwendung fanden [532]. Die dort enthaltenen Alkoholkonzentrationen bis knapp an 30 % reichen aber nicht, um unbehüllte Viren zu inaktivieren [533], und wären gegenüber HPV auf jeden Fall völlig unwirksam [604, 606]. Damit bleibt nur das „Eintrittsporten-Modell“ (für HPV) als Erklärung für den protektiven Effekt von Mundspüllösungen übrig. Dies ist nicht ungewöhnlich für HPV. Wenn in der Laienpresse immer wieder auf den Zusammenhang zwischen Intimirasur (Mikroverletzungen) und Genitalwarzen hingewiesen wird, ist dies lediglich eine andere Variante des Eintrittsporten-Modells: in einer anderen Körperregion, mit anderen HPV-Typen (vgl. dazu auch Ref. 639).

In der NHANES-Studie fand sich in Einklang mit diesen Ergebnissen eine inverse, dosisabhängige Relation zwischen oralem HPV-16/18-Nachweis und der Anzahl der pro Tag konsumierten alkoholischen Getränke mit einer Risikominderung um etwa 64 % bei 1 bis 7 und 80 % bei mehr als 7 alkoholischen Getränken pro Tag, im Vergleich zu keinem Alkoholkonsum (adjustierte Risk Ratio Punktschätzer; Konfidenzintervalle zwar breit, aber signifikant; 18 bis 59 Jahre; 1864 Männer und 2493 Frauen) [713].

## **Oropharyngeale HPV-Epidemie als mittelbare Folge von „Safer Sex“ und HIV-Prävention?**

Der HPV-Nachweis in oropharyngealen Karzinomen gelang bereits in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts; dennoch gelangte dieses Thema erst in jüngerer Zeit in den Fokus der Forschung und Öffentlichkeit. Retrospektive Untersuchungen, die z.B. mittels PCR-Techniken an archivierten histologischen Präparaten erfolgten, zeigten dabei einen erheblichen Anstieg des HR-HPV-Anteils in oropharyngealen Karzinomen, besonders aus dem Rachen-/Tonsillen- sowie Zungengrundbereich, seit den 70er Jahren (z.B. [21, 55, 56, 320]). Man kann darüber spekulieren, ob verändertes Sexualverhalten z.B. im Zusammenhang mit Oralverkehr im Kontext der sexuellen Aufklärung / Befreiung / Veränderung sexueller Standards unter dem Einfluss der jetzt leichter zugänglichen Pornographie usw. hierbei eine Rolle gespielt haben, wobei seit Mitte der 80er Jahre auch die Safer-Sex-Strategien aufgrund von HIV diese Entwicklung beeinflusst haben könnten. Oralverkehr – ohne Ejakulation – gilt unter HIV-Aspekten als „safer sex“ ebenso wie – mit kleinen Einschränkungen – Cunnilingus. Für MSM ist eine Tendenz von Analverkehr hin zu Oralverkehr im ersten Jahrzehnt nach dem Bekanntwerden von HIV/AIDS zweifelsfrei dokumentiert [467].

Parallel dazu hat auch die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie – eine Vorstufe des Vulvakarzinoms – in den letzten Jahrzehnten um das Vierfache zugenommen, der manifesten invasiven Vulva-Karzinome um den Faktor 1,5, wobei vor allem junge Frauen zwischen 20 und 35 Jahren von der Zunahme HR-HPV-bedingter Karzinome betroffen sind [31].

Eine Studie verglich die Entwicklung der Inzidenz von Tonsillen- und anderen Oropharynx-Karzinomen auf der Basis von Krebsregisterdaten aus verschiedenen Kontinenten. Die Daten beziehen sich auf alle Karzinome dieser Lokalisation, unabhängig vom HPV-Status, da dieser in der Regel damals nicht erhoben und in den Registerdaten ohnehin nicht erfasst wurde. Die Studie berücksichtigt nur den Zeitraum bis 1997, erfasst also nicht die Entwicklung der Inzidenz in den letzten Jahren, und angesichts der Latenzzeiten bis zur Entstehung inzidenter Karzinome dürfte ggf. infolge von HIV verändertes Sexualverhalten nur einen sehr beschränkten Einfluss auf diese recht alten Daten haben. In den USA stieg die Inzidenz schon vor 1997 an, in Asien ergab sich zwischen 1983 und 1997 eine Stagnation der Inzidenz bei den Männern, eine Abnahme bei den Frauen, in Australien (1978-1997) stagnierte die Inzidenz bei den Frauen, während sie bei den

Männern absank. In Europa erfolgte zwischen 1958 und 1997 bei beiden Geschlechtern ein sehr starker Anstieg, in Mittel- und Südamerika blieben die Inzidenzen stabil. Die Autoren führen diese unterschiedlichen Entwicklungen auf regionale Unterschiede im oralen Sexverhalten zurück [57]. Allerdings können sich auch Veränderungen im Rauchverhalten hiermit überlagern oder interferieren.

Auch in England wurde ein starker Anstieg von Zungen-, Tonsillen- und Oropharynx-Karzinomen für Geburtskohorten ab 1940 (Tonsillenkrebs: ab 1950) gefunden, der im Wesentlichen auf Veränderungen im Sexualverhalten zurückgeführt wird [278]. Bei den Tonsillenkrebsen dürfte außerdem eine Rolle spielen, dass sich die Anzahl der Tonsillektomien seit den 50er Jahren bis 2009 um 75 % verringert hat, wodurch der Anteil der Personen, der dem Risiko eines Tonsillenkrebsses ausgesetzt ist, in Geburtsjahrgängen aus der 2. Hälfte des letzten Jahrhunderts zunimmt [278].

Die Verhaltensänderungen, die zur Zunahme der HPV- bzw. HPV-16-Prävalenz bzw. -Exposition führten, scheinen dabei relativ jung zu sein, und sind möglicherweise noch am Laufen. So zeigte sich in den Niederlanden eine Zunahme der Seroprävalenz in Bezug auf HPV-16 innerhalb von 11 Jahren (zwischen 1995/96 und 2006/07), außerdem für HPV-18, -31 und -45. Der Anstieg der HPV-16-Seroprävalenz betraf dabei Frauen relativ stärker als Männer, und auch ältere Personen (über 40 Jahre). Der Anteil von Personen mit Antikörpern gegen multiple HPV-Typen nahm im Beobachtungszeitraum von 7,1 auf 10,2 % hochsignifikant zu [277].

In der NHANES-Studie (USA) beantworteten 2116 Männer und 2140 Frauen, von denen oropharyngeale Spül-Gurgel-Proben HPV-typisiert wurden, in den Jahren 2009/2010 einen Fragebogen zum Sexualverhalten [390]. Es zeigte sich, dass jüngere Generationen sowohl bei den Männern wie bei den Frauen häufiger Oralsex erfahren hatten als ältere, mehr Oralsex-Partner/innen, und einen durchschnittlich früheren Beginn der Oralsex Erfahrungen. So hatten 91,4 % der 30- bis 44-jährigen Männer, aber nur 73,9 % der 60- bis 69-jährigen Männer jemals Oralsex praktiziert; bei den Frauen waren dies 89,1 % und 71,6 %.

41,4 % der 20- bis 29-jährigen Männer (Frauen: 44,3 %) hatten schon vor Vollendung des 18. Lebensjahres Oralsex praktiziert, bei den zum Befragungszeitpunkt 45- bis 59-jährigen Männern waren dies nur 23,2 % (Frauen: 15,7 %). Innerhalb von knapp einer Generation hat sich damit der Anteil derjenigen, der schon vor dem 19. Lebensjahr Oralsex Erfahrungen sammelte, mehr als verdoppelt. Das durchschnittliche Alter für den ersten Oralsex sank bei den Männern von 20,7 auf

17,7 Jahre, bei den Frauen von 22,0 auf 17,5 Jahre (jeweils 45-bis 59-Jährige im Vergleich zu 20-bis 29-Jährige).

Zusammengefasst berichteten 89 % der Frauen und 90 % der Männer im Alter von 25 bis 44 Jahren sowie 45 % der Frauen und 48 % der Männer zwischen 15 und 19 Jahren Oralsex-Erfahrungen. Seit den 90er Jahren scheint die Häufigkeit von Oralsex bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in den USA aber nicht weiter zugenommen zu haben [465].

So gibt es Indizien, dass sich bei jungen Leuten in den USA das Oralsexverhalten neuerdings auf hohem Niveau stabilisiert [644]. In einer großen Studie aus den USA nahm der Anteil der 15- bis 24-Frauen, die jemals Oralsex „gegeben“ hatten, zwischen 2007-2010 und 2011-2015 leicht ab (von 59,6 % auf 58,6 %) (Oralsex „erhalten“: von 62,2 % auf 60,4 %), während der Anteil bei den jungen Männern zunahm (Oralsex „gegeben“: von 53,9 % auf 55,4 %; Oralsex „erhalten“: von 62,9 % auf 64,4 %).

In Frankreich nahm die Oralsexerfahrung (lebenszeitbezogen) zwischen 1970 und 2006 bei Frauen von 51 % auf 91 % und bei Männern von 55 % auf 94 % zu [448].

Die Zunahme des Oralsexverhaltens setzte aber unstrittig bereits vor dem Beginn der HIV-Pandemie in Europa und Asien ein. Eine US-amerikanische Studie verglich das Sexualverhalten 18 bis 36 Jahre alter weißer Frauen zwischen den 1940er Jahren (3952 Frauen aus der ersten Kinsey-Studie) und den frühen 80er Jahren (122 Frauen aus Los Angeles County). Neben einer durchschnittlich höheren Anzahl von Sexualpartnern und früherer Aufnahme sexueller Aktivität in der Jugend zeigte sich eine Zunahme der Cunnilingus-Erfahrung von 51 auf 87 % und der Fellatio-Erfahrung (aktiv) von 48 auf 93 % [557].

Eine weitere Studie fand eine deutliche Zunahme von Oralsex bei jungen Weißen zwischen dem Zeitraum 1928 – 1943 einerseits und 1963 – 1967 andererseits. Eine weitere Zunahme von Oralsex wurde dann in den 1970er und 1980er Jahren beobachtet, ganz besonders bei vorehelichem Sex. Immerhin spielte Fellatio für Männer aber schon 1928 – 1943 beim Kontakt mit Prostituierten und gelegentlichen Sexkontakten eine wichtige Rolle. In der Gesamttendenz zeigte sich, dass sich Oralsex im Verlauf der letzten 50 Jahre (von den späten 1980er Jahren aus rückwärts kalkuliert) zu einer weit verbreiteten Praktik bei jungen Leuten entwickelt hat [558].

Eine US-amerikanische Studie mit jungen Frauen (College, 17 bis 30 bzw. 37 Jahre mit einem Durchschnittsalter von ca. 21,5 Jahren) zeigte keine wesentlichen Veränderungen im

Oralsexverhalten zwischen 1975, 1986 und 1989. Leichte Zunahmen ergaben sich bei Fellatio (niemals praktiziert: 1975: 17,9 %; 1986: 16,8 %; 1989: 12,9 %; regelmäßig: 32,5 %, 33,5 % und 42,4 %), nicht aber bei Cunnilingus (niemals: 1975: 33,1 %; 1986: 34,8 %; 1989: 33,3 %; regelmäßig: 24,3 %, 23,6 % und 28,8 %) [559]. Da die Befragungen das „Eintreffen“ und „Bewusstwerden“ von HIV in Nordamerika zeitlich umrahmen, wird deutlich, dass die HIV-Epidemie keinen wegweisenden Einfluss auf das Oralsexverhalten junger heterosexueller Leute in Nordamerika hatte, jedenfalls nicht als entscheidender Grund für die Zunahme des Oralsexverhaltens in den letzten Jahrzehnten angesehen werden kann, weil sich dieser Anstieg ansonsten überwiegend in diesem Zeitraum (1975 – 1989) hätte abspielen müssen, was sich aber nicht bestätigte.

NGUYEN et al. [586] fanden in ihrem Review eine massive Zunahme der Oralsex Erfahrung in den USA im Laufe von jenen 20 Jahren, die sich ungefähr an den Zeitraum der zuvor vorgenannten Studie anschlossen: nach den von NGUYEN et al. gelisteten Studien stieg der Anteil von 10 – 18 % (Männer und Frauen) in 1993 auf 88 – 90 % in 2012 (16 Studien zwischen 1993 und 2012; die in der Diskussion angegebene Jahreszahl „2002“ dürfte daher ein Druckfehler sein).

Bei Londoner Frauen zeigte sich bereits im Zeitraum 1982 – 1992 (mit Zwischenerhebungen 1987 und 1989) eine Zunahme von Oralsex (Fellatio) bei gleichzeitig starker Zunahme der Kondomnutzung beim Geschlechtsverkehr (von 3,6 % auf 20,7 %) und Abnahme der Zahl der Sexpartner. Gleichzeitig nahm die Belastung mit Gonokokken, Chlamydien und Trichomonaden ab, während vaginale Candidosen, bakterielle Vaginosen und Genitalwarzen zunahmen [562]. Die Verhaltensänderungen überschneiden sich zeitlich mit dem kritischen Zeitraum des „Ankommens und Wahrnehmens“ von HIV/AIDS in Europa. Oralsex war zu jener Zeit bei kaukasischen Frauen aus London mit höherem sozialen Status positiv korreliert [563].

Aber auch nach Etablierung der HIV-Epidemie und HIV-Präventionsbotschaften nahm das Oralsexverhalten weiter zu. So verdreifachte sich die Oralsex Erfahrung von jungen Leuten (bis 25 Jahre) in Maryland binnen eines Jahrzehnts zwischen 1994 und 2004 [567]. Aus Brasilien wurde eine Zunahme von Oralsex bei Frauen über 35 Jahren zwischen 1998 und 2005 berichtet [568]. Besonders eindrücklich zeigt dies aber der Review von NGUYEN et al. [586].

Eine bevölkerungsbasierte Befragung zum Sexualverhalten in Deutschland wurde erstmals im Jahr 2017 vorgelegt [638]. Dazu wurden im Jahr 2016 insgesamt 2524 Personen (55 % Frauen) befragt. Die jüngste Altersgruppe waren die 14- bis 18-Jährigen, die älteste die 80- bis 100-Jährigen. Insgesamt hatten 56 % der Männer und 48 % der Frauen jemals passiven Oralverkehr,



51 % der Männer und 45 % der Frauen jemals aktiven Oralverkehr. Hinzu kommen jeweils 7 bis 9 % „ohne Angabe“. Nach Altersgruppen ergeben sich folgende Erfahrungsquoten („jemals“) in Prozent:

Altersgruppe	Männer		Frauen		Vaginalverkehr	
	OV aktiv	OV passiv	OV aktiv	OV passiv	Männer	Frauen
14 – 18 J.	25,5	25,9	33,3	39,2	42,1	55,7
19 – 24 J.	56,1	63,5	<b>68,9</b>	<b>73,0</b>	94,5	93,4
25 – 29 J.	<b>75,3</b>	73,6	<b>68,2</b>	<b>72,4</b>	94,4	90,1
30 – 39 J.	71,3	<b>80,8</b>	66,8	69,7	97,3	94,1
40 – 49 J.	69,8	71,1	58,9	61,8	<b>98,4</b>	<b>97,9</b>
50 – 59 J.	62,0	68,3	48,2	53,2	97,1	97,6
60 – 69 J.	42,9	51,1	35,8	38,0	96,5	95,3
70 – 79 J.	25,5	32,0	18,7	22,1	97,1	92,1
80 – 100 J.*	23,7	18,4	17,0	18,9	92,3	88,9

\* n = 44 je Geschlecht

Bei den Männern findet sich ein deutlicher Abfall der aktiven Oralsex Erfahrung vor dem Jahrgang 1966 und älter, verstärkt ab Jahrgang 1956 und älter. Die heutigen 25- bis 29-Jährigen haben dreimal häufiger aktive Oralsex Erfahrung als die Generation der 70- bis 100-Jährigen. Noch größer sind die Unterschiede bei passivem Oralsex, für den sich bereits ab dem Jahrgang 1976 ein Rückgang abzeichnet. 30- bis 39-Jährige haben viermal häufiger Erfahrung mit passivem Oralsex als die Generation der 80- bis 100-Jährigen. Bei Frauen finden sich deutliche Rückgänge der Oralsex Erfahrung ab Jahrgang 1976 rückwärts.

Beide Geschlechter zusammen betrachtet, haben nur ca. 20 % der Jahrgänge 1916 – 1936 Oralsex Erfahrung; bei den Jahrgängen 1937 – 1946 steigt der Anteil auf knapp 30 % bei den Männern, verharrt aber um 20 % bei den Frauen. Die Jahrgänge ab 1947 sind dann von einer kontinuierlichen Zunahme des Oralsexverhaltens geprägt.

Dies verdeutlicht, in Einklang mit Studien aus anderen Ländern, dass Oralsex bereits weit vor Auftreten der HIV-Pandemie zunehmend an Bedeutung gewann; HIV-Präventionsbotschaften mögen diesen ohnehin schon längst laufenden Prozess lediglich noch etwas beschleunigt haben, besonders in bestimmten Gruppen wie z.B. MSM.

## Fazit

Die Zunahme der Inzidenz und des relativen Anteils HPV-positiver Karzinome im Mund-Rachen-Raum korreliert mit Veränderungen des Sexualverhaltens in Sachen Oralsex. Oralsex wird in letzter Zeit von *mehr* Personen praktiziert, *häufiger* praktiziert, mit *mehr* Partnern, und der Einstieg in den Oralsex erfolgt binnen einer Generation um mehrere Altersjahre *früher*. Dabei gibt es deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen; Kaukasier praktizier(t)en im Durchschnitt früher und häufiger Oralsex als Schwarze und Asiaten (zur Seltenheit von Oralsex bei heterosexuellen Chinesen vgl. Ref. 453).

Die Analyse der Gründe für diese Veränderungen bleibt der Sexualforschung vorbehalten, sie dürften aber komplex und multikausal sein. Eine Beteiligung von HIV-bezogenen Präventionsbotschaften ist wahrscheinlich und wird jedenfalls im Kontext von Sexarbeit in Deutschland ganz offensichtlich, wo die Schwelle für ungeschützten Oralsex jedenfalls vor Inkrafttreten des ProstSchG auf beiden Seiten (Sexarbeiterinnen und Kunden) sehr viel niedriger lag als für ungeschützten Vaginalsex [vgl. 203], was eigentlich nur als Konsequenz der HIV-Präventionsbotschaften verstanden werden kann. Auch bei MSM dürften HIV-Präventionsbotschaften wegweisenden Einfluss auf das Sexverhalten und eine verstärkte Tendenz hin zu (ungeschütztem) Oralsex ausgelöst haben, wie zahlreiche Studien aus den 90er und 2000er Jahren zeigten.

Die Zunahme des Oralsexverhaltens geht aber – auch in der heterosexuellen Population bzw. Allgemeinbevölkerung – eindeutig der HIV-Epidemie um Jahrzehnte voraus, und auch im Kontakt mit Prostituierten spielte Fellatio schon immer eine wichtige Rolle [vgl. 558]. Es wäre daher unzutreffend, die in den letzten Jahrzehnten zunehmende Rolle von Oralsex der HIV-Epidemie zuzuschreiben. Letztere mag allenfalls die ohnehin schon zuvor bestehende ausgeprägte Tendenz zu verstärkten Oralsexaktivitäten für bestimmte Situationen (z.B. mit Gelegenheitspartnern, neuen Partnern oder in der Sexarbeit) und vor allem für bestimmte Risikogruppen wie MSM *beschleunigt* haben, war aber auf keinen Fall ihr Auslöser. Es ist anzunehmen, dass auch ohne HIV-Epidemie das Oralsexverhalten heutzutage ähnlich aussehen

würde, womöglich mit der Ausnahme, dass es in der MSM-Szene mehr ungeschützten Analverkehr geben würde, und kompensatorisch weniger rezeptiven Oralverkehr mit Aufnahme. Inzwischen zeichnet sich bei MSM wieder eine verstärkte Rückkehr zu ungeschütztem Analverkehr ab – veranlasst durch Risikoreduktionsstrategien wie Risikosorting oder PrEP.

In der Sexarbeit ist die Rolle von Oralsex – konkret Fellatio beim Kunden – auch noch von anderen Determinanten beeinflusst, vor allem im Rahmen des sog. Oralsex-Dilemmas (vgl. Anmerkung 73 in Ref. 203). Nicht auszuschließen ist aber – in gewisser Analogie zur MSM-Szene, wenn auch auf einem wesentlich niedrigeren Level –, dass es ohne HIV in der heterosexuellen Sexarbeit (vor Einführung des Prostituiertenschutzgesetzes in Deutschland) mehr ungeschützten vaginalen Verkehr gegeben hätte, und dadurch weniger häufiger rezeptiven Oralverkehr *mit Aufnahme* ... denn „der Freier kann in einem bestimmten Zeitintervall nur einmal abspritzen“.

## Rolle des Rauchens

Wenn es zu einer oropharyngealen HPV-Infektion gekommen ist, haben Nichtraucher eine höhere Chance, die Infektion spontan zu überwinden, als Raucher. Dieser Zusammenhang ist im Kontext genitaler HPV-Infektionen, CIN 2+ und Cervixkarzinome schon lange bekannt (z.B. [109, 288]), korreliert mit der Intensität des Rauchens, der Dauer sowie der Packungsjahre sowie (negativ) mit der seit Aufgabe des Rauchens vergangenen Zeit [288] und könnte somit auch die durchschnittlich längere Persistenz von cervikalen HR-HPV-Infektionen bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung erklären (RR 1,93; KI: 1,08 – 3,46, nach [174]), wenn man davon ausgeht, dass die meisten Sexarbeiterinnen starke Raucherinnen sind.

Selbst Umweltgifte aus dem Verkehr wie Benzol (auch im Tabakrauch enthalten) erhöhen dosisabhängig das Risiko für cervikale Dysplasien – mit einer adjustierten Odds Ratio von 2,23 (KI: 1,18 – 4,19) bei den 10 % der Frauen mit der höchsten Benzol-Exposition im Vergleich zu den 25 % mit der niedrigsten Exposition [284]. Es ist daher naheliegend, dass unter anderem das Benzol im Tabakrauch auch bei der oropharyngealen Karzinogenese eine Rolle spielen könnte.

In einer finnischen Studie, in der der orale HPV-Status von Frauen über 6 Jahre hinweg beobachtet wurde (Probenahme durch Speichelprobe und Abstriche der Mundschleimhaut), erhöhte Rauchen das Risiko einer persistierenden oralen Infektion auf das 2,36-Fache (KI: 1,23 - 4,52) [276, 555]. Da der Rachenraum nicht beprobt wurde, wo HPV-16 typischerweise persistiert, kann das Risiko in dieser Studie aber unterschätzt worden sein. Auch eine prospektive Studie über 3 Jahren mit HIV-positiven und HIV-negativen Personen aus den USA bestätigte, dass Rauchen in beiden Gruppen die HPV-Clearance verringert und damit die HPV-Persistenz fördert [575].

In einer Studie aus Texas wurde beobachtet, dass das Risiko für Oropharynx-Karzinome bei HPV-16-seropositiven Personen, die rauchen und/oder größere Mengen Alkohol trinken, höher ist als bei HPV-16-positiven Nichtrauchern/Nichttrinkern [130].

Eine kleine Studie mit 34 Zungengrundkarzinomen aus den USA kam zu dem Ergebnis, dass Rauchen und/oder HPV-16-Infektion die einzigen Risikofaktoren für ein solches Karzinom darstellen. Insgesamt waren 68 % der Karzinome HPV-16-positiv. Bei Nichtrauchern waren **alle** Zungengrundkarzinome mit HPV-16 assoziiert, bei Rauchern nur 56 % ( $p = 0,024$ ) [356]. Die

Studie bestätigt damit die grundsätzliche Eigenständigkeit der beiden Risikofaktoren „HPV-16-Infektion“ und „Rauchen“. Jeder Risikofaktor kann für sich allein genommen zum Zungengrundkrebs führen, die Kombination beider Faktoren wirkt allerdings synergistisch, d.h. beim Zusammentreffen beider Risiken steigt das Krebsrisiko überadditiv an.

Nach einer US-amerikanischen Studie hatten Frauen, die aktuell rauchten, eine Odds Ratio von 8 (OR = 8; KI: 1,3 – 53) für eine mehr als 6 Monate persistierende orale/oropharyngeale HPV-Infektion [122].

Bei 16- bis 20-jährigen jungen Erwachsenen in Iowa erhöhte Rauchen das Risiko für eine HPV-Infektion (alle Typen) in Mundschleimhautzellen mit einer Odds Ratio von 6,5 [300].

Eine Literaturstudie aus Kanada, die bis zum Juli 2012 indexierte Arbeiten einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass alle 10 Studien, die sich bisher mit dem Zusammenhang von oraler HPV-Prävalenz und Rauchen beschäftigt hatten, ein höheres HPV-Risiko für Raucher bestätigten, das in 4 der 10 Studien statistische Signifikanz erreichte [279]. Die HPV-Prävalenz war für Raucher um den Faktor 1,1 bis 5,0 erhöht, wobei der Risikoanstieg bei Frauen höher ausfiel als bei Männern (adjustierte OR bis 7). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Auswirkung des Rauchens ist kompatibel mit dem Konzept, dass erworbene Immunkompetenz gegenüber HPV bei Frauen eine viel größere Rolle spielt als bei Männern – und eben diese Immunkompetenz wird durch Rauchen geschwächt und geschädigt.

Eine andere Studie untersuchte die Inzidenz und Clearance oraler HPV-Infektionen bei HIV-negativen Männern (18 – 73 Jahre) in den USA, Mexiko und Brasilien [273]. Hier zeigte sich, dass die jährliche Inzidenz onkogener oropharyngealer HPV-Infektionen bei Rauchern mit 3,3 % höher ausfiel als bei Ex-Rauchern (2,8 %) und Nichtrauchern (0,8 %).

In der NHANES Studie (USA 2009/2010, N = 5501) korrelierte die oropharyngeale HPV-Prävalenz (alle untersuchten Typen) mit der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten. Gegenüber Nicht- und Ex-Rauchern (Referenz: 1,00) lag das relative Risiko für einen HPV-Nachweis bei schwachen Rauchern (bis zu 10 Zigaretten am Tag) bei 1,33 (KI: 0,95 – 1,87), bei mittleren Rauchern (10 bis 20 Zigaretten am Tag) bei 1,79 (KI: 1,14 – 2,81) und bei starken Rauchern (über 20 Zigaretten am Tag) bei 2,09 (KI: 1,23 – 3,57) [394].

Allerdings erhöhte Rauchen das Risiko für eine oropharyngeale HPV-Infektion bei Frauen viel stärker als bei Männern:

Relatives Risiko (adjustierte Prävalenz-Ratio) für HPV-Nachweis im Vergleich zu Nicht-/Ex-Rauchern (**Tabelle 11a**; nach [394]):

Zigarettenkonsum	Männer	Frauen
Nie-/Ex-Raucher (Referenz)	1,0	1,0
< 10 Zigaretten/Tag	1,45 (1,00 – 2,09)	1,14 (0,54 – 2,42)
10 – 20 Zigaretten/Tag	1,29 (0,75 – 2,22)	4,23 (2,27 – 7,88)
21 und mehr Zigaretten/Tag	1,58 (0,93 – 2,66)	5,92 (1,56 – 22,47)

Die Beziehung zwischen oropharyngealer HPV-Prävalenz und Zigarettenkonsum war daher nur für Frauen signifikant ( $p = 0.002$ ), für Männer nur ein Trend ( $P = 0.12$ ).

Eine Auswertung der NHANES-Kohorte aus den Jahren 2011 – 2014 bestätigte diese Ergebnisse (**Tabelle 11b**; nach [636]):

Zigarettenkonsum	Männer	Frauen
<b>HR-HPV, Prävalenz in % (KI)</b>		
Nie-/Ex-Raucher	5,4 (4,2 – 6,5)	0,7 (0,4 – 1,0)
< 11 Zigaretten/Tag	9,2 (5,5 – 12,9)	2,4 (0,6 – 4,1)
11 – 20 Zigaretten/Tag	10,2 (5,1 – 15,4)	1,9 (0,3 – 3,6)
21 und mehr Zigaretten/Tag	15,0 (3,8 – 26,2)	7,0 (0 – 17,9)
	$p$ (Trend) = 0,011	$p = 0,101$

Rauchen ging bei Männern mit einer ungefähr doppelten, bei Frauen aber mit einer etwa dreifachen HR-HPV-Prävalenz einher, extremes Rauchen (ab 21 Zigaretten) mit einer dreifachen Prävalenz bei Männern, aber zehnfachen Prävalenz bei Frauen (auf Basis der Punktschätzer).

PICKARD et al. [406] fanden in ihrer Studie mit 1000 Studenten beiderlei Geschlechts der Ohio State University keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und oraler HPV-Prävalenz; allerdings wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung erfasst, sondern nur nach Rauchen „ja“/„nein“ (lebenslang bezogen) gefragt. Unter den Probanden, die aktuell Raucher waren, lag die mediane Anzahl der pro Woche gerauchten Zigaretten bei einer einzigen (!). Die Kohorte war damit gar nicht geeignet, den Effekt von Rauchen auf die orale HPV-Prävalenz zu untersuchen. Immerhin zeigte sich bei den 188 (von 1000) Personen, die angaben, in den letzten 3 Monaten überhaupt (d.h. mindestens 1 Zigarette) geraucht zu haben, ein insignifikanter Trend für eine erhöhte HPV-Inzidenz (OR 1,5; KI: 0,5 – 4,3) in der univariaten Analyse.

Auch eine Studie mit HIV-negativen Risikopersonen für HIV (Männer: MSM; Frauen: i.v.-Drogennutzerinnen, Drogendealerinnen, Frauen mit vielen Sexpartnern) bestätigte, dass Rauchen das HPV-Risiko (alle Typen) bei Frauen viel stärker erhöht als bei Männern (aOR für Frauen: 14; KI: 3,2 – 64; Männer: aOR 1,7; KI: 0,84 – 3,5) [398]. BEACHLER et al. weisen aber darauf hin, dass der Effekt des Rauchens bei den MSM ihrer Studie sich deshalb schwächer durchgeprägt haben könnte, weil die Männer in ihrer Studie eine höhere durchschnittliche Anzahl von Sexpartnern hatten als die Frauen. Je geringer der Einfluss der Anzahl der (Oral-)Sexpartner, umso stärker könne sich der Effekt des Rauchens auf die HPV-Prävalenz durchprägen.

In einer Studie mit jungen Vätern aus Finnland (Finnish Family HPV Study) verdoppelte Rauchen das Risiko, dass prävalente HPV-Infektionen persistierend wurden (OR 1,92; KI: 1,05 – 3,5). Die meisten persistierenden Infektionen wurden dabei durch HPV-16 verursacht [415].

Rauchen verschlechtert auch die Prognose (Überleben) bei Behandlung HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome [448].

Grundsätzlich werden drei Wege zum Oropharynx-Karzinom beschrieben [448]:

- (a) Der direkte Weg durch onkogene HPV-Infektion ohne Beteiligung des Rauchens (genetische Marker: HPV-16-Nachweis, p16 nicht inaktiviert, p53 Wildtyp) (der natürlich auch bei Rauchern entstehen kann, Rauchen ist aber dann nicht kausal)
- (b) tabak- und/oder alkoholinduzierte Tumore (p16 inaktiviert, p53 mutiert, kein HPV-Nachweis)
- (c) HPV-Superinfektion eines tabak- und/oder alkoholinduzierten Tumors (p16 inaktiviert, p53 mutiert; HPV-Nachweis)

Da die günstige Prognose (durch gutes Therapieansprechen) von Oropharynx-Karzinomen mit HPV-Nachweis an p16-Expression gebunden ist, ist es naheliegend, dass jedenfalls bei solchen HPV-positiven Tumoren, deren HPV-Nachweis lediglich auf Superinfektion toxisch bedingter Tumore beruht, mangels p16-Expression nicht mit einer besseren Prognose zu rechnen ist, da die p16-Inaktivierung nach der HPV-Infektion bestehen bleibt.

Bei Rauchern gibt es somit zwei genetisch und prognostisch unterschiedliche Typen von HPV-positiven Oropharynx-Karzinomen, und nur die Untersuchung der genetischen Marker kann klären, welcher Typ vorliegt (der HPV-bedingte oder der superinfizierte?)

Bemerkenswert sind Erkenntnisse, dass der Einfluss des Rauchens auf die orale HPV-Prävalenz (alle Typen) bei Frauen stärker ausgeprägt zu sein scheint als bei Männern. Ein systematischer Review mit Metaanalyse aus dem Jahr 2016 auf der Basis von insgesamt 29 Studien (davon 9 Studien mit Erfassung des Rauchverhaltens) fand ein signifikant erhöhtes orales HPV-Risiko bei Raucherinnen (OR 2,19; KI: 1,26 – 3,82). Die Odds Ratio für männlicher Raucher wurde nicht dargelegt; die gewählten Formulierungen sprechen aber dafür, dass Signifikanz nur für Raucherinnen erreicht wurde. In diesem Kontext sind auch die Ergebnisse der NHANES-Studie (die in Metaanalyse Berücksichtigung fanden) bemerkenswert, in der Rauchen das Risiko für eine HPV-Infektion bei Frauen stärker erhöhte als bei Männern [279, 298, 394, 398, 636; vgl. **Tabelle 11a (oben)**].

Ausgehend von einem deutlich niedrigen Ausgangsniveau bei Nichtrauchern, erhöht Rauchen die orale HPV-Prävalenz bei Frauen also relativ stärker als bei Männern. Rauchen fördert die Persistenz von HPV-Infektionen, reduziert also deren Clearance-Rate. Orale HPV-Infektionen gehen mit erhöhten IgG- und Lysozym-Konzentrationen im Speichel einher; Rauchen schwächt die Immunantwort in der Mundhöhle aufgrund verschiedener Komponenten im Tabakrauch, unter anderem Nikotin. Dadurch steigt die Empfänglichkeit für HPV im Mund-Rachen-Raum. Außerdem führt Rauchen zu niedrigeren Antikörpertitern bei an der Cervix HPV-infizierten Frauen [585].

Die Daten der NHANES-Studie [298, 394] sowie der Metaanalyse aus dem Jahr 2016 [585] sprechen dafür, dass sich der immunschwächende Effekt des Rauchens zwar bei beiden Geschlechtern auf die orale HPV-Prävalenz auswirkt, bei Frauen aber viel stärker als bei Männern.



Dies deutet darauf, dass die orale HPV-Prävalenz bei Frauen viel stärker durch das Immunsystem beeinflusst wird als bei Männern, so dass sich Schwächungen der lokalen, zellulären und humoralen Immunabwehr z.B. durch Rauchen bei Frauen stärker bemerkbar machen als bei Männern, indem sie bei Frauen zu einer relativ größeren Erhöhung des oralen HPV-Risikos führen. Die im Vergleich zu Männern wesentlich stärker ausgeprägte Rolle erworbener Immunkompetenz bei Frauen gegenüber oralen HPV-Infektionen, einschließlich einer schnelleren Clearance oraler Infektionen bei Frauen, wurde im Rahmen einer Verlaufsstudie (Kohortenstudie) aus den USA mit jungen Leuten mit erhöhtem oralen HPV-Risiko eindrucksvoll demonstriert [598].

Wenn das Risiko einer inzidenten bzw. prävalenten HPV-Infektion bei Frauen aber einer stärkeren immunologischen Kontrolle unterliegt als bei Männern, hat dies zur Folge, dass die niedrigere orale HPV-Prävalenz bei Frauen, wie sie sich in der NHANES-Studie fand, teilweise durch eine bessere Abwehrlage der Frauen gegenüber oralen HPV-Infektionen erklärbar ist, offenbar ausgelöst durch genitale HPV-Kontakte und –Infektionen und die damit verbundenen Immunreaktionen. Allerdings ist diese erworbene Immunkompetenz sehr störanfällig; ihre Entwicklung durch Rauchen besonders stark behindert.

Dies hat dann aber Folgen für die Beurteilung von Übertragungs- und Infektionsrisiken beim Oralverkehr. Die viel höhere HPV-Prävalenz (vor allem von HPV 16) bei Männern in den USA spricht auf den ersten Blick dafür, dass Cunnilingus gefährlicher ist als rezeptive Fellatio. Offenbar kommt es aber auch darauf an, welches Geschlecht Cunnilingus oder rezeptive Fellatio betreibt. Unterschiede im Infektionsrisiko durch Cunnilingus versus rezeptive Fellatio scheinen daher nicht allein auf Unterschieden im Risiko der Keimübertragung, also der Kontamination z.B. aufgrund unterschiedlicher Infektionsdosis zu beruhen, sondern auch auf geschlechtsspezifischen Unterschieden der oralen Empfänglichkeit für HPV-Infektionen. **Genitale HPV-Kontakte (Kontaminationen) oder –Infektionen führen offenbar bei Frauen effektiver als bei Männern zu einem moderaten (zellulären und/oder humoralen) Immunschutz vor oralen HPV-Infektionen. In der Folge haben Männer ein höheres Risiko, sich beim Cunnilingus oder rezeptiver Fellatio oral mit HPV zu infizieren als (heterosexuelle) Frauen, die die gleiche Praktik betreiben.** Rezeptiver Oralsex (d.h. mit dem Mund) – und damit auch eine mögliche HPV-Kontamination im Mund – ist demnach für Frauen weniger gefährlich als für Männer. Nichtsdestotrotz stellt aber auch für Frauen der Cunnilingus ein erheblich größeres Risiko dar als Fellatio (vgl. Ref. 630; s. **Tabelle 10**).

**Fazit:**

Der hohe Anteil (starker) Raucherinnen unter Sexarbeiterinnen stellt daher – neben der Anzahl der Sexpartner insgesamt, der Anzahl der Oralsexpartner insgesamt, der Anzahl der Sexpartner bzw. Oralsexpartner in den letzten 1 bis 2 Jahren – einen eigenständigen Risikofaktor dar, der ein erhöhtes HPV- bzw. HPV-16-Risiko bei Sexarbeiterinnen erwarten lässt.

In der Cervixregion führt Rauchen zu einer erhöhten Prävalenz cervikaler Dysplasien bei HPV-infizierten Frauen, einer höheren Viruslast und einer höheren Progressionswahrscheinlichkeit der Dysplasien, was mit Immunsuppression durch Rauchen erklärt wird. So gibt es Hinweise darauf, dass Raucherinnen nach cervikaler HPV-Infektion seltener Seroantikörper entwickeln (d.h. geringere Serokonversionsraten) [394]. Ein Grund für die Immunsuppression könnte auch die Verminderung der Anzahl von Langerhans-Zellen in den Epithelien bei Rauchern sein. Daneben führt Rauchen zu lokaler Immunsuppression im Mund und erhöht die Wahrscheinlichkeit vieler verschiedener, auch HPV-unabhängiger Infektionen einschließlich Parodontitis [419].

Man geht inzwischen davon aus, dass Serokonversionen aufgrund cervikaler Infektionen das Risiko späterer oropharyngealer HPV-Infektionen mit demselben HPV-Typ reduzieren [394] (vgl. Kapitel „Rolle des Geschlechts“ sowie Ref. 598). Da Männer nach penilen Infektionen selten eine Serokonversion erfahren, sind ungeimpfte Frauen vergleichsweise besser als ungeimpfte Männer immunologisch vor oropharyngealen HPV-Infektionen geschützt. Wenn Rauchen die Serokonversionsrate nach cervikaler Infektion verringert, verkleinert sich aber bei Raucherinnen der Vorteil der Frauen gegenüber Männern, was Serokonversionsraten und damit Schutz vor oralen Infektionen betrifft. Hinzu dürften Effekte der zellulären, d.h. antikörper-unabhängigen Immunität treten, die durch Rauchen ebenfalls beeinträchtigt wird. Diese Faktoren können die oben beschriebene Beobachtung erklären, dass Rauchen das oropharyngeale HPV-Risiko vor allem bei Frauen signifikant und dosisabhängig erhöht.

Allerdings ist Rauchen keine Voraussetzung für ein HPV-assoziiertes Oropharynx-Karzinom. Auch Nie-Raucher können daran erkranken, HPV-16 ist ein eigenständiger Risikofaktor.

Rauchen erhöht lediglich über verschiedene Mechanismen das Risiko, dass aus einer oropharyngealen *Kontamination* mit HPV-16 nach vielen Jahren ein Karzinom werden kann, angefangen von der Förderung von Eintrittspforten für das Virus (z.B. weil Raucher ein stärkeres

Entzündungsniveau im Mund haben, z.B. erkennbar an häufigeren und stärker ausgeprägten Zahnfleischentzündungen/-erkrankungen), geringeren Serokonversionsraten bzw. niedrigeren Antikörpertitern bei bereits in der Vergangenheit genital infizierten Frauen (als potenzieller Schutzfaktor vor oropharyngealen Infektionen bei oraler Kontamination) und Erhöhung des Persistenz- und Progressionsrisikos einer prävalenten Infektion durch Immunsuppression. So gesehen ist HPV-16 das eigentliche (primäre) Karzinogen für die Entwicklung eines HPV-assoziierten Mund-Rachen-Krebses, und Rauchen wirkt hier „nur“ als starkes Kokarzinogen.

Raucher weisen auch höhere Viruslasten (Viruskonzentration) an von HPV-Infektionen befallenen Körperstellen auf, z.B. cervical [527] oder anal [528]. Höhere Viruslast geht aber mit einem erhöhten Progressionspotenzial der Infektion in Richtung auf Krebs einher, und ist wahrscheinlich auch mit einer erhöhten Infektiosität – also einem erhöhten Infektionsrisiko für Sexpartner – verbunden.

Bestandteile des Tabakrauches wie Benzo[a]pyrene erhöhen die Virusproduktion in HPV-infizierten Zelllinien des Gebärmutterhalses. Rauchen verstärkt die Zellreplikation in der Transformationszone des Gebärmutterhalses, und da HPV den DNA-Replikationsapparat der Zellen für seine eigene Replikation nutzt, ist es naheliegend, dass eine verstärkte Zellproliferation auch mit einer erhöhten Virusproduktion einhergeht. Außerdem schwächt Rauchen die lokale und systemische Immunabwehr und verringert über mehrere Mechanismen die Chance, dass infizierte Zellen eliminiert werden. Auch dies trägt zu einer Erhöhung der Viruslast bei [527].

Der Einfluss des **Passivrauchens** auf die oropharyngeale HPV-Prävalenz wurde bisher nicht eingehend untersucht. Auch für genitale HPV-Infektionen, CIN und Cervixkarzinome ist die Datenlage widersprüchlich (kontra: [288]); eine neue Studie zeigte jedoch für die Frauen, deren Partner in den letzten 5 Jahren rauchte, ein um 53 % erhöhtes Risiko für ein Plattenepithelkarzinom der Cervix (OR 1,53; KI: 1,06 – 2,20), während sich kein Zusammenhang mit cervicalen Adenokarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen der Vulva fand [287]. Immerhin fand sich, dass Personen, die als Kinder Passivrauch ausgesetzt waren, als Erwachsene ein höheres Risiko für Mund-Rachen-Krebs hatten, auch wenn sie selbst nicht rauchten. Die differenzierte Analyse zeigte, dass das Risiko dabei speziell für Oropharynx-Karzinome erhöht war (OR: 2,02; KI: 1,01 – 4,06; N = 52), nicht aber für Karzinomlokalisationen, die im allgemeinen als nicht/wenig HPV-assoziiert gelten (OR: 1,04; KI: 0,68 – 1,60; N = 132), so dass selbst für diesen Zusammenhang zwischen kindlichem Passivrauchen und Oropharynx-Karzinomen als

Erwachsener ein HPV-assoziiertes Pathway angenommen werden muss. Zu beachten ist allerdings die knappe Signifikanz bei 52 Fällen [432].

In einer Studie zur analen HR-HPV-Prävalenz von Frauen aus Tasmanien erwies sich in der univariaten Analyse sogar Passivrauchen in der Kindheit als signifikanter Risikofaktor [650]. Solche zeitlich versetzten Auswirkungen werden heutzutage mit epigenetischen Einflüssen (z.B. auf die Entwicklung des Immunsystems) in Verbindung gebracht.

### **Alkoholkonsum**

Im Gegensatz zum Rauchen scheint **Alkoholkonsum** kein eigenständiger Faktor für oropharyngeales HPV zu sein [531]. Zwar korreliert er mit riskanterem Sexverhalten und dadurch bedingt erhöhter oropharyngealer HPV-Prävalenz; bezieht man aber in der multivariaten Analyse der NHANES-Daten (als des zur Zeit umfangreichsten Datensatzes zur oralen HPV-Epidemiologie) das Sexverhalten als Variable mit ein, stellen weder Alkohol- noch Marihuana-Konsum eigenständige Risikofaktoren für orales HPV dar [394]. Auch eine Studie mit 735 Erwachsenen aus Puerto Rico fand keinen Zusammenhang zwischen häufigem Marihuana-Konsum und oralem HPV [656].

In einer Studie mit 1000 Studenten/Studentinnen der Ohio State University erwies sich Alkoholkonsum versus Abstinenz sogar als protektiv in der bivariaten Analyse, d.h. adjustiert auf die Anzahl der vaginalen Sexpartner (OR 0,2; KI: 0,1 – 0,8 versus 1,0 bei Abstinenzlern). Die Autoren verweisen darauf, dass in Tierversuchen hohe Konzentrationen von Alkohol das Viruskapsid denaturieren und so eine Infektion mit HPV-16 verhindern [406]. Es muss allerdings als sehr fraglich gelten, ob dieser Effekt von epidemiologischer Relevanz ist. Es bedarf schließlich sogar besonderer Desinfektionsmittel, um natürliches, in dreidimensionalen Epithelkulturen gereiftes HPV zu inaktivieren. Hochprozentiger Alkohol ist ebenso wie hochprozentige Aldehydverbindungen dazu nicht in der Lage, was zur Folge hat, dass selbst als „viruzid“ (und nicht nur „begrenzt viruzid“) klassifizierte Desinfektionsmittel HPV nichts anhaben können, es sei denn, es handelt sich um starke Oxidationsmittel [604, 606].

Der von PICKARD et al. zur Diskussion gestellte protektive Effekt von Alkoholkonsum ist daher höchst kritisch zu sehen, zumal der beobachtete Effekt auf einer sehr geringen Anzahl von Abstinenzlern (N = 71 gegenüber 929 Personen, die schon mal Alkohol getrunken hatten) beruht,

keinerlei Dosis- bzw. Häufigkeits-Wirkungs-Beziehung aus den Daten ersichtlich ist, und Alkoholkonsum während der letzten 3 Monate in der univariaten Analyse mit einem Trend zu höherer HPV-Inzidenz (unadjustierte OR: 2,5; KI: 0,3 – 19,1) einherging (bei N = 120 Abstinenzlern in den letzten 3 Monaten) [406].

Eine Studie mit 310 jungen, ungeimpften Männern und Frauen (18 – 30 Jahre) fand eine positive Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Risiko-HPV in oralen Abstrichproben ( $p = 0,02$ ) [553]. Rauchen und Oralsexverhalten stellten weitere Risikofaktoren dar.

Die große NHANES-Studie (2011-2014) aus den USA fand keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum in den letzten 12 Monaten und oraler HPV-Prävalenz bzw. oraler HR-HPV-Prävalenz [636]. Immerhin gingen 1 – 7 Getränke pro Woche mit einem Trend zu niedrigeren HPV- und HR-HPV-Prävalenzen bei Männern einher (HPV-Gesamt: 8,8 % vs. 13,3 %; HR-HPV: 4,8 statt 10,4 %), der Unterschied erreichte aber keine Signifikanz. Mit steigendem Alkoholkonsum stieg die HPV- bzw. HR-HPV-Prävalenz dann wieder fast auf das Niveau von Nichttrinkern an. Ähnliche Effekte wurden auch bei Frauen beobachtet, bei denen die Kategorie „1 – 7 Getränke/Woche“ ebenfalls mit der niedrigsten HPV- und HR-HPV.-Prävalenz einherging, aber ebenfalls Signifikanz verfehlte. Mangels Adjustierung bzw. logistischer Regression lässt sich aber Confounding nicht ausschließen. **Somit bleibt offen, ob moderater Alkoholkonsum tatsächlich einen (schwachen) Schutz vor oralem HPV darstellt. Jedenfalls scheint keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Alkoholkonsum und oralem HPV zu bestehen; die nicht-adjustierten Rohdaten sprechen für eine U-förmige Korrelation, sofern diese nicht durch Confounding bedingt ist.**

Die Befunde reichen also keinesfalls aus, einen protektiven Effekt vom Konsum alkoholhaltiger Getränke zu zeigen. Ein Schutzeffekt von (teilweise alkoholhaltigen) Mundspülungen vor Krebs in der Gesamtregion Mundhöhle/Oropharynx/Hypopharynx/Kehlkopf bei Abstinenzlern sowie Abstinenzlern/Nichtrauchern wurde allerdings im Rahmen der großen INHANCE-Studie belegt (signifikant bei mehr als 1 Mundspülung pro Tag), eine Assoziation mit HPV dabei aber nicht untersucht [532] (→ **Rolle antiseptischer Mundwässer**).

## Kontrazeptiva

Die langjährige Einnahme der Anti-Baby-Pille gilt als fördernder Faktor für HPV-assoziierte genitale Karzinome [442].

## **Natürlicher Verlauf oropharyngealer HR-HPV-Infektionen – und der Einfluss des Alters**

Über den natürlichen Verlauf einer oropharyngealen HR-HPV-Infektion ist bis heute wenig bekannt. Dies ist damit erklärbar, dass diese Frage Untersuchungen schwierig zugänglich ist. Man müsste dazu Studienteilnehmer engmaschig beproben. Das Problem besteht dann aber darin, dass keine der Nachweismethoden eine 100%-ige Sensitivität besitzt. Verschwindet der HPV-DNA-Nachweis im Verlauf, kann dies auf einer Überwindung der Infektion (Heilung), einem Übergang in die Latenz oder einem falschnegativen Befund beruhen. Falls der betreffende HPV-Typ im weiteren Verlauf dann erneut nachweisbar wird, kann es sich um eine Neuinfektion, eine Reaktivierung einer latent gewordenen Infektion oder einen richtig-positiven Nachweis nach vorübergehend falsch-negativem Nachweis handeln. Hinzu tritt die komplexe Anatomie des Oropharynx und der angrenzenden Strukturen und die Möglichkeit, dass HPV in Nischen „überlebt“ und bei den Beprobungen nicht immer entdeckt wird. Aufgrund dieser methodischen Einschränkungen sind alle Erkenntnisse aus Verlaufsbeobachtungen von vornherein unter gewissen Vorbehalten zu bewerten. Dies macht die Erforschung des natürlichen Verlaufs einer HPV-Infektion im Mund-Rachen-Raum wesentlich schwieriger und komplexer als zum Beispiel im weiblichen Genitaltrakt oder gar konkret an der Cervix uteri. .

Wie viel Prozent der prävalenten oralen/oropharyngealen Infektionen heilen spontan (und in welchen Zeiträumen?) aus? Wie viel Prozent persistieren und werden chronisch? Gibt es latente Infektionen, und unter welchen Umständen und mit welcher Wahrscheinlichkeit reaktivieren diese?

Wie viele der persistierenden Infektionen gehen in ein Karzinom über, und mit welchen Latenzzeiten? Besteht auch ein erhöhtes Karzinomrisiko, wenn die Infektion scheinbar ausgeheilt ist, also bei Spül- oder Abstrichproben keine Virus-DNA mehr nachweisbar ist (Latenz)? Besteht auch ein erhöhtes Karzinomrisiko bei HPV-16-L1- bzw. E-6-Seropositivität in Abwesenheit eines oropharyngealen HPV-16-DNA-Nachweises? Wie viele der HPV-E6-seropositiven Personen entwickeln *wann* ein Karzinom? Die 10-Jahres-Inzidenzraten für Oropharynx-Karzinome bei HPV-16-E6-seropositiven Personen ließen sich inzwischen hochrechnen [322], aber wie hoch ist die Lebenszeitprävalenz für HPV-16-E6-Seropositive, und welche Rolle spielt das Rauchen? Warum entwickeln – einer Studie zufolge – HPV-16-E6-seropositive Raucher seltener ein Karzinom als seropositive Nichtraucher [322]? Wirkt Rauchen für HPV-16-E6-Seropositive gar

risikoreduzierend – und falls ja, wie kommt dieses Paradoxon zustande? Führt jeder Fall von HPV-16-E6-Seropositivität früher oder später obligatorisch zu einem HPV-assoziierten Karzinom (oropharyngeal oder anderswo), sofern die Person nicht zuvor aus anderem Grund verstarb?

Dass HPV-16-/18 infizierte Zellen, die E6 transkribieren, für das Immunsystem kaum mehr (und im Laufe der Zeit *immer weniger*) entdeckbar und erreichbar sind (und daher auch nicht mehr angegriffen und eliminiert werden können), weil kein Interleukin-1 $\beta$  in diesen Zellen mehr gebildet wird, ist inzwischen nachgewiesen [340, 341]. Dies macht eine spontane Abheilung nach Beginn der E6-Transkription und HPV-16-E6-Serokonversion jedenfalls eher unwahrscheinlich, sofern nicht in diese Prozesse eingegriffen wird z.B. durch therapeutische Impfung gegen HPV-16-E6 und/oder Verabreichung von Proteasom-Inhibitoren.

Problematisch ist in diesem Zusammenhang – anders als im weiblichen Genitaltrakt – auch das Fehlen detektierbarer Vorläuferläsionen, die als Surrogatmarker für das Karzinomrisiko dienen könnten [31, 82-84, 324]. Daneben wird, wie bereits erwähnt, die Möglichkeit subklinischer HPV-Infektionen in der Basalschicht normaler Gewebe diskutiert, die bei Probengewinnung (zur HPV-PCR) in Form von Mund-Rachen-Spülungen oder Bürstenproben nicht entdeckt werden könnten [36].

Die **Persistenz oraler HPV-Infektionen** wurde an 1618 gesunden Männern (Alter 18 – 70 Jahre, Median: 32 Jahre) aus den USA, Mexiko und Brasilien untersucht (HIM-Studie). Probengewinnung durch Mundspülung/-gurgeln. Bei 8,8 % der Probanden war HPV nachweisbar, darunter 1,0 % onkogene Typen insgesamt, 0,4 % HPV-16 [61]. Die **12-Monats-Inzidenz** betrug 4,4 % für alle HPV-Typen, 1,7 % für alle onkogenen HPV-Typen und **0,6 % für HPV-16** [273]. Raucher und Männer ohne feste Lebenspartnerin/Ehefrau hatten ein höheres Risiko, sich zu infizieren; Alter, Land oder Sexualverhalten spielten keine wichtige Rolle [323].

Die mediane Dauer der Infektion (bis zur Clearance) betrug 6,9 Monate für alle HPV-Typen, 6,3 Monate für onkogenes HPV und 7,3 Monate für HPV-16. Bei 49 % persistierte der jeweilige HPV-Typ mindestens 6 Monate. Von denjenigen Männern, bei denen das Virus noch nach 6 Monaten nachweisbar war, persistierte es in 42,8 % der Fälle auch noch nach weiteren 6 Monaten. HPV-16-Infektionen zeigten eine größere Tendenz, mindestens 6 Monate zu persistieren, als non-onkogene Formen (75 % statt 44,4 %), die Aussagen standen aber unter dem Vorbehalt niedriger Fallzahlen (3/4 bzw. 4/9) [61]. Bei einem aktuellen Update der HIM-Studie zeigte sich, dass 8 von 18 inzidenten HPV-16-Infektionen länger als ein Jahr persistierten [323]. 50 % der inzidenten

HPV-16-Infektionen sind demnach nach 7,3 Monaten nicht mehr nachweisbar, 56 % nach 12 Monaten. Die Daten wurden dahingehend interpretiert, dass orale HPV-Infektionen durchschnittlich länger persistieren als cervikale Infektionen, die orale Clearance also offenbar schlechter funktioniert [61], jedenfalls bei Männern (vgl. Ref. 598).

In der Baltimorer Kohorte (453 ungeimpfte junge Männer und Frauen zwischen 18 und 25 Jahren) persistierten bei Studieneintritt prävalente oropharyngeale HPV-Infektionen (nach Spül-/Gurgelprobe) zu 45 % über 3 Monate und zu 36 % über 6 Monate [271]. 10 % derjenigen Teilnehmer, die bei Studieneintritt bereits oral HPV aufwiesen, hatten sich 6 Monate später mit einem weiteren (anderen) HPV-Typ infiziert. Offenbar bestanden in dieser Teilgruppe höhere Infektionsrisiken [271]. In der Baltimorer Kohorte war die HPV-Prävalenz bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen (OR = 2,0; KI: 1,1 – 3,8).

Bei HIV-infizierten Männern erwies sich ebenfalls die Clearance oraler Infektionen (alle HPV-Typen) als langsamer als für anale Infektionen (Median: 6,5 Monate statt 5,9 Monate; n.s.). Bezogen auf die im Beobachtungszeitraum entdeckten neuen Infektionen heilten im weiteren Verlauf des median 20 Monate andauerndes Zeitraumes signifikant mehr anale als orale Infektionen (oral im Vergleich zu anal: 0,61; KI: 0,42 – 0,87) wieder aus [67].

### **Einflussfaktoren auf die oropharyngeale HPV-Inzidenz – zwei Studien mit Studenten im Vergleich (USA)**

In einer Kohorte von 1000 Studenten (18 – 30 Jahre, Median 21 Jahre) beiderlei Geschlechts der Ohio State University fanden sich in Spül-Gurgel-Proben insgesamt 24 Personen mit 33 oralen typspezifischen HPV-Infektionen. Bei einer Nachuntersuchung nach durchschnittlich 3,7 Monaten waren noch 39 % (13) dieser Infektionen nachweisbar; 20 Infektionen waren nicht mehr zu finden, dafür waren aber 20 Infektionen (bei 19 Personen) hinzu gekommen. Die rohe Inzidenzrate lag bei 5,67 pro 1000 Personenmonate (KI: 3,12 – 8,16/1000). Signifikante Assoziationen fanden sich dabei mit schwarzer Rasse (OR: 4,1; KI: 1,4 – 11,9) und Zungenküssen mit einem neuen Partner in den letzten 3 Monaten (OR 2,6; KI: 1,0 - 6,4), nicht aber mit Zungenküssen als solchen (OR 1,1; KI: 0,4 – 3,5) [406].

Eine ähnliche Studie zur Inzidenz wurde in einer Kohorte von 212 Männern (18 – 25 Jahre, Median 20 Jahre) der Washingtoner Universität durchgeführt, die alle 4 Monate über bis zu 1,5



Jahre hinweg beprobt wurden [405]. Sowohl Prävalenz (alle HPV: 7,5 % versus 2,4 %; HPV-16: 2,8 % versus 0,2 %) wie auch auf ein Jahr hochgerechnete Inzidenz (12,3 % versus 5,67 % für alle HPV-Typen) wurden in der Washingtoner Studie deutlich höher angetroffen als in der Ohio-Studie. Dies ist einerseits darauf zurückführbar, dass in der Ohio-Studie ungefähr zur Hälfte auch Frauen beteiligt waren, die bekanntermaßen eine niedrigere orale HPV-Prävalenz aufweisen (in der Ohio-Studie: Männer 3,2 %, Frauen 1,7 % für HPV-gesamt; keine separaten Daten für die 2 HPV-16-Infizierten verfügbar). Aber auch für die Männer isoliert betrachtet fiel die HPV-Prävalenz in der Washingtoner Studie deutlich höher aus (7,5 % vs. 3,2 %). Der Unterschied könnte auch mit der Beprobungstechnik zusammenhängen: in der Washingtoner Studie wurden zusätzlich zur Spül-Gurgel-Probe noch zwei Abstriche der Rachenschleimhaut genommen, was die Wahrscheinlichkeit eines HPV-Nachweises um 63 % erhöhte.

Beide Studien sind vor allem auch deshalb bedingt vergleichbar, weil sie dieselbe Altersgruppe (Median 20 bzw. 21 Jahre) und Personen in ähnlichen Lebensumständen (überwiegend oder ausschließlich Studenten) beprobten. Die Ohio-Studie profitiert von der großen Fallzahl (N = 1000) und der Berücksichtigung beider Geschlechter zu etwa gleichen Teilen, die Washingtoner Studie von einer längeren Beobachtungszeit (4-monatige Beprobung in bis zu 1,5 Jahren bei median 10,7 Monaten statt median 3,7 Monaten in der Ohio-Studie) und einer höheren Sensitivität des HPV-Nachweises durch zwei zusätzliche Rachenabstriche (einer der Gründe für einen HPV-Nachweis bei 7,5 % statt 3,2 % der Männer). Der direkte Vergleich der Studien wird aber dadurch beeinträchtigt, dass die Ohio-Studie die mit inzidenten HPV-Infektionen verbundenen Risikofaktoren nicht geschlechtsspezifisch getrennt ausweist. Die kumulierte Beobachtungszeit auf Personenebene liegt in der Ohio-Studie bei 3525 Personenmonaten, in der Washingtoner Studie bei ca. 2270 Personenmonaten, wenn man die mediane Beobachtungszeit zugrunde legt (die durchschnittliche ist nicht angegeben).

Beide Studien bestätigen eine höhere orale HPV-Inzidenz bei Schwarzen (Ohio: univariate OR 4,1; KI: 1,4 – 11,9; Washington: nur als Trend; unadjustierte Hazard Ratio für Nicht-Weiße: 1,39; KI: 0,41 – 4,73). Für Rauchen fanden sich in beiden Studien keine Zusammenhänge mit der HPV-Inzidenz, was aber zumindest in der Ohio-Studie damit erklärbar ist, dass selbst Personen, die sich als Raucher bezeichneten, nur extrem selten rauchten (median 1 Zigarette im Monat). Der Umfang des Rauchens im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung (z.B. Packungsjahre) wurde in keiner Studie erhoben. Die Ohio-Studie zeigte immerhin einen Trend für erhöhte HPV-Inzidenz, wenn in den letzten drei Monaten geraucht wurde (uOR 1,5; KI: 0,5 – 4,3). Alkoholkonsum wurde nur in der Ohio-Studie erhoben und zeigte einen insignifikanten Trend, wenn Alkohol in den letzten 3 Monaten konsumiert wurde (uOR 2,5; KI: 0,3 – 19,1). Da es sich nur um eine univariate

Analyse handelt, kann ein Zusammenhang von Alkoholkonsum und riskanterem Sexualverhalten nicht ausgeschlossen werden. Für aktuelle Marihuana-Nutzung fand sich in beiden Studien ein leichter, insignifikanter Trend (uHR 1,49 bzw. uOR 1,6), wobei auch hier ein Confounding durch riskanteres Sexualverhalten denkbar ist. (Die NHANES-Studie fand signifikant erhöhte orale HPV- und HR-HPV-Prävalenzen bei Marihuana-Nutzern beider Geschlechter) [636].

### **Sexualverhalten:**

**Zungenküsse:** in der Ohio-Studie fand sich kein Zusammenhang mit Zungenküssen in den letzten 3 Monaten als solchen (ja: uOR = 1,1; KI 0,4 – 3,5; versus keine Zungenküsse OR = 1,0), aber ein schwach signifikanter Zusammenhang mit Zungenküssen mit einem neuen Partner (uOR: 2,6; KI: 1,0 – 6,4,  $p = 0,049$ ). Die Washingtoner Studie fand keinen Zusammenhang zwischen HPV-Inzidenz und der Anzahl der Frauen, mit denen die Männer der Studie in den letzten 4 Monaten Zungenküsse ausgetauscht hatten (0 Frauen: uHR = 1; 1 Frau: uHR = 1,38; 2 und mehr Frauen: uHR = 0,62; alle insignifikant). Bei der Häufigkeit von Zungenküssen fand sich ein Trend mit steigender Anzahl; Signifikanz wurde aber in keiner Kategorie erreicht (ab 31 Zungenküsse pro Monat versus 0 bis 1 pro Monat in den letzten 4 Monaten: uHR = 4,54; KI: 0,93 – 22,17). Zwischen den Kategorien „2-9/Monat“ versus „10-30/Monat“ fanden sich keine Unterschiede (uHR 1,72 bzw. uHR 1,50, n.s.). Fasste man die ersten drei Kategorien (0 bis 30/Monat) zusammen und verglich mit „ab 31/Monat“, fand sich eine signifikante uHR (3,32; KI: 1,25 – 8,87), die aber nach Adjustierung im multivariaten Modell Signifikanz verlor (aHR 1,91; KI: 0,68 – 5,38), aber als Trend Bestand hatte.

**Oralsex:** In der Ohio-Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen HPV-Inzidenz und Oralsex in den letzten 3 Monaten (uOR für Oralsex ja: 0,8; KI: 0,3 – 1,9). Niemand der 1000 Teilnehmer hatte allerdings in den letzten 3 Monaten einen neuen Oralsexpartner gewonnen, was auf relativ seltenen Oralsex und/oder stabile Partnerschaften deutet (und nicht auf Sexarbeit übertragbar ist). In der Washingtoner Männerstudie, in der es beim Oralsex nur um Cunnilingus an Frauen ging, fand sich ein insignifikanter Zusammenhang zwischen der HPV-Inzidenz und der lebenslangen Anzahl der Partnerinnen für Cunnilingus (uHR: 1,55; KI: 0,59 – 4,10). Neue Partnerinnen für Cunnilingus in den letzten 4 Monaten hatten keinen Einfluss auf die Inzidenz (uHR: 0,42; KI: 0,05 – 3,31). Bei der Häufigkeit des Cunnilingus in den letzten 4 Monaten zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang bei einer durchschnittlichen Cunnilingus-Frequenz von mindestens 1,0 x /Woche (uHR: 4,16; 1,36 – 12,72), nicht dagegen bei 1-2 x/Monat oder seltener (uHRs unter 1,0 bei breiten Konfidenzintervallen). Fasst man die

Frequenzkategorien für Cunnilingus zusammen, ergibt sich eine unadjustierte HR von 4,85 (KI: 1,7 – 13,83) und eine multivariat adjustierte HR von 3,66 (KI: 1,38 – 9,75) für „mindestens 1 x Cunnilingus pro Woche“ versus „seltener als 1 x Cunnilingus pro Woche“.

**Vaginalsex:** In der Ohio-Kohorte war die oale HPV-Inzidenz nicht mit Vaginalsex in den letzten 3 Monaten assoziiert (uOR für Vaginalsex: 1,2; KI: 0,5 – 3,0). Ein deutlicherer, aber Signifikanz verfehlender Trend lag bei *einem* neuen Vaginalsexpartner in den letzten 3 Monaten vor (uOR: 2,4; KI: 0,8 – 7,3). In der Washingtoner Männerkohorte bestand ebenfalls ein Trend mit „Vaginalsex“ versus „kein Vaginalsex“ in den letzten 4 Monaten, der möglicherweise Signifikanz erreicht hätte, wenn man beide Gruppen („1“ oder „mehr als 1 Vaginalsexpartnerin“) zusammengefasst hätte. Ein Zusammenhang mit der Anzahl der Vaginalsexpartnerinnen war nicht feststellbar, ebenfalls kein Zusammenhang mit der Anzahl *neuer* Vaginalsexpartnerinnen in den letzten 4 Monaten („neue Partnerin ja“: uHR: 0,96; KI: 0,31 – 2,96). Allerdings zeigte sich ein Trend einer steigenden HPV-Inzidenz mit steigender Anzahl der Vaginalsexakte während der letzten 4 Monate, mit ansteigenden Punktschätzern für die uHR über 1,82 (1-4 x Vaginalsex in den letzten 4 Monaten) und 2,12 (5 – 16 x) bis 2,40 für „ab 17 x“ (KI: 0,72 – 8,06).

**Sonstiges:** Die Washingtoner Männerstudie untersuchte noch einige weitere Assoziationen. **Analsex mit einem Mann** in den letzten 4 Monaten war mit stark erhöhter oraler HPV-Inzidenz verbunden (uHR 10,67; KI: 3,02 – 37,95; multivariat aHR 42,9; KI: 8,95 – 202,54); die betreffenden Männer waren bisexuell; homosexuelle Männer wurden nicht in die Studie aufgenommen. Eine **aktuelle genitale HPV-Infektion** (Penis, Skrotum) war ebenfalls signifikant mit oraler HPV-Inzidenz assoziiert (uHR: 10,38; KI: 3,72 – 28,97; multivariat aHR: 6,24; KI: 2,37 – 16,44); diese fiel grenzwertig signifikant aus, wenn die genitale HPV-Infektion beim vorausgehenden Besuch vor ca. 4 Monaten nachgewiesen und inzwischen wieder verschwunden war (uHR: 3,28; KI: 1,00 – 10,76); ebenso eine **aktuelle HPV-Infektion im Epithel des Hyponychiums (Nagelbett)** (uHR: 24,68; KI: 5,31 – 114,65; multivariat aHR: 11,8; KI: 4,07 – 24,31) oder eine hyponychiale Infektion beim vorausgehenden Besuch (KI: 3,64 – 95,53). Die **Häufigkeit des Zähneputzens** pro Woche zeigte einen nicht-signifikanten Trend, der mit einer verringerten Inzidenz einherging, wenn mindestens 1 x am Tag die Zähne geputzt wurden. Verhaltensweisen, die auf oropharyngeale Selbstinokulation deuten könnten, einschl. Masturbation, Fingernägelkauen, aktuelle Genitalwarzen, zeigten keine signifikante Assoziation mit der HPV-Inzidenz. Hazard Ratios sind hierfür aber nicht angegeben, so dass sich Trends nicht ausschließen lassen.

**HPV-Clearance:** strenggenommen müsste man von einem ausbleibenden HPV-Nachweis sprechen, denn ein fehlender Nachweis in einer Folgeuntersuchung kann auch ein falsch-negativer Befund sein. In der Washingtoner Männer-Studie waren beim Folgebesuch nach ca. 4 Monaten 72 % der HPV-Infektionen nicht mehr nachweisbar, in der Ohio-Studie waren dies 61 % nach durchschnittlich 3,7 Monaten. In der Ohio-Studie waren nach diesem Zeitraum exakt so viele Infektionen *neu* nachweisbar, wie verschwunden waren. In beiden Studien lag die kumulierte 1-Jahres-Inzidenz über der Prävalenz bei Studienbeginn (Washington-Studie: 12,3 % vs. 7,5 %; Ohio-Studie: 5,67 % versus 2,4 %), was auf eine im Durchschnitt niedrige (weit unterjährige) Dauer der Infektionen deutet. Dies gilt nicht für HPV-16, für das die kumulierte 1-Jahres-Inzidenz in der Washingtoner Männer-Studie mit 0,8 % deutlich niedriger ausfiel als die Prävalenz bei Studienbeginn (2,8 %), bei HPV-18 entsprach die Inzidenz etwa der Prävalenz (2,7 % vs. 2,4 %). Dies deutet ein höheres Persistenzrisiko für diese HPV-Typen an. Keine der beiden Studien untersuchte Faktoren, die die Chance auf eine Clearance bzw. einen Nicht-Nachweis von prävalenten HPV-Infektionen bei einer Folgeuntersuchung günstig oder ungünstig beeinflussen [405, 406].

Die Ergebnisse der o.g. Studien stehen unter dem Vorbehalt niedriger Fallzahlen von oralen HPV-Trägern und verdeutlichen den hohen Forschungsbedarf auf diesem Gebiet.

### **Einfluss des Alters auf Prävalenz und Inzidenz**

Im jungen Erwachsenenalter nimmt die orale HPV-Prävalenz zunächst zu: Bei 210 gesunden männlichen Personen im College-Alter zwischen 18 und 23 Jahren, die als weitere Vergleichsgruppe im Rahmen der zuvor zitierten Studie [34] untersucht worden waren, stieg die orale HPV-Prävalenz mit dem Alter an (18-19 Jahre, N = 110: 0,9 % HPV; 20 – 23 Jahre, N = 100, 5,0 % HPV), was in dieser Altersgruppe aber den Beginn bzw. die Zunahme sexueller Aktivität abbilden dürfte und damit nicht zur Frage der Entwicklung der Prävalenz in höheren Altersgruppen beiträgt.

Bei schwangeren Frauen in Iowa fand sich – im Gegensatz zur Cervix – eine Zunahme der oralen HPV-Prävalenz (alle Typen; dominierend war aber HR-HPV) mit steigendem Alter (OR = 1.1/Jahr; KI: 1,1 – 1,2); allerdings lag die orale HPV-Quote (aus der Mundspülprobe; von Gurgeln war nicht die Rede) in der Gesamtgruppe der 577 Schwangeren nur bei 2,4 % (Cervix: 29 %); HR-HPV 1,6 % (Cervix: 18,0 %), HPV-16: 0,5 % (Cervix: 6,1 %) [151]. Bei den 68 männlichen Partnern,

von denen orale Proben gewonnen werden konnten, lag die orale HPV-Prävalenz dagegen bei 5,9 % (HR-HPV: 4,4 %; HPV-16: 0 %). Die Frauen der 4 oral HPV-infizierten Männer waren genital und oral aktuell ohne HPV-Nachweis [151].

Die oropharyngeale Prävalenz aller HPV-Typen zusammen nahm auch in der Studie mit 1680 gesunden Männern (USA, Mexiko, Brasilien; HIM-Studie) mit steigendem Alter tendenziell (nicht-signifikant) zu (p für den Trend: 0,096) [65].

Dabei scheint die orale HPV-Clearance stark altersabhängig sein; sie nimmt mit steigendem Alter ab (sehr stark erhöhtes Risiko für eine über mehr als 6 Monate persistierende orale HPV-Infektion bei Frauen über 44 Jahren im Vergleich zu jüngeren Frauen; OR = 20; CI = 4,1 – 83) [122]. Diese Abnahme mag den zweiphasigen Verlauf der oropharyngealen HR-HPV-Prävalenz (mit absolutem Maximum zwischen 50 und 65 Jahren) erklären, wie er jedenfalls für die USA modelliert wurde [324, 394; siehe unten Tabelle 12].

Auch der sich andeutende Anstieg der oropharyngealen HPV-Prävalenz bei älteren Männern (vgl. [65]) könnte ein Indiz für erhöhtes Persistenzrisiko von HPV mit steigendem Alter sein; eine ähnliche Situation findet sich auch bezüglich der genitalen HPV-Prävalenz bei älteren Frauen, bei denen der (*relative*) Anteil persistierender HPV-Infektion (auch HR-HPV) höher ist als bei jungen Frauen, verbunden mit einem höheren Risiko, infolge einer im höheren Alter prävalenten HR-HPV-Infektion eine CIN oder ein Karzinom zu entwickeln [66]. Das Risiko der Persistenz oraler HPV-Infektionen scheint mit dem Alter zuzunehmen [65, 122]. Man kann spekulieren, ob die lokale Abwehr, die üblicherweise HPV beseitigt, in dieser Altersgruppe nicht mehr so gut funktioniert, oder ob Antikörpertiter, die in jungen Jahren aufgrund damals erworbener Infektionen mit demselben Virustyp (wenn auch an anderen Lokalisationen, vor allem genital) gebildet wurden, inzwischen abgesunken sind, so dass der *relative* Schutz, der mit Seropositivität – oder auch zellulärer Immunität – verbunden und im Falle von Seropositivität titerabhängig ist [63], verloren ging. Diese Erklärung dürfte allerdings für die besonders betroffenen Männer wenig relevant sein, weil sie auf genitale Infektionen nur selten mit Serokonversion reagieren.

In einer Studie in Nordamerika mit 332 in Bezug auf oropharyngeale Karzinome gesunden Probanden beiderlei Geschlechts (gematchte Kontrollgruppe zu einer Studie mit Karzinompatienten, Probenahme durch Mundspülung, Durchschnittsalter 57 Jahre; orale HPV-Prävalenz 4,8 % für alle Typen zusammen), darunter 251 Männer (HPV: 6,0 %) und 81 Frauen (HPV: 1,2 %), nahm die orale HPV-Prävalenz ab einem Alter von 55 Jahren dagegen ab: unter 40 Jahre: 6,5 %; 40 bis 54 Jahre: 6,7 %; 55 bis 64 Jahre: 4,2 %; ab 65 Jahren: 2,3 %. Pro Jahr

verminderte sich das Risiko in der univariaten Analyse um 6 % (OR 0,94; KI: 0,90 – 1,00), in der multivariaten Analyse um 3 % (0,97; KI: 0,92 – 1,02) [34]. In Südafrika nahm die orale HPV-Prävalenz bei heterosexuellen Paaren mit steigendem Alter signifikant ab [275]. Die Ergebnisse stehen im Kontrast zu der zuvor zitierten Studie ([61], kombinierte Daten aus USA, Brasilien und Mexiko, 18 bis 70 Jahre alte Männer) und verdeutlichen damit den weiteren hohen Forschungsbedarf zur Prävalenz und zum natürlichen Verlauf oropharyngealer HPV-Infektionen.

Eine Literaturübersicht aus dem Jahr 2012 kam zu dem Ergebnis, dass eine Tendenz zur Zunahme der HPV-Prävalenz zwischen 35 und 65 Jahren besteht, in 3 von 6 Studien war dieser Zusammenhang (nach Adjustierung) statistisch signifikant [279]. Eine Substudie zur Prävalenz oraler HPV-Infektionen in den USA im Rahmen der NHANES-Studie ergab zwei Altersgipfel bei 30 bis 34 Jahren (7,3 %; KI: 4,6 – 11,4 %) und 60 bis 74 Jahren (11,4 %; KI: 8,5 – 15,1 %) [298, 394; jeweils bezogen auf alle untersuchten HPV-Typen].

Die Daten der NHANES-Studie, die auf 5501 Probanden zwischen 14 und 69 Jahren beruhen, zeigten folgenden Altersverlauf (bezogen auf alle HPV-Typen, dies schließt Niedrig-Risiko-HPV ein; Gesamtprävalenz: 6,9 %, HR-HPV: 3,7 %, HPV-16: 1,0 %) [394] **(Tabelle 12):**

Alter	HPV (gesamt)	Prävalenz-Ratio (nicht adjustiert)
14-17 Jahre	1,7 % (1,0 – 3,1 %)	1,0 (Referenz)
18-24 Jahre	5,6 % (4,1 – 7,5 %)	3,21 (1,54 – 6,71)
25-29 Jahre	7,1 % (4,3 – 11,6 %)	4,11 (1,89 – 8,93)
30-34 Jahre	<u>7,3 % (4,6 – 11,4 %)</u>	<u>4,21 (2,11 – 8,41)</u>
35-39 Jahre	5,4 % (3,4 – 8,4 %)	3,11 (1,60 – 6,02)
40-44 Jahre	6,3 % (4,4 – 8,9 %)	3,64 (1,75 – 7,58)
45-49 Jahre	7,3 % (4,4 – 12,0 %)	4,22 (1,87 – 9,55)
50-54 Jahre	8,3 % (5,5 – 12,3 %)	4,80 (2,33 – 9,88)
55-59 Jahre	11,2 % (6,5 – 18,5 %)	6,46 (2,70 – 15,43)
60-64 Jahre	<u>11,4 % (8,5 – 15,1 %)</u>	<u>6,57 (3,38 – 12,77)</u>
65-69 Jahre	4,2 % (2,4 – 7,2 %)	2,44 (0,95 – 6,23)

Da sich diese Daten auf alle untersuchten HPV-Typen beziehen, ist allerdings nicht gesichert, ob HPV-16, der in dieser Studie nur knapp 15 % aller erfassten HPV-Infektionen ausmachte, exakt derselben Altersverteilung folgt. Die Hochrisiko-Typen, an denen HPV-16 mit ca. 27 % beteiligt war, zeigten jedenfalls einen ebenso stark ausgeprägten bimodalen Verlauf mit einem Maximum bei ca. 55 Jahren. Demgegenüber waren die Altersunterschiede bei den Niedrig-Risiko-Typen viel schwächer, folgten aber ebenfalls einer sehr flachen bimodalen Kurve [394].

Unterschiede zeigten sich dagegen zwischen den Geschlechtern (bezogen auf alle HPV-Typen): Während bei Männern der zweizipfelige Verlauf sehr stark ausgeprägt war mit einem ersten Maximum zwischen 25 und 30 Jahren (ca. 10 % HPV), einem Rückgang auf Werte um 8 % bei 40 Jahren, gefolgt von einem starken Wiederanstieg auf Werte um 16 % bei ca. 55 Jahren und einem steilen Abfall ab ca. 60 Jahren, war der bimodale Verlauf der Frauen nicht nur viel schwächer, sondern das zweite Maximum (zwischen 50 und 55 Jahren) fiel mit ca. 5 % auch nicht deutlich höher aus als das erste Maximum bei 25 Jahren.

Es ist zu beachten, dass diese Verlaufskurven der HPV-Prävalenz ausdrücklich für die USA modelliert wurden und in Verlauf und absoluter Höhe nicht zwangsläufig auf andere Weltregionen übertragbar sind.

Die bimodalen Verlaufskurven der oropharyngealen HPV-Prävalenz zeigen gewisse Parallelen zu manchen Studien zur cervikalen HPV-Prävalenz [394]. Der Wiederanstieg im mittleren Alter – sowohl genital wie oropharyngeal - lässt sich nicht allein mit dem Sexualverhalten erklären. Eine mögliche Ursache ist die Abnahme spezifischer und unspezifischer Immunität; dadurch

- erhöhtes Risiko für Reinfektion bei Neu-Exposition
- erhöhte Wahrscheinlichkeit der Reaktivierung latenter Infektionen
- erhöhte Wahrscheinlichkeit persistierender Infektionen [394].

Der steile Abfall nach dem zweiten Maximum ab etwa 60 Jahren spricht allerdings gegen eine dominierende Rolle der Reaktivierung latenter Infektionen, denn dann wäre stattdessen ein weiterer Anstieg zu erwarten. Eine größere Rolle dürfte daher die Persistenz spielen, da HR-HPV-Infektionen häufiger zur Persistenz neigen als LR-HPV, wozu passt, dass der bimodale Verlauf für HR-HPV viel stärker ausgeprägt ausfällt als für LR-HPV. Allerdings würden sich in diesem Aspekt dann oropharyngeale Infektionen von cervikalen Infektionen unterscheiden, da im Cervixbereich nach Auffassung der Autoren keine großen Altersunterschiede in der Persistenz gefunden wurden [394; *kontra*: 66]. Am plausibelsten ist allerdings, dass der Rückgang der oralen HPV-

Prävalenz ab 60 Jahren eine Folge veränderten Sexualverhaltens in dieser Altersgruppe ist, da die orale HPV-Prävalenz eng mit der Anzahl der Oralsexpartner in den letzten Monaten korreliert..

Auch die Auswertung neuerer Daten der NHANES-Kohorte (2011 – 2014) bestätigt erneut den bimodalen Altersverlauf bei den Männern, mit einem Anstieg bis 27-34 Jahre (HR-HPV: 7,0 %), einem Abfall bei den 35- bis 39-Jährigen (5,9 %) und einem langsamen Wiederaufstieg auf einen Höchstwert von 9,9 % bei den 50- bis 54-Jährigen. Bei den Frauen sind die Verhältnisse bei insgesamt deutlich niedrigeren Prävalenzen etwas komplexer, das Maximum findet sich aber ebenfalls bei den 50- bis 54-Jährigen. Alle Angaben beziehen sich auf HR-HPV [636, **Tabelle 13**]:

Alter	HR-HPV, Männer (Prozente mit KI)	HR-HPV, Frauen	Verhältnis M : W
18-26 Jahre	5,0 % (3,0 – 7,1 %)	1,6 % (0,6 – 2,6 %)	3,1
27-34 Jahre	7,0 % (4,5 – 9,6 %)	1,2 % (0,4 – 2,0 %)	5,8
35-39 Jahre	<u>5,9 % (2,9 – 8,9 %)</u>	0,9 % (0 – 2,0 %)	6,6
40-44 Jahre	7,9 % (4,3 – 11,4 %)	1,9 % (0,2 – 3,6 %)	4,2
45-49 Jahre	8,4 % (4,8 – 12,0 %)	0,8 % (0,1 – 1,6 %)	10,5
50-54 Jahre	<u>9,9 % (5,4 – 14,3 %)</u>	<u>2,3 % (0 – 4,6 %)</u>	4,3
55-59 Jahre	8,9 % (5,0 – 12,7 %)	1,5 % (0 – 3,1 %)	5,9
60-64 Jahre	7,0 % (3,8 – 10,2 %)	1,5 % (0,1 – 2,8 %)	4,7
65-69 Jahre	8,0 % (4,1 – 12,0 %)	0,5 % (0,1 – 1,0 %)	16,0

(NHANES 2011-2014, nach Ref. 636)

Beim Vergleich mit Tabelle 12 ist zu beachten, dass sich die Prävalenzen in Tabelle 12 auf alle HPV-Typen beziehen, in Tabelle 13 nur auf HR-HPV, außerdem handelt es sich um Auswertungen der NHANES-Kohorte in unterschiedlichen Zeiträumen. Der Rückgang bei den 35– bis 39-Jährigen findet sich aber in beiden Auswertungen konsistent (Ausnahme: 2011-2014 kein Rückgang bei den Männern für „HPV gesamt“). Das Maximum hat sich dagegen von der Altersgruppe „60 – 64 Jahre“ in der älteren NHANES-Auswertung (Tabelle 12) innerhalb weniger Jahre bei beiden Geschlechtern um zehn Jahre nach vorn verschoben (50 – 54 Jahre, Tabelle



13). Dies gilt auch dann, wenn man – in Analogie zu Tabelle 12 – die neueren Daten nach „HPV gesamt“ auswertet (Männer: 15,4 %, Frauen: 3,8 % für 50- bis 54-Jährige). Die Vorverlegung des Alters mit maximaler oraler HPV-Prävalenz ist daher nicht damit erklärbar, dass in Tabelle 12 die HPV-Gesamt-Prävalenz und in Tabelle 13 die HR-HPV-Prävalenz ausgewiesen ist, sondern dürfte ein reales Phänomen sein, das als Kohorteneffekt mit sexuellen Verhaltensweisen zusammenhängen dürfte.

Bereits Neugeborene sind in erheblichem Umfang oral mit HPV infiziert (in Finnland 22,8 % für alle HPV-Typen; häufigster Einzeltyp ist HPV-16) [281; Details s.u.]. Im Alter von 36 Monaten reduzierte sich diese Quote dann auf 8,7 %. Aufgrund des noch unreifen Immunsystems erfolgte die Clearance wesentlich langsamer als bei Erwachsenen, die Viren persistierten länger (typabhängig zwischen 11,8 und 19,7 Monate). Daneben zeigte sich, dass orale HPV-Infektionen bei den Müttern das Risiko für eine persistierende Infektion beim Kind erhöhten. Serokonversionen der Mutter sowie Seropositivität des Vaters (in Bezug auf HR-HPV) gingen mit neuen (inzidenten) oralen HR-HPV-Infektionen beim Kind einher [281]. Allerdings stehen die Ergebnisse der Finish Family HPV Study unter methodischen Vorbehalten, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur oralen HPV-Prävalenz anbelangt, denn auch bei Vätern und Müttern fanden sich in oralen Abstrichen extrem hohe HPV-16-Prävalenzen, die weder mit dem (restriktiven) Sexualverhalten von jungen Eltern erklärbar sind, noch dem üblichen Anteil von HPV-16 an oralen HPV-Nachweisen entsprechen (Diskussion der Finnish Family Study s.u.).

Offenbar reichen die üblichen Haushaltskontakte im Sinne der Eltern-Kind-Interaktion aus, um bei Kleinkindern orale HPV-Infektionen auszulösen, also bei unreifem Immunsystem. Dies impliziert, dass auch im Erwachsenenalter nicht-sexuelle Übertragungswege grundsätzlich möglich sind, wie auch eine Studie mit heterosexuellen Paaren in Südafrika (allerdings teilweise HIV-infiziert) nahe legt [275]. Auch Autoinokulationen gelten als möglich [324].

Bei Immunkompetenten scheinen diese nicht-sexuellen Übertragungswege im Erwachsenenalter dann aber, wenn überhaupt, allenfalls eine marginale Rolle zu spielen, während sexuelle Übertragungen durch orogenitale Kontakte – und ggf. Zungenküsse – dominieren. Diese Erkenntnisse stellen aber gleichzeitig infrage, ob die seltenen oralen HPV-Infektionen, die bei Jugendlichen/jungen Erwachsenen ohne Oralsexerfahrung festgestellt wurden, zwangsläufig auf Zungenküsse zurückgeführt werden müssen.

Wie die bekanntermaßen höhere HPV-Inzidenz und -Prävalenz bei HIV-Infizierten [vgl. z.B. Ref. 122, 682] belegt, spielt der Zustand des Immunsystems eine wichtige Rolle für die

Empfänglichkeit gegenüber HPV. Dies lässt die Hypothese aufkommen, dass Kleinkinder aufgrund ihres unreifen Immunsystems (ähnlich HIV-Infizierten und anderen Personen mit eingeschränkter Immunkompetenz) eine hohe Empfänglichkeit für orale HPV-Infektionen haben und daher nicht-sexuelle Infektionswege in dieser Altersgruppe relevant sind, einhergehend mit verlangsamter HPV-Clearance. Mit zunehmender Reife des Immunsystems (und möglicherweise reduzierten Infektionsrisiken durch weniger intensive Eltern-Kind-Interaktion) nehmen Inzidenz und Prävalenz ab. Die Datenlage zur oralen HPV-Prävalenz bei Kindern jenseits des Kleinkindalters ist sehr heterogen, wobei in manchen Studien keinerlei HPV mehr gefunden wurde (s.u.). Es kann daher zurzeit nur als Hypothese formuliert werden, dass die orale HPV-Prävalenz im späten Kindesalter und der frühen Jugend ihr Minimum erreicht und dann mit Aufnahme sexueller Aktivität, vor allem mit dem Einsetzen oro-genitaler Kontakte, wieder allmählich ansteigt. Von nun an scheint die Anzahl der Oralsexpartner in den letzten Monaten (und in viel geringerem Umfang die Anzahl der Lebenszeit-Oralsexpartner und in noch geringerem Umfang die Anzahl der Lebenszeit-Vaginal-Sexpartner) die orale HPV-Prävalenz zu prägen.

Im Gegensatz zur genitalen HPV-Prävalenz nimmt die orale HPV-Prävalenz mit steigendem Lebensalter dann weiter langsam zu, wobei möglicherweise eine Verlangsamung der Clearance (Abnahme der Immunkompetenz?) und/oder ein relativ größerer Anteil kumulierter persistierender Infektionen eine Rolle spielen könnte (vgl. [122]). Die Datenlage zum Anstieg der oralen HPV-Prävalenz mit dem Alter ist zwar nicht ganz widerspruchsfrei; divergierende Studienergebnisse könnten aber auch auf Unterschieden im Sexualverhalten der zugrunde liegenden Kohorten beruhen. Eine endgültige Aussage zur Altersabhängigkeit der oralen HPV-Prävalenz kann daher noch nicht getroffen werden bzw. würde eine Adjustierung bzw. Stratifizierung nach dem Sexualverhalten erfordern (s.o.).

Die Daten zeigen aber auf jeden Fall, (a) dass sich der Verlauf der oralen HPV-Prävalenz mit steigendem Alter grundlegend von der (bei Frauen rückläufigen) genitalen HPV-Prävalenz unterscheidet, und (b) dass gegen Ende des dritten und im vierten Dezennium kein oder nur ein moderater [pro: 324, 394, 636] Einbruch der oralen HPV-Prävalenz (im Gegensatz zur genitalen HPV-Prävalenz) stattfindet, der aber nicht dauerhaft ist: Die Modellierung der oropharyngealen HR-HPV-Prävalenz in den USA ergab einen zweizipfeligen Verlauf mit einem zweiten, sogar etwas höheren Maximum zwischen 50 und 65 Jahren [324] mit einer adjustierten HPV-Prävalenz (für alle onkogenen Typen zusammen, also nicht auf HPV-16 beschränkt!) von ca. 5 - 6 %.

## **Finnish Family HPV Study**

Die längsten Beobachtungszeiten zum Verlauf oraler HPV-Infektionen wurden bisher im Rahmen der Finnish Family HPV Study berichtet (6 bis 7 Jahre). Frauen, die in der späten Schwangerschaft in die Studie aufgenommen wurden, wurden mit 7 Beprobungszeitpunkten über 6 Jahre hinweg verfolgt, ihre Partner, die Väter der Kinder, mit ebenfalls 7 Beprobungszeitpunkten sogar über 7 Jahre hinweg [415, 419, 444]. Allerdings stellen sich hier weitreichende methodische Fragen, die die klinische Relevanz der dort erhobenen häufigen HPV-16-Nachweise grundsätzlich infrage stellen. Zwar fanden sich in der Abschlussuntersuchung nach 6 bzw. 7 Jahren gehäuft hyperplastische Veränderungen der Mundschleimhaut, die aber bei multivariater Betrachtungsweise nicht signifikant mit HPV-Infektionen in der Vergangenheit assoziiert waren, sondern mit anderen Verhaltensweisen wie vor allem dem Rauchen [415, 419]. Auf die Vorbehalte gegenüber der *klinischen Relevanz* dieser Studien (deren Ergebnisse als solche nicht infrage gestellt werden) wird an anderer Stelle eingegangen („Oropharyngeale Probengewinnung zum HPV-Nachweis“).

In der Studie wurden Cytobrush-Abstriche der beiden Wangen und des oberen und unteren Vestibulums genommen. Die HPV-Prävalenz (alle Typen) variierte zwischen den verschiedenen Beprobungszeitpunkten bei den Männern zwischen 15 und 31 %, bei den Frauen zwischen 15 und 24 % [419]. Nach dem ersten 2-Jahres-Follow-Up persistierten dabei 9 % der HR-HPV-Infektionen der Männer und 7 % der Frauen. Wegen der etwas höheren Gesamt-Prävalenzen sei hier zunächst auf die Ergebnisse bei den 131 Männern etwas näher eingegangen, wobei allerdings nicht alle am Follow-Up teilnahmen und zur Abschlussuntersuchung nach 7 Jahren nur 58 Männer kamen.

HPV gesamt:

Bei Studienbeginn waren 18,3 % der Männer HPV-positiv, 81,7 % HPV-negativ. 43 % der Teilnehmer blieben über den gesamten Verlauf der Studie HPV-negativ, bei 57 % fand sich zu irgendeinem Zeitpunkt (Basisuntersuchung oder irgendwann später) mindestens einmal HPV. Von den zu Studienbeginn HPV-Negativen entwickelten im weiteren Verlauf 69 % (von 107) eine HPV-Infektion. 13,9 % der Väter wiesen eine HPV-Infektion mit persistierendem Genotyp auf, d.h. eine Infektion, die bei Studienbeginn vorhanden war oder sich im weiteren Verlauf einstellte und bei der letzten Follow-Up-Untersuchung des betreffenden Probanden noch nachweisbar war.

Bei 72 % von 74 Vätern, die irgendwann im Untersuchungszeitraum HPV-positiv waren, war spätestens bei der letzten Folgeuntersuchung (nach durchschnittlich 43,8 Monaten und median 36,8 Monaten Gesamt-Follow-Up) die betreffende Infektion nicht mehr nachweisbar; dies gilt allerdings nur für 58,3 % von 24 HPV-16-Infektionen und 78,6 % von 14 multiplen Infektionen. HPV-16 persistierte bei den Männern durchschnittlich 21,7 Monate (N = 20 HPV-16-Infektionen) und damit länger als die meisten anderen HPV-Typen. Persistenzraten und Clearance-Zeiten erwiesen sich als typspezifisch, während keine relevanten Unterschiede in der Persistenzhäufigkeit zwischen Frauen und Männern beobachtet wurden. Signifikante Einflüsse auf typ-spezifische Clearance-Raten waren nicht feststellbar. Die durchschnittliche Clearance-Zeit betrug für alle HPV-Typen 6 Monate oder länger (HPV-16: 21,7 Monate), auch wenn in Einzelfällen die Infektion auch schon nach 1,4 Monaten (HPV-31) oder 1,8 Monaten (HPV-16) wieder verschwunden war.

Rauchen erhöhte das Risiko der Persistenz signifikant (uOR 1,42; KI: 0,98 – 2,06, aOR 1,92; KI: 1,05 – 3,50), während Genitalwarzen in der Vorgeschichte (laut Eigenangaben im Fragebogen erhoben) das Persistenzrisiko senkten (uOR: 0,41; KI: 0,26 – 0,89; aOR: 0,48; KI: 0,26 – 0,89). Der Effekt des Rauchens wird mit lokaler Immunsuppression und Abnahme der Anzahl der Langerhans-Zellen in Epithelien erklärt, der protektive Effekt früherer Genitalwarzen dürfte darauf beruhen, dass der erste Kontakt mit HPV eine HPV-spezifische Immunität induzieren kann, die das Individuum im weiteren Verlauf vor Infektionen schützen und/oder zu deren Clearance beitragen kann. Knapp Signifikanz verfehlende Trends zugunsten eines höheren Persistenzrisikos fanden sich noch bei mehr als 2 Lebenszeit-Sexpartnern ( $p = 0,103$ ) und bei mehr als 1 x Geschlechtsverkehr pro Woche ( $p = 0,154$ ).

Das Oralsexverhalten hatte keinen Einfluss (25 % der Männer betrieben regelmäßig Oralsex, 63,5 % gelegentlich). Zu beachten ist, dass es sich hier um junge Väter und wohl in der Mehrzahl der Teilnehmer um stabile Partnerschaften handelte; denn sonst wäre auch die Compliance mit dem langjährigen Studienverlauf nicht darstellbar. Wie aus anderen Studien bekannt, spielt vor allem die Anzahl der (Oral-)Sexpartner in den letzten Monaten eine wichtige Rolle für die orale HPV-Prävalenz und -Inzidenz (*siehe oben*: → „Oralverkehr als Risikofaktor für oropharyngeale HR-HPV-Infektionen“). Die fehlende Assoziation mit Oralsex ist daher im Personenkreis der Finnish Family HPV Study nicht überraschend.

20 Kovariaten u.a. zum Sexverhalten oder demografischen Faktoren wurden in Bezug auf die Inzidenz von HR-HPV-Infektionen (die stark von HPV-16 dominiert waren) untersucht; für keine einzige fand sich vor Adjustierung ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit inzidenten

HR-HPV-Infektionen, und nach Adjustierung (von 15 Kovariaten) lag die adjustierte IRR (Inzidenzraten-Ratio) für alle Kovariaten zwischen 0,96 und 1,03 mit Konfidenzintervallen ebenfalls nahe 1 und in keinem Fall signifikant [445]. Die Wahrscheinlichkeit, eine inzidente HR-HPV-Infektionen zu erfahren, war somit zufällig verteilt und erscheint nach diesen Daten unbeeinflussbar.

Eine persistierende orale Infektion bei einem Partner erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine persistierende Infektion beim anderen Partner aber auf das 10-Fache – ein Indiz für die Rolle oral-oralen Kontakte [419].

#### HPV-16:

Die HPV-16-Prävalenzen der Männer zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten wurden in einer früheren Publikation der Arbeitsgruppe [445] ausgewiesen, allerdings nur singuläre HPV-16-Infektionen. Multiple Infektionen wurden separat erfasst. Da (außer bei der Eingangsuntersuchung) nicht publiziert ist, in welchem Umfang HPV-16 an multiplen Infektionen beteiligt war, lässt sich außer für die Erstuntersuchung (9,2 % HPV-16 bei N = 131) die HPV-16-Prävalenz nicht sicher beziffern, sondern nur als Spanne zwischen der singulären Prävalenz von HPV-16 (in der unrealistischen Annahme, alle multiplen Infektionen seien HPV-16-negativ) und der Summe aus singulären HPV-16-Infektionen und allen multiplen Infektionen (in der eher realistischen Annahme, alle multiplen Infektionen enthielten auch HPV-16) als möglichem Maximalwert, was angesichts der angetroffenen Typverteilung der singulären Infektionen sowie der Ergebnisse der Erstuntersuchung (8 singuläre Infektionen, 4 multiple, allesamt mit HPV-16-Beteiligung) das viel wahrscheinlichere Szenario sein dürfte.

Damit variiert die auf diese Weise hochgerechnete HPV-16-Prävalenz im 7-jährigen Beobachtungszeitraum zwischen 5,2 – 9,6 % als niedrigstem Wert (angetroffen 12 Monate nach Studieneintritt, Väter knapp 1 Jahr alter Kinder) und 13,6 – 20,9 % als höchstem Wert (2 Monate nach Studieneintritt, um die Geburt herum). Die *tatsächlichen* HPV-16-Prävalenzen dürften der Obergrenze der beiden Spannen entsprechen oder nur knapp darunter liegen. Bei den übrigen 5 Beprobungen lagen die HPV-16-Werte bzw. deren Spannen zwischen diesen Extremen [445].

Bei den Frauen der Finnish Family HPV Study lagen die entsprechenden HPV-16-Prävalenz-Spannen zwischen 9,7 – 12,8 % als Minimum (ebenfalls 12 Monate nach Studieneintritt) und 18,4 – 19,7 % als Maximum (ebenfalls 2 Monate nach Studieneintritt) [415].

In den 734 Proben der Männer (aus 7 Beprobungszeitpunkten) lag die Prävalenz singulärer HPV-16-Infektionen bei 9,0 %, hinzu treten 3,8 % multiple Infektionen, die auch weitgehend HPV-16 enthalten dürften, so dass eine durchschnittliche Prävalenz von HPV-16 im Untersuchungszeitraum von 6 Jahren von 12,8 % oder knapp darunter resultiert [445]. Bei den Frauen liegen die entsprechenden Werte bei insgesamt 1911 Proben bei 13,4 % für singuläre HPV-16-Infektionen und 2,5 % für multiple Infektionen, woraus eine durchschnittliche HPV-16-Prävalenz von 15,9 % oder knapp darunter resultiert – also sogar etwas höher als bei den Männern [415]. Die Autoren verwiesen auf die Möglichkeit hormoneller Einflüsse im Zusammenhang von Schwangerschaft und Geburt auf die HPV-Prävalenz bei Frauen.

## **Orales HPV bei Neugeborenen und Kindern**

Die Daten zur oralen HPV- bzw. HR-HPV-Prävalenz bei Kindern sind stark divergent und reichen von 0 % für onkogenes HPV [310] bis hin zu ca. 50 % allein für HPV-16 [316, 317]. Auch methodische Unterschiede der Virusdetektion sollen dabei eine große Rolle spielen, da orales HPV bei Kindern oft nur in Einzelfällen transkribiert wird und sich je nach der verwendeten Methodik der Detektion entziehen kann [316, 317].

Als ein Infektionsweg kommt bereits die pränatale Phase infrage (*in utero*) [301, 302, 303], außerdem die Geburt als solche, wobei aber die Rolle der Geburtsmethode unklar bleibt [301], also auch die Frage eines möglichen protektiven Effektes des Kaiserschnittes [297, 299]. In einer Studie fand sich kein Zusammenhang mit dem Geburtsmodus [299], in einer anderen Studie lediglich eine höhere Prävalenz von HPV-11 in der Mundhöhle jüngerer Kinder nach natürlicher Geburt; ein enger Zusammenhang zwischen Geburtsmethode und HPV-16 war aber auch hier nicht zu beobachten [297].

Eine Literaturrecherche (Stand 2011) offenbarte breit gestreute Detektionsraten für HPV in oralen Proben neugeborener Babys zwischen 4 und 87 % [301] bei einer Konkordanz mit dem genitalen HPV-Befall der Mutter von 57 bis 69 % [301] und sogar 73 % [314]. Fälle ohne Konkordanz deuten auf andere postnatale Infektionswege [301, 304]. In einer Studie fand sich orales HPV in 22,4 % der Neugeborenen von 49 Müttern mit genitalem HPV-Befall; nach 6 Monaten waren aber alle Infektionen bei den Kindern ausgeheilt [305]. Aus Italien wurde eine orale HPV-Prävalenz (alle Typen) von 14,1 % bei 0- bis 6 Monate alten Babys berichtet [306]. Aus Finnland wurden Quoten zwischen 12 und 21 % in der Altersgruppe zwischen 0 und 36 Monaten beschrieben [312]. Nur 37 % der Kinder waren im 36-monatigen Beobachtungszeitraum überhaupt nicht von HPV betroffen, bei 10 % lagen persistierende Infektionen vor, die signifikant assoziiert waren u.a. (a) mit persistierenden oralen Infektionen der Mutter, aber (b) auch mit dem oralen HPV-Status des Vaters (im Kindesalter von 24 Monaten) [312]. Dies deutet auf Übertragungen durch normale Eltern-Kind-Kontakte und eine hohe Empfänglichkeit der kindlichen oralen oder oropharyngealen Mukosa.

Nachdem HPV, wenn auch selten, in Muttermilch gefunden wurde, wird auch Stillen als Übertragungsweg diskutiert, wobei unklar bleibt, ob es sich um eine unwahrscheinliche bzw. seltene [296, 307] oder doch häufige [308] Übertragungsart handelt.

Die recht hohe Anzahl inzidenter HPV-Infektionen bei Kleinst- und Kleinkindern spricht für die Rolle normaler Eltern-Kind- bzw. Haushaltskontakte einschließlich Auto- und Heteroinokulation, z.B. über Speichel oder andere Kontakte [301, 302, 312, 313, 315, 316]. Dies scheint auch auf ältere Kinder im Kindergarten- und Grundschulalter zuzutreffen, sofern bei diesen überhaupt häufige inzidente Infektionen beobachtet werden [316 - 318], wobei dem oralen HPV-Status der Haushaltsangehörigen eine Rolle zukommt [316, 317].

Auch der Verlauf der oralen HPV-Prävalenz mit steigendem Alter jenseits des Kleinkindalters erwies sich in verschiedenen Studien als unterschiedlich, wobei auch eine große Rolle spielt, welche HPV-Typen (alle? HR-HPV? Vakzinetypen? HPV-16?) beprobt wurden.

Immerhin bestätigen mehrere Studien eine bimodale Altersverteilung oraler HPV-Infektionen im Kindes- und Jugendalter mit (a) höheren Werten bei Neugeborenen und Kleinkindern, gefolgt von einem Rückgang der Prävalenz, (b) einem Minimum etwa um 10 Jahre ( $\pm$  einige Jahre) herum, und (c) einem Wiederanstieg im Verlauf oder gegen Ende der Pubertät.

In Finnland ging der Anteil HPV-positiver oraler Proben von 22,8 % nach der Geburt auf 8,7 % im Alter von 36 Monaten zurück [281].

In Nevada stieg der Anteil der oralen Proben mit HPV-16/18 von 0 % bei den 2- bis 11-Jährigen (N= 70) auf 6,3 % bei den 12-bis 17-Jährigen (N=48, nur Jungen betroffen) [295].

In Iowa fand sich HPV (alle Typen) bei 8,7 % von 127 Kindern unter 7 Jahren (6 der 11 Infektionen in dieser Altersgruppe betrafen Kinder unter einem Jahr!), 0 % von 44 Kindern zwischen 7 und 12 Jahren, und 5,2 % bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 13 und 20 Jahren [299]. In einer anderen Arbeit aus Iowa fand sich HPV bei 2,5 % der unter 1-Jährigen, 0,8 % der 1- bis 4-Jährigen, 1,2 % der 5- bis 11-Jährigen, 1,5 % der 12- bis 15-Jährigen und 3,3 % der 16- bis 20-Jährigen [300]. Die höchste Prävalenz der vier Vakzine-Typen bei Kindern und Jugendlichen wurde mit 0,9 % bei den 16- bis 20-Jährigen, also in der obersten und teilweise schon sexuell aktiven Altersgruppe beobachtet [300].

Untersuchungen der Seropositivität für IgM gegen HPV-16-L1- und L2-Proteine zeigten ebenfalls einen bimodalen Verlauf mit einem ersten Maximum zwischen 2 und 5 Jahren und einem zweiten zwischen 13 und 16 Jahren [314].



Die große US-amerikanische NHANES-Studie mit Jugendlichen (ab 14 Jahre) und Erwachsenen (bis 69 Jahre) (HPV-gesamt in der Gesamtstichprobe: 6,9 %; HPV-16: 1,0 %) zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen oralem HPV-Nachweis und sexuellen Kontakten (0,9 % HPV-gesamt bei Personen ohne sexuelle Erfahrung; 7,5 % bei Personen mit sexuellen Kontakten) und ebenfalls hochsignifikant mit der Anzahl der (Oral-)Sexpartner [298, 394, 636], so dass kein Zweifel mehr besteht, dass zumindest in Populationen, in denen Oralsex Bestandteil des sexuellen Repertoires darstellt, im Jugend- und Erwachsenenalter die orale HPV- und HR-HPV-Prävalenz von sexuellen Verhaltensweisen – insbesondere solchen in jüngerer Zeit – wegweisend bestimmt wird.

Die Befunde [295, 298, 299, 300, 314] sprechen dafür, dass der Wiederanstieg der oralen HPV-Prävalenz im Verlauf der Pubertät und danach mit der erwachenden sexuellen Aktivität in Zusammenhang stehen dürfte und die nicht-sexuellen Übertragungswege, die im Kleinkind- und Kindesalter dominieren dürften, jetzt (nach Reifung des Immunsystems?) keine oder keine wesentliche Rolle mehr spielen.

Daneben gibt es bei den Studien zur oralen HPV-Prävalenz im Kindes- und Jugendalter aber Ausreißer in beide Richtungen. Stellvertretend für diese Arbeiten seien hier genannt:

In Polen lag die orale HPV-Prävalenz (alle Typen) in einer Gruppe von 4150 10- bis 18-jährigen Schülern bei 1,09 % ohne einen auffälligen Bezug zu Alter, Geschlecht, Rauchen, sexueller Erfahrung. 84,4 % der prävalenten 45 Infektionen betrafen HPV-11, keine einzige HPV-16- und -18 [309]. Es gab aber Häufungen an einzelnen Schulen [309]. In Dänemark fand sich unter 392 oralen Proben 0 bis 17 Jahre alter Kinder nur eine einzige positive Probe (0,26 %) – und diese mit einem im Jahr 1997 unbekannten HPV-Typ [310].

Im Altersverlauf abweichend sind Daten aus Kapstadt, wo die orale HPV-Prävalenz in Abstrichen aus der Wange für die Typen HPV-16/18/11 bei Kindern mit 7,9 % am höchsten ausfiel und bei Jugendlichen auf 5,1 % und Erwachsenen auf 3,5 % abfiel [311]. Die Häufigkeit oraler (mukosaler) IgA-Antikörper gegen diese drei HPV-Typen war dagegen bei den Kindern am niedrigsten und stieg bei Jugendlichen und Erwachsenen mit dem Alter an. Frauen mit cervikaler Neoplasie wiesen besonders häufig orale mukosale IgA-Antikörper gegen HPV-16 auf (68,2 %) – im Vergleich zu 26,1 % Kontrollfrauen mit unbekanntem CIN-Status [311]. Männer wiesen viel häufiger IgA-Antikörper gegen HPV-16 und -18 auf als Frauen (Odds Ratio 5,0 für HPV 16 und OR 2,4 für HPV 18) (IgA: Männer: 63,8 % statt 26,1 % für HPV 16; 36,2 % statt 18,8 % für HPV-

18). Damit unterscheiden sich IgA-Antikörper im Mund grundlegend von den IgG-Antikörpern, die aus dem Serum stammen und daher mit der Höhe der IgG-Serumtiter korrelieren, die bei Frauen typischerweise höher ausfallen als bei Männern. IgA werden dagegen lokal im Mund produziert, möglicherweise als Folge anogenitalen HPV-Kontaktes [311].

Völlig aus dem Rahmen fällt auch eine Studie aus England mit einer oralen HPV-16-Quote von 52 % bei präpubertären Kindern – allerdings niedrigem Anteil transkriptionsaktiver Infektionen. Innerhalb von 3 Monaten hatten 63 % der ursprünglich HPV-16-DNA-negativen Kinder HPV-16 offenbar neu akquiriert, während bei 40 % der Kinder mit initial prävalenter HPV-16-Infektion das Virus nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar war. Auch Familienmitglieder wurden getestet und eine Korrelation mit dem HPV-16-Status der Kinder beobachtet. Es wurde gefolgert, dass es sich bei den oralen HPV-16-Infektionen der Kinder um transiente Ereignisse handelte, die offenbar durch Haushaltskontakte mit Familienmitgliedern erworben wurden [316]. In einer anderen Arbeit derselben Arbeitsgruppe lag der Anteil der 3 bis 11 Jahre alten Kinder mit einem HPV-16-Nachweis in Zellen der Wangenschleimhaut bei 48 %; nur wenige Infektionen waren aber transkriptionsaktiv.

Serologische Studien wiesen darauf hin, dass bis zu 45 % der präpubertären Kinder irgendwann in ihrem Lebenslauf HPV-16 akquiriert hatten [317]. Und in Japan fand sich HPV in oralen Proben von 45,2 % der 3-Jährigen und 50 % der 5-Jährigen; der Anteil von HPV-16 an allen angetroffenen HPV-Infektionen lag bei 30 % [318].

Es lässt sich somit kein konsistentes und konsensuales Modell des Altersverlaufs oraler HPV-Infektionen im Kindes- und Jugendalter entwickeln, das alle vorliegenden Daten integrieren kann. Regionale (geographische), ethnische (genetische), kulturelle (verhaltensbedingte) und methodische Unterschiede (Empfindlichkeit der Testmethoden, Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung bestimmter HPV-Typen) mögen einen erheblichen Einfluss nehmen. Sofern mit gleicher Methodik unterschiedliche Altersgruppen vom Kleinkindalter bis in die Adoleszenz beprobt wurden, zeigt sich aber in vielen (wenn auch nicht in allen!) Fällen eine bimodale Verteilung der oralen HPV-Prävalenz mit einem Minimum im frühen bis mittleren Schulkindalter. Dies spricht für die Hypothese, dass die orale HPV-Prävalenz und –Inzidenz bei Neugeborenen und Kleinkindern zunächst hoch ist, sowohl durch vertikale wie horizontale Übertragung, wobei das unreife Immunsystem auch nicht-sexuelle Übertragungsweisen in großem Umfang erlaubt (hohe Empfänglichkeit der oropharyngealen Schleimhäute), die bei immunkompetenten Erwachsenen keine oder nur noch eine sehr untergeordnete Rolle spielen. Auch bei

immunkompromittierten Erwachsenen scheinen nicht-sexuelle Übertragungswege eine relativ größere Rolle zu spielen, wie Studien mit HIV-Infizierten zeigten [142]. Orales HPV kann also sowohl auf sexuellen wie (offenbar sogar relativ leicht!) auf nicht-sexuellen Übertragungswegen akquiriert werden, wobei ein reifes, nicht gestörtes Immunsystem aber offenbar die nicht-sexuellen Übertragungswege weitgehend unterdrückt.

Mit zunehmender Reife des Immunsystems nimmt die orale HPV-Prävalenz zunächst ab, wobei offenbar die Rolle simpler Übertragungen durch Haushaltskontakte/ Familienangehörige zurückgedrängt wird, woraus sich das Prävalenzminimum im frühen bis mittleren Schulkindalter ergibt. Mit dem Erwachen sexueller Aktivität steigt die orale HPV-Prävalenz dann irgendwann nach Einsetzen der Pubertät wieder an.

Es ist zu betonen, dass dieses Modell nicht allen Arbeiten und Daten gerecht wird, aber mit einer größeren Anzahl von Arbeiten kompatibel ist als von diesem Modell abweichende Szenarien.

Die große Bedeutung nicht-sexueller Übertragungswege im Kindesalter wird auch durch die Prävalenz von HPV an der Vorhaut von Jungen belegt. So fand sich bei HR-HPV bei 45,5 % und LR-HPV (low-risk-HPV) bei 35 % aller untersuchten Jungen (0 bis 10 Jahre; N = 125) in einer österreichischen Studie, bei den 11- bis 20-Jährigen (N = 38) stiegen die Quoten auf 60,6 % (HR-HPV) und 63,6 % (LR-HPV) an; HR-HPV blieb bei den über 20-Jährigen (N = 87) auf dem in der Jugend erreichten Niveau konstant (58,3 % bei über 20-Jährigen), LR-HPV ging etwas zurück (48,6 %). Bei den über 14-Jährigen korrelierte die Prävalenz mit der sexuellen Aktivität [355]. Eine andere österreichische Arbeitsgruppe fand „nur“ 12 % HR-HPV in 50 Proben nach radikaler Beschneidung aufgrund von Phimose (Alter der Kinder: 5 Monate bis 15 Jahre; Durchschnittsalter 5,5 Jahre) – aber ohne Korrelation mit dem Schweregrad der Phimose. Auch diese Befunde sprechen für häufige nicht-sexuelle Übertragungswege bei Kindern [354]. Bei vaginalem HPV-Befall von Jungfrauen (in einer kleinen Studie in den USA mit 45,5 % HPV-Nachweis – alle Typen) dürften in der Mehrzahl der Fälle non-koitale Verhaltensweisen eine Rolle spielen [359].

Noch unklar ist, in welchem Umfang bei Kleinkindern und Kindern aufgrund des noch unreifen Immunsystems die Clearance prävalenter HPV-Infektionen verzögert ist. Die Datenlage ist hier sehr widersprüchlich (längere Persistenz: [281, 302, 314]; rasche Ausheilung: [305, 316]). Bei Kindern ist aber eine (scheinbar) längere Persistenz von Infektionen mit dem gleichen HPV-Typ auch durch wiederholte, über längere Zeit wiederholte Expositionen erklärbar, wenn ein Elternteil,

vor allem die Mutter, (persistierend) oral infiziert ist [281]. Längere Persistenz bzw. verzögerte Clearance bei kleineren Kindern sind daher nicht zwangsläufig eine Folge des unreifen Immunsystems. Letzteres drückt sich aber offenbar darin aus, dass orale Antikörper gegen HPV-11/-16/-18 bei Kindern in geringerem Umfang angetroffen werden als bei Jugendlichen und Erwachsenen, obwohl in dieser Studie (in Südafrika) die orale HPV-Prävalenz für diese drei Typen bei den Kindern größer war als in den höheren Altersgruppen [311]. Die seltenere und schwächere lokale Antikörperantwort (IgA) bei Kindern könnte nämlich das Risiko für Reinfektionen aus derselben Quelle erhöhen und damit zur Persistenz oraler Infektionen in den ersten Lebensjahren beitragen oder diese vortäuschen, falls es sich in Wirklichkeit um sequentielle Neuinfektionen mit demselben Virustyp aus derselben Infektionsquelle (z.B. Elternteil mit persistierender oraler Infektion) handelt. Zur Frage der Persistenz bzw. Clearance frühkindlicher oraler HPV-Infektionen besteht daher noch ein großer Forschungsbedarf.

Vermutlich sind die (früh)kindlichen oralen HPV-(16)-Infektionen im Regelfall pathogenetisch bedeutungslos, worauf auch deutet, dass es sich offenbar nicht um aktive Infektionen (z.B. keine/geringe Transkriptionsaktivität) handelt. Mit der Reife des kindlichen Immunsystems werden sie demnach im Standardfall eliminiert, ohne irgendwelche Folgen für die Zukunft (z.B. im Erwachsenenalter) zu hinterlassen, also z.B. ohne in Latenz und Reaktivierbarkeit überzugehen.

Die Betroffenen sind dann im Jugend- oder Erwachsenenalter oral/oropharyngeal HPV-16-Naiven gleichzustellen, und würden auch als naiv diagnostiziert werden,

denn anderenfalls

- ließen sich keine so hohen Schutzraten der HPV-Impfung gegenüber oropharyngealem HPV-16/-18 bzw. 6/11/16/18 selbst bei Impfung im frühen Erwachsenenalter wie im Costa Rica Vaccine Trial (HERRERO et al. 2013) [320], in diversen NHANES-Auswertungen [616, 636, 657] sowie gegen persistierende orale Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen von Gardasil (4) bei HIV-infizierten Erwachsenen mit einem Medianalter von 47 Jahren [637] darstellen.
- wäre eine andere Altersverteilung von Oropharynx-Karzinomen zu erwarten (mehr Fälle in jüngeren Jahren),
- würde keine so enge Korrelation zwischen oralen HPV-Infektionen, aber auch HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinomen einerseits und (sexuellen) Verhaltensweisen – vor allem

Oralsex – nachweisbar sein (*siehe oben*: → Oralverkehr als Risikofaktor für Oropharynx-Karzinome; → Oralverkehr als Risikofaktor für oropharyngeale HR-HPV-Infektionen).

Die grenzwertig signifikante Assoziation zwischen kindlichem Passivrauchen und speziell Oropharynx-Karzinomen im Erwachsenenalter (nicht dagegen für nicht-HPV-assoziierte Krebslokalisationen im Mund-Rachen-Raum) [432] ist andererseits ein Indiz, dass HPV-Infektionen im Kindesalter nicht in jedem Fall belanglos sein müssen. Vielleicht geht bei passivrauchenden Kindern ein Teil der HPV-16-Infektionen in die Latenz über (und kann dann später im Erwachsenenalter reaktiviert werden), oder Passivrauchen in der Kindheit fördert (in Anwesenheit von HPV-16) die Entwicklung von Immuntoleranz für HPV-16, so dass spätere orale Neuinfektionen mit HPV-16 mit größerer Wahrscheinlichkeit persistierend werden?

## **Rolle des Geschlechts**

Bei Karzinomen des Mund-Rachen-Raumes dominiert das männliche Geschlecht; bei den inzidenten Fällen haben in Deutschland die Frauen einen Anteil von 26 bis 27 %, der allerdings in den letzten Jahren leicht, aber kontinuierlich anstieg [270], zuletzt auf 28,3 % in der Prognose für 2014 [395] und 29 % in jener für 2016 [633]. Für Oropharynx-Karzinome sensu stricto (ICD-10: C01, C09, C10) wird in einer weltweiten Übersicht ein Verhältnis Männer : Frauen von 4 : 1 angenommen [320].

Bei HR-HPV-bedingten Karzinomen liegt der Anteil der Frauen – falls überhaupt – nur geringfügig höher [22, 54]. Der langsame Anstieg des Frauenanteils bei der Inzidenz von Karzinomen des Mund-Rachen-Raumes in Deutschland ist daher eher mit tabak- als mit HPV-assoziierten Krebsen erklärbar (relative Zunahme des Anteils rauchender Frauen im Vergleich zu den Männern).

Bei der oralen HPV-Prävalenz sind die Genderaspekte nicht in allen Studien eindeutig; so fanden KREIMER et al. in ihrer Metaanalyse von 18 Studien (weltweit) keine Geschlechtsprävalenz für die orale Gesamt-HPV-Belastung (Männer: 4,6 %; Frauen 4,4 %) [90]. Sofern bei einem Geschlecht eine höhere Prävalenz angetroffen wird, betrifft dies aber fast immer die Männer.

In der Jugend, zu Beginn sexueller Aktivität, mag es auch abweichende Verteilungsmuster geben (OR von 6,9 bei  $p=0.04$  für 16- bis 20-jährige junge Frauen in einer einzelnen Studie [300]). Bei High-School-Schülern aus Stockholm (17 – 21 Jahre) waren 2,5 % der Frauen, aber keiner der Männer oral mit HPV-16 infiziert [407]; alle infizierten Frauen hatten im Alter von 14 bis 16 Jahren mit Oralsex begonnen.

Jenseits des späten Jugendalters, in dem Unterschiede in den sexuellen Verhaltensweisen (z.B. dem Alter beim ersten Sex) zwischen Jungen und Mädchen noch besonders relevant sein mögen, findet sich HPV – zumindest HR-HPV und HPV-16 – häufiger bei Männern.

Bei jungen ungeimpften Erwachsenen in Baltimore lag die Odds Ratio für orales HPV bei Männern bei 2,0 (KI: 1,1 – 3,8) [271]. Bei älteren Erwachsenen in Nordamerika mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren hatten die Männer eine 5-fache HPV-Prävalenz (alle Typen: 6,0 % versus 1,2 % [34]).

Eine Literaturübersicht aus dem Jahr 2012 [279] analysierte fünf bis dahin publizierte Studien mit genderspezifischen Aussagen zur oralen HPV-Prävalenz. In 4 der 5 Studien wiesen Männer eine höhere Prävalenz auf (rohe OR: 1,9 – 5,1). Nach Adjustierung der OR fand sich aber nur in zwei der 5 Studien ein signifikanter Unterschied (aOR 2,3 und 3,0).

Die große NHANES-Studie zur Prävalenz oraler HPV-Infektionen in den USA ergab ein 2,8-faches Risiko (KI: 2,02 – 3,88) für Männer in Bezug auf alle HPV-Typen (Männer: 10,1 %, Frauen: 3,6 %) [298].

Fokussiert man auf den mit Abstand relevantesten HPV-Typ 16, so zeigt diese damals größte Studie zur oropharyngealen HPV-Prävalenz (NHANES-Studie, Auswertung 2009-2010) ganz eindeutig eine weitaus stärkere Betroffenheit der Männer mit 1,6 % vs. 0,3 % im umfassendsten Datensatz (14 bis 69 Jahre, N = 5501 Teilnehmer, GILLISON et al. 2012 [394]).

Der Effekt ist noch etwas stärker ausgeprägt im Datensatz von D'SOUZA et al. [390], der sich auf 4269 Probanden der Altersgruppe von 20 bis 69 Jahren bezieht, die den Fragebogen zum Sexualverhalten beantwortet hatten (HPV-gesamt: Männer 11,4 %; Frauen: 3,3 %; HPV-16: Männer 1,95 %; Frauen 0,29 %). Die jüngste Altersgruppe (14 – 19 Jahre) blieb jetzt unberücksichtigt (vermutlich weil man sich nicht traute, Jugendliche nach ihrem Sexverhalten zu fragen). Gerade in dieser jüngsten Altersgruppe könnten aber Mädchen stärker betroffen sein [vgl. 300, 407]. Dann ist es plausibel, wenn die Männerlastigkeit der HPV-Prävalenz zunimmt, wenn man die Altersgruppe der 14- bis 19-Jährigen nicht mit einbezieht.

Eine neuere Auswertung der NHANES-Kohorte (2011 – 2014), beschränkt auf Erwachsene von 18 bis 69 Jahren (4493 Männer, 4641 Frauen) [636], fand eine orale HPV-Prävalenz (alle Typen) von 11,5 % bei Männern und 3,2 % bei Frauen (*Männer : Frauen* = 3,6). HR-HPV (Männer: 7,3 %, Frauen: 1,4 %; *Männer : Frauen* = 5,2) und HPV 16 (Männer: 1,8 %; Frauen: 0,3 %; *Männer : Frauen* = 6,0) zeigten eine noch stärkere Präferenz für das männliche Geschlecht. Für LR-HPV (Männer: 4,2 %; Frauen: 1,8; *Männer : Frauen* = 2,3) zeigt sich dagegen ein geringerer Unterschied zwischen den Geschlechtern. Die Präferenz für Männer ist für HR-HPV mehr als doppelt und für HPV 16 sogar fast dreimal so stark ausgeprägt wie für LR-HPV.

Dies verdeutlicht nicht nur erhebliche biologisch-infektionsepidemiologische Unterschiede zwischen HR-HPV und LR-HPV, sondern zeigt auch, dass Studien, die auf die orale Belastung mit „HPV gesamt“ (alle Typen) abstellen und nicht HR-HPV separat ausweisen, das Ausmaß

mancher Einflussfaktoren wie z.B. Geschlecht oder sexuelle Verhaltensweisen auf die tatsächlich mit HPV assoziierten relevanten Risiken im Mund-Rachen-Raum unterschätzen, weil LR-HPV-Infektionen mit ihrem abweichenden biologischen Verhalten „verdünnend“ wirken.

Die erheblich höhere orale HR-HPV-/HPV-16-Prävalenz bei Männern könnte andeuten, dass orogenitale Kontakte für Männer riskanter sind, d.h. Cunnilingus ein relativ größeres Übertragungsrisiko für den oral aktiven Partner bedingt als Fellatio beim Mann (vor allem durch eine Frau). Hierfür spricht auch eine Studie mit heterosexuellen Paaren aus Südafrika auf der Basis von Konkordanzanalysen (Konkordanz der HPV-Typen an oralen und genitalen Loci innerhalb der Paare) [274, 392], wobei aufgrund der niedrigen Fallzahl (34 Paare) und des hohen HIV-Anteils (19 %) die Daten zurückhaltend bewertet werden sollten. Da allerdings der HIV-Anteil der Männer (9 %) deutlich niedriger war als der Frauen (29 %), deutet die wesentlich höhere Konkordanz zwischen dem oralen HPV-Befall beim Mann mit dem genitalen HPV-Befall der Frau (im Vergleich zur umgekehrten Betrachtungsweise) umso mehr darauf, dass Cunnilingus ein höheres Übertragungspotential innewohnt.

Bei 9 der 34 Paare wies mindestens ein Partner eine orale HPV-Infektion (alle Typen, auch nicht-onkogene) auf (6 Männer, davon 2 HIV-positiv; 4 Frauen, davon 3 HIV-positiv). 6 typspezifische HPV-Infektionen fanden sich im Mund/Rachen bei Männern und gleichzeitig genital bei Frauen (davon 4 bei HIV-positiven Frauen, aber alle 6 bei HIV-negativen Männern). Cunnilingus dürfte hier die wahrscheinlichste Übertragungsmöglichkeit sein, wobei zu beachten ist, dass die betroffenen Männer alle HIV-negativ waren. Der umgekehrte Fall (genitale Infektion beim Mann für denselben HPV-Typ wie die orale Infektion bei der Frau) fand sich nur einmal; die betreffende Frau war HIV-positiv. Hier käme Fellatio als Übertragungsweg in Frage. Bei nur einem Paar bestand Konkordanz zwischen Mann und Frau für denselben HPV-Typ im Mund/Rachen beider Partner. Da sich dieser HPV-Typ aber bei beiden Partnern sowohl genital wie im Mund/Rachen fand, kommen hier alle Infektionswege (Fellatio, Cunnilingus, Zungenküsse) infrage. Genitale Konkordanz fand sich für 12 typ-spezifische Infektionen.

Insgesamt gesehen deuten diese Daten – auch unter Berücksichtigung des HIV-Status – für ein wesentlich größeres Risiko von Cunnilingus im Vergleich zu Fellatio beim Mann bei sehr geringer bis fehlender Rolle der Zungenküsse. Genital-genitale Übertragungen waren aber insgesamt häufiger als orogenitale Übertragungen.



Auch die Daten der Baltimore County Studie mit 610 18 bis 25 Jahre alten Frauen und Männern deuten auf ein höheres HPV-Risiko (alle Typen) für den Cunnilingus (aktiv) praktizierenden Partner. In der multivariaten Datenanalyse fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen oraler HPV-Prävalenz und Fellatio (aktiv), im Gegensatz zu Cunnilingus („jemals Cunnilingus praktiziert“ Prävalenz-Ratio: univariat 2,02; KI: 1,20 – 3,38; multivariat: 1,73, KI: 1,06 – 2,82) [556].

Eine andere Studie aus Baltimore, die 199 aktuell oder in der Vergangenheit drogensüchtige Männer und Frauen inkludierte (32 % HIV-positiv, 90 % Schwarze; 66 % heterosexuelle Männer, 22 % heterosexuelle Frauen, jeweils 6 % homo-oder bisexuelle Männer bzw. Frauen), untersuchte eine Hochrisiko-Population, die oral zu 29 % HPV (alle Typen) aufwies – üblich sind in den USA 7 – 8 % für alle Typen zusammen (bei einem Verhältnis Männer/Frauen von ca. 50 % : 50 % gemäß NHANES). HIV-negative Personen hatten zu 26 % orales HPV, bei HIV-Positiven hing die HPV-Prävalenz von der CD4-Zellzahl ab. Gut eingestellte Therapie ging nicht mit einer erhöhten HPV-Prävalenz (23 %) im Vergleich zu HIV-Negativen einher, bei  $CD4 < 350$  lag die HPV-Prävalenz dagegen bei 48 % [582].

Die Studienpopulation war von heterosexuellen Männern zwischen 50 und 59 Jahren dominiert. Dies ist gleichzeitig die Gruppe, die in den USA die höchste orale HPV-Prävalenz aufweist – im Rahmen der zweizipfeligen Altersverteilung und der Geschlechtspräferenz für Männer (vgl. Tabelle 13 und Ref. 636).

Onkogenes HPV fand sich bei 13 %, HPV 16 bei 2,5 %, HPV 18 bei 0,5 % aller Teilnehmer. Cunnilingus war mit einem höheren Risiko für einen HPV-Nachweis (alle Typen) im Mund verbunden als Fellatio:

Es fand sich keine Korrelation zwischen oralem HPV mit der Anzahl der Männer, an denen Fellatio betrieben worden war (also für rezeptive Fellatio; lebenslang): *kein Mann: HPV: 28 %; 1 - 4 Männer: 25 %; ab 5 Männer: 35 % ( $p = 0.74$ ).*

Dagegen fand sich der Trend einer Korrelation zwischen oralem HPV mit der Anzahl der Frauen, an denen Cunnilingus betrieben worden war (lebenslang): *keine Frau, HPV: 22 %; 1 – 4 Frauen: 30 %; ab 5 Frauen: 35 % ( $p = 0,22$ ).*

Betrachtete man nur die letzten 6 Monate, fand sich bei rezeptiver Fellatio an Männern keinerlei Unterschied (*kein Mann: HPV: 29 %; mindestens 1 Mann: 29 %*). Für Cunnilingus an Frauen fand

sich dagegen ein signifikanter Unterschied (*Cunnilingus bei keiner Frau: HPV 25 %; bei mindestens einer Frau: 40 %;  $p = 0,04$* ).

In der multivariaten logistischen Regression erwiesen sich von den sexuellen Parametern lediglich der insertive Cunnilingus in den letzten 6 Monaten als signifikant mit oralem HPV-Nachweis assoziiert (Odds Ratio 2,2; KI: 1,01 – 4,6) sowie bisexuelle/lesbische Frauen (OR 5,6; KI: 1,4 – 23 im Vergleich mit heterosexuellen Frauen). Für Männer jeglicher sexueller Orientierung ergab sich nur ein Trend für ein erhöhtes Risiko (OR 1,4; KI: 0,55 – 3,4) im Vergleich mit heterosexuellen Frauen [582]. Die viel höhere orale HPV-Prävalenz von lesbischen oder bisexuellen Frauen im Vergleich zu heterosexuellen Frauen ist ein deutliches Indiz für das erhöhte Risiko von Cunnilingus im Vergleich zu Fellatio.

Neben einem höheren Transmissionsrisiko beim Cunnilingus im Vergleich zur Fellatio beim Mann (z.B. aufgrund höherer Viruslast auf infizierten weiblichen Genitalschleimhäuten im Verhältnis zur infizierten Penishaut/-schleimhaut) könnte es aber auch noch eine andere Erklärung für die höhere orale HPV-Prävalenz bei Männern geben: genitale HPV-Infektionen führen bei Frauen in einem weitaus größeren Anteil als bei Männern zu einer Serokonversion, mit der Folge, dass Frauen bei späterer oraler HPV-Exposition aufgrund der humoralen Immunreaktion im Durchschnitt besser geschützt sein könnten als Männer. Hinzu könnten protektive Mechanismen der zellulären Immunität infolge von genitalen HPV-Kontaminationen treten. Dann ist aber nicht auszuschließen, dass rein lesbische Frauen mangels vaginaler HPV-Kontamination durch heterosexuellen Sex weniger gut in der Lage sind, eine Immunkompetenz (humoral oder zellulär) gegenüber HPV zu entwickeln, die das Risiko oraler Infektionen mindert oder deren Clearance beschleunigt. Cunnilingus könnte für lesbische Frauen dann „oral“ gefährlicher sein als für heterosexuelle Frauen.

Auch die NHANES-Studie zeigte, dass die HPV-Prävalenz (alle Typen) bei den 93 lesbischen oder bisexuellen Frauen in dieser Studie mit 6,1 % fast doppelt so hoch ausfiel als bei den 1504 heterosexuellen Frauen; allerdings war der Unterschied angesichts der absolut geringen Anzahl von Infektionen nicht signifikant. Zu HPV-16 liegen keine Angaben vor [390].

Eine etwas spätere Auswertung der NHANES-Kohorte (2011-2014) und mit höheren Probandenzahlen fand noch ausgeprägtere Effekte: die orale HPV-Prävalenz (alle Typen) lag bei Frauen, die jemals Sex mit Frauen gehabt hatten, bei 6,6 % (N = 374) im Vergleich zu 2,9 % bei 3762 Frauen, die niemals Sex mit Frauen gehabt hatten. Der Unterschied vergrößerte sich auf

das Dreifache, wenn man nur HR-HPV betrachtete (3,6 % zu 1,2 %). Beide Unterschiede sind signifikant [636].

Hatten Frauen mindestens einen weiblichen Oralsexpartner in den letzten 12 Monaten, lag die orale HPV-Prävalenz bei 8,6 % (HR-HPV: 3,3 %) im Vergleich zu 3,1 % (HR-HPV: 1,3 %) ohne weiblichen Oralsexpartner in diesem Zeitraum. Neben unterschiedlichem Transmissionsrisiko für (HR-)HPV bei Cunnilingus versus Fellatio beim Mann könnten aber auch Unterschiede im Oralsexverhalten (Frequenz von Oralsex, Anzahl Oralsexpartner) zwischen Männern und Frauen an der Männerlastigkeit oraler HPV-(16)-Infektionen beteiligt sein.

So wiesen Männer in der NHANES-Studie [390] auch eine deutlich höhere durchschnittliche Anzahl von Sexpartnern/innen auf, mit denen sie Oralsex praktiziert hatten. Bei den Frauen lag die mediane Anzahl von Oralsexpartnern in allen Altersgruppen bei 2, bei Männern variierte sie zwischen 2 (20- bis 29-Jährige) und 4 (30- bis 45-Jährige), danach ging sie wieder zurück.

Die durchschnittliche Anzahl von Oralsexpartnern lag bei Frauen zwischen 20 und 44 Jahren bei 4,1 (45 bis 59 Jahre: 3,3), bei Männern dagegen bei 4,7 (20 bis 29 Jahre), 10,6 (30 bis 44 Jahre) und 12,8 (45 bis 59 Jahre). 9,3 bis 21,8 % der Männer und 4,1 bis 7,8 % der Frauen hatten mehr als 10 Oralsexpartner. Der große Unterschied bei den Männern (im Gegensatz zu den Frauen) zwischen medianer und durchschnittlicher Anzahl von Oralsexpartnern spricht in Verbindung mit den Quoten für mehr als 10 Oralsexpartner dafür, dass es eine nicht unbedeutende Gruppe von Männern mit *sehr viel* (weit über 10) Oralsexpartnern gibt, denn sonst ließen sich Durchschnittswerte von 12,8 Oralsexpartnern (für Männer zwischen 45 und 59 Jahre) bei einem Medianwert von nur 3 Oralsexpartnern in dieser Altersgruppe nicht darstellen. Es bleibt in dieser Studie offen, ist aber naheliegend, ob gerade diese Männer eine Hochstrisikogruppe für oropharyngeales HPV darstellen.

Die mehrfach höhere HPV-Prävalenz bei Männern (alle HPV-Typen, besonders aber HR-HPV sowie HPV-16 isoliert betrachtet) im Vergleich zu Frauen dürfte daher nicht nur Ausdruck eines höheren Transmissionsrisikos bei Cunnilingus im Vergleich zu Fellatio sein, sondern könnte auch dadurch beeinflusst sein, dass Männer durchschnittlich mehr Oralsexpartnerinnen hatten als Frauen, und dass vor allem der Anteil der Männer mit sehr hoher Anzahl von Oralsexpartnerinnen (über 10 sowie weit darüber hinaus) ab einem Alter von 30 Jahren in NHANES ebenfalls mehr als doppelt so hoch ausfiel als bei Frauen (bei 45- bis 59-Jährigen fast fünffach: 19,1 % vs. 4,1 %).

In der Auswertung der NHANES-Studie von GILLISON et al. [394] – in Bezug auf alle HPV-Typen – ließen sich nur 16 % der Unterschiede in der oropharyngealen HPV-Prävalenz zwischen Männern und Frauen mit Sexverhalten und anderen erfassten Variablen erklären. Dafür werden zwei Erklärungsansätze angeboten. Der eine beruht auf der Annahme geschlechtsspezifischer Unterschiede des Transmissionsrisikos beim Oralverkehr, mit höherem Risiko für Männer, die Oralsex bei Frauen betreiben (also Cunnilingus). Dafür spricht die Beobachtung, dass die oropharyngeale HPV-Prävalenz bei Männern stärker als bei Frauen mit der Anzahl der Oralsexpartner(innen) korreliert ist.

Der zweite Erklärungsansatz geht davon aus, dass oropharyngeale HPV-Infektionen bei Frauen u.a. wegen hormonaler Einflüsse (wie für den Cervix-Bereich nachgewiesen) kürzer andauern könnten. Nach neueren Erkenntnissen (vgl. Ref. 598) ist dabei aber vor allem erworbene Immunkompetenz durch genitales/vaginales Priming (genitale HPV-Kontaminationen beim Vaginalverkehr, ansteigend mit der Zahl der vaginalen Geschlechtspartner) in Betracht zu ziehen.

Außerdem ist anzunehmen, dass die hohe Serokonversionsrate nach genitalen Infektionen bei Frauen – im Gegensatz zu Männern – einen gewissen Schutz vor oropharyngealen HPV-Infektionen bei späteren oralen Expositionen gegenüber dem betreffenden HPV-Typ bietet. Der hohe Schutzeffekt der HPV-Impfung (Risikominderung um 94,1 % in den kombinierten Daten von GILLISON et al. 2012 und HERRERO et al. 2013) lässt erwarten, dass auch die niedrigeren Antikörpertiter, wie sie nach etwa 50 bis 70 % der genitalen Infektionen bei ungeimpften Frauen nachweisbar sind, das oropharyngeale Infektionsrisiko günstig (im Sinne von risikoreduzierend) beeinflussen könnten.

Daneben könnten unterschiedlich hohe Viruslast an genitalen Loci bei Frauen und Männern (vulvär/vaginal versus penil) für Unterschiede beim Infektionsrisiko durch Oralsex an Frauen bzw. Männern sprechen, und damit zur höheren oropharyngealen HPV-(16-)Prävalenz bei Männern beitragen (in dem Sinne, dass das Risiko bei Cunnilingus höher sei als bei Fellatio am Mann) [406].

In einer kleinen Beobachtungsstudie zu inzidenten oropharyngealen HPV-Infektionen mit 212 männlichen Studenten (18 – 25 Jahre; Median: 20 Jahre) in den USA fanden sich keine neuen (inzidenten) Infektionen bei jenen Studenten, die Cunnilingus geschützt betrieben (Dental Dams). Aufgrund der geringen Fallzahl der Nutzer von Barrieren konnte der (biologisch plausible) schützende Effekt aber nicht statistisch abgesichert werden [405].

Die im Median und Durchschnitt geringere Anzahl von Oralsexpartnern bei Frauen – jedenfalls in den USA [390] – trägt als vierter Faktor dazu bei, dass die oropharyngeale HPV-, HR-HPV- und HPV-16-Prävalenz sowie die Inzidenz HPV-assoziiierter oropharyngealer Karzinome bei Frauen erheblich niedriger ausfällt als bei Männern.

Die Männerlastigkeit der Prävalenz und Inzidenz oraler HPV-(16)-Infektionen ist offenbar multikausal begründet und dies erschwert es, die relative Bedeutung unterschiedlicher Transmissionsrisiken bei Cunnilingus vs. Fellatio beim Mann präziser einzugrenzen. Die erheblich höhere orale (HR-)HPV-Prävalenz bei lesbischen oder bisexuellen Frauen im Vergleich zu rein heterosexuellen Frauen unterstreicht jedoch auf jeden Fall die wichtige Rolle von Cunnilingus als Infektionsweg, nicht nur bei Männern, sondern auch bei Frauen.

Dies bedeutet aber keinesfalls eine völlige Entwarnung in Sachen Fellatio. Die bereits weiter oben ausführlicher dargestellte Metaanalyse zur oralen HPV-Prävalenz aus dem Jahr 2016 [585] mit 29 weltweiten Studien mit 22756 Teilnehmern (10124 Männer, 12623 Frauen) fand eine signifikante Assoziation zwischen oralem HPV (alle Typen) und Oralsex (OR 1,9; KI: 1,51 – 2,39 für Männer und Frauen zusammen). Für Frauen wurde aber kein Zusammenhang mit Oralsex gefunden (OR: 1,08; 0,70 – 1,67). Dies bedeutet, dass das Risiko für Männer dann noch deutlich höher ausfallen muss als OR = 1,9. Allerdings wurde die Odds Ratio für Männer nicht angegeben. Es ist auch nicht angegeben, welche der 29 Studien für diese Auswertungen herangezogen wurden, mit welchen Fallzahlen. Nichtsdestotrotz deuten die Daten darauf, dass Oralsex für Männer viel gefährlicher ist als für Frauen, was das HPV-Infektionsrisiko im Mund-Rachen-Raum angeht. Da andererseits MSM viel höhere orale HPV-Quoten aufwiesen als heterosexuelle Männer (HPV gesamt: 12,2 % statt 4,7 %; HR-HPV: 6,0 % zu 1,6 %; HPV 16: 1,7 % zu 0,9 % [585]), muss davon ausgegangen werden, dass rezeptive Fellatio aber ebenfalls mit einem Risiko verbunden ist. Nicht auszuschließen ist allerdings, dass Rimming bei MSM zur oropharyngealen HPV-Prävalenz beiträgt (s.o., vgl. [398]), so dass sich nicht kalkulieren lässt, welche Anteile der oralen HPV-Prävalenz in der MSM-Populationen der rezeptiven Fellatio und welche dem insertiven Rimming zuzuordnen sind. Die Daten der MSM zeigen damit, dass Fellatio und/oder Rimming durchaus effektive Infektionswege sind. Der Effekt mag durch HIV-positive MSM etwas überzeichnet sein, weil letztere eine höhere Empfänglichkeit für HPV aufweisen, abhängig von der CD4-Zahl. Wenn also Fellatio und/oder Rimming grundsätzlich effiziente Infektionswege sind, dennoch aber Frauen im Gegensatz zu heterosexuellen Männern keine signifikante Assoziation zwischen oralem HPV-Befall und Oralsex zeigen, so folgt daraus, dass Cunnilingus ein wesentlich effektiverer Übertragungsweg (auf den oral involvierten Partner) sein muss als rezeptive Fellatio durch eine Frau – nicht aber unbedingt durch einen Mann.

Offenbar ist rezeptive Fellatio durch Männer ein effektiverer Übertragungsweg als rezeptive Fellatio durch Frauen. Wie bereits oben auf der Basis einer Kohortenstudie mit Risikopersonen erläutert (vgl. Ref. 582), könnten diese Unterschiede auf erhöhter Immunkompetenz der (heterosexuellen) Frauen beruhen, die durch vaginale HPV-Kontaminationen oder –Infektionen geprimt wurden, abhängig von der Anzahl vaginaler Sexpartner (vgl. Ref. 598).

## Regionale Unterschiede der oropharyngealen HPV-Prävalenz

Mit zunehmender Verfügbarkeit epidemiologischer Daten sowohl zur oropharyngealen HPV-Prävalenz bei Gesunden wie auch zum Anteil HPV-positiver Karzinome im Oropharynx-Bereich wird immer deutlicher, dass gewisse regionale Unterschiede in der Prävalenz oropharyngealer HR-HPV-Nachweise und entsprechender Karzinome bestehen [116, 324], und dass diese Unterschiede offenbar nicht nur interkontinentaler Art sind, sondern sogar kleinräumig [z.B. 269, 149 versus 150], sowie dass die Prävalenz oropharyngealer HR-HPV-Infektionen in der gesunden Allgemeinbevölkerung und der Anteil HR-HPV-positiver Oropharynx-Karzinome miteinander korreliert sind.

Beim interkontinentalen Vergleich zwischen Kanada und Indien erwiesen sich in Kanada 35 % von 213 Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx als HR-HPV-positiv, in Indien nur 0,5 % von 200 [113]. Bei gesunden, alters- und geschlechts-gematchten Kontrollpersonen (Kanada: N = 229; Indien: N = 150) fand sich HR-HPV in exfoliierten Zellen der Mundhöhle in 11 % der Probanden in Kanada, aber 0 % in Indien [113].

In den USA fand sich HPV (37 Typen getestet) in Mundspül-Proben von 9 % HIV-negativer (und 25,2 % HIV-positiver) Frauen [120]. In einer anderen Studie mit US-amerikanischen Frauen lagen die betreffenden Quoten für den oralen HPV-Nachweis bei 15 % vs. 33 % (HIV-negativ vs. HIV-positiv) [122]. 60 % der oralen Infektionen persistierten mehr als 6 Monate bei HIV-negativen Frauen, 55 % bei HIV-positiven (cervikale Infektionen: 51 % vs. 63 %; Unterschiede nicht signifikant). **Aktuelles Rauchen erhöhte das Risiko für eine persistierende orale Infektion auf das 8-Fache** (OR: 8; CI = 1,3 – 53), ein Alter von mehr als 44 Jahren sogar auf das 20-Fache (OR = 20; KI: 4,1 – 83) [122]. In Puerto Rico fand sich bei 10,1 % der HIV-negativen und 30,0 % der HIV-positiven Drogennutzer oral HPV (Spülprobe); HPV-16 und -18 wurde hier aber bei keinem der bisher untersuchten 223 Drogennutzer oral nachgewiesen [125]. In Brasilien fand sich orales HPV in 19,1 % der gesunden Kontrollprobanden (in einer Studie zu Oropharynx-Karzinomen), darunter HPV-6, -16, -18 und – 70 [134].

In Stockholm ließ sich in 11,3 % der oralen Proben von 15 – 23 Jahre alten ungeimpften Probanden (überwiegend weiblich) HPV nachweisen (N = 240 Proben); 8,8 % der Probanden wiesen HR-HPV auf, 6,3 % (in den vorstehend genannten 8,8 % enthalten) HPV-16. (Zum Vergleich: im Genitalbereich lag die HPV-Quote bei den jungen Frauen bei 70 %; 35 % der Frauen wiesen HPV-16 und 10 % HPV-18 auf) [114]. Eine orale HPV-16-Quote von 6,3 % bei

jungen Frauen liegt weit über entsprechenden Daten aus Nordamerika (z.B. [630]: 0,3 % für HPV-16 für Frauen zwischen 20 und 29 Jahren in NHANES). Nicht zufällig sprechen gerade skandinavische Autoren von einer „Epidemie“ im Kontext HPV-assoziiierter oropharyngealer Karzinome [55, 81].

Allerdings waren die Stockholmer Probanden Patienten in einer Jugendklinik im Kontext der Behandlung von STDs oder aus präventivem Anlass; sie sind daher z.B. in ihrem Sexualverhalten nicht unbedingt repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung dieses Alters. In der Folgezeit wurde die Anzahl der Probanden in der Stockholmer Klinik auf 483 verdoppelt (401 Frauen, 82 Männer) [409]. Die HPV-Prävalenz (alle Typen) reduzierte sich in der größeren Stichprobe dann auf 9,3 % (Männer) bzw. 9,8 % (Frauen). Jetzt wurde nur noch bei 2,9 % der Probanden HPV-16 nachgewiesen (HPV-18: 0,2 %).

Für 174 Frauen lagen auch cervikale Proben vor; 74,1 % von ihnen waren cervical HPV-infiziert (37,9 % HPV-16, 14,4 % HPV-18). 17,1 % der 129 Frauen mit cervical HPV-Infektion, aber nur 4,4 % der 45 Frauen ohne cervikale HPV-Infektion wiesen oral HPV auf. 91,7 % der 24 Frauen mit oraler Infektion wiesen cervical HPV auf; bei 20 dieser 22 Frauen stimmten die HPV-Typen oral und cervical völlig überein – diese Typkonkordanz war damit höher, als sie bisher in anderen Studien angetroffen worden war [409].

Allerdings wurde in Stockholm auch bei 2,5 % von 160 Highschool-Studentinnen (aber keinem von 175 Highschool-Studenten; Altersgruppe: 17 – 21 Jahre, Median: 18 Jahre) HPV-16 in Spül-Gurgel-Proben angetroffen. 3 der 4 betroffenen Frauen waren sogar HPV-geimpft, in allen drei Fällen ging die erste Oralsex Erfahrung (jeweils 1 x mit 14, 15 und 16 Jahren) der ersten Impfdosis voraus [407].

Die Daten sprechen für eine höhere HPV-16-Belastung bei jungen Leuten (vor allem Frauen) in Schweden, im Vergleich zur USA. Dazu mag passen, dass nach entsprechenden Weltkarten im Internet die ersten sexuellen Erfahrungen in den skandinavischen Ländern etwa zwei Jahre früher erfolgen als in den USA. Jugendliche scheinen aber eine erhöhte Empfänglichkeit für HPV – wie auch andere STIs – zu haben, so dass sich Unterschiede in der sexuellen Aktivität in der Jugend sehr stark auf die genitale und orale HPV-Prävalenz in diesen Altersgruppen durchprägen.

Im Senegal fand sich nur bei 3,4 % von 117 Oropharynx-Karzinomen HPV, und dies an für HPV-assoziierte Karzinomen eher weniger typischen Lokalisationen (Gingiva, Larynx) [268].



In einer weiteren Studie aus dem Senegal waren 13 % von 54 Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (mit erfolgreicher PCR) HPV-positiv; 5 lagen im Hypopharynx, 2 in der Mundhöhle; 3 dieser Patienten waren Raucher. Im Oropharynx fand sich kein einziges HPV-positives Karzinom; alle Patienten verneinten Oralsex [587].

Die Quote HPV-positiver Karzinome an allen Oropharynx-Karzinomen mag auch vom Anteil der Raucher in der Bevölkerung und dem Greifen von Antiraucher-Kampagnen beeinflusst sein; ein Rückgang nikotinassoziierter Karzinome führt dann zwangsläufig zur Zunahme des Anteils HPV-assoziierter Karzinome [182].

Erklärungsansätze für die großen regionalen Unterschiede in der HPV-Epidemiologie (oral und genital) werden weiter unten diskutiert.

Was Sexarbeiterinnen anbelangt, könnten geographische Unterschiede in der Verbreitung der verschiedenen HPV-Typen erklären, wieso in einer japanischen Studie mit 196 Sexarbeiterinnen keine einzige HPV-16-Infektion in Abstrichen der Mundschleimhaut gefunden wurde, trotz mit 5,1 % relativ hoher HR-HPV-Prävalenz (dominiert von HPV-56) [79]. Die – in Bezug auf HPV-16 – „günstigen“ Daten aus Japan stellen daher keine „Entwarnung“ für Sexarbeiterinnen dar, was ihr oropharyngeales HPV-16-Risiko in anderen Weltregionen anbelangt. Immerhin wiesen die Sexarbeiterinnen mit 5,1 % mehr Non-HPV-16-HR-HPV auf als beispielsweise die US-amerikanische Durchschnittsbevölkerung in der NHANES-Studie (1,1 % Non-HPV-16-HR-HPV bei Frauen in NHANES 2011 – 2014; N = 4641 Frauen) [636]. Das Fehlen eines HPV-16-Nachweises bei japanischen Sexarbeiterinnen ist demnach geographischen Unterschieden in der Verteilung der HPV-Typen anzulasten. So wurden in der Westpazifik-Region auch die weltweit niedrigsten cervikalen HPV-16-Prävalenzen bei Sexarbeiterinnen angetroffen [389].

In der US-amerikanischen NHANES-Studie lag der Anteil von HPV-16 an HR-HPV bei 27 % (N = 5501 Probanden), in der internationalen Metaanalyse von KREIMER et al. bei 33 % (N = 3977) bzw. bei 22 % (N = 3813 Probanden) nach Ausschluss der problematischen sardinischen Studie; bei den 196 japanischen Sexarbeiterinnen dagegen bei 0 %.

Hinzu tritt, dass die Autoren der japanischen Sexarbeiterstudie anmerken, dass sie nur Abstriche der Mundschleimhaut genommen und nicht den Rachenbereich beprobt hätten, und dass sie unter Anwendung der Spül-Gurgel-Methode, die auch den Rachenbereich erfasst, möglicherweise höhere HR-HPV-Prävalenzen angetroffen hätten [79].

Die praktische Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen besteht darin, dass Daten, die an Sexarbeiterinnen in anderen Regionen der Welt, insbesondere solchen mit abweichendem Verteilungsspektrum der HPV-Typen, erhoben wurden, nicht ohne Vorbehalte auf die Situation in Mitteleuropa übertragen werden können.

Einige Erkenntnisse zur Rolle verschiedener Ethnien bezüglich der oropharyngealen HPV-Prävalenz lieferte die NHANES-Studie (USA 2009/2010) [390]. Die oropharyngeale HPV-16-Prävalenz war bei weißen Männern mit 2,4 % höher als bei schwarzen (1,9 %), Männern mexikanischer (0,8 %) oder „hispanischer“ Abstammung (weiß und schwarz; 1,3 %). Dies galt auch für Frauen (weiß: 0,4 %, schwarz: 0,0 %, mexikanisch: 0,0 %, „hispanisch“ 0,3 %).

Betrachtet man dagegen alle untersuchten HPV-Typen zusammen, waren Schwarze stärker betroffen als Weiße (Männer: weiß: 10,8 %; schwarz: 20,1 %, mexikanisch: 8,1 %, hispanisch: 10,3 %; Frauen: weiß 3,2 %, schwarz: 3,5 %, mexikanisch: 4,0 %, hispanisch: 4,5 %).

-

In der multivariaten Risikoanalyse lag die Odds Ratio für eine oropharyngeale HPV-16-Infektion bei Weißen im Vergleich zu Schwarzen (Referenz 1,0) bei 1,46 (allerdings nicht signifikant: KI 0,47 – 4,51), bei mexikanischer Abstammung bei 0,55 (KI: 0,17 – 1,85).

Bezogen auf alle untersuchten HPV-Typen hatten Weiße dagegen ein signifikant geringeres Risiko (OR: 0,46; KI: 0,29 bis 0,72) und Menschen mexikanischer sowie hispanischer Abstammung ein knapp Signifikanz verfehlendes geringeres Risiko (OR 0,55, KI: 0,29 – 1,03 und OR 0,59; KI: 0,32 – 1,06) als Schwarze (Referenz OR 1,00).

Diese Differenzen dürften aber primär auf Unterschiede im Oralsexverhalten zurückzuführen sein; Weiße hatten mehr Oralsex Erfahrung als Schwarze (Männer: 90,8 % vs. 76,5 %, Frauen: 90,7 % vs. 63,2 %; auch Menschen mexikanischer oder hispanischer Abstammung lagen deutlich unter den Quoten der Weißen und eher auf dem Level der Schwarzen). Dies gilt auch für die durchschnittliche Anzahl der Oralsexpartner (Männer: Weiße 12,6; Schwarze 5,2; mexikanische Abstammung 4,2; hispanische Abstammung 6,2; Frauen: Weiße 4,5; Schwarze 2,5; mexikanische Abstammung 2,1, hispanische Abstammung 2,7) und den Anteil der Studienteilnehmer mit mehr als 10 Oralsexpartnern (Männer: Weiße 20,8 %, Schwarze 11,6 %; Frauen: Weiße 7,1 %, Schwarze 2,3 %) oder mehr als 5 Oralsexpartnern (Männer: Weiße 38,8 %, Schwarze 20,7 %; Frauen: 22,4 % vs. 8,1 %). Auch das Verhältnis der Anzahl vaginaler versus oraler Sexpartner lag bei Schwarzen höher als bei Weißen, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass es in einer sexuellen Beziehung zu Oralsex kommt, war bei Schwarzen geringer als bei Weißen.

Bezog man diese Unterschiede im Oralsexverhalten ein, waren die Differenzen bei der HPV-16-Prävalenz (Prävalenz-Ratio 1,2 für Weiße im Vergleich zu Schwarzen) und auch der Prävalenz von Oropharynx-Karzinomen (aus den zum Vergleich herangezogenen SEER-Daten) (Prävalenz-Ratio 1,3) mit den Unterschieden im Oralsexverhalten zwischen Weißen und Schwarzen erklärbar.

Bei gleich großer Risikoexposition (Oralsex) gibt es offenbar keine starken Unterschiede in der Prävalenz von HPV-16 im Oropharynx zwischen Weißen und Schwarzen. Diese Aussage gilt aber nur für HPV-16; trotz geringerer Risikoexposition wiesen Schwarze eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer oropharyngealen Infektion mit HPV (alle Typen) auf, bedingt durch eine weitaus höhere Prävalenz für die pathogenetisch eher unbedeutenden LR-HPV-Typen. Die Gründe dafür sind unklar [390], die weiter unten diskutierten genetischen Unterschiede (z.B. unterschiedliche Häufigkeitsverteilung von genetischen Polymorphismen, die Auswirkungen auf die Empfänglichkeit oder Persistenz für/von HPV-Infektionen haben) könnten eine mögliche Erklärung liefern.

Weltweit bestehen große regionale Unterschiede im Oralsexverhalten. Während beispielsweise 80 % der 15- bis 49 Jahre alten US-Amerikaner Erfahrung mit Oralsex hatten und 75 % der 16- bis 44-jährigen Engländer von Oralsex in den letzten 12 Monaten berichteten, gaben in einer Studie in China nur 6,9 % der Teilnehmer (heterosexuell) an, jemals Oralsex praktiziert zu haben [453]. In einer anderen Studie aus ländlichen Gebieten Chinas gaben 0,9 bis 1,9 % der Erwachsenen Oralsex „in jüngerer Zeit“ (nicht näher definiert) an; damit korrelierte eine orale HPV-16-Prävalenz von nur 0,12 % und eine 12-Monats-Inzidenz von 0,06 %, ermittelt mittels Abstrichproben. HR-HPV war signifikant mit Oralsex in jüngerer Zeit assoziiert (adjustierte Hazard Ratio 10,13; KI: 2,14 – 48,06) [608]. Eine große Studie aus dem ländlichen China mit 2228 Männern fand eine orale HR-HPV-Prävalenz von nur 0,54 % (HPV 16: 0,45 %). Nur 3,9 % der Männer hatten (angeblich) *jemals* Oralsex praktiziert; bei ihnen fand sich häufiger orales HPV (aOR für alle HPV-Typen: 1,7; KI: 0,8 – 3,5) [640]. Der orale HPV-Befall war bei den chinesischen Männern stark von LR-HPV dominiert (HPV gesamt: 6,15 %; LR-HPV: 5,61 %), für die sexuelle Übertragungswege eine deutlich geringere Rolle spielen.

Eine Studie aus Hongkong mit 1426 Männern und Frauen zwischen 18 und 64 Jahren (allesamt ethnische Chinesen) fand eine orale HPV-16-Prävalenz von 0,4 % - dies ist etwa 60 % weniger als die Prävalenz in der vergleichbar geschlechts- und altersstrukturierten NHANES-Population in den USA. Männer waren stärker betroffen als Frauen; die orale HR-HPV-Prävalenz betrug 0,8 %

(Beprobung durch Spül-Gurgel-Methode). Oralsex, Anzahl der Sexpartner, Rauchen und Trinken waren in dieser Studie positiv mit der Prävalenz von alpha-Papillomaviren assoziiert [680].

Auch in Südafrika scheint Oralsex selten zu sein; aber auch dort korreliert die orale HPV-Prävalenz mit Oralsex [577]. Rassen- oder regionenspezifische Unterschiede im Oralsexverhalten spielen offenbar eine wegweisende Rolle in der oropharyngealen HPV- und Karzinom-Epidemiologie und müssen bei überregionalen Vergleichen unbedingt Berücksichtigung finden [vgl. hierzu 390].

## HPV und Veränderungen an der Mundschleimhaut ?

Auch wenn HPV-assoziierte Karzinome vor allem den Rachenraum betreffen, mit besonderem Fokus auf Mandeln und Zungengrund, ist ein Teil der Mundschleimhautkarzinome ebenfalls HPV-16-DNS-positiv, aber nur ein viel kleiner Teil *tatsächlich* durch HPV veranlasst. Die aktive Beteiligung von HPV an der Karzinogenese ist nämlich nur anzunehmen, wenn Gene viraler Herkunft im Tumor auch transkribiert werden, d.h. HPV-RNA nachweisbar ist [421, 431, 434, 435]. Dabei ist bis heute nicht einmal klar, ob in den seltenen Fällen HPV-16-transkriptionsaktiver Krebse der Mundhöhle HPV-16 einen *eigenständigen* Risikofaktor für Mundschleimhautkrebs darstellt, oder nur das durch Rauchen bedingte Krebsrisiko im Sinne eines Kokarzinogens erhöht. Für den Oropharynx ist die Eigenständigkeit von HPV-16 als ätiologischer Faktor – auch in Abwesenheit von Rauchen – jedenfalls bestätigt.

Während bisher keine detektierbaren Vorläuferläsionen für HPV-assoziierte Karzinome im Rachen/Tonsillen/Zungengrund bekannt sind, stellt sich die Frage, ob HPV im Bereich der Mundschleimhaut in der Lage ist, visuell erkennbare Veränderungen im Sinne von Präkanzerosen hervorzurufen.

In einer finnischen Kohortenstudie mit zu Studienbeginn schwangeren Frauen fand sich nach 6 Jahren nach Aufnahme in die Studie (also bei Müttern knapp 6 Jahre alter Kinder) in Abstrichen der Wangenschleimhaut zu 15,1 % HPV (13,4 % HPV-16) [415]. 14 % der 181 Frauen wiesen knotige/geschwulstige Veränderungen der Mundschleimhaut, 13 % Hyperplasien, 11 % Hyperkeratosen und 9 % Papillome auf. Bei 100 % der 6 Frauen mit Hyperkeratosen und 40 % der 5 Frauen mit Papillomen sowie knapp 30 % der 15 Frauen mit knotigen oder hyperplastischen Veränderungen ließ sich in den Wangenabstrichen HPV nachweisen (wobei HPV-16 in dieser Studie stark dominierte mit einem Anteil von 89 % aller HPV-infizierten Frauen). Fast bei allen Frauen, die solche Läsionen aufwiesen, war zu irgendeinem Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum HPV-16 nachgewiesen worden. Beprobt wurden allerdings nicht die konkreten Läsionen, sondern stets nur die gesunde Wangenschleimhaut. Kleine Papillome fanden sich beispielsweise bevorzugt an Bändern im Mund; da solche Bändchen häufig Mikroverletzungen (z.B. durch scharfkantige Nahrungsbestandteile) ausgesetzt sind, spricht dies für die Annahme, dass Epithelverletzungen und Mikrotraumen Eintrittspforten für HPV bieten.

Betrachtet man aber alle gefundenen Mundschleimhautläsionen zusammen, erreichte der Trend zur Assoziation dieser Läsionen mit einem HPV-Nachweis in der Wange keine statistische Signifikanz. Stattdessen bestanden signifikante Zusammenhänge mit Rauchen in der Schwangerschaft (OR = 4,4;  $p = 0,002$ ) sowie aktuellem Rauchen in Kombination mit der Einnahme von Kontrazeptiva ( $p = 0,050$ ) und Fleischkonsum ( $p = 0,009$ ).

Alle Mundschleimhautläsionen waren mit Schleimhautproliferationen verbunden. Auch wenn nur ein Signifikanz verfehlender Trend für die Assoziation gefunden wurde, vermuten die Autoren, dass persistierende HPV-16-Infektionen einen Risikofaktor für sichtbare Schleimhautveränderungen darstellen [415]. Dies trifft aber keine Aussagen zum malignen Potenzial dieser Läsionen, zumal Mundschleimhautkrebs bei Frauen im Alter der Studienpopulation (Median bei Studieneintritt: 26 Jahre) und auch in den folgenden 1 bis 1,5 Dezennien extrem selten ist.

In der parallel laufenden Studie an den jungen Vätern derselben Finnish Family HPV Study fanden sich bei der letzten Untersuchung (7 Jahre nach Studieneintritt) sogar bei der Hälfte aller Männer vergleichbare Schleimhautveränderungen (50,1 %; darunter: 12,7 % weiße Verfärbungen, 3,6 % lichenoiden Reaktionen, 9,1 % epitheliale Hyperplasien). Diese korrelierten in der univariaten Analyse aber lediglich mit dem Rauchen ( $p = 0,046$ ) [419]. Die Autoren vermuten Zahnfleischtaschen als HPV-Reservoir und Infektionsquellen [445; „conclusions“], allerdings ohne diese Aussage in der Publikation näher zu belegen.

Viele Studien fanden erhöhte HPV-Quoten in oralen Leukoplakien, vor allem auch HPV-16. Ein umfangreicher Review aus dem Jahr 2012 [421] kam allerdings zu dem Ergebnis, dass es bisher keine überzeugenden Hinweise auf eine kausale Verbindung zwischen HPV und der Entstehung der Leukoplakie oder deren Progression zu einem Karzinom gibt. Einer großen Metaanalyse aus 94 Studien und 4580 Proben zufolge ist die Wahrscheinlichkeit eines HPV-Nachweises in präkanzerösen Läsionen der Mundschleimhaut (wie Leukoplakien) 2-bis 3-mal höher als in normaler Mukosa, in Karzinomen 4-bis 5-mal höher. (HPV-Nachweis für „alle Typen“: normale Mukosa: 10 %; non-dysplastische Leukoplakien: 20,2 %; dysplastische Leukoplakien/präkanzeröse intraepitheliale orale Neoplasien: 26,2 %; Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut: 46,5 %). Im Gegensatz zu HPV-assoziierten Rachenkarzinomen findet sich bei HPV-positiven Mundschleimhautkarzinomen aber nur selten eine hohe Viruslast und Expression der Onkogene E6/E7, und das Virusgenom ist nur selten in das Genom der Zellen der veränderten Mundschleimhaut integriert. Dies spricht gegen HPV als ursächlichen Faktor für die

Karzinomentstehung in einem Teil der HPV-positiven Krebsfälle, kann aber nicht ausschließen, dass HPV und die Onkoproteine E6/E7 bei der Initiation der Karzinogenese eine Rolle gespielt haben könnten, dann aber die betreffenden Gene abgeschaltet wurden und im weiteren Prozess der Progression dann keine weitere Rolle mehr spielten, der dann von anderen Faktoren getragen wurde [421]. Dies könnte bedeuten, dass HPV (HPV-16) gelegentlich als Kokarzinogen in der Mundschleimhaut fungiert, während im Rachenraum HPV-16 zweifelsfrei als alleiniges Karzinogen infrage kommt. Andererseits wird HPV häufiger in homogenen Leukoplakien als in inhomogenen gefunden; letztere transformieren aber häufiger. Die Autoren halten HPV im Kontext von oralen Leukoplakien und Mundschleimhautkarzinomen für entweder onkogenetisch völlig bedeutungslos, oder aber allenfalls als Kokarzinogen in dem Sinne, dass HPV nachträglich in aus anderen Gründen in Transformation befindliche Keratinozyten superinfiziert haben könnte, und dadurch additiv oder synergistisch spätere Stadien der malignen Transformation fördern könnte [421]. Möglicherweise sind in Transformation befindliche bzw. transformierte Zellen anfälliger gegenüber inzidenten, prävalenten oder persistierenden HPV-Infektionen nach erfolgter HPV-Kontamination, könnten also „Eintrittspforten“ im Sinne des Eintrittspforten-Modells bilden, das besagt, dass HPV keine absolut gesunde und intakte Schleimhaut befällt, sondern Eintrittspforten benötigt, was im Einklang mit der Superinfektions-Hypothese stehen würde.

Immunhistochemische Untersuchungen konnten inzwischen zeigen, dass in dysplastischen Leukoplakien eine Korrelation zwischen der Proliferation in parabasalen und Stachelzellschichten und der lokalen Anwesenheit von HPV-16-Antigen besteht [422].

Eine kleine Studie mit 30 Patientinnen mit cervikalen Dysplasien und 68 Kontrollen fand eine Korrelation zwischen cervikalen Läsionen (klassifiziert nach dem Bethesda-System als SIL) und oralen Dysplasien. 10 % der Frauen mit cervikalen intraepithelialen Dysplasien, aber keine der 68 Kontrollfrauen ohne cervikale Dysplasien, wiesen Dysplasien im Mund auf. Frauen mit SIL hatten zu 43,3 % Oralsex praktiziert, Frauen der Kontrollgruppe nur zu 19,1 % [588].

## Oropharyngeale Probengewinnung zum HPV-Nachweis

Ein Grundproblem bei Studien zur Prävalenz oropharyngealer HPV-Infektionen besteht in der Form der Probengewinnung (Mundspülung? Gurgeln?, Abstrich – nur von der Mundschleimhaut oder auch aus der Pharynxregion?). Unterschiede in der Probengewinnung, aber auch der Probenvorbereitung (Reinigung) und -analyse schränken die Vergleichbarkeit verschiedener Studien miteinander ein. Außerdem beziehen sich unterschiedliche Studien auf verschiedene Spektren von HPV-Typen; manche nur auf wenige Typen, viele auf eine Kombination aus 37 HR-HPV- und LR-HPV-Typen und andere auf noch mehr Typen. In der Regel werden nur mukosale alpha-Papillomaviren beprobt, manchmal aber auch kutane Typen, die mukosal nicht als pathogen gelten, mit eingeschlossen.

Auf die labortechnische Verarbeitung und Analyse der Proben wird hier nicht eingegangen, sondern nur auf die klinische, in der Interaktion mit dem Probanden relevante Probenahmetechnik.

Inzwischen konnte an HIV-positiven Männern mit hoher oraler HPV-Prävalenz gezeigt werden, dass eine kombinierte Spülung (d.h. kombiniert mit Gurgeln) zu guten Detektionsquoten für HPV führt, die durch Abstriche (Tupfer- und Bürstenabstrich) nur noch in vergleichsweise geringem Umfang verbessert werden konnten (HPV-16-Quote mit der Spül-Gurgelmethode: 8,2 %; die zusätzliche Anwendung der beiden Abstrichmethoden zusammen erbrachte weitere 1,7 %, KI: 0,5 – 4,3 %). Ähnliche Effekte wurden bezüglich aller vier impfpräventiblen HPV-Typen beobachtet (20,2 % durch Spül-Gurgel-Methode zzgl. 3,4 %, KI: 1,5 – 6,7 %, bei Anwendung *beider* Abstrichmethoden) sowie bezüglich 10 weiterer HR-HPV-Typen (33,5 % zzgl. 1,7 %; KI: 0,5 – 4,3 %). Besonders wichtig: die Übereinstimmung in Hinblick auf die Detektion von HPV-16 an Tag 1 und Tag 15 betrug 93 % (KI: 89 bis 96 %) bei der Spül-Gurgel-Methode und konnte durch zusätzliche Abstriche nicht weiter verbessert werden. Die Autoren halten die Spül-Gurgel-Methode daher für Screening-Untersuchungen sowie für Studien zur Effizienz von Impfungen in Bezug auf oropharyngeale HPV-Infektionen für geeignet [64]. Auf der Basis einer Spül-Gurgel-Probe, bei der ausdrücklich darauf Wert gelegt wird, dass auch der Rachenbereich erfasst wird, ist seit dem Jahr 2010 in den USA ein Test auf orales HPV-16 und -18 verfügbar (OraRisk HPV-Test der Firma OralDNALabs) [175, 176].<sup>2)</sup>



Im direkten Vergleich bei Männern, die Sex mit Männern haben, erwies sich die Mundspül-Gurgel-Probe (Sensitivität: 97 %) sowohl selbst entnommenen Abstrichen (an multiplen Stellen im Mund-Rachen-Raum; Sensitivität 32 %) wie auch an Tampons absorbierten Mundspülproben (Sensitivität 69 %) weit überlegen [403]. Anlass für die Untersuchung von Tampons, die mit Mundspülflüssigkeit getränkt wurden, war das Problem nicht zulässigen Postversands von flüssigen Proben in manchen Ländern; daher suchte man nach feststofflichen Alternativen [403].

Auch in einer südafrikanischen Studie mit 181 heterosexuellen HIV-positiven Männern erwies sich die Mundspül-Gurgel-Probe als überlegen. Mittels Spülung ließen sich 3 HPV-Infektionen nachweisen (1,8 %), mittels Abstrichen nur eine (0,6%). Auch ließen sich aus Mundspülproben häufiger ausreichende Mengen DNA extrahieren. Die niedrige HPV-Prävalenz wird mit der Seltenheit von Oralsex in der Studienpopulation erklärt [655].

Es wird inzwischen als zweckmäßig und ausreichend angesehen, mit einer kommerziell verfügbaren alkoholbasierten Mundspüllösung für 15 Sekunden zu spülen und dann 15 Sekunden zu gurgeln. Die Gesamtzeit von 30 Sekunden ist erforderlich, um genügend Virus-DNA zu gewinnen; längere Probengewinnung erhöht nicht die Chance auf einen Nachweis von Virus-DNA (Plateaubildung nach 30 Sekunden) [320]. In den USA wird zu diesem Zweck in der Regel Scope Mundspüllösung eingesetzt (z.B. [399]), eine alkoholhaltige Lösung mit 15 % Alkohol, Glycerin, Polysorbat 80, Saccharin, Natriumbenzoat, Cetylpyridiniumchlorid, Benzoesäure.

Allerdings sollten die Probanden gut instruiert sein, damit bereits die erste Spül-/Gurgelprobe korrekt funktioniert und nicht verworfen werden muss. Wird nämlich direkt danach eine weitere Probe genommen, sinkt die Chance auf einen HPV-Nachweis um etwa 10 bis 20 %, d.h. das Risiko falsch-negativer Ergebnisse steigt [399]. Selbst 15 Minuten nach der ersten Probenahme gelingt der HPV-Nachweis etwas weniger häufiger (wenn auch insignifikant) als bei der ersten Probenahme [399]. Sollte also die erste Probenahme aus welchen Gründen auch immer fehlschlagen, sollte mit der zweiten Probe mindestens 15 Minuten gewartet werden.

Auch wenn dies noch nie untersucht wurde, ist vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse anzunehmen, dass auch Essen, Trinken, Mundspülungen, Zähneputzen/Ausspülen und andere Manipulationen im Mund-Rachen-Bereich den HPV-Nachweis beeinträchtigen und das Risiko falschnegativer Ergebnisse erhöhen können. Dies gilt es insbesondere zu beachten, wenn solche Proben – wie in den USA üblich, vgl. OraRisk HPV-Test – in Zahnarztpraxen genommen werden. Die Spül-Gurgel-Probe zum HPV-Nachweis muss in diesem Fall vor allen anderen Maßnahmen im Mund erfolgen.

Vorausgehendes Zähneputzen könnte allerdings einer Studie an MSM zufolge den HPV-Nachweis auch erhöhen; in dieser Studie sank die Wahrscheinlichkeit um 13 bis 14 % mit jeder Stunde, die seit dem letzten Zähneputzen verstrichen war. Die Autoren führen dies darauf zurück, dass Zähneputzen zur Abrasion von Mundschleimhautzellen führt und damit die Chancen erhöht, dass sich infizierte Mundschleimhautzellen in der Probe finden [403]. **Zähneputzen ohne anschließendes intensives Ausspülen könnte demnach die Chancen auf einen HPV-Nachweis in einer zeitnah genommenen Spül-Gurgel-Probe vergrößern.** Die Hälfte aller Probanden dieser Studie war allerdings HIV-infiziert. Es erfolgte keine separate Auswertung, ob dieser Effekt vom HIV-Status abhängig war. Eine andere Studie mit ausschließlich HIV-positiven MSM fand dagegen einen tendenziell geringeren HPV-Nachweis in der post-abrasiven Mundspülprobe im Vergleich zur prä-abrasiven (prä-abrasiv: Sensitivität 80 %, KI: 69 – 88 %, vs. post-abrasiv 65 %, KI: 54 – 76 %, bezogen auf alle HPV-Genotypen) [404].

Sehr wichtig ist darauf zu achten, dass wirklich auch der Rachen gegurgelt und nicht nur der Mund gespült wird. In einer japanischen Studie mit 94 Probanden beiderlei Geschlechts und sehr hoher oraler/oropharyngealer HPV-16-Prävalenz verglich man (nur) Mundspülen mit Gurgeln; beim Mundspülen erwiesen sich 16 %, bei Gurgeln 28,7 % der Probanden als HPV-16-positiv. Als Grund für die sehr hohe HPV-16-Prävalenz in der Gruppe gesunder Probanden im Vergleich zu anderen Studien – zum Beispiel eine Größenordnung mehr als in NHANES – wird die sehr sensible Nachweisteknik für HPV 16 (kombinierte Anwendung zwei verschiedener Methoden) genannt [671]. Unabhängig von den Gründen für die sehr hohe Prävalenz in dieser altersgemischten Probandengruppe, für die keine besonderen individuellen Risikofaktoren genannt wurden (und noch dazu in einer Weltregion, in der HPV 16 eine vergleichsweise geringere Rolle spielt als anderswo), und der klinischen Relevanz der mit diesen sehr sensiblen Verfahren entdeckten Infektionen, belegt die Studie auf jeden Fall die Überlegenheit des Gurgelns im Vergleich zum Mundspülen im Rahmen der Probengewinnung.

Automatisierte Verfahren zur Aufbereitung (Reinigung) von auf diese Weise gewonnenen Spül-Gurgel-Proben stehen inzwischen ebenfalls zur Verfügung und zeigten hinsichtlich der daraus resultierenden HPV-Typisierung sehr gute Übereinstimmung mit Proben, die 15 Minuten später von denselben Probanden gewonnen worden waren [399]. Qiasymphony SP (Qiagen, Hilden/Deutschland) erwies sich in einer Studie mit 100 HIV-positiven Probanden mit hoher oropharyngealer HPV-Prävalenz (6 % HPV-16, 5 % HPV-18) hinsichtlich des HPV-Nachweises gegenüber einem Konkurrenzprodukt als leicht überlegen und ermöglichte eine rasche Verarbeitung einer größeren Anzahl von Proben [399].

Auch wenn sich die 30-sekündige Mundspül-Gurgel-Probe als Standard etabliert hat, stellt sich die Frage nach dem Optimierungspotenzial des oropharyngealen HPV-(16)-Nachweises. Spül-Gurgel-Proben sind non-invasiv und von Probanden gut akzeptierbar. Sie sind daher für **epidemiologische Forschung** ideal, wenn es z.B. darum geht, Einfluss- oder Risikofaktoren auf die oropharyngeale HPV-Prävalenz zu untersuchen, solange Kontrollgruppen *ohne* diese Risikofaktoren in identischer Weise beprobt werden. Gerade wegen der starken Methodenabhängigkeit des HPV-Nachweises kommt in exakt derselben Weise beprobten Kontrollgruppen in der Ursachenforschung eine Schlüsselrolle zu; Studien zur oropharyngealen HPV-Prävalenz, die nur Risikogruppen ohne eine Kontrollgruppe (ohne das betreffende Risiko) einschließen, sind in ihrer Aussagekraft von geringem Wert.

Suboptimale Sensitivität der Spül-Gurgel-Proben kann notfalls durch höhere Fallzahlen ausgeglichen werden, ohne die Werthaltigkeit der Untersuchungsergebnisse und Aussagen infrage zu stellen – oder aber es werden die Konfidenzintervalle breiter. Die non-invasive und vom Probanden selbst durchzuführende Entnahme führt zu hoher Compliance und wenig Confounding durch Verweigerer. Individuelle Befunde aus den Studien haben für die einzelnen Teilnehmer keine unmittelbaren persönlichen Konsequenzen.

Anders verhält es sich in der **Individualmedizin**, sofern ein positiver HPV-16-Nachweis irgendwelche Konsequenzen auf persönlicher Ebene des Betroffenen nach sich zieht, z.B. sekundärpräventive Maßnahmen durch engmaschige Untersuchungsintervalle oder auch weiterführende Diagnostik, z.B. serologische Untersuchungen. Hier kommt es viel mehr als in der epidemiologischen Forschung darauf an, falsch-negative Ergebnisse zu vermeiden, weil Probanden mit falsch-negativen Ergebnissen ansonsten (sekundär-)präventive Maßnahmen vorenthalten würden, die ihnen ansonsten nutzen könnten (z.B. dass eine HPV-assoziierte Krebserkrankung frühzeitiger erkannt und minimalinvasiv behandelt werden kann).

Beprobungs- und Diagnosemethoden, die für die Zwecke der epidemiologischen Forschung akzeptabel oder „gut genug“ sein mögen (wie es die alleinige Spül-Gurgel-Probe offenbar ist), könnten daher für die individualmedizinische Betreuung dennoch Optimierungsbedarf aufweisen. Ein Problem bei der methodischen Evaluation von Mundspül-Gurgel-Proben ist dabei, dass entsprechende Studien (z.B. zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und HPV-Typisierung in verschiedenen Proben desselben Probanden) oft an HIV-Positiven durchgeführt wurden [64, 399, 404, 412], weil diese eine erhöhte oropharyngeale HPV-Prävalenzen aufweisen und sich daher prinzipiell für solche Studien auf den ersten Blick eignen. Studien mit HIV-Infizierten zeigen dabei exzellente Übereinstimmungen z.B. in Sachen HPV-Prävalenz und

Typkonkordanz, wenn man beispielsweise zwei mit Zeitabstand am selben Tag genommene Proben miteinander vergleicht [412], oder, wie oben schon erwähnt, auch im Abstand von 15 Tagen [64], in denen sich im Übrigen der HPV-Befall auch schon etwas verschoben haben könnte. Es ist aber keinesfalls gewiss, ob die hohe Sensitivität und Reproduzierbarkeit der Mundspül-Gurgel-Proben bei HIV-Positiven ohne Einschränkungen auf HIV-Negative übertragen werden darf. Schließlich ist nicht auszuschließen, dass die Viruslast von HPV bei HIV-Positiven im Mund-Rachen-Raum durchschnittlich höher (und daher auch eher mit Spülproben erfassbar) ist, sei es direkt infolge kompromittierter Immunabwehr (dadurch mehr Viruspartikel), sei es indirekt infolge höheren Entzündungsgrades im Mund-Rachen-Raum dadurch stärker aufgebrochener oder abgeschilfter Epithelien.

Deshalb stellt sich trotz der imposanten Befunde der Reproduzierbarkeit von HPV-Diagnostik auf der Basis von Spül-Gurgel-Proben bei HIV-Positiven weiterhin die Frage nach der Optimierung (im Sinne von Sensitivitätssteigerung) der oropharyngealen HPV-Diagnostik. Eine Arbeit wirft die Frage auf, ob die Menge der verwendeten Spüllösung eine Rolle spielen könnte, mit höherem HPV-Nachweis bei größerer Menge an Spüllösung (z.B. 44 ml statt 7 ml) [411]. In der zugrunde liegenden Studie wären die Unterschiede in der HPV-Prävalenz, für die die Menge der Spüllösung als mögliche Erklärung angeboten wird, allerdings auch durch die Unterschiede in der Altersstruktur der beiden Untersuchungsgruppen im Sinne der bimodalen Altersverteilung nach der Modellierung von GILLISON et al. [394] erklärbar, gleichwohl ist die Frage nach der optimalen Menge an Spüllösung ein Aspekt, der weiterer Klärung bedarf.

Wie oben bereits erwähnt, führt auch die Kombination aus Mundspül-Gurgel-Proben und Abstrichen zu einem etwa 10 bis 20 % höheren HPV-Nachweis im Vergleich zur alleinigen Spül-Gurgel-Probe [64], wobei der Effekt für HPV-16 mit ca. 20 % ausgeprägter war als für „HPV-gesamt“. Allerdings fand auch diese Studie an HIV-Positiven statt.

In einer Kohorte von 212 Männern der Universität Washington (medianes Alter: 20 Jahre), heterosexuell (oder allenfalls bisexuell, aber nicht homosexuell) und ohne bekannte HIV-Infektion, erfolgte eine dreifache Probenahme durch (a) Mundspül-Gurgel-Lösung und (b) zwei selbst von den Probanden an sich durchgeführte Rachenabstriche [405]. Von den 75 im Untersuchungszeitraum von 1,5 Jahren diagnostizierten typspezifischen HPV-Infektionen (prävalent, inzident oder persistierend) wurden 49 % *nur* in der Mundspül-Gurgel-Probe erfasst, 39 % *nur* in den selbst entnommenen Abstrichen, und 12 % durch beide Methoden. Die beiden Abstriche erhöhten damit die Chance auf einen HPV-Nachweis um 63 %; 29 von 75 Infektionen waren nur durch die Abstriche entdeckt worden und wären bei ausschließlicher Beprobung durch

Spülen und Gurgeln nicht erfasst worden (Zugewinn von  $29/46 = 63\%$  zusätzlich entdeckte Infektionen). Gleichwohl bestätigte sich, dass die Abstrichmethodik für sich allein genommen der Spül-Gurgel-Probe unterlegen ist, und dies trotz des zweifachen Abstrichs und „richtigen“ Ortes der Abstrichnahme, nämlich der Region mit dem höchsten pathogenetisch relevanten HPV-16-Risiko.

In dieser Studie resultierte aus diesem dreifachen Beprobungsverfahren eine HPV-16-Prävalenz von  $2,8\%$  und eine HPV-18-Prävalenz von  $2,4\%$  (alle HPV:  $7,5\%$ ) sowie (im Rahmen des eineinhalbjährlichen Nachbeobachtungszeitraumes) eine kumulative jährliche HPV-16-Inzidenz von  $0,8\%$  p.a. und HPV-18-Inzidenz von  $2,7\%$  p.a.

Diese Prävalenzen sind höher, als man sie sonst in dieser Altersgruppe in den USA erwartet (z.B.  $0,2\%$  HPV-16-Prävalenz bei 1000 Studenten der Ohio State Universität; darunter 463 Männer; Altersmedian 21 Jahre und damit sehr eng bei der Altersstruktur der Washingtoner Kohorte [406]). Die NHANES-Studie weist eine orale HPV-16-Prävalenz von  $1,1\%$  für Männer und  $0,3\%$  für Frauen in der Altersgruppe von 20 bis 29 Jahren aus [630].

Der Unterschied der HPV-16-Prävalenz zwischen  $2,8\%$  in der Studie mit den Studenten der Washington University zu  $1,1\%$  für die Männer einer ähnlichen Altersspanne in der NHANES-Studie könnte teilweise mit erhöhter HPV-Ausbeute durch die zusätzlichen Rachenabstriche in der Studie mit den Studenten erklärt werden.

Die Daten weisen somit darauf hin, dass die zusätzliche Gewinnung von Abstrichmaterial aus dem Rachen (auch durch die Probanden selbst, was angenehmer ist und eher auf Akzeptanz stößt) einen erheblichen Zusatznutzen zur alleinigen Spül-Gurgel-Probe erbringen und damit das Risiko falsch-negativer Ergebnisse deutlich vermindern könnte, was vor allem im individualmedizinischen Kontext bedeutsam ist. Allerdings bezog sich der Detektionsgewinn von  $63\%$  durch die beiden Rachenabstriche in der Washingtoner Studenten-Studie von EDELSTEIN et al. [405] auf alle HPV-Typen. Ob der HPV-16-Nachweis in gleicher Weise davon profitierte, bleibt offen, wird aber durch den Vergleich mit den NHANES-Daten ( $2,8\%$  vs.  $1,1\%$ ) stark gestützt – möglicherweise ist der Effekt für HPV 16 sogar noch stärker ausgeprägt als für „HPV gesamt“. Auch unterschiedlicher Tropismus verschiedener HPV-Typen im Mund-Rachen-Raum könnte eine Rolle spielen.

Dies deutet an, dass es in der Washingtoner Studenten-Studie vor allem HPV-16 war, das durch die beiden zusätzlichen Rachenabstriche detektiert wurde. Dies ist nicht einmal unplausibel, wenn

man berücksichtigt, dass HPV-16 vor allem im Rachen und weniger an der Mundschleimhaut pathogen wirkt (also biologisch aktiv ist, d.h. transkriptionsaktiv und replizierend), so dass ein bevorzugter Tropismus für den Rachen (bzw. die Epithelien der Krypten von Tonsillen, Zungengrund und anderer lymphatischer Gewebe des Waldeyerschen Rachenringes) und/oder eine höhere Viruslast und damit Detektionschance auf der Rachenschleimhaut, durchaus im Rahmen des Möglichen liegt.

Besonders auffällig sind die Unterschiede zur Ohio-Studie, wo bei männlichen Studenten (N = 463) zwischen 18 und 30 Jahren (Median für alle Studenten/Studentinnen: 21 Jahre) eine HPV-Prävalenz (alle Typen) von 3,2 % in der Spül-Gurgel-Probe angetroffen wurde [406], während die nahezu gleich alte männliche Kohorte (N = 212) der Washington Universität (Altersmedian: 20 Jahre) eine HPV-Prävalenz von 7,5 % aufwies. Ohne die Rachenabstriche hätte man 39 % der HPV-Infektionen in dieser Washingtoner Kohorte nicht entdeckt; die HPV-Gesamt-Prävalenz hätte dann bei 5,2 % statt 7,5 % gelegen [405].

Eine kleine Studie mit 52 HIV-positiven MSM aus Spanien fand eine außergewöhnlich hohe orale HPV-16-Prävalenz von 19,2 % (KI: 9,6 – 32,5 %). Auch die Prävalenz von HR-HPV zzgl. HPV 6 und 11 war mit 33 % ungewöhnlich hoch. Selbst bei 22 HIV-positiven Heterosexuellen dieser Studie war die orale HR-HPV+HPV6+11-Prävalenz mit 23 % sehr hoch [641]. Die gefundenen Prävalenzen liegen weit über den Werten, die eine Metaanalyse für HIV-positive MSM (unter Einschluss der spanischen Studie!) fand (HPV 16: 4,7 %; HR-HPV: 16,5 %) [640].

Die spanische Studie war aber dadurch gekennzeichnet, dass oral sowohl durch Spül-Gurgel-Probe wie relativ invasiv mit Cytobrush-Abstrichen aus der Mundhöhle beprobt wurde. Diese Kombination aus zwei Probenahmetechniken könnte die aus dem üblichen Rahmen fallende extrem hohe HPV-16-Prävalenz erklären. Der nächst niedrigere Wert stammt mit 11,1 % für HPV 16 (HR-HPV: 27,3 %) von HIV-positiven MSM aus Peru, die nur mit Mundspülen/Gurgeln (Scope) beprobt worden waren [642].

Bis weitere Untersuchungen zu dieser Frage vorliegen, sollte man zumindest im individualmedizinischen Kontext die zusätzliche Gewinnung von Rachenabstrichen (neben der Spül-Gurgel-Probe) erwägen. Gleichwohl bedarf die Frage des Zusatznutzens dieser Abstriche einer gründlichen Evaluation auch unter Kosten-Nutzen-Aspekten angesichts der sich verdoppelnden oder verdreifachenden Nachweis- und Typisierungskosten im Labor, sofern die Proben separat verarbeitet werden.

Zur Qualitätssicherung oraler Spülproben kann der Nachweis von Beta-Globin genutzt werden. Das Fehlen von Beta-Globin geht mit einem erhöhten Risiko falsch-negativer HPV-Nachweise in den Spülproben einher (vgl. [682]).

**Fazit:**

Die Daten deuten an, dass – entgegen den Studien an HIV-Positiven – bei HIV-Negativen zusätzliche Abstriche zur Spül-Gurgel-Probe einen nicht unerheblichen Gewinn an HPV-Detektion bieten könnten. Dies wirft, wie oben weitergehend diskutiert, die dringende Frage auf, ob sich HIV-Positive überhaupt zur Evaluation der Sensitivität von Probenahmetechniken eignen, und ob im individualmedizinischen Kontext bei HIV-Negativen oder Personen von unbekanntem HIV-Status möglicherweise die Kombination aus Spülprobe und (ggf. selbst entnommenen) Rachenabstrichen die geeignetere und sensitivere Methode für einen oropharyngealen HPV-Nachweis darstellt, sofern ein solcher Nachweis (im Falle von HPV-16) für die betroffene Person mit „schützenden“ Konsequenzen (wie z.B. engmaschiger Überwachung durch Untersuchung und/oder HPV-16-E6-Serologie) verbunden ist, die im Falle eines falsch-negativen Ergebnisses der Spül-Gurgel-Probe vorenthalten würden.

Bemerkenswert ist weiterhin der Umstand, dass in drei Studiengruppen, bei denen Abstrichproben (z.B. Cytobrush) der Mundschleimhaut (nicht: Rachen), typischerweise der Wangenschleimhaut, untersucht wurden, wesentlich höhere HPV-16-Prävalenzen beobachtet wurden,

- so zwischen ca. 12,8 % und ca. 19,7 % HPV-16 im Laufe von 6 Jahren Follow-Up (Durchschnitt von 7 Untersuchungszeitpunkten: **ca. 15,9 % HPV-16**) bei 324 schwangeren Frauen aus Finnland [415, 445; aufaddiert aus singulären HPV-16-Infektionen und multiplen Infektionen, die voraussichtlich auch alle oder weitgehend HPV-16 enthielten; *nur* singuläre Infektionen: 9,7 – 18,4 %, Durchschnitt 13,4 % HPV-16],
- und fast ebenso hohen Werten bei den männlichen Partnern derselben Studienpopulation (ca. 9,6 % bis ca. 20,9 % HPV-16; Durchschnitt **ca. 12,8 %**; nur singuläre Infektionen: 5,6 – 13,6 %, Durchschnitt 9,0 % HPV-16),
- aber auch **29 % (HPV-16 und 18 zusammen)** bei Sexarbeiterinnen aus Kalkutta [8].
- und 19,2 % HPV-16 bei HIV-infizierten MSM aus Spanien, die sowohl mit Mundspülen wie mit Cytobrush-Abstrichen der Mundhöhle beprobt worden waren [641, *siehe oben*].

Dies wirft die Frage auf, ob Abstriche der Mundschleimhaut, vor allem im Wangenbereich, sensitiver sind als die Spül-Gurgel-Methode, wogegen andere Befunde sprechen (s.o.), die die Überlegenheit der Spül-Gurgel-Proben gegenüber *alleinigen* Abstrichen belegen [z.B. 64, 493, 405]. Damit stellt sich aber dann auch die Frage nach der klinischen Relevanz der durch Abstriche in der Mundschleimhaut gefundenen HPV-16-Infektionen (Kontamination versus Infektion?, Krebsrisiko?) – schließlich sind HPV-assoziierte Karzinome der Mundschleimhaut viel seltener als im Rachenbereich, und dies, obwohl zumindest den beiden oben genannten Studien zufolge HPV-16 in der Mundschleimhaut viel häufig nachweisbar ist.

Nicht alle Studien bestätigen eine so hohe HPV-16-Prävalenz in Abstrichproben der Mundschleimhaut. Eine kanadische Studie mit 114 HIV-negativen Probanden (16 – 60 Jahre, 73 Männer, 36 Frauen, Patienten einer STD- und Endoskopie-Klinik) fand nach Cytobrush-Abstrichen von Wangen, hartem Gaumen und Zungenrücken lediglich eine HPV-16-Prävalenz von 1,8 % [416], eine japanische Studie mit gesunden Besuchern einer Zahnklinik (N = 662; 3 bis 85 Jahre, 277 Männer, 385 Frauen) und Cytobrush-Abstrichen der Wange sogar nur von 0,2 % [417] und



eine griechische Studie mit 169 Probanden der gesunden Allgemeinbevölkerung (14 – 85 Jahre, 76 Männer, 93 Frauen; Cytobrush-Abstrich der Wangenschleimhaut) von 2,4 % [418]. In Südafrika fand sich 0,3 % HPV-16 bei 194 Besuchern einer Zahnklinik (13 – 61 Jahre, 83 Männer, 111 Frauen) nach Cervibrush-Abstrich von beiden Wangen [311], in den USA 0,2 % HPV-16 bei 529 Studentinnen (18 – 20 Jahre) im Rahmen von mit der Zahnbürste gewonnenen Abstrichen der Wangenschleimhaut [420].

Fasst man diese 5 Studien [311, 416, 417, 418, 420] aus der Metaanalyse von KREIMER et al. [90] zusammen, so ergibt sich für 1668 Probanden, die ausschließlich mittels Abstrich der Mundschleimhaut (entweder Wangenschleimhaut allein oder mehrere Loci, aber unter Beteiligung der Wangenschleimhaut) beprobt wurden, eine HPV-16-Prävalenz von 0,54 %, während die HPV-16-Prävalenz bei 1164 Probanden aus 4 Studien derselben Metaanalyse, die ausschließlich mittels Spül-Gurgel-Probe beprobt wurden, mit 0,77 % sogar höher angetroffen wurde. Auch die NHANES-Studie als bisher weltweit größte Studie zur oropharyngealen HPV-Prävalenz arbeitete ausschließlich mit der Spül-Gurgel-Methode und ergab dabei eine HPV-16-Prävalenz von 1,0 % für Männer und Frauen zusammen [394]. Es ist daher kein einheitlicher Trend erkennbar, dass Wangenschleimhaut-Abstriche häufiger HPV-16 entdecken als Mundspül-Gurgel-Proben, und damit bleibt unklar, weshalb die finnische Studie mit schwangeren Frauen [415] und deren Partnern [419] ebenso wie die Studie mit Sexarbeiterinnen aus Kalkutta [8] ungewöhnlich hohe HPV-16-Prävalenzen in Wangenschleimhaut-Abstrichen nachwiesen (Kalkutta: HPV-16/18 kombiniert: 29 %; keine separate Quote für HPV-16 verfügbar), ebenso wie die sardinische Studie mit 14 % HPV-16 in Speichelproben von Klinikpatienten [413].

Aussagekräftige vergleichende Studien zum differenzierten HPV-Nachweis in Wangenabstrichen versus Mundspül-Gurgel-Proben an *denselben* Probanden liegen bisher nicht vor. Wie oben am Beispiel der 212 Männer der Washington State University gezeigt [405], erwies sich die Mundspül-Gurgel-Probe als alleinige Maßnahme sogar zwei Rachenabstrichen pro Proband (als *alleinige* Methode) überlegen, und nur die Kombination der 3 Proben ergab eine höhere Ausbeute an HPV-Nachweisen. Es bleibt daher bis auf Weiteres offen, warum drei Studien, die nicht mit Spül-Gurgel-Proben arbeiteten (2 x Wangenabstrich, 1 x Speichelprobe) [8, 413, 415, 419], mit ihrer HPV-16-Prävalenz völlig aus dem Rahmen fallen (die Finnish Family HPV Study sei hier als *eine* Studie gezählt wegen identischer Methodik bei Frauen und Männern, auch wenn die Daten der beiden Kohorten separat publiziert wurden), wobei die hohe HPV-Prävalenz bei den Sexarbeiterinnen aus Kalkutta noch eine plausible Erklärung in oralen HPV-16-Kontamination im Falle von ungeschütztem Oralsex im Rahmen der Sexarbeit finden könnte, während plausible

Erklärungen für die finnischen Daten mit Schwangeren/jungen Müttern und deren Partnern sowie die sardinischen Klinikbesucher völlig fehlen.

In der Kalkutta-Studie mit 69 Sexarbeiterinnen spielte auch die Methodik des HPV-Nachweises in den Wangenabstrichen eine Rolle. Bei immunzytochemischem Antigennachweis mit polyklonalen Antikörpern ergab sich eine HPV-16/18-Quote von 20,3 % (14/69), bei HPV-DNS-Nachweis mittels In-situ-Hybridisierung eine Quote von 29,0 % (20/69) [8].

In der finnischen Studie wird selbst darauf hingewiesen, dass die HPV-Prävalenz (gesamt: 17 %) höher ausfiel als bisher von Schwangeren bekannt [415]. Die hohe HPV-16-Prävalenz der Finnish Family HPV Study lässt sich auch nicht mit dem Sexualverhalten erklären, das bei Schwangeren und jungen Mütter zwangsläufig eher restriktiv ausfällt, und demgemäß fand sich auch kein Zusammenhang zwischen HPV-Prävalenz und Oralsexverhalten bzw. Sexverhalten in diesbezüglichen Analysen der Datensätze.

Die Autoren [415] analysierten neuere Arbeiten, die seit der Metaanalyse von KREIMER et al. [90] aus dem Jahr 2010 veröffentlicht wurden, und entdeckten nach ihrer Meinung dabei eine Tendenz, dass Biopsien gesunder Mundschleimhaut höhere Entdeckungsraten für HPV-gesamt aufweisen als Spül-Gurgel-Proben, ohne diese Zahlen aber konkret zusammenzufassen. Basierend auf ihrer Tabelle S1 (nach Ausschluss der drei Metaanalysen) ergibt sich unter Ausschluss von Hochrisikogruppen (wie Sexarbeiterinnen und Frauen mit CIN) ein HPV-Nachweis (alle Typen) von 8,7 % bei 367 Probanden aus 6 Studien, die mit Abstrichen im Mundraum (nicht: Tonsillen) beprobt worden waren, wobei dieses Ergebnis von einer norwegischen Studie mit 50 Probanden und 56 % HPV-Nachweis stark beeinflusst wurde. In den übrigen 5 Studien lag die HPV-Prävalenz (gesamt) bei nur 1,3 % von 317 Probanden. Dem steht eine HPV-Prävalenz (gesamt) von 7,5 % in 3 Studien mit 7584 Probanden (darunter NHANES) mit Spül-Gurgel-Proben gegenüber (ohne Studien mit Speichelproben). Damit lässt auch die Zusammenstellung von RAUTAVA et al. [415] keinesfalls auf eine eindeutige Überlegenheit von Abstrichen der Mund-/Wangenschleimhaut gegenüber der Spül-Gurgel-Probe schließen, was die hohen HPV-16-Prävalenzen bei den finnischen Schwangeren noch rätselhafter macht, zumal die Autoren spezielle Vorsorge gegen HPV-16-Kontamination durch zusätzliche Tests an den Proben trafen.

Bei jungen Vätern (N = 131) derselben Studienkohorte (Finnish Family HPV Study), die über 7 Jahre hinweg mit 7 Beprobungszeitpunkten und identischen Probenahme- und Labortechniken verfolgt wurden, fanden sich etwa ebenso hohe HPV-Quoten (zwischen 15,1 und 31,1 % für alle

Typen bei den Männern versus zwischen 15,1 % und 24,1 % für alle Typen bei den Schwangeren/jungen Müttern; bei beiden Geschlechtern stark dominiert von HPV-16, bei Frauen aber noch relativ stärker als bei Männern HPV-16-lastig) [419].

Der durchschnittliche Befall mit HPV-16 lag im Studienverlauf von ca. 6 bis 7 Jahren bei den Männern bei 12,8 % (die sich zusammensetzen aus 9,0 % singulären HPV-16-Infektionen und 3,8 % multiplen Infektionen, die immer oder weitgehend auch HPV-16 betrafen) und bei den Frauen bei 15,9 % (13,4 % singuläre HPV-16-Infektionen und 2,5 % multiple Infektionen). Dies ist sehr ungewöhnlich, weil die HPV-16-Prävalenz bei Männern üblicherweise deutlich höher ausfällt als bei Frauen. Und, wie bereits erwähnt, fand sich keinerlei Zusammenhang zwischen 20 Kovariaten und der HR-HPV-Inzidenz im 6-jährigen Beobachtungszeitraum. Nach Adjustierung lag die IRR (Inzidenzraten-Ratio) für alle 15 Kovariaten, die adjustiert werden konnten, durchgängig nahe 1,0 (Spanne: 0,96 – 1,03) bei sehr engen Konfidenzintervallen um 1,0 herum und in keinem Fall signifikant – so als obliege es völlig dem Zufall und sei durch nichts beeinflussbar, ob ein Mann (zwischen später Schwangerschaft und Einschulungsalter des Kindes) oral mit HR-HPV infiziert wird.

Die Autoren weisen als Erklärungsversuch für ihre Ergebnisse darauf hin, dass der HPV-Nachweis in Spül-Gurgel-Proben von der „Kräftigkeit“ des Spülens und auch vom Entzündungsgrad des Zahnfleisches/der Mundschleimhaut beeinflusst sein könne, während Proben durch Abstriche/Biopsien solchen Einflüssen nicht unterliegen [415], was zu der Annahme Anlass gibt, dass ihr Verfahren besser reproduzierbar sei. In einer anderen Arbeit erklären sie den im Vergleich mit Spül-Gurgel-Proben häufigeren HPV-Nachweis damit, dass Abstriche (beide Wangen, oberes und unteres Vestibulum) an unkeratinisierter Mundschleimhaut sicherstellen, dass kernhaltige Zellen gewonnen werden, was bei Spül-Gurgel-Proben nicht gesichert ist [419].

Wie aber schon dargestellt, gibt es keine konsistenten Ergebnisse, dass Abstriche von nicht-keratinisierter Mundschleimhaut zu höheren Detektionsraten als in Mundspül-Gurgel-Proben führen; eher das Gegenteil scheint der Fall zu sein (s.o.).

FELLER und LEMMER (2012) [421] wiesen in ihrem Review darauf hin und belegten dies mit drei Quellen, dass die PCR extrem kleine DNS-Fragmente entdecken könne, die auf Kontaminationen oder biologisch insignifikante HPV-Infektionen zurückgehen, wobei diese Befunde dann fälschlicherweise kommuniziert würden, als seien sie von pathologischer Bedeutung. Sie empfehlen daher eine Bestimmung der Viruslast.

Dies stellt einen möglichen methodenbezogenen Erklärungsansatz für hohe HPV-(16)-Prävalenzen dar, die völlig aus dem Rahmen des Bekannten und Erwarteten fallen und sich auch nicht durch Risikofaktoren wie z.B. bestimmte Verhaltensweisen erklären lassen.

Bemerkenswert ist weiterhin, dass die höchsten Werte, sowohl für singuläre HPV-16-Infektionen wie auch die Summe aus singulären HPV-16-Infektionen und multiplen Infektionen, sowohl bei Frauen wie bei Männern in der Finnish Family HPV Study 2 Monate nach Studienbeginn beobachtet wurden (also um den Geburtstermin herum, da die Aufnahme in die Studie im 3. Trimenon erfolgte), und der niedrigste Wert bei beiden Geschlechtern 12 Monate nach Aufnahme in die Studie, also bei jungen Eltern knapp 1 Jahr alter Kinder. Wären Unterschiede in Empfänglichkeit und Persistenz von HPV-Infektionen im zeitlichen Verlauf bei Frauen noch mit den in dieser Zeit erfolgenden hormonellen Umstellungen erklärbar, greift diese Erklärung für Männer nicht so offensichtlich.

Auch mit Sexualverhalten sind diese parallelen Fluktuationen zwischen mütterlicher und väterlicher oraler HPV-16-Prävalenz nicht erklärbar, da sich weder bei den Männern noch bei den Frauen Assoziationen zwischen HPV-Prävalenz und –Inzidenz und Sexualverhalten fanden [415, 419, 445].

Ungewöhnlich ist außerdem, dass die HPV-16-Belastung der Frauen in der Finnish Family HPV Study höher ausfiel als bei den Männern (13,4 % vs. 9,0 % im Durchschnitt aller Proben in Bezug auf singuläre HPV-16-Infektionen und 15,9 % vs. 12,8 % in Bezug auf singuläre HPV-16-Infektionen und multiple HPV-Infektionen zusammen). Dies steht im Widerspruch zu allen großen Studien an Erwachsenen, die stets eine deutlich höhere Belastung der Männer mit HPV-16 zeigten (abgesehen von kleinen Studien mit Jugendlichen, wo eine höhere HPV-16-Prävalenz bei Mädchen – wie bei Stockholmer Highschool-Schülern/-innen [407] – mit Unterschieden im frühen Sexualverhalten erklärbar ist).

Es gibt noch eine Auffälligkeit bei Studien mit aus dem üblichen Rahmen fallenden Detektionsraten von HPV-16. Sie sind alle gekennzeichnet durch einen sehr hohen Anteil von HPV-16 an allen HPV-Nachweisen in der Probe. In der sardinischen Studie [413] machte HPV-16 23 von 30 entdeckten HPV-Infektionen (76,7 %) in den Speichelproben aus. In der finnischen Studie mit hochschwangeren Frauen und – im weiteren Verlauf – jungen Müttern [415] lag der Anteil der HPV-16-Infizierten an allen singulär HPV-Infizierten zu den verschiedenen Beprobungszeitpunkten zwischen 62 und 90 %, mit der niedrigsten Quote (62 %) zu dem Zeitpunkt, als die niedrigste singuläre HPV-16-Prävalenz (9,7 %) beobachtet wurde. Unterstellt

man, dass alle multiplen Infektionen auch HPV-16 enthielten, lag der Anteil der HPV-16-Infizierten an allen HPV-infizierten Frauen zwischen 69 % und 91 %. Die entsprechenden Quoten für die Väter lagen bei 35 bis 79 % in Bezug auf singuläre Infektionen und 48 bis 81 % unter Einbeziehung multipler Infektionen [445]

In der NHANES-Studie mit 5501 Teilnehmern, die mit Spül-Gurgel-Methode beprobt wurden, lag der Anteil von HPV-16 an allen HPV-Nachweisen nur bei 14,5 % [394], in einer späteren Auswertung der NHANES-Studie (2011 – 2014) mit 4493 Männern und 4641 Frauen bei 15,7 % bei den Männern und 9,4 % bei den Frauen (HPV gesamt: Männer 11,5 %, Frauen 3,2 %; HPV 16: Männer 1,8 %; Frauen: 0,3 %) [636].

In der Metanalyse von KREIMER et al. [90] ergab sich – nach Ausschluss der hier separat betrachteten sardinischen Studie [413] – ebenfalls ein HPV-16-Anteil von 15 % an allen HPV-Nachweisen, und dies, obwohl von KREIMER et al. Studien mit verschiedenen Beprobungs- und HPV-Analyse-Methoden zusammengefasst wurden, während die NHANES-Studie methodisch homogen war.

Diese grundlegenden Unterschiede in der Struktur des HPV-Nachweises mit starker Überrepräsentation von HPV-16 in all den Studien, die – was die HPV-16-Prävalenz betrifft – völlig aus dem Rahmen fallen [413, 415, 419, 445], deuten auf eine methodische Ursache (und nicht für einen epidemiologischen Anlass) für diese Unterschiede hin. Gemeinsam ist auch allen drei Studien, dass sie *nicht* mit Spül-Gurgel-Proben arbeiteten. Wie aber oben auf der Basis der Daten aus der Metaanalyse von KREIMER et al. gezeigt, ist es keinesfalls so, dass der HPV-16-Nachweis in Spül-Gurgel-Proben generell niedriger ausfällt als nach anderen Beprobungsmethoden, wenn man diese metaanalytisch zusammengefasst – es ist eher das Gegenteil der Fall (0,77 % vs. 0,54 %). Wenn völlig aus dem Rahmen fallende, auch nicht mit risikobehafteten Verhaltensweisen erklärliche HPV-16-Prävalenzen angetroffen werden, kann das daher nicht allein an der Probenahme-Methodik liegen, sondern könnte mit der Weiterverarbeitung und Analytik von Proben zusammenhängen, die nicht mit der Spül-Gurgel-Probe, sondern auf andere Weisen (wie Wangenabstrich, Speichelprobe) gewonnen wurden. Nach Spül-Gurgel-Proben wurden bisher niemals so hohe HPV-16-Prävalenzen, noch dazu ohne passendes Risikoverhalten, berichtet.

Parallelen dazu beobachtete man bei der Untersuchung von Mundschleimhaut-Karzinomen mittels empfindlicher PCR-Techniken recht häufig HPV-Nachweise (auch HPV-16, -18), die sich

anschließend mit der spezifischeren In-Situ-Hybridisierung nicht bestätigen ließen [431]. Eingehende molekularbiologische Untersuchungen dieser PCR-HPV-positiven Karzinome stellten dann ernsthaft infrage, ob HPV in diesen Fällen überhaupt von pathogenetischer Relevanz ist [431, 435].

Für die individualmedizinische Anwendung oropharyngealer HPV-Screenings besteht somit noch erheblicher Forschungsbedarf, die bei verschiedenen Beprobungs-, Aufbereitungs- und Analysetechniken oropharyngealer Proben ermittelten HPV-Infektionen mit **Indikatoren der pathogenetischen Relevanz** zu korrelieren, um die Methoden dahingehend zu optimieren, nur Personen mit pathogenetisch relevanten HPV-16-Infektionen zu identifizieren. Damit ist jetzt nicht zwangsläufig gemeint, bei jedem Screening-Patienten die komplexe Palette der molekularbiologischen Diagnostik einzusetzen (das scheitert schon an Kostengründen), sondern lediglich in Testreihen mit Probanden die Screening-Technik durch Abgleich mit spezifischeren Methoden wie In-Situ-Hybridisierung oder Indikatoren für biologisch aktive versus inaktive Infektionen zu korrelieren und dann jene Screening-Technik (Probenahme, Aufbereitung, Analyse) zu selektieren und etablieren, die die höchste Sensitivität und Spezifität für *biologisch aktive* HPV-16-Infektionen zeigt.

**Möglicherweise bedarf es für unterschiedliche Zwecke unterschiedlicher Beprobungs- und Analysemethoden. Untersuchungen zum natürlichen Verlauf von oralen/oropharyngealen HPV-Infektionen (Persistenz, Clearance usw.)** zielen nicht zwingend auf die pathogenetischen Konsequenzen ab, sondern gehen eher biologischen/immunologischen Fragestellungen nach. Schon gelegentliche falsch-negative Ergebnisse würden die Resultate stark verfälschen. Hier eignen sich hochsensible Methoden wie in der Finnish Family HPV Study [415, 419, 445], auch wenn die klinische Relevanz der dort im zweistelligen Prozentbereich angetroffenen HPV-16-Prävalenzen äußerst fraglich bleibt.

**Epidemiologische Untersuchungen zu Risikofaktoren und Verhaltensweisen** – und damit zur Identifikation von Risikogruppen aufgrund von Verhaltensmerkmalen, *nicht* individueller Untersuchungsergebnisse – sollten sich auf pathogenetisch potenziell relevante Infektionen beschränken und damit auf Methoden stützen, die weniger sensibel sind und klinisch irrelevante inaktive Infektionen oder Kontaminationen (wie solche *ohne* Integration der Virus-DNS ins Genom, *ohne* Replikation, *ohne* Transkriptionsaktivität) möglichst *nicht* erfassen. Sie sollten unkompliziert bei der Probenahme sein, und die Probenahmetechnik sollte auch sensible oder kritische Teilnehmer nicht abschrecken (Confounding-Risiko). Hier liegt der Einsatzbereich der Spül-Gurgel-Probe, möglicherweise mit Ergänzung um selbst entnommene Rachenabstriche.

Individualmedizinische Untersuchungen (zur Identifikation von Risikopersonen aufgrund individuellen HPV-16-Nachweises) zwecks weiterer (sekundär-)präventiver Maßnahmen welcher Art auch immer sollten eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität des HPV-16-Nachweises besitzen (also so wenig wie möglich falsch-negative und falsch-positive Ergebnisse), gleichzeitig dabei aber nur bezogen auf jene HPV-16-Infektionen, die von möglicher pathologischer Relevanz sind, also z.B. das Virusgenom integrieren, Viren replizieren, Virus-RNA nachweisen lassen, d.h. Indikatoren einer gewissen biologischen Aktivität des Virus anstelle von biologischer Inaktivität oder Kontamination. In dieser Hinsicht besteht weiterer Klärungsbedarf für die beste individualmedizinische Beprobungs-/Aufbereitungs-/Analysemethodik, und damit ist nicht auszuschließen, dass am Ende drei verschiedene Untersuchungsmodi je nach Anlass (Verlaufsstudien von natürlichen Infektionen; Prävalenzstudien zur Klärung von pathogenetisch relevanten Risikofaktoren; individualmedizinische Untersuchung zur Selektion von Hochrisikopersonen für individuell zugeschnittene Präventionsmaßnahmen) nebeneinander Bestand haben werden.

#### **SLPI-Konzentration (Sekretorischer Leukozyten-Protease-Hemmer)**

Da es konkrete Hinweise gibt, dass der SLPI auch das HPV-assoziierte Infektionsgeschehen im Mund-Rachen-Raum und das Krebsrisiko zu beeinflussen scheint, bietet es sich an, in Studien zur oralen/oropharyngealen HPV-Prävalenz auch den SLPI-Spiegel zu bestimmen, zumal sich die SLPI-Konzentrationen zwischen verschiedenen Personen extrem unterscheiden. Bei HIV-negativen gesunden Probanden wurden Werte zwischen 6,2 und 1032,5 ng/ml bei einem Durchschnitt von 376,7 ng/ml gemessen [397], bei HIV-Infizierten zwischen 64 und 15800 ng/ml bei einem Median von 1225 ng/ml (HIV fördert die Produktion von SLPI) [481].

Die Probenahme zur Ermittlung der SLPI-Konzentration (Spül-Gurgel-Probe, 30 Sekunden) entspricht dem Verfahren für den oralen HPV-Nachweis, so dass eine einzige Probe für beide Untersuchungen ausreichen dürfte, zumal die Spülprobe für den SLPI-Nachweis um den Faktor 200 verdünnt wird, d.h. dass nur geringe Probenvolumina für den SLPI-Test benötigt werden. Rauchen und Alkoholkonsum scheinen keinen Einfluss auf die SLPI-Konzentration zu haben [397].

## Oropharyngeale Expositions- und Infektionsrisiken für Sexarbeiterinnen

**Oralverkehr beim Mann** muss als relevantes Risiko für orale/oropharyngeale HR-HPV-Infektion bei Sexarbeiterinnen angesehen werden; Penishaut und –schleimhaut und sogar das Skrotum fungieren als Carrier, auch wenn Infektionen des Penis in vielen Fällen nur transienter Natur sind (s.o.). Besonders häufig ist der koronale Sulkus von HPV befallen, etwas seltener die Harnröhre [591]. Auch Prostatasekret (Lusttropfen) und Sperma sind HPV-haltig [232, 233].

Selbst für **Zungenküsse** wird ein Risiko diskutiert; die widersprüchliche Datenlage zu Zungenküssen wurde weiter oben eingehend dargelegt. Falls Zungenküsse aber tatsächlich ein Risiko darstellen, wäre dieses jedenfalls erheblich geringer als das Risiko beim Oralverkehr (*siehe oben: → Rolle der Zungenküsse*).

Und auch über **Cunnilingus** im Kontext der im Paysexbereich üblichen Lesbenspiele besteht ein relevantes Übertragungsrisiko auf den Oropharynx von Sexarbeiterinnen, insbesondere, wenn man die hohe genitale HR-HPV-Prävalenz der Sexarbeiterinnen in Betracht zieht. An lesbischen Frauen konnte bereits gezeigt werden, dass die HPV-Prävalenz (alle untersuchten HPV-Typen) sowohl mit der Anzahl weiblicher Partner für oralen Sex wie für Zungenküsse korreliert [58]. Es gibt zahlreiche Indizien, die dafür sprechen, dass Cunnilingus ein größeres Übertragungsrisiko bedeutet als Fellatio (s.o., z.B. wegen höherer Viruslast auf den weiblichen Genitalschleimhäuten). **Die viel höhere orale HPV-Prävalenz von lesbischen oder bisexuellen Frauen im Vergleich zu heterosexuellen Frauen ist ein deutliches Indiz für das erhöhte Risiko von Cunnilingus im Vergleich zu Fellatio** [582].

Wegen der hohen genitalen HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen ist Cunnilingus unter Kolleginnen aber auf jeden Fall als hohes Risiko (und relativ größeres Pro-Akt-Risiko als ungeschützte Fellatio beim Kunden) einzustufen. Nur durch eine starke Begrenzung der Anzahl der Partnerinnen für Lesbenspiele (auf im Idealfall eine einzige) ließe sich dieses hohe Risiko etwas verkleinern (abgesehen von der HPV-Impfung); Lesbenspiele unter Sexarbeiterinnen stellen daher eine wichtige Indikation für eine HPV-Impfung.

Selbstverständlich gehen auch Freier, die bei ungeimpften Sexarbeiterinnen ungeschützten Cunnilingus betreiben, ein hohes Risiko ein, sich im Mund-Rachen-Raum mit HPV-16 zu



infizieren [203], insbesondere wenn man berücksichtigt, dass Männer ohnehin ein höheres Risiko für orale/oropharyngeale HR-HPV-Infektionen aufweisen, u.a. wegen fehlender oder geringerer Immunkompetenz im Vergleich zu sexuell hochaktiven Frauen (vgl. Ref. 598).

Daraus ergibt sich folgende Risikoabstufung des Pro-Akt-Risikos für ungeimpfte Sexarbeiterinnen (bei Verzicht auf Barrieremethoden)

Cunnilingus bei Kolleginnen >> Fellatio beim Mann > Zungenküsse (möglich/wahrscheinlich, nicht ganz gesichert, ob Risiko)
---

bzw. bei Einschluss weiblicher Kunden (z.B. Sex mit Pärchen, Sexarbeiterinnen in Swinger- bzw. Party-Settings usw.):

Cunnilingus bei Kolleginnen > Cunnilingus bei Nicht-Kolleginnen > Fellatio beim Mann
--

?

> Zungenküsse mit Kolleginnen > Zungenküsse mit Männern > Zungenküsse mit Nicht-Kolleginnen
---

(Rolle der Zungenküsse noch nicht ganz gesichert, s.o.)

Die Abstufung der Risiken berücksichtigt sowohl die vorhandene Datenlage aus Studien sowie (a) grundsätzliche Überlegungen zur Prävalenz von HPV-16 an den betreffenden mukosalen Lokalisationen, (b) mögliche Unterschiede in der Viruslast an diesen Lokalisationen sowie (c) virushemmende/-inaktivierende Stoffe im Speichel (wie SLPI).

Leider gibt es noch keine umfassenden Studien zur oralen bzw. oropharyngealen HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen. Die Nachweisquote oraler/oropharyngealer HR-HPV-Infektionen ist außerdem methodenabhängig (s.o. und [8, 64]). Valide Erkenntnisse zum relativen Risiko der Sexarbeiterinnen sind daher nur dann möglich, wenn eine nicht-sexarbeitende alters-gematchte

Kontrollgruppe *in identischer Weise beprobt wurde, einschließlich Laboranalytik*. Anekdotische Berichte über orale HR-HPV-Prävalenzen bei Sexarbeiterinnen ohne Kontrollgruppe sind daher nur mit Einschränkungen verwertbar:

#### a) Kalkutta-Studie [8]

Bei 69 HIV-seronegativen Prostituierten aus **Kalkutta** wurde in 29 % der Fälle HPV-16/18-DNS aus Zellen der Wangenschleimhaut nachgewiesen mittels In-situ-Hybridisierung (als der sensitiveren Methode; s. *oben*); immunzytochemisch gelang der HPV-Antigen-Nachweis dagegen nur in 20,3 % der Fälle. *Separate Zahlen für HPV-16 sind nicht ausgewiesen*. An der Cervix betrug die HPV-16/18-Prävalenz dagegen 62,9 % (diese wurde allerdings nur bei 27 der 69 Frauen ermittelt) [8].

Abweichend von anderen Arbeiten konnte in Kalkutta keine Abnahme der cervikalen HPV-Prävalenz mit steigendem Alter beobachtet werden, sondern ein (insignifikanter) Trend einer Zunahme mit dem Alter. Auch an der Wangenschleimhaut fand sich keine konsistente Altersabhängigkeit (DNS-Nachweis durch In-situ-Hybridisierung: 19 bis 30 Jahre versus 31 bis 45 Jahre: 31,1 % vs. 22,2 %; Antigennachweis durch Immunzytochemie: 19,6 % vs. 22,2 %).

Wie an der Cervix, zeigte sich auch an der Wangenschleimhaut eine enge Assoziation zwischen HPV-16/18 und HSV. 48 % der Sexarbeiterinnen mit HSV-1/2-Nachweis in den Wangenzellen wiesen auch HPV-16/18 in den Wangenabstrichen auf, im Vergleich zu 16,2 % der Frauen ohne HSV-Nachweis (OR: 4,75; KI: 1,35 – 17,24) [8].

Dies ist die bisher höchste berichtete orale HPV-16/18-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen. Nur 38 % der Sexarbeiterinnen praktizierten nach eigenen Angaben Oralsex. Obwohl dies eine ideale Gelegenheit geboten hätte, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht, wie die HPV-positiven oralen Befunde mit dem Oralsexverhalten korrelieren. Auch ist unklar, ob Oralsex geschützt oder ungeschützt praktiziert wurde. Die hohe genitale STD-Prävalenz spricht eher zugunsten von wenigstens gelegentlich ungeschütztem Geschlechtsverkehr (z.B. 63 % HPV-16/18 cervikal; 64 % positive Lues-Serologie). Sollte vaginaler Geschlechtsverkehr aber (gelegentlich) ungeschützt erfolgen, wäre dies für Oralverkehr erst recht zu erwarten. Dies sind aber nur indirekte Indizien, die wenig hilfreich sind, weil der grundlegenden Fragestellung der Assoziation zwischen 29 % bzw. 20 % HPV-16/18-Nachweis an den Wangenschleimhäuten versus 38 % Oralsex

praktizierender Sexarbeiterinnen nicht nachgegangen wurde. Damit bleibt auch unklar, in welchem Umfang die enge Assoziation zwischen HPV-16/18 und Herpes simplex darauf beruht, dass das Vorhandensein der jeweils einen Infektion die andere *direkt* fördert (was plausibel ist, z.B. durch Schaffung mukosaler Eintrittspforten), oder ob auch das Vorliegen gemeinsamer Risikofaktoren (wie ungeschützter Oralsex) die Wahrscheinlichkeit für die Koexistenz beider Infektionen erhöht.

### **b) Spanische Sexarbeiter-Studie [9]**

In **Spanien** fand sich HPV (alle Typen) in den Zellen der Mundschleimhaut bei 7,9 % von 188 Sexarbeiterinnen; von HR-HPV (hier: nur HPV-16) waren aber nur 2,1 % betroffen (zum Vergleich: Cervix 10,1 % HPV-16 und 3,7 % HPV-18) [9]. Dies liegt, vor allem für HPV 16, deutlich über den Prävalenzen der NHANES-Studie aus den USA (HPV gesamt 7,9 % statt 3,2 %, HPV 16: 2,1 % statt 0,3 %) [636], allerdings sind diese beiden Studien schon aufgrund völlig abweichender Probenahmetechniken nicht direkt vergleichbar. Deutlich wird aber, dass der relative Anteil von HPV 16 an allen HPV-Nachweisen bei Sexarbeiterinnen offenbar höher ausfällt als in der Allgemeinbevölkerung (spanische Studie: 2,1 zu 7,9 %: 26,6 % HPV-16-Anteil; NHANES: 0,3 zu 3,2 %: 9,4 % HPV-16-Anteil). **Daraus könnte die Hypothese abgeleitet werden, dass HPV 16 bei Sexarbeiterinnen innerhalb des gesamten HPV-Spektrums eine relativ größere Rolle spielen könnte als „HPV gesamt“ oder „HR-HPV gesamt“, verglichen mit Frauen der Allgemeinbevölkerung, so dass Studien mit FSWs, die nur „HPV gesamt“ oder „HR-HPV gesamt“ ausweisen und keine typspezifischen Ergebnisse präsentieren, das HPV-16-bedingte Risiko für FSWs unterschätzen könnten.**

Bemerkenswert an der spanischen Arbeit [9] ist, dass die anogenitale HPV-Prävalenz der Sexarbeiterinnen mit steigendem Alter erwartungsgemäß zurückging (höchste Prävalenz < 20 Jahre), während die orale HPV-Prävalenz (alle Typen) zunächst stagnierte, ab 36 Jahren langsam und ab 40 Jahren stark anstieg, also ein gegenteiliges Verhalten zur anogenitalen HPV-Prävalenz zeigte. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der niedrigen absoluten Fallzahl von insgesamt 15 positiven oralen HPV-Fällen (über alle Altersgruppen hinweg) zwar mit Vorsicht zu bewerten, könnten aber andeuten, dass die „HPV-Clearance“ im oralen Bereich nicht so gut funktioniert wie genital, oder die Anfälligkeit für persistierende Neuinfektionen mit dem Alter ansteigt. Für die Allgemeinbevölkerung liegen bisher widersprüchliche Erkenntnisse vor, ob die orale HPV-Prävalenz mit dem Alter zu- oder abnimmt ([65, 122] kontra [34], s.o.), wobei in der Gesamtschau der verfügbaren Daten aber wohl von einer leichten Zunahme [279] bzw. einem

zweizipfeligen Verlauf mit Maximum im 6./7. Dezennium auszugehen ist (jedenfalls in den USA: NHANES-Studie). Dieser zweizipfelige Verlauf ist allerdings bei Männern deutlicher ausgeprägt als bei Frauen, bei denen sich die Verhältnisse – ausgehend von einem viel niedrigeren Prävalenzniveau und damit auch größeren statistischen Unsicherheiten – komplexer darstellen [324, 394, 636]).

Im Detail fand sich in der spanischen Studie [9] bei 15 der 188 Sexarbeiterinnen HPV in Mundschleimhautzellen, darunter 4 x HPV-16, 1 x HPV-11 und 5 x HPV-6. Die HPV-Prävalenz der unter 20-Jährigen lag bei 0 %, zwischen 21 und 25 Jahren bei ca. 6-7 %, zwischen 26 und 30 Jahren ~ 10 %, zwischen 31 und 35 Jahren ~ 4 %, zwischen 36 und 40 Jahren ~ 10 % und ab 41 Jahren sogar ~ 60 %. Leider ist in der Originalarbeit nicht die Altersverteilung der 188 Probandinnen angegeben, so dass die statistische Robustheit dieser Daten nicht überprüfbar ist. Es ist auch nicht ersichtlich, auf welche Altersgruppen die vier HPV-16-Infektionen entfallen, die ja das mit Abstand größte oropharyngeale Risiko bedingen, während alle anderen HPV-Typen im Mund-Rachen-Raum (was das Krebsrisiko betrifft) ganz oder weitestgehend irrelevant sind.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie besteht darin, dass der Pharynx nicht beprobt wurde, wie dies bspw. mit der Spül-Gurgel-Methode nach [64] möglich wäre. Damit stellt sich die Frage nach der Vollständigkeit der Erfassung prävalenter HPV-Infektionen. Die Konkordanz zwischen cervikaler und oraler HPV-Infektion lag dagegen nur bei 12,7 % für alle HPV-Typen und sogar nur bei 5,0 % für HPV-16 [9].

Bemerkenswert ist, dass 6 der 15 oralen HPV-Infektionen auf genitalwarzen-auslösende HPV-Typen (HPV-6, -11) entfielen. Dies unterstreicht das Risiko für Freier, sich bei ungeschützter Fellatio am Penis, z.B. auch am Harnröhrenausgang, mit Genitalwarzen infizieren zu können, wobei gerade Genitalwarzen der distalen Harnröhre von der Symptomatik her belastend und therapeutisch sehr problematisch und schwierig sind [442].

### **c) Japanische Sexarbeiterinnen-Studie [79]**

Ähnliche methodische Einschränkungen weist eine Studie mit 196 Sexarbeiterinnen aus **Japan** auf, die anlässlich von Routineuntersuchungen im Jahr 2007 oral beprobt wurden (Abstrich der Mundschleimhaut) [79]. Auch hier blieb die Rachenregion unberücksichtigt. In der Arbeit wird selbst darauf hingewiesen, dass mit der Spülmethode (die auch Material aus dem Rachenbereich

liefert) möglicherweise mehr HPV-Infektionen entdeckt worden wären. Insgesamt lag die orale HPV-Quote bei 6,1 % und damit auf dem Niveau des oralen Nachweises von Chlamydien (6,1 %) und Gonorrhoe (4,1 %). 5,1 % (10/196) der Sexarbeiterinnen wiesen HR-HPV im Mund auf (7 x HPV-56, 2 x HPV-18, 1 x HPV-31).

Im Cervix-Abstrich wurde dagegen bei 52,6 % der 196 Sexarbeiterinnen HPV nachgewiesen; bei 42,9 % fanden sich HR-HPV-Typen (HPV-52: 15,3 %; HPV-16: 12,8 %; HPV-56: 9,7 %; HPV-68: 9,2 %; HPV-58: 8,2 %; HPV-18, HPV-31 und HPV-51 je 7,7 % als dominierende Typen). Chlamydien fanden sich cervical bei 16,3 % der Frauen, Gonokokken bei 5,6 %. Sechs (3,1 %) der Frauen waren sowohl cervical wie oral mit HPV infiziert, aber nur bei zwei Frauen stimmten die Genotypen an beiden Lokalisationen überein (jeweils HPV-56).

Bei der Interpretation dieser Daten ist zu berücksichtigen, dass sich die Häufigkeitsverteilung der onkogenen HPV-Typen in Ostasien (z.B. Japan, Taiwan, Vietnam, Philippinen) deutlich von Nordamerika und Europa unterscheidet [79]. Im Westen sind HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome zu etwa 90 % oder mehr mit HPV-16 verbunden [21, 22, 33]. Die Klassifikation der HPV-Typen erfolgt aber nach ihrem onkogenen Risiko in der Cervixregion. Damit bleibt offen, welches onkogene Potential überhaupt mit einer Prävalenz von 5,1 % HR-HPV der Typen HPV-56/-18/-31 im Mund-Rachen-Raum verbunden ist; HPV-16 wurde in keinem Fall oral nachgewiesen.

Wie in der spanischen und indischen Studie wurde auch in Japan auf eine alters-gematchte Kontrollgruppe von Frauen, die keiner Sexarbeit nachgingen, verzichtet. Auch diese Arbeit lässt damit keine Aussage über das relative Risiko von Sexarbeit in Bezug auf orale/oropharyngeale HPV-Infektionen zu. Als Vergleichsdaten wird eine Quote von 0,8 % oraler HPV-Nachweise bei gesunden Frauen in einem Teilgebiet Japans (Südinsel) aus dem Jahr 2003 genannt. Sexarbeiterinnen hätten demnach in Japan ein fast achtfaches orales HPV-Risiko (alle Typen) im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung. Allerdings kam bei den Proben der Sexarbeiterinnen ein modifiziertes PCR-Verfahren zum Einsatz, das in Bezug auf bestimmte HPV-Typen wie z.B. HPV-52 empfindlicher ist, so dass die Studie aus dem Jahr 2003 die orale HPV-Prävalenz der weiblichen Allgemeinbevölkerung (0,8 %) unterschätzt haben könnte [79]. Das 8-fache relative Risiko der Sexarbeiterinnen wäre in diesem Fall dann überschätzt.

#### d) Lima-Studie [195]

Aus **Lima** (Peru) liegen Daten für 184 Sexarbeiterinnen vor (Alter 18 bis 26 Jahre, Durchschnitt 22,9 Jahre), die oral beprobt wurden (Spül-Gurgel-Probe); alle HIV-seronegativ und (noch) nicht HPV-geimpft. Bei 7,6 % ließ sich HPV nachweisen, bei 2,2 % (in den 7,6 % enthalten) onkogenes HPV, nur 1 x HPV-16 (0,54 %). 182 Sexarbeiterinnen praktizierten Oralsex; dabei nutzten 95 % Kondome beim Oralsex mit Klienten (aber nur 9,5 % mit privaten Partnern). Das Risiko für einen oralen HPV-Nachweis korrelierte daher auch mit der Häufigkeit von Oralsex mit dem privaten Partner ( $> 3$  x im letzten Monat versus  $\leq 3$  x), wobei der Unterschied allerdings knapp Signifikanz verfehlte ( $p = 0,06$ ) [195].

Die peruanischen Daten deuten auf ein – im Vergleich zur Cervix – sehr kleines oropharyngeales HPV-Risiko für im *geschützten* Oralsex engagierte FSWs, was onkogene HPV-Typen betrifft. Cervikal waren 65,8 % der peruanischen Sexarbeiterinnen mit HPV infiziert, 14,7 % mit HPV-16. Dabei fand sich – wie schon in der oben erwähnten spanischen Studie [9] – keine auffällige Typ-Konkordanz zwischen oralen und cervikalen HPV-Infektionen. 71,4 % der 14 Frauen mit oraler HPV-Infektion und 65,3 % der 170 Frauen ohne orale HPV-Infektion waren cervical HPV-infiziert.

Allerdings stellt sich hier die Frage, ob diese oropharyngeal „günstigen“ Daten auf Länder, in denen überwiegend ungeschützter Oralverkehr praktiziert wird, übertragen werden können?

Die peruanischen Sexarbeiterinnen arbeiteten oral zu 95 % kondomgeschützt (durchschnittlicher Anteil kondomgeschützten Oralsex mit Kunden im letzten Monat: 95,4 %; beim Oralsex mit privaten Partnern: 9,5 %). Diese Angabe wird auch als plausibel und glaubhaft angesehen, weil dies in den meisten Lokalisationen, in denen die Frauen arbeiteten, gefordert wird. Kunden müssen Kondome im Rahmen der Eintrittsgebühr gewissermaßen zwangsweise mit erwerben. Außerdem wird es für möglich gehalten, dass sich Frauen, die sich zur Teilnahme an der Studie entschieden (in der es auch um die Akzeptanz der HPV-Impfung ging), gesundheitsbewusster verhielten [195].

Die 14 Frauen, bei denen oral HPV festgestellt wurde, hatten im letzten Monat sogar bei 99,8 % aller Oralsexkontakte mit Kunden Kondome verwendet; beim Oralsex mit privaten Partnern betrug ihre Schutz-Quote nur 20 %.

Die insgesamt gesehen niedrige Quote von 2,2 % onkogener HPV-Prävalenz sowie 0,54 % HPV-16 (oral) dürfte den hohen Kondomnutzungsraten beim Oralverkehr mit Kunden zu verdanken

sein. Die Daten treffen daher keine Aussage zu der Frage, in welcher Größenordnung die onkogene HPV-Prävalenz zu erwarten wäre, wenn Oralverkehr mit Kunden überwiegend ungeschützt praktiziert würde.

Und auch in der Lima-Studie gab es keine Kontrollgruppe mit Frauen, die nicht der Sexarbeit nachgingen. Um – aufgrund geographischer/ethnischer Unterschiede in der HPV-Epidemiologie – alters- und geschlechtsbezogen in der Großregion zu bleiben, lassen sich allenfalls Daten zur HPV-Prävalenz von jungen Frauen aus Costa Rica heranziehen [282]. Hier lag die orale Prävalenz von HRHPV bei 1,3 % (mit HPV-16 = 0,4 %).

Die orale Belastung der peruanischen Sexarbeiterinnen mit onkogenen HPV-Typen (2,2 %) bzw. HPV-16 (0,54 %) lag somit nur geringfügig höher als bei Frauen in der weiblichen Allgemeinbevölkerung Costas Ricas, was allerdings auf den sehr hohen Kondomnutzungsraten der Sexarbeiterinnen beim Oralverkehr beruhen dürfte und daher nicht auf oral unsafe arbeitende Sexarbeiterinnen verallgemeinert werden darf.

**Die niedrigen oropharyngealen HPV-Prävalenzen in Verbindung mit den (glaubhaft und plausiblerweise) hohen Kondomnutzungsraten beim gewerblichen Oralsex sprechen damit zugunsten eines guten Schutzeffektes von Kondomen, was rezeptiven Oralsex durch sexarbeitende Frauen anbelangt.** Immerhin gaben die peruanischen Sexarbeiterinnen an, im Median 30 Mal pro Monat Oralsex mit Kunden (und 100 Mal Vaginalsex) zu praktizieren – im Vergleich zu median nur 3 Oralsexakten mit privaten Partnern im Monat.

#### **e) Pecs-Studie (Ungarn) [374]**

**Ein direkter Vergleich mit gleichaltrigen Frauen, die keiner Sexarbeit nachgingen, ist nur in einer einzigen recht kleinen Studie aus Ungarn (Region Pecs) [Ref. 374] erfolgt.** In dieser Studie fand sich im Rachenabstrich Hochrisiko-HPV bei 3 von 34 Sexarbeiterinnen (**8,8 %**; zum Vergleich: HR-HPV an der Cervix: 44,1 %), aber nur 1 von 52 Frauen der Kontrollgruppe (**1,9 %**; Cervix: 21,2 %), die nicht der Sexarbeit nachgingen. Gefunden wurden die HR-HPV-Typen 16 (2x), HPV-31 (1x, zusammen mit HPV-16) und HPV-33 (1x) bei den Sexarbeiterinnen und HPV-51 bei der Frau aus der Kontrollgruppe [Ref. 374a].

Somit waren 2 der 34 Sexarbeiterinnen (5,9 %), aber keine der 52 Frauen der Kontrollgruppe im Rachenraum mit dem dort besonders kritischen HPV-16 infiziert. 33 der 34 Sexarbeiterinnen praktizierten Oralsex mit Kunden.

Nach eigenen Angaben nutzten aber 54,5 % von ihnen beim Oralverkehr in *jedem* Fall und weitere 33,3 % im Regelfall („*generally*“) Kondome. Falls das wirklich zutrifft (was infrage zu stellen ist, zumal der Fragebogen in dieser Hinsicht nicht sehr präzise und konkret war [Ref. 374a]), wären diese Daten nicht auf die Gewohnheiten im Paysex in Deutschland vor Inkrafttreten des ProstSchG übertragbar. Von den beiden oral HPV-16-infizierten Sexarbeiterinnen nutzte eine angeblich immer Kondome beim Oralsex, die andere „im allgemeinen“ [374a].

Betrachtet man *alle* HPV-Typen (also auch die risikofreien/-armen), so waren 21,2 % der Rachenabstriche von den 33 Sexarbeiterinnen, die Oralsex bejahten (1x kein Oralsex!), HPV-positiv, aber nur 10,5 % der Abstriche jener 38 Frauen der Kontrollgruppe, die Oralsex praktizierten. Bei den 14 Frauen der Kontrollgruppe, die keinen Oralsex praktizierten, fand sich keinerlei HPV im Rachenabstrich [Ref. 374]. Zum Vergleich: die NHANES-Studie fand nur eine HPV-Prävalenz (alle Typen) von 3,2 % bei Frauen, allerdings bei anderer Probengewinnung (Spül-Gurgel-Probe) [636]. Verglichen mit NHANES findet sich also ein 6– bis 7-faches Risiko bei den ungarischen FSWs in Bezug auf alle HPV-Typen und ein etwa 20-faches Risiko hinsichtlich HPV 16.

MAREK et al. [374] stellen in der Diskussion ihrer Daten auch den Schutzeffekt von Kondomen infrage. Allerdings bleiben auch angesichts der niedrigen Fallzahl die Verhältnisse unklar. Ein Schutzeffekt von Kondomen wäre beispielsweise dann nicht gegeben, wenn nach kondomgeschütztem Vaginalverkehr oder Berührungen der weiblichen Genitalschleimhäute durch den kondomierten Penis (z.B. Pussy Sliding) anschließend ohne Kondomwechsel mit Fellatio fortgefahren würde (also Wechsel von GV oder Pussy Sliding zu Fellatio).

Dies würde dann keinesfalls bedeuten, dass Kondome *per se* nutzlos wären, sondern nur dann, wenn sie vor dem Oralverkehr bereits durch Kontakte mit infizierten inneren oder äußeren Genitalschleimhäuten kontaminiert wurden, und damit ein Vehikel von genital-oraler Selbstinokulation darstellen würden\*.

\*Statistisch hochsignifikante Hinweise auf HPV-Übertragung durch genital-orale Selbstinokulation z.B. durch Hände oder Sexspielzeug wurden in einer Studie mit 1010 Studentinnen gefunden ( $p < 0,001$ ). Selbst die gemeinsame Nutzung von Lippenstiften, Zahnbürsten und Raucherutensilien ging mit signifikanten Risikoerhöhungen für einen HPV-Nachweis ( $p < 0,05$ ) einher (oropharyngeale HPV-Prävalenz in dieser Studie: 1,9 % für 37 HPV-Typen zusammen) [550]. Das macht es plausibel, dass auch Fellatio zur Selbstinokulation von genital nach oral beitragen kann, wenn das Kondom nach GV oder Pussy Sliding nicht gewechselt wird.



Daneben stellt sich die Frage, ob durch den Rachenabstrich in der ungarischen Studie alle HPV-(16)-Infektionen erfasst wurden? In der Washingtoner Studenten-Studie [405], in der die Mundspül-Gurgel-Probe mit zwei Rachenabstrichen kombiniert wurde, waren 49 % aller angetroffenen HPV-Infektionen ausschließlich in der Spül-Gurgel-Probe nachweisbar. Um von den Ergebnissen der Rachenabstriche auf die letztlich insgesamt angetroffene oropharyngeale HPV-Prävalenz zu schließen, hätte man in dieser Studie die Prävalenz aus den Rachenabstrichen nahezu verdoppeln müssen ( $+ 49/51 \times 100 \%$ ), wenn man die in den Washingtoner Studie ermittelten Sensitivitätswerte für die verschiedenen Beprobungswege zugrunde legen würde.

### **Diskussion der 5 Sexarbeiter-Studien**

Die Datenlage zur oralen HPV-Prävalenz von Sexarbeiterinnen ist somit höchst unbefriedigend. Sowohl aus den spanischen, japanischen, ungarischen, peruanischen wie auch indischen Daten wird aber deutlich, dass trotz der vermutlich hohen Belastung durch Oralverkehr in manchen Studien die orale HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen deutlich niedriger ausfällt als die cervikale (Japan: RR 0,12; Spanien: RR 0,15; Ungarn: RR 0,20, jeweils bezogen auf HR-HPV; Kalkutta: RR 0,46, bezogen auf HPV16/18; Peru: RR 0,04, bezogen auf HPV-16). Dazu passt, dass in der weiblichen Allgemeinbevölkerung die orale/oropharyngeale HR-HPV-Prävalenz ebenfalls erheblich niedriger liegt als die cervikale.

Drei der fünf Studien mit Sexarbeiterinnen [8, 9, 79] könnten allerdings die pharyngeale HR-HPV-Prävalenz (vor allem im Tonsillenbereich) unterschätzen, da in diesen drei Studien die Probenahme von der Mundschleimhaut erfolgte. Nur die peruanische Studie [195] nutzte eine Gurgelmethode zur Probengewinnung, die ungarische Studie nahm Abstriche vom Rachen [374].

Und wenn es um das Risiko HPV-assoziiierter Mund-Rachen-Karzinome geht, so steht zumindest in Europa und Nordamerika HPV-16 im Zentrum des Interesses, da andere onkogene HPV-Typen im Mund-Rachen-Raum sehr selten als karzinogen auftreten [vgl. 634]. Zur oralen/oropharyngealen HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen aus Europa liegen bisher aber nur zwei Studien vor: HPV-16 fand sich in Mundschleimhautzellen bei 2,1 % von 188 Sexarbeiterinnen aus Spanien [9] und 5,9 % der Rachenabstriche von 34 Sexarbeiterinnen (33

praktizierten Oralsex mit Kunden, aber angeblich meist kondomgeschützt) aus Ungarn; in der Kontrollgruppe von 52 gleich alten Frauen fand sich keine HPV-16-Infektion [374a]. Beide Studien könnten die Prävalenz aber unterschätzen, weil in der spanischen Studie der Rachen nicht beprobt wurde; in beiden Studien wurde auf den weiträumigen Gewinn von Zellmaterial verzichtet, wie er mit der Spül-Gurgel-Methode möglich ist. Als optimale Methode zum individualmedizinischen HPV-Nachweis gilt die Kombination aus Spül-Gurgel-Probe und Rachenabstrichen, die auch selbst von den Probanden entnommen werden können (*siehe oben: → Oropharyngeale Probengewinnung zum HPV-Nachweis*). Und die Probengewinnung durch 30 Sekunden spülen/gurgeln für sich allein genommen bietet den Vorteil, dass die angetroffenen HPV-Prävalenzen mit den NHANES-Daten aus den USA verglichen werden können, der größten Studie zum Vorkommen von oralem HPV in der Allgemeinbevölkerung aus dem europäisch-nordamerikanischen Kulturkreis.

Außerhalb Europas fand sich HPV-16 bei keiner von 196 Sexarbeiterinnen aus Japan (Abstriche der Mundschleimhaut) [79], bei 0,54 % von 184 im beruflichen Kontext fast ausschließlich oral safe arbeitenden Sexarbeiterinnen aus Peru (Spül-Gurgel-Probe) [195], aber erstaunlicherweise HPV-16 und/oder -18 in Zellen der Wangenschleimhaut von 20 bzw. 29 % (je nach Methode) der Sexarbeiterinnen aus Kalkutta [8].

Abstriche der Mund- bzw. Wangenschleimhaut stellen dabei keine ideale Methode dar, Aussagen über die HPV-16-Besiedlung im Rachenbereich zu erhalten. Letzteres ist aber von besonderer Relevanz, da HPV-16 bevorzugt im Rachen-/Zungengrundbereich und viel seltener an der Mundschleimhaut Karzinome auslöst.

Somit ist die kleine Studie aus Ungarn zur Zeit die einzige Studie aus dem europäisch-nordamerikanischen Raum, die überhaupt Daten zur HPV-16-Prävalenz im Rachenraum von Sexarbeiterinnen liefert (5,9 % bei N = 34) und zumindest andeutet, dass Sexarbeiterinnen ein höheres Risiko für oropharyngeales HPV-16 aufweisen als gleich alte, Oralsex praktizierende Frauen der Allgemeinbevölkerung. Allerdings ist in dieser Studie unklar, ob Kondome wirklich so häufig und konsequent genutzt wurden, wie die Teilnehmerinnen angaben. Falls dies zutrifft, wäre bei Sexarbeiterinnen, die oral überwiegend unsafe arbeiten, eine noch viel höhere HPV-16-Prävalenz im Rachenraum zu befürchten. Auch könnten zusätzlich zu den Abstrichen genommene Spül-Gurgel-Proben höhere Prävalenzen ergeben, u.U. sogar eine Verdoppelung (vgl. [405]).

Solange keine weiteren Daten zur oropharyngealen HPV-(16)-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen vorliegen (bzw. Daten von Proben, die z.B. im Rahmen der Spül-Gurgel-Methode den Pharynx mit erfassen), können die bisher vorliegenden Daten zum – gemessen an der extremen Risikoexposition – vergleichsweise niedrigen oralen HPV-(16)-Befall von Sexarbeiterinnen nicht als „Entwarnung“ verstanden werden. Eine Entwarnung ist schon deshalb fehl am Platz, weil (a) Studien in der weiblichen Allgemeinbevölkerung einen engen Zusammenhang zwischen oropharyngealem HPV-Befall und Oralsex belegt haben (s.o.), und (b) weil – trotz der Beschränkung auf die rein orale Probenahme – die japanische Studie ein fast auf das 8-Fache erhöhtes orales HPV-Risiko im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung (6,1 % vs. 0,8 %) belegt (dabei 5,1 % HR-HPV), allerdings bei nur beschränkter Vergleichbarkeit mit der Allgemeinbevölkerung. Die ungarische Studie ermöglicht keine Kalkulation der Risikoerhöhung, da kein HPV-16 in der Kontrollgruppe gefunden wurde.

Da andererseits Rauchen die orale HPV-Prävalenz und das Risiko persistierender oraler/oropharyngealer HPV-Infektionen um ein Mehrfaches erhöht [102, 109, 122, 130, 151, 273, 276, 279, 298, 419] und der Anteil der Raucherinnen unter den Sexarbeiterinnen viel höher ausfällt als in der weiblichen Allgemeinbevölkerung, muss das Rauchverhalten hier als potenzieller Confounder betrachtet werden, der die Risikoerhöhung oropharyngealer HPV-Infektionen durch die Sexarbeit als solche überzeichnen könnte.

Nach den bisher vorliegenden sehr spärlichen Daten lässt sich daher nur folgern, dass (a) die oropharyngeale HR-HPV/HPV-16-Prävalenz bei oral **unsafe** arbeitenden Sexarbeiterinnen (deutlich?) höher ausfallen dürfte als in der weiblichen Allgemeinbevölkerung, aber (b) auch niedriger als die cervikale bzw. genitale HR-HPV/HPV-16-Prävalenz der Sexarbeiterinnen, und (c) dass offenbar eine geringe Konkordanz zwischen oralen und genitalen HPV-Typen bei Sexarbeiterinnen vorliegt, so dass beispielsweise Selbstinokulation oder derselbe männliche Geschlechtspartner als Infektionsquelle für beide infizierten Lokalisationen unwahrscheinlich sind. Als mögliche Gründe für die im Vergleich zum Genitalbereich deutlich niedrigere HPV-Prävalenz im oralen Bereich werden in der japanischen Arbeit Lysozyme, Lactoferrin, IgA und Zytokine genannt [79], neuerdings wird auch der sekretorische Leukozyten-Protease-Hemmer (SLPI) mit ins Spiel gebracht, dessen Konzentration im Speichel erheblichen interindividuellen und altersabhängigen Unterschieden unterliegt [397].

Dies lässt erwarten, dass der allergrößte Teil der Berufseinsteigerinnen, aber auch der überwiegende Anteil der etablierten Sexarbeiterinnen oral/oropharyngeal aktuell nicht mit

impfpräventiblen HPV-Typen (besonders HPV-16) infiziert sein dürfte, und dass eine Immunisierung daher noch eine gute Protektion vor impfpräventiblen oralen HPV-Infektionen und damit assoziierten Karzinomen bieten würde, selbst wenn aufgrund einer prävalenten genitalen (oder analen) HPV-16/18-Infektion der *genitale/anale* Nutzen einer Immunisierung stark begrenzt wäre. Dass dies tatsächlich zutrifft, konnte inzwischen in einer Studie mit anal hochgradig HPV-belasteten HIV-Positiven bestätigt werden, die durch Gardasil-Impfung trotz hohen Alters zum Impfzeitpunkt (median: 47 Jahre) einen 88%igen-Schutz (88 % = Punktschätzer bei breiten Konfidenzintervallen) vor persistierenden oralen Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen des Gardasils (in seiner damaligen Ausführung) erfuhren (ACTG A5298 Study, Ref. 637).

Eine prävalente genitale HPV-Infektion mit einem Vakzine-Typ könnte sogar die Immunisierung primen und so zu höheren Antikörpertitern im Serum [144] und damit auch im oralen Mucosa-Transsudat führen als bei genital naiven Impfungen, mit der potenziellen Chance auf eine verbesserte Immunabwehr bei nachfolgenden HPV-16-Expositionen im oropharyngealen Bereich. Dass genitale HPV-Expositionen bei Frauen zu einer gewissen Immunkompetenz gegenüber oralen HPV-Expositionen führen, konnte in einer Kohortenstudie gezeigt werden [598] – ein Schutzeffekt, der Männern fehlt. Eine hohe Anzahl vaginaler Geschlechtspartner wirkte sich in dieser Studie günstig auf die orale HPV-Prävalenz aus und beschleunigte die Clearance, besonders für orales HPV-16.

## Orale HPV-Prävalenz in anderen Hochrisikogruppen

Angesichts der sehr schwachen Datenlage zur oralen bzw. oropharyngealen HPV-/HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen können hilfsweise auch Daten aus anderen Risikogruppen für oropharyngeale HPV-Infektionen Hinweise auf das Risiko liefern, das ungeimpfte Sexarbeiterinnen eingehen, vor allem, wenn sie oral unsafe arbeiten.

HIV-Infizierte gelten als eine Risikogruppe für oropharyngeale HPV-Infektionen und oropharyngeale Karzinome – mit HPV-16-Quoten bis zu 19,2 % für HIV-infizierte MSM bei eingehender Beprobung (Spülung *und* Cytobrush-Abstrich) [641], HIV-Infizierte haben deshalb auch ein zwei- bis sechsfach erhöhtes Risiko für Oropharynxkarzinome [682].

KAHN et al. gaben in der Diskussion ihrer Studie einen Überblick über Vergleichsstudien zur oralen HPV-Prävalenz (alle Typen) zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Personen [682]. Diese Daten lassen grob auf eine doppelte Prävalenz bei HIV-Infizierten schließen, wenn man sich alle auf alle HPV-Typen bezieht, so z.B. 25 % statt 9 % (Punktprävalenz) und 33 % statt 15 % (kumulierte 6-Monats-Prävalenz) in der Women's Interagency HPV Study [122] und 35 % vs. 18 % bei Frauen und 45 % vs. 28 % bei Männern mit risikobehafteter Lebensweise (BEACHLER-Studie, Ref. 398, *Details s. weiter unten*). Die größeren Unterschiede in der Punktprävalenz im Vergleich zur kumulierten Prävalenz in der Women's Interagency HPV Study deuten auf eine schnellere Clearance von oralen HPV-Infektionen bei HIV-negativen Personen. Dies steht in gutem Einklang mit der allgemeinen Erkenntnis, dass allgemeiner Immunstatus, aber auch durch (z.B. genitale) Kontaminationen erworbene Immunkompetenz eine wichtige Rolle für die Clearance-Dauer und das Persistenzrisiko oraler HPV-Risiken spielen (vgl. Ref. 598).

Im direkten Vergleich mit HIV-negativen Risikogruppen (wie MSM, drogeninjizierende oder – dealende Frauen, Frauen mit riskantem Sexverhalten) unterscheiden sich aber die Risikofaktoren für orales HPV bei HIV-Infizierten erheblich. Niedrige CD4-Zell-Zahlen, hohe Viruslast (korreliert mit niedriger CD4-Zell-Zahl), im multivariaten Modell auch eine hohe *lebenslange* Anzahl von Oralsexpartnern gehen mit erhöhten HPV-Risiken (alle Typen) einher, nicht aber die Anzahl der Oralsexpartner und Rimming-Partner in den 6 letzten Monaten [398].

Bei HIV-negativen Risikopersonen derselben Studie erwiesen sich die Verhältnisse hinsichtlich der Oralsex- und Rimmingpartner als genau umgekehrt: im multivariaten Modell korrelierte das orale/oropharyngeale HPV-Risiko der HIV-Negativen mit der Anzahl der Oralsexpartner bzw.

Rimmingpartner der letzten 6 Monate, *nicht* aber der lebenslangen Anzahl dieser Partner (die Auswertungen für Oralsex- und Rimming-Partner erfolgten jeweils separat, wobei aber hohe Übereinstimmung bezüglich dieser Partner bestand) [398].

Auch die „KAHN-Studie“ mit HIV-infizierten jungen Frauen und Männern (zwischen 12 und 24 Jahren; Durchschnittsalter 21,5 Jahre) [682] fand keinen signifikanten Zusammenhang zwischen oraler HPV-Prävalenz (alle Typen) und Oralsex in den letzten 3 Monaten. Nach Lifetime-Oralsexerfahrung wurde hier aber nicht gefragt.

Dies lässt die Hypothese aufkommen, dass bei HIV-negativen Personen die oropharyngeale HPV-Prävalenz vor allem mit infektionsrelevanten Verhaltensweisen in jüngerer Zeit zusammenhängt, während bei HIV-positiven Personen offenbar über längere Zeit HPV-Infektionen kumulierten. Das deutet auf eine verringerte Fähigkeit HIV-Infizierter, oropharyngeale HPV-Infektionen zu überwinden und eliminieren, oder auch auf Reaktivierung alter, latenter Infektionen. Auch der Effekt des Rauchens (in den letzten 6 Monaten) war bei HIV-Negativen stärker ausgeprägt als bei HIV-Positiven. Rauchen verringert die Chancen, prävalente Infektionen zu überwinden, schwächt die Clearance und steigert die Quote persistierender oropharyngealer HPV-Infektionen durch lokale und allgemeine Immunsuppression (z.B. seltenere Serokonversion, niedrigere Antikörpertiter, höhere Viruslast, weniger Langerhans-Zellen in Epithelien, erhöhte Entzündlichkeit im Mund).

Bei HIV-Infizierten ist die Fähigkeit der HPV-Clearance aber offenbar schon aufgrund der Immunsuppression (via CD4-Abfall) verringert, so dass Rauchen (obgleich immer noch signifikant mit HPV assoziiert) bei ihnen offenbar nicht mehr so große (ungünstige) Wirkungen entfalten kann wie bei HIV-Negativen; ein weiterer Hinweis auf die Hypothese, dass die HPV-Prävalenz bei HIV-Infizierten stark von einer verringerten Fähigkeit überlagert wird, frühere HPV-Infektionen zur Ausheilung zu bringen, d.h. der Anteil persistierender bzw. reaktivierter Infektionen fällt höher aus. Die Anzahl der (Oral-)Sexpartner bzw. potenziell infektiöser Ereignisse in jüngerer Zeit kann sich vor dem Hintergrund der hohen Last „alter“ Infektionen dann nicht mehr so stark durchprägen.

HPV-16 stellte bei HIV-negativen Personen einen höheren Anteil aller HPV-Infektionen als bei HIV-Positiven (16 % vs. 8 %;  $p = 0,04$ ). HPV-16 war dabei enger mit der CD4-Zahl korreliert als andere HPV-Typen (adjustierte OR für CD4 unter 200 vs. CD4 über 500: 4,5; KI: 1,3 – 16).

Aufgrund dieser grundlegenden Unterschiede eignen sich Erkenntnisse zum *Verlauf von* bzw. *Risikofaktoren für* HPV-Infektionen, die man an HIV-Infizierten gewonnen hat, nicht zur vorbehaltlosen Übertragung auf HIV-negative Risikogruppen. Beide Gruppen müssen separat betrachtet werden, und Risikofaktoren für orales/oropharyngeales HPV bei HIV-Negativen können nur in Studien mit HIV-Negativen erforscht werden.

Es könnte daneben sogar grundlegende Unterschiede in der HPV-bedingten Pathogenese zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Personen geben: für *anale* HPV-Infektionen konnte gezeigt werden, dass die Progression in Richtung auf Analkrebs bei HIV-positiven Personen vor allem durch HPV-bedingte Instabilität der Mikrosatelliten-DNS ausgelöst wird, bei HIV-Negativen dagegen durch Instabilität der Chromosomen selbst [448]. Nicht nur die ätiologischen Faktoren und die Virusnachweismöglichkeiten (*via* Anzahl/Konzentration freier Viruskopien), sondern auch der Weg der HPV-induzierten Karzinogenese scheinen bei HIV-Positiven und HIV-Negativen zu differieren.

Die Studie von BEACHLER et al. [398] weist separat Daten für HIV-negative Personen aus HIV-Risikogruppen aus (Männer: HIV-negative MSM; Frauen: i.v.-Drogennutzerinnen, Drogendealerinnen, heterosexuelle Frauen mit hohen Partnerzahlen, differenziert nach geschütztem und ungeschütztem Sex). Die HPV-16-Quote der HIV-negativen Männer lag bei 6,9 %, der HIV-negativen Frauen bei 2,2 % (HIV-positive Männer: 6,8 %; HIV-positive Frauen: 5,4 %). Bezogen auf alle onkogenen HPV-Typen lagen die entsprechenden Quoten bei 17 % und 8,6 % (HIV-negative Männer/Frauen) und 23 % und 18 % (HIV-positive Männer und Frauen), für „HPV-alle Typen“ bei 28 %, 18 %, 45 % und 35 %. Multiple HPV-Typen fanden sich bei 6,4 %, 7,5 %, 19 % und 18 %.

Bei HIV-Positiven reduzieren sich damit die Geschlechtsunterschiede in der oralen HPV-Prävalenz, wie man sie in der Allgemeinbevölkerung bzw. HIV-Negativen findet. Dies ist ein weiteres Indiz, dass diese Geschlechtsunterschiede nicht nur verhaltensbedingt sind (weniger Expositionen bei Frauen bzw. geringeres Risiko von Fellatio beim Mann versus Cunnilingus aufgrund unterschiedlicher Viruslast), sondern immunologische Faktoren eine Rolle spielen wie ein „Primer-Effekt“ bzw. Serokonversion nach früherer genitaler Infektion/Kontamination, was bei

Männern viel seltener oder schwächer erfolgt. Durch die mit Absinken der CD4-Zahl verbundene Immunsuppression bei HIV-Infizierten vermindern sich diese protektiven immunologischen Einflüsse, über die vor allem Frauen verfügen, und der Vorteil der Frauen gegenüber den Männern reduziert sich.

Die generell mit dem CD4-Abfall assoziierte Immunsuppression schwächt damit die immunmodulierende Wirkung anderer Einflussfaktoren auf die oropharyngeale HPV-Prävalenz ab - so die negativen Auswirkungen der immunsuppressiven Wirkung des Rauchens ebenso wie die protektive immunologische Wirkung früherer genitaler Infektionen/Kontaminationen bei Frauen.

Im multivariaten Modell waren in der Studie von BEACHLER et al. mit einem signifikant höheren Risiko für einen HPV-Nachweis (alle Typen) bei HIV-negativen Teilnehmern aus HIV-Risikogruppen verbunden:

- Alter (ab 54 Jahre versus unter 45 Jahre: OR: 2,1; KI: 0,96 – 4,4). In der geschlechtsspezifischen Analyse war dieser Effekt aber nur noch bei Männern als nicht-signifikanter Trend (p für Trend: 0,07) erkennbar, nicht bei Frauen (p für Trend: 0,31)
- Rauchen in den letzten 6 Monaten (OR: 2,8; KI: 1,8 – 4,4). In der geschlechtsspezifischen Analyse betraf dies Frauen viel stärker als Männer (Frauen: OR 14; KI: 3,2 – 64; Männer: OR 1,7; KI: 0,84 – 3,5)
- Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 6 Monaten
  - 2 bis 4 Partner im Vergleich zu 0 Partnern: OR: 2,9 (KI: 1,5 – 5,8)
  - mehr als 4 Partner im Vergleich zu 0 Partnern: OR: 2,7 (KI: 1,3 – 5,8)
  - (p für Trend: 0,003)
  - In der geschlechtsspezifischen Analyse liegen keine Daten für Frauen mit 2 und mehr Partnern vor. Für Männer liegen die ORs bei 3,3 (2 bis 4 Partner) bzw. 3,1 (mehr als 4 Partner), bei signifikantem Trend (p für Trend: 0,005)
- kein Zusammenhang fand sich mit der lebenslangen Anzahl der Oralsexpartner:
  - Referenz: 0 – 4 Partner (= OR 1,0)
  - 5 bis 19 Partner: OR 1,4 (KI 0,59 – 3,1)
  - 20 bis 99 Partner: OR 0,87 (KI 0,33 – 2,3)
  - ab 100 Partner: OR 1,3 (KI: 0,52 – 3,4) (p für Trend: 0,11)



In der geschlechtsspezifischen Analyse fand sich ein schwacher insignifikanter Trend ( $p = 0,16$ ) für Männer und ein etwas stärkerer, aber insignifikanter Trend ( $p = 0,09$ ) für Frauen:

Referenz (Frauen): 0 – 4 Partner (= OR 1,0)

5 bis 19 Partner: OR 1,1 (KI 0,32 – 3,6)

20 bis 99 Partner: OR 1,5 (KI 0,16 – 14)

ab 100 Partner: keine Angaben (p für Trend: 0,09)

- Anzahl der Rimming-Partner in den letzten 6 Monaten (nur bei MSM erhoben):
  - 1 Partner im Vergleich zu 0 Partnern: OR 2,4 (KI: 1,1 – 5,0)
  - 2 – 4 Partner im Vergleich zu 0 Partnern: OR: 2,7 (KI: 1,2 – 6,1)
  - mehr als 4 Partner im Vergleich zu 0 Partnern: OR: 3,0 (1,6 – 5,9)
  - (p für Trend: 0,002)

Die Ergebnisse aus den HIV-negativen Risikogruppen verdeutlichen, dass die Anzahl der Oralsex- bzw. Rimmingpartner in den letzten 6 Monaten offenbar eine wesentlich größere Rolle für die aktuelle HPV-Prävalenz spielt als die Anzahl der lebenslangen Oralsexpartner. Gesichert ist dieses in dieser Studie aber nur für Männer, konkret MSM. Für Frauen liegen zu der Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 6 Monaten (außer 1 versus 0 Partner) keine relevanten Daten vor, und bei der lebenslangen Anzahl der Oralsexpartner lässt sich ein Trend zugunsten steigender HPV-Quoten mit steigender Partnerzahl erkennen, der allerdings Signifikanz knapp verfehlt ( $p$  für Trend: 0,09).

Damit sind auch die Daten von BEACHLER et al. nur von begrenztem Wert, um auf die oropharyngealen HPV-Risiken von Sexarbeiterinnen zu schließen. Rauchen erwies sich bei Frauen als stärkster Risikofaktor – mit einer Odds Ratio von 14 und damit viel größerer Effektstärke als bei Männern. Dies passt zu der Modellvorstellung, dass die orale HPV-Inzidenz-, -Prävalenz und -Persistenz stark von der Immunkompetenz beeinflusst wird, die bei sexuell aktiven Frauen viel stärker ausgeprägt ist als bei Männern, dadurch aber bei Frauen dann auch viel anfälliger für die immunkompetenz-schädigenden Effekte des Rauchens ist.

Die Aussage, dass die Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 6 Monaten einen viel stärkeren Einfluss auf die oropharyngeale HPV-Prävalenz hat als die lebenslange Anzahl der Oralsexpartner, konnte für Männer (konkret: MSM) gesichert werden. Ob dies auch für Frauen

gilt, blieb in dieser Studie unklar. Für Frauen fand sich ein knapp Signifikanz verfehlender Trend zwischen oropharyngealer HPV-Prävalenz und lebenslanger Anzahl von Oralsexpartnern.

Einschränkend ist anzumerken, dass sich alle diese Auswertungen auf die Gesamtanzahl der angetroffenen HPV-Infektionen (onkogene und nicht-onkogene) beziehen; die Verhältnisse könnten bei isolierter Betrachtung von HPV-16 abweichen. Und für 34 % der Teilnehmer lagen keine Angaben zur Anzahl der Oralsexpartner der letzten 6 Monate vor; für diese Teilnehmer wurden diese aus der Anzahl der lebenslangen Oralsexpartner hochgerechnet. Dadurch bedingte Abweichungen von den tatsächlichen Verhältnissen könnten die Effektstärke der Anzahl der Oralsexpartner in den letzten 6 Monaten abgeschwächt haben.

Eine kleine Studie mit 170 MSM (98 ohne HIV-Infektion, 72 HIV-infiziert, darunter 91,7 % unter Therapie) fand eine orale HPV-16-Prävalenz von 5,1 % bei den HIV-negativen und 4,2 % bei den HIV-positiven Männern [621]. Die orale Gesamt-HPV-Belastung war bei HIV-Positiven dagegen höher (27,8 % statt 17,3 %), d.h. in dieser Studie lag der Anteil von HPV 16 an HPV-gesamt bei HIV-Positiven niedriger (15 % statt 29 %, in Einklang mit BEACHLER et al., s.o.).

Die höhere HPV-Belastung bei HIV-Infizierten wurde durch LR-HPV-Typen bedingt (Prävalenz nicht-onkogenes HPV: 18,1 % vs. 5,1 % bei Nicht-Infizierten). HIV-infizierte MSM mit mehr als 50 Oralsex-Partner (lebenslang) hatten ein 9-faches Risiko für eine orale HPV-Infektion (alle Typen) im Vergleich zu solchen mit maximal 50 Oralsexpartnern (adjustierte OR 9,14; KI: 2,49 – 33,62).

Die Ergebnisse dieser Studie stehen in Einklang mit den Daten für MSM in der Studie von BEACHLER et al. [398], in der die höhere orale Gesamt-HPV-Prävalenz bei HIV-positiven vs. HIV-negativen MSM (45 % vs. 28 %) ebenfalls von nicht-onkogenen HPV-Typen getragen wurde, während in Bezug auf HPV 16 (6,8 % vs. 6,9 %) und onkogene HPV-Typen insgesamt (23 % vs. 17 %) keine großen Unterschiede zu beobachten waren. **Der HIV-Status von MSM hat offenbar einen geringen Einfluss auf die Prävalenz von oralen HPV 16 und onkogenen HPV-Typen insgesamt (im Vergleich zu HIV-negativen MSM), aber einen starken Einfluss auf die (klinisch weitgehend irrelevante) Prävalenz nicht-onkogener HPV-Typen (LRHPV) im Mund-Rachen-Raum.** Bei Frauen scheint der HIV-Status gemäß den Daten von BEACHLER et al. dagegen einen größeren Effekt auf die orale HPV-16- bzw. HRHPV-Prävalenz zu haben. Auch dies spricht dafür, dass die orale HPV-16-Prävalenz bei Frauen stärker als bei Männern durch HPV-bezogene Immunkompetenz beeinflusst wird (erworben durch frühere HPV-Kontaminationen oder HPV-Infektionen im Genitaltrakt) und daher sensibler auf immunkompromittierende Einflüsse (wie Rauchen oder HIV-Infektion) reagiert als bei Männern.

## **Tabellarische Zusammenstellung von Studien zur oralen/oropharyngealen HPV-16-Prävalenz bei karzinomfreien Probanden –**

### **in der Allgemeinbevölkerung, bei Personengruppen mit erhöhtem Risiko und bei Sexarbeiterinnen (Tabelle 14)**

Die Zusammenstellung fokussiert gezielt auf HPV-16.

Viele Studien weisen nur kleine Fallzahlen auf und sind dann angesichts der Seltenheit von HPV-16 in Bezug auf HPV-16 nicht sehr aussagekräftig. Daher wurde eine Auswahl getroffen in dem Sinne, dass bei Einzelstudien mit Personen der Allgemeinbevölkerung nur Studien mit mindestens 500 Teilnehmern berücksichtigt wurden, es sei denn, es gab besonderen Anlass für die Erwähnung kleinerer Studien, z.B. wegen Angaben zur Inzidenz, selten beprobte Altersgruppen oder selten beprobte Erdteile.

Studien zu Personengruppen mit erhöhtem Risiko weisen typischerweise nur kleinere Teilnehmerzahlen (meist < 100) auf und wurden daher unabhängig von der Teilnehmerzahl berücksichtigt.

---

#### **A. Studien, die nicht auf Personengruppen mit besonders erhöhten Risiken fokussieren**

#### **INTERNATIONAL (METAANALYSE):**

**1,3 % HPV-16**  
(HR-HPV: 3,5 %)

KREIMER et al. 2010 [90]: Metaanalyse aus 18 Studien, nur Erwachsene, ohne HIV-Infizierte, ohne gesunde Kontrollen in Karzinomstudien.

(0,7 % HPV-16  
ohne Sardinien,  
s. Anmerkung)

Publikationsdatum: Januar 1997 bis Juni 2009  
13 Studien enthielten Angaben zu HPV-16, N = 3977 Personen; davon 1108 Männer, 2232 Frauen, Rest ohne Angabe.

Keine geschlechtsdifferenzierte Auswertung für HPV-16 (!) (nur für HPV-gesamt; dort keine relevanten Unterschiede: 4,6 % bei Männern, 4,4 % bei Frauen)

**0,7 % HPV-16** in entwickelten Nationen (Europa außer Osteuropa und Sardinien, Kanada, USA, Japan, Australien, Neuseeland); 9 Studien, 3357 Personen

**4,3 % HPV-16** in Schwellenländern (Brasilien, Südafrika, Tobago, Sardinien); 4 Studien, 620 Personen

**0,4 % HPV-16** in Low-Risk-Populationen (6 Studien, 2968 Personen)

**Anmerkung:** problematisch sind die Daten aus Sardinien mit 14,0 % HPV-16-Nachweis in Speichelproben von 164 Personen (69 Männer, 95 Frauen); die Probanden wurden in einer chirurgischen und zahnmedizinischen Klinik rekrutiert. Insgesamt waren 30 Proben HPV-positiv, davon 23 Proben HPV-16 und 7 Proben HPV-31 [413]. Die hohe HPV-Prävalenz in Verbindung

mit lediglich zwei verschiedenen HPV-Typen ist sehr ungewöhnlich und wirft methodische Fragen auf. Einzige Studie der Metaanalyse, die mit einer Speichelprobe arbeitete.

Ohne die sardinische Studie [413] reduziert sich die HPV-16-Prävalenz in der Metaanalyse von KREIMER et al. von 1,3 auf **0,7 %** bei 3813 Teilnehmern; für Schwellenländer, denen Sardinien bei KREIMER et al. zugerechnet wurde, von 4,3 % auf 0,9 % bei 456 Teilnehmern. Die Daten für Low-Risk-Populationen und entwickelte Nationen bleiben unbeeinflusst.

Legt man die 0,7 % (unter Ausschluss von Ref. 413) zugrunde, ergibt sich bei N = 3813 Teilnehmern, davon etwa ein Drittel Männer und zwei Drittel Frauen, in der internationalen Metaanalyse von KREIMER et al. eine sehr gute Übereinstimmung mit den Daten der NHANES-Studie (GILLISON et al. 2012, 5501 Teilnehmer, nur USA):

Schichtet man die NHANES-Daten geschlechtsbezogen analog der Geschlechtsverteilung aus der Metaanalyse von KREIMER et al. (1/3 Männer, 2/3 Frauen), erhält man eine oropharyngeale HPV-Prävalenz von ebenfalls 0,7 %. Diese Übereinstimmung ist auch deshalb bemerkenswert, weil die Methodik innerhalb der NHANES-Studie einheitlich war (Spül-Gurgel-Probe und anschließende HPV-Analytik), während die Metaanalyse von KREIMER et al. Studien mit unterschiedlichen Beprobungs- und Analysemethoden zusammenfasst.

Hinzuweisen ist, dass diese Aussagen nur HPV-16 betreffen. Die Unterschiede in Bezug auf die Gesamt-HPV-Belastung sind zwischen der Metaanalyse von KREIMER et al. und den NHANES-Daten wesentlich größer, sowohl was die Prävalenz betrifft (4,5 % in der Metaanalyse, 6,9 % in NHANES) als auch Geschlechtsunterschiede (Metaanalyse: Männer 4,6 %, Frauen 4,5 %; NHANES: Männer 10,1 %, Frauen 3,6 %). Dies deutet darauf, dass die Heterogenität der Studiendaten in Bezug auf HPV-16 geringer ist als in Bezug auf die Gesamtbelastung durch HPV, was auch insofern nachvollziehbar ist, weil die verschiedenen Analysesysteme vor allem Low-risk-HPV-Typen in unterschiedlichem Umfang erfassen. Vielleicht führen auch pathogenetisch bedeutsamere HPV-Typen zu höherer Viruslast und damit höherer Nachweischance als weniger bedeutsame Formen, was die ausgeprägte Heterogenität des LR-HPV-Nachweises in Studien, auch adjustiert auf den Nachweis von HPV-16 (d.h. den zwischen verschiedenen Studien oft sehr unterschiedlichen proportionalen Anteil von HPV-16 am Gesamt-HPV-Nachweis), erklären könnte. In der Metaanalyse von KREIMER et al. liegt dieser Anteil bei 28 % (inkl. Sardinische Studie) bzw. 15 % (ohne sardinische Studie), in der NHANES-Studie bei 14,5 %. Trotz der großen Variabilität dieses Anteils zwischen verschiedenen Studien zeigt sich auch hier wieder eine Konvergenz zwischen der internationalen, methodisch weit gestreuten Metaanalyse von KREIMER et al. und den methodisch einheitlichen NHANES-Daten aus den USA.

**Hinweise auf Publikationsbias:** kleinere Studien mit 100 bis 200 Teilnehmern zeigten tendenziell höhere HPV-Prävalenzen (für HPV gesamt) als größere Studien > 200 und besonders > 500 Teilnehmer [90].

Dieser Effekt ist auch für HPV-16 zu beobachten: in den 3 Studien > 500 Teilnehmer lag die HPV-16-Prävalenz zwischen 0,2 % und 0,5 %, insgesamt bei 0,27 % (N = 1836 Teilnehmer), im Vergleich mit 10 Studien < 500 Teilnehmer (N = 2141 Teilnehmer, HPV-16: 2,15 %; nach Exklusion der sardinischen Studie: 9 Studien < 500; insgesamt 1977 Teilnehmer; HPV-16: 1,16 %). KREIMER et al. vermuten, dass einige Studien ohne die dort ermittelte überdurchschnittlich hohe HPV-Prävalenz nicht publiziert worden wären.

---

Regionale Studien/Einzelstudien:

**NORDAMERIKA**

USA: <b>0,29 % (Frauen)</b> <b>1,95 % (Männer)</b> Weiße: <b>0,40 % (Frauen)</b> <b>2,37 % (Männer)</b>	D'SOUZA et al. 2014 [390] ; N = 2150 Frauen und 2116 Männer ; Spül-Gurgel-Probe ( <b>NHANES-Studie</b> ); 20 bis 69 Jahre; im Vergleich zu Schwarzen (Frauen: 0,0 %; Männer: 1,88 %); Unterschiede durch abweichendes Oralsexverhalten erklärbar)
Männer: <b>1,6 %</b>  Frauen: <b>0,3 %</b>  <b>gesamt: 1,0 %</b> (HR-HPV: 3,7 %)	GILLISON et al. 2012 [394]; N = 5501, 14 bis 69 Jahre, Gesamtgruppe der <b>NHANES</b> -Studie (umfassender als D'SOUZA et al.) (davon 13 % HPV-geimpft; ungeimpft: HPV16 u/o 18: 0,5 %; geimpft: 0 %)
Männer: <b>1,8 %</b> (HR-HPV: 7,3 %) Frauen: <b>0,3 %</b> (HR-HPV: 1,4 %)	SONAWANE et al. 2017 [636]; N = 4493 Männer, 4641 Frauen; Auswertung der NHANES-Population 2011 – 2014; Altersgruppe: 18 – 69 Jahre
USA: <b>0,3 %</b> (HR-HPV : 3,0 %)	D'SOUZA et al. 2009 [34] ; N = 332 ; Kontrollpatienten einer Studie mit Oropharynx-Karzinomen; 76 % männlich; Spül-Gurgel-Probe
<b>0,5 % (Männer)*</b> (HR-HPV: 2,4 %)	D'SOUZA et al. 2009 [34] ; N = 210 ; männliche Kollege-Studenten medianes Alter 19 Jahre; Spül-Gurgel-Probe
USA: <b>0,2 %</b> (HR-HPV: 1,2 %)	PICKART et al. 2012 [406] ; N = 1000 Studenten (453 Männer, 537 Frauen; 219 der Frauen HPV-geimpft); Alter 18 – 30 Jahre, Median 21 Jahre. Spül-Gurgel-Probe. Die 2 HPV-16-Infektionen waren 3 Monaten später nicht mehr nachweisbar. Keine Angaben zum Geschlecht der beiden HPV-16-Infizierten.
USA: <b>0,5 % (Frauen)*</b>	SMITH et al. 2004 [151] ; N = 577 schwangere Frauen aus Iowa; Mundspül-Probe (Gurgeln unklar); HPV-18: 0 % (68 männliche Partner der Frauen: HPV-16 und -18: 0 %).
USA: <b>0,2 % (Frauen)*</b>	WINER et al. 2003 [420] ; N = 529 Studentinnen (Washington State), Zahnbürstenabstrich der Wangenschleimhaut
USA: <b>2,8 % (Männer)</b> (2,4 % HPV-18)	EDELSTEIN et al. 2012 [405]: N = 212 Männer, 18 – 25 Jahre (Median 20 Jahre), Washington University; Mundspül-Gurgel- Probe zzgl. 2 selbst entnommene Rachenabstriche <b>Kumulative 1-Jahres-Inzidenz für HPV-16: 0,8 %</b> Kumulative 1-Jahres-Inzidenz für HPV-18: 2,7 % Kumulative 1-Jahres-Inzidenz für alle HPV-Typen: 12,3 %

USA:  
**1,2 % HPV-16**

GRIFFIOEN et al. 2012 [271]: N = 249 Männer, 204 Frauen;  
Alter 18-25 Jahre; Baltimorer Kohorte; ungeimpft, 68 % schwarz.  
Spül-Gurgel-Probe (Kongressabstract).

## MITTEL-/SÜD-AMERIKA

Costa Rica:  
**0,4 % (Frauen)**  
(HR-HPV: 1,3 %)

LANG KUHS et al. 2013 [384]; N = 2926 Frauen zwischen 22 und  
29 Jahren; Kontrollarm einer Vakzinestudie (also ungeimpft);  
Spül-Gurgel-Methode. Relativ geringe Oralsex Erfahrung.

Peru:  
**1,4 %**

MARKS et al. 2012 [272]; N = 781 gesunde Männer und Frauen;  
8-85 Jahre; Männer stärker betroffen als Frauen. Kongressabstract;  
Keine Angaben zur Probenahme.

Tobago:  
**0,9 % (Frauen)\***

RAGIN et al. (2007) [423]; N = 212 Frauen; 18 – 65 Jahre; gesunde  
Frauen der Allgemeinbevölkerung. Spül-Gurgel-Probe.

## AMERIKA ÜBERREGIONAL

**0,6 % (Männer)**

KREIMER AR et al. 2011 [65] ; N = 1688 (18 – 74 Jahre; Median :  
31 Jahre); USA, Mexiko, Brasilien. Spül-Gurgel-Probe (HIM-Studie)

**1-Jahres-Inzidenz**  
**0,6 % (Männer)**  
(onkog. HPV: 1,7 %)  
Prävalenz:  
**0,4 % (Männer)**  
(onkog. HPV: 1,0 %)

CAMPBELL et al. 2012 [273]; N = 1626; 18 – 73 Jahre;  
USA, Mexiko, Brasilien; ebenfalls HIM-Studie

**1,3 % (HPV-16)**  
(0,3 % HPV-18)

BOTTALICO et al. 2011 [410]; N = 317 Männer (Ashkenazi) aus  
einer Prostatakrebs-Studie; 99 % über 50 Jahre alt,  
Durchschnittsalter 69 Jahre. Spül-Gurgel-Probe. USA.

## EUROPA

Ungarn:  
**0 % (Frauen)**  
(HR-HPV: 1,9 %)

MAREK E et al., 2014 [374]; N = 52 ; Abstrich Rachenschleimhaut  
Kontrollgruppe einer Studie mit Sexarbeiterinnen

Schweden:

**2,4 % (Frauen)**  
**0 % (Männer)**

NORDFORS et al. 2013 [407]; N = 160 Frauen (104 HPV-geimpft) und N = 175 Männer. Highschool, 17 – 21 Jahre (Median 18 Jahre). In HPV-16-positiven Fällen ging Oralsex Erfahrung der ersten Impfdosis voraus (3 Fälle)

Dänemark:

**0,3 % (HPV-16)**  
**(0 % HPV-18)**

FORSLUND et al. 2013 [411]; N = 311 (239 Frauen, 72 Männer); Gesundheitsberufe; Durchschnittsalter 42 Jahre (25 – 68 Jahre). Spül-Gurgel-Probe.

## ASIEN

**0,15 % (HPV-16)\***

KUROSE et al. 2004 [417]; N = 662 Besucher einer Zahnklinik (Japan). (3 – 85 Jahre; 277 Männer, 385 Frauen). Cytobrush-Abstrich der Wangenschleimhaut. HPV-gesamt: 0,6 %

Männer: 0,45 %  
(HPV-16)  
(HR-HPV: 0,54 %)

LIU et al. 2015 [640]; N = 2228 Männer aus dem ländlichen China, (25 – 65 Jahre). Abstriche mit Wattestäbchen von zahlreichen Stellen der Mundhöhle. HPV-gesamt 6,15 %, d.h. stark dominiert von LR-HPV. **Nur 3,9 % der Männer hatten jemals Oralsex praktiziert**; bei ihnen lag die adjustierte OR für einen oralen HPV-Nachweis bei 1,7 (KI: 0,8 – 3,5 %). Bei den 1,9 % der Männer mit Koinfektion oral/genital fand sich in 60,5 % der Fälle Typkonkordanz. Kein Fall oral-genitaler Typ-Konkordanz für HPV 16.

## SÜDAFRIKA

0 % (Frauen)  
2,1 % (Männer)

VOGT et al. 2013 [392]; N = 34 Männer und 34 Frauen (Paare); Studie zur HPV-Typ-Konkordanz oral/genital in Paaren. Teilweise HIV-infiziert. Spül-Gurgel-Probe

0,9 % (Frauen)\*  
0 % (Männer)\*

MARAIS et al. (2006) [311]; N = 83 Männer, 111 Frauen, 13 – 61 Jahre; Cervibrush-Abstrich beider Wangen. Besucher einer Zahnklinik.

## AUSTRALIEN

**0,5 % HPV-16**  
**1,5 % HPV-18**

ANTONSSON et al. 2014 [400]; N = 199 junge Männer und Frauen ohne HPV-Impfung, Alter 18-35 Jahre. Beprobung durch Mundspülen (von Gurgeln wird nicht berichtet). HPV-Geimpfte (N=98) sind in den Zahlen nicht enthalten; alle 98 Geimpften waren ohne oralen HPV 16-/18-Nachweis (Gardasil)

## B. Orale/pharyngeale HPV-16-Prävalenz in Risikogruppen

### HIV-Infizierte:

6,0 % HPV-16 5,0 % HPV-18	BROUTIAN et al. 2011 [399]; N = 100 HIV-Infizierte (ca. 62 % Männer) Mundspül-Gurgel-Probe (USA)
8,2 bis 9,9 % HPV-16	GILLISON et al. 2010 [64, Kongressposter]. HIV-Positive, Studie zur Effizienz der Probengewinnung. 8,2 % HPV-16 nach Spül-Gurgel-Probe; 1,7 % zusätzlicher HPV-16-Nachweis, wenn zusätzlich noch ein Tupfer- und ein Bürstenabstrich genommen wird. USA.
5,8 % HPV-16 (1,9 % HPV-18)	BOTTALICO et al. 2011 [410]; N = 52 HIV-Positive beiderlei Geschlechts; Spül-Gurgel-Probe, USA
4,4 % HPV-16 HIV+ 0,8 % HPV-16 HIV-	READ TR et al. 2012 [403]; N = 249 HIV-positive und 251 HIV-negative MSM; Mundspül-Gurgel-Probe. Melbourne/Australien.
HIV-infizierte MSM (Norditalien) 0,6 % HPV-16 (1. U.) 1,7 % HPV-16 (2. U.)	PARISI et al. 2011 [444]; N = 166 Männer bei Studienbeginn und 117 Männer bei 2. Untersuchung nach 6 Monaten Abstriche im Mund-Rachen-Raum ohne nähere Angaben. (jeweils 0 % HPV-18)
19,2 % HPV-16	SIRERA et al. 2006 [642]; N = 52 MSM (davon 12 bisexuell) mit HIV. Cytobrush-Abstrich der Mundhöhle <u>und</u> Spülprobe. „HPV-gesamt“: 33 % (definiert als HR-HPV – 13 onkogene Typen – zzgl. HPV 6 + 11). „HPV-gesamt“ bei HIV-infizierten heterosexuellen Männern war 23 %. Spanien.

### MSM:

2,8 % HPV-16 (HR-HPV: 13,9 %)	SCHIM VAN DER LOEFF 2011 [99]; 505 MSM; Niederlande; 25 % HIV-infiziert; Spül-Gurgel-Probe; OR (für HR-HPV) bei HIV-Positiven: 2,7 (KI: 1,5 – 5,0)
----------------------------------	---

### HIV-Infizierte und HIV-negative **HIV- Risikogruppen**

6,9 % (HR-HPV: 17%)	N = 173 HIV-negative MSM (MACS-Studie)
6,8 % (HR-HPV: 23 %)	N = 192 HIV-positive MSM (MACS-Studie)
2,2 % (HR-HPV: 8,6 %)	N = 93 HIV-negative Frauen aus HIV-Risikogruppen (WIHS-Studie)
5,4 % (HR-HPV: 18 %)	N = 187 HIV-positive Frauen (WIHS-Studie)



	BLAS et al. 2015 [642]; Mundspül-Gurgel-Probe (Scope); Peru. Insgesamt 200 MSM.
HIV-negativ :	N = 101
8,9 % (HR-HPV: 14,9 %)	
HIV-positiv:	N = 99
11,1 % (HR-HPV: 27,3 %)	

### **Viele Oralsexpartner (> 24 Partner lebenslang):**

6,5 % HPV 16 u/o 18	GUPTA et al. 2018 [713], USA, 1864 Männer und 2493 Frauen zwischen 18 und 59 Jahren; nur ungeimpfte Personen. NHANES 2009 – 2014; Mundspülprobe. 25 oder mehr Oralsexpartner lebenslang (zum Vergleich: 0,4 % HPV 16/18 bei 1 Partner lebenslang, 1,2 % bei 2 bis 24 Oralsexpartnern lebenslang). Hinweise auf Sättigungscharakteristik (0,5 % der Teilnehmer gaben > 100 Oralsexpartner an, was eine weitergehende Analyse des Zusammenhangs zwischen oralem HPV16/18 und Oralsexpartnern in dieser hoch exponierten Gruppe ermöglichte).
---------------------	--

### **STD-Klinken:**

Jugendklinik (STD u.a.)	DU et al. (2012) [409]; N = 401 junge Frauen und 82 Männer, 15 bis 23 Jahre, nicht HPV-geimpft. Besuch Jugendklinik anlässlich STD oder präventiver Maßnahmen; nicht repräsentativ für Allgemeinbevölkerung dieses Alters in Stockholm (Schweden)
2,9 % HPV-16 (0,2 % HPV-18)	

Puerto Rico (STD-Klinik)	COLON-LOPEZ et al. 2014 [402] ; N = 205 Männer (Durchschnitts-
2,4 % HPV-16 (Männer) (HPV-18: 0 %)	Alter 38,5 Jahre; Patienten einer STD-Klinik, 50 % HIV-positiv, 29,5 % MSM)

### **Mädchen/junge Frauen mit (nicht-maligner) Indikation zur Tonsillektomie (in der Regel chronische Tonsillitis, Hypertrophie der Gaumenmandeln)\***

Ungeimpft: 5,6 % HPV-16	MEHANNA A et al. 2018 [708]; N = 234, Alter 12 – 24 Jahre;
Geimpft: 0,5 % HPV-16	Median 18,6 Jahre (Medianalter inkl. 69 Jungen). 22 % der Mädchen nicht geimpft. Jungen/Männer mit Tonsillektomie (N = 69): Impfquote 0 %; HPV 16 bei ihnen 0 %; daher Hinweis auf Herdenimmunität bei einer Impfquote der Mädchen von 78 %.

\*chronisch entzündete/hypertrophierte Mandeln müssen als ein Risikofaktor für HPV angesehen werden, da mehr Eintrittspforten bestehen (höheres Infektionsrisiko nach Kontamination) und chronische Entzündungen die Clearance etablierter Infektionen behindern dürften; beides erklärt dann eine Prävalenz,

die viel höher ausfällt als in der Allgemeinbevölkerung erwartet. Außerdem erfolgte eine wesentlich intensivere Beprobung als in allen anderen Studien (Spül-/Gurgelprobe; Abstrich von Zungenbasis und Rachenwand; Untersuchung des Tonsillektomie-Präparates).

### C. Orale/pharyngeale HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen:

#### EUROPA

Spanien : **2,1 %\***  
(HR-HPV: 2,1 %)

CANADAS MP et al. 2004 [9] ; N = 188 ; Abstrich Mundschleimhaut  
Zunahme mit Alter (für HPV-gesamt)

Ungarn: **5,9 %**  
(HR-HPV: 8,8 %)

MAREK E et al., 2014 [374]; N = 34 ; Abstrich Rachenschleimhaut  
Oralsex angeblich weitgehend kondomgeschützt  
(Kontrollgruppe ohne Sexarbeit (N = 52): 1,9 % HR-HPV, 0 % HPV-16)

#### AUßEREUROPÄISCH

Japan: **0 %**  
(HPV-18: 1,0 %)  
(HR-HPV: 5,1 %)

MATSUSHITA K et al., 2011 [79] ; N = 196 ;  
Abstrich Mundschleimhaut

Peru:  
**0,54 % HPV-16**  
(HR-HPV: 2,2 %)

BROWN B et al., 2011 [195] ; N = 184 ; Spül-Gurgel-Methode;  
Oralsex mit Kunden zu 95 % kondomgeschützt

Indien (Kalkutta):  
29,0 % HPV-16/18 =  
20,3 % HPV-16/18 =

CHATTERJEE et al. 2001 [8]; N = 69; Wangenabstrich;  
nur 38 % gaben Oralsex an. 19 bis 45 Jahre, Median 28 Jahre.  
DNS-Nachweis (In-Situ-Hybridisierung)  
Antigennachweis (immunzytochemisch; polyklonale Antikörper)  
**Keine separate Darstellung der Prävalenz von HPV-16 (!)**  
Enge Assoziation mit HSV-2-Nachweis (OR 4,75; KI: 1,35 - 17,24)

**D. Studien mit außergewöhnlich hoher oraler/oropharyngealer HPV-16-Prävalenz  
(nur Studien mit HIV-Negativen oder Personen mit unbekanntem HIV-Status;  
keine Studien mit HIV-Kranken oder Immunsupprimierten)  
(teilweise in A. bis C. enthalten)**

**Sexarbeiterinnen in Kalkutta**

CHATTERJEE et al. 2001 [8]; N = 69; Wangenabstrich;  
19 bis 45 Jahre, Median 28 Jahre.  
29,0 % HPV-16/18 = DNS-Nachweis (In-Situ-Hybridisierung)  
20,3 % HPV-16/18 = Antigennachweis (immunzytochemisch; polyklonale Antikörper)  
(w) **Keine separate Darstellung der Prävalenz von HPV-16 (!)**  
Nur 38 % gaben Oralsex mit Kunden an.  
*Korrelation zwischen HPV-16/18 und Oralsexverhalten mit Kunden wurde nicht untersucht.*  
*Keine Angaben, ob Oralsex ungeschützt oder geschützt erfolgte.*  
Hohe genitale STD-Prävalenz (z.B. Lues-Serologie, cervikales HPV) spricht für starke Defizite im Schutzverhalten.

**Sardinische Studie**

14 % HPV-16  
(m+w) MONTALDO et al. 2007 [413]; N = 164 (69 Männer, 95 Frauen),  
chirurgische und zahnmedizinische Klinik. Speichelprobe.  
30 Proben HPV-positiv: 23 x HPV-16; 7 x HPV-31.  
*Ungewöhnlich ist die Verteilung der HPV-Belastung auf nur zwei Typen (was methodische Fragen aufwirft).*  
*Vor dem Hintergrund, dass 58 % der Teilnehmer weiblich waren, sind die Daten besonders zweifelhaft.*  
*Auffällig auch die hohe Prävalenz von HPV-31, das sonst oral selten angetroffen wird, sowohl in sehr großen Studien wie NHANES [394] als auch in offenbar hyper-sensitiven „Hochprävalenzstudien“ wie der Finnish Family Study mit hohen HPV-16-Nachweisquoten (vgl. Ref. 445 Abb. 2).*

**Finnish Family Study**

RAUTAVA et al. 2012 [415]; N = 324 bei Studienbeginn im letzten Trimenon schwangere Frauen, über 6 Jahre beobachtet, 7 x beprobt. Cytobrush-Abstriche der Wange und des oberen und unteren Vestibulums. Bei multiplen HPV-Infektionen wurde nicht separat ausgewiesen, ob HPV-16 enthalten war. Daher ist die HPV16-Prävalenz je Beprobungszeitpunkt als Spanne (minimal/max. möglicher Wert) darstellbar. Niedrigster Wert (bei N = 288) bei 9,7 – 12,8 % HPV-16 zwölf Monate nach Studieneintritt, höchster Wert (bei N = 299) bei 18,4 – 19,7 % HPV-16 zwei Monate nach Studienbeginn.  
Durchschnitt der 7 Werte der verschiedenen Beprobungszeitpunkte (singuläre HPV-Infektionen = 13,4 % zzgl. multiple Infektionen = 2,5 %)  
Keine Korrelation mit (Oral)Sexverhalten.

*Vergleichsweise restriktives Sexverhalten („junge Eltern“). „Hyper-sensitives“ Testverfahren? Klinische Relevanz dieser Befunde umstritten (vgl. Ref. 421). Bemerkenswert ist, dass die übliche Geschlechtspräferenz für HPV-16 für das männl. Geschlecht fehlt:*

KERO et al. 2012 [445]; männliche Partner zu den oben genannten Müttern;

Beprobung s.o.;

7 Beprobungszeitpunkte. Bei multiplen HPV-Infektionen wurde nicht separat ausgewiesen, ob HPV-16 enthalten war. Daher ist die HPV-16-Prävalenz je Beprobungszeitpunkt nur als Spanne minimal/max. möglicher Wert) darstellbar. Niedrigster Wert (bei N = 115) bei 5,2 – 9,6 % HPV-16 zwölf Monate nach Studieneintritt, höchster Wert (bei N = 110) bei 13,6 – 20,9 % HPV-16 zwei Monate nach Studienbeginn.

5,2 – 20,9 % HPV-16 =  
**12,8 % HPV-16** =  
(m)

Spanne der 7 Beprobungszeitpunkte (min/max)

Durchschnitt der 7 Werte der verschiedenen Beprobungszeitpunkte (singuläre HPV-Infektionen = 9,0 % zzgl. multiple Infektionen = 3,8 %)

*Keine Korrelation mit (Oral)Sexverhalten.*

*Keine Korrelation von Prävalenz oder Inzidenz (im 7-jährigen Studienzeitraum) mit sexuellen Verhaltensweisen oder demographischen Merkmalen. Adjustierte Inzidenzraten-Ratio für inzidente HR-HPV-Infektionen für 15 Kovariaten allesamt zwischen 0,96 und 1,03 und insignifikant. Inzidente orale HR-HPV-Infektionen erscheinen in dieser Studie völlig zufällig und unbeeinflussbar.*

#### **MSM (USA)**

**6,9 % HPV-16**  
(m)

BEACHLER et al. [398]; N = 173 HIV-negative MSM (USA);

Mundspül-Gurgel-Probe

(kein Unterschied zu HIV-positiven MSM: 6,8 %)

#### **Sexarbeiterinnen in Ungarn (überwiegend Straßenstrich)**

**5,9 % (HPV-16)**  
(HR-HPV: 8,8 %)  
(w)

MAREK E et al., 2014 [374]; N = 34 ; Abstrich Rachenschleimhaut

Oralsex *angeblich* weitgehend kondomgeschützt.

(Kontrollgruppe ohne Sexarbeit (N = 52): 1,9 % HR-HPV, 0 % HPV-16)

*Da keine Spül-Gurgel-Probe entnommen wurde, könnte die HPV-Prävalenz **unterschätzt** worden sein, da Spül-Gurgel-Proben zu deutlich höheren Nachweisquoten führen als ein Rachenabstrich allein (vgl. Washingtoner Studenten-Studie [405].*

### **Fazit des Abschnitts D (Studien mit sehr hoher HPV-16-Prävalenz)**

Die Daten von den Sexarbeiterinnen aus Kalkutta sind schwer zu beurteilen, zumal nicht untersucht wurde, ob und wie sich oral HPV-16/18-positive Frauen im Oralsexverhalten von negativen Frauen unterscheiden.

Die sardinischen und finnischen Daten werfen methodische Fragen auf, in wie weit klinisch insignifikante Infektionen/Kontaminationen erfasst wurden. Sie sind gekennzeichnet durch höhere bzw. sehr hohe Prävalenzen bei den Frauen, sowie einen weit über dem Üblichen liegenden Anteil von HPV-16 an allen detektierten HPV-Infektionen (der sich in der finnischen Studien bei den Frauen noch stärker ausgeprägt als bei den Männern, im Unterschied zu den NHANES-Daten aus den USA, wo es genau umgekehrt war, vgl. [636]). In der Finnish Family Study scheint die Akquirierung von oralem HR-HPV (also inzidente HR-HPV-Infektionen) nicht nur vom Sex-/Oralsexverhalten völlig unabhängig zu sein, sondern völlig zufällig und unbeeinflussbar, wie die Analyse der Assoziation mit 15 verschiedenen Kovariaten ergab, sowohl unadjustiert wie adjustiert.

Die Studie mit HIV-negativen MSM [398] nutzte das gängige Mundspül-Gurgel-Verfahren (wie auch die NHANES-Studie) und weist keinen Anlass auf, das Ergebnis als unplausibel zu bewerten, auch im Vergleich mit HIV-negativen Frauen aus HIV-Risikogruppen (2,2 % HPV-16 vs. 5,4 % HPV-16 bei HIV-positiven Frauen).

Die Studie mit ungarischen Sexarbeiterinnen ist wegen der kleinen Fallzahl zurückhaltend zu bewerten; die dort verwendete Beprobungsmethode könnte nach den Erfahrungen aus der Washingtoner Studenten-Studie [405] allerdings zu einer Untererfassung von HPV-16 geführt haben, d.h. bei anderer Probenahmetechnik (Spül-Gurgel-Probe allein oder zusätzlich zum Rachenabstrich) wären möglicherweise weitere HPV-16-Infektionen entdeckt worden.

Zwei der fünf Studien mit außergewöhnlich hohen HPV-16-Prävalenzen bei HIV-Negativen (oder Personen mit unbekanntem HPV-Status) betreffen Sexarbeiterinnen. Zwei weitere Studien sind methodisch fraglich, weil sie möglicherweise durch „hyper-sensitive“ Methoden klinisch irrelevantes HPV-16 entdeckt haben könnten, und passen aus multiplen Gründen nicht zu den bisherigen Erfahrungen. Dies impliziert, dass Sexarbeiterinnen durchaus als eine potenzielle Problemgruppe und Risikogruppe für orales/oropharyngeales HPV zu betrachten sind, und dass

der Frage der oralen/oropharyngealen HPV-Prävalenz und –Risiken bei ihnen besondere Beachtung geschenkt werden sollte.

### **Hohe oropharyngeale HPV-16-Prävalenz bei oral ungeschützter Sexarbeit ?**

Es liegen bisher keinerlei Daten zur oropharyngealen HR-HPV-Prävalenz bzw. HPV-16-Prävalenz vor von Sexarbeiterinnen, von denen bekannt ist, dass sie Oralverkehr häufig oder immer ungeschützt betreiben. Die bisher vorhandenen (wenigen) Daten mit meist vergleichsweise niedriger bis moderater oraler/oropharyngealer HPV-/HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen können daher nicht zwangsläufig auf Sexarbeiterinnen mit ausgeprägtem oralen Risikoverhalten übertragen werden. Immerhin zeigten die ungarischen Sexarbeiterinnen [374] mit einer Quote von 5,9 % die bisher höchste oropharyngeale HPV-16-Prävalenz, die je bei Frauen im europäisch-nordamerikanischen Raum beobachtet wurde – jedenfalls außerhalb immunkompromittierter Risikogruppen. Und dabei ist zu bedenken, dass diese Quote allein auf Rachenabstrichen beruht, und bei zusätzlicher Anwendung der Spül-Gurgel-Probe – unter Zugrundelegung der Daten aus der Washingtoner Studenten-Studien [405] – möglicherweise fast doppelt so hohe Prävalenzen hätten angetroffen werden können.

Was Personen mit negativem oder unbekanntem HIV-Status trifft, wurde dieser Wert nur noch von HIV-negativen homosexuellen Männern der MACS-Studie mit 6,9 % übertroffen (bei N = 173) [398], HIV-positiven MSM in Spanien (19,2 % bei N = 52) [641] und HIV-negativen (8,9 %) sowie HIV-positiven (11,1 %) MSM in Peru [642] – und den Kolleginnen aus Kalkutta [8]. Selbst bei HIV-Infizierten liegt die oropharyngeale HPV-16-Quote zumeist niedriger (2 bis 6 %, vgl. [398]; HIV-infizierte MSM: 4,3 %, vgl. Metaanalyse in [640]); in der MACS-Studie wurde sie bei HIV-positiven homosexuellen Männern bei 6,8 % (N = 192) angetroffen, bei HIV-positiven Frauen bei 5,4 % (N = 187), wobei das oropharyngeale HPV-16-Risiko bei HIV-Infizierten mit sinkender CD4-Zell-Zahl steigt [398].

Wenn man einmal von der wichtigen Einschränkung durch die niedrige Fallzahl in der ungarischen Sexarbeiterstudie absieht, lässt diese Studie die Annahme aufkommen, dass selbst oral immer oder weitgehend safe arbeitende Sexarbeiterinnen eine oropharyngeale HPV-16-Prävalenz aufweisen könnten, wie man sie sonst nur bei homosexuellen Männern oder HIV-Positiven mit verminderter CD4-Zell-Zahl findet.

Dies lässt die *Befürchtung* aufkommen, dass die oropharyngeale HPV-16-Belastung bei überwiegend oder routinemäßig oral unsafe arbeitenden Sexarbeiterinnen, möglicherweise noch verschärft durch Cunnilingus bei Kolleginnen im Rahmen von Lesbenspielen/Dreiern, noch wesentlich höher ausfallen *könnte*, mit Werten womöglich im zweistelligen Prozentbereich.

Unklar ist zur Zeit, ob die oropharyngeale HPV-16-Prävalenz linear mit der Risikoexposition ansteigt, d.h. eine Verdoppelung der Risikoexposition zu einer Verdoppelung der Prävalenz führt, und damit zumindest bei maximaler Risikoexposition ein theoretischer Maximalwert von nahezu 100 % oropharyngealer HPV-16-Prävalenz denkbar wäre,

oder ob die oropharyngeale HPV-16-Prävalenz bei hohem Risiko nur noch unterproportional ansteigt, d.h. oberhalb eines bestimmten Risikolevels mit weiter steigendem Risiko immer flacher zunimmt im Sinne einer Sättigungscharakteristik, möglicherweise bis zu einem Maximalwert, der (jedenfalls bei nicht schwer immunkompromittierten Personen) selbst bei weiter steigender Risikoexposition nicht überschritten würde, sobald alle mehr oder weniger oropharyngeal für HPV-16 anfälligen Personen infiziert sind.

Die Kernfrage lautet also: Gibt es individuelle Unterschiede in der Anfälligkeit (a) für inzidente und (b) für persistierende oropharyngeale HPV-16-Infektionen, und falls ja, (c) gibt es beeinflussbare Faktoren, die diese Anfälligkeit modulieren, und (d) gibt es Personen, die aufgrund angeborener oder erworbener Eigenschaften (auch ohne HPV-Impfung) vollständig geschützt sind, so dass HPV-16-Expositionen keinerlei Risiko für sie bedeuten?

Die Fragen a) bis c) lassen sich aus heutiger Sichtweise bereits positiv beantworten, teils aufgrund von Analogien im Genital-/Cervixbereich, wo genetische Einflussfaktoren intensiv untersucht sind, teils aufgrund epidemiologischer Daten für orale/oropharyngeale HPV-Infektionen (z.B. Rolle des Rauchens, antiseptischen Mundspülungen usw.), die Frage d) ist – abgesehen von der Rolle der HPV-Impfung – ungeklärt.

Daten aus der NHANES-Population der USA sprechen für eine Sättigungscharakteristik [713]. So betrug die orale HPV-16 und/oder 18-Prävalenz bei 18 bis 59 Jahre alten Personen (Männer und Frauen zusammen betrachtet), die in den letzten 12 Monaten Oralsex praktiziert hatten, 0,4 % bei einem Oralsex-Partner (lebenslang), 1,2 % bei 2 bis 24 Oralsexpartnern und 6,5 % bei 25 und mehr Oralsexpartnern. 23 % der Teilnehmer gaben 1 Oralsex-Partner an, 72,3 % 2 bis 24 Partner und 4,6 % ab 25 Oralsex-Partner an (lebenslang). Zu beachten ist, dass sich diese Quoten nur auf jene Teilnehmer beziehen, die Oralsex in den letzten 12 Monaten bejahten (ca. 24 % aller

Befragten zwischen 18 und 59 Jahren, die Angaben zum Oralsex machten, hatten in den letzten 12 Monaten keinen Oralsex und wurden daher aus der weiteren Analyse ausgeschlossen). 0,5 % der Teilnehmer (mit Oralsex in den letzten 12 Monaten) gaben mehr als 100 Oralsexpartner (lebenslang) an. Die nähere Analyse zeigte dann allerdings, dass die Zunahme der oralen HPV-16/18-Prävalenz bei mehr als 25 Partnern verflachte (d.h. Sättigungscharakteristik).

Einige Aspekte könnten einen unterproportionalen Prävalenz-Anstieg bzw. gar eine Sättigungscharakteristik mit steigender Risikoexposition erklären:

- Sofern sich das Angebot der Sexarbeiterin nicht auf Oralsex beschränkt, nimmt mit steigender Kundenzahl und steigender Anzahl von (ungeschütztem) Oralsex auch die Kundenzahl und Frequenz des genitalen Verkehrs zu. Dies erhöht – aufgrund des begrenzten Schutzeffekts von Kondomen vor HPV-Übertragungen beim Vaginalverkehr – die Wahrscheinlichkeit genitaler HPV-16-Infektionen und –Kontaminationen und damit die Chance, aufgrund damit verbundener spezifischer (und vielleicht auch unspezifischer) Immuneffekte wie z.B. HPV-16-L1-Antikörper einen moderaten Schutz vor späteren oropharyngealen HPV-16-Infektionen zu entwickeln, d.h. die oropharyngeale HPV-16-Anfälligkeit zu senken. Hinzu dürften Effekte der zellulären, antikörper-unabhängigen Immunität treten. Dass die orale HPV-Prävalenz bei Frauen in erheblichem Umfang immunologischer Kontrolle unterliegt, wurde bereits weiter oben diskutiert (vgl. hierzu die Kohortenstudie aus Ref. 598). Rauchen reduziert diesen protektiven Effekt, und die Erkenntnis, dass Rauchen bei Frauen zu einer wesentlich stärkeren *prozentualen* Zunahme der oralen HPV-Prävalenz führt als bei Männern, unterstreicht den Umstand, dass das orale HPV-Risiko bei Frauen stärker als bei Männern vom Immunstatus moduliert wird (z.B. durch Rauchen oder HIV; s.o.). (Heterosexuelle) Frauen verfügen – offenbar als Konsequenz genitaler HPV-Kontamination und/oder –Infektion – über einen gewissen „Immunschutz“ vor oralen HPV-Infektionen, der durch Rauchen erheblich beeinträchtigt wird. Da ein solcher Immunschutz Männern fehlt oder bei ihnen schwächer ausgebildet ist, kann dieser durch Rauchen bei Männern auch nicht in demselben Umfang beeinträchtigt werden wie bei Frauen.

- Daneben gibt es große interindividuelle Unterschiede (um mehr als 2 Größenordnungen) in der Konzentration eines Leukozyten-Protease-Hemmers (SLPI) im Speichel, der bei der Empfänglichkeit gegenüber HPV eine Rolle spielen könnte (es ist bereits bekannt, dass dieses Protein die HIV-Übertragung hemmt) [397]. Mit zunehmendem Alter sinkt die Konzentration des SLPI ab, was vielleicht das zweite Maximum im bimodalen Altersverlauf der oropharyngealen HPV-Prävalenz (siehe oben) teilweise erklären könnte. Rauchen und Alkoholkonsum scheinen



keinen Einfluss auf den SLPI-Spiegel zu haben [397]. Man vermutet, dass SLPI vor HPV-Infektionen schützt, indem er an den Rezeptor bindet (Annexin A2 Heterotetramer), der auch von HPV-16 genutzt wird. Aufgrund der kompetitiven Wirkung zwischen SLPI und HPV dürfte die SLPI-Konzentration das HPV-16-Infektionsrisiko modulieren, d.h. der Schutzeffekt ist konzentrationsabhängig und Personen mit niedriger SLPI-Konzentration hätten dann mit einem höheren Infektionsrisiko zu rechnen [397].

Offenbar gibt es also Stoffe im Speichel (wie SLPI und andere), die das Risiko oropharyngealer HPV-16-Infektionen nach Kontamination mit dem Virus modulieren und möglicherweise manche Personen ganz oder weitgehend vor einer Infektion schützen. Allerdings könnte sich der Schutzeffekt von SLPI auf die Mundschleimhaut beschränken (und den relativ geringeren Anteil HPV-bedingter Mundschleimhautkrebse im Vergleich zum Oropharynx mit erklären), da SLPI in Epithelabstrichen von den Mandeln entweder überhaupt nicht oder nur in sehr geringen Konzentrationen nachweisbar ist [478]. Dies könnte eine Erklärung für die sehr ungleichmäßige Lokalisationsverteilung HPV-bedingter Karzinome im Mund-Rachen-Raum liefern, und ein hoher SLPI-Gehalt im Speichel bedeutet dann keinesfalls zwangsläufig, dass damit auch ein Schutz vor Tonsillenkarcinomen verbunden sein muss.

Daneben könnten auch genetische Polymorphismen eine Rolle spielen, die die Empfänglichkeit für HPV-16, das Risiko einer Infektion nach Kontamination, aber auch die Chance der Ausheilung bzw. das Risiko der Persistenz modulieren, analog dem Cervixbereich. Beides, sowohl Stoffe im Speichel wie genetische Polymorphismen, oder Verbindungen zwischen beiden, könnten den Anteil der oropharyngeal mit HPV-16 infizierbaren Personen begrenzen, und die Quote der HPV-16-Infizierten würde nicht linear mit zunehmendem Risikoverhalten ansteigen, sondern bei weiter steigenden Risiken abflachen.

Möglicherweise gibt es also Menschen, die sich aufgrund endogener angeborener und/oder erworbener Faktoren selbst bei häufiger Kontamination im Mund und Oropharynx gar nicht mit HPV-16 infizieren können, oder die sich womöglich zwar infizieren können, bei denen aber eine solche Infektion mit Gewissheit ausheilt und nicht persistierend werden kann – jedenfalls solange keine immunkompromittierende Erkrankung oder Behandlung vorliegt. Orale HPV-16-Persistenz sowie daraus resultierende Karzinogenese wären dann die Folgen einer gestörten Immunlage gegen HPV, wie bereits vorgeschlagen wurde (vgl. dazu auch [419]), und es wäre dann nur ein begrenzter Anteil aller Menschen hierfür anfällig und gefährdet.

Dies schließt also die Möglichkeit ein, dass es Personen gibt, die für persistierende orale/oropharyngeale HPV-(16)-Infektionen völlig unanfällig sind, ganz gleich, welchen oralen HPV-Risiken sie sich aussetzen, und andere, die – mehr oder weniger ausgeprägt – anfällig und damit gefährdet sind. Falls das so ist, wäre allerdings weiter zu unterscheiden, in welchem Umfang angeborene (also z.B. genetische oder perinatale Faktoren, z.B. perinatale Exposition gegenüber HPV, ggf. mit der Folge immunologischer Toleranz) oder erworbene (und damit potenziell modifizierbare) Faktoren eine Rolle spielen, ob jemand für persistierende orale HPV-(16)-Infektionen stark anfällig, wenig anfällig oder womöglich völlig resistent ist.

Es wäre methodisch relativ einfach, der grundlegenden Fragestellung (proportionaler Anstieg oder unterproportionaler Anstieg der HPV-16-Prävalenz bei steigendem Risiko; Sättigungscharakteristik?) nachzugehen. Sexarbeiterinnen wären wegen ihrer sehr hohen, individuell dann aber doch sehr unterschiedlichen Risikoexposition (seit wann Sexarbeit? wie häufig Oralsex? wie häufig geschützt/wie häufig ungeschützt? Cunnilingus bei Kolleginnen?) eine geradezu ideale Studienpopulation. Man benötigt lediglich eine einmalige Spül-Gurgel-Probe (30 Sekunden, nicht invasiv), im Idealfall ergänzt um selbst abgenommene Rachenabstriche, sowie einige anamnestic Angaben zu Oralsexverhalten, Dauer der Sexarbeit, Kundenzahlen, Anzahl ungeschützter Oralsexkontakte pro Woche, Alter, HPV-Impfstatus usw. Zugang zu Sexarbeiterinnen könnte man über stark frequentierte STD-Beratungsstellen großer Gesundheitsämter z.B. in Nordrhein-Westfalen gewinnen; manche Gesundheitsämter führen sogar aufsuchende Arbeit in großen Clubs zusammen mit Übersetzern – jedenfalls projektbezogen – durch, wobei Sexarbeiterinnen genitale Proben (zur STD-Diagnostik) bei sich selbst nehmen. Die orale/oropharyngeale Probengewinnung ist auch nicht schwieriger, eher einfacher, jedenfalls wenn man sich auf Spül-Gurgel-Proben beschränkt.

Die Erkenntnisse, die man dabei gewinnen würde, wären nicht nur für Sexarbeiterinnen relevant, sondern würden grundlegende Fragen zu oropharyngealen HPV-16-Infektionen klären, die auch für andere Personengruppen, die hohe Risiken eingehen, nützlich wären.

Sie würden damit auch helfen, die HPV-16-Impfempfehlungen zu präzisieren und Klarheit zu schaffen, wie stark sich orales Risikoverhalten auf die oropharyngeale HPV-16-Prävalenz auswirkt und mit welchen HPV-16-Prävalenzen bei ausgeprägtem Risikoverhalten gerechnet werden muss. Dies hätte dann auch Konsequenzen für Impfempfehlungen, insbesondere die Frage, ob orales Risikoverhalten für sich allein genommen schon ausreicht, um eine Impfempfehlung zu begründen, selbst dann, wenn beispielsweise genital bereits eine HPV-16-Infektion vorliegt und daher im genitalen Kontext – jedenfalls in Bezug auf die prävalente Infektion

– kaum ein Nutzen oder gar kein Nutzen mehr erwartet werden kann, vor allem, wenn es sich bereits um eine persistierende Infektion handelt.

Die Frage, ob oralsexbedingte HPV-Risiken für sich alleingegenommen bereits eine Impfeempfehlung begründen, ist nicht nur für Sexarbeiterinnen von Relevanz, sondern auch für manche anderen Personengruppen wie z.B. MSM, die (nur) Oralsex mit Männern betreiben, oder aber Kunden von Sexarbeiterinnen, die ungeschützt bei Sexarbeiterinnen Cunnilingus vornehmen.

So stellt der Schutzeffekt vor oropharyngealen Infektionen und daraus erwachsenden Krebsen in Mundhöhle und Mundrachen einen der Gründe dar, weshalb ab Sommer 2018 in Deutschland auch die Impfung von Jungen durch die STIKO empfohlen wurde [681].

Damit ist grundsätzlich die Rolle der HPV-Impfung beim Schutz vor HPV-bedingten Neoplasien im Mund- und Rachenraum offiziell und höchstrangig erkannt. Was bisher fehlt, ist die Etablierung einer Impfeempfehlung für erwachsene Hochrisikogruppen für orale/oropharyngeale HPV-Infektionen, obwohl der gute Schutzeffekt vor prävalenten bzw. persistierenden oralen Infektionen auch bei Erwachsenen bereits gezeigt wurde (prävalente Infektionen: Costa Rica Vaccine Trial mit Cervarix; persistierende Infektionen: ACTG A5298-Studie mit Gardasil).

Ohne geeignete Studien an oral unsafe arbeitenden Sexarbeiterinnen bleiben Annahmen zur oropharyngealen HR-HPV-/HPV-16-Prävalenz in dieser Personengruppe (und Personengruppen mit vergleichbar riskantem Oralsexverhalten) spekulativ, weil unklar ist, wie risikoerhöhende Faktoren (Kontamination durch ungeschützten Oralverkehr, Rauchen) und protektive Faktoren (z.B. spezifische oder unspezifische Immunlage infolge genitaler Infektionen und/oder Kontaminationen, SLPI und ggf. noch weitere Faktoren aus dem Speichel, Verwendung von antiseptischen Mundspüllösungen, genetische Polymorphismen, die das Infektions- und/oder Persistenzrisiko modulieren) im Endergebnis zusammenwirken, was *Inzidenz* und – in Kombination mit den Auswirkungen der genannten Einflussfaktoren auf Clearance bzw. Persistenz – *Prävalenz* sowie *Persistenz* oropharyngealer HPV-Infektionen in dieser Hochrisikogruppe („Hochrisiko“ jedenfalls hinsichtlich der Expositionshäufigkeit) betreffen.

## Zusammenhang zwischen cervikalen und oropharyngealen HPV-Infektionen?

Im Rahmen der NHANES-Studie (2009-2010) in den USA wurde bei 3,8 % der weiblichen Teilnehmerinnen HPV (alle Typen) in der Mundhöhle angetroffen, im Vergleich zu 42,7 % an der Cervix. Frauen mit HPV-Infektion an der Cervix wiesen fünfmal häufiger orales HPV auf als an der Cervix HPV-negative Frauen (7,0 % vs. 1,4 %, Prävalenz-Ratio: 4,9). 3,0 % der Frauen wiesen HPV an beiden Lokalisationen auf, 0,8 % nur im Mund. Bei den Frauen, die oral und genital infiziert waren, stimmten aber nur in 6,6 % die HPV-Typen an beiden Lokalisationen komplett und in 37,7 % partiell überein [391].

In einer Auswertung der NHANES-Daten 2011 – 2014 (4493 Männer, 4641 Frauen; 18 – 69 Jahre) [636] wurde ebenfalls die Korrelation zwischen oralem und genitalem HPV-Befall untersucht:

**Männer:** orales HPV gesamt: 11,5 %; orales HR-HPV: 7,3 %

Männer mit vs. ohne genitalem HPV (gesamt): 19,3 % vs. 4,4 % Faktor 4,4

Männer mit vs. ohne genitalem HR-HPV: 13,7 % vs. 3,9 % Faktor 3,5

**Frauen:** orales HPV gesamt: 3,2 %; orales HR-HPV: 1,4 %

Frauen mit vs. ohne genitalem HPV (gesamt): 5,1 % vs. 2,1 % Faktor 2,4

Frauen mit vs. ohne genitalem HR-HPV: 3,2 % vs. 1,1 % Faktor 2,9

Frauen mit genitalem HR-HPV-Befall wiesen somit etwa dreimal häufiger HR-HPV im Mund-Rachen-Raum auf als Frauen ohne genitales HR-HPV. Dieselben Effekte wurden hinsichtlich genitalem (penilem) HPV-Nachweis bei Männern beobachtet, sogar noch etwas stärker ausgeprägt. Es ist zu betonen, dass es sich dabei nicht unbedingt um typkonkordante Infektionen handeln muss; wie weiter oben ausgeführt, ist die Typkonkordanz zwischen oralem und cervikalem HPV eher gering ausgeprägt.

Im Rahmen einer Auswertung der NHANES-Daten von 2009 – 2012 wurde bei 45,2 % von 3463 Frauen (Durchschnittsalter: 37,5 Jahre; Weiße: 38,7 %) vaginal und bei 4,1 % oral HPV (jeweils *alle* Typen) nachgewiesen [589]. 75,9 % der Frauen mit oraler Infektion waren auch genital

infiziert; 6,8 % der genital infizierten Frauen auch oral. 3,0 % der Frauen wiesen duale Infektionen auf, 1,1 % eine typkonkordante duale Infektion (nur 4 der insgesamt 41 typkonkordanten dualen Infektionen betrafen den oral kritischen HPV-Typ 16). Die Seltenheit typkonkordanter HPV-16-Infektionen (4 bei 3463 Frauen) muss als ein Indiz gesehen werden, dass Selbstinokulation (Übertragung von genital nach oral mit den Fingern oder Gegenständen wie z.B. Sextoys) bei Frauen jedenfalls in Bezug auf HPV 16 keine große Rolle zu spielen scheint.

Für die kutanen Beta-Papillomaviren erscheint eine Selbstinokulation durch Finger (neben Oralsex als wichtigem Infektionsweg) dagegen als sehr wahrscheinlich (häufige Typkonkordanz mit Beta-Papillomaviren im Fingernagelbereich bei gesunden Frauen mittleren Alters) [696]. Diese kutanen HPV-Typen sind im Mund immunkompetenter Personen aber ohne gesundheitliche Relevanz. Wie schon an anderer Stelle beschrieben, kommen für LRHPV-Typen in größerem Umfang nicht-sexuelle Übertragungswege infrage als für HRHPV.

Ein neuer Sexpartner im vergangenen Jahr erhöhte das Risiko für eine duale Infektion (*alle* HPV-Typen) signifikant (OR: 2,28; KI: 1,03 – 5,02), mehr als 2 Oralsexpartner im letzten Jahr erhöhten die Wahrscheinlichkeit einer typkonkordanten dualen Infektion (OR 3,43; KI: 1,06 – 11,06). Mittleres Alter (30 – 50 Jahre) und höheres Einkommen verringerten das Risiko für duale und konkordante Infektionen. Duale bzw. konkordante Infektionen zeigten dieselbe bimodale Altersverteilung mit Maxima < 20 Jahre und > 50 Jahre, wie sie auch von vaginalen und oralen Infektionen für sich allein betrachtet bekannt ist und entweder auf nachlassende Immunantwort, Reinfektionen durch neue Partner in der Lebensmitte, oder eine Kombination von beidem, eventuell in Verbindung mit Reaktivierung latenter Infektionen durch abnehmende Immunantwort, erklärt wird, im oralen Kontext auch durch längere Persistenz im höheren Alter und möglicherweise auch höhere Infektionsrisiken aufgrund niedrigerer SLPI-Konzentrationen mit steigendem Alter.

Wie diese Studie zeigte, sind duale Infektionen für sich allein genommen nicht zwingend ein Indiz für eine (aus welchen Gründen heraus auch immer hervorgerufene) Unfähigkeit oder eingeschränkte Fähigkeit der Frau, prävalente HPV-Infektionen zu überwinden. So sind nach den NHANES-Daten duale Infektionen (dual = cervical und oral), einschließlich konkordanter dualer Infektionen, eng mit neuen Sexpartnern assoziiert, so dass es sich zu einem großen Teil um frische Infektionen handeln dürfte, die sich die Frau vaginal (durch Geschlechtsverkehr) und oral (durch Fellatio) „vom selben Penis“ eingefangen hat, vor allem im Falle der Typkonkordanz. Duale Infektionen müssen nicht zwingend das Ergebnis mangelnder Immunkompetenz sein, sondern auch banaler Ausdruck der aktuellen Expositionsrisiken, vor allem während des letzten Jahres. Erst wenn solche frischen Expositionsrisiken fehlen, wären duale Infektionen kritischer zu sehen,

und es stellen sich Fragen nach eingeschränkter Fähigkeit zur HPV-Clearance. Rauchen war aber positiv mit dualer Infektion assoziiert; es erschwert die HPV-Clearance.

So lag die Odds Ratio für einen neuen Oralsexpartner in den letzten 12 Monaten bei 4,42 (signif.) für duale Infektionen (alle Typen) und 6,26 (signif.) für konkordante duale Infektionen, für einen neuen Oralsexpartner > 12 Monate dagegen nur bei jeweils insignifikanten 1,64 und 2,36 (Referenz mit OR 1 waren „kein oder maximal 1 Oralsexpartner auf Lebenszeit“). Dies verdeutlicht die sehr enge Assoziation mit einem neuen Oralsexpartner in den letzten 12 Monaten; der Rückgang der Prävalenz dualer konkordanter und nicht-konkordanter Infektionen, wenn die *ersten* Kontakte mit dem neuen Oralsexpartner schon länger als ein Jahr zurückliegen, wären dann Ausdruck funktionierender Clearance. Mit anderen Worten: eine duale HPV-Infektion, ob konkordant oder diskordant, ist abhängig vom Sexualverhalten in den vergangenen 12 Monaten *kein sicherer* Indikator für individuelle Defizite der HPV-Clearance, aber *ein potenzieller* Indikator.

In einer brasilianischen Studie [561] verglich man 70 Frauen mit histopathologisch bestätigten HPV-bedingten Läsionen in der Genitalregion mit 70 Frauen ohne solche Läsionen. Insgesamt wiesen 29 (20,7 %) der Frauen HPV (alle Typen) in der Mundhöhle auf: 26 dieser 29 Frauen (89,7 %) hatten auch einen genitalen HPV-Befall. Nur 3 Frauen mit oralem HPV waren genital HPV-negativ.

Von allen Frauen mit genitalem HPV-Nachweis hatten 37,1 % (26/70) auch HPV in den oralen Proben. Bei den genital HPV-freien Frauen fand sich nur in 4,3 % der Fälle HPV im Mund (OR 13,2; KI: 3,8 – 46,3 %).

Eine Korrelation des oralen HPV-Befalls mit Fellatio fand sich in dieser Studie nicht. Allerdings wurde in dieser Studie nicht zwischen HR- und LR-HPV unterschieden, insbesondere wurden keine Daten zu HPV 16 ausgewiesen. Es ist nicht auszuschließen, dass für manche HPV-Typen (wie HPV-16) Oralsex eine größere Rolle bei der Übertragung und dem Zustandekommen oraler Infektionen spielt als für andere, insbesondere LR-HPV-Typen. Außerdem erfolgte die orale Probenahme durch Abstriche von der Wangenschleimhaut und dem harten Gaumen und nicht durch die inzwischen als adäquater anerkannte Spül-Gurgel-Methode. Die besondere Affinität von HPV-16 zum Rachenraum, besonders den Mandeln, wurde mit diesem Studiendesign daher nicht erfasst. Die gesundheitliche Relevanz der gefundenen oralen HPV-Infektionen bleibt damit unklar. Rauchen war aber – wenn auch insignifikant – positiv mit oralem HPV-Nachweis korreliert (41,4 versus 26,1 %).

Auch wenn in dieser Studie nicht nach HR- und LR-HPV-Typen sowie einzelnen Typen differenziert wurde, fällt die extrem enge Korrelation zwischen genitalem und oralem HPV-Befall auf. Offenbar gibt es erhebliche individuelle Unterschiede in der Anfälligkeit gegenüber HPV, und Frauen, die genitale HPV-Infektionen aufweisen, tragen offenbar auch ein stark erhöhtes Risiko für HPV-Infektionen an anderen Schleimhautloki (wie der Mundschleimhaut), was (neben der Möglichkeit der Selbstinokulation) als Ausdruck einer unzureichenden Immunantwort auf HPV-Infektionen interpretiert wird [561].

Allerdings übersahen die Autoren am Ende ihrer Diskussion, dass es sich bei den genital HPV-infizierten Frauen in dieser Studie in allen Fällen um Patientinnen handelte, deren genitale HPV-Infektion bereits zu klinisch sichtbaren und durch pathohistologische Untersuchung bestätigten HPV-bedingten Läsionen geführt hatte. Man kann aus den Ergebnissen dieser Studie daher nicht schließen, dass eine genitale HPV-Infektion als solche bereits mit einem stark erhöhten Risiko für einen oralen HPV-Nachweis einhergeht – schließlich ist ein genitaler HPV-Nachweis in den ersten Jahren sexueller Aktivität nicht ungewöhnlich, sondern fast ein „übliches“ Durchgangsstadium im frühen Sexualleben. Erst die Persistenz der genitalen HPV-Infektion und die daraus resultierende Pathologie, wie sie in allen 70 Patientenfällen dieser Studie vorlag, ist Ausdruck einer unzureichenden immunologischen Reaktion und geht dann mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines oralen HPV-Nachweises einher. Das Fazit dieser Studie besteht also darin, dass Patientinnen mit HPV-bedingten genitalen Läsionen für HPV-Nachweise an extragenitalen Schleimhautstellen (wie Mundhöhle) prädisponiert sind.

Auch viele andere Studien bestätigten statistische Assoziationen zwischen der oralen/oropharyngealen und genitalen HPV-Prävalenz sowohl bei Frauen wie auch Männern (s.o.). Stellvertretend wurde hier vor allem die NHANES-Studie [391, 589, 636] wegen der mit Abstand größten Fallzahl erwähnt. Abgesehen von gemeinsamen Risikofaktoren (wie Anzahl Sexpartner in letzter Zeit, Rauchen usw.) ist auch diese Assoziation wiederum ein Hinweis auf individuell unterschiedliche Anfälligkeiten für prävalente und/oder persistierende HPV-Infektionen, zumal die in den meisten Studien recht niedrige Typkonkordanz zwischen genitalen und oralen Loci gegen eine wichtige Rolle von Selbstinokulation spricht, abgesehen davon, dass auch Fremdinokulation durch denselben infizierter Partner Typkonkordanz zwischen oralen und genitalen Loci erklären könnte.

Die praktische Konsequenz hieraus ist, dass im Rahmen individualmedizinischer Screening- und Präventionsmaßnahmen mittelalten bis älteren Frauen (ab ca. 35 – 40 Jahre), die genital HPV aufweisen (auch andere Typen als HPV-16), ein Screening auf oropharyngeales HPV-16 angeboten werden sollte, sobald darauf basierende Präventionssysteme etabliert sind. Dies gilt in besonderem Maße,

- wenn genital nicht nur eine prävalente HPV-Infektion, sondern eine persistierende HPV-Infektion oder gar eine Dysplasie nachgewiesen wurde (s. nächstes Kapitel, → *CIN als Prädiktor für oropharyngeale HR-HPV-Infektionen?*),
- und wenn die betreffende Frau in überdurchschnittlichem Umfang orale HPV-Risiken in ihrer Sexualanamnese eingegangen ist, auch wenn dies schon viele Jahre zurückliegt (z.B. frühere Sexarbeit).

Die Altersgrenze von 35 bis 40 Jahren wurde gewählt, weil zuvor kaum Mund-Rachen-Karzinome vorkommen.



## **CIN als Prädiktor für oropharyngeale HR-HPV-Infektionen?**

Frauen mit genitaler HPV-Infektion weisen ein größeres Risiko auf, auch im Mund-Rachen-Raum mit HPV infiziert zu sein, bei enger Korrelation mit dem Oralsexverhalten und Rauchen (s.o.; vgl. z.B. Ref. 573). Gleichwohl können, wie vorstehend im Rahmen der NHANES-Daten gezeigt, gleichzeitige HPV-Infektion cervical und oral auch die simple Folge aktueller Infektionsrisiken vor allem durch neue Sexpartner sein. Eine duale Infektion, cervical und oral, ist daher zwar ein Indiz, aber kein Beweis für eine individuelle Unfähigkeit, inzidente HPV-Infektionen zu überwinden. Dies wäre nur dann anzunehmen, wenn die Expositionsrisiken schon länger (> 1 Jahr, vor allem > 2 Jahre) zurück liegen.

Etwas anderes ist anzunehmen, wenn sich bereits eine CIN entwickelt hat, vor allem eine CIN 2 oder CIN 3, die nahezu obligatorisch mit HPV assoziiert sind. Das Vorliegen einer solchen CIN muss generell als Indiz für eine reduzierte oder gestörte Fähigkeit zur HPV-Clearance bewertet werden.

Wenn positive Korrelationen zwischen genitalen und oralen HPV-Infektionen als solche noch mit frischen Expositionsrisiken erklärt werden können, wie es die NHANES-Studie zeigte, muss bei Assoziationen zwischen zytologischen Abnormalitäten im Cervixbereich (CIN 2 und höher) einerseits und dem Vorliegen einer oropharyngealen HPV-Infektion (auch HR-HPV bzw. HPV-16 isoliert betrachtet) andererseits eine eingeschränkte Clearance für HPV-Infektionen (genital und oral) in Betracht gezogen werden [vgl. 119, 352].

In England fand sich in 92,4 % der oralen Abstrichproben von ca. 100 Frauen mit abnormaler cervical Zytologie HPV. Der häufigste HPV-Typ, der bei diesen Frauen sowohl cervical wie auch anal und oropharyngeal angetroffen wurde, war HPV-16; dies gilt unabhängig vom Grad der Dysplasie [119]. In Südafrika fand sich bei 25 % der HIV-negativen und 45,5 % der HIV-positiven Frauen mit abnormaler cervical Zytologie eine orale HPV-Infektion, wobei oral aber die HPV-Typen -33, -11 und -72 dominierten [121].

Die Zusammenhänge zwischen abnormaler cervical Zytologie und oralem HPV-Nachweis sind damit um ein Vielfaches enger als zwischen cervikalem HPV-Nachweis und oralem Nachweis. In der NHANES-Studie [589] hatten cervical HPV-infizierte Frauen ein Risiko von 6,8 %, auch oral mit HPV-infiziert zu sein – im Vergleich zu 4,1 % bei allen Frauen (unabhängig vom cervikalen HPV-Status).

In einer kleinen griechischen Studie mit 43 sexuell aktiven Frauen fanden sich 5 Frauen mit zytologischen Anomalien im Cervixbereich. Genau bei diesen 5 Frauen (und keinen anderen der Stichprobe) ließ sich HPV-DNS (alle Typen) mittels Konsensus-PCR im Speichel nachweisen (11,2 % der Gesamtstichprobe). Bei der empfindlicheren NPCR-Methode (nested PCR) fand sich auch bei vielen weiteren Frauen (insgesamt 44,2 %) HPV im Speichel (alle Typen), die Odds Ratio für einen HPV-Nachweis im Speichel bei Frauen mit Dysplasien lag bei dieser Methode dennoch bei 8,5 [352]. Dies bestätigt das Vorliegen einer cervikalen Dysplasie als starken Risikofaktor und Prädiktor für einen oralen oder oropharyngealen HPV-Nachweis.

Eine mexikanische Studie mit 43 Frauen, die in den letzten 6 Monaten an einer CIN erkrankt waren, fand in 35 % der Fälle HPV 16 im Mund (selbst entnommene Abstriche von der Wangenschleimhaut und kombiniert Gaumen/Zahnfleisch). Der HPV-16-Nachweis korrelierte dabei mit sich progressiv entwickelnden CIN. Die hohe HPV-16-Prävalenz im Mund wirft allerdings methodische Fragen auf, ebenso wie die regionale Verteilung der HPV-16-Nachweise im Mund (23 % der Frauen wiesen HPV 16 in der Wangenprobe auf und 16 % in der Gaumen- und Zahnfleischprobe; d.h. nur 4 % an *beiden* Lokalisationen) [569].

Eine chinesische Studie fand eine Korrelation zwischen oraler HPV-Prävalenz (alle untersuchten Typen) und dem Schweregrad cervikaler Dysplasien [574]: 5,8 % bei normaler cervikaler Zytologie, 15 % (2/13) bei CIN I, 20 % (1/5) bei CIN II, 31,4 % (11/35) bei CIN III und 33 % (5/15) bei invasivem Krebs. Bei oralem HPV-Nachweis lagen die Odds Ratios für CIN I, II, III und invasiven Krebs bei 3,1 (CIN I), 4,2 (CIN II), 7,1 (CIN III) und 10,1 (Krebs). Koinfektionen (oral und genital) waren mit Oralsex (in China vergleichsweise selten, vgl. Ref. 453 und 640) und multiplen Sexpartnern statistisch korreliert [574].

Da Sexarbeiterinnen ein deutlich erhöhtes Risiko für cervikale Dysplasien haben (s.o.; [15, 16, 202, 244]; *siehe oben* → „*Cervikale Dysplasien bei Sexarbeiterinnen*“), muss für Sexarbeiterinnen im Allgemeinen sowie von cervikalen Dysplasien betroffenen Sexarbeiterinnen im Besonderen davon ausgegangen werden, dass sie in einem überdurchschnittlichen Ausmaß – verglichen zur Allgemeinbevölkerung – oropharyngeal mit HR-HPV, auch HPV-16, infiziert sind.

Eine enge Korrelation *und* Konkordanz zwischen genitalem und oropharyngealem HPV-Nachweis [119] findet sich allerdings offenbar nur im Falle einer CIN 2+; solange keine solchen Veränderungen bestehen, ist die Typ-Konkordanz zwischen oropharyngealen und genitalen HPV-Typen eher schwach, aber immerhin noch signifikant [9, 79, 120, 121, 391], während die

Konkordanz der HPV-Typen innerhalb des weiblichen Genitaltraktes hoch ausfällt [5, 120, 121, 126]; oropharyngeale und genitale Infektion gehen also in den meisten Fällen nicht auf dasselbe Infektionsereignis (mit nachfolgender Selbstinokulation der anderen Lokalisation) zurück – im Gegensatz zu Infektionen an verschiedenen Stellen innerhalb des Genitaltrakts.

Frauen, die auf der Basis einer cervicalen HPV-Infektion eine CIN 2+ -Läsion entwickeln, sind offenbar wesentlich schlechter in der Lage, eine normalerweise passagere oropharyngeale HPV-Infektion zu überwinden, und/oder *vice versa*. Dies deutet auf *individuelle* Defizite, eine HPV-Infektion zu überwinden. Im genitalen Bereich manifestiert sich diese Unfähigkeit der individuellen HPV-Bekämpfung in Persistenz und Entstehung von CIN-Läsionen, im Oropharynx in der Persistenz von HPV-Infektionen, die bei den meisten Infizierten nur passager nachweisbar wären, und damit verbunden dann voraussichtlich einem höheren Risiko für HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome. Dieselben Defizite der körpereigenen Abwehr erklären demnach die Entstehung von höhergradigen CIN-Läsionen und Persistenz oropharyngealer HPV-Infektionen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei Frauen mit persistierender cervicaler HPV-Infektion auch orale HPV-Infektionen länger anhalten und deren Clearance verzögert erfolgt [207]. Wird erst einmal das Onkogen E6 in den infizierten Zellen transkribiert, sind diese Zellen der körpereigenen Abwehr kaum oder gar nicht mehr zugänglich [340, 341].

Die mangelnde oder undurchschnittliche Immunkompetenz gegenüber HPV bei Frauen mit cervicalen Dysplasien bzw. auffälligen PAP-Befunden scheint dabei nicht streng typ-spezifisch zu sein, sondern sich auf HPV insgesamt oder ein breites Spektrum von HPV-Typen zu beziehen. So fand eine italienische Studie, dass 16 % der Frauen mit HPV-positiver PAP-Pathologie auch oral (Abstriche im Mund und zusätzlich Mundspülung) HPV aufwiesen, weitaus mehr als sonst bei Frauen zu erwarten wäre (allerdings gab es keine direkte Kontrollgruppe ohne positivem PAP-Befund). Mit einer Ausnahme (HPV 6) waren orale und cervikale Infektion aber nicht typ-konkordant [692]. Dies spricht für eine generelle, nicht typ-spezifische Unfähigkeit, HPV-Infektionen zu vermeiden oder zu überwinden. Frauen mit HPV-positivem PAP-Befund müssen daher allgemein als Risikogruppe für orales HPV angesehen werden, unabhängig vom cervicalen HPV-Typ.

Frauen mit höhergradigen CIN-Läsionen weisen in etwa der Hälfte der Fälle auch gleichzeitig eine Infektion des Anus mit HPV (meist HPV-16) auf, während anale Infektionen bei Frauen ohne cervikale Dysplasien (oder solchen der Stufe I) viel seltener sind [484].

Vor diesem Hintergrund ergeben sich auch – neben dem Sexual- und Rauchverhalten – neue Erklärungsansätze für die großen regionalen Unterschiede in der HPV-Epidemiologie bzw. der Prävalenz HPV-assoziiierter genitaler und extragenitaler Infektionen und Neoplasien. Es könnte die Hypothese generiert werden, dass die z.T. extremen Unterschiede zwischen verschiedenen Regionen (zum Beispiel zwischen Kanada und Indien bzgl. oraler HPV-Prävalenz; [113]) – sowohl was die HPV-Prävalenz als solches wie auch das Typspektrum betrifft – nicht ausschließlich auf Unterschieden im oralen Sexverhalten (vgl. z.B. [552] für restriktives Oralsexverhalten in Südindien) sowie möglicherweise im Rauchverhalten beruhen könnten, sondern teilweise auch genetisch bedingt sind, indem verschiedene Populationen unterschiedlich effizient inzidente HPV-Infektionen eliminieren können, oder gar eine unterschiedliche Empfänglichkeit für HPV-Infektionen (nach Exposition/Kontamination) aufweisen.

So konnte bereits gezeigt werden, dass verschiedene Allele der HLA-Klassen I und II, z.B. HLA-DRB und HLA-DQB, das Risiko, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken [138, 285] bzw. sich mit HPV zu infizieren [208], also die Empfänglichkeit für HPV, modifizieren. Auf Virus-Persistenz bzw. -Clearance scheinen diese Allele dagegen keinen Einfluss zu nehmen [208]. Und wird das Onkogen E6 erst exprimiert, hat die körpereigene Abwehr ohnehin kaum mehr eine Chance, die infizierten Zellen zu entdecken und zu eliminieren [340, 341].

Viele andere genetische Polymorphismen, darunter verschiedene Interleukine, p73, p53, MDM, TLR9, CYP1B, XRCC usw., spielen ebenfalls eine tragende Rolle bei der Modulation des individuellen Risikos für genitale und/oder oropharyngeale HPV-assoziierte Karzinome. Man könnte daher einen Gentest entwickeln, der die risikomodulierenden Genloci und –polymorphismen erfasst und daraus kalkulieren, ob der betreffende Proband ein hohes oder niedriges Risiko für HPV-assoziierte Karzinome hat. So ließen sich Präventionsmaßnahmen auf das individuelle Risiko adjustieren.

Die verschiedenen geographischen/ethnischen Populationen unterscheiden sich aber in ihrer Ausstattung mit Allelen des HLA-Systems und anderen risikomodulierenden Polymorphismen, wobei die geographische Verteilung der HLA-Allele heutzutage unter anderem die Auswanderung des modernen Menschen aus dem subsaharischen Afrika vor ca. 60000 Jahren (oder nach neuen Kalibrierungen molekularer Uhren möglicherweise auch früher), die regionale genetische Vermischung mit archaischen außerafrikanischen Menschenpopulationen (Neandertaler, Denisovaner) - die (trotz absolut gesehen sehr geringen genetischen Beitrages in Höhe von wenigen Prozenten zum modernen Genom) einen erheblichen Einfluss auf die pathogenbezogene Leistungsfähigkeit des Immunsystems des modernen Menschen hatte [172,

286] - sowie die Evolution und Selektion von in einer bestimmten geographischen Region vorteilhaften HLA-Allelen aufgrund der in dieser Region jeweils relevanten Pathogene nachzeichnet [172]. Bestimmte Allele von HLA-Antigenen (B\*07:02 und C\*07:02), die mit einem erhöhten Risiko von Gebärmutterhalskrebs bei Eurasiaten und Melanesiern einhergehen, stammen offenbar von Neandertalern und/oder Denisovanern [695].

Die zum Teil erheblichen geographischen und/oder ethnischen Unterschiede in der HPV-Epidemiologie sowie beim Anteil HR-HPV-assoziiierter Karzinome verschiedener Lokalisationen könnten somit teilweise genetisch bedingt sein, was widersprüchliche Ergebnisse aus Studien, die in verschiedenen Teilen der Welt durchgeführt wurden, erklären könnte. Allerdings sollte man sich dabei nicht nur auf HLA fokussieren; das Spektrum der risikomodulierenden Gene ist viel breiter.

So könnten beispielsweise Unterschiede in der oralen HPV-Prävalenz zwischen Weißen und Schwarzen in der NHANES-Studie erklärt werden [390, 394]. Während die höhere HPV-16-Prävalenz bei Weißen im Vergleich mit Schwarzen oder Menschen lateinamerikanischer Herkunft in den USA auf tradierten kulturellen Unterschieden im Oralsexverhalten beruht (höhere Oralsexpräferenz bei Weißen), kann dies nicht erklären, weshalb mukosale low-Risk-HPV-Typen bei Schwarzen häufiger angetroffen werden als bei Weißen. Wenn (risiko-)verhaltensbezogene Erklärungsansätze versagen, müssen genetische Unterschiede in Betracht gezogen werden.

Aber nicht nur die genetische Ausstattung der Menschen unterscheidet sich, was ihre Fähigkeit betrifft, onkogene HPV-Viren fernzuhalten (Empfänglichkeit bei Exposition), Infektionen zu überwinden (Immunkompetenz gegenüber HPV) oder die Karzinogenese zu unterdrücken, sondern auch das karzinogene Potential der Viren desselben Typs selbst: Von dem gefährlichsten HPV-Typ, HPV-16, gibt es regionale Varianten (Subtypen) mit unterschiedlichem Persistenz-, Karzinom- und Metastasierungsrisiko [289, 290]. Die klinisch relevanten Unterschiede betreffen dabei das virale Onkogen E6. Die asiatische Variante (A4 im Sinne von Ref. [695]) ist in Bezug auf das Risiko für Cervixkarzinome gefährlicher als die europäische (A1-3 im Sinne von Ref. [695]) [290]. Aber auch in Europa zirkulieren „außereuropäische“ Varianten [289].

Die Verteilung der HPV-16-Subtypen („afrikanisch-1“, „afrikanisch-2“, „asiatisch“, „amerikanisch“ und „europäisch“) scheint dabei ebenfalls die Ausbreitung des modernen Menschen ausgehend vom subsaharischen Afrika nachzuzeichnen, aber auch durch sexuelle Kontakte mit Neandertalern und Denisovanern beeinflusst zu sein [695]. Zu dem afrikanischen Ursprung des modernen Menschen im Sinne des Out-of-Africa-Szenarios passt die höhere Diversität von HPV

16 in Afrika insgesamt, aber auch die höhere Diversität innerhalb der „afrikanischen“ Subtypen B und C, die in Afrika dominieren (zusammen 90 %). Subtyp A entwickelte sich vor ca. 620.000 Jahren aus Subtyp C in der Linie zu archaischen Menschen, die außerhalb Afrikas in Eurasien lebten (A1-4; Neandertaler/Denisovaner). Die aus Afrika nach Eurasien einwandernden modernen Menschen brachten aus Afrika den Subtyp D mit (der von dem afrikanischen Subtyp C abstammt und sich vor allem in indigenen Amerikanern findet), erhielten aber durch sexuelle Kontakte mit Neandertalern und Denisovanern auch die verschiedenen Varianten des Subtyps A, die sich seit etwa 500.000 Jahren in Eurasien bei Neandertalern und Denisovanern entwickelt hatten. Subtyp A wurde in Europa und Asien beherrschend.

Bei Kaukasiern dominieren heutzutage ganz stark A1-3 (83 %; A4 ist kaum vorhanden: 0,4 %), in Asien hat A4 einen Anteil von knapp 30 % (A1-3: 62 %), vor allem in Ostasien und dort mit einem Anteil von 40 %; A4 dürfte daher auf eine von A1-3 separate Übertragung von archaischen Menschen (Denisovanern oder nach Osten gewanderten Neandertalern ?) auf moderne Menschen zurückgehen. Indigene Amerikaner brachten die Varianten A1-3 und D aus Nordost-Asien zu etwa gleichen Teilen mit (ohne A4). Ähnliche Verbreitungs- und Evolutionsmuster finden sich für andere Alpha-Papillomaviren [695].

Es zeigt sich somit eine enorme geographische bzw. ethnische Heterogenität (a) in der Prävalenz und Inzidenz genitaler und extragenitaler HPV-Infektionen, HPV-assoziiierter präneoplastischer Veränderungen, bei der Inzidenz und beim relativen Anteil HPV-assoziiierter Karzinome genitaler und extragenitaler Lokalisationen (einschließlich Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre [238] und Lungenkrebs [240], aber auch Oropharynx [z.B. 268]), (b) bei der typspezifischen Verteilung der prävalenten HPV-Typen sowohl bei Infektionen, präneoplastischen Veränderungen oder Karzinomen, sowie (c), in Bezug auf HPV-16, der Verteilung der HPV-16-Subtypen mit Varianten des E6-Onkogens. Genetische (ethnische) Unterschiede in der Empfänglichkeit gegenüber HPV-Infektionen sind unter anderem durch unterschiedliche Allele im HLA-System begründet. Dies mag Infektionsketten für bestimmte HPV-Typen oder -Subtypen erleichtern oder erschweren und damit die regional differenten Verteilungsmuster der HPV-Typen im Sinne eines Selektionsprozesses (der Virustypen) erklären – vor allem genital; da aber orale Infektionen wiederum meistens auf genitale Infektionen (von Sexpartnern) zurückgehen, dann auch mittelbar und unmittelbar oral/oropharyngeal.

In Bezug auf oropharyngeale HPV-Infektionen wird dieses komplexe geographische/ethnische genetische Muster auch noch massiv überlagert durch starke kulturelle oder ethnische Unterschiede im oro-genitalen Sexverhalten (wie sie selbst zwischen den verschiedenen

Bevölkerungsgruppen innerhalb der USA im Rahmen der NHANES-Studie deutlich wurden; z.B. mehr Oralsex bei Kaukasiern, s.o.), sowie der Veränderung des Sexverhaltens im Zeitverlauf u.a. im Rahmen sexueller Aufklärung, Liberalisierung, steigender Verfügbarkeit von Pornographie (mit starker Fokussierung auf Oralsex als Normverhalten) sowie HIV-adaptierter Safer-Sex-Strategien.

Extreme Unterschiede scheinen beispielsweise zwischen Nordamerika/Europa mit sehr hoher Oralsexerfahrung einerseits (USA: 80 % [453], England: 75 % im letzten Jahr [453]; Frankreich 91 – 94 % [448]) und China mit extrem niedriger Oralsexerfahrung (heterosexuell: 6,9 % [453] bzw. 3,9 % für Männer im ländlichen Raum [640]) andererseits zu bestehen – mit Japan irgendwo dazwischen (Frauen: 55 % mit regulärem Partner, 2 % mit Gelegenheitspartnern [453]) (*Weiteres* → „Regionale Unterschiede der oropharyngealen HPV-Prävalenz“). .

Diese drei Variablen bzw. potenziellen Confounder erklären einerseits die vielfach widersprüchlichen Studienergebnissen zu Fragen, die die HPV-Epidemiologie berühren. Die genetische Komponente mag jedoch auch erklären, wieso manche Frauen eine höhere Empfänglichkeit und/oder geringere Chancen für eine Clearance von (genitalem) HPV haben, und gibt damit eine plausible Erklärung für die sehr enge Assoziation zwischen dem Vorliegen von CIN 2+ und oralen HR-HPV-Infektionen (dann auch nicht selten typ-konkordant) [119], während die Konkordanz zwischen genitaler HPV-Infektion (ohne CIN) und oropharyngealer HPV-Infektion ansonsten eher schwach ist.

Sobald individualmedizinische Konzepte zur (Sekundär-)Prävention HPV-assoziiierter Karzinome im Mund-Rachen-Raum etabliert sind, sollte daher Frauen mit CIN 2+ ab einem Alter von 35 bis 40 Jahren ein oropharyngeales HPV-Screening empfohlen werden.. Da die Typkonkordanz zwischen CIN2+ und oropharyngealem HPV-Befall höher ausfällt als bei cervikaler HPV-Infektion ohne CIN2+, ergeben sich damit folgende Prioritäten, wenn man vom cervikalen HPV- bzw. PAP-Status auf die Notwendigkeit bzw. Empfehlungs-Dringlichkeit für einen oropharyngealen HPV-Test (auf HPV-16) schließen möchte:

**Dringlichkeit (Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses) eines oropharyngealen HPV-16-Tests in Abhängigkeit vom cervikalen Befund:**

---

CIN 2+	>>	CIN 2+	>	cervikal HPV-16	>	cervikal anderes HPV	>	kein HPV
HPV-16-positiv		HPV-16-negativ		PAP 0 oder 1		PAP 0 oder 1		PAP 0-1

---

Das Schema berücksichtigt die höhere Typkonkordanz zwischen cervikalem und oralem HPV-Befall bei Vorliegen einer CIN2+ im Vergleich zu unauffälligem oder geringem PAP-Befund.

Anzumerken ist, dass oropharyngeale HPV-Tests zwecks Selektion von Risikopersonen für (sekundär)präventive Maßnahmen für Frauen erst ab einem Alter von 35 bis 40 Jahre Sinn machen, weil vorher Mund-Rachen-Karzinome extrem selten sind. Es ist daher erst dann angemessen, Risikopersonen durch inspektorische Untersuchungen (oder zusätzliche Maßnahmen wie z.B. E6-Serologie oder differenzierte HPV-16-Serologie) zu überwachen, wenn sie ein Alter erreicht haben, in dem überhaupt mit HPV-assoziierten Mund-Rachen-Karzinomen zu rechnen ist (Details s.u.) – alles andere wäre Überdiagnostik, die zu unnötigen Kosten und mentalen Belastungen der Betroffenen führt. Und natürlich spielt auch die Oralsex-Anamnese eine Rolle, ob jemand als Risikoperson für orales HPV-16 überhaupt infrage kommt.

Für eine unter 25-jährige, aber auch noch mit (sehr) kleinen Einschränkungen für eine 30-jährige Frau hat es keine aktuellen praktischen Auswirkungen, ob sie zurzeit HPV-16 im Mund-Rachen-Raum trägt oder nicht – außer dass es sie vielleicht beunruhigt. Wenn sie aber mit 40 Jahren HPV-16-positiv im Mund-Rachen-Raum getestet wird und dies auch nicht durch eine frische Risikoexposition erklärbar wäre, dann ist das schon von Relevanz, und deshalb sollte dies dann auch erst etwa in diesem Alter getestet werden. Falls dann *persistierendes* HPV-16 nachgewiesen wird, sollte (ggf. nach differenzierten serologischen Untersuchungen) ein individuelles Vorsorgekonzept für den Mund-Rachen-Raum etabliert werden (Details s. weiter unten).

Auch ein Literaturreview aus dem Jahr 2018 fand ein erhöhtes Risiko für Krebs im Mundrachen bei Frauen mit HPV-bedingten anogenitalen Krebsen, und ein erhöhtes Risiko für anogenitale Krebse bei Frauen mit Oropharynx-Karzinomen [674].



## Oralverkehr nur mit Kondom - realisierbar?

Oralverkehr beim Mann stellt die (mit Abstand?) häufigste Dienstleistung der Sexarbeiterinnen dar. Es gibt keine studienbasierte Evidenz darüber, in welchem Umfang die Verwendung von Kondomen beim Oralverkehr einen Schutz der Frauen vor einer oropharyngealen HPV-Infektion bedingen würde. Beim vaginalen Verkehr reduzieren Kondome das Infektionsrisiko für HPV um höchstens 50 bis 70 % (s.o.), beim Oralverkehr ist aber ein höherer Nutzen zu erwarten. Auch die peruanischen Daten von Sexarbeiterinnen [195] deuten auf einen sehr guten protektiven Effekt, da ungeschützter Oralverkehr mit dem privaten Partner offenbar einen größeren Einfluss auf die oropharyngeale HPV-Prävalenz hatte als der weitestgehend (95 %) geschützte Oralverkehr mit Kunden. Der Schutz durch Barrieren ist allerdings nur dann wirksam, wenn sich der Oralverkehr auf die kondomierten Penisabschnitte beschränkt. Wird die nicht kondomgeschützte Penisbasis oder das Skrotum (ebenfalls eine Lokalisation von HR-HPV!) beim Oralverkehr mit einbezogen, kann das Kondom insoweit dann keinen Schutz mehr bieten. Hinzu tritt das Risiko durch Schmierinfektionen oder Selbstinokulation von genital nach oral, wenn der kondomierte GV unterbrochen wird und zwischendurch ohne Kondomwechsel Fellatio betrieben wird.

Der primäre Zweck, zu dem Kondome entwickelt wurden, ist das Zurückhalten von Sperma und die Empfängnisverhütung und *nicht* die Vermeidung von STDs, die *nicht (nur)* an Sperma gebunden sind. Daher kann das Kondom schon vom Prinzip her keinen vollständigen Schutz bieten vor STD-Erregern, die auch an der Penisbasis oder gar am Skrotum sitzen und von dort aus auf genitale Schleimhäute der Frau, aber eben auch in den Mund-Rachen-Raum übertragen werden können.

Der begrenzte Nutzen von Kondomen beim vaginalen Verkehr lässt sich damit erklären, dass dabei die proximalen Penisabschnitte, die oftmals nicht vollständig durch das Kondom geschützt sind, mit den Genitalschleimhäuten der Frau in Kontakt geraten können, und damit eine Übertragung von HPV-Viren von der proximalen Penishaut auf die äußeren Abschnitte der Schleimhäute des Genitaltraktes, und *vice versa*, möglich ist. Je nach Position ist auch ein Kontakt des Skrotums mit anogenitalen Schleimhäuten der Frau denkbar. Auf die Möglichkeit von Schmierinfektionen wurde bereits hingewiesen (ebenso wie Selbstinokulation genital → oral). Die Übertragung von HPV erfolgt vor allem durch infizierte abgeschilferte Epithelzellen („Hautschuppen“), so dass Schmierinfektionen grundsätzlich möglich sind.

Das Risiko steigt weiter beim „Hochrutschen“ des Kondoms. Beim Oralverkehr ließe sich dagegen eine sehr gute (theoretisch 100%-ige) Schutzwirkung von Kondomen erwarten, sofern sich der Oralverkehr ausschließlich auf die kondomgeschützten Anteile des Penis beschränkt und ggf. zuvor ein Kondomwechsel erfolgt ist, wenn zuvor ein Risiko für eine Kontamination des Kondoms bestand (z.B. durch Pussy Sliding oder GV)..

Es muss allerdings als schwierig angesehen werden, eine konsequente Kondomnutzung beim Oralverkehr durch Sexarbeiterinnen durchsetzen zu können. Zunächst war dies nur in Bayern über § 6 der Bayerischen Hygieneverordnung vom 1.6.2006 vorgeschrieben, aber nach Internet-/Forumsberichten wurde dies keinesfalls konsequent eingehalten. Das Prostituiertenschutzgesetz fordert die Kondompflicht zukünftig ausdrücklich, und die Gesetzesformulierung lässt hier keinen Zweifel zu, dass Fellatio durch SW nur mit Kondom vollzogen werden darf. Anderenfalls liegt eine Ordnungswidrigkeit aufseiten der Freier (*nicht* der SW) vor, die mit Bußgeldern bis zu 50.000 Euro geahndet werden kann.

Andererseits besteht aber eine hohe Nachfrage nach ungeschützter Fellatio. In einer Umfrage in einem Freierforum (Rheinforum) aus der Zeit vor dem Inkrafttreten des Prostituiertenschutzgesetzes gaben 87,4 % von 175 Umfrageteilnehmern an, Fellatio ohne Kondom sei „viel besser“ als mit Kondom, weitere 6,9 % fanden es „etwas besser“. Nur 2,9 % sahen keinen Unterschied und weitere 2,9 % fanden Fellatio mit Kondom besser als ohne Kondom (Stand 2016).

Mit Inkrafttreten des Prostituiertenschutzgesetzes zum 1.7.2017 bot sich dann die einmalige Gelegenheit eines direkten Vergleichs zwischen „Fellatio ohne“ (FO) und „Fellatio mit Kondom“ (FM) **durch dieselbe Sexarbeiterin**, indem Freier, die bisher mit der betreffenden Frau FO betrieben hatten, nun FM praktizieren lassen mussten. 74 % der Freier fanden FO besser, 22,5 % gleichwertig; nur 4,5 % gefiel FM besser als FO. Die Abstimmung erfolgte nicht pro Freier, sondern Freier konnten mehrere Stimmen abgeben, wenn sie mit mehreren Sexarbeiterinnen sowohl FO- wie FM-Erfahrung hatten:

Vergleich FO/FM mit derselben Sexarbeiterin
(1) Ich merke <b>keinen Unterschied</b> : 15,3 %
(2) Ich merke einen Unterschied, aber FM ist <b>ebenso angenehm</b> wie FO, nur „anders“: 7,2 %
Summe (1) + (2): 22,5 %
(3) Ich merke einen Unterschied, <b>FO war etwas besser als FM</b> : 7,2 %
(4) Ich merke einen Unterschied, <b>FO war viel besser als FM</b> : 66,7 %
(5) Ich merke einen Unterschied, <b>FM ist etwas besser als FO</b> : 1,8 %
(6) Ich merke einen Unterschied, <b>FM ist viel besser als FO</b> : 2,7 %



Quelle: Rheinforum, Stand 21.11.2017, N = 112

Im privaten Kontext wird Fellatio fast immer ohne Kondom betrieben. Auf hohen Probandenzahlen beruhende Daten lagen hierzu nur aus den USA vor. Dort wurden zwischen 2011 und 2015 3816 Frauen und 3520 Männer zwischen 15 und 25 Jahren zur Kondomnutzung bei der letzten (heterosexuellen) Fellatio befragt [644]. 59 % der Männer und 55 % der Frauen dieser Altersgruppe hatten jemals Oralsex „gegeben“ (Cunnilingus vs. Fellatio), 65 % der Männer und 60 % der Frauen hatten jemals Oralsex „erhalten“ (Fellatio vs. Cunnilingus). 7,6 % der Frauen und 9,3 % der Männer berichteten von Kondomnutzung bei der letzten Fellatio. Bei non-hispanischen Weißen waren die Kondomnutzungsraten noch niedriger (Frauen: 5,5 %, Männer 6,8 %; zum Vergleich: non-hispanische Schwarze: 15,8 bzw. 17,7 %), ebenso bei fehlender oder geringer Religiosität der Frauen (5,5 bis 5,9 % versus 11,4 % bei hoher Religiosität).

In einer englischen Studie mit 1373 16- bis 18-jährigen Schülern und Schülerinnen aus den Jahren 2003 bis 2005 gaben 56 % der Teilnehmer an, Erfahrung mit Fellatio oder Cunnilingus zu haben. Diejenigen, die bisher nur einmal Fellatio hatten, nutzten dabei zu 17 % ein Kondom. Aber nur 2 % derjenigen, die bisher mehr als einmal Fellatio erfahren hatten, nutzten dabei immer Kondome [645].

Wenn kondomgeschützte Fellatio aber im privaten Kontext nahezu bedeutungslos ist, bleibt es grundsätzlich nachvollziehbar, dass manche Freier auch im Paysex ein Bedürfnis nach kondomfreier Fellatio haben, vor allem wenn die Inanspruchnahme von Paysex ein realitätsnahes Sexleben („Girlfriend-Sex“) nachbilden soll (Illusionsfaktor). Somit wurde die Kondompflicht beim Oralverkehr auch zum Kernpunkt des Interesses und Protestes der Freierseite gegenüber dem Prostituiertenschutzgesetz.

Nach statistischen Erhebungen auf der Basis der Selbstauskünfte zum Leistungsangebot von Sexarbeiterinnen in Nordrhein-Westfalen (N ~ 240; Arbeitsort: Sauna-, FKK-Clubs; Stand 2011) im Internet („Sedcards“) kann man für die Zeit vor dem Inkrafttreten des Prostituiertenschutzgesetzes von folgender Faustregel für diese Settings ausgehen:

**> 90 % der Sexarbeiterinnen praktizieren Oralverkehr ohne Kondom**

**Etwa 50 % der Sexarbeiterinnen praktizieren Oralverkehr (ohne Kondom) mit Ejakulation in den Mund**

**Etwa 15 % der Sexarbeiterinnen praktizieren Oralverkehr (ohne Kondom) mit Ejakulation in den Mund und anschließendem Schlucken**

**Lesbenspiele (Cunnilingus): ca. 75 %**

**Zungenküsse mit Kunden: ca. 60 bis 65 %**

(Nach Berichten in Freierforen könnte die Häufigkeit ungeschützten Oralverkehrs in niederpreisigeren Settings wie z.B. Laufhäusern allerdings niedriger ausgefallen sein. Dies könnte auch für High-Risk-Praktiken wie Aufnahme, Schlucken usw. in den inzwischen untersagen Pauschalclubs zugetroffen haben, jedenfalls sofern dort keine Aufpreise für solche „Extras“ aufgerufen wurden. Mangels entsprechend aufbereiteter Selbstauskünfte im Internet lassen sich diese Angaben aber nicht überprüfen).

Vor ca. 25 Jahren (1989 – 1991) wurde Oralverkehr beim Mann noch in ca. 60 % der Fälle mit Kondom praktiziert [173]. Fellatio wurde mit Sexarbeiterinnen häufiger praktiziert als mit privaten Partnerinnen, Cunnilingus deutlich seltener [173]. Wie eine Umfrage in einem Freierforum im Jahr 2012-2013 zeigte [203, 283], betreiben heutzutage über 85 % der an der Umfrage teilnehmenden Freier (N = 322, Stand 3.1.2014) zumindest gelegentlich ungeschützten Cunnilingus mit Sexarbeiterinnen; der Anteil der Freier, die dies nur geschützt praktizieren (z.B. Lecktuch, Dental Dam), liegt unter 1 %. Fast die Hälfte aller Freier (45,9 %) betreibt ungeschützten Cunnilingus mit Sexarbeiterinnen sehr häufig, d.h. bei mehr als 50 % aller Kontakte. Zum Vergleich: Etwa 2 % der Umfrageteilnehmer praktizieren grundsätzlich keinen Cunnilingus (weder privat noch mit Sexarbeiterinnen), weitere ca. 12 % betreiben Cunnilingus nur privat [203].

*(Die Daten werfen die Frage auf, in wieweit auch Freier selbst noch von einer HPV-Immunisierung profitieren könnten. Diese Frage ist aber nicht Gegenstand dieser Arbeit, wobei aus den hier präsentierten Daten allerdings auch einige Hinweise für Freier resultieren könnten).*

Bei den Sexarbeiterinnen lassen die oben präsentierten Daten zum Oralverkehr-Angebotsverhalten eine Abstufung erkennen, die sich am HIV-Risiko orientiert (ein nicht unerheblicher Anteil der Sexarbeiterinnen macht sich also durchaus Gedanken und setzt präventive Botschaften um!):

Die HIV-inaktivierende Wirkung von Speichel beruht bekanntlich auf seiner Hypotonizität und verschiedenen Stoffen im Speichel (z.B. Muzine, sekretorischer Leukozyten-Protease-Hemmer usw.). Schon relativ geringe Mengen von isotonem Sperma (geschätzt 0,5 ml oder weniger) heben diese HIV-inaktivierende Eigenschaft des Speichels auf. Berücksichtigt man daneben die hohe HIV-Konzentration im Sperma - extrem hoch bei frisch Infizierten zu einem Zeitpunkt, wenn ein konventioneller HIV-Test noch negativ ausfällt - , so wird deutlich, dass die Ejakulation in den Mund auf jeden Fall ein HIV-Risiko darstellt [70, 71], auch wenn das Pro-Akt-Risiko im Promillebereich oder darunter liegt. Eintrittspforten für das Virus stellen neben Verletzungen,

Geschwüren, Wunden oder Entzündungen der Mundschleimhaut unter anderem vermutlich die dendritischen Zellen im lymphatischen Rachenring dar, vor allem in den Krypten der Tonsillen [159], wo Spermareste lange retiniert bleiben können [69]. Allerdings wird die Rolle der dendritischen Zellen neuerdings wieder infrage gestellt und eine direkte Infektion von CD4-Zellen favorisiert, die in den Krypten ebenfalls in großen Mengen vorhanden sind. Daher muss aus biologischen Gründen davon ausgegangen werden, dass das Risiko einer HIV-Infektion für den rezeptiven Partner noch höher ausfällt, wenn das Sperma, anstelle schnell ausgespuckt und mit Wasser oder desinfizierenden Mundwässern nachgespült zu werden, geschluckt wird, gelangen dann doch große Mengen Sperma durch den lymphatischen Rachenring und über die verschiedenen Tonsillen sowie in deren Krypten, wobei die dort lokalisierten dendritischen Zellen ein mögliches Analogon zu den Zellen darstellen, die im weiblichen Genitaltrakt primär für die Aufnahme von HIV verantwortlich sind [69], aber eben auch viele CD4-Zellen vorhanden sind, die als Zielzellen für HIV ebenfalls direkt infiziert werden könnten. Risikoerhöhend kommt hinzu, dass Keratinozyten der Mundschleimhaut, aber auch der Tonsillen nach HIV-Exposition als Virenspeicher fungieren, ohne selbst zu einer Infektion zu führen und ohne dass sich die Viren in ihnen in relevantem Umfang vermehren. Schon wenige Minuten nach Exposition reichern die Keratinozyten in sich HIV an und erreichen nach ca. 6 Stunden ihren maximalen HIV-Besatz. Sie geben die Viren aber innerhalb der nächsten 48 Stunden (nach Exposition) wieder an die Umgebung ab, wodurch die Viren im ungünstigsten Fall auch noch viele Stunden nach der ursprünglichen Exposition ihre originären Zielzellen (mit der Option auf die Initiierung einer systemischen Infektion) erreichen können [291, 292].

Das Angebotsverhalten der Sexarbeiterinnen reflektiert also in seiner Abstufung durchaus dieses abgestufte HIV-Risiko, obwohl die riskanteren Praktiken in der Regel mit risikogestaffelten Aufpreisen und damit Zusatzeinkünften verbunden sind. Dies verdeutlicht, dass Risiken durchaus wahrgenommen werden, dies aber nur bei einem Teil der Sexarbeiterinnen zu Vermeidungsstrategien führt, während sich andere ihr höheres Risiko lediglich höher vergüten lassen.

Gleichwohl verdeutlicht der Umstand, dass schon damals – einige Jahre vor dem ersten Entwurf des ProstSchG – etwa die Hälfte der Sexarbeiterinnen keine Ejakulation in den Mund praktizieren ließ und etwa 85 % kein Sperma schluckten, obwohl ihnen damit Zusatzeinnahmen entgingen, dass ein großer Anteil der Sexarbeiterinnen infektionsvermeidenden Botschaften gegenüber aufgeschlossen war. Dies beinhaltet auch das Potential, durch Präventionsstrategien (z.B. in Muttersprachen verfasste kurze Broschüren, die neben anderen Aspekten auch differenziert auf die Risiken der verschiedenen Varianten des Oralverkehrs und die speziellen Belange von

Sexarbeiterinnen dabei eingehen, z.B. auch das richtige Verhalten nach akzidenteller oraler Sperma-Exposition beschreiben) die Quote derjenigen Frauen, die sich durch Oralverkehr einem HIV-Risiko aussetzen, weiter vermindert werden könnte. Die für die Allgemeinbevölkerung entwickelten Broschüren (z.B. nach dem „Ampelsystem“ mit „gelbem“ Oralverkehr) sind in dieser Hinsicht zu undifferenziert und nicht auf die Belange der Sexarbeiterinnen abgestimmt.

Allerdings muss auch infrage gestellt werden, ob die Risikoabstufung, wie sie sich aus der Auswertung der Servicelisten der Sexarbeiterinnen ergibt, *tatsächlich* zutrifft. So ergab sich in zwei voneinander unabhängigen Umfragen (ebenfalls vor Inkrafttreten des ProstSchG) in einem Freierforum (Rheinforum) konsistent, dass bei knapp 40 % aller professionellen Kontakte mit einer Sexarbeiterin eine Ejakulation in den Mund (Aufnahme) erfolgte. Falls aber nur die Hälfte der Sexarbeiterinnen diese Leistung tatsächlich anbieten würde, hätte dies dann zur Konsequenz, dass diejenigen, die es anbieten, es auch in 80 % ihrer Kundenkontakte praktizieren müssten, dies also ihre mit Abstand häufigste Dienstleistung wäre.

Eine Auswertung unselektierter, aufeinander folgender Erlebnisberichte von Forumsmitgliedern über ihre Kontakte mit Sexarbeiterinnen (ohne Dominas und Massagestudios) ergab damals, dass in knapp 30 % aller dieser Kontakte eine orale Aufnahme stattfand [203].

Allerdings dürften die Daten aus den Forumsumfragen auch (aufgrund der Teilnehmerschaft an einem solchen Forum) zu höherpreisigen Settings verzerrt sein und müssen nicht unbedingt die Realität in der gesamten Bandbreite des Paysex repräsentativ abbilden. In jedem Fall verdeutlichen sie aber auch, dass die infektionsmedizinisch kritische Praktik der Aufnahme in den Mund eine im Paysex damals recht weit verbreitete Praktik und keinesfalls „exotische“ Praxis war.

Wie sieht es aber mit **HPV** aus? Die Übertragung von HPV setzt keine Ejakulation in den Mund voraus (auch wenn Sperma HIV-Infizierter HPV-haltig ist und damit das Infektionsrisiko bei Aufnahme steigt), sondern erfolgt auch bei „normalem“ ungeschützten Oralverkehr über Haut und Schleimhaut des Penis und sogar des Skrotums; ein Risiko besteht hier schon beim sog. „Anblasen“. Hinzu tritt das absolut (pro Akt) gesehen noch höhere Risiko bei Lesbenspielen (Cunnilingus bei Kolleginnen) – angesichts der im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung wesentlich höheren genitalen HR-HPV-Durchseuchung bei Sexarbeiterinnen. Aus HPV-präventiver Sicht müsste daher Oralverkehr grundsätzlich geschützt erfolgen und sich auf die geschützten Areale (wie den kondomierten Penisabschnitt) zu beschränken – jedenfalls sofern keine HPV-Impfung vorliegt.

Das Prostituiertenschutzgesetz versucht nun durch Androhung extrem hoher Bußgelder für die Freier eine Kondompflicht durchzusetzen, die auch für Fellatio gilt. Ob dies – auch angesichts der ausgeprägten Freierpräferenz für ungeschützte Fellatio (vgl. oben zitierte Umfrageergebnisse) – tatsächlich gelingt, bleibt abzuwarten. Allerdings ist davon auszugehen, dass es nach Inkrafttreten des Prostituiertenschutzgesetzes hierzu keine Informationen und Daten mehr geben wird, da angesichts des ausdrücklichen Verbotes von „Fellatio ohne“ (FO) weder von SW noch von Freiern ehrliche Angaben zu diesen Fragen zu erwarten sind.

Dabei ist davon auszugehen, dass „FO“ gelegentlich durchaus auch „im Interesse“ mancher SW liegen könnte, bietet „FO“ den SW doch eine Chance, Frequenz und Dauer vaginalen Verkehrs zu reduzieren. Es mag Ausnahmen geben, aber man muss davon ausgehen, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Sexarbeiterinnen versucht, die Häufigkeit und/oder Dauer des vaginalen Verkehrs wegen der damit verbundenen Unannehmlichkeiten oder gar Beschwerden/Schmerzen möglichst gering zu halten. Dies war ja auch der Anlass des früher so verbreiteten „Falleschiebens“. Letztendlich geht es sicherlich manchen SW darum, möglichst viel Umsatz bei möglichst wenig absoluter Zeit *vaginalen* Verkehrs zu erzielen.

**Ungeschützter Oralverkehr ist damit nicht zwangsläufig die Folge von Leichtsinnigkeit oder Unwissen, sondern kann das Resultat einer komplexen, bewussten Risikoabwägung sein.** Ob die dieser Risikoabwägung zugrunde liegenden Annahmen in jedem Einzelfall der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz entsprechen, ist eine andere Frage. Grundsätzlich muss aber davon ausgegangen werden, dass ungeschützter Oralverkehr zumindest bei Frauen, die beim vaginalen und/oder analen Geschlechtsverkehr „safe“ arbeiten, durchaus das Ergebnis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung sein kann, die sich argumentativ schwer aufbrechen lassen wird und durchaus nachvollziehbar ist (vgl. Graphik „Oralsex-Dilemma“).

Der Oralverkehr (und in besonderer Weise „mit Aufnahme“) stellt insoweit die wichtigste „GV-Vermeidungsstrategie“ dar, und dies entspricht offenbar auch dem Bedürfnis der Kunden. Die Qualität der Sexdienstleistung – und der Dienstleisterin selbst – wird von den Kunden ganz überwiegend nach der Qualität des Oralverkehrs bewertet, und in speziellen Foren tauschen sich die Kunden über ihre Erfahrungen mit den einzelnen Damen aus, wobei stets der Oralverkehr im Vordergrund steht – über detailreiche Beschreibungen bis hin zur Bewertung mit Schulnoten. Vaginaler Geschlechtsverkehr spielt in der Wahrnehmung der Kunden, zumindest in qualitativer Hinsicht, dagegen eine untergeordnete Rolle. Abgesehen von Spezialdisziplinen wie z.B.

Dominas positioniert sich eine Sexarbeiterin am Markt im wesentlichen durch die Qualität ihres Oralverkehrs, jedenfalls was ihre *sexuellen* Fähigkeiten betrifft, und der Oralverkehr hat damit auch einen wegweisenden Einfluss auf ihr Einkommen [Internetrecherchen, Foren].

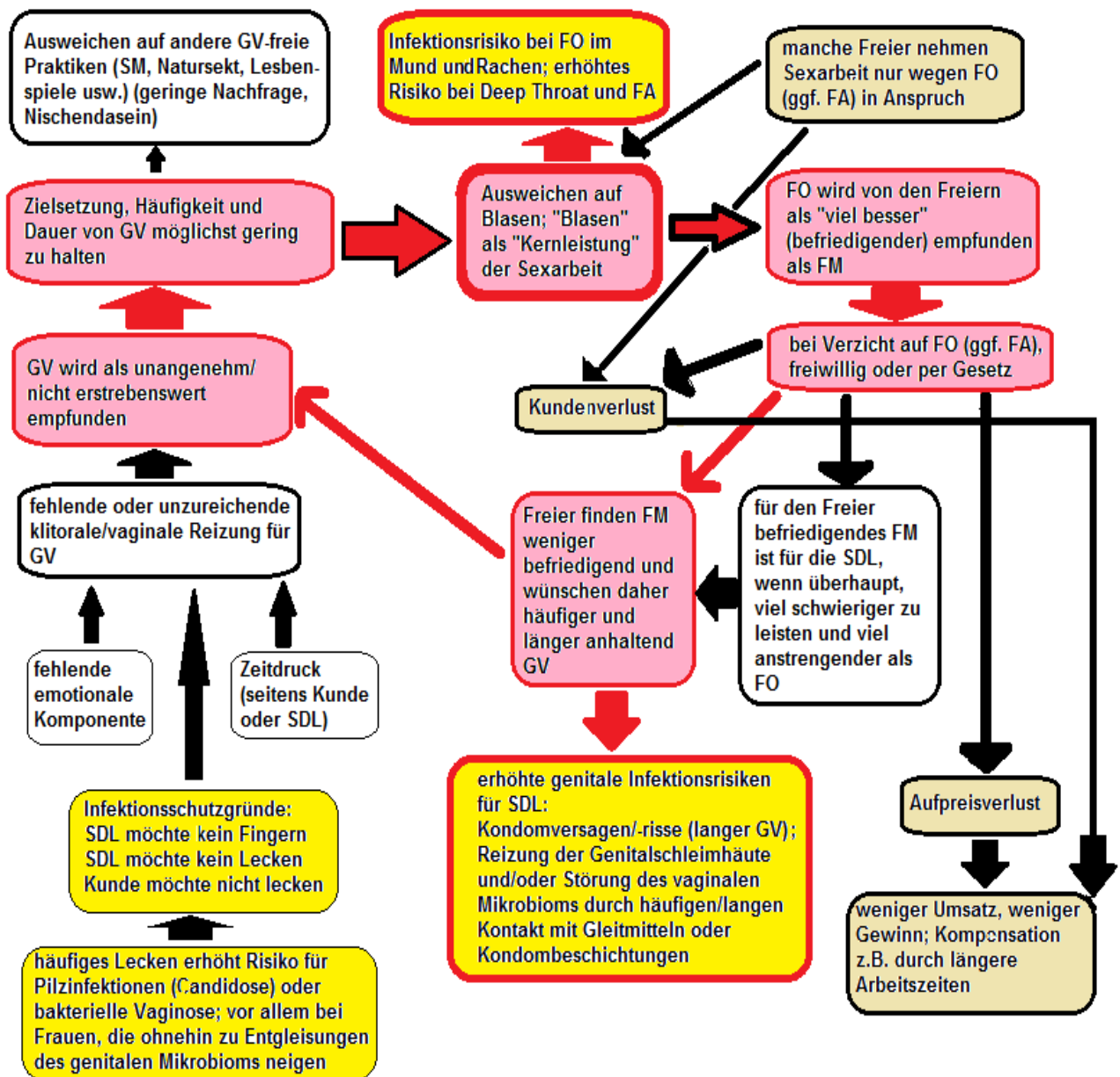
Infektionsprävention bei Sexarbeiterinnen kann nur erfolgreich sein, wenn ihre spezielle Situation und ihre besonderen Belange Berücksichtigung finden; überzogene, realitätsferne Anforderungen haben kaum Erfolgsaussichten. Halbwegs realistische Präventionsbemühungen im Kontext des Oralverkehrs sollten daher zunächst einmal darauf fokussieren, HIV-Risiken durch Ejakulation in den Mund („Aufnahme“) und/oder Schlucken zu vermeiden und konkrete individuenspezifische Risiken beim Kunden (z.B. Penisinspektion vor Oralverkehr) oder sich selbst (gesunde Schleimhautverhältnisse in der Mundhöhle? in bestimmten Situationen antiseptische Mund- und Rachenspülungen?) wahrzunehmen, und scheinen, wie obige Statistik zeigt, ja auch bereits teilweise erfolgreich zu sein. Eine (u.a. HPV-orientierte) Präventionsstrategie, die auf freiwillige Verhaltensänderung abstellt, indem Oralverkehr nur noch mit Schutz (Kondome, Lecktuch, Femidom) praktiziert wird und sich auf die kondomierten Penisabschnitten beschränkt, ist daher als sehr fraglich zu bewerten. Dieser Tatsache ist sich offenbar auch der Gesetzgeber bewusst, weshalb im Rahmen des Prostituiertenschutzgesetzes in Deutschland für Kondomverzicht – auch beim Oralverkehr – drakonisch hohe Bußgelder (bis 50.000 Euro) angedroht werden, um auf diese Weise Abschreckungseffekte zu erzielen.

Wie bereits erwähnt, bieten auch die häufig praktizierten Lesbenspiele ein oropharyngeales Infektionsrisiko vom Genitaltrakt der einen Frau in den Oropharynx der jeweils anderen Partnerin, und möglicherweise auch *vice versa*. Wegen der viel höheren Prävalenz genitaler HR-HPV-Infektionen (im Vergleich zu oralen) und der höheren Viruslast auf weiblichen Genitalschleimhäuten ist der erstgenannte Infektionsweg aber wohl der weitaus relevantere. Abgesehen von den damit verbundenen Aufpreisen stellen aber auch die Lesbenspiele eine Form der „GV-Vermeidungsstrategien“ dar und sind dementsprechend von gewisser Bedeutung für die Sexarbeiterinnen in manchen Settings.

Und auch unter strenger Einhaltung der Kondompflicht aus dem ProstSchG bleiben Risiken der oralen Selbstkontamination (von genital nach oral), wenn nach kondomierten genitalen Kontakten wie Pussy Sliding oder GV wieder zur Fellatio übergegangen wird, ohne vorher das Kondom zu wechseln.



Die Kondompflicht aus dem ProstSchG beseitigt daher nicht das Risiko der oralen Kontamination und Infektion mit HPV bei Sexarbeiterinnen. Nur *einer* der möglichen Infektionswege (ungeschützte Fellatio; verstärkt bei Deep Throat oder Fellatio mit Aufnahme) wird durch die Kondompflicht ausgeschaltet, andere Infektionswege wie genital-orale Selbstinokulation (auch über den kondomierten Penis) sowie durch Lesbenspiele bleiben weiterhin bestehen, wobei gerade bei Lesbenspielen zwischen nicht-geimpften Sexarbeiterinnen ein hohes orales Infektionsrisiko anzunehmen ist.



**Das Oralsex-Dilemma (FO-Dilemma) in der Sexarbeit. Rot: zentraler „Teufelskreis“ im Spannungsfeld zwischen GV und FO (Abk.: SDL = FSW).**

Der „Teufelskreis des FO-Dilemmas“ ist eine Modellvorstellung, die sicherlich nicht für jede FSW und jeden Kunden zutrifft. Es ist aber davon auszugehen, dass sich viele FSW und viele Kunden in der einen oder anderen Weise hier wiederfinden bzw. die komplexen Abwägungen und die damit verbundenen Spannungsfelder aus eigenem Erleben oder Überlegen kennen. Nähere Erläuterung des FO-Dilemmas in:

<http://freepdfhosting.com/9d0efc57cc.pdf>, dort: Anmerkung 73 und Anmerkung 80

## **Oropharyngealer Nutzen der HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen?**

Da die Primärprävention oraler HR-HPV-Infektionen durch konsequente Nutzung von Barrieren beim Oralverkehr theoretisch zwar optimal, praktisch aber realitätsfern ist, setzen hier die neuen Optionen an, die die HPV-Immunisierung bietet. HPV-Infektionen sind regional begrenzt, auch wenn innerhalb des Genitaltraktes aufgrund as- oder deszendierender Infektionen oder multipler unabhängiger Infektionen durch den/die Partner eine hohe statistische Korrelation – auch in Sachen Typkonkordanz – (aber nicht 100 %) zwischen verschiedenen Abschnitten des Genitaltraktes [5, 120, 121, 126], aber auch des Anus [108] besteht. Dies bedeutet aber auch: eine Frau, die genital aktuell mit HPV-16 und/oder HPV-18 infiziert ist (oder war), kann im oropharyngealen Bereich noch HR-HPV-naiv sein und insofern oropharyngeal von einer HPV-Immunisierung (unbeeinträchtigt von der relativen Wertlosigkeit für den genitalen Bereich in einem solchen Fall) profitieren. Eine nur sehr niedrige Konkordanz zwischen cervikalen und oralen HPV-Infektionen (auch HPV-16) bei Sexarbeiterinnen ist bereits belegt [9, 79]. Erst wenn bereits cervical eine CIN 2+ vorliegt, ist einer einzelnen Studie zufolge die Wahrscheinlichkeit für eine prävalente orale HR-HPV-Infektion mit einer gewissen Bevorzugung desselben HPV-Typs (vor allem auch HPV-16) stark erhöht [119]. Dies mag Ausdruck der individuellen Unfähigkeit der körpereigenen Abwehr sein, inzidente HPV-Infektionen des betreffenden Typs spontan zu überwinden, abgesehen von der Möglichkeit der Selbstinokulation oder Kontamination durch den Sexpartner an beiden Loci.

Ein hoher präventiver Nutzen der Immunisierung in Bezug auf die Vermeidung oropharyngealer HR-HPV-Infektionen ist vor allem auch deshalb anzunehmen, weil onkogene HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome in Europa und Nordamerika fast ausschließlich durch HPV-16 (bei geringer Beteiligung von HPV-18 und ggf. HPV-6) verursacht werden. Die beiden verfügbaren Impfstoffe könnten, eine vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf HPV-16 und -18 wie im genitalen Bereich unterstellt, bei oropharyngeal HR-HPV-naiven Frauen (und auch Männern) das Risiko HPV-assoziiierter oropharyngealer Karzinome fast völlig eliminieren. Der präventive Nutzen wäre aufgrund des abweichenden Verteilungsspektrums onkogener Virustypen an der Tumorgenese damit sogar noch relativ größer als im Genitaltrakt, wo auch noch andere onkogene HPV-Typen eine Rolle spielen, die im Rahmen der Kreuzprotektion durch den Impfstoff nur mittelbar und in moderatem Umfang angesprochen werden. Die beiden zurzeit verfügbaren Impfstoffe (Gardasil 9, Cervarix) sind nach derzeitigem Kenntnisstand für Europa und Nordamerika ideal spezifisch auf das Virusspektrum ausgerichtet, das für oropharyngeale HPV-

assoziierte Karzinome in dieser geographischen Region verantwortlich ist, jedenfalls spezifischer als im Genitaltrakt (Cervix). So gilt HPV-16 als verantwortlich für ca. 90 % der HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinome in unserer Region, aber nur ca. 50 % der Cervixkarzinome [90]. Dabei liegt der relative Anteil von HPV-16 an allen oralen Infektionen mit alpha-Papillomaviren mit ca. 28 % (in der Metaanalyse von KREIMER et al.) etwa auf dem Niveau seines Anteils an allen cervikalen Infektionen bei zytologisch unauffälligen Frauen [90].

Es gibt bisher noch keine Studien, die die Schutzwirkung der HPV-Impfung gegenüber *oropharyngealen HPV-assoziierten Karzinomen* direkt belegen. Derartige Daten sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt aber auch gar nicht generierbar. Selbst bei einer 100%igen Vakzineeffizienz hinsichtlich der Verhinderung HPV-16-assoziiierter Oropharynx-Karzinome wäre aufgrund der langen Latenzzeiten zurzeit noch keinerlei Effekt erkennbar. So finden sich beispielsweise Biomarker mit einem hohen prädiktiven Wert für das spätere Auftreten eines HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinoms (wie HPV-16-E6-Seropositivität) schon durchschnittlich 6 und in manchen Fällen mehr als 13 Jahre vor der Diagnose des Karzinoms [293, 322, 324] – ein weiteres Indiz für lange Latenzzeiten.

Die Zulassungsstudien für die zurzeit verfügbaren Impfstoffe stellten allerdings auch im Kontext des Genitaltraktes nicht auf die Verringerung der Karzinominzidenz, aber auch nicht auf die Schutzwirkung vor einem Virusnachweis z.B. in den Cervixzellen (also auf die HPV-Prävalenz als solche) ab, sondern die Wirksamkeit wurde primär auf der Basis der Verhinderung von prämaligen Veränderungen im Cervixbereich (CIN), zusätzlich auch der Häufigkeit *persistierender* Infektionen beurteilt [28 – 31].

Entsprechende prämale Vorläuferläsionen als Surrogatmarker für den Präventionseffekt der Impfung fehlen aber im oropharyngealen Kontext, vor allem im besonders gefährdeten Pharynxbereich [82-84, 324]. Zytologische Auffälligkeiten in Tonsillenabstrichen korrelieren nicht mit HPV-16-Infektionen [324]. Mit Studienergebnissen zur Prävention oropharyngealer Karzinome durch die Impfung ist daher wegen der langen Latenzzeiten bis zum Auftreten eines entsprechenden Tumors und – im Gegensatz zum genitalen Bereich – dem Fehlen klinisch oder pathohistologisch definierbarer Vorläuferläsionen (als Surrogatmarker) für viele Jahre, vielleicht sogar Jahrzehnte, nicht zu rechnen [31]. Möglicherweise eignet sich die HPV16-E6-Seropositivität als ein Surrogatmarker, wobei dieser aber nicht ganz spezifisch für oropharyngeale Infektionen ist, weil auch in einigen Fällen (< 10 %) von Cervixkarzinomen eine solche Seropositivität anzutreffen ist, allerdings erst relativ kurz (< 3,5 Jahre) vor Auftreten des Karzinoms [322].

## **Frühe indirekte und direkte Hinweise auf oropharyngeale Vakzineeffizienz gegen HPV-16/18-Infektionen**

Mangelnde direkte Evidenz, dass die HPV-Impfung vor HPV-16/-18-bedingten Karzinomen im Mund-Rachen-Raum schützt, darf daher zumindest für die nächsten Jahre nicht als Indiz für die Unwirksamkeit der Immunisierung in Bezug auf oropharyngeale Karzinome interpretiert werden.

Die HPV-Immunisierung erwies sich als wirksam hinsichtlich der Verhinderung von prämaligen Veränderungen an verschiedenen Lokalisationen des weiblichen (Cervix, Anus, Vagina, Vulva), aber auch des männlichen (Penis, Anus) Ano-Genitaltraktes [123, 200, 324], und der Vierfach-Impfstoff auch gegenüber Feigwarzen [28 – 31, 181]. Es wäre daher biologisch und immunologisch unplausibel, wenn eine HPV-Impfung in Bezug auf extragenitale HPV-Infektionen unwirksam wäre. Bei rechtzeitiger Impfung, d.h. an dem betreffenden Schleimhaut-Locus zum Impfzeitpunkt noch für die impfpräventiblen HPV-Typen naiven (oder zumindest nicht *aktuell* infizierten) Personen, geht man inzwischen von einer 90- bis 100%igen Vakzineeffizienz gegen persistierende HPV-16/18-Infektionen und/oder prämale Läsionen (cervikale, anale, penile, vaginale und vulväre intraepitheliale Neoplasien) aus [324, dort Tabelle 1]. Dass es dabei vor allem auf die HPV-Freiheit an dem konkreten Schleimhautlokus, der vor HPV geschützt werden soll, ankommt, und nicht um die HPV-Freiheit an sich, konnte jedenfalls für den Schutz vor persistierenden oralen HPV-Infektionen an einer anal hochgradig mit HPV vorbelasteten Kohorte von HIV-positiven Erwachsenen gezeigt werden – und dies sogar mit dem Impfstoff (Gardasil), der im Vergleich zu Cervarix niedrigere Antikörpertiter generiert (→ ACTG A5298 Study) [637].

### **a) Epidemiologische Hinweise**

Indirekte Hinweise darauf, dass die Prävalenz oropharyngealer HPV-Infektionen bzw. damit assoziierter Karzinome durch die humorale Abwehr beeinflusst werden könnte, ergeben sich bereits aus dem Geschlechtsverhältnis HPV-assoziierter oropharyngealer Karzinome, die zu mehr als 2/3 auf Männer entfallen [22], wobei in einer aktuellen internationalen Übersicht sogar ein Verhältnis von 4 : 1 festgestellt wurde [320].

In einer Studie aus den USA auf der Basis in den Jahren 2000 bis 2005 inzidenter Karzinome des Oropharynx lag der Anteil der Männer an allen Karzinomen dieser Lokalisation (N = 190)

bei 74,7 %, an den HPV-positiven Karzinomen (alle HPV-Typen, einschließlich solcher, die nach bisheriger Kenntnis nicht onkogen sind und damit nicht kausal zur Tumorbildung beigetragen haben dürften) bei 77,5 %, und an den **HPV-16/18-positiven Karzinomen bei 80,5 %** [54].

Auch die Odds Ratio für eine **orale HPV-Infektion als solche** lag in einer Studie bei Männern bei 3,0 (KI: 1,3 – 7,0) im Vergleich zu Frauen [32]. Bei 332 karzinomfreien Kontrollprobanden (gematchte Kontrollen einer Studie mit oropharyngealen Karzinomen) mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren betrug die orale HPV-Quote (alle untersuchten Typen; Probengewinnung durch Mundspülung) bei den Frauen 1,2 %, bei den Männern 6,0 % (OR univariat 5,08; KI: 0,66 – 39,1; multivariat: 4,53; KI: 0,54 – 37,8) [34]. In einer Literaturübersicht lag in 4 von 5 Studien die orale HPV-Prävalenz bei Männern höher (rohe OR: 1,9 – 5,1). Zwei Studien fanden eine signifikante adjustierte OR (2,3 und 3,0) [279]. Die NHANES-Studie aus den USA weist eine unadjustierte Prävalenzrate von 2,8 (KI: 2,0 – 3,9) zulasten der Männer aus [298].

Bei auf HPV-16 beschränkter Betrachtungsweise lag das Verhältnis bei 1,6 % : 0,3 % im umfassendsten Datensatz der NHANES-Studie (N = 5501; GILLISON et al. 2012) [394] und bei 1,95 % : 0,29 % (Männer : Frauen) im etwas reduzierten Datensatz (ohne 14- bis 19-Jährige; und ohne Personen, die die Beantwortung der Fragen zum Sexverhalten verweigerten) von D'SOUZA et al. [390]. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass ein kleiner Teil der Frauen der NHANES-Studie bereits HPV-geimpft war. Rechnet man diese raus, lag der Anteil der ungeimpften Frauen mit HPV-16-Nachweis im umfassenderen Datensatz von GILLISON et al. [394] bei 0,5 %. Im (kleineren) Datensatz von D'SOUZA et al. [390] dürfte sich die HPV-Impfung dagegen kaum durchgeprägt haben, da die 14- bis 19-Jährigen unberücksichtigt blieben und im Zeitraum der NHANES-Studie (2000-2010) nur wenige Personen ab 20 Jahren schon geimpft gewesen sein dürften. Die NHANES-Auswertung der Jahre 2011 - 2014 ergab für 18- bis 69-Jährige ein Verhältnis von 6 : 1 in Bezug auf HPV 16 (Männer: 1,8 %; Frauen: 0,3 %) [636].

Die Expositionsrisiken für oropharyngeale HPV-Infektionen sind aber zwischen Männern und Frauen mindestens symmetrisch verteilt: Bei Zungenküssen, sofern diese ein relevantes Risiko darstellen, wäre das Transmissionsrisiko symmetrisch. Fellatio stellt ein Risiko für die Frauen dar, Cunnilingus für den Mann. Auch insofern wären also äquivalente Expositionsrisiken gegeben. Allerdings dürfte Cunnilingus ein erheblich größeres Infektionsrisiko für den aktiven Partner bedingen als Fellatio, u.a. wegen höherer Viruslast auf weiblichen Genitalschleimhäuten [274, vgl. auch 598].

Abgesehen von möglicherweise asymmetrisch verteilten Expositionsrisiken beim Oralsex zwischen Männern und Frauen deuten die gravierenden Unterschiede besonders in der oralen HPV-16-Prävalenz, aber auch der Prävalenz HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome an, dass das Immunsystem der Frauen offenbar besser in der Lage ist, eine oropharyngeale Infektion zu verhindern (d.h. dass Exposition und Kontamination erst gar nicht zur Infektion führt), zu überwinden (Clearance), ihre Persistenz zu vermeiden und/oder die Progression zu einem Karzinom zu unterdrücken. Es kann spekuliert werden, dass dies die Folge von Antikörpern ist, die prävalente oder passagere genitale HPV-Infektionen desselben Typus, evtl. auch eines anderen Typus (Kreuzprotektion?), hinterlassen haben, die sich ein nicht unerheblicher Teil der Frauen in den frühen Jahren ihrer sexuellen Aktivität zugezogen hatte. Dass relativ hohe *natürlich* erworbene Antikörpertiter gegen HPV-16 (und in geringerem Umfang gegen HPV-18, das bei der oropharyngealen Karzinogenese nur eine marginale Rolle spielt) einen recht guten Schutz gegenüber einer (erneuten) *genitalen* Infektion bieten, konnte schon gezeigt werden [63]. Im Kontext cervikaler HPV-Infektionen ist bekannt, dass bei ungeimpften Personen Seropositivität für einen bestimmten HPV-Typ in einem moderaten Umfang gegen eine (Neu-)Infektion mit diesem HPV-Typ schützt (bei HPV 16: OR = 0,49; CI = 0,27 – 0,88, im Vergleich zu HPV-Seronegativen), in der höchsten Tertile des Antikörpertiters lag die Schutzwirkung sogar bei 80 % (OR = 0,2; KI: 0,06 – 0,63, im Vergleich zu Seronegativen) [139].

Männer bilden nach einer genitalen (penilen) Infektion dagegen nur selten Antikörper und sind daher im Falle einer oralen Exposition möglicherweise weniger geschützt als Frauen mit positiver genitaler HPV-Anamnese.

Da abgelaufene genitale HPV-Infektionen bei Frauen häufig, bei Männern nur selten Antikörper gegen den betreffenden HPV-Typ hinterlassen, kann die Hypothese formuliert werden, dass vorausgegangene genitale HPV-Infektionen (ggf. auch durch einen anderen HPV-Typ via Kreuzprotektion) infolge der dadurch generierten Immunantwort bei Frauen einen moderaten Schutz gegenüber persistierenden / progredienten oropharyngealen HPV-Infektionen bzw. damit assoziierten oropharyngealen Karzinomen auslösen, über den Männer infolge der meist ausbleibenden Immunantwort nach peniler HPV-Infektion nicht verfügen. (Allerdings scheinen sich verschiedene Ig-Klassen insoweit unterschiedlich zu verhalten. In Hinblick auf die IgA-vermittelte Immunantwort scheinen die verschiedenen Schleimhautloci funktionell voneinander unabhängig, also kompartimentspezifisch, zu agieren, und eine gute IgA-Antwort in einer Körperregion ist kein Prädiktor für eine ebenso gute Antwort in einer anderen Region [319]).

Neben Serumantikörpern (humorale Immunität) dürften auch Mechanismen der zellulären Immunität antikörper-unabhängig zur Genese von Immunkompetenz nach HPV-Kontaminationen und –Infektionen beitragen (vgl. Ref. 598).

Wenn aber, wie die epidemiologischen Daten mit der bevorzugten Betroffenheit der Männer von oropharyngealem HPV und HPV-assoziiertem Krebs andeuten, schon die natürliche Immunabwehr einen Einfluss auf die Prävalenz oropharyngealer HPV-Infektionen und daraus resultierender Karzinome hat, dann ist zumindest theoretisch postulierbar, dass die durch eine Immunisierung erzielbaren um ein Vielfaches höheren Antikörpertiter eine wesentlich höhere protektive Effizienz entfalten als die natürliche Abwehr.



## **b) Speicheluntersuchungen und orales Schleimhauttranssudat**

b1) Bereits im Jahr 2011 wurde berichtet, dass bei mindestens zweimal HPV-geimpften jungen US-Amerikanerinnen, die zu Beginn der Studie durchschnittlich 17,7 Jahre alt waren (Spanne: 14 bis 20 Jahre) und bei denen alle sechs Monate Proben von der Cervix, vom Anus sowie Spül-Gurgel-Proben aus dem Mund-Rachen-Raum genommen wurden, eine oropharyngeale Inzidenz von 3,3/1000 Personen-Monate (KI: 1,8 – 5,9) für alle onkogenen HPV-Typen und von nur 1,5/1000 Personen-Monate (KI: 0,6 – 3,5) für die impfpräventiblen Typen HPV16/18 angetroffen wurde. 91 % der Frauen hatten Oralsex praktiziert [110]. Eine inzidente HPV-Infektion ist nicht gleichzusetzen mit einer persistierenden Infektion; auch im Genitalbereich wird der Impferfolg nicht an der Anzahl der inzidenten, sondern u.a. der Anzahl der persistierenden Infektion gemessen (neben der Verhinderung von CIN ist die Verhinderung von mehr als 6 Monate persistierenden HPV-Infektionen ein Erfolgsindikator für die HPV-Impfung). Da in dieser Studie [110] keine ungeimpfte Kontrollgruppe etabliert war, lässt sich nicht ermitteln, welchen Effekt die HPV-Impfung in Bezug auf die oropharyngeale HPV-Inzidenz hatte. Bezogen auf die für oropharyngeale Karzinome von wenigen Ausnahmen abgesehen allein verantwortlichen Typen HPV-16 und 18 ergäbe sich bei einer Inzidenz von 1,5/1000 Monate ein kumuliertes Risiko von nur 0,18 %, nach 10 Jahren eine prävalente HPV-16/18 Infektion im Mund-Rachen-Raum aufzuweisen, sofern man – völlig unrealistisch – unterstellen würde, dass alle inzidenten HPV-Infektionen, die in die Berechnung der Rate von 1,5/1000 Monate eingingen, weiter persistieren würden, also auch in 10 Jahren noch prävalent wären. Wenn – wie üblich – ein großer Teil der Infektionen überwunden würde, beliefe sich die oropharyngeale Prävalenz 10 Jahre nach Studieneintritt für HPV16+18 auf erheblich weniger als 0,18 %. Da die Prävalenzraten von HPV16+18 im Mund-Rachen-Raum von ungeimpften Probanden typischerweise höher liegen, auch wenn es keinen festen Referenzwert gibt (zumal dieser alters- und regionenspezifisch wäre), können diese Daten als erstes Indiz gewertet werden, dass die HPV-Impfung auch in Bezug auf oropharyngeale HPV-Infektionen wirksam ist, denn anderenfalls wäre in dieser Altersgruppe auch angesichts der > 90%-igen Oralverkehrserfahrung mit höherer Inzidenz zu rechnen gewesen.

Im Bereich der Cervix betrug die Inzidenz für alle onkogenen HPV-Typen in dieser Studie zusammen 23,1/1000 Personen-Monate, für HPV-16 und -18 (zusammen) aber nur 3,3/1000 Monate (KI: 1,8 – 5,9). Die impfpräventiblen Typen HPV-16 und -18 machten daher nur noch einen Anteil von 14,3 % an allen onkogenen HPV-Typen im Cervixbereich aus, die Prävalenz für HPV-16 und/oder -18 nach 10 Jahren wäre kumuliert nur 0,4 %, falls unrealistischerweise

unterstellt würde, dass alle inzidenten Infektionen persistieren würden. Auch hier scheinen sich also Impfeffekte durchzuprägen.

b2) Im gleichen Jahr (2011) wurde außerdem berichtet, dass sich im Speichel junger Frauen (19 – 25 Jahre), die einen regulären Impfzyklus mit Gardasil durchlaufen waren, im Gegensatz zur ungeimpften Kontrollgruppe in 55 % der Probandinnen neutralisierende Antikörper gegen HPV-16 und in 30 % gegen HPV-18 fanden [131].

b3) In einer bereits 2009 publizierten Studie fanden sich bei 100 % (KI: 92 bis 100 %) der 36 Frauen, die etwa 8 Jahre zuvor schon im Rahmen einer Versuchsreihe mit monovalentem Impfstoff gegen HPV-16 geimpft worden waren und nun im Alter von durchschnittlich 29 Jahren (Spanne 25 bis 33 Jahre) den quadrivalenten Impfstoff erhielten, in der Mundflüssigkeit (orales Schleimhaut-Transsudat) Antikörper gegen HPV-16: Während vor der erneuten Impfung (also ca. 8 Jahre nach experimenteller Impfung mit einem monovalenten Impfstoff) nur bei etwa der Hälfte derjenigen Frauen, die Serumantikörper gegen HPV-16 aufwiesen, auch im oralen Schleimhaut-Transsudat Antikörper nachweisbar waren, war dies einige Monate nach der Immunisierung mit dem quadrivalenten Impfstoff bei *allen* erneut geimpften Frauen der Fall, und die durchschnittliche Reaktivität der Antikörper im oralen Transsudat (als Indikator für die Konzentration der Antikörper) hatte stark zugenommen [198].

### **c) Oropharyngeale Spül-Gurgelproben bei HPV-Geimpften im Vergleich zur ungeimpften Kontrollgruppe (oropharyngeale HPV-16/-18-Prävalenz)**

c1) Wenig beachtet blieben erste, im Januar 2012 online publizierte Daten zur oropharyngealen Vakzineeffizienz der HPV-Immunisierung im Rahmen der NHANES-Studie 2009/2010 [394].

Die oropharyngeale HPV-16/18-Prävalenz wurde an Probenmaterial aus einer halbminütigen Spül-Gurgel-Probe bei 2275 teilnehmenden Frauen zwischen 14 und 59 Jahren auf 0,44 % ermittelt. 12,7 % (290) der Frauen waren HPV-geimpft. Bei den 290 geimpften Frauen fand sich keine einzige Infektion mit HPV-16/18, bei den ungeimpften Frauen lag die Prävalenz bei 0,50 % (KI: 0,2 – 1,7 %). Für weitreichende Schlussfolgerungen waren diese Fallzahlen aber noch zu klein.

c2) Das stärkste Indiz für eine hohe präventive Wirkung der HPV-Immunisierung vor oropharyngealen HPV-16/18-Infektionen boten Ende 2012 bekannt gegebene Daten aus einer doppelt verblindeten Vakzinestudie mit dem bivalenten Impfstoff mit 7466 Frauen (Alter: 18 bis 25 Jahre zum Zeitpunkt der Immunisierung). Die Hälfte der Frauen wurde gegen HPV-16/18 geimpft, die andere Hälfte gegen Hepatitis A (Kontrollgruppe). 4 Jahre nach der Immunisierung konnten von 5840 Frauen orale Proben gewonnen werden. In der Vakzinegruppe fand sich eine einzige prävalente HPV-16/18-Infektion, in der Kontrollgruppe (Hepatitis-A-Impfung) 15 Fälle. **Die Impfung reduzierte damit das Risiko für eine prävalente orale HPV-16/18-Infektion (vier Jahre nach Impfung) um 93,3 % (KI: 63 – 100 %).** Betrachtet man HPV-16 isoliert, lag die Vakzineeffizienz bei 91,6 % (KI: 51,7 bis 99,6 %; 1 HPV-16-Nachweis in der Impfgruppe, 12 in der Kontrollgruppe) (HPV-18: 100 %, KI: -12 bis 100 %; 0 : 4 Infektionen). Die cervikale HPV-16/18-Prävalenz war lediglich um 72 % (KI: 63 – 79 %) vermindert [212, 320].

Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die Frauen zum Impfzeitpunkt bereits 18 bis 25 Jahre alt waren. Gemessen an genitalen HPV-Risiken handelte es sich also bereits um „späte“ Impfungen, in den allermeisten Fällen wohl nach Aufnahme sexueller Aktivität (nur knapp 20 % der Frauen waren bei Studieneintritt, also dem Zeitpunkt der ersten Impfung, noch jungfräulich) und in einem Alter maximaler sexueller Aktivität, und dies mag die reduzierte Wirksamkeit gegen cervikale HPV-16/18-Infektionen (nur 72 % Schutz) erklären. Trotz der „späten“ Impfung wurde noch ein fast vollständiger Schutz vor oralen HPV-16/18-Infektionen erreicht.

Bei Studienbeginn waren *keine* oralen Spül-Gurgel-Proben genommen worden, weil damals das Problem oropharyngealer HPV-Infektionen noch nicht im Zentrum der Forschung stand. Daher lässt sich nicht einmal ausschließen, dass die eine einzige HPV-16-Infektion, die in der Impfgruppe angetroffen wurde, möglicherweise sogar eine persistierende Infektion darstellen könnte, die zum Zeitpunkt der ersten Impfung schon bestand [320]. Dann läge der Punktschätzer für die (oropharyngeale) Vakzineeffizienz gegenüber Neuinfektionen sogar bei 100 %.

Die Immunisierung erfolgte also in einer Altersgruppe, in der ein großer Anteil der Sexarbeiterinnen seine Arbeit aufnimmt. Wie oben dargelegt wurde, ist das Risiko prävalenter oraler HR-HPV-Infektionen bei Sexarbeiterinnen zwar nach den wenigen vorliegenden Studien höher als in der weiblichen Allgemeinbevölkerung, bleibt aber nach den beiden bisher aus Europa vorliegenden Studien aus Spanien und Ungarn [9, 374]. im einstelligen Prozentbereich. (Allerdings wurde in keiner dieser Studien eine Spül-Gurgel-Probe genommen; in der spanischen Studie wurde nur die Mundschleimhaut beprobt, in der ungarischen Studie der Rachen).

Über 90 % der Sexarbeiterinnen dürften daher noch hoch effektiv von einer HPV-Immunisierung hinsichtlich der Vermeidung oropharyngealer HPV-16/18-Infektionen profitieren können. Die neuen Daten [212, 320] belegen, dass ein „Zu-Spät-“ Argument für die HPV-Impfung von aktiven Sexarbeiterinnen jedenfalls dann nicht vertretbar ist, wenn die betreffenden Sexarbeiterinnen beruflich ungeschützten Oralverkehr (mit Kunden und/oder Kolleginnen) praktizieren.

KREIMER weist angesichts des Umstandes, dass noch nicht bekannt ist, wie lange die volle Vakzineeffizienz anhält bzw. ob später geboostert werden muss, darauf hin, dass eine sehr frühe Immunisierung (wie in den USA empfohlen, also mit 11 bis 12 Jahren oder früher), sogar suboptimal in Bezug auf den Schutz vor oropharyngealem HPV sein könnte, da angesichts der zweizipfeligen Altersverteilung der oralen HPV-Prävalenz mit absolutem Maximum zwischen 50 und 70 Jahren beim heutigen Kenntnisstand nicht klar ist, ob dann noch ein ausreichender Schutz aus der prä- oder frühpubertären Immunisierung vorhanden ist [324]. Auch dies lässt erkennen, dass ein sehr frühzeitiger Impfzeitraum im Kontext der Vermeidung oropharyngealer Infektionen für nicht so wichtig (oder gar kontraproduktiv) gehalten wird – im Gegensatz zum HPV-Schutz im Genitalbereich.

### **„Kleine“ Metaanalyse zur oropharyngealen Vakzineeffizienz**

Zieht man die Daten der NHANES-Studie (GILLISON et al. 2012) [395] und des Costa Rica Vaccine Trial aus HERRERO et al. (2013) [320] zusammen, so ergibt sich 1 HPV-16/18-Infektion bei 3200 HPV-geimpften im Vergleich zu 25 HPV-16/18-Infektionen bei 4909 ungeimpften Frauen aus den USA und Costa Rica, d.h. 0,03 % zu 0,51 % und damit eine **Risikoreduktion von 94,1 % für die Geimpften in den kombinierten Daten**. Es ist grundsätzlich möglich, die Daten aus beiden Studien zu poolen, da die orale HPV-16/18-Prävalenz bei den ungeimpften Frauen in der NHANES-Studie mit 0,5 % etwa ebenso hoch ausfiel wie im Costa Rica Vaccine Trial (0,4 % HPV-16 + 0,1 % HPV-18, vgl. [384]).

Bezieht man noch die australische Studie von ANTONSSON et al. (2014) [400] mit Gardasil, die US-amerikanische Studie von SCHLECHT et al. (2012) [570] ebenfalls mit Gardasil, die italienischen Daten von 500 Studenten und Mitarbeitern der Universität von Padua (Alter 19 bis 35 Jahre; LUPATO et al. 2017) [549] sowie die Stockholmer Studie mit 287 jungen Frauen und Männern zwischen 15 und 23 Jahren (87 Männer ungeimpft; 200 Frauen, davon 146 Gardasil-geimpft, 54 ungeimpft) (GRÜN et al. 2015) [564] mit ein, wobei in den beiden erstgenannten Studien [400, 549] die Gruppe der Ungeimpften etwa zur Hälfte aus Männern bestand, ergibt

sich eine Risikoreduktion für einen oropharyngealen Nachweis von **HPV-16 und/oder HPV-18 um 80,4 %**.

Für eine typspezifische Analyse können die Daten von GILLISON et al. nicht verwendet werden, weil diese keine Aussage zu treffen, wie sich die 10 Infektionen in der Kontrollgruppe auf HPV-16 und HPV-18 verteilen. Poolt man die Daten von HERRERO et al., SCHLECHT et al., ANTONSSON et al., LUPATO et al. und GRÜN et al., zeigt sich eine **Risikoreduktion von 80,6 % gegenüber HPV-16 und von 84,6 % gegenüber HPV-18**.

**Tabelle 16: Oraler/oropharyngealer Schutzeffekt der HPV-Impfung**

	Impfgruppe		Kontrollgruppe	
	N Personen	N HPV16/18-infiz.	N Personen	N HPV16/18-infiz.
HERRERO et al. (2013) [320]	2910	1	2924	15
GILLISON et al. (2012) [394]	290	0	1985	10
ANTONSSON et al. (2014) [400]	98*	0	192**	4
LUPATO et al. (2017) [549]	43	1	457***	7
GRÜN T et al. (2015) [564]	146	1	141	0
SCHLECHT et al. (2012) [570]	413#	2	132	2
	3902	5 (0,128 %)	5831	38 (0,652 %)
* inkl. 3 Männer; ** etwa zur Hälfte Männer; 3 HPV-18; 1 HPV-16; *** Kontrollgruppe etwa zur Hälfte Männer; Impfgruppe nur Frauen # inkl. 1-2 Impfdosen				
	Impfgruppe		Kontrollgruppe	
	N Personen	N HPV16-infiz.	N Personen	N HPV16-infiz.
HERRERO et al. (2013) [320]	2910	1	2924	12
ANTONSSON et al. (2014) [400]	98*	0	192**	1
LUPATO et al. (2017) [549]	43	1	457***	7
GRÜN T et al. (2015) [564]	146	1	141	0
SCHLECHT et al. (2012) [570]	413#	1	132	2
	3610	4 (0,111 %)	3846	22 (0,572 %)

	Impfgruppe		Kontrollgruppe	
	N Personen	N HPV18-infiz.	N Personen	N HPV18-infiz.
HERRERO et al. (2013) [320]	2910	0	2924	4
ANTONSSON et al. (2014) [400]	98*	0	192**	3
LUPATO et al. (2017) [549]	43	0	457***	0
GRÜN T et al. (2015) [564]	146	0	141	0
SCHLECHT et al. (2012) [570]	413#	1	132	0
	3610	1 (0,028 %)	3846	7 (0,182 %)

In einer Studie mit Studenten einer Stockholmer Highschool (Alter 17 – 21 Jahre, Median 18 Jahre) hatte 1 von 175 Männern, aber 104 von 160 Frauen mindestens eine Impfdosis erhalten [NORDFORS et al.;407]. Keiner der Männer, aber 4 der Frauen wiesen HPV-16 in Spül-Gurgel-Proben auf. Zwei der vier Frauen hatten 3 Impfdosen, eine 2 Impfdosen erhalten. In allen drei Fällen gingen aber Oralsex Erfahrungen (mit 14, 15 und 16 Jahren) der ersten Impfdosis voraus. Es ist daher möglich/wahrscheinlich, dass die oropharyngealen HPV-16-Infektionen vor der ersten Impfung akquiriert wurden. Die Daten können dafür sprechen, dass pubertäre Mädchen nicht nur genital/cervikal, sondern auch oropharyngeal besonders empfänglich für HPV, vor allem auch HPV-16, sind. Dass eine HPV-Immunisierung keinen protektiven Effekt auf eine zum Impfzeitpunkt prävalente oropharyngeale HPV-16-Infektion mehr hat bzw. diese nicht unmittelbar zur Ausheilung bringen kann, ist nach den Erfahrungen mit den Wirkungen der Impfung im genitalen/cervikalen Kontext auch nicht anders zu erwarten.

Integriert man diese Stockholmer Daten in den vorstehenden Datenpool, erhöht sich die Anzahl der oralen/oropharyngealen HPV-16-Infektionen bei geimpften Personen auf 8 (von 4005 Geimpften) (0,20 %) gegenüber 39 bei 6061 Ungeimpften (0,64 %).

	Impfgruppe		Kontrollgruppe	
	N Personen	N HPV16/18-infiz.	N Personen	N HPV16/18-infiz.
HERRERO et al. (2013) [320]	2910	1	2924	15
GILLISON et al. (2012) [394]	290	0	1985	10
ANTONSSON et al. (2014) [400]	98*	0	192**	4
NORDFORS et al. (2013) [407]	105***	3	230****	1
LUPATO et al. (2017) [549]	43	1	457*****	7
GRÜN T et al. (2015) [564]	146	1	141	0
SCHLECHT et al. (2012) [570]	413#	2	132	2
	4005	8 (0,200 %)	6061	39 (0,643 %)

\* inkl. 3 Männer; \*\* etwa zur Hälfte Männer; 3 HPV-18; 1 HPV-16 \*\*\* 1 Mann \*\*\*\* 174 Männer  
\*\*\*\*\* Kontrollgruppe etwa zur Hälfte Männer; Impfgruppe nur Frauen # inkl. 1 oder 2 Impfdosen

**Tabelle 16: Oraler/oropharyngealer Schutzeffekt der HPV-Impfung (erweiterter Datensatz)**

Zum Schutzeffekt vor inzidenten Infektionen treffen diese Daten aber keinerlei Aussagen, da die dann insgesamt acht prävalenten HPV-16-Infektionen in den sieben Studienpopulationen [320, 394, 400, 407, 549, 564, 570] allesamt bereits zum Impfzeitpunkt vorhanden gewesen sein könnten. Gerade in den drei Stockholmer Infektionsfällen aus NORDFORS et al. ist dies sehr plausibel, weil die drei Mädchen schon vor der ersten Impfdosis Oralsex Erfahrungen hatten. In der zugrunde liegenden Studienpopulation hatten etwa zwei Drittel der geimpften Mädchen ihre erste Impfdosis nach Aufnahme sexueller Erfahrungen erhalten. Mädchen der Impfgruppe waren im Durchschnitt auch sexuell aktiver als Mädchen, die sich nicht impfen ließen [565].

Für keine der Studien liegen Erkenntnisse über den oropharyngealen Infektionsstatus zum Impfzeitpunkt vor.



In der zweiten, jüngeren Stockholmer Studie [GRÜN et al. 2015, Ref. 564] fand sich eine orale HPV-Infektion unter 146 geimpften Frauen (*in den obigen Tabellen und Berechnungen enthalten*). Verimpft worden war Gardasil, und es ist über diesen Fall noch bekannt, dass diese Frau auch eine cervikale HPV-Infektion aufwies (allerdings keine Angabe, ob typkonkordant). Die Autoren weisen darauf hin, dass die Impfungen in Stockholm graduell eingeführt worden waren, in vielen Fällen schon nach Aufnahme sexueller Kontakte.

In einer Studie mit jungen Frauen (14 – 20 Jahre) aus den USA [SCHLECHT et al. 2012, Ref. 570] fand sich *eine* orale HPV-16-Infektion und eine *orale* HPV-18-Infektion unter 327 Frauen, die drei Impfdosen Gardasil erhalten hatten. HPV-6 bzw. -11 wurden bei den vollständig Geimpften oral nicht angetroffen. Bei den 186 Frauen mit (bisher) ein oder zwei Impfdosen fand sich keine orale HPV-16-/18-Infektion, in der ungeimpften Kontrollgruppe (N = 132) fand sich oral HPV-16 bei 1,55 %, HPV-6/11 bei 1,55 % und HPV-18 bei 0 %.

LUPATO et al. [549] deuteten dagegen die Möglichkeit an, dass es sich bei HPV-16-Nachweisen bei Geimpften auch um sehr frische Infektionen handeln könnte, die noch nicht durch die Immunantwort beseitigt wurden. Alle bisher erwähnten Studien mit Geimpften untersuchten die Punktprävalenz von HPV zu einem bestimmten oder beliebigen Zeitpunkt nach der Impfung. Keine dieser Studien untersuchte den Einfluss der Impfung auf persistierende Infektionen im Mund-Rachen-Raum. Nur letztere sind aber risikobehaftet in Bezug auf die Krebsentstehung (*siehe unten: → ACTG A5298 Study*).

Die *eine* orale HPV-16-Infektion in der Studie von LUPATO et al. fand sich bei einer Frau, die mit Gardasil geimpft worden war. Dies gilt auch für die fünf HPV-16-Infektionen und eine HPV-18-Infektion, die in den beiden Studien aus Stockholm [407, 564] und der Studie aus den USA [570] berichtet wurden. Damit stehen 6 HPV-16-Infektionen und 1 HPV-18-Infektion nach Gardasil-Impfung in den sieben oben genannten Studien einer einzigen HPV-16-Infektion nach Cervarix gegenüber, obwohl in der Gesamtschau dieser Studien viel mehr Frauen mit Cervarix als mit Gardasil geimpft worden waren, auch wenn sich diese Zahlen mangels unvollständiger Angaben in zwei der Studien nicht genau ermitteln lassen.

Betrachtet man die Studien, in denen ausschließlich mit Gardasil geimpft wurde (ANTONSSON, NORDFORS, GRÜN, SCHLECHT), so fanden sich 6 HPV 16/18-Infektionen bei 762 Geimpften (0,79 %), im Vergleich zu 7 Infektionen bei 695 Ungeimpften (1,0 %). Dem stehen im Costa Rica Vaccine Trial 1 Infektion bei 2910 Cervarix-Geimpften (0,034 %) bei 15 Infektionen in der

Kontrollgruppe aus 2924 Frauen (0,51 %) gegenüber. Die beiden Studien, die keine Zuordnung zu einem bestimmten Impfstoff zulassen (LUPATO, GILLISON), fanden 1 Infektion unter 333 Geimpften (0,3 %) sowie 17 Infektionen bei 2442 Ungeimpften (0,7 %). In der Studie von LUPATO et al. war aber überwiegend Gardasil verimpft worden, bei GILLISON ist dies in Analogie zu SCHLECHT ebenfalls zu vermuten, da die Studie ebenfalls in den USA stattfand. Lässt man die Studie von NORDFORS unberücksichtigt, da es in dieser Studie sehr plausibel ist, dass die 3 HPV-16-Infektionen schon vor der Impfung bestanden, ergeben sich in den drei Studien von ANTONSSON, GRÜN und SCHLECHT 3 HPV-16/18-Infektionen bei 657 Gardasil-Geimpften (0,46 %) im Vergleich zu 6 Infektionen bei 465 Ungeimpften (1,3 %) und damit eine Risikoreduktion von 65 % auch bei Gardasil-Geimpften. Zugunsten einer Wirksamkeit von Gardasil auch im Mundbereich spricht außerdem die Beobachtung, dass zwei Frauen der Kontrollgruppe (1,55 %), aber keine der 327 dreifach geimpften Frauen eine Infektion mit HPV 6 oder 11 im Mund aufwies.

Wie bereits erwähnt, ist es durchaus möglich, dass ein Teil oder alle diese Infektionen schon zum Impfzeitpunkt bestanden haben und dann keinerlei Auswirkungen auf die Frage hätten, welchen Schutz die Impfung vor zukünftigen inzidenten, insbesondere zukünftigen persistierenden HPV-16-/18-Infektionen bietet. Aus diesem Grund kann aus diesen Daten nicht der Schluss gezogen werden, dass Cervarix im Vergleich zu Gardasil erheblich wirksamer sei, oropharyngeale HPV 16-/18-Infektionen zu verhindern. Die oben kalkulierten Schutzquoten von 93,3 % für Cervarix (Costa Rica Vaccine Trial) und 65 % für Gardasil bei ANTONSSON, GRÜN und SCHLECHT sind daher als Mindestwerte und Worst Case Scenarios zu verstehen, weil sie unterstellen, dass alle Infektionen bei den Geimpften nach der Impfung aufgetreten seien, während Infektionen in der Kontrollgruppe zu einem beliebigen Zeitpunkt generiert worden sein können. Jede Infektion bei HPV-Geimpften, die schon zum Impfzeitpunkt vorhanden war, würde rein rechnerisch die Impfeffizienz gegenüber Neuinfektionen im Vergleich zu obigen Kalkulationen weiter (über 65 % hinaus) erhöhen.

Auch die Vermeidung von HPV 6/11-Infektionen durch Gardasil bei SCHLECHT et al. spricht für eine grundsätzliche Wirksamkeit des Impfstoffs im Mund. Wäre dieser unwirksam, hätten bei den 327 vollständig geimpften Frauen etwa fünf solcher Infektionen angetroffen werden müssen (basierend auf 2/132 in der Kontrollgruppe); stattdessen wurde aber keine gefunden. Die Integration von HPV16/11 in das Rechenmodell führt dann zu 3 HPV 6/11/16/18-Infektionen in der Impfgruppe (0,46 %) gegenüber 8 Infektionen bei 465 Ungeimpften (1,7 %); mithin also zu einer Risikoreduktion von 73 % unter Gardasil für alle vier Impftypen.

Ein weiterer Aspekt limitiert die Aussagekraft der Daten zu Gardasil. Mit Ausnahme von GRÜN et al. weisen alle für Gardasil einbezogenen Studien (einschl. der Studien, die wahrscheinlich von Gardasil-Impfungen dominiert wurden) sehr unterschiedliche Probandenzahlen in der Impfgruppe und in der ungeimpften Gruppe auf. Streng genommen handelt es sich nicht um Kontrollgruppen im eigentlichen Sinne. Angesichts der unterschiedlichen oralen HPV-16/18-Prävalenzen in verschiedenen Regionen und Populationen sind diese Studien daher nicht wirklich einer metaanalytischen Betrachtung zugänglich. Dazu wäre es erforderlich gewesen, dass Impfgruppe und ungeimpfte Gruppe in allen einbezogenen Studien etwa gleich viele Probanden aufweisen, wie dies im Costa Rica Vaccine Trial der Fall war, der dann auch ein beeindruckendes Ergebnis hinsichtlich des Schutzeffektes der HPV-Impfung gegenüber oropharyngealen HPV-16-/18-Infektionen dokumentierte.

Allerdings ist, in Einklang mit diesen Daten, tatsächlich nicht sicher auszuschließen, dass Gardasil einen geringeren Schutz vor inzidenten oder prävalenten oropharyngealen HPV-16/18-Infektionen bieten könnte als Cervarix. In einer Studie mit 150 Gardasil-geimpften Männern mittleren Alters (27 – 45 Jahre) zeigte sich, dass die Antikörpertiter in der Mundflüssigkeit (durch Spül-Gurgel-Proben wie auch durch an die Wangenschleimhaut gehaltene Schwämmchen gewonnen) eng mit den Antikörpertitern im Serum korrelierten. 100 % der Geimpften wiesen sieben Monate nach der Impfung Antikörper gegen HPV-16 und -18 im Blutserum auf, 96 % bzw. 72 % gegenüber HPV-16 bzw. HPV-18 in der Mundflüssigkeit [551].

Die Antikörper in der Mundflüssigkeit dürften als Transsudat aus dem Blutserum stammen, wurden dabei aber um mehr als zwei Zehnerpotenzen verdünnt. Da dies für andere Antikörper in der Mundflüssigkeit auch gilt, entsprach der relative Anteil der HPV-Antikörper an der gesamten IgG-Fraktion in der Mundflüssigkeit fast demjenigen im Blutserum.

Am Tag der Impfung hatten nur 5,8 % der Männer HPV-16-Antikörper in der Mundflüssigkeit, die im Rahmen der Schwämmchenprobe von der Wangenschleimhaut gewonnen wurde; in den Spül-Gurgel-Proben waren bei keinem einzigen Mann HPV-16-Antikörper nachweisbar. 19 % der Impflinge hatten zum Zeitpunkt der ersten Impfung Antikörper gegen HPV-16 im Blutserum (20,6 % gegen HPV-18), allerdings bei sehr niedrigen Titern (die natürlichen Titer lagen mit durchschnittlich 34,5 EU/ml bei etwa 1/60 der Titerhöhe, die 7 Monate nach der Impfung im Serum nachweisbar war). 2,7 % der Männer wiesen am Tag der Impfung bereits HPV-16 im Mund auf, 0,7 % HPV-18 [551].

Da man davon ausgeht, dass die HPV-Impfung vor allem durch die aus dem Blutserum auf die Schleimhäute wandernden Antikörper (Transsudat) schützt, bietet die Studie ein indirektes Indiz für einen Schutzeffekt der Impfung vor HPV-16-Infektionen im Mund-Rachen-Raum. Ob die im Mund angetroffenen, gegenüber dem Blutserum stark verdünnten Antikörperkonzentrationen allerdings ausreichen, um einen Schutz vor inzidenten/prävalenten und vor allem vor persistierenden HPV-16-Infektionen im Mund-Rachen-Raum zu gewährleisten, konnte mit diesem Studiendesign nicht geklärt werden.

Wichtig ist aber die Erkenntnis, dass die Antikörperkonzentration in der Mundflüssigkeit mit jener im Serum eng korreliert ist. Daher erstaunt es auch nicht, dass angesichts der niedrigen natürlichen Antikörpertiter im Blutserum bei weniger als einem Drittel der Männer, die Serumantikörper gegen HPV-16 aufwiesen, solche Antikörper auch im Mund nachgewiesen werden konnten (per Schwämmchenprobe, nicht aber in der Spül-Gurgel-Probe). Sehr niedrige (natürliche) Antikörpertiter im Serum bieten offenbar den meisten davon betroffenen Männern keinen Schutz vor oralen HPV-16-Infektionen, weil die Antikörper die Mundflüssigkeit dann gar nicht in nachweisbaren Mengen erreichen.

Diese Korrelation zwischen Antikörpertitern in Blutserum und Mundflüssigkeit legt dann aber nahe, dass Cervarix zu durchschnittlich höheren Antikörpertitern in der Mundflüssigkeit führen dürfte als Gardasil. Im Umkehrschluss bedeutet dies dann aber auch, dass der gute Schutzeffekt der Cervarix-Impfung vor oralen Infektionen bei jungen erwachsenen Frauen, wie er sich im Costa Rica Vaccine Trial darstellte, nicht zwangsläufig auch für Gardasil unterstellt werden kann. Es ist unbekannt, wie hoch die Antikörperkonzentration in der Mundflüssigkeit mindestens ausfallen muss, um einen effektiven Schutz vor oropharyngealen HPV-16-Infektionen – insbesondere persistierenden Infektionen – zu bieten.

Wegen des starken Verdünnungseffektes der Antikörperkonzentration im Mund kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Titerunterschiede nach Cervarix- bzw. Gardasil-Impfung im Blutserum angesichts der absolut gesehen vergleichsweise viel niedrigeren Antikörpertiter im Mund von Relevanz sein könnten, d.h. Einfluss auf das Ausmaß des Schutzeffektes vor HPV-16-/18-Infektionen im Mund-Rachen-Raum haben könnten. Mit anderen Worten: es ist nach theoretischen Überlegungen *möglich*, dass Cervarix einen höheren Schutzeffekt vor oropharyngealen HPV-16-/18-Infektionen bietet als Gardasil.

Allerdings schließen die Daten aus den vorstehend genannten Studien zu Gardasil-Geimpften eine bis zu 100%-ige Wirksamkeit von Gardasil gegen *neue*, d.h. nach der Impfung erworbene

HPV-16/18-Infektionen im Mund-Rachen-Raum *nicht* definitiv aus. Immerhin könnten die HPV-16-/18-Infektionen, die man bei Gardasil-Geimpften angetroffen hat, schon aus der Zeit vor der Impfung persistiert haben. Da vor der Impfung der Mund-Rachen-Raum nicht beprobt wurde, bleibt diese Frage ungeklärt.

Bei der Nachuntersuchung derselben Kohorte aus PINTO et al. [551] nach 30 Monaten fanden sich nur noch bei einem Teil der Probanden orale Antikörper (gegen HPV 16: 29,6 %; gegen HPV 18: 4,6 %); sofern orale Antikörper nachweisbar waren, korrelierte ihr Titer aber weiterhin eng mit dem Serumtiter (PARKER et al. 2019; [709]). Dies wirft die Frage auf, wie lang anhaltend der orale Schutzeffekt nach Gardasil-Impfung anhält? Das Fehlen oraler Antikörper ist aber keinesfalls ein Beweis, dass kein Schutz mehr besteht. Erstens sprechen die epidemiologischen Daten (z.B. aus NHANES oder der MEHANNA-Studie; Diskussion s. weiter unten) für einen längerfristig anhaltenden Schutzeffekt auch von Gardasil (anderenfalls wären Risikoreduktionen zwischen 80 und 100 % in der NHANES-Population und 91 % in der ebenfalls ganz oder überwiegend Gardasil-geimpften MEHANNA-Stichprobe nicht darstellbar), zweitens dürfte eine frische HPV-16-Kontamination im Sinne eines Booster-Effektes die Bildung von (neuen) Antikörpern provozieren, so dass die Kontamination bzw. initiale Infektion schnell unter Kontrolle gebracht werden kann.

Der Nachweis von Antikörpern gegen HPV-16-L1 und HPV-18-L1 mittels ELISA-Tests im Speichel bei HPV-Geimpften funktioniert trotz der um Größenordnungen geringeren Titer im Vergleich zum Blutserum aber so gut, dass er Serumproben ersetzen kann. Hierzu reicht die Probengewinnung mittels Mundspülung. Auch in dieser Studie wiesen alle Gardasil-geimpften Erwachsenen (6 Männer und 6 Frauen) Antikörper gegen HPV 16 und 18 im Speichel auf. Auf diese Weise kann nicht-invasiv der Impferfolg (Antikörperbildung ?) überprüft werden [664]. Dies kann auch hilfreich sein bei Personen, die sich über ihren Impfstatus nicht sicher sind, z.B. weil sie HPV- und HBV-Impfung verwechseln könnten, oder zum Monitoring der Antikörperbildung im langjährigen Zeitverlauf.

### **NHANES-Studie I (HIRTH et al. 2017)**

Sehr konkrete Hinweise auf einen vergleichsweise hohen Schutzeffekt der Gardasil-Impfung (damals noch mit Gardasil 4) vor oralen Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen fanden sich im Rahmen einer NHANES-basierten Studie (USA) [616].

Dabei wurde der orale HPV-Status von 18 bis 30 Jahre alten, *irgendwann* in der Vergangenheit geimpften Probanden beiderlei Geschlechts mit ungeimpften Probanden verglichen. Geimpfte Probanden waren durchschnittlich jünger. Die Erhebungen zu den Männern erfolgten 2011 bis 2014, zu den Frauen 2009 bis 2014. Der Impfstatus wurde dichotom erfragt (HPV-geimpft ja/nein); es wurde nicht nach der Anzahl der Impfdosen (1 – 3), dem Impfstoff (Gardasil vs. Cervarix) oder dem Impfzeitpunkt (als Jugendlicher oder junger Erwachsener) differenziert; die Angaben zum Impfstatus beruhten auf Selbstauskünften und waren nicht verifizierbar.

Die Studie umfasste insgesamt 3702 Teilnehmer, von denen orale HPV-Daten vorlagen, darunter 108 geimpfte Männer und 560 geimpfte Frauen (alle übrigen Teilnehmer ungeimpft). Probengewinnung durch Spülen und Gurgeln (30 Sekunden).

Bei Geimpften (N= 668, Männer und Frauen zusammen betrachtet) fand sich 91 % weniger HPV 16 (Prävalenz: 0,09 statt 0,99 %; *signifikant*), 72 % weniger HPV 18 (0,07 statt 0,25 %) und 100 % weniger HPV 6/11 (0 statt 0,43 %).

Für alle vier impfpräventiblen HPV-Typen zusammen ergab sich eine Reduktion um 90 % (0,16 statt 1,60 %; *signifikant*), für die HPV-Typen, die nicht direkt impfpräventibel sind, dagegen nur von 16,7 % (4,21 statt 5,19 %). Schlüsselt man letztere in Niedrig-Risiko- und Hoch-Risiko-Typen auf, zeigt sich für erstere überhaupt kein Unterschied zwischen Geimpften und Ungeimpften (2,65 % vs. 2,67 %), während die Hochrisiko-Typen in der Impfgruppe moderat seltener angetroffen wurden (-39 %; 1,83 statt 2,98 %; der Unterschied war grenzwertig signifikant,  $p = 0,05$ ).

Abgesehen davon, dass diese Unterschiede wegen der geringen Fallzahlen von HPV-Infektionen nicht statistisch robust sind, könnte der Effekt bei den HR-HPV-Typen mit einer moderaten Kreuzprotektion, ausgehend von den impfpräventiblen HR-HPV-Typen 16 und 18, erklärbar sein. Die nahezu identischen Prävalenzen der LR-HPV-Typen (außer 6/11), die nicht impfpräventibel sind, deuten jedenfalls an, dass im Risikoverhalten bzw. hinsichtlich des Expositionsrisikos

zwischen Geimpften und Ungeimpften keine großen Unterschiede bestanden haben dürften, und dass die gefundenen Prävalenzunterschiede der verschiedenen HPV-Typen, sofern sie angesichts geringer Fallzahlen nicht auf Zufall beruhen, dem Schutzeffekt der Impfung zuzuordnen sind. Bei den Geimpften fand sich ein (insignifikant) höherer Anteil mit zwei und mehr Oralsexpartnern in den letzten 12 Monaten; dies mag auch damit korrelieren, dass sie durchschnittlich jünger waren als die Ungeimpften. So gesehen könnte die Risikoexposition bei den Geimpften sogar höher ausgefallen sein als bei den Ungeimpften. Die nahezu identischen Prävalenzen der nicht-impfpräventiblen LR-HPV-Typen sprechen allerdings gegen große Unterschiede in der Risikoexposition, wobei allerdings anzumerken ist, dass, wie an anderer Stelle dieser Arbeit diskutiert, die Übertragung von LR-HPV-Typen nicht so eng mit dem Oralsexverhalten korreliert wie im Falle von HR-HPV, so dass die Prävalenz nicht-impfpräventibler LR-HPV-Typen nur ein grobes Maß für die Risikoexposition gegenüber HR-HPV-Typen darstellt.

In der NHANES-Studie wurde nicht nach dem verwendeten Impfstoff gefragt. Allerdings ist davon auszugehen, dass die meisten Impfungen mit Gardasil (4) erfolgt waren. Cervarix wurde in den USA erst im Oktober 2009 zugelassen und im Jahr 2016 wegen sehr geringen Marktanteils (angesichts der Favorisierung von Gardasil) wieder vom Markt genommen. Da Cervarix im Untersuchungszeitraum (2011 – 2014) für Männer in den USA nicht zugelassen war, ist von den 106 geimpften Männern auf jeden Fall anzunehmen, dass sie mit Gardasil geimpft waren.

Bezogen auf alle 4 impfpräventiblen HPV-Typen zusammen betrachtet reduzierte die HPV-Impfung die orale Prävalenz bei den Frauen um 87,4 % (Prävalenz: 0,11 statt 0,87 %), bei den Männern um 80,7 % (0,42 statt 2,18 %). Bei den Frauen könnte allerdings ein kleiner, aber nicht näher bezifferbarer Teil mit Cervarix geimpft worden sein, bei den Männern ist das praktisch auszuschließen.

Da die Unterschiede zwischen Frauen und Männern nicht signifikant sind, sollten diese Differenzen nicht überbewertet werden. Grundsätzlich belegen die Daten eine gute Wirksamkeit auch von Gardasil gegenüber oralen Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen sowohl bei Frauen wie bei Männern. Die Schutzquote von 86 % für HPV16/18 (0,16 % statt 1,16 %; Männer/Frauen kombiniert) liegt nur knapp unter der Schutzquote von 93,3 % für Cervarix im Costa Rica Vaccine Trial. Dort waren allerdings nur junge erwachsene Frauen (18 – 26 Jahre) geimpft worden, keine Jugendlichen.

Die Schutzquote für die Männer in der NHANES-Studie, die (mangels Zulassung von Cervarix für Männer zum damaligen Zeitpunkt) unmittelbar auf Gardasil bezogen werden kann, liegt mit 80,7 % für HPV 6/11/16/18 noch etwas niedriger.

In der Gesamtschau sprechen die Ergebnisse der NHANES-Studie dafür, dass auch Gardasil – trotz der niedrigeren Antikörpertiter – grundsätzlich einen guten Schutz vor oralen Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen bietet. Eine Gleichwertigkeit von Gardasil mit Cervarix gegenüber oralen Infektionen kann diese Studie aber nicht beweisen, aufgrund der statistischen Unsicherheiten (u.a. auch aufgrund der im Vergleich zum Costa Rica Vaccine Trial kleineren Fallzahlen von Geimpften) aber auch nicht ausschließen. Die geringere Schutzquote der Männer (80,7 %) in der NHANES-Studie beruht lediglich auf einer einzigen HPV-Infektion mit HPV16 oder 18 in der Impfgruppe.

Das prospektive Studien-Design mit Placeboimpfung (Hepatitis A) in der Kontrollgruppe im Rahmen des Costa Rica Vaccine Trial (statt Selbsteinschätzung des Impfstatus in NHANES) ist aber methodisch weit überlegen. Letztendlich erfolgte die Cervarix-Impfung im Costa Rica Vaccine Trial bei der hier besonders interessierenden Gruppe der jungen Erwachsenen, während die NHANES-Studie keine Auskunft zum Impfzeitpunkt (Regelimpfung vs. verspätete Impfung im Erwachsenenalter) trifft. Somit belegt die NHANES-Studie zwar eine gute Wirksamkeit von Gardasil gegenüber oralen HPV-Infektionen mit impfpräventiblen Typen, kann die Gleichwertigkeit von Gardasil mit den sehr guten Ergebnissen der Cervarix-Impfung bei Impfung im jungen Erwachsenenalter im Kontext oraler Infektionsrisiken aber nicht beweisen.

#### **NHANES-Studie II (SONAWANE et al. 2017) [636]**

Eine weitere Studie auf der Basis der NHANES-Population (Untersuchungs-/Befragungswelle 2011 – 2014) lieferte ähnliche Ergebnisse. Berücksichtigt wurden 4493 Männer und 4641 Frauen zwischen 18 und 69 Jahren, für die Angaben zum oralen HPV-Status vorlagen (HPV-16-Prävalenz: Männer 1,8 %; Frauen 0,3 %). Angaben zum HPV-Impfstatus bestanden für 3434 Männer (135 geimpft, 3299 ungeimpft) sowie für 3675 Frauen (498 geimpft, 3177 ungeimpft) (zum Vergleich: in der Studie von HIRTH et al. waren 108 Männer und 560 Frauen geimpft). HIRTH et al. beschränkten sich auf die Altersgruppe 18 bis 30 Jahre, SONAWANE inkludierten alle Altersgruppen zwischen 18 und 69 Jahren. Die den beiden Studien zugrunde liegende Population dürfte sich daher weitgehend überschneiden, ist aber nicht völlig identisch. Daher können die Daten aus beiden Studien auch nicht kombiniert werden.



In der Studie von SONAWANE et al. lag die Prävalenz der vier Vakzine-Typen (6, 11, 16, 18) bei den geimpften Personen (Männer und Frauen kombiniert) bei 0,18 %, bei den ungeimpften bei 1,47 % ( $p < 0,001$ ). Betrachtet man die Männer isoliert, fand sich eine Vakzine-Typ-Prävalenz von 0,41 % bei den geimpften Männern im Vergleich zu 1,97 % bei Ungeimpften ( $p = 0,019$ ), was einer Risikoreduktion von 79 % entspricht. Bei geimpften Frauen wurde demnach keine einzige HPV-Infektion mit den vier Vakzine-Typen angetroffen, was einer Risikoreduktion von 100 % im Punktschätzer gleichkommt. In der HIRTH-Studie war für die Männer eine Risikoreduktion um 80,7 % und für die Frauen um 87,4 % festgestellt worden.

Auch wenn dies in der Studie nicht erwähnt wird, ist angesichts des Studienzeitraums (2011 – 2014), analog zu HIRTH et al., davon auszugehen, dass aus den schon weiter oben diskutierten Gründen alle Männer und die Mehrzahl der Frauen mit Gardasil (4) geimpft worden waren.

### **NHANES-Studie III (CHATURVEDI et al. 2018) [657]**

Eine weitere NHANES-basierte Studie fokussierte speziell auf die Effekte der HPV-Impfung. Von den beiden anderen Studien unterscheidet sie sich vor allem dadurch, dass nicht nur Rohdaten präsentiert wurden, sondern auch Adjustierungen nach Alter, Geschlecht und Rasse vorgenommen wurden. Grundlage waren 2627 Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 33 Jahren aus den Untersuchungswellen 2011 bis 2014. Die Studie umfasste 102 geimpfte Männer, 1226 ungeimpfte Männer, 394 geimpfte Frauen und 905 ungeimpfte Frauen. Die Studienpopulation dürfte sich daher erheblich mit den beiden vorstehend genannten NHANES-Auswertungen überschneiden, so dass es auf keinen Fall zulässig ist, zur Erhöhung der Probandenzahlen die Daten metaanalytisch zu aggregieren.

Die grundsätzlichen Rahmenbedingungen (oralen HPV-Status durch Spül-Gurgel-Probe mit Scope; Impfanamnese nach Befragung; Risiko von Recallbias; keine Frage nach dem Impfstoff-Präparat) waren dieselben, so dass davon auszugehen ist, dass alle Männer und der überwiegende Anteil der Frauen mit Gardasil (4) geimpft worden waren. Eigenanamnestische Angaben zur Anzahl der Impfdosen wurden aber präsentiert (66,8 % 3 Dosen, 17,6 % 2 Dosen, 15,6 % 1 Dose). Die Untersuchung (Mundspülprobe) erfolgte durchschnittlich 4,1 Jahre nach der Impfung. Frauen hatten den Impfzyklus häufiger komplettiert als Männer (3 Dosen: Frauen 69,4 %; Männer: 53,9 %; nur 1 Dosis: Frauen 11,6 %; Männer: 35,2 %). Das Durchschnittsalter der Impfung lag mit 18,5 Jahren (Frauen: 18,6; Männer: 18,1 Jahre) mehr als zwei Jahre über

dem Durchschnittsalter erster sexueller Aktivität der Geimpften (Frauen: 16,3 Jahre, Männer 16,0 Jahre). Ungeimpfte begannen durchschnittlich etwas später mit ihrem Sexleben (Frauen: 17,1 Jahre; Männer: 16,8 Jahre). Ungeimpfte hatten aber geringfügig mehr Oralsexpartner (lebenslang) (5,0 statt 4,3), wobei der Unterschied aber nur die Männer betraf (5,5 statt 4,1) und mit dem höheren Durchschnittsalter der Ungeimpften zu tun haben dürfte.

Diese Unterschiede im Sexualverhalten zwischen Geimpften und Ungeimpften – die teilweise mit der unterschiedlichen Altersstruktur in Zusammenhang stehen – verdeutlichen die Sinnhaftigkeit der in dieser Studie vorgenommenen Adjustierungen (im Vergleich zu HIRTH et al. und SONAWARE et al.).

Von den vier impfpräventiblen HPV-Typen fand sich eine einzige HPV-16-Infektion bei einer der 394 geimpften Frauen. Weitere impfpräventible HPV-Infektionen wurden weder bei den 394 geimpften Frauen noch bei den 102 geimpften Männern gefunden. In Bezug auf alle vier HPV-Typen ergibt sich damit eine gewichtete (adjustierte) Prävalenz von 0,11 % bei den 496 Geimpften (beide Geschlechter) und 1,61 % bei den 2131 Ungeimpften (Risikoreduktion: 88,2 %), für HPV 16 von 0,11 % bei den Geimpften und 0,94 % bei den Ungeimpften.

Bei Frauen fanden sich Prävalenzen von 0,14 % vs. 0,97 % für alle vier HPV-Typen und 0,14 % vs. 0,71 % für HPV 16, bei den Männern von 0 % vs. 2,13 % für alle vier HPV-Typen und 0 % vs. 1,12 % für HPV 16.

Für bedingt kreuzprotektierbare HPV-Typen (31/33/45) fand sich bei den Geimpften eine Prävalenz von 0,05 %, bei Ungeimpften von 0,27 %. Allerdings gelten diese Typen als irrelevant für die oropharyngeale Karzinogenese, stellen aber ein weiteres Indiz für einen günstigen Impfeffekt als solches (wobei der Unterschied aber keine Signifikanz erreichte).

Im Gegensatz zu den beiden anderen NHANES-basierten Studien erreichten in dieser Auswertung die Männer durch die Impfung einen 100 %-Schutz (nach Punktschätzer), und zwar für alle vier Vakzine-Typen und auch für die drei kreuzprotektierbaren Typen, wobei aber zu beachten ist, dass nur 102 geimpfte Männer in die Auswertung inkludiert waren.

Dies spricht aber noch etwas deutlicher als die Studien von HIRTH und SONAWARE für die gute Schutzwirkung auch und gerade von Gardasil vor oralen Infektionen, trotz der niedrigeren Antikörpertiter im Vergleich zu Cervarix. Und nur etwas mehr als die Hälfte der geimpften Männer

hatte einen vollständigen Impfzyklus aus drei Dosen erhalten, und die Impfung war durchschnittlich etwa zwei Jahre nach Aufnahme sexueller Aktivität erfolgt.

Insgesamt erwiesen sich 29,2 % der Frauen und 6,9 % der Männer der betrachteten Altersgruppe (18 bis 33 Jahre) als mindestens einmal geimpft.

Von der *einen* HPV-16-Infektion, die bei einer der geimpften Frauen angetroffen wurde, ist aufgrund des Studiendesigns nicht sicher bekannt, ob diese schon vor der Impfung bestand oder bestanden haben könnte (keine Spül-Gurgel-Probe vor der Impfung). Obwohl sexuelles Debut, Anzahl der Oralsexpartner (lebenslang und aktuell) sowie Alter zum Zeitpunkt der Impfung erhoben wurden, erfolgte aber auch keine Aussage zu diesem Einzelfall, ob ein Risiko besteht, dass die Infektion schon vor der Impfung akquiriert worden sein könnte. Grundsätzlich wäre es aufgrund der erhobenen Daten durchaus möglich gewesen, eine solche *Einschätzung* (ohne Gewissheit) vorzunehmen.

Auffallend sind in dieser Studie HPV-16-Prävalenzen in der ungeimpften Gruppe, die von den ansonsten von NHANES bekannten Referenzwerten deutlich abweichen. Ungeimpfte Frauen wiesen zu 0,71 % HPV 16 auf (NHANES gesamt, geimpft und ungeimpft, Frauen 20 – 39 Jahre: 0,3 % [630]), ungeimpfte Männer zu 1,12 % (NHANES gesamt, geimpft und ungeimpft, 20 – 29 Jahre: 1,1 %; 30 – 39 Jahre: 1,5 % [630]).

#### **NHANES-Studie IV (BROUWER et al. 2019) [714]**

Die Auswertung des oralen Impfnutzens in dieser Studie zur HPV-Belastung der NHANES-Population beschränkte sich auf 18- bis 24-Jährige des Untersuchungszeitraumes 2009 – 2014. 679 Frauen und 693 Männer waren ungeimpft (Prävalenz von HPV 6+11+16+18 in beiden Gruppen jeweils 1,0 %), 430 Frauen und 90 Männer geimpft (mindestens eine Dosis; Prävalenz von HPV 6+11+16+18 bei Frauen 0,1 %, bei Männern 0 %), was einer Risikoreduktion von 90 % (Frauen) bzw. 100 % (Männer) entspricht. Die Risikoreduktion im oralen Kontext war damit stärker ausgeprägt als cervikovaginal (80 %, sign.) bzw. penil (30 %, insign.). Die geringe Risikoreduktion am Penis könnte aber auch damit zusammenhängen, dass sich unter den Jungen bzw. jungen Männern bevorzugt solche mit hohem Risikoverhalten hatten impfen lassen, so dass Geimpfte und Ungeimpfte hinsichtlich der Risikoexposition nicht vergleichbar sind.

Vorbehaltlich der breiten Konfidenzintervalle (vgl. Tabelle 3 bei BROUWER et al.) spricht diese Studie dafür, dass die Impfung (die überwiegend mit Gardasil erfolgt sein dürfte) den höchsten prozentualen Schutzeffekt im Mund-Rachen-Raum entfaltet.

### **„KAHN-Studie“ (2015) [682] (HIV-infizierte Jugendliche/junge Erwachsene)**

Die Studie von KAHN et al. [682] aus den USA umfasst 272 HIV-infizierte Jugendliche und junge Erwachsene beiderlei Geschlechts der Altersgruppe 12 bis 24 Jahre (Durchschnittsalter: 21,5 Jahre) mit überwiegend auf hetero- oder homosexuellem Wege erworbener HIV-Infektion (213 Männer, 59 Frauen). Die Beprobung erfolgte mittels Spül-Gurgel-Probe (30 Sekunden) und war gemäß beta-Globin-Gehalt in allen Fällen erfolgreich, um HPV nachweisen zu können.

19,7 % der Männer und 18,6 % der Frauen wiesen oral HPV auf (alle Typen). Keine der 59 Frauen hatte oral HPV 6/11/16/18, dagegen 5,6 % der Männer (3,8 % HPV 16; 0,5 % HPV 18; 1,4 % HPV 6; 0,9 % HPV 11; darunter ein Mann mit einer Doppelinfektion mit einem krebs- und einem genitalwarzenerregenden HPV-Typ).

Die hohe orale Prävalenz der impfpräventibler HPV-Typen bei den HIV-infizierten jungen Männern und hohe orale Gesamt-HPV-Prävalenz bei den HIV-infizierten Männern und Frauen steht in Einklang mit der bei HIV-Infizierten allgemein bekannten erhöhten Anfälligkeit gegenüber oralen (und anogenitalen) HPV-Infektionen, die sich auch in einem zwei- bis sechsfach erhöhten Risiko für Oropharynx-Krebse niederschlägt, wobei das Krebsrisiko mit dem Ausmaß der HIV-bedingten Immunsuppression zunimmt [682]. Auch in dieser Studie fand sich ein moderater Zusammenhang zwischen oraler HPV-Prävalenz und CD4+-T-Zellzahl.

Obwohl die Gesamtprävalenz von HPV nur geringe Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigte, erwiesen sich die Unterschiede bei den impfpräventiblen Typen aus Gardasil (4) als erheblich: 5,6 % vs. 0 % personenbezogen und 6,6 % vs. 0 % typbezogen.

50,8 % der Frauen, aber nur 33,3 % hatten mindestens eine Impfdosis Gardasil erhalten, was diesen Unterschied mit erklären kann. 20,3 % der Frauen und 10,8 % waren vollständig geimpft, weitere 30,6 % der Frauen und 21,5 % der Männer hatten ein oder zwei Dosen erhalten.

Sowohl die 30 vollständig oder unvollständig geimpften Frauen wie die 29 ungeimpften Frauen waren oral frei von HPV 6/11/16/18, so dass man die nähere Datenanalyse auf die Männer beschränken kann. Bei diesen fand sich keine einzige Infektion mit diesen vier HPV-Typen bei den 23 vollständig geimpften Männern. Die 9 Infektionen mit HPV 16/18 und 4 Infektionen mit HPV 6/11 verteilen sich auf die 190 Männer, die entweder ungeimpft waren oder nur ein oder zwei Impfdosen erhalten hatten.

Leider differenziert die Publikation nicht zwischen ungeimpften Männern und solchen mit ein oder zwei Impfdosen (eine solche Unterscheidung wird zwar am Ende der Tabelle 3 vorgenommen, aber nur in Bezug auf *alle* HPV-Typen, d.h. auch die Mund-Rachen-Raum harmlosen Typen, so dass die Angaben am Ende der Tabelle 3 von KAHN et al. sowohl klinisch wie in Hinblick auf die Vakzine-Effizienz irrelevant sind).

Keiner der vollständig geimpften Männer, aber 6,3 % der nicht oder unvollständig geimpften Männer wies mindestens eine orale Infektion mit impfpräventiblen HPV-Typen auf (der Unterschied erreicht allerdings keine Signifikanz;  $p = 0,37$ ); 4,7 % der nicht oder unvollständig geimpften Männer wiesen oral HPV 16 oder HPV 18 auf.

### **UK-Tonsillektomie-Studie (MEHANNA H et al. 2018) [708]**

In einer englischen Studie mit Patienten, die wegen nicht-maligner Erkrankungen tonsillektomiert wurden, verglich man die orale/oropharyngeale HPV-16-Prävalenz zwischen geimpften und ungeimpften Patienten in der Altersgruppe 12 – 24 Jahre (243 Mädchen, 69 Jungen; medianes Alter 18,6 Jahre). 78 % der Mädchen und 0 % der Jungen waren gegen HPV geimpft. Die Probenahme erfolgte in vierfacher Weise: Mundspülprobe, Abstriche von der Zungenbasis und der Rachenwand, Untersuchung des Tonsillengewebes nach der Tonsillektomie. Diese umfangreiche Beprobung (weitaus umfassender als in jeder anderen Studie zur oralen HPV-Prävalenz) mag erklären, weshalb man bei ungeimpften Mädchen/Frauen eine oropharyngeale HPV-16-Prävalenz von 5,6 % antraf. Außerdem sind chronisch entzündete und/oder hypertrophierte Mandeln anfälliger für HPV-Infektionen, da sie mehr Eintrittspforten bieten. Chronische Entzündungen können auch die Clearance etablierter Infektionen behindern und auf diese Weise die Prävalenz erhöhen. Tonsillektomierte Personen weisen dagegen ein geringeres Risiko auf, eine orale/oropharyngeale HPV-Infektion zu entwickeln (BEACHLER et al. 2015 [575]). Daher können Personen mit chronisch entzündeten Gaumenmandeln durchaus als Risikogruppe

für orale/oropharyngeale HPV-Infektionen angesehen werden und die hohe Prävalenz bei den ungeimpften Mädchen/jungen Frauen ist nicht allein der umfangreichen Beprobung anzulasten, sondern dürfte eine *echte* Risikoerhöhung in dieser Personengruppe repräsentieren.

Geimpfte Mädchen/Frauen wiesen dagegen nur zu 0,5 % HPV 16 auf (Risikoreduktion 91 %); der Unterschied ist signifikant ( $P = 0,04$ ).

Die Prävalenz aller HPV-Typen zusammen (ungeimpft: 20 %, geimpft 19 %) wies keinen signifikanten Unterschied auf – ein Indiz dafür, dass kein Unterschied in der HPV-Exposition bzw. dem oralen Risikoverhalten zwischen der Gruppe der geimpften und ungeimpften Mädchen bestand. Rechnet man die durch die Impfung vermiedenen fiktiven HPV-16-Infektionen hinzu, wäre die Impfgruppe tendenziell sogar etwas stärker (risiko-)exponiert gewesen.

Außerdem zeigten sich deutliche Effekte der Herdenimmunität: keiner der 69 (ungeimpften) Jungen wies orales/oropharyngeales HPV 16 auf – im Vergleich zu 5,6 % der ungeimpften Mädchen/Frauen.

### **ACTG A5298-Studie [637]**

Diese Studie ist die bisher methodisch hochwertigste Studie zur Wirksamkeit von Gardasil (4) gegenüber oralen HPV-Infektionen. Es handelt sich um eine doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studie mit 575 HIV-infizierten Teilnehmern (82 % Männer) ab 27 Jahren, mit einem Medianalter von 47 Jahren (Interquartilsabstand: 41 – 53 Jahre). Primär ging es in dieser Studie zwar um anale HPV-Infektionen und anale HSIL, daneben wurde aber über ein medianes Follow-Up von 2,1 Jahren in sechsmonatigen Abständen auch oral auf HPV beprobt.

Trotz des hohen medianen Alters der Teilnehmer und ihrer HIV-Infektion erwies sich der Impfstoff als hochgradig immunogen. 99 % der Geimpften hatten ein halbes Jahr nach der ersten Impfdosis Antikörper gegenüber HPV-16 (bei Studienbeginn waren es nur 48 %). In der Placebogruppe änderte sich der Anteil der Seropositiven dagegen nicht.

Während die Effekte der Impfung auf anale HPV-Infektionen in dieser anal bereits bei Studienbeginn hochgradig HPV-belasteten Population (64 % abnormale anale Zytologie zu

Studienbeginn; 33 % HSIL; 32 % analer HPV-16-Nachweis; Frauen sogar 50 % HSIL als Studieneinschlusskriterium) vergleichsweise gering und insignifikant ausfielen (anale HPV-Prävalenz der Geimpften: Hazard Ratio 0,75; KI: 0,45 – 1,26; Prävalenz persistierender analer HPV-Infektionen: HR 0,73; KI: 0,69 – 1,44), fand sich eine signifikante Reduktion persistierender oraler Infektionen mit den vier Vakzine-Typen um 88 % (HR 0,12; KI: 0,02 – 0,98). Die breiten Konfidenzintervalle sind der geringen Fallzahl geschuldet (eine persistierende Infektion in der Impfgruppe, 8 persistierende Infektionen in der Kontrollgruppe).

Der Schutzeffekt vor bei Studienende prävalenten oralen Infektionen fiel zwar geringer aus (32 %; insignifikant; 7 Infektionen in der Versuchsgruppe und 10 in der Kontrollgruppe), was aber auf kurzfristigen frischen Infektionen in der hoch gegenüber HPV exponierten Kohorte beruhen dürfte (alle neuen oralen Infektionen im Studienzeitraum betrafen HIV-positive MSM). HIV-Infizierte gelten als besonders empfänglich für HPV; daher findet sich bei ihnen auch HPV-bedingter Oropharynx-Krebs dreimal häufiger als bei Nicht-HIV-Infizierten [637].

Da als klinisch relevanter Endpunkt persistierende Infektionen gelten, da nur diese potenziell karzinogen sind, ist der signifikante Effekt der Impfung auf persistierende Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen (88 % Risikoreduktion; 1 Infektion in der Versuchsgruppe; 8 in der Kontrollgruppe) von der Bedeutung her wesentlich höher zu gewichten als der vergleichsweise bescheidene Effekte auf prävalente Infektionen bei Versuchsende. Das „*The Primary Endpoints for Prophylactic HPV Vaccine Trials Committee*“ der IARC/U.S. National Cancer Institute hatte daher auch die „**Prävention von persistierenden Infektionen von mindestens 6 Monaten Dauer**“ als optimalen Endpunkt für Impfstudien zur Prävention von HPV-bedingtem Oropharynx-Krebs festgelegt (vgl. [658]).

Die Ergebnisse sind vor allem deshalb bemerkenswert,

- weil hier erstmals die Wirksamkeit eines HPV-Impfstoffes gegenüber **persistierenden** oralen HPV-Infektionen untersucht wurde (anstelle einer Punktprävalenz). Da im Oropharynx keine Krebsvorläufer (analog CIN oder AIN) detektierbar sind, wurde als Studienendpunkt für die Bewertung der Impfeffizienz im Mund-Rachen-Raum die Verhinderung von persistierenden Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen konsentiert. Dies ist die erste Studie, die die Impfeffizienz in Bezug auf diesen Endpunkt untersuchte.
- die Impfung in einer vergleichsweise alten Population erfolgt war (Medianalter 47 Jahren, 25 % über 51 Jahre; kein Proband unter 27 Jahre)
- alle Probanden HIV-infiziert waren und damit einer HPV-Hochrisikogruppe angehörten und infolge der HIV-Infektion in gewisser Weise immun-kompromittiert waren (auch wenn 83 % eine

Viruslast unter 50 Kopien/ml aufwiesen, 90 % unter 200 Kopien/ml). 11 % der Probanden hatten eine orale HPV-Infektion mit einem oder mehreren der vier Vakzine-Typen bereits zu Studienbeginn.

- die Probanden bereits bei Studienbeginn eine extreme HPV-Belastung (anal) aufwiesen, wie sie für HIV-Infizierte nicht ungewöhnlich ist.

Die Daten zeigen, dass die hohe anale HPV-Belastung zum Impfzeitpunkt den Impfschutz vor persistierenden oralen HPV-Infektionen offenbar nicht beeinträchtigte. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, dass eine prävalente oder womöglich auch latente HPV-Infektion (mit impfpräventiblen HPV-Typen) an einer anderen Körperstelle (wie hier: anal) den Schutzeffekt der Impfung vor persistierenden oralen Infektionen nicht zu gefährden scheint. Warum sollte das dann nicht auch für prävalente oder latente cervikale Infektionen bei Frauen gelten?

Die zweite wichtige Beobachtung besteht darin, dass die sehr gute Wirksamkeit gegenüber persistierenden oralen Infektionen mit einer vergleichsweise schwachen Wirksamkeit gegenüber analen HPV-Infektionen und deren Folgen (wie zytologische Anomalien) einherging. Selbst dann also, wenn aufgrund sehr hoher HPV-Vorerfahrung an einem anderen Schleimhautlokus die Impfung dort vergleichsweise wenig wirksam ist (wobei latente Infektionen als Ursache diskutiert werden, die sich der Detektion bei Studienbeginn entzogen haben könnten), besteht dennoch im Mund-Rachen-Raum ein guter Schutz vor persistierenden Infektionen.

Auf Sexarbeiterinnen übertragen ist daher anzunehmen, dass selbst in SW-Populationen mit sehr hoher (aktueller) genitaler HPV-Prävalenz an impfpräventiblen HPV-Typen (wie dies vor allem für junge Sexarbeiterinnen anzunehmen ist, die erst seit kurzer Zeit in der Sexarbeit tätig sind) die Schutzwirkung der Impfung vor persistierenden oralen HPV-Infektionen nicht beeinträchtigt sein dürfte.

Daneben belegt die Studie die hohe Immunogenität (Antikörperbildung) von Gardasil selbst bei Erwachsenen im mittleren Alter (median: 47 Jahre), die sehr gute Wirksamkeit gegenüber persistierenden oralen HPV-Infektionen auch bei Männern (82 % der Studienpopulation waren Männer) sowie bei HIV-Infizierten (100 % waren HIV-infiziert).

Die Studienergebnisse sprechen außerdem dafür, dass eine HPV-Impfung – selbst mit Gardasil – auch für Männer interessant sein kann, die sich oralen HPV-Infektionsrisiken durch ungeschützten Cunnilingus bei Sexarbeiterinnen aussetzen, unabhängig vom Alter der Freier.



Hinsichtlich des analen Nutzens der Impfung waren die Ergebnisse in dieser hochgradig anal vorbelasteten Population dagegen enttäuschend. Es zeigte sich keinerlei Nutzen für Probanden, die zum Zeitpunkt der Impfung bereits eine anale HSIL aufwiesen (Effizienz 0 %). Jedenfalls bei HIV-Infizierten hat die HPV-Impfung bei Vorliegen einer analen HSIL keinerlei prognoseverbessernde Relevanz.

Der Schutz vor persistierenden analen Infektionen lag je nach Auswertungsmethode (Inklusions-/Exklusionskriterien) zwischen 21 und 35 % (jeweils nur als insignifikanter Trend). Allerdings war der Beobachtungszeitraum von median 2,1 Jahren auch relativ kurz.

## **Erste Effekte von Herdenimmunität gegenüber oralen HPV-Infektionen?**

GRÜN et al. [564] verglichen ihre in den Jahren 2013 – 2014 gewonnenen Daten 15 bis 23 Jahre alter junger Leute (87 ungeimpfte Männer, 146 gardasil-geimpfte Frauen, 54 ungeimpfte Frauen) mit Daten von jungen Leuten gleichen Alters aus dem Zeitraum 2009 – 2011 derselben Jugendklinik in Stockholm. Die orale HPV-Prävalenz (alle Typen) ging zwischen den beiden Zeiträumen von 8,7 % auf 1,4 % zurück, wenn man Geimpfte und Ungeimpfte beiderlei Geschlechts zusammen betrachtet. Die orale HPV-16-Prävalenz der Frauen (ebenfalls geimpfte und ungeimpfte zusammen betrachtet) sank innerhalb von drei bis vier Jahren von 3,5 % auf 0,5 % ( $p = 0,022$ ), wobei der Anteil der Geimpften anstieg. Außerdem war keiner der 87 jungen Männer 2013 – 2014 im Mund-Rachen-Raum mit HPV 16 oder anderen HPV-Typen infiziert (Methodik der Beprobung: Mundspülung/Gurgeln).

Die cervikale HPV-16-Prävalenz lag 2013/2014 bei den geimpften Frauen bei 5 %, bei den ungeimpften bei 24 % (wobei zu beachten ist, dass viele Jugendliche/junge Frauen erst nach Aufnahme sexueller Aktivität geimpft worden waren). Bei den nach 1995 geborenen Frauen gab es keinen einzigen cervikalen HPV-16-Nachweis mehr. Auch HPV 31 und 70 fanden sich bei geimpften Frauen signifikant seltener als bei ungeimpften.

Die HPV-Impfung (Gardasil) für Mädchen war in den Jahren 2007 bis 2012 graduell zunehmend in Schweden eingeführt worden; 73 % der jungen Frauen der Studie 2013/2014 hatten mindestens eine Impfdosis Gardasil erhalten. Der Rückgang der cervikalen und oropharyngealen HPV-16-Prävalenz (von dem, vorbehaltlich der niedrigen Probandenzahlen, auch die ungeimpften jungen Männer profitierten) könnte neben dem direkten Effekt der Impfung für die Geimpften auch teilweise auf ersten Auswirkungen von Herdenimmunität (angesichts des inzwischen relativ hohen Durchimpfungsgrades der jungen Frauen) beruhen. Daher erlauben diese Zahlen es nicht, das Ausmaß des Schutzeffektes der Gardasil-Impfung gegenüber oropharyngealen HPV-16-Infektionen für Geimpfte im Vergleich zu Ungeimpften zu berechnen, wie dies im Rahmen des Costa Rica Vaccine Trials in Bezug auf Cervarix möglich war.

Auch die weiter oben erwähnte MEHANNA-Studie [708] aus England (tonsillektomierte Jugendliche/junge Erwachsene) liefert (vorbehaltlich der geringen Anzahl beteiligter Jungen) Hinweise auf Herdenimmunität, da bei keinem der ungeimpften Jungen oral HPV 16 gefunden wurde (im Gegensatz zu 5,6 % bei ungeimpften Mädchen), bei einer Impfquote der Mädchen von 78 % (Details s.o.).

**Fazit:**

Auch wenn sich der Nutzen einer HPV-Immunisierung in Bezug auf die Prävention oropharyngealer HR-HPV-assoziiierter Karzinome wegen der langen Latenzzeiten noch nicht sicher quantifizieren lässt, ist es zumindest plausibel davon auszugehen, dass eine solche Impfung bei oropharyngeal HR-HPV-naiven oder jedenfalls zum Impfzeitpunkt aktuell nicht oral infizierten Personen mit hoher Risikoexposition durch Oralverkehr mit wechselnden Partnern/Partnerinnen nicht nutzlos wäre. Da an oropharyngealen Karzinomen in Europa und Nordamerika fast ausschließlich HPV-16 beteiligt ist (marginal HPV-18 und ggf. -6), sind die verfügbaren HPV-Impfstoffe von ihrer Zusammensetzung her sogar zielgenauer auf die Prävention HPV-assoziiierter oropharyngealer Karzinome ausgerichtet, als auf HPV-assoziierte Karzinome des weiblichen Genitaltrakts. Der Vier- bzw. Neunfachimpfstoff deckt das Spektrum oropharyngeal relevanter onkogener HPV-Typen in unserer Region praktisch vollständig ab.

Die hohe Schutzwirkung des Impfstoffs vor prävalenten HPV-16/18-Infektionen im Mund-Rachen-Raum ist bereits belegt [212, 320, 304, 400, 637], wobei in der größten Studie [212, 320] die Frauen zum Zeitpunkt der Impfung bereits 18 bis 25 Jahre alt waren. Es war auch nicht geprüft worden, ob die Frauen zum Impfzeitpunkt oral HPV-16/18-naiv waren. Der beobachtete Schutzeffekt von 93,3 % in dieser Studie bezieht sich damit auf die Gesamtpopulation von 18- bis 25-jährigen Frauen unabhängig von ihrem oralen HPV-Status zum Impfzeitpunkt, also im Sinne einer intend-to-treat-Analyse.

Und da es sich bei HPV nicht um eine systemische Infektion handelt, wäre nicht nachvollziehbar, wieso eine prävalente oder überwundene HPV-Infektion vom gleichen Typ an einem anderen Lokus (z.B. im Genitaltrakt) den Nutzen einer Immunisierung zur Prävention einer *oropharyngealen* Infektion beeinträchtigen sollte, sofern der Oropharynx zum Zeitpunkt der Immunisierung *nicht gerade von HPV 16 befallen ist*. Es gibt sogar Hinweise auf einen Primer-Effekt durch vorausgegangene Infektionen, der den protektiven Effekt der Impfung sogar verstärken könnte, indem auf diese Weise höhere Antikörper-Konzentrationen im oralen Schleimhaut-Transsudat generiert würden [198].

Auch die hohe Vakzineeffizienz von 93,3 % gegenüber oralen HPV-16/18-Infektionen bei im Alter von 18 bis 25 Jahren geimpften Frauen bei gleichzeitig geringerer Effizienz gegenüber cervikalen Infektionen (72 %) in der Studie von HERRERO et al. [212, 320] spricht dafür, dass mangelnde genitale Naivität gegenüber HPV-16/18 den Schutzeffekt der Vakzine gegenüber oropharyngealen Infektionen nicht beeinträchtigt, denn anderenfalls hätte in dieser Altersgruppe kein so hoher oraler Schutzeffekt mehr erzielt werden können. Noch deutlicher wurde dies in der ACTG A5298-Studie mit HIV-infizierten Erwachsenen, in der eine Risikoreduktion von 88 % für ***persistierende*** orale Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen erreicht wurde, obwohl die Studienpopulation zum Impfzeitpunkt – wie für HIV-Infizierte charakteristisch – anal hochgradig mit HPV vorbelastet war und der anale Schutzeffekt der Impfung auch dementsprechend relativ gering ausfiel – in der Größenordnung um 25 % [637].

**Nach der zurzeit vorliegenden Datenlage, insbesondere der Studie von HERRERO et al. [212, 320] und der ACTG A5298-Studie [637], in Kombination mit den (spärlichen) Daten zur oralen HR-HPV- bzw. HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen (s.o.), ist daher davon auszugehen, dass die meisten der oral unsafe arbeitenden Sexarbeiterinnen unabhängig von ihrem Alter durch eine HPV-Immunisierung noch effektiv vor oropharyngealen HPV-16/18-Infektionen geschützt werden können.**

Es liegen bisher keine Daten vor, die Aussagen dazu erlauben, welchen Effekt eine zum Impfzeitpunkt prävalente oder bereits ausgeheilte oropharyngeale HPV-16/18-Infektion auf den Schutzeffekt der Vakzine im oropharyngealen Kontext hat. Aufgrund der geringen oralen HPV-16/18-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung wird es allerdings auf absehbare Zeit allein schon aus statistischen Gründen (notwendige Fallzahlen) nicht möglich sein, belastbare Daten zu dieser Frage zu generieren. Angesichts ihrer höheren oralen HR-HPV-Prävalenz würden sich Sexarbeiterinnen zwar als Studienpopulation für derartige Untersuchungen eignen, ihre hohe Mobilität, Anonymität, Migrationshintergrund und zeitliche Belastung erschweren aber die Nachverfolgung. MSM (als weitere Risikogruppe) kommen daher für Studien zu derartigen Fragestellungen eher infrage, wobei die Ergebnisse aufgrund der genderspezifischen Aspekte der oropharyngealen HPV-Epidemiologie dann aber nicht völlig vorbehaltlos auf Frauen und Sexarbeiterinnen übertragbar wären, insbesondere auch wegen der grundlegenden Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der erworbenen Immunkompetenz.

Bereits im Sommer 2010 ist erstmals in Deutschland eine Arbeit erschienen (Autoren sind HNO-Wissenschaftler), die sich intensiv mit den Perspektiven der HPV-Impfung zur Prävention

oropharyngealer HPV-assoziiierter Karzinome beschäftigte [38]. Diese Arbeit konnte noch nicht auf Studienergebnisse verweisen, ging aber von einer diesbezüglichen Wirksamkeit der Impfstoffe aus. Und auch DAYYANI et al. [22] wiesen in ihrer Metaanalyse auf die Chancen hin, die eine Immunisierung von Frauen (und Männern!) in Bezug auf oropharyngeale Karzinome bieten würde. KREIMER vom Nationalen Krebsinstitut in Bethesda (USA) sieht die Primärprävention HPV-bedingter Oropharynx-Karzinome durch Impfung „*promising*“ [324]. Auch andere Autoren empfehlen inzwischen die HPV-Impfung zur Primärprävention HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome, zumal deren Inzidenz in den USA und anderen entwickelten Staaten drastisch zunimmt [z.B. 352, 356, 357, 634].

### **Ergänzender Hinweis zur oralen Impfeffizienz im Costa Rica Vaccine Trial**

Eine weitergehende Auswertung des Costa Rica Vaccine Trials aus dem Jahr 2016 [BEACHLER et al., Ref. 546] bedarf der Diskussion, weil die Darstellung der Ergebnisse vor allem im Abstract Anlass zu Missverständnissen in Hinblick auf die orale Schutzwirkung der Impfung geben könnte.

In der Gesamtkohorte des Costa Rica Vaccine Trials (Impfarm mit Cervarix und Kontrollarm mit Hepatitis-A-Impfung) waren 7466 Frauen eingeschlossen; sie waren zu Studienbeginn cervical, aber nicht anal und oral beprobt worden. Bei der Nachuntersuchung nach vier Jahren, zu der 6351 Frauen erschienen, konnten bei 5840 Frauen orale Spül-Gurgel-Proben gewonnen und auf HPV 16/18 untersucht werden. In der Kontrollgruppe fanden sich 15 HPV-16/18-Nachweise, in der Impfgruppe ein einziger. Da zu Studienbeginn keine oralen Proben genommen worden waren, blieb unklar, ob es sich bei dieser einen Infektion um eine neue Infektion handelte, die nach der Impfung aufgetreten ist, oder um eine Infektion, die schon vor der Impfung bestand [212, 320].

Im Jahr 2016 gingen BEACHLER et al. [546] nun der Frage nach, welche Auswirkung die HPV-Impfung auf multiple außergenitale Lokalisationen (konkret: *anal und oral*) hatte, in Abhängigkeit vom HPV-16/18-Status und Serostatus bei Studienbeginn. Da bei Eintritt in die Studie nur cervical beprobt und Antikörpertiter gemessen worden waren, konnten drei Gruppen von Frauen gebildet werden (bei Studieneinschluss naive Frauen; seropositive Frauen ohne HPV-16/18-DNA-Nachweis cervical; Frauen mit positivem HPV16/18-DNA-Nachweis cervical, unabhängig vom Serostatus). Es wurde dann untersucht, welche Schutzeffekte die HPV-Impfung in den drei Gruppen vier Jahre nach der Impfung auf die Prävalenz cervical, analer und oraler Infektionen sowie die Gesamtbelastung an multiplen Lokalisationen (pro Frau und pro Lokalisation) zeigte.

Die Studie [546] war weiter oben schon ausführlich besprochen worden; hier soll es jetzt nur um die zu Missverständnissen Anlass gebende Darstellung der oralen Schutzwirkung der Impfung gehen.

Voraussetzung für den Einschluss von Frauen in diese differenzierte Auswertung von BEACHLER et al. (2016) war, dass sie sich nach vier Jahren an allen drei Körperstellen (cervikal, anal, oral) hatten beproben lassen. Die Bereitschaft insbesondere zu analen Beprobungen war aber geringer als zu oralen Spül-Gurgel-Proben. In der Folge konnten zwar 5840 der 6351 nachuntersuchten Frauen oral beprobt werden (worauf die 16 oralen Infektionen zurückgehen, davon 15 in der Kontrollgruppe), aber nur 4186 Frauen an allen drei Körperstellen.

Diese 4186 Frauen gingen in die hier zu diskutierende Substudie von BEACHLER et al. [546] ein. Da etwa 28 % der 5840 oral beprobten Frauen aus dieser Substudie herausfielen (es blieben noch 2094 Frauen im HPV-Arm und 2092 im Kontrollarm übrig), reduzierte sich die Anzahl der angetroffenen oralen HPV-Infektionen in der Substudie auf 9 im Kontrollarm und 0 im Impfarm. Rechnerisch ergab sich eine Schutzwirkung der Impfung gegenüber oralen HPV-16-/18-Infektionen von 100 % (KI: 60,5 – 100 %). Für cervikale Infektionen lag die Schutzwirkung in dieser dreifach beprobten Kohorte bei 76,4 % (KI: 66,9 – 83,4 %), für anale Infektionen lag sie insignifikant niedriger (62,1 %; KI: 47,3 – 73,1 %), wenn man die Daten der Gesamtkohorte unabhängig vom HPV-Status (DNA- und Serostatus) bei Studienbeginn auswertet.

Vier der neun oralen HPV-16/18-Infektionen in der Kontrollgruppe traten bei zu Studienbeginn HPV-16/18-naiven Frauen auf (4/949), zwei bei seropositiven Frauen (2/703) und zwei bei Frauen, die zu Studienbeginn an der Cervix HPV-16 und/oder -18 aufwiesen (2/212). Über die neunte Infektion wird keine Aussage getroffen; sie entfällt auf eine der 225 Frauen der Kontrollgruppe, die aus diversen Gründen nicht einer der drei Subgruppen zugeordnet werden konnten.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen oraler Infektionen finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Jenseits aller Signifikanz scheint ein Trend zu bestehen, dass bei seropositiven Frauen das Risiko, eine orale Infektion zu entwickeln, niedriger ausfällt als bei naiven Frauen, was plausibel ist, wenn man unterstellt, dass Seropositivität nach natürlicher Infektion das Infektionsrisiko ebenso oral vermindert, wie dies auch cervical nachgewiesen ist (vgl. Ref. 545).

In der Impfgruppe wies nach vier Jahren keine von 970 bei Studienbeginn naiven, 681 seropositiven und 192 cervical infizierten Frauen (mit positivem HPV-16/18-DNA-Nachweis) eine orale Infektion auf.

Bis hierhin sind die Ergebnisse schlüssig. BEACHLER et al. haben nun aufgrund der geringen Fallzahlen oraler Infektionen diese mit den analen Infektionen gepoolt. Obwohl die Impfeffizienz gegenüber oralen Infektionen in der Gesamtkohorte der dreifach beprobten 4186 Frauen 100 % (KI: 60,5 – 100 %) betrug, ergibt sich dann für die Gruppe der cervical bei Studienbeginn HPV-16 und/oder HPV-18-infizierten Frauen nach vier Jahren nur noch eine Impfeffizienz von 25,2 % (KI: -40,4 – 61,1 %) gegenüber analen oder oralen Infektionen mit HPV-16/18. Das Poolen analer und oraler Infektionen hinterlässt dann den Eindruck (vor allem im Abstract), die Impfung cervical infizierter Frauen habe nur einen sehr geringen Schutzeffekt vor späteren oralen Infektionen.

Tatsächlich lassen die Daten eine solche Schlussfolgerung aber nicht zu. Die niedrige gepoolte Impfeffizienz beruht auf einer sehr niedrigen Effizienz gegen anale Infektionen in dieser Gruppe (18,9 %): in der Vakzinegruppe fanden sich bei 192 bei Studienbeginn cervical HPV-16/18-infizierten Frauen nach vier Jahren immerhin 16 anale Infektionen (8,3 %), in der Kontrollgruppe bei 215 Frauen 22 anale Infektionen (9,1 %).

Betrachtet man die oralen Infektionen bei cervical HPV-16/18-infizierten Frauen separat, fanden 2 in der Kontrollgruppe und keine in der Impfgruppe statt, was rechnerisch einen 100 %-Schutz ergibt, der angesichts dieser sehr niedrigen Fallzahlen jede Signifikanz weit verfehlt.

Erst das Poolen der oralen und analen Daten führt zu der Annahme, dass die Impfung cervical infizierter Frauen nur noch einen schwachen Schutzeffekt auch für orale Infektionen hinterlasse. Dies ist aber definitiv unzutreffend. Die Fallzahl ist einfach zu niedrig, um den oralen Schutzeffekt bei cervical infizierten Personen sicher zu beurteilen.

Es gibt auch keinen Anlass, von dem schlechten analen Schutzeffekt (18,9 %) auf einen ebenso schwachen oralen Effekt zu schließen. Denn aus anatomischen Gründen – auch in Hinblick auf

Schmierinfektionen und Selbstinokulationen – ist anzunehmen, dass bei Frauen das Schicksal analer Infektionen und genitaler (cervikaler) Infektionen viel enger miteinander verknüpft ist als zwischen cervikalen und oralen Infektionen, wie sich z.B. auch in der Amsterdamer FSW-Studie bestätigte [647]. Anale Infektionen gehen bei Frauen häufig auf die Verschmierung und Ausbreitung genitaler Infektionen zurück [647, 649, 650, 653], so dass man bei Frauen den analen Schleimhautlokus nicht mit derselben Selbstverständlichkeit als separaten, „autonomen“ Lokus betrachten kann wie den Oropharynx. Das Poolen oraler und analer Infektionen in der Studie von BEACHLER et al. bei Frauen ist daher nicht adäquat.

Es gibt bisher also keine Daten, die belegen, dass eine HPV-Impfung genital HPV-16/18-infizierter (DNA-positiver) Frauen nicht oder nur schwach gegen orale Infektionen nutzt. Die Fallzahlen, die erforderlich sind, um diese Frage abschließend zu untersuchen, reichen bisher bei weitem nicht aus. Die bisher verfügbaren Daten (2 Infektionen in der Kontrollgruppe, keine in der Versuchsgruppe) sprechen jedenfalls (jenseits aller Signifikanz) für einen guten Schutzeffekt der Impfung gegen orale Infektionen selbst bei Frauen, die zum Impfzeitpunkt schon cervical mit HPV -16 und/oder -18 infiziert sind.

Und die ACTG A5298-Studie bestätigt die sehr gute Wirksamkeit der Gardasil-Impfung vor persistierenden oralen/oropharyngealen Infektionen unabhängig von der analen HPV-Belastung bzw. analen HPV-Anamnese zum Impfzeitpunkt [637].

Ein grundlegendes Problem für Studien, die den Schutzeffekt der HPV-Impfung vor HPV-bedingten Oropharynxkarzinomen belegen sollen, stellt der Umstand dar, dass es im Oropharynx keine detektierbaren Krebsvorläufer-Läsionen wie z.B. im Cervikal- oder Analbereich (CIN bzw. AIN) als Surrogatmarker für die Vakzineeffizienz gibt. Solche Surrogatmarker werden aber benötigt, um Studien durchzuführen, die nach *vertretbarer* Zeit (d.h. nach wenigen Jahren) und nicht erst nach Jahrzehnten Ergebnisse liefern, zumal es problematisch ist, Probanden der Versuchs- und Kontrollgruppe über mehrere Jahrzehnte zu verfolgen und überwachen. Realistisch gesehen wären daher Studien zur oralen/oropharyngealen Vakzineeffizienz unpraktikel, sofern man an sie dieselben Anforderungen stellen würde wie an die Studien zur Vakzineeffizienz im Cervikal- oder Analbereich. Aus diesem Grund wurde vom US National Cancer Institute / International Agency for Research on Cancer die **Prävention vor inzidenten und persistierenden oralen HPV-16-Infektionen als „akzeptabler Endpunkt“** für Studien zur oralen Vakzineeffizienz bestätigt (LOWY et al. 2015) [658].

Mit dieser Neudefinition des Studien-Endpunktes hat sich die Evidenzlage zum protektiven Effekt der HPV-Impfung vor oralen HPV-Infektionen mit HPV 16 bzw. impfpräventiblen HPV-Typen grundlegend verbessert, und dies gilt auch für die verspätete Impfung, also bei Impfung im Erwachsenenalter bzw. nach Aufnahme sexueller Aktivität, wie die oben erwähnten Studien zeigen.

## Infokasten 1

**Zugunsten eines relevanten Nutzens der HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen in Bezug auf die Prävention oropharyngealer HR-HPV-assoziiierter Karzinome sprechen somit – zusammengefasst dargestellt – folgende Aspekte:**

1. Die verfügbaren Impfstoffe decken das Spektrum der oropharyngeal relevanten onkogenen HPV-Typen in Europa und Nordamerika weitaus vollständiger ab als im genitalen Bereich (ganz besonders der Vierfach- bzw. Neunfach-Impfstoff, der auch HPV-6 umfasst; vgl. [51])

2. Während bei genitaler (vor allem cervikaler) HR-HPV-Infektion durch die regelmäßige Teilnahme an gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen noch die Möglichkeit der Sekundärprävention besteht (vor allem dann, wenn die PAP-Zytologie in sinnvollen Abständen um genitale (vaginale oder cervikale) HPV-Tests ergänzt wird oder durch ein HPV-basiertes Screening im Sinne von Ref. 375 ersetzt wird), durch die die Entwicklung eines invasiven, fortgeschrittenen und dann prognostisch ungünstigen Karzinoms vermieden werden kann, stehen vergleichbare sekundärpräventive Maßnahmen im oropharyngealen Kontext nicht zur Verfügung, und geeignete Vorgängerkarzinome im Pharynx (z.B. in den Tonsillen) sind nicht detektierbar. HPV-16-E6-Seropositivität ist zwar ein starker Prädiktor für die Entwicklung eines HPV-16-positiven oropharyngealen Karzinoms, entsprechende Vorsorgeuntersuchungen sind aber nicht etabliert, und es ist offen, wie spezifisch dieser Biomarker gerade für die Entwicklung eines HPV-16-positiven Karzinoms im Oropharynx (statt eines anderen außergenitalen oder genitalen Locus) ist. Jedenfalls kann sich bei nachgewiesener HPV-16-E6-Seropositivität binnen weniger Jahre auch ein Cervixkarzinom entwickeln [322], und es kann auch bereits ein HPV-16-positives Karzinom an anderen Lokalisationen vorliegen. Daneben scheint der Raucherstatus die Sensitivität und Spezifität des HPV-16-E6-Antikörpertests in Bezug auf den prädiktiven Wert für das spätere Entstehen eines Oropharynx-Karzinoms stark zu beeinflussen [322].

Es lässt sich daher zurzeit kein vergleichbar adäquates System von Vorsorgeuntersuchungen (analog dem cervikalen PAP-/HPV-Test) entwickeln [82–84, 324]. Deshalb sind auch zwei Drittel der HR-HPV-assoziierten oropharyngealen Karzinome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits lokal lymphogen metastasiert (N1 – N3) [22] und bedürfen stark invasiver Eingriffe. Auch orale HPV-Tests [175, 176] sind nicht direkt mit dem PAP-Screening vergleichbar. Sie ermöglichen es allenfalls, Risikopersonen zu identifizieren und dann engmaschiger durch Inspektion und HPV-16-E6-Serologie zu kontrollieren, um Karzinome möglichst früh zu erkennen. Eine Krebsdiagnose und –behandlung erfolgt hier aber erst dann, wenn ein Karzinom klinisch erkennbar ist. Es liegt dann also bereits ein invasives Karzinom vor – ganz im Gegensatz zum Cervix-Bereich, wo schon Vorläuferläsionen detektiert und dann entweder beobachtet oder beseitigt werden, sei es operativ oder zukünftig möglicherweise auch mit nicht-invasiven Methoden [vgl. 280].

Die Immunisierung bietet somit vermutlich die einzige effektive Möglichkeit der Primärprävention von HPV-16/18-positiven oropharyngealen Karzinomen, wenn man einmal von den im realen Leben (und für Sexarbeiterinnen erst recht) unrealistischen Optionen der Verhaltensprävention (kein ungeschützter Oralverkehr bei Mann oder Frau, keine Selbstinokulation) absieht. Selbst die Einhaltung der Kondompflicht aus dem Prostituiertenschutzgesetz beseitigt keinesfalls alle oralen Infektionsrisiken, vor allem nicht das hohe Risiko durch Cunnilingus bei Kolleginnen (Lesbenspiele), aber auch das Selbstinokulationsrisiko von genital nach oral, z.B. wenn nach GV oder Pussy Sliding ohne Kondomwechsel Fellatio betrieben wird.

3. Es liegen bisher nur sehr wenige Angaben zur oropharyngealen HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen vor. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten ergaben allerdings deutlich geringere HR-HPV-Prävalenzen im Mund-Rachen-Raum im Vergleich zu genitalen Loci (z.B. 2,1 % HR-HPV/HPV16 in Zellen der Mundschleimhaut bei spanischen Sexarbeiterinnen in [9]; RR für orales HPV-16/18 im Vergleich zu genitalen Loci: **0,15**; HR-HPV im Abstrich der Mundschleimhaut bei 5,1 % der japanischen Sexarbeiterinnen; Cervix: 42,9 % HR-HPV; **RR 0,21** [79]; 2,2 % für HR-HPV [alle onkogenen Typen]/0,54 % HPV-16 in Gurgelproben bei peruanischen Sexarbeiterinnen, die allerdings Oralverkehr im beruflichen Kontext zu 95 % geschützt praktizierten; HPV 16 cervikal: 14,7 %; RR für HPV 16 oral vs. cervikal **0,04** [195]; ungarische Sexarbeiterinnen: HR-HPV oral 8,8 %, cervikal 44,1 %; **RR 0,20** [374]). Auch in der weiblichen Allgemeinbevölkerung liegt nach bisher vorliegenden Daten die orale/oropharyngeale HR-HPV-Prävalenz viel niedriger als die genitale/cervikale.



Insgesamt deuten die sehr mageren bisher verfügbaren Daten zur oropharyngealen HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen aber darauf, dass ein hoher Anteil von Sexarbeiterinnen – im Gegensatz zum genitalen Bereich – noch oropharyngeal HR-HPV-naiv sein dürfte, oder wenigstens nicht aktuell von einer prävalenten Infektion mit HPV 16 befallen. Falls sich dies in zukünftigen Studien bestätigt, könnten gerade Sexarbeiterinnen mit ihrem hohen Expositionsrisiko durch frequenten ungeschützten Oralverkehr bei Mann und Frau in besonderem Maße oropharyngeal von der HPV-Immunisierung profitieren, selbst wenn der Nutzen der Impfung zur Prävention von HPV-Infektionen des Genitaltraktes bzw. CIN bei ihnen bereits aufgrund positiver genitaler HPV-Anamnese limitiert ist, jedenfalls sofern zum Impfzeitpunkt aktuell eine entsprechende Infektion durch HPV-Test nachweisbar ist.

Günstig wirkt sich in diesem Zusammenhang auch aus, dass selbst bei Sexarbeiterinnen nur eine geringe Konkordanz zwischen cervikaler und oraler HR-HPV-Infektion (vor allem auch in Bezug auf HPV-16) besteht [9, 79].

**Daher besteht eine gute Chance, dass ein großer Anteil der Sexarbeiterinnen oropharyngeal noch HR-HPV- bzw. HPV-16-naiv bzw. zumindest *nicht aktuell* oral von HPV 16 befallen ist, und dass nicht nur junge Berufseinsteigerinnen, sondern auch etablierte Sexarbeiterinnen noch in erheblichem Umfang von einer HPV-Immunisierung in Hinblick auf die Prävention oropharyngealer Karzinome profitieren könnten.**

4. Es gibt Indizien, dass die natürliche Clearance zumindest bei dem oropharyngeal relevanten onkogenen Typ HPV-16 oral nicht im gleichen Umfang funktioniert wie im genitalen Bereich [61] und auch schlechter als bei anderen HPV-Typen im Mund, so dass der Anteil persistierender Infektionen höher ausfallen könnte. Dies könnte die starke Dominanz von HPV-16 bei oropharyngealen Karzinomen im Vergleich zu den übrigen onkogenen Typen erklären. Manche Studien (darunter eine mit Sexarbeiterinnen: [9]) deuten auch auf eine Zunahme der oralen HPV-Prävalenz mit steigendem Alter [9, 65, 122, 298, 324]. Eine schlechtere spontane orale Clearance würde die Sinnhaftigkeit eines Impfschutzes unterstreichen.

5. Rauchen erhöht das Risiko persistierender oropharyngealer Infektionen erheblich, in einer Studie auf das 8-Fache (KI: 1,3 – 53) [122]. Auch andere Studien [z.B. 102, 109, 130, 151, 390, 394, 405, 406] bestätigten die Rolle des Rauchens [102: OR = 3,8; KI: 1,35 – 10,67;  $p = 0.010$ ]. Ausgehend von einer niedrigen oropharyngealen Basisbelastung der Frauen mit HPV-16 im Vergleich zu Männern, scheint das Rauchen bei Frauen das Risiko für eine HPV-16-Infektion im Mund-Rachen-Raum relativ gesehen sogar viel stärker zu erhöhen als bei Männern – in einer Studie mit HIV-negativen Frauen, die aufgrund ihres Verhaltens (u.a. Sexverhaltens) als HIV-Risikogruppe galten, sogar auf das 14-Fache (adjustierte OR für alle HPV-Typen: KI: 3,2 – 64; zum Vergleich: Männer: aOR nur 1,7; KI: 0,84 – 3,5 für HIV-negative MSM als Vergleichsgruppe) [398]).

Viele Sexarbeiterinnen sind starke Raucherinnen, und bei nicht-rauchenden Berufsanfängerinnen bleibt unklar, ob sie zukünftig unter dem starken Einfluss von Kolleginnen und Kunden sowie den Rahmenbedingungen der Sexarbeit (Warten auf Kunden, Langeweile, Ersatz-/Verlegenheitshandlungen) doch noch mit dem Rauchen beginnen. Auch die hohe Belastung durch Passivrauchen dürfte ein Risiko darstellen.

6. Auch wenn ein direkter Beweis für die Wirksamkeit der HPV-Immunisierung gegenüber HR-HPV-positiven Oropharynx-Karzinomen noch nicht erbracht ist und aufgrund der langen Latenzzeiten und des Fehlens von geeigneten Vorläuferläsionen als Surrogatmarker noch auf Jahre, womöglich Jahrzehnte, nicht erbracht werden kann, wäre es biologisch und immunologisch unplausibel, wenn die HPV-Immunisierung oropharyngeal keinen Nutzen bedingen würde. Auch die männerlastige Verteilung der Prävalenz von oropharyngealen HPV-Infektionen und HR-HPV-positiven Karzinomen spricht – bei etwa gleich hoher Risikoexposition gegenüber HR-HPV bei Männern und Frauen – für die Beeinflussbarkeit der oropharyngealen HR-HPV- und Karzinomprävalenz durch immunologische Faktoren: genitale HR-HPV-Infektionen wie HPV-16 führen bei Frauen viel öfter (in 57 bis 67 %) zur Serokonversion als bei Männern (HPV-16: 11 %). Außerdem könnten Unterschiede in der zellulären Immunantwort bestehen (vgl. Ref. 598).

Dass Antikörpertiter infolge überwundener genitaler HPV-16-Infektionen einen *relativen* Schutz vor *genitalen* Reinfektionen mit HPV-16 bieten und dabei auch die Höhe des Titers eine Rolle spielt, konnte bereits gezeigt werden [63]; da durchgemachte genitale HPV-16-Infektionen bei Frauen viel häufiger zur Bildung von Antikörpern gegen HPV-16 führen als bei Männern, könnte dieser Unterschied erklären, weshalb bei Männern die oropharyngeale HR-HPV-Prävalenz (OR etwa 2 – 5 ) und die Prävalenz HR-HPV-assoziiierter Karzinome (RR oder OR etwa 2 – 4) höher ausfällt als bei Frauen. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass aktuell HPV-16-DNA-freie Frauen, die HPV-16-seropositiv sind, ein geringeres Risiko aufweisen, dass bei ihnen zu einem späteren Zeitpunkt cervical HPV-16-DNA (sei es durch Neuinfektion, sei es ggf. durch Reaktivierung latenter Infektionen) entdeckt wird, als bei HPV-16-seronegativen Frauen [98]. Auch dies ist ein Indiz für einen Schutzeffekt von natürlicherweise infolge einer HPV-16-Infektion gebildeten Antikörpern. Falls sich dieser Schutzeffekt (was biologisch plausibel wäre) auch im Mund-Rachen-Raum manifestiert, wäre die – bei gleicher oder größerer Risikoexposition (Oralverkehr) – deutlich geringere Häufigkeit von HPV-positivem Mund-Rachen-Krebs bei Frauen damit erklärbar, dass genitale HPV-Infektionen bei Frauen viel häufiger zu einer Serokonversion führen als bei Männern. Die schon in relativ jungen Jahren – in den ersten Jahren der sexuellen Aktivität – etablierte große genitale HPV-Erfahrung bei Frauen und insbesondere bei Sexarbeiterinnen könnte über die dadurch provozierte humorale und/oder zelluläre Immunantwort einen moderaten Schutz gegenüber persistierenden oropharyngealen HR-HPV-Infektionen und daraus resultierenden Karzinomen initiieren – jedenfalls solange HPV-16-E6 noch nicht exprimiert wird. Ein vergleichbar großer natürlicher Effekt kann bei Männern (wegen der viel selteneren Serokonversion nach penilen/skrotalen HPV-Infektionen) nicht erwartet werden.

Da die HPV-Immunisierung aber deutlich höhere Antikörper-Titer erzeugt als die natürliche humorale Reaktion auf eine Infektion, stellt dies ein weiteres Indiz zugunsten der oropharyngealen Wirksamkeit der Immunisierung dar.

7. In einer Studie, in der eine etwa 8 Jahre zurückliegende experimentelle Impfung mit einem monovalenten Impfstoff gegen HPV-16 später (im Alter von ca. 30 Jahren) durch einen Impfzyklus mit quadrivalentem Impfstoff „geboostert“ wurde, fanden sich anschließend bei allen Frauen Antikörper gegen HPV-16 in der Mundflüssigkeit (konkret: im oralen Schleimhaut-Transsudat) [198].

8. Um 93,3 % (KI: 63 bis 100 %) verminderte orale HPV-16/18-Prävalenz vier Jahre nach der HPV-Immunisierung 18 bis 25 Jahre alter Frauen mit zum Impfzeitpunkt unbekanntem oralen HPV-Status [212, 320] – also in einer Altersgruppe, in der sich auch viele Sexarbeiterinnen befinden und in der viele Sexarbeiterinnen erstmals ihre Tätigkeit aufnehmen. In der Vakzinegruppe fand sich 4 Jahre nach der Impfung **eine einzige** Infektion, in der Kontrollgruppe 15. Es ist nicht feststellbar, ob diese *eine* Infektion in der Vakzinegruppe schon zum Zeitpunkt der Impfung bestand oder innerhalb des Beobachtungszeitraumes nach der Impfung neu aufgetreten ist.

9. Eine NHANES-basierte Studie mit 668 HPV-geimpften Personen (560 Frauen, 108 Männer) und 3034 ungeimpften Kontrollen belegte erstmals auch eine gute Wirksamkeit von Gardasil gegenüber oralen HPV-6/11/16/18-Infektionen. Die Männer waren höchstwahrscheinlich ausschließlich mit Gardasil geimpft, die Frauen überwiegend (Cervarix hatte in den USA nur einen kleinen Marktanteil, wurde erst im Oktober 2009 zugelassen und wegen seines geringen Marktanteils im Jahr 2016 vom US-Markt zurückgezogen). Bei den Geimpften lag die orale HPV-16 Prävalenz um 91 % niedriger, die HPV 16/18-Prävalenz um 86 %, die Prävalenz aller vier impfpräventiblen HPV-Typen um 90 % [616]. Eine weitere Auswertung der NHANES-Daten (2011 – 2014) mit etwas abweichenden, sich aber überschneidenden Probandengruppen dieser Studie, darunter 135 geimpfte Männer und 498 geimpfte Frauen, bestätigte diese Ergebnisse (Verminderung der oralen Prävalenz der vier Vakzinetyphen: 79 % bei Männern, 100 % bei Frauen [636].

10. In einer placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Studie mit HIV-infizierten Erwachsenen (mit einem Medianalter von 47 Jahren) reduzierte die Gardasil-Impfung das Risiko persistierender oropharyngealer Infektionen mit den vier Vakzinetyphen im Punktschätzer um 88 % (bei allerdings sehr breiten Konfidenzintervallen), obwohl die Probanden anal hochgradig mit HPV bzw. zytologischen Anomalien, die üblicherweise durch HPV ausgelöst werden, vorbelastet waren [637]. Diese Studie belegte damit erstmals (a) eine sehr gute Wirksamkeit gegen persistierende orale Infektionen an sich; (b) eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber persistierenden oralen Infektionen auch bei Impfung im fortgeschrittenen Erwachsenenalter (50 % der Impflinge waren zwischen 41 und 53 Jahren alt), (c) sowie bei immunkompromittierten Impflingen (HIV), und (d) schließlich bei Personen mit extremer analer HPV-Vorbelastung.

Letzteres ist besonders wichtig, weil es andeutet, dass eine prävalente HPV-Infektion mit impfpräventiblen HPV-Typen an einem nicht-oralen Schleimhautlokus (wie anal oder cervical) den Schutzeffekt der Impfung vor persistierenden Infektionen im Mund-Rachen-Raum nicht zu beeinträchtigen scheint.

## **Grenzen der Sekundärprävention des HR-HPV-positiven Oropharynx-Karzinoms – ein weiteres Argument zugunsten von Primärprävention durch Impfung**

Da der überwiegende Teil der HR-HPV-positiven Karzinome im Rachenraum oder am Zungengrund entsteht, entziehen sie sich dort auch der Selbstdetektion durch den gesundheitsbewussten, aufmerksamen Patienten – im Gegensatz zum Beispiel zu Veränderungen der Mundschleimhaut oder vorderen Zunge. Tief im Rachenbereich sitzende Läsionen werden auch im Rahmen zahnärztlicher Routinemaßnahmen oder –untersuchungen nicht zwangsläufig entdeckt. HNO-ärztliche Vorsorgeuntersuchungen sind aber nicht etabliert – der HNO-Arzt wird nur bei Beschwerden oder Schmerzen aufgesucht. Anders als im Cervix-Bereich fehlt damit ein vergleichbares Früherkennungs- und Warnsystem, und ein solches ist auch gar nicht etablierbar [82-84]. Dies mag auch den hohen Metastasierungsgrad neu entdeckter HR-HPV-positiver oropharyngealer Karzinome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erklären [22].

Theoretisch wäre für den Oropharynx zwar kein PAP-analoges Vorsorgesystem „für alle“, aber ein Früherkennungssystem für Hochrisikogruppen denkbar, um manifeste, bei einer Inspektion bereits erkennbare Karzinome relativ *frühzeitig*, also bei noch geringer Ausdehnung, zu erfassen. Dies könnte folgendermaßen funktionieren:

Ca. 12 bis 24 Monate nach Beendigung der hochrisikobehafteten Lebensweise (z.B. Sexarbeit, aber z.B. auch einer stark promiskuen Phase bei MSM), oder,

wenn die Sexarbeit/risikobehaftete Lebensweise schon in jungem Alter (< 35) wieder aufgegeben wurde, im Alter von ca. 35 bis 40 Jahren,

würde eine Untersuchung auf oropharyngealen HR-HPV-Befall, mindestens HPV-16, durchgeführt. Probenahme mindestens nach der Spül-Gurgel-Methode (als Screeningverfahren), ggf. zusätzlicher Rachenabstrich (auch selbst entnommen) [64, 405].

Der Abstand von ca. 12 bis 24 Monaten nach Aufgabe der risikobehafteten Lebensweise ist sinnvoll, damit kurzfristige Infektionen abheilen können und nur Probanden mit persistierenden Infektionen selektiert werden.

Die Altersgrenze von 35 bis 40 Jahren ist deshalb sinnvoll, weil erst ab diesem Alter Mund-Rachen-Karzinome häufiger und daher Früherkennungsuntersuchungen bei Risikopersonen zweckmäßig werden; bei jüngeren Frauen stellen solche Karzinome extreme Ausnahmen dar (s.u.). Unter Berücksichtigung der altersspezifischen Inzidenzraten für Mund-Rachen-Karzinome liegt die Altersgrenze, ab der solche Tests sinnhaft sind, für Männer bei ca. 35 Jahren, bei Frauen kann man sie auch noch ein paar Jahre höher ansetzen (s.u.).

Bei fehlendem Nachweis von HR-HPV, besonders HPV-16, ggf. abgesichert durch differenzierte HPV-16-Serologie (besonders E6), wäre ein weiteres Follow-Up nicht notwendig, der Proband kann aus dem Früherkennungssystem entlassen werden, sofern er nicht weiterhin relevante Infektionsrisiken eingeht.

Bei positivem oropharyngealem HPV-16-Nachweis wäre dann nach 12 bis 24 Monaten eine erneute Testung (Spül-Gurgel-Probe, ggf. zusätzlicher Rachenabstrich) vorzunehmen. Erst wenn diese auch positiv ausfällt, wäre von einer persistierenden HPV-16-Infektion auszugehen und ein engmaschiges Überwachungssystem (durch Kontrolluntersuchungen z.B. beim HNO-Arzt, Kieferchirurgen, Hausarzt) zur frühzeitigen Entdeckung maligner Läsionen zu etablieren. Serologische Untersuchungen (HPV-6-L1, -E6, -E1, -E2, -E7) könnten dann zur Präzisierung der Risikovorhersage und risikoadaptierten Bemessung der Kontrollintervalle herangezogen werden. HPV-16-E6-Seropositivität hat einen besonders hohen prädiktiven Wert – und das schon bis zu mehr als 10 Jahre vor Auftreten eines Oropharynx-Karzinoms [293, 322, 613], wobei allerdings der Raucherstatus einen modulierenden Einfluss auf den prädiktiven Wert, d.h. Spezifität und Sensitivität, auszuüben scheint und Nie-Raucher sowie Männer stärker von einem solchen Screening profitieren könnten als Raucher [322] und Frauen [322, 613].

Liegen *gleichzeitig* Antikörper gegen das virale **Onkoprotein E6 und weitere Onkoproteine wie z.B. E7** vor, gilt dies als ein besonders starker Prädiktor für ein bereits vorhandenes bzw. in naher Zukunft detektierbares Karzinom. Diese Personen müssten engmaschiger überwacht werden als solche, die beispielsweise nur Antikörper gegen HPV16-L1 aufweisen. Letztere sind wenig lokalisationsspezifisch (z.B. oral, genital, anal), finden sich häufig auch in tumorfreien Kontrollpatienten und haben nur einen recht geringen Vorhersagewert für das Vorhandensein (oder die zukünftige Entstehung) eines Tumors [322] (s.u.).

Das gleichzeitige Vorliegen von Antikörpern gegen HPV-16-E6 und -E7 erhöhte in einer Fall-Kontroll-Studie mit 1415 Mundhöhlen-Karzinomen und 255 Oropharynx-Karzinomen das Risiko für ein Oropharynx-Karzinom auf eine OR von 67,1 (KI: 12,9 – 348,2); für das Mundhöhlen-Karzinom als solches betrug die OR „nur“ 4,3 (KI: 0,8 – 23,2). (Noch) gesunde Kontrollpatienten wiesen nur zu 0,1 % Antikörper gegen HPV-16-E6 und -E7 auf, was die Rolle dieser Antikörperkombination als Alarmsignal unterstreicht [33].

Das Vorliegen von Antikörpern gegen HPV-16-E6 allein war in dieser Studie mit einer Odds Ratio für ein Oropharynx-Karzinom von 9,9 (KI 4,7 – 20,7) verbunden, für HPV-16-E7 mit einer OR von 19,0 (KI: 7,5 – 47,8). In der Kontrollgruppe lagen die Quoten für HPV-L1-, E6- und E7-Seropositivität (jeweils allein betrachtet) bei 6,0 %, 1,1 % und 0,6 % [33]. L1-Seropositivität führte dabei nur zu einer OR von 3,5 (KI: 2,1 – 5,9) für Oropharynx-Karzinome und 1,5 (KI: 1,1 – 2,1) für Mundhöhlenkarzinome.

HPV-16-E6-Antikörper allein sind weniger spezifisch als die Kombination aus E6- und E7-Antikörpern. In einer Studie mit 155 Personen ohne orale HPV-16-Infektion wiesen immerhin 0,7 % HPV-16-E6-Antikörper auf (*mit* oraler HPV-16-Infektion: 7,5 %) [603]. Im PLCO-Trial (USA) fand sich HPV-16-E6-Seropositivität bei 0,5 % von 924 krebsfreien Kontrollpersonen und 42,3 % jener 52 Patienten, die im weiteren Verlauf von median 6,6 Jahren Krebs im Oropharynx entwickelten [613]. Zum Vergleich: in Europa lag die HPV-16-E6-Seropositivität der im Rachenraum krebsfrei gebliebenen Personen im Rahmen der EPIC-Studie bei 0,6 % - während 35 % der Personen, die ein Oropharynx-Karzinom entwickelten, E6-seropositiv waren [vgl. 613]. Die Ergebnisse beider Studien stimmen somit sehr gut überein, wobei zu beachten ist, dass im Studienzeitraum der Anteil der HPV-16-bedingten Oropharynx-Krebse in den USA mit 50 – 70 % höher ausfiel als in Europa.

Eine andere Studie fand *einen* Fall von HPV-16-E6-Antikörpern unter 28 Männern mit oraler HPV-16-Infektion (3,6 %; KI: 0,0 – 18,4 %). Dieser Mann besaß eine im Beobachtungszeitraum persistierende oropharyngeale Infektion und war ebenfalls L1- und E2-seropositiv [614].

In derselben Studie (HIM-Studie) fanden sich 1 x HPV-16-E6-Antikörper bei 61 Männern mit analer HPV-16-Infektion (1,6 %; KI: 0,0 – 8,8 %) und 1 x bei 84 Männern mit einer mehr als 24 Monate persistierenden genitalen HPV-16-Infektion (1,2 %; KI: 0,0 – 6,5 %). Die anale Infektion heilte binnen eines Jahres aus und der E6-Titer halbierte sich in dieser Zeit. Bei dem Mann mit der persistierenden penilen Infektion entdeckte man die Serokonversion 3 ½ Jahre nach erstem Nachweis der penilen HPV-Infektion [614].

Dies zeigt, dass an keiner der beprobten Körperstellen eine HPV-16-Infektion zu einer raschen E6-Serokonversion führt. Alle 34 Männer mit „frischer“ (inzidenter) oraler oder analer HPV-16-Infektion waren E6-seronegativ.

Die E6-Serokonversion bleibt demnach die Ausnahme und erfolgt erst im Rahmen einer über längere Zeit persistierenden Infektion. Wie lange eine HPV-16-Infektion an einer bestimmten Körperlokalisierung persistieren muss, damit sie zu einer E6-Serokonversion führt bzw. führen kann, und wie häufig dies geschieht, ist noch nicht bekannt [614]. Antikörper gegen HPV16-L1 fanden sich in der HIM-Studie dagegen bei 10,7 % der oral infizierten, 16,4 % der anal infizierten und 10,7 % der persistierend am Penis infizierten Männer. Auch Antikörper gegen E2, E4 und E7 fanden sich signifikant (E7: 13,3 %) oder insignifikant (E2: 4,0 %; E4: 6,4 %) häufiger als gegen E6 (1,2 %) bei Vorliegen einer HPV-16-Infektion [614].

Die Serokonversion zu HPV16-E6-Antikörpern erfolgt also nicht spezifisch für Infektionen im Mund-Rachen-Raum, sondern kann auch durch anhaltende Infektionen in anderen Körperregionen ausgelöst werden. Kommt es zur Serokonversion und entwickelt sich später ein HPV-bedingter Krebs im Mund-Rachen-Raum, sind Antikörper aber mehrere Jahre (bis > 13 Jahre) zuvor permanent bei relativ stabilen, hohen Titern nachweisbar [613].

Für eine präzise Risikoabschätzung und Herausfilterung von Höchstisikopersonen für die Entwicklung eines HPV-16-assoziierten Oropharynx-Karzinoms ist daher eine **differenzierte HPV-16-Serologie** empfehlenswert [33], bei der allerdings HPV16-E6-Antikörper die wichtigste Rolle spielen dürften.

Dabei ließ sich in einer kleinen Fall-Kontroll-Studie mit 70 Oropharynx-Karzinomen sogar für HPV-16-L1-Seropositivität eine adjustierte Odds Ratio von 59,5 darstellen, jedoch bei sehr breitem Konfidenzintervall (5,7 – 620) [385].

Eine viel größere Fall-Kontroll-Studie konnte eine so hohe Odds Ratio für HPV-16-L1-Seropositivität aber nicht bestätigen; hier lag die Odds Ratio für HPV-16-L1-Seropositivität für Oropharynx-Karzinome bei 8,6 (KI: 5,2 – 14,2) und für Karzinome der Mundhöhle bei knapp signifikanten 1,94 (KI: 1,03 – 3,65) [386]. HPV-16-E6-Seropositivität war in dieser Studie sogar mit einer OR von 132,0 (KI: 65,3 – 266,9) für Oropharynx-Karzinome assoziiert; 0,8 % der Kontrollpersonen, aber 30,2 % der Patienten mit Oropharynx-Karzinom waren HPV-16-E6-seropositiv [386].

Viele der genannten Daten beziehen sich auf Fall-Kontroll-Studien, bei denen der Serostatus von Erkrankten (erhoben nach Diagnose der Krebserkrankung) mit zum Untersuchungszeitpunkt noch gesunden Kontrollpatienten verglichen wurde. Insofern ging es um die Rolle von **Seromarkern bei der Diagnose einer prävalenten Krebserkrankung**.

Davon zu unterscheiden ist der prädiktive Wert von Seromarkern bei (zum Zeitpunkt der Blutuntersuchung) noch gesunden Probanden, später ein Karzinom zu entwickeln, also die **Rolle von Seroantikörpern als Prädiktor des zukünftigen Krebsrisikos** zwecks Selektion und Überwachung von Personen mit erhöhtem Risiko einer späteren Krebserkrankung.

### **EPIC-Studie**

Neueste Daten aus der EPIC-Studie bestätigten, dass vor allem der HPV-16-E6-Seropositivität eine wichtige Rolle als Prädiktor eines HPV-16-positiven Oropharynx-Karzinoms während der nächsten 10 (oder gar mehr?) Jahre zukommt, die Rolle von L1 und E7 erwies sich im präventiven Kontext eher als marginal (wenn auch signifikant mit einer OR von 2,4 für E7 und 3,1 für L1 – bei einer OR von 274 für E6, jeweils bezogen auf die Wahrscheinlichkeit, ein Oropharynx-Karzinom zu entwickeln) [322]:

Im Rahmen der EPIC-Studie (mit 521.330 erwachsenen Teilnehmern aus 10 europäischen Ländern, rekrutiert zwischen 1992 und 2000) wurde von 385.747 Teilnehmern bei Studienbeginn eine Blutprobe entnommen und archiviert. Von letzteren entwickelten 180 Teilnehmer im Studienzeitraum ein Mundhöhlenkarzinom, 135 ein Oropharynx-Karzinom, 247 ein Hypopharynx-/Larynx-Karzinom und 300 einen Speiseröhrenkrebs. Für all diese Patienten wurde der HPV-16-Serostatus aus der bei Studienbeginn entnommenen Blutprobe ermittelt und mit (in der Regel pro Karzinomfall zwei) gematchten Kontrollpatienten (gematcht nach Land, Geschlecht, Geburtsdatum, Zeitraum der Blutentnahme) aus der EPIC-Kohorte verglichen [322].

Allerdings ist bisher nicht bekannt, welche inzidenten Karzinome HPV-positiv bzw. -negativ waren. 34,8 % der Oropharynx-Karzinom-Patienten waren schon durchschnittlich sechs Jahre (und in Einzelfällen bis zu 13,5 Jahre) vor der Diagnose E6-seropositiv; die OR für ein Oropharynx-Karzinom lag bei E6-Seropositivität bei 274 (KI: 110 bis 681). Für die übrigen Lokalisationen ergaben sich bei HPV-16-E6-Seropositivität nur insignifikante ORs (Mundhöhle: OR 1,3; KI: 0,3 – 6,9; Larynx: OR 1,2; KI: 0,8 – 17,6; Ösophagus: OR 0,6; KI: 0,1 – 5,2), abgesehen vom Nasopharynx (OR 20,9; KI: 3,4 – 128,4) [322]. Antikörper gegen E7 (OR 2,4), E1 (OR 5,7),



E2 (OR 9,5) und L1 (OR 3,1) waren in den Blutproben der späteren Oropharynx-Karzinom-Patienten ebenfalls signifikant erhöht (außer E4: OR 1,3; KI: 0,7 – 2,4), allerdings in einem weitaus geringeren Umfang als E6.

Die altersstandardisierte Inzidenzrate für Oropharynx-Karzinome (sensu stricto) in dieser Kohorte, standardisiert auf die Altersgruppen zwischen 50 und 70 Jahren, betrug bei den Männern 4,5 pro 100.000 Personenjahre bei Nie-Rauchern, 8,8 bei Ex-Rauchern und 14,6 bei Rauchern (Frauen: 1,3, 2,1 und 5,8 pro 100.000 Personenjahre) [322]. Von den 135 Patienten mit Oropharynx-Karzinom in der Studie waren ca. 75 % Raucher oder Ex-Raucher. 42,6 % der HPV-16-E6-seropositiven Patienten mit Oropharynx-Karzinom hatten niemals geraucht; bei den seronegativen Patienten lag der Anteil der Nie-Raucher nur bei 15,9 %.

Ließen sich keine Antikörper gegen HPV-16-E6 im Serum nachweisen, lag die kumulierte 10-Jahres-Indiz für ein Oropharynx-Karzinom (sensu stricto) nach Altersstandardisierung bei 0,045 % für männliche Nichtraucher (Frauen: 0,013 %), 0,09 % für männliche Ex-Raucher (Frauen: 0,02%) und 0,15 % für männliche Raucher (Frauen: 0,06 %). Fanden sich dagegen Antikörper gegen HPV16-E6, so lag die kumulierte 10-Jahres-Inzidenz (altersstandardisiert) bei Nichtrauchern sogar höher als bei Rauchern [322]:

Männer: Nichtraucher 23 % (KI: 5,9 – 36 %)

Ex-Raucher 20 % (KI: 5,8 – 55 %)

Raucher 5,6 % (KI: 0,94 – 30 %)

Frauen: Nichtraucher 7,3 % (KI: 1,7 – 12 %)

Ex-Raucher 5,1 % (KI: 1,4 – 18 %)

Raucher: 2,3 % (KI: 0,38 – 13 %).

Der prädiktive Wert der HPV-16-E6-Seropositivität für die zukünftige Entwicklung eines Oropharynx-Karzinoms (im Beobachtungszeitrahmen der Studie) war somit für Nichtraucher höher als für Raucher (OR für Nie-Raucher: 596; KI: 137 bis > 1000; Ex-Raucher: OR = 247; KI: 6,5 – 244; aktuelle Raucher: OR = 39,7; KI: 6,5 – 244).

Die Unterschiede zwischen den 6 Gruppen sind sowohl bei der 10-Jahres-Inzidenz wie bei den Odds Ratios nicht signifikant und die Daten lassen daher nicht zwingend den Schluss zu, dass Rauchen bei Vorliegen eines erhöhten Oropharynx-Karzinom-Risikos infolge HPV-16-E6-Antikörpernachweises protektiv wirkt. Wie oben dargelegt, ist Rauchen ein eigenständiger starker Risikofaktor für persistierende HPV-Infektionen, HPV-bedingte Oropharynx-Karzinome und Oropharynx-Karzinome insgesamt.

Rauchen und HPV-16-Infektion führen auf völlig unterschiedlichen molekularbiologischen Pathways zum Karzinom. Daher ist eine negative Korrelation zwischen HPV-16-E6-Serologie und Rauchen, was das Oropharynx-Karzinom-Risiko anbelangt, zunächst einmal plausibel. Raucher benötigen im Gegensatz zu Nicht-Rauchern nicht den HPV-16-induzierten Pathway [322]. Bei Rauchern ist daher die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein inzidentes Oropharynx-Karzinom nicht zuvor durch HPV-16-E6-Seropositivität angekündigt hat, größer als bei Nichtrauchern.

Schwieriger zu verstehen ist dagegen, weshalb das kumulative Risiko, innerhalb von 10 Jahren an einem Oropharynx-Karzinom (von unbekanntem HPV-Status) zu erkranken, bei HPV-16-E6-seropositiven Rauchern niedriger ist als bei Nicht-Rauchern oder Ex-Rauchern. Wie bereits erwähnt, sind diese Unterschiede zwar nicht signifikant, aber als Trend unabhängig voneinander bei beiden Geschlechtern erkennbar und daher offenbar nicht ganz irrelevant. Man könnte auf den ersten Blick daraus den Schluss ziehen, dass Rauchen bei Vorliegen von HPV-16-E6-Seropositivität protektiv wirkt. Dies ist aber aus den o.g. Gründen (erhöhtes Risiko für persistierende Infektionen, HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome sowie alle Oropharynx-Karzinome unabhängig vom HPV-Status bei Rauchern) unplausibel. Die zugrunde liegende Publikation [322] enthält keine Angaben zur HPV-16-E6-Seroprävalenz differenziert nach Raucherstatus und Auftreten eines Karzinoms. Außerdem wäre es wichtig zu wissen, welche Oropharynx-Karzinome der EPIC-Studie HPV-positiv bzw. -negativ waren. Dies könnte helfen, die unklare Rolle des Raucherstatus aufzuklären.

Mögliche Zusammenhänge zwischen Raucherstatus und HPV-assoziiierter Karzinogenese bestehen über die inaktivierende Wirkung des Onkoproteins E6 auf das Gen p73. So konnte gezeigt werden, dass ein Polymorphismus in p73 das Risiko für HPV-16-assoziierte Oropharynx-Karzinome speziell bei Nicht-Rauchern und Nicht-Trinkern stark erhöht; die Ursache für diesen Effekt blieb aber ebenfalls ungeklärt [343]. So könnte die Hypothese generiert werden, dass bei Rauchern und Nicht-Rauchern gewisse Unterschiede in den Pathways bestehen, die zum HPV-*positiven* Oropharynx-Karzinom führen, bzw. dass sich einige genetische Polymorphismen, die das Karzinomrisiko modulieren, bei Rauchern und Nichtrauchern unterschiedlich auswirken

könnten. Dies schließt die Option ein, dass – trotz insgesamt stark erhöhten Risikos für Raucher – bei speziellen genetischen Konstellationen Rauchen auch protektiv wirken *könnte*, oder dass sich das Rauchen in den einzelnen Phasen der Karzinogenese unterschiedlich auswirkt. Sollten in größeren Studien die oben angedeuteten Unterschiede nach dem Raucherstatus Signifikanz erreichen, könnte die Hypothese generiert werden, dass das Rauchen die Entstehung persistierender Infektionen stark fördert (also eine frühe Phase auf dem Weg zum Karzinom), nach Auftreten der E6-Expression und Etablierung von E6-Serumantikörpern dann aber bei bestimmten Personen (mit bestimmten genetischen Polymorphismen) hemmend oder verzögernd auf die Karzinombildung (und damit in dieser Phase dann im Endeffekt doch *protektiv*) wirkt. Das insgesamt stark erhöhte Risiko für HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome bei Rauchern wäre dann damit erklärbar, dass im Saldo die durch das Rauchen geförderte Persistenz von HPV-Infektionen als fördernder Faktor in seiner Auswirkung überwiegt. Oder es gibt noch einen weiteren Pathway zum HPV-16-positiven Karzinom bei Rauchern, der nicht oder seltener zur Bildung von HPV-16-E6-Antikörpern führt.

Es ist bisher noch nicht bekannt, in welchem Stadium der oropharyngealen HPV-16-Infektion die E6-Seropositivität initiiert wird – persistierende Infektion, intraepitheliale Neoplasie oder andere nicht-invasive Vorläufer-Läsion, oder sich langsam entwickelndes Karzinom [322]? Gewiss ist, dass dies nicht zeitnah nach dem Infektionsereignis geschieht, denn anderenfalls wären in der HIM-Studie nicht nur bei einem von 28 prävalent oral mit HPV-16 infizierten Männern E6-Antikörper nachweisbar gewesen [614]. Im routinemäßigen Verlauf einer vorübergehenden, wieder ausheilenden HPV-16-Infektion ist daher nicht mit einer Serokonversion in Bezug auf E6 zu rechnen.

Möglicherweise treten HPV-E16-E6-Expression, Antigenpräsentation bzw. Serokonversion bei Rauchern in einem anderen Stadium auf als bei Nichtrauchern? Andererseits ist die E6-Expression allein schon deshalb ein ungünstiger prognostischer Marker, weil E6-exprimierende Zellen für das Immunsystem kaum mehr angreifbar sind [340, 341].

Die frühzeitige HPV-16-E6-Seropositivität viele Jahre vor der klinischen Manifestation eines Oropharynx-Karzinoms wird damit erklärt, dass lymphoide Organe wie z.B. die Tonsillen viele antigen-präsentierende Zellen enthalten, so dass auch eine Antikörperbildung gegen die exprimierten Onkogene frühzeitig einsetzt. An anderen HPV-relevanten Krebslokalisationen fehlen vergleichbare Strukturen, und Antikörper gegen HPV-16-E6 sind daher nur selten und wenn, dann nur kurze Zeit (höchstens wenige Jahre) vor dem manifesten Karzinom nachweisbar (Cervix) oder sogar erst, wenn ein Karzinom bereits vorliegt (z.B. Penis) [322].

**Daher verlangt der Nachweis von HPV-16-E6-Seropositivität stets eine gründliche Untersuchung aller HPV-relevanten potenziellen Krebslokalisationen.** Auch für Analkrebs wurde im Rahmen der EPIC-Studie eine engere Assoziation mit HPV-16-E6-Antikörpern gezeigt als für Cervix-, Vulva-, Vagina- und Peniskrebs. 29,2 % der Studienteilnehmer, die später Analkrebs entwickelten, wiesen E6-Antikörper auf (zum Vergleich: Cervix: 3,3 %, Vulva: 1,5 %; Vagina und Penis: je 8,3 %). In der Kontrollgruppe (Teilnehmer, die keinen Analkrebs entwickelten) lag die E6-Seroprevalenz bei nur 0,6 % [544].

Rauchen schwächt durch lokale und systemische Immunsuppression diesen Effekt ab; z.B. vermindert es die Anzahl von Langerhans-Zellen in Epithelien [419]. Die Immunsuppression reduziert die Wahrscheinlichkeit der Serokonversion. Dies macht plausibel, dass Nichtraucher eine größere Chance haben als Raucher, dass sich ein entwickelndes HPV-assoziiertes Oropharynx-Karzinom bei ihnen frühzeitig durch Serokonversionen (z.B. E6) ankündigt. Dies kann aber nicht erklären, weshalb in der EPIC-Studie Raucher, bei denen die Serokonversion (*trotz des Rauchens*) bereits erfolgt ist, mit geringerer Wahrscheinlichkeit erkrankten als Raucher. Ob der Link zwischen E6 und dem Polymorphismus von p73 für dieses Paradoxon verantwortlich ist, ist noch unklar.

Die inverse, wenn auch nur als Trend (und nicht signifikant) erkennbare Relation zwischen Karzinomrisiko bei HPV16-E6-Positivität und Rauchen wurde jedenfalls noch nicht voll verstanden und als weiter abklärungsbedürftig bewertet [322].

Eine wesentliche Einschränkung der Studie von KREIMER et al. [322] besteht dabei darin, dass aufgrund des Studiendesigns der EPIC-Studie nicht zwischen inzidenten HPV-16-positiven und HPV-16-negativen Oropharynx-Karzinomen unterschieden werden kann. Daher lässt sich weder der prädiktive Wert (z.B. Odds Ratio) des HPV-16-E6-Antikörpertests konkret in Bezug auf *HPV-16-positive* Oropharynx-Karzinome bestimmen, noch die kumulierte 10-Jahres-Inzidenz für *HPV-16-positive* Oropharynx-Karzinome bei HPV-16-E6-Seropositivität in den verschiedenen Raucherklassen ermitteln.

Aufgrund der zentralen Bedeutung des HPV-Status der inzidenten Karzinome in dieser Studie bemüht sich die Arbeitsgruppe um KREIMER darum, an archivierte Gewebeproben der Krebspatienten heranzukommen, um diesen Fragen weiter nach zu gehen [322]. Möglicherweise kann auf diese Weise auch das „Raucherparadoxon“ geklärt werden.

## PLCO-Studie (USA)

Im Rahmen des PLCO Cancer Screening Trial, einer US-Kohorte (1994 – 2009) mit 52 Patienten mit Krebs des Oropharynx (und 924 gematchten Kontrollen) lag die kumulative 10-Jahres-Inzidenz eines Oropharynx-Karzinoms für HPV16-E6-seropositive Männer bei 6,2 % (KI: 1,8 – 21,5 %), für HPV16-E6-seropositive Frauen aber nur bei 1,3 % (KI: 0,1 – 15,3 %). HPV16-E6-seronegative Personen wiesen lediglich eine 10-Jahres-Inzidenz von 0,04 % (KI: 0,03 – 0,06 %) auf. HPV16-E6-Seropositivität ging der Krebsdiagnose bis zu 13 Jahre voraus [613]. Die 13-Jahres-Inzidenz lag für seropositive Männer bei 9 %, für seropositive Frauen bei knapp 2 % und für Seronegative bei etwa 0,06 %.

Ein paradoxer Effekt bei Rauchern fand sich im Rahmen des PLCO-Trials aber nicht. Sowohl bei E6-seropositiven Männern wie bei Frauen lag die jährliche Inzidenz eines Oropharynx-Karzinoms bei Rauchern geringfügig über den Nichtraucher, auch wenn der Unterschied (wie in der EPIC-Studie, aber bei umgekehrter Relation) nicht signifikant war:

Nichtraucher, männlich:	497 / 100.000 (66 – 3721)	(seronegativ: 5,5 / 100.000)
Jemals-Raucher, männlich:	632 / 100.000 (181 – 2212)	(seronegativ: 6,9 / 100.000)
Nichtraucher, weiblich:	120 / 100.000 (61 – 2342)	(seronegativ: 1,3 / 100.000)
Jemals-Raucher, weiblich:	153 / 100.000 (15 – 1517)	(seronegativ: 1,6 / 100.000)

Zu beachten ist dabei, dass es sich bei der PLCO-Kohorte um eine Personengruppe mit einem im Vergleich zur Gesamtbevölkerung der USA unterdurchschnittlichen Risiko für ein Oropharynx-Karzinom handelte, so dass der prädiktive Wert der E6-Seropositivität in der Allgemeinbevölkerung oder Kohorten mit erhöhten Risiken höher ausfallen dürfte [613].

*Unabhängig* vom E6-Serostatus lag die jährliche Indizienz in der PLCO-Kohorte bei 7,5 / 100.000 für männliche Nichtraucher, 12,5 für männliche Raucher, 2,0 für weibliche Nichtraucher und 3,4 für weibliche Raucher. Bei E6-Seronegativen lagen die entsprechenden Werte bei 5,5 und 6,9 für Männer und 1,3 bzw. 1,6 für Frauen. Auch wenn die Unterschiede wiederum Signifikanz verfehlen, verdeutlichen die Daten in ihrer Gesamtschau, dass Rauchen bei E6-Seropositiven das Risiko für die Entwicklung eines Oropharynx-Karzinoms *weiter* erhöht, während Rauchen bei E6-Seronegativen einen geringeren Effekt auf die bei ihnen ohnehin sehr geringe Wahrscheinlichkeit eines Oropharynx-Karzinoms hat. Zu beachten ist, dass sich diese Inzidenzangaben auf alle

Oropharynx-Karzinome (d.h. unabhängig vom HPV-Status) beziehen, denn nur für wenige dieser Karzinome aus dem PLCO-Trial lagen Proben vor, die auf HPV-Bedingtheit (HPV RNA, d.h. Transkriptionsaktivität) untersucht werden konnten.

### **ARCAGE / HNC-Studie**

Die zunächst unklaren Assoziationen in EPIC zwischen Rauchen und HPV-16-Seropositivität (L1 und E6) wurden in einer weiteren Studie eingehend untersucht, die auf der ARCAGE-Studie sowie der HNC-Studie (einer Fall-Kontroll-Studie von Kopf-Hals-Krebsen innerhalb der EPIC-Studie) beruht [615]. Beide Studien zusammen lieferten 459 Patienten mit Krebs des Oropharynx, 1445 Patienten mit Krebsen im Mund-Hals-Bereich außerhalb des Oropharynx (589 Mundhöhle, 781 Kehlkopf, 73 überlappende Lokalisationen) und 3024 Kontrollen. Der Anteil der Frauen unter den Patienten mit Oropharynx-Karzinom lag in der ARCAGE-Studie bei 22,2 %, in der EPIC-Studie bei 34,1 %. Für die anderen Krebslokalisationen lag er etwas niedriger (19,2 % und 26,4 %).

HPV-16-E6-Seropositivität fand sich bei 0,7 % der Kontrollen und 31,6 % der 459 Patienten mit Krebsen des Oropharynx. Dabei ist zu beachten, dass die Studie nicht auf HPV-positive Krebse beschränkt war.

Die Lebenszeitprävalenz für einen Krebs des Oropharynx beträgt für Männer und Frauen kombiniert in entwickelten westlichen Ländern etwa 0,3 % [615].

In dieser Studie ergaben sich folgende Lebenszeitrisiken für ein Oropharynx-Karzinom (unabhängig vom HPV-Status):

HPV-16-E6-negative Nie-Raucher:	0,05 % (KI: 0,03 – 0,07 %)
HPV-16-E6-negative Ex-Raucher:	0,13 % (KI: 0,08 – 0,20 %)
HPV-16-E6-negative Raucher:	0,54 % (KI: 0,36 – 0,80 %)
HPV-16-E6-positive Nie-Raucher:	8,94 % (KI: 4,20 – 18,01 %)
HPV-16-E6-positive Ex-Raucher:	11,58 % (KI: 5,38 – 23,19 %)
HPV-16-E6-positive Raucher:	17,68 % (KI: 7,29 – 36,95 %)

Zu beachten ist, dass diese Zahlen sowohl HPV-positive wie HPV-negative Oropharynx-Karzinome beinhalten. Die Hochrechnungen erfolgten unter Zugrundelegung einer Lebenszeitprävalenz von 0,3 % in der Gesamtbevölkerung.

Damit widerlegen diese Zahlen einen vermeintlichen protektiven Effekt des Rauchens bei HPV-16-E6-seropositiven Personen, wie ihn die EPIC-Daten von KREIMER et al. [322] impliziert hatten. Bei HPV-16-E6-negativen Personen erhöht Rauchen das *absolute* Lebenszeitrisiko für ein Oropharynx-Karzinom nur um 0,49 %, bei HPV-16-E6-positiven Personen dagegen um 8,74 %, also fast 20 x stärker (auf Basis der Punktschätzer).

HPV-16-E6-Positivität erhöht das *absolute* Lebenszeitrisiko eines Oropharynx-Karzinoms bei Nichtrauchern um 8,89 %, bei Ex-Rauchern um 11,45 % und bei Rauchern um 17,14 %.

Damit ist HPV-16-E6-Seropositivität ein relevanter Prädiktor für ein Oropharynx-Karzinom im weiteren Leben, der durch das Rauchverhalten zwischen 8,94 und 17,68 % moduliert wird. Das Lebenszeitrisiko für ein eigentlich seltenes Oropharynx-Karzinom (Gesamtbevölkerung: 0,3 %) liegt somit bei HPV-16-E6-positiven Rauchern mit knapp 18 % sogar deutlich über dem Lebenszeitrisiko für Brustkrebs bei Frauen in Deutschland (nach RKI-Daten: 12,9 %).

**Odds Ratios für Oropharynx-Krebs in Abhängigkeit von Serostatus und Raucherstatus (Punktschätzer):**

Raucherstatus	E6-Status		L1-Status	
	Positiv	negativ	positiv	negativ
Nie-Raucher	235,69	1,0 (Ref.)	5,8	1,0 (Ref.)
Jemals-Raucher	355,82	6,82	9,15	6,73

Die Zahlen verdeutlichen, dass E6-Seropositivität einen etwa 40-fach höheren prädiktiven Wert für die Entwicklung eines Oropharynx-Karzinoms hat als L1-Seropositivität, und das sowohl bei Rauchern wie bei Nichtrauchern (Nie-Raucher: Faktor 40,6; Raucher: Faktor 38,9). Bei E6- bzw. L1-negativen Personen erhöht Rauchen (früher oder aktuell) das Risiko für einen Oropharynx-

Krebs um knapp das Siebenfache. L1-Seropositivität als solche erhöht das Risiko um das 5,8- bis 9,15- Fache und damit etwa in derselben Größenordnung wie Rauchen allein. E6-Seropositivität erhöht das Risiko um das 200- bis 400-Fache und ist daher ein wesentlich stärkerer Risikoprädiktor als Rauchen.

Nach multiplen Adjustierungen (Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Herkunftsland) erhöhte L1-Seropositivität das Risiko für ein Oropharynx-Karzinom auf das 9-Fache (OR 8,96; KI: 5,27 – 15,23), E6-Seropositivität dagegen auf das etwa 150-Fache (aOR 147,31; KI: 83,07 – 261,24). Rauchen (aktuell) erhöhte das Risiko etwa 5-fach (aOR 5,34; KI: 3,89 – 7,33), Ex-Raucher hatten ein geringeres Risiko (aOR 2,00; KI: 1,42 – 2,82). Starker Alkoholkonsum (über 28 g/Tag) verdoppelte das Risiko (aOR 2,43; KI: 1,77 – 3,33), geringer Alkoholkonsum (7 bis 28 g/Tag) spielte keine Rolle (aOR 1,11; KI: 0,82 – 1,50).

Die Daten spiegeln daher nach multiplen Adjustierungen folgende Rangfolge der Risikofaktoren für ein Oropharynx-Karzinom wider:

Geringer Alkoholkonsum (7 – 28 g/Tag): aOR 1,11 (n. sign.)

Ex-Raucher: aOR 2,0

Hoher Alkoholkonsum (über 28 g/Tag): aOR 2,43

Aktuelles Rauchen: aOR 5,34

L1-Seropositivität: aOR 8,96

E6-Seropositivität: aOR 147,31

Die Daten verdeutlichen, dass das Risiko des Rauchens etwa auf dem Niveau von L1-Seropositivität liegt, während die Aufgabe des Rauchens die Risiken verringert.

Bemerkenswert sind die Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung des Rauchens. Wurden mehr als 15 Zigaretten pro Tag geraucht, stieg das Oropharynx-Karzinom-Risiko bei L1-Negativen 9-fach (OR 8,71; KI: 6,01 – 12,64), bei E6-Negativen 11-fach (OR 10,69; KI: 7,06 – 16,20). Bei HPV-16-seropositiven Personen (L1 oder E6) fand sich dagegen kein Zusammenhang mit dem Umfang des Zigarettenkonsums.

Die Abhängigkeit des Oropharynx-Karzinoms bei L1- bzw. E6-negativen Personen mit der Raucherdosis ist naheliegend. Auf dem HPV-unabhängig Weg der Karzinogenese spielen die



karzinogenen Stoffen aus dem Rauch eine unmittelbare Rolle in den zugrunde liegenden Mechanismen der Karzinogenese. Mit der Menge der täglich aufgenommenen bzw. auf den Schleimhäuten abgelagerten Karzinogene steigt das Karzinom-Risiko.

Obwohl Rauchen als solches auch einen erheblichen Einfluss auf HPV-bedingte Oropharynx-Karzinome hat, spielt die tägliche Dosis an aufgenommenen Karzinogenen hier offenbar keine so entscheidende Rolle. Wie oben dargelegt, verzehnfacht das Rauchen das lebenslange Oropharynx-Karzinom-Risiko bei E6-negativen Personen (0,54 statt 0,05 %), bei E6-positiven Personen wird das Risiko lediglich verdoppelt (17,68 statt 8,94 %). Die absoluten Auswirkungen des Rauchens sind allerdings bei E6-Positiven viel größer (+ 8,74 %) als bei E6-Negativen (+ 0,49 %). Im Rahmen der HPV-bedingten Karzinogenese wirkt das Rauchen offenbar primär über die Beeinträchtigung der Immunkompetenz – und dies erklärt dann, warum die absolute Menge an aufgenommenen Karzinogenen keine Rolle für das Ausmaß des Krebsrisikos spielt:

Im Vergleich zu E6-positiven Nichtraucherern hatten E6-positive Raucher (bis 15 Zigaretten/Tag) ein 1,61-faches Risiko (OR 1,61; KI: 1,03 – 2,54) und E6-positive sehr starke Raucher (über 15 Zigaretten/Tag) ein 1,77-faches Risiko (OR 1,77; KI: 1,11 – 2,84) für ein Oropharynx-Karzinom. Für aktuelle Raucher lag das Risiko 1,86-fach (OR 1,86; KI: 1,17 – 2,96), für frühere Raucher 1,49-fach (KI: 0,95 – 2,36). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Rauchen und Krebsrisiko ist bei E6-Positiven also sehr schwach (OR 1,61 vs. OR 1,77), und der geringe Unterschied kann mit HPV-unabhängiger Karzinogenese durch Karzinogene aus dem Rauchen erklärt werden. Auch Alkoholkonsum hatte bei E6-Positiven keinerlei Einfluss (OR: bis 7 g/Tag: 1,0 = Referenz; 7 – 28 g/Tag: 0,91; > 28 g/Tag: OR 0,96). Alkohol wirkt vor allem als Kofaktor und verstärkt das Krebsrisiko auf dem Weg der raucher-bedingten Karzinogenese. Wenn aber nur das Rauchen als solches, nicht aber die Zigarettenendosis eine Rolle auf dem Weg der HPV-bedingten Karzinogenese spielt, dann ist es naheliegend, dass auch Alkoholkonsum keine Rolle spielt, denn Alkohol moduliert die raucherbedingte Karzinogenese, indem er mittelbar die Dosis der Karzinogene, die auf die Schleimhautzellen einwirken und in diese eindringen, erhöht, weil Alkohol unter anderem die Permeabilität der Zellen für Karzinogene erhöht. Die Ergebnisse sind insoweit konsistent und sprechen dafür, dass Rauchen das Oropharynx-Karzinomrisiko bei E6-Positiven zwar verdoppelt, dass die Dosis des Rauchens hierbei aber keine wichtige Rolle spielt – ganz im Gegensatz zur HPV-unabhängigen Karzinogenese durch Karzinogene aus dem Zigarettenrauch und deren beschleunigte Aufnahme in die Zellen unter Alkoholkonsum.

Dies lässt vermuten, dass es einen Schwellenwert gibt, ab welcher Dosis des Rauchens eine nachhaltige Schädigung der Immunkompetenz in Bezug auf HPV einsetzt. Diese Schwelle scheint

auf jeden Fall niedriger zu liegen als bei 15 Zigaretten pro Tag. Dies ist insofern von Relevanz, weil dies bedeutet, dass eine moderate Senkung des Zigarettenkonsums nicht ausreichend, HPV-bedingte Risiken zu reduzieren. Wer unter persistierenden HPV-Infektionen und/oder HPV-bedingten Erkrankungen (wie z.B. CIN, AIN) leidet, L1- und vor allem E6-positiv ist, sollte also konsequent das Rauchen einstellen. Eine Reduzierung der täglichen Zigarettenendosis könnte nutzlos sein, da man nicht weiß, bei welcher Dosis der individuelle Schwellenwert liegt, ob dem das Rauchen die HPV-bedingte Immunkompetenz beeinträchtigt.

Die Studie zeigte ein weiteres bemerkenswertes Phänomen. Einerseits bewies sie, dass E6-seropositive Raucher *doch* ein höheres Oropharynx-Karzinom-Risiko haben als E6-positive Nichtraucher, und Ex-Raucher liegen dazwischen. Dies relativiert die paradoxen Befunde für Raucher aus der EPIC-basierten Studie von KREIMER et al. [322], wobei die HNC-Studie, die hier einging, ebenfalls auf EPIC beruhte.

Das Ausmaß der Risikoerhöhung bei E6-Seropositiven (Lebenszeit-Risiko + 8,74 %) im Vergleich zu E6-Seronegativen (Lebenszeitrisiko + 0,49 %) belegt dabei, dass das Rauchen das Risiko nicht nur über den HPV-unabhängigen Weg erhöht, sondern (relativ schwächer, absolut aber viel stärker) auf dem HPV-abhängigen Weg. Als Gründe für das Exzess-Risiko auf dem HPV-abhängigen Weg ( $8,74 \% - 0,49 \% = 8,25 \%$ ) sind die Auswirkungen auf die HPV-bedingte Immunkompetenz zu unterstellen.

Bemerkenswert ist folgender Befund: 2,5 % der L1-positiven Kontrollen waren sehr starke Raucher (über 15 Zigaretten/Tag), aber nur 0,2 % der E6-positiven Kontrollen. Die Ausbildung von E6-Antikörpern ist ja seinerseits Ausdruck einer Immunantwort – auch wenn diese offenbar nicht ausreicht, die Infektion zu beseitigen und die Karzinogenese abubrechen. Aber immerhin findet insofern eine Immunantwort statt, dass (funktionell nutzlose) Antikörper gegen E6 gebildet werden, die im Blut diagnostiziert werden können, so dass man wenigstens erkennen kann, dass die betreffende Person unter einem hohen Risiko steht, und sie Früherkennungsuntersuchungen oder verschiedenen präventiven, risikosenkenden Maßnahmen zuführen kann.

In der gesamten Kontroll-Population lag die E6-Seropositiven-Quote bei 0,7 %. Unter E6-Seropositiven (vermeintlich) Gesunden fanden sich nur 0,2 % sehr starke Raucher. Natürlich kann man nicht ausschließen, dass sich unter den vermeintlich gesunden Kontrollen Personen mit einem noch nicht diagnostizierten Krebs fanden. Eine andere hypothetische Erklärung besteht darin, dass bei sehr starken Rauchern – im Sinne eines zweiten, höher liegenden Schwellenwertes – die Bildung von E6-Antikörpern unterdrückt sein könnte. Die Immunlage ist

dann so kompromittiert, dass auf dem Weg zur Karzinogenese zwar E6 in den HPV-infizierten Zellen exprimiert wird (diese Expression ist eine der Voraussetzungen für die Karzinogenese), dass der Körper aber nicht in jedem Fall mit Antikörperbildung reagiert.

Aktuelle Raucher in der Kontrollgruppe zeigten einen Trend, weniger wahrscheinlich HPV-16-L1-Antikörper (OR 0,79; KI: 0,62 – 1,00) aufzuweisen als Nichtraucher. Für HPV-16-E6 fand sich ein solcher Effekt nicht (OR 1,0; KI: 0,67 – 1,51). Wie aber oben dargelegt, fanden sich kaum sehr starke Raucher mit HPV-16-E6-Antikörpern, so dass die Dosis des Rauchens offenbar doch Einfluss auf E6-Seropositivität hatte. Die Ergebnisse sind mit der Annahme kompatibel, dass Rauchen die Ausbildung von L1-Antikörpern schon bei niedrigeren Raucherdosissen supprimieren kann, während der Schwellenwert der Raucherdosis, ab der die Ausbildung von E6-Antikörpern im Einzelfall unterdrückt wird, deutlich höher liegt.

Wenn dies zutrifft, hätte dies zur Folge, dass bei einem E6-basierten Screening starke Raucher möglicherweise falschnegativ als Personen ohne hohes Risiko für ein Oropharynx-Karzinom diagnostiziert würden, d.h. dass starke Raucher von einem solchen Screening weniger profitieren würden, weil der E6-Test bei ihnen weniger häufig „anschlägt“. Starke Raucher mit fortgeschrittener HPV-bedingter Karzinogenese im Oropharynx könnten dann mangels E6-Antikörpern der Klassifizierung als Risikoperson (falschnegativ) entgehen. Möglicherweise ist dies auch eine Erklärung für den vermeintlich „protektiven“ Effekt des Rauchens in der EPIC-basierten Studie von KREIMER et al. [322]. Der prädiktive Wert eines E6-basierten Screenings wäre dann bei sehr starken Rauchern nicht so hoch wie bei Nichtrauchern oder weniger stark rauchenden Personen.

Die Studie von ANANTHARAMAN et al. [615] trifft mit ihrer hohen Fallzahl von 1445 Patienten mit Krebsen im Mund-Hals-Bereich außerhalb des Oropharynx (589 Mundhöhle, 781 Kehlkopf, 73 überlappende Lokalisationen) und 3024 Kontrollen auch Aussagen zum prädiktiven Wert von L1- und E6-Antikörpern zu den letztgenannten Krebsarten. Hier erwies sich aktuelles Rauchen als stärkster Risikofaktor (OR 6,82; KI: 5,51 – 8,44), gefolgt von E6-Seropositivität (OR 2,57; KI: 1,24 – 5,33), Alkoholkonsum > 28 g/Tag (OR 2,31; KI: 1,87 – 2,85). Keine Assoziation fand sich mit L1-Seropositivität (OR 1,05; KI: 0,82 – 1,35). Dies kontrastiert massiv mit dem Oropharynx-Karzinom, für das E6-Seropositivität mit einer Odds Ratio von 147,3 (statt 2,6) und L1-Seropositivität mit einer Odds Ratio von 9,0 (statt 1,05) verbunden war.

Dies schließt eine (kleine) Rolle von HPV 16 bei den nicht-oropharyngealen Kopf-Hals-Karzinomen aber nicht vollkommen aus. Auch für HPV-bedingte anale und vor allem genitale

Karzinome hat E6-Seropositivität einen niedrigeren prädiktiven Wert als für Oropharynx-Karzinome. E6-Antikörper sind ein spezifischerer Marker für HPV-bedingte Oropharynxkarzinome als für anale und genitale Karzinome. Daher könnte es auch sein, dass E6-Seropositivität auch einen geringeren prädiktiven Wert für die (relativ seltenen) nicht-oropharyngealen HPV-bedingten Kopf-Hals-Karzinome hat. Es mag Gründe geben, warum E6-Seropositivität besonders eng mit HPV-bedingten Oropharynx-Karzinomen, aber weniger eng mit anderen HPV-bedingten Karzinomlokalisationen assoziiert ist. Der Oropharynx korreliert anatomisch eng mit dem Waldeyerschen Rachenring, der im Immunsystem und bei der Antigenerkennung eine herausragende Rolle spielt. Die HPV-bedingte Karzinogenese geht zwar grundsätzlich, d.h. an allen Körperstellen, mit einer E6-Expression und –Translation einher. Aber im Waldeyerschen Rachenring scheinen die Chancen größer zu sein, dass dies die Bildung von Antikörpern auslöst, die zwar offenbar nicht in der Lage sind, die Karzinogenese zu unterdrücken, die aber wenigstens im Rahmen einer Serodiagnostik einen Hinweis geben, dass eine HPV-bedingte Karzinogenese am Laufen ist, so dass man Maßnahmen der Sekundärprävention ergreifen kann. Bei starken Rauchern scheint dieser Prozess, dass die E6-Transkription/Translation im Waldeyerschen Rachenring antigen wirkt und eine Antikörperbildung auslöst, nicht mit derselben Zuverlässigkeit zu funktionieren wie bei Nichtrauchern oder weniger starken Rauchern.

### **Konsequenzen aus der EPIC-, PLCO-Studie und ARCAGE-Studie**

Um eine Überdiagnostik durch unnötig kurze Untersuchungsintervalle, aber auch psychische Belastungen durch Unsicherheit nach Diagnose einer persistierenden oropharyngealen HPV-16-Infektion unklarer Prognose zu vermeiden, könnte bei persistierender oropharyngealer HPV-16-Infektion daher die oben genannte differenzierte Serodiagnostik unter besonderer Berücksichtigung von HPV-16-E6 herangezogen werden, um das aus der persistierenden Infektion resultierende Karzinomrisiko einzuschätzen und darauf aufbauend die Vorsorgeintervalle (klinische Inspektion z.B. durch HNO-Arzt) festzulegen. Inzidente Karzinome könnten so frühzeitig entdeckt und damit so minimalinvasiv wie möglich behandelt werden.

Alternativ könnte man aber bei Hochrisikopersonen mit der HPV-16-E6-Serodiagnostik einsteigen und bei positivem Befund dann nach der Infektionsquelle suchen (s. unten unter **„Mögliches Ablaufschema eines HPV-16-E6-Antikörper-basierten Screenings für Personengruppen mit erhöhtem Risiko für ein HPV-bedingtes Oropharynx-Karzinom“**).

Ein HPV-16-E6-Screening für die Gesamtbevölkerung macht dagegen keinen Sinn, weil HPV-16-bedingte Oropharynx-Karzinome in der Allgemeinbevölkerung zu selten sind, als dass solch ein Screening vertretbar wäre (vgl. Ref. 613), und HPV-16-E6-Seropositivität kann auch mit HPV-16-Infektionen an anderen Körperlokalisationen einhergehen. Dies könnte erklären, weshalb HPV-16-E6-Seropositivität bei Männern sowohl in der EPIC- wie in der PLCO-Studie einen höheren prädiktiven Wert hatte als bei Frauen, bei denen bei E6-Seropositivität auch an die viel häufigeren genitalen (cervikalen) Infektionen zu denken ist, auch wenn diese viel seltener und erst in einem weiter fortgeschrittenen Verlauf mit einer E6-Serokonversion einhergehen [614]. Gerade deshalb ist es aber auch wichtig, bei E6-seropositiven Frauen auch die Cervix und den Analbereich zu untersuchen, vor allem, wenn sich im Rahmen einer Spül-Gurgel-Probe im Mund-Rachen-Raum kein HPV 16 nachweisen lässt.

Der prädiktive Wert der E6-Seropositivität konkret nur für ein Oropharynx-Karzinom (ohne andere Karzinomlokalisationen) fiel im PLCO-Trial bei Frauen mit 1,3 % / 10 Jahre deutlich niedriger aus als bei Männern (6,2 % / 10 Jahre). Dies dürfte aber auch die bei Frauen viel niedrigere orale HPV-16-Prävalenz widerspiegeln. Setzt man das Verhältnis 1,3 : 6,2 in Relation zur oralen HPV-16-Prävalenz in der US-Bevölkerung (NHANES), ergeben sich ähnliche Relationen (0,3 % bei Frauen; 1,6 % bzw. 1,8 % bei Männern) [394, 636]. Bei Vorliegen einer oralen HPV-16-Infektion dürfte daher der prädiktive Wert der E6-Seropositivität bei Frauen etwa ebenso hoch ausfallen wie bei Männern, und zwar viel höher als die 1,3 % 10-Jahres-Inzidenz bei alleiniger E6-Seropositivität ohne Berücksichtigung des oropharyngealen HPV-16-Status. Dies steht auch in Einklang mit der Studie von ANANTHARAMAN et al. (ARCAGE/HNC) [615], die hinsichtlich des prädiktiven Wertes von E6-Seropositivität keine grundlegenden Geschlechtsunterschiede herausarbeiten konnte.

Es ist daher anzunehmen, dass die **Kombination aus HPV16-E6-Seropositivität und oralem (oropharyngealem) HPV-16-Nachweis** einen wesentlich höheren prädiktiven Wert für die zukünftige Entwicklung eines HPV-bedingten Oropharynx-Karzinoms hat, als HPV16-E6-Seropositivität allein, und zwar bei Frauen ebenso wie bei Männern. Weder in der EPIC-Studie noch im PLCO-Trial noch in der ARCAGE/HNC-Studie wurde aber der Mund-Rachen-Raum in Bezug auf prävalente oder – was viel wichtiger wäre – persistierende HPV-16-Infektionen beprobt. Daher können alle drei Studien keine Aussage treffen, wie hoch der prädiktive Wert dieser Kombination ausfällt.

So *könnte* ein Modell einer Vorsorge bzw. Früherkennung von oropharyngealen HR-HPV-positiven Karzinomen für **Höchststrisikopersonen** (sicherlich *nicht* für die Allgemeinbevölkerung!) aussehen. Dies ist bisher aber in Deutschland nicht etabliert und scheitert bereits daran, dass außerhalb von Forschungseinrichtungen Serumtests auf Antikörper gegen E6 und ggf. E7 (d.h. differenzierte HPV-16-Serologie) nicht kommerziell verfügbar sind, wie eine Umfrage bei zufällig ausgewählten medizinischen Laboratorien zu Jahresbeginn 2012 ergab [203]. Darüber hinaus besteht noch Optimierungsbedarf für die HPV-16-E6-Serologie [324].

Ein **oropharyngealer HPV-Test** auf der Basis einer mit der Spül-Gurgel-Methode gewonnenen Speichelprobe und PCR im Labor ist in den USA bereits seit dem Jahr 2010 auf dem Markt, wobei HPV-16 und HPV-18 erfasst werden (OraRisk HPV Test). Die Probenahme erfolgt in den USA typischerweise beim Zahnarzt, wobei die Untersuchung zu einem Gesamtpreis von ca. 120 bis 150 \$ angeboten wird [175, 176].

Das Testangebot richtet sich u.a. an Personen mit erhöhtem Risiko (wie z .B. hoher Anzahl von Geschlechtspartnern mit Oralsex in der Anamnese). Bei Sexarbeiterinnen, die ungeschützten Oralsex praktizierten, wäre ein solcher Test vor allem ca. 12 bis 24 Monate nach Aufgabe der Sexarbeit sinnvoll, da transiente Infektionen bis dahin weitestgehend überwunden sein dürften (bei positivem Befund Re-Test in 12 bis 24 Monaten, bei erneutem positiven Befund Etablierung eines Kontrollsystems zur oropharyngealen Krebsfrüherkennung und – sofern endlich verfügbar – eine differenzierte HPV-16-Serologie mit besonderem Fokus auf HPV-16-E6). Unter Berücksichtigung der Altersstruktur von Mund-Rachen-Krebsen macht ein oraler HPV-Test allerdings erst ab einem Alter von ca. 35 Jahren bei Männern und 35 – 40 Jahren bei Frauen Sinn (*siehe unten*) – im jüngeren Alter bringt er nur unnötige Beruhigung, die in diesen jüngeren Altersgruppen nicht mit einem relevanten Krebsrisiko in Bezug auf HPV-bedingte Krebse im Mund-Rachen-Raum zu rechtfertigen ist.

In Deutschland ist der OraRisk HPV-Test zwar nicht verfügbar, aber eine E-Mail-Umfrage bei größeren medizinischen Laboren ergab Anfang 2012, dass zumindest einige dieser Labore geeignete Proben (wie oropharyngeale Abstriche oder Spül-Gurgel-Proben) auf HPV (einschließlich Typisierung) untersuchen können. Eines der spontan befragten, zufällig ausgewählten Labore vermarktete einen solchen Test sogar offensiv, indem es mit einer eigenen Broschüre dafür warb, die beispielsweise Ärzte, HNO-Ärzte, Zahnärzte usw. auslegen oder aushändigen könnten [203, dort Ref. 133]. Dieser Test (von SYNLAB) umfasste auch zusätzlich bereits einen Prognosemarker. Erneute Internetrecherchen nach dieser Broschüre im Frühjahr 2014 und Herbst 2017 verliefen allerdings negativ.

Grundsätzlich sind oropharyngeale HPV-Tests daher auch in Deutschland bereits jetzt möglich; Probennehmer (Arzt oder Zahnarzt) und Labor müssen sich aber zuvor über die Modalitäten verständigen, und auch die Suche nach einem geeigneten Labor kann einige Zeit und Mühe erfordern. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen; bei privaten Kassen steht dies im Ermessen der Krankenkasse.

Wenn **Antikörpertests auf HPV-16-E6** im klinischen Einsatz verfügbar sind, wird es vor allem eine Kostenfrage, aber auch eine Frage der zurzeit noch offenen Spezifität und Sensitivität der E6-Serologie sein, ob man als Risikoperson im Rahmen der Risikodiagnostik erst einmal einen oropharyngealen HPV-Test durchführt, oder besser direkt den Test auf Serumantikörper. Es ist auch noch unklar, wie viel Prozent aller HR-HPV-positiven Oropharynx-Karzinome sich durch Serumantikörper gegen HPV-16-E6 ankündigen. Das liegt daran, dass sich in den drei oben genannten Studien (EPIC, PLCO, ARCAGE/HNC) nicht zwischen HPV-positiven und HPV-16-negativen Oropharynx-Karzinomen unterscheiden ließ. Man musste also den Nachweis von HPV-16-E6-Antikörpern in Beziehung setzen zum Risiko, *irgendein* Oropharynx-Karzinom zu entwickeln – einschließlich solcher, die durch Rauchen ausgelöst worden waren. Bei 34,8 % der Patienten, die *irgendein* Oropharynx-Karzinom entwickelten, fanden sich zuvor HPV-16-E6-Antikörper im Serum (Kontrollgruppe: 0,6 %; in der Kontrollgruppe trat ein Analkarzinom auf) [EPIC-Studie; Ref. 322]. In der ARCAGE/HNC-Studie lag die Quote der E6-seropositiven Oropharynx-Karzinome bei 31,9 % (Kontrollgruppe: 0,7 %) [615]. Nicht alle Oropharynx-Karzinome sind aber HPV-bedingt – die klassischen HPV-unabhängigen Risikofaktoren wie Rauchen und Alkohol (als Potenzierer des raucherbedingten Risikos) sind selbstverständlich auch weiterhin relevant.

Folglich ist davon auszugehen, dass die Quote der E6-Seropositivität bei Patienten, die ein HPV-16-bedingtes Oropharynx-Karzinom entwickelten, wesentlich höher als 34,8 % bzw. 31,9 % ausfiel. Wie hoch genau, ist aber nicht bekannt. Die Arbeitsgruppe um KREIMER bemüht sich jetzt an individuelle Gewebeproben dieser Patienten heranzukommen, um diese Fragen zu klären (s.o.). Wenn HPV-16-E6-Seropositivität ein hochspezifischer Prädiktor für ein HPV-16-bedingtes Oropharynx-Karzinom in den nächsten 6 bis 10 oder mehr Jahren ist, wäre der E6-Antikörpertest die zu präferierende Maßnahme der Sekundärprävention im Vergleich zum oralen HPV-Test *allein*, durch den viele Personen letztendlich unnötigerweise (bei Positivität) beunruhigt würden, ohne dass dies ggf. notwendig wäre. Einem positiven bzw. wiederholt positiven oropharyngealen HPV-Test müsste dann zur weiteren Risikoanalyse ohnehin der Antikörpertest folgen. Dann wäre es für Hochrisikopersonen (z.B. Sexarbeiterinnen mit ungeschütztem Oralverkehr nach Aufgabe der Sexarbeit; Freier mit großer Cunnilingus-Erfahrung bei Sexarbeiterinnen) unter Umständen sinnvoller und kostensparender, direkt einen HPV-16-E6-Antikörpertest durchführen zu lassen, und nur bei positiver E6-Serologie den Rachenraum auf HPV 16 zu beproben (Spül-Gurgel-Probe, ggf. ergänzt durch evtl. selbst entnommene Rachenabstriche).

Ob dies vertretbar ist, kann erst entschieden werden, wenn Sensitivität und Spezifität des HPV-16-E6-Antikörpertests in Bezug auf die Entstehung *konkret* HPV-16-bedingter Oropharynx-



Karzinome bekannt sind; hier bleiben die aktuellen Bemühungen der Arbeitsgruppe um KREIMER um Gewebeproben abzuwarten [322]. Daneben zeichnen sich Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern ab, die sich u.U. erheblich auf den Prognosewert der HPV-16-E6-Serologie auswirken könnten [322, 615]. So scheinen sehr starke Raucher, die ein HPV-bedingtes Oropharynx-Karzinom entwickeln, weniger häufig zuvor E6-Antikörper zu bilden, oder weniger langfristig vor der Entdeckung des Tumors (vgl. oben).

Immerhin entwickelten in der EPIC-Studie zwischen 2,3 % (rauchende Frauen) und 23 % (nie-rauchende Männer) der HPV-16-E6-Seropositiven innerhalb von 10 Jahren ein Oropharynx-Karzinom (HPV-assoziiert oder nicht assoziiert), d.h. es müssen nur zwischen 4 und 44 HPV-16-E6-seropositive Personen 10 Jahre lang engmaschig überwacht werden, um *ein* Oropharynx-Karzinom frühzeitig zu entdecken [322]. Und aus der ARCAGE/HNC-Studie wurde für E6-seropositive Nichtraucher (beiderlei Geschlechts) eine Lebenszeitprävalenz für ein Oropharynx-Karzinom von 8,94 % hochgerechnet, für E6-seropositive Raucher sogar von 17,7 %. Dabei ist nochmals zu betonen, dass der oropharyngeale HPV-Status bei diesen Kalkulationen unberücksichtigt blieb, so dass bei Kombination aus E6-Seropositivität und oropharyngealem HPV-16-Nachweis noch viel höhere 10-Jahres- und Lebenszeit-Prävalenzen zu erwarten sind.

HPV-16-E6-Seropositivität ist ein Indikator für das Vorliegen einer prävalenten oder inzidenten oralen HPV-16-Infektion [603]. In einer Studie mit 54 Personen mit prävalentem oralen HPV-16-DNA-Nachweis, 39 Personen mit inzidentem HPV-16-Nachweis und 155 Kontrollen ohne oralen HPV-16-Nachweis fanden sich Antikörper gegen HPV-16-E6 bei 7,5 % der Personen mit oralem HPV-16-Nachweis, aber nur bei 0,7 % der Kontrollen (adjustierte Odds Ratio 14,6; KI: 1,7 – 122,5). Bemerkenswerterweise fanden sich keine Unterschiede in der E6-Seroprävalenz zwischen prävalenten und inzidenten oralen Infektionen (7,4 % versus 7,7 %). E6-Seroprävalenz ging (als Trend) mit einer reduzierten HPV-16-Clearance im Mund-Rachen-Raum einher und war eng mit männlichem Geschlecht (87,5 %) und HIV-Positivität (75 %) verbunden. Einer der 8 seropositiven Probanden hatte eine anogenitale Dysplasie gehabt.

Auffällig ist an dieser Studie, dass kein Unterschied in der E6-Seroprävalenz zwischen prävalenten und inzidenten Infektionen gefunden wurde. Eigentlich würde man erwarten, dass „frische“ Infektionen weniger wahrscheinlich mit E6-Antikörpern verbunden sind, die ja bereits auf ein gewisses Progressionspotenzial der Infektion hinweisen. Die Ergebnisse der HIM-Studie wiesen nämlich darauf hin, dass nur sehr wenige orale, anale oder langfristig persistierende genitale Infektionen bei Männern zur E6-Serokonversion führen; so war nur eine von 28 prävalenten oralen HPV-16-Infektionen mit E6-Seropositivität assoziiert (3,6 %) [614]. Das macht

es sehr unplausibel, dass in der oben erwähnten Studie mit den 54 HPV-16-infizierten Probanden [603] frische (inzidente) orale HPV-16-Infektionen tatsächlich schon zu einer E6-Serokonversion geführt haben könnten. Dies lässt die Frage aufkommen, ob es sich bei den vermeintlich inzidenten Infektionen (mit begleitender HPV-16-E6-Seropositivität) in Wirklichkeit um reaktivierte latente Infektionen handelte, die bei früheren Probenahmen nicht entdeckt worden waren, weil sie damals nicht mit Virusausschüttung einhergingen? Außerdem ist zu beachten, dass die Studie von dem hohen Anteil HIV-Positiver unter den E6-Seropositiven überlagert wird (6/8). In jedem Fall zeigt die Studie aber, dass E6-Seropositivität einen sehr hohen prädiktiven Wert in Bezug auf orales HPV-16 hat.

**Gesamtfazit:**

HPV-bedingte Oropharynx-Karzinome sind insgesamt zu selten, als dass ein Screening auf der Basis oropharyngealer HPV-Tests und/oder HPV16-E6-Serologie für die Allgemeinbevölkerung vertretbar wäre (Lebenszeitprävalenz in der Allgemeinbevölkerung – Männer und Frauen sowie HPV-positive und -negative Oropharynx-Karzinome zusammen betrachtet: 0,3 %, vgl. Ref. 615; wobei diese Quote auch mit den Krebsregisterdaten des RKI vereinbar ist).

Anders ist die Situation bei Hochrisikopersonen zu bewerten. Das sind unter anderem Freier, die häufig bei Sexarbeiterinnen ungeschützt geleckert haben (Cunnilingus), sowie Sexarbeiterinnen selbst, die häufig ungeschützte Fellatio betrieben und/oder bei Kolleginnen im Rahmen von Lesbenspielen geleckert haben, es sei denn, beide Personengruppen haben sich frühzeitig (vor Beginn der oral riskanten Verhaltensweisen) gegen HPV impfen lassen.

Eine **Kombination** aus oropharyngealem HPV-Test (Spül-Gurgel-Probe, ggf. ergänzt um Rachenabstriche) und HPV16-E6-Serologie (evtl. ergänzt durch L1- und E7-Serologie) scheint dabei am geeignetsten zu sein, um *wirkliche* Risikopersonen herauszufiltern, die einer engmaschigen Überwachung bedürfen, ohne Personen mit geringem Risiko unnötig zu beunruhigen. Der Einstieg könnte dabei mit E6-Serologie erfolgen, und nur die Personen, die sich als E6-seropositiv erweisen, wären dann näher auf die Quelle der „kritischen“ HPV-Infektion zu untersuchen, wobei zunächst ein oraler HPV-16-Test (Spül-Gurgel-Probe, ggf. ergänzt durch Rachenabstriche) durchzuführen wäre. Spätestens wenn bei der Spül-Gurgel-Probe kein HPV 16 nachweisbar war, sollten dann sicherheitshalber noch Rachenabstriche genommen werden.

Wird auch dort kein HPV 16 gefunden, wären dann Frauen zunächst zum Gynäkologen zu schicken (zur Abklärung eines genitalen, vor allem cervikalen HPV-Befalls), bei negativem genitalem Befund wäre auch an einen analen HPV-Befall zu denken. Wird auch dort nichts gefunden, wäre nach einiger Zeit (z.B. ein halbes Jahr) der orale HPV-16-Test (Spülprobe und Abstrich) zu wiederholen, falls sich eine oropharyngeale HPV-16-Infektion bei der ersten Testung der Entdeckung entzogen hat, z.B. weil sie gerade inaktiv (nicht virusausschüttend) bzw. latent war.

**Bei positiver E6-Serologie, aber fehlendem oropharyngealem HPV-Nachweis** sollte der orale HPV-Test daher in etwa jährlichen Abständen wiederholt werden, denn es könnte eine latente Infektion vorliegen, die bei der ersten Testung mangels Virusausschüttung nicht entdeckt wurde. Außerdem sollten andere HPV-16-relevante Lokalisationen inspiziert und möglichst HPV-beprobzt werden, bei Freiern vor allem anal und penil, bei (Ex-)Sexarbeiterinnen cervical/genital und anal, um herauszufinden, wo die Infektion sitzt, die für die HPV16-E6-Serokonversion verantwortlich ist. Eine HPV16-E6-Serokonversion findet auch häufig in den letzten 5 Jahren vor einem Analkrebs statt, dagegen eher selten im Vorfeld von Gebärmutterhals- und Peniskrebs [614].

Lässt sich die HPV-16-Infektion nicht lokalisieren, sollte eine Verlaufsbeobachtung der HPV-16-E6-Titer erfolgen. Sinkt der Titer im Zeitverlauf deutlich, ist davon auszugehen, dass die zugrunde liegende Infektion ausgeheilt ist. Bei prävalenter aktiver, E6-transkribierender Infektion bleibt die Titerhöhe recht konstant [614]. Auch wenn E6-transkribierende Zellen für die Immunantwort schwer erreichbar sind, ist es aber grundsätzlich möglich, dass auch solche Infektionen noch ausheilen, wie am Beispiel einer analen Infektion gezeigt wurde, die abheilte, woraufhin sich dann der E6-Titer halbierte [614]. Dies ist ein Fallbeispiel (durch gleichzeitiges HPV-DNA- und E6-Titer-Monitoring), dass selbst E6-transkribierende, zur E6-Serokonversion führende Infektionen noch spontan ausheilen können. Wenn daher bei E6-Seropositiven auch bei gründlicher und ggf. wiederholter Suche keine Infektionsquelle zu finden ist, wäre an die Möglichkeit der Spontanheilung zu denken, was sich dann im Zeitverlauf durch E6-Titerabfall manifestieren sollte.

**Bei positivem oropharyngealen HPV-16-Nachweis, aber negativer E6-Serologie**, ist die Situation günstiger zu beurteilen, da das HPV-bedingte Krebsrisiko – zumindest im Rachenraum – aktuell niedrig zu sein scheint. Es empfiehlt sich ein erneuter oraler HPV-Test nach etwa einem Jahr, um zu klären, ob die oropharyngeale Infektion verschwunden ist. Falls ja, könnten besonders Vorsichtige wegen des Latenzrisikos nach etwa 5 Jahren nochmals einen Test auf HPV-16-E6-Antikörper machen.

### **Schnelltest auf HPV-16-L1-Antikörper – Rolle bei der Identifizierung von Risikopersonen**

Seit Ende 2013 ist mit dem PrevO-Check (der an Zahnärzte und Ärzte vertrieben wird, also nicht als Selbsttest in der Apotheke erhältlich ist, obgleich er rein ablauftechnisch gesehen auch als Heimtest praktiziert werden könnte) ein Test auf HPV-16-L1-Seroantikörper verfügbar, der als Schnelltest mit einem Blutstropfen durchgeführt werden kann; das Ergebnis wird in wenigen Minuten angezeigt. Der Test wird an Zahnärzte und Ärzte vermarktet unter dem Aspekt, Risikopatienten für ein HPV-16-assoziiertes Mundhöhlen- und Oropharynx-Karzinom zu identifizieren und dann engmaschig auf die Entwicklung eines Karzinoms zu überwachen (untersuchen), um Karzinome möglichst früh zu entdecken.

Dieses ist ein erster Schritt auf dem Weg, solche Risikopatienten im Vorfeld der Erkrankung zu erkennen, allerdings erst ein recht kleiner Schritt, weil der prädiktive Wert eines positiven HPV-16-L1-Antikörpertests in Bezug auf die zukünftige Entwicklung eines Oropharynx-Karzinoms sehr gering ausfällt (siehe oben). Der prädiktive Wert von E6-Seropositivität liegt je nach Umständen (Raucherstatus usw.) 16 bis 40 mal höher als der prädiktive Wert von L1-Seropositivität (vgl. Ref. 615 und Diskussion weiter oben).

Zweitens kann der PrevO-Check als (*zunächst*) nicht-quantitativer Test nicht zwischen prävalenten, latenten und/oder ausgeheilten HPV-16-Infektionen unterscheiden, außerdem trifft er keine Aussage zur Lokalisation der prävalenten, latenten oder ausgeheilten Infektion. Da genitale Infektionen bei Männern vergleichsweise selten zu L1-Antikörpern führen, ist bei Männern davon auszugehen, dass ein positiver PrevO-Check mit viel größerer Wahrscheinlichkeit auf eine oropharyngeale HPV-16-Infektion deutet als bei Frauen, wo 50 bis 70 % der genitalen HPV-16-Infektionen die Produktion von L1-Antikörpern auslösen, und angesichts des Häufigkeitsverhältnisses zwischen HPV-16 im genitalen Bereich versus HPV-16 im Oropharynx spricht L1-Seropositivität bei Frauen (auch Sexarbeiterinnen) viel eher als bei Männern zugunsten einer aktuellen oder früheren genitalen HPV-16-Infektion.

Insofern kann der PrevO-Check nur als Einstiegsdiagnostik dienen, und bei positivem Befund wären dann weitergehende Untersuchungen notwendig, um festzustellen, ob die Infektion noch prävalent ist und wo sie lokalisiert ist. Bei Frauen wäre dann ein typisierender HPV-Test im Cervix- oder Vaginalabstrich vonnöten (für Vaginalabstrich s. Ref. 643). Da unabhängig vom Cervix-Befund trotzdem der Oropharynx befallen sein kann, wäre – ebenso wie bei Männern – der Oropharynx mittels Abstrich und/oder – besser – Spül-Gurgelmethode [64, 320, 384] (analog

dem OraRisk-HPV Test in den USA) zu beproben und das Material dann einem typisierenden HPV-Test bzw. HPV-16-bezogener PCR zu unterziehen, um festzustellen, ob der Oropharynx befallen ist. Die Kombination aus Spül-Gurgel-Probe und (ggf. selbst vom Probanden entnommenem) Rachenabstrich ist im individualmedizinischen Kontext (jedenfalls bei HIV-Negativen) der alleinigen Spül-Gurgel-Probe überlegen, um die Anzahl falsch-negativer Befunde gering zu halten [vgl. Washingtoner Studenten-Studie, Ref. 405].

Wird dabei kein HPV-16 gefunden, ist dennoch eine latente, in basalen Zellschichten „versteckte“ (und damit reaktivierbare bzw. mit Krebsrisiko weiterhin verbundene) Infektion nicht sicher auszuschließen. Daher kann es Sinn machen, bei Probanden mit sehr hohem Risikoverhalten in der Vergangenheit einige Jahre später erneut nach HPV-16 im Mund-Rachen-Raum zu fahnden und den PrevO-Check zu wiederholen, wenn der erste PrevO-Check positiv ausfiel, die Spül-Gurgel-Probe aber negativ. Sind dann beide Proben (PrevO-Check und Spül-Gurgel-Probe/ggf. zusätzlich Rachenabstrich) negativ, hat sich die Angelegenheit für den Probanden erledigt.

Wegen der hohen genitalen HPV-16-Prävalenz bei jungen Frauen, vor allem bei jungen Sexarbeiterinnen, macht ein solches Vorgehen in dieser Altersgruppe aber wenig Sinn. Ein positiver HPV-16-Nachweis an der Cervix ist bei ihnen recht wahrscheinlich, ohne dass das in diesem Alter unmittelbare Konsequenzen nach sich zieht, abgesehen davon, dass man als FSW ohnehin regelmäßig Gebärmutterhalskrebsvorsorge betreiben sollte.

Ab einem Alter von ca. 35 – 40 Jahren könnte ein solches Vorgehen (PrevO-Check und bei positivem Befund weitere Abklärung) nutzbringender sein und mit höherer Genauigkeit jene Frauen identifizieren, die früher oder später mit HPV-16 im Oropharynx Probleme bekommen könnten.

### **Prädiktiver Wert HPV-16-L1-basierter Antikörpertests**

Ein Nachteil von HPV-16-L1-Antikörpertests (wie dem PrevO-Check) ist der relativ schwache prädiktive Wert in Bezug auf die zukünftige Entwicklung eines Oropharynx- oder Cervixkarzinoms, d.h. es müssen viele Personen positiv getestet und überwacht werden, um im Rahmen dieser Überwachung dann ein Karzinom frühzeitiger als ohne diese Überwachung möglich zu entdecken; mit anderen Worten: viele Personen werden als Risikopersonen

klassifiziert (und beunruhigt und belastet) und müssen sich jahre- und jahrzehntelang überwachen lassen, um nur ein einziges Karzinom früher zu erkennen – jedenfalls wenn man die Allgemeinbevölkerung betrachtet, ohne sich auf Risikogruppen (aufgrund ihres Sexualverhaltens) zu fokussieren.

In Fall-Kontroll-Studien, in denen zum Zeitpunkt der Blutprobe bereits an Oropharynx-Karzinom Erkrankte mit gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden, lag die Odds Ratio für Oropharynx-Karzinome bei L1-Seropositiven bisweilen im zweistelligen Bereich (s.o.). Die präventive Testung bei Gesunden – wie beim PrevO-Check - entspricht aber eher der Situation von prospektiven Kohortenstudien mit bei Studieneintritt gesunden Teilnehmern, denen bei Beginn der Studie eine Blutprobe entnommen wurde (die auf L1-Antikörper getestet wurde), und der weitere Verlauf dieser Kohorte wurde dann anschließend über mehrere Jahre, z.T. mehr als ein Jahrzehnt beobachtet.

In der bereits oben ausführlich beschriebenen EPIC-Studie lag die Odds Ratio für die spätere Entstehung eines Oropharynx-Karzinoms bei zu Beginn der Studie HPV-16-L1-Seropositiven bei 3,1 (KI: 2,1 – 4,5), für ein Karzinom der Mundhöhle bei insignifikanten 1,2 (KI: 0,8 – 1,7) [322].

Für zu Beginn der Studie HPV-16-E6-Seropositive fand sich dagegen eine Odds Ratio von 274 (KI: 110 – 681) für Oropharynx-Karzinome bei ebenfalls insignifikanten 1,3 (KI: 0,3 – 6,9) für Karzinome der Mundhöhle.

Nur 0,6 % der während der Beobachtungszeit im Oropharynx und umgebenden Arealen (wie Mundhöhle, Larynx, Speiseröhre) krebsfrei gebliebenen Kontrollpersonen waren zu Studieneintritt HPV-16-E6-seropositiv, im Vergleich zu 20,6 % HPV-16-L1-Seropositiven unter den Kontrollpersonen. Von den 135 Patienten, die im Studienverlauf ein Oropharynx-Karzinom entwickelten, waren 47 (34,8 %) zu Studienbeginn HPV-16-E6-seropositiv und 56 (41,5 %) HPV-16-L1-seropositiv gewesen.

Dass weniger als die Hälfte aller Oropharynx-Karzinome mit HPV-assoziierten Seromarkern verbunden waren, dürfte zumindest teilweise damit zu erklären sein, dass ein nicht unerheblicher Teil dieser Karzinome auch heutzutage noch auf HPV-unabhängiger Ätiologie beruht (Rauchen und/oder Alkohol; Alkohol vor allem als Potenzierer des raucherbedingten Risikos). Außerdem gibt es, wie bereits weiter oben ausführlich diskutiert, Hinweise darauf, dass starke Raucher auch im Falle einer HPV-bedingten Karzinogenese weniger wahrscheinlich HPV-assoziierte

Seromarker ausbilden, wobei die Raucherdosisschwelle für die Suppression von L1-Antikörpern niedriger liegen könnte als für die Suppression von E6-Antikörpern.

Durch L1- statt E6-basierter Überwachung hätte man in dieser Probandengruppe (aus der EPIC-Studie) also 9 von 56 Oropharynx-Karzinomen zusätzlich früher erkennen können. Für diesen Zusatznutzen hätten aber viel mehr Personen als Risikopersonen deklariert und regelmäßig überwacht werden müssen, wie sich an den E6- bzw. L1-Quoten der Kontrollgruppe zeigt (0,6 % versus 20,6 %). Selbst Antikörper gegen HPV-16-E2 (OR: 9,5; KI: 5,7 – 15,8) und HPV-16-E1 (OR 5,7; KI: 3,2 – 10,0) hatten einen höheren prädiktiven Wert als HPV-16-L1-Seropositivität, mit einem Seropositiven-Anteil in der Kontrollgruppe von 4,5 % (E2) und 3,9 % (E1). Allerdings wären auf diese Weise nur 33 bzw. 22 Krebspatienten identifiziert worden (statt 47 mit E6 und 56 mit L1).

Unter Abwägung der Schaden-Nutzen-Relation (Nutzen: soviel zukünftige Krebspatienten wie möglich als Risikogruppe zu identifizieren und regelmäßig zu überwachen; Schaden: Personen unnötigerweise als Risikopatienten zu klassifizieren, zu beunruhigen und jahre- und jahrzehntelang zu überwachen, die schließlich doch nicht erkranken) ist daher der HPV-16-E6-Antikörper als Risiko-Biomarker dem HPV-16-L1-Antikörper weit überlegen.

Die EPIC-Studie umfasste 385.747 Teilnehmer, für die Blutproben vorlagen. 135 entwickelten ein Oropharynx-Karzinom, davon waren 56 (41,5 %) zum Zeitpunkt der Blutprobe HPV-16-L1-seropositiv, 79 seronegativ. In der Kontrollgruppe, die im Beobachtungszeitraum kein Oropharynx-Karzinom (und auch kein Karzinom der angrenzenden Körperregionen) entwickelte, lag die HPV-16-L1-Seropositivenquote bei Studienbeginn bei 20,6 %. Rechnet man dies auf die gesamte EPIC-Kohorte hoch, waren knapp 80.000 Teilnehmer (die Blutproben lieferten) zu Studienbeginn HPV-16-L1-seropositiv. Durch intensive Überwachung über den gesamten Beobachtungszeitraum von teilweise über 10 Jahren hinweg hätten 56 Oropharynx-Karzinome frühzeitig diagnostiziert werden können. 1428 HPV-16-L1-seropositive Personen hätten also über die gesamte Beobachtungszeit hinweg engmaschig überwacht werden müssen, um ein Oropharynx-Karzinom frühzeitig klinisch (durch Inspektion) zu diagnostizieren. Unter den bei Studienbeginn L1-Seronegativen entwickelte eine von ca. 3900 Personen ein Oropharynx-Karzinom.

Demgegenüber lag die kumulative 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit, an einem Oropharynx-Karzinom zu erkranken, für HPV-16-E6-Seropositive zwischen 2,3 % (Frauen, die aktuell rauchen) und 23 % (Männer, die nie rauchten), d.h. je nach Geschlecht und Raucherstatus

benötigen bei HPV-16-E6-Seropositivität nur 4 bis 44 Personen einer engmaschigen Überwachung, um innerhalb von 10 Jahren ein Oropharynx-Karzinom frühzeitig zu diagnostizieren – statt 1428 Personen im Falle eines L1-basierten Screenings (wobei diese Zahlen nicht völlig vergleichbar sind, weil die 1428 Personen nicht exakt auf eine Beobachtungszeit von genau 10 Jahren adjustiert sind).

In einer großen skandinavischen Kohortenstudie mit fast 900.000 Teilnehmern aus Norwegen, Finnland und Schweden [383] entwickelten innerhalb von durchschnittlich 9,4 Jahren nach Studieneintritt und Abnahme der Blutprobe 26 Personen ein Oropharynx-Karzinom. 10 von diesen (38 %) waren zu Studienbeginn HPV-16-L1/2-seropositiv. Für jeden Erkrankten wurden 5 bis 7 Kontrollpersonen gematcht; bei den Kontrollpersonen lag die L1/2-Seropositivenrate bei 6,5 %. Dies ist deutlich niedriger als in anderen Studien (14,3 bis 21,1 % [322, 380, 381]), was aber damit zusammenhängen könnte, dass hier ein anderer ELISA-Test zum Antikörpernachweis von HPV-16 zum Einsatz kam (gegen L1- und L2-Antikörper) und auch für die Festlegung der Cut-off-Level andere Referenzliteratur als beispielsweise in der sich mit dieser Studie überschneidenden skandinavischen Cervixkarzinom-Studie [380, s.u.] mit 14,3 % L1-seropositiven Kontrollen herangezogen wurde.

Die rohe Odds Ratio für ein Oropharynx-Karzinom lag in der skandinavischen Kohorte [383] bei HPV-16-L1/2-Seropositivität bei 8,6 (KI: 2,6 – 28,5), nach Adjustierung sogar bei 14,4 (KI: 3,6 – 58,1). Die Beziehung zwischen HPV-16-L1/2-Seropositivität und einem Karzinom der Mundhöhle blieb dagegen auch hier nur ein insignifikanter Trend (nicht adjustierte OR: 5,4; KI: 0,8 – 38,8; adjustierte OR: 3,6; KI: 0,5 – 26,3).

Rechnet man den Anteil der HPV-16-L1/2-Seropositiven von 6,5 % in der Kontrollgruppe auf die Gesamtkohorte von ca. 900.000 Teilnehmern hoch, so waren etwa 59.000 Teilnehmer zu Studienbeginn seropositiv. Von diesen initial Seropositiven entwickelten in durchschnittlich etwa einem Jahrzehnt 10 Teilnehmer ein Oropharynx-Karzinom. Trotz der adjustierten OR von 14,4 für HPV-16-L1/2-Seropositivität hätte man also 5900 Teilnehmer durchschnittlich ein Jahrzehnt lang regelmäßig überwachen müssen, um ein Oropharynx-Karzinom früher zu entdecken. 16 Oropharynx-Karzinome verteilten sich dagegen auf die ca. 840.000 seronegativen Teilnehmer, d.h. ein Karzinom pro 52.500 seronegative Personen.

Die im Vergleich zur EPIC-Studie mit 14,4 relativ hohe OR für die L1/2-Seropositiven in der skandinavischen Studie dürfte damit in Zusammenhang stehen, dass – wohl aufgrund anderer Methodik und Referenzwerte der serologischen Untersuchung – der Anteil der Seropositiven in



der skandinavischen Kohorte viel niedriger ausfiel als in der EPIC-Kohorte, und in der EPIC-Kohorte insgesamt mehr Oropharynx-Karzinome auftraten. Aus letztgenanntem Grund lag auch trotz der niedrigeren OR für die Seropositiven (3,1 statt 14,4) die Anzahl der Seropositiven, die hätten überwacht werden müssen, um ein einziges Oropharynx-Karzinom frühzeitig zu entdecken, in der EPIC-Studie mit ca. 1400 deutlich niedriger als in der skandinavischen Studie (ca. 5900).

Diese Relationen könnten sich allerdings inzwischen auch verschoben bzw. angeglichen haben, da die Prävalenz HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten vor allem in Skandinavien stark zugenommen hat [21, 55, 56, 81, 267,442], so dass man gerade in diesen Ländern von einer „Epidemie virus-induzierter Karzinome“ spricht. Die Rekrutierung der Probanden der skandinavischen Kohorten erfolgte teilweise schon in den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts (ab 1973; vgl. [380]).

Wie bereits erwähnt, kann ein Test auf HPV-16-L1-Seroantikörper (wie der PrevO-Check) nicht zwischen oropharyngealer und genitaler Infektion unterscheiden. (E6-Antikörper scheinen enger mit der Lokalität „Oropharynx-Karzinom“ relativ zu genitalen oder analen HPV-bedingten Karzinomen assoziiert zu sein als L1-Antikörper). Auch in Bezug auf die zukünftige Entwicklung eines Cervixkarzinoms hat der Nachweis von HPV-16-L1-Antikörpern einen signifikanten prädiktiven Wert:

In einer anderen großen prospektiven skandinavischen Studie [380], deren Kohorten sich aber stark mit der oben zitierten Studie zu Karzinomen im Mund-, Hals-, Nasen- und Rachenraum [383] überschneiden, mit Beobachtungszeiten von durchschnittlich weit über 10 Jahren und auf der Basis von über 15 Millionen Frauenjahren, lag die rohe OR für ein invasives Cervixkarzinom bei zu Studienbeginn HPV-16-L1-seropositiven Frauen bei 2,9 und sank nach Adjustierung auf immer noch signifikante 2,4. Die höchste OR fand sich bei Frauen, die bei Studieneintritt (Serumprobe) 15 bis 19 Jahre alt waren (5,5), danach fiel die OR bis auf 1,7 bei 35- bis 39-Jährigen (zum Zeitpunkt Studieneintritt/Serumprobe), um danach wieder auf 3,1 bei zu Studienbeginn 45 bis 60-Jährigen anzusteigen. Offenbar besteht als ein besonders erhöhtes Cervixkarzinom-Risiko bei Frauen, die schon als Jugendliche HPV-16-L1-seropositiv sind, und im mittleren Alter steigt das Risiko dann wieder leicht an. HPV-16-E6-Antikörper waren leider nicht Gegenstand dieser Studie.

Die Quote der HPV-16-L1-Seropositiven in der Kontrollgruppe, die kein Cervixkarzinom entwickelte, lag bei 14,3 % (Krebsfälle Cervix: 32,6 %). 197 Cervixkarzinome entwickelten sich

bei L1-Seropositiven, 407 bei L1-Seronegativen. Schließt man von der Kontrollgruppe (1568 gematchte Kontrollen) auf die Gesamtkohorte, so wären etwa 140.000 Frauen bei Studieneintritt HPV-16-L1-seropositiv gewesen. Von diesen entwickelten dann 197 ein invasives Cervixkarzinom. Man hätte also etwa 700 HPV-16-L1-seropositive Frauen über den Beobachtungszeitraum von ca. 15,5 Jahren (15.074.000 Frauenjahre : 974.000 Frauen) hinweg überwachen müssen, um ein Cervixkarzinom frühzeitiger zu erkennen. Von den Seronegativen entwickelte eine unter ca. 2050 Frauen ein solches Karzinom.

In der EPIC-Studie mit 367.993 Frauen (überwiegend 35 bis 70 Jahre alt) und 2.775.235 Frauenjahren bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 9 Jahren war HPV-16-L1-Seropositivität bei Studieneintritt mit einer OR für invasives Cervixkarzinom von 2,4 (KI: 1,4 – 4,1) verbunden, HPV-16-E6-Seropositivität dagegen mit einer OR von 10,2 (KI: 3,3 – 31,1) [381].

Der Anteil der HPV-16-L1-Seropositiven lag bei den Krebsfällen bei 34,2 %, bei den Kontrollen bei 19,0 %. Hochgerechnet auf die gesamte Kohorte hätte man also ca. 1100 HPV-16-L1-seropositive Frauen durchschnittlich 9 Jahre lang engmaschig gynäkologisch überwachen müssen, um auf Basis der L1-Seropositivität ein Cervixkarzinom früher zu erkennen. Bei den zu Studienbeginn Seronegativen entwickelte eine unter ca. 2500 Frauen ein solches Karzinom (wenn man von der Seroprävalenz in der Kontrollgruppe auf die Gesamtkohorte schließt).

Der Anteil der bei Studienbeginn HPV-16-E6-Seropositiven lag bei den Krebsfällen bei 10,9 %, bei den Kontrollen bei 1,4 %. Danach müsste man auf E6-Basis „nur“ 250 Frauen (statt 1100 auf L1-Basis) 9 Jahre lang engmaschig überwachen, um ein Cervixkarzinom früher zu entdecken. Recht günstig war auch noch die Relation für E6- und/oder E7-Seropositivität (bezogen auf HPV-16). Dies ermöglichte die Entdeckung von 39 Cervixkarzinomen (statt 20 in der E6-Gruppe) bei einer Quote von 21,2 % Seropositiven bei den Krebsfällen und 7,9 % bei den Kontrollen. Dass nahezu doppelt so viel Karzinome frühzeitig entdeckt worden wären, hätte aber den Preis gehabt, dass dann schon wieder ca. 740 Frauen regelmäßig überwacht werden müssten, um binnen 9 Jahren ein Karzinom früher zu entdecken.

Die prospektiven Studien verdeutlichen, dass der prädiktive Wert von HPV-16-L1-Antikörpern sowohl für die Entwicklung eines Oropharynx-Karzinoms (ca. 1 : 1428) wie eines Cervixkarzinoms (ca. 1 : 700 bis 1100), jeweils bei Beobachtungszeiträumen in der Größenordnung von einem Jahrzehnt, viel niedriger ausfällt als im Falle von HPV-16-E6-Seropositivität mit einem Risiko von 1:4 bis 1:44 für das Oropharynx-Karzinom (abhängig von

Geschlecht und Raucherstatus; der prädiktive Wert ist höher bei Männern und Nichtrauchern) und etwa 1 : 250 für das Cervixkarzinom.

Für die Selektion von Hochrisikopersonen für ein HPV-assoziiertes Oropharynx-Karzinom wäre daher ein Schnelltest auf HPV-16-E6-Antikörper sehr wünschenswert und ein großer Fortschritt gegenüber einem Test auf HPV-16-L1-Antikörper.

Zur Identifizierung von Hochrisikofrauen für Cervixkarzinome ist dagegen selbst der E6-Antikörpertest im Serum nicht sensitiv genug; hier ist die Untersuchung von Abstrichmaterial mit – bei Bedarf – fortschrittlichen Methoden wie Prognosemarkern (wie z.B. Dual-Stain, Cytoactiv) hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes weit überlegen.

Mit dem Ziel der möglichst gezielten Selektion von Risikopersonen für HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome wäre es daher sehr wünschenswert, wenn der Schnelltest auf Antikörper gegen HPV-16-L1 bald durch einen Schnelltest auf Antikörper gegen HPV-16-E6 ersetzt oder ergänzt würde. Optimal, aber wohl als Screening-Methode zu kostenaufwendig und komplex, wäre eine differenzierte HPV-16-Serologie unter zusätzlicher Einbeziehung von E1-, E2- und E7-Antikörpern, von denen E1 und E2 in ihrem prädiktiven Wert für Oropharynx-Karzinome, wenn auch weit abgeschlagen hinter E6, immer noch dem L1 überlegen sind.

### **Einsatzmöglichkeiten des PrevO-Check**

Trotz des – bezogen auf die Durchschnittsbevölkerung (!) – relativ geringen prädiktiven Wertes ist der PrevO-Check ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zu einer individualisierten Prävention HPV-assoziiierter Karzinome im Mund-Rachen-Raum.

Er bietet erstmals einen niedrigschwelligen, unkomplizierten Einstieg in die Sekundärprävention HPV-assoziiierter Karzinome, vor allem Oropharynx-Karzinome, weil er dazu beiträgt, Personen mit einem absolut gesehen zwar immer noch niedrigen, letztendlich aber überdurchschnittlichen Risiko zu identifizieren. Aufgrund des geringen prädiktiven Wertes dürfte seine Hauptfunktion aber darin beruhen, Personen, die orale Risiken eingegangen sind und sich nun Sorgen machen, zu beruhigen.

Nach Herstellerangaben wird von etwa 7 % L1-Seropositiven im PrevO-Check ausgegangen. Das ist, von der ohnehin nicht direkt vergleichbaren Studie von MORK J et al. (2001) [383] abgesehen, die auf HPV-16-L1/2 beruhte, nur etwa die Hälfte bis ein Drittel des Anteils der L1-Seropositiven in den Kontrollgruppen (d.h. Probanden ohne Oropharynx-Karzinom oder Cervixkarzinom) der oben diskutierten großen prospektiven Studien aus Europa (z.B. EPIC) [322, 380, 381].

Dies lässt die Hypothese aufkommen, dass der PrevO-Check als Schnelltest nur auf vergleichsweise höhere HPV-16-L1-Antikörpertiter "anschlägt" als die ELISA-Tests an Vollblut in den o. g. Studien und daher beispielsweise Personen mit leichten Seronarben nach vor längerer Zeit überwundener Infektion – die ja auch genital erfolgt sein kann – nicht erfasst werden. Dies wäre kein Nachteil, sondern ein Vorteil des PrevO-Check: falls dies zutrifft, würde der prädiktive Wert eines positiven PrevO-Check für die zukünftige Entstehung eines Oropharynx-Karzinoms, aber auch eines Cervixkarzinoms, etwa doppelt bis dreifach so hoch ausfallen, als oben auf der Basis der großen internationalen europäischen Kohortenstudien kalkuliert.

Oraler Sex bzw. die Anzahl oraler Sexpartner, vor allem in den letzten 1 bis 2 Jahren, gilt – neben dem Geschlecht und dem Rauchen – als wichtigster Prädiktor für das Vorliegen einer oropharyngealen HPV-16-Infektion [390, 394, 398]. Legt man die NHANES-Studie zugrunde, also die Verhältnisse in den USA, sind 98,0 % der Männer und 99,7 % der Frauen (der Allgemein-/Durchschnittsbevölkerung) bzw. > 99,5 % der ungeimpften Frauen aktuell *nicht* oropharyngeal mit HPV-16 infiziert.

Die krebsfreien Kontrollpersonen in den o.g. großen Kohortenstudien zum prädiktiven Wert von Seroantikörpern (wie EPIC und die beiden, sich überschneidenden skandinavischen Studien) bilden ja in gewisser Weise diese Allgemeinbevölkerung ab. Sie wurden zwar in Bezug auf Krebspatienten gematcht und dadurch selektiert, Befragungen zum Oralsexverhalten bzw. Sexverhalten fanden in diesen Studien aber nicht statt. Das Matching erfolgte nach vom (Oral)sexverhalten unabhängigen Kriterien wie z.B. Alter, Geschlecht, Land (in multinationalen Studien) usw.; (Oral)sexverhalten mag damit (z.B. mit dem Alter) nicht völlig unassoziiert sein, aber kein erfasstes und berücksichtigtes Matching-Kriterium, so dass davon auszugehen ist, dass das (Oral)Sexverhalten der gesunden Kontrollen in den vier oben erwähnten europäischen Kohortenstudien (eigentlich sind dies aber nur zwei völlig voneinander unabhängige Studien) der Allgemeinbevölkerung entspricht.

Dies bedeutet aber auch: würde man Personen mit riskantem Oralsexverhalten (viele Partner/Partnerinnen, Sexarbeiterinnen/Sexarbeiter mit ungeschütztem Oralsex; Männer, die bei

Sexarbeiterinnen ungeschützt Cunnilingus betreiben; Männer, die Sex mit vielen Männern haben usw.) selektieren, dann wäre der prädiktive Wert von HPV-16-L1-Seropositivität höchstwahrscheinlich (und plausiblerweise) für die zukünftige Entwicklung eines Oropharynx-Karzinoms deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung mit durchschnittlicher Risikoverteilung.

Wenn man dann noch, wie bereits dargelegt, aufgrund der geringeren Positivenquote von geschätzt 7 % (vermutlich durch Ausschluss u.a. von Seronarben) berücksichtigt, dass der prädiktive Wert des PrevO-Check schon aus methodischen Gründen zwei- bis dreimal höher zu sein scheint als die L1-Antikörper-Bestimmung mittels ELISA-Test im Serum aus Vollblut in den o.g. Kohortenstudien, so ist anzunehmen, **dass bei gezieltem Einsatz des PrevO-Check bei Risikokandidaten (definiert z.B. über ihr orales Sexverhalten in der Vergangenheit) ein deutlich höherer prädiktiver Wert für die zukünftige Entwicklung eines Oropharynx-Karzinoms erreicht werden kann, als aus den o.g. Kohortenstudien zu vermuten wäre** (d.h. deutlich höher als 1 : 1400 in der EPIC-Studie bzw. 1 : 5600 in der allerdings „veralteten“ skandinavischen Studie, die hier insofern als „veraltet“ betrachtet wird, da die Aufnahme von Probanden in den 70er und 80er Jahren nicht mehr die aktuelle epidemiologische Situation von HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinomen abbildet). Grundsätzlich gilt aber für beide Studien, dass die in jüngerer Zeit erfolgte weitere Zunahme HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome den prädiktiven Wert von L1-Seropositivität inzwischen weiter gesteigert haben könnte.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine HPV-16-L1-serobasierte Testung von Personen der Allgemeinbevölkerung ohne überdurchschnittliche Oralsex Erfahrung und andere Risiken wenig Sinn macht, ganz besonders bei Frauen, weil das Risiko für ein HPV-assoziiertes Oropharynx-Karzinom für diesen Personenkreis sehr niedrig ist und bei HPV-16-L1-Seropositivität in diesen Fällen wahrscheinlich andere Infektionen (z.B. genital) für diesen Effekt verantwortlich sind. Von diesem Personenkreis müssten sehr viele Menschen beunruhigt und langjährig (über Jahrzehnte) engmaschig überwacht werden, um ein einziges Oropharynx-Karzinom frühzeitig zu entdecken. Dasselbe gilt ebenfalls für junge Erwachsene (bei Männern bis ca. 35 Jahre, bei Frauen bis ca. 35 bis 40 Jahre) sogar unabhängig vom individuellen Risikoverhalten, weil in dieser Altersgruppe Mund- und Rachen-Karzinome ohnehin sehr selten sind:

**Tabelle 16:** Durchschnittliche jährliche Anzahl der Neuerkrankungen an Mund-Rachen-Krebs (alle Fälle, unabhängig von der HPV-Assoziation) nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland (20 bis 64 Jahre):

Altersgruppe	2001-2010		2009-2010	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
20-24 Jahre	10	11	10	15
25-29 Jahre	12	18	13	22
30-34 Jahre	20	35	18	34
35-39 Jahre	54	117	37	88
40-44 Jahre	105	393	82	319
45-49 Jahre	237	908	227	796
50-54 Jahre	337	1350	376	1342
55-59 Jahre	386	1470	495	1593
60-64 Jahre	434	1562	479	1577

(Quelle: [www.rki.de](http://www.rki.de), Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage Stand 16.12.2013, ICD 10: C00-C14; Durchschnitt aus 10 Jahren und Durchschnitt aus 2 Jahren)

Für Personen mit überdurchschnittlicher Oralsex Erfahrung (wie z.B. Sexarbeiterinnen, die routinemäßig oder häufig ungeschützten Oralsex mit Kunden oder Kolleginnen betrieben; Kunden von Sexarbeiterinnen, die ungeschützt Cunnilingus mit Sexarbeiterinnen betrieben haben; MSM mit vielen Partnern) ist allerdings davon auszugehen, dass der PrevO-Check einen deutlich höheren prädiktiven Wert hat als oben aufgrund der großen prospektiven Studien kalkuliert. Erstens, weil diese Personen ein höheres Risiko haben, *tatsächlich* mit oropharyngealem HPV-16 infiziert zu sein; zweitens, weil der PrevO-Check nur bei geschätzt 7 statt 15 bis 20 % aller Probanden der Allgemeinbevölkerung positiv anschlägt und daher Personen mit niedrigen Titern wie Seronarken ohnehin nicht oder seltener erfasst.

Legt man die NHANES-Studie (USA 2009/2010) zugrunde, liegt die Odds Ratio für einen oropharyngealen HPV-16-Nachweis bei Personen mit über 10 Oralsexpartnern gegenüber solchen ohne Oralsex in der Anamnese bei 3,88 (allerdings bei breiten Konfidenzintervallen: 0,27 – 55,37) [390]. Nimmt man alle HPV-Typen zusammen, beträgt die OR 3,65, wird dann aber signifikant (KI: 1,52 – 8,75). Das deutet darauf, dass die fehlende Signifikanz bei HPV-16 in der niedrigen absoluten Fallzahl von HPV-16-Infizierten begründet ist und sich bei einer größeren Studienpopulation Signifikanz einstellen dürfte.

Bemerkenswert ist, dass in der Auswertung der NHANES-Studie von D'SOUZA et al. [390] die OR für Personen mit 1 bis 2 Oralsexpartnern in der lebenslangen Anamnese mit 0,32 (KI: 0,04 –

4,74) für HPV-16 und 0,79 (KI: 0,36 – 1,76) für HPV-gesamt deutlich, wenn auch insignifikant, niedriger ausfällt als bei Personen ganz *ohne* Oralsex. Dies könnte auf fehlerhafte Angaben von einigen Teilnehmern im Rahmen der Interviews deuten (persönliche Interviews sind bekanntlich anfällig, was womöglich schambehaftete sexuelle Verhaltensweisen angeht, auch und gerade in der Allgemeinbevölkerung), so dass es als fraglich bewertet werden muss, ob die Gruppe der Personen mit (angeblich) 0 Oralsexpartnern tatsächlich als Referenzgruppe taugt, zumal sie auch nicht repräsentativ für die Durchschnittsbevölkerung ist (diese Option wurde auch von der Erstautorin eingeräumt; D'SOUZA G., persönl. Mitteilung). Würde man die Gruppe mit ein bis zwei Oralsexpartnern als Referenz festlegen (also die Gruppe, in der sich überwiegend monogame Paare befinden würden), so würde die Odds Ratio für Personen mit 3 bis 5 Oralsexpartnern schon auf 1,9, für 6 bis 10 Oralsexpartner auf 3,4 und für mehr als 10 Oralsexpartner auf 12,1 für HPV-16 (und 2,1, 2,7 bzw. 4,6 für HPV-gesamt) ansteigen.

Berücksichtigt man dann noch die mit ca. 7 % Positivenanteil (geschätzt nach Herstellerangaben) höhere Sensitivität des PrevO-Check im Vergleich zu L1-Antikörperuntersuchungen an Vollblut, so bietet der PrevO-Check die Chance, für Risikopersonen (wie solche mit mehr als 10 Oralsexpartnern in der lebenslangen Anamnese) einen bis zum Faktor 30 höheren prädiktiven Wert zu haben als bei L1-Seropositivität im Vollblut beispielsweise in der Kontrollgruppe der EPIC-Studie. Das bedeutet dann aber, dass nur grob geschätzt ca. 50 dieser im PrevO-Check positiven Personen mit ausgeprägtem Risikoverhalten (statt 1428 Personen der Allgemeinbevölkerung nach den Daten der EPIC-Studie) über ca. 10 Jahre regelmäßig überwacht werden müssten, um auf Basis von L1-Seropositivität ein Oropharynx-Karzinom frühzeitig zu entdecken.

Der PrevO-Check dürfte sich daher vor allem für Risikokandidaten ab einem Alter von 35 Jahren (Männer) bzw. 35 bis 40 Jahren (Frauen) eignen, definiert über die Oralsex-Anamnese, da Sensitivität und prädiktiver Wert in dieser Gruppe um ein Mehrfaches höher ausfallen dürften als bei Personen mit durchschnittlichem oder unterdurchschnittlichem Oralsexverhalten. Für Personen, die große Oralsexrisiken eingegangen sind, stellt der PrevO-Check daher einen ersten Einstieg in die Sekundärprävention des HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinoms dar, solange E6-basierte Screeningtests nicht verfügbar sind.

Wie oben dargelegt, dürfte aber selbst bei Risikokandidaten (aufgrund ihrer Oralsexanamnese) immer noch eine erhebliche Falschpositivenquote existieren in dem Sinne, dass sie (glücklicherweise) auch bei langfristiger Überwachung kein Oropharynx-Karzinom entwickeln, denn im Vergleich zu anderen Karzinomen sind HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome immer

noch vergleichsweise seltene Ereignisse mit einem Anteil von geschätzt zwischen 0,5 und < 1 % aller Krebs-Neuerkrankungen (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) in Deutschland, eher näher bei 0,5 % als bei 1,0 %, und einer Lebenszeitprävalenz von etwa 0,3 % für Männer und Frauen zusammen genommen, einschließlich raucherbedingter bzw. nicht mit HPV assoziierter Oropharynx-Karzinome [615].

Da die Krebsregisterdaten keine Aussage zur HPV-Assoziation erlauben, ist der Anteil der HPV-bedingten Krebse im Mund-Rachen-Raum nicht präziser eingrenzbar.

Insofern ist es wichtig, dass sich vor allem Risikokandidaten (aufgrund ihres Oralsexverhaltens), die im PrevO-Check L1-seropositiv getestet wurden, weiter untersuchen lassen, wozu – bei Frauen – der Ausschluss einer genitalen Infektion (Frauenarzt) gehört, bei Frauen und Männern ein oropharyngealer HPV-Test (Spül-Gurgel-Probe, ggf. zusätzlicher Rachenabstrich; s.o.) zum direkten Nachweis von HPV-16 im Mund-Rachen-Raum.

Ergänzend, vor allem bei positivem HPV-16-Nachweis im Oropharynx, wäre ein Antikörpertest auf HPV-16-E6-Antikörper aber sehr hilfreich.

Erst in der Gesamtschau dieser Befunde lässt sich beurteilen, ob ein deutlich erhöhtes Risiko für die zukünftige Entwicklung eines HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinoms besteht, und festlegen, wie intensiv und engmaschig die Überwachung des Oropharynx (dabei auch Zungengrund und Mandeln) stattfinden muss.

Der PrevO-Check bietet daher bei risikoorientiertem Einsatz – also einem gezielten Einsatz bei Personen, die überdurchschnittliche bis extreme Oralsexrisiken eingegangen sind – einen wichtigen Beitrag als erste Stufe (im Sinne eines „ersten Filters“) auf dem Weg, Personen zu identifizieren, die ein weit überdurchschnittliches Risiko für ein solches Karzinom tragen, und bei denen daher eine engmaschige Überwachung durch Untersuchungen und ggf. zusätzliche Serologie, irgendwann vielleicht auch einmal Anfärben des Mund-Rachen-Raumes mit Tracer-Substanzen und/oder präventive nicht-invasive Behandlungsmaßnahmen, die vor Ausbruch des Karzinoms greifen oder die Karzinogenese abbrechen können (s. nächstes Kapitel), indiziert sind.

Wie weiter oben dargestellt, finden sich auch Assoziationen zwischen cervikalem HPV-Nachweis und oropharyngealem HPV-Nachweis. Handelt es sich nur um cervikales HPV ohne Dysplasien, besteht dabei keine ausgeprägte Typkonkordanz zwischen genitalem und oralem/oropharyngealem HPV-Nachweis. Das gemeinsame Vorkommen an beiden Loci ist dann



eher ein Indiz für eine allgemeine Anfälligkeit für HPV. Besteht dagegen bereits eine Dysplasie der Stufe CIN 2 (oder höher), steigt auch die Häufigkeit der Typ-Konkordanz zwischen cervikalen und oralen/oropharyngealen HPV-Infektionen an. Möglicherweise steckt dahinter neben einer erhöhten allgemeinen Anfälligkeit gegenüber HPV auch eine individuelle Schwäche in der Fähigkeit, HPV-Infektionen (oder solche von einem ganz bestimmten Typ) zu überwinden, oder ein überdurchschnittliches Persistenzrisiko für orales HPV-16 im Vergleich zu anderen Typen, wie es die Finnish Family HPV Study implizierte.

Damit stellen auch Frauen mit cervikaler HPV-Infektion, und besonders mit CIN 2 (oder höher), eine Risikogruppe für orales/oropharyngeales HPV-16 dar. Dies gilt besonders, wenn genital HPV-16 nachgewiesen wurde (allerdings geringere Typkonkordanz, wenn keine Dysplasie besteht). Daher sei an dieser Stelle noch einmal die Korrelation zwischen cervikalem PAP/HPV-Befund und oralem/oropharyngealem HPV-16-Risiko wiederholt:

**Dringlichkeit (Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses) eines oropharyngealen HPV-16-Tests in Abhängigkeit vom cervikalen Befund:**

CIN 2+ HPV-16-positiv	>>	CIN 2+ HPV-16-negativ	>	cervikal HPV-16 PAP 0 oder 1	>	cervikal anderes HPV PAP 0 oder 1	>	kein HPV PAP 0-1
--------------------------	----	--------------------------	---	---------------------------------	---	--------------------------------------	---	---------------------

Prinzipiell dieselbe Abstufung ist zugrunde zu legen, wenn man den L1-Antikörpertest als Einstiegsdiagnostik nutzt.

**Als Hauptzielgruppen des PrevO-Check lassen sich damit definieren:**

**Männer ab ca. 35 Jahren, Frauen ab ca. 35 – 40 Jahre:**

- mit vielen Oralsexpartnern lebenslang
- mit vielen Sexpartnern lebenslang
- Sexarbeiterinnen oder Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese (auch wenn längst eingestellt)
- lesbische/bisexuelle Frauen (Cunnilingus-Risiko) mit hoher Partnerinnen-Zahl
- MSM
- Männer, die bei vielen Frauen Cunnilingus betrieben haben (lebenslang)
- Männer, die bei Sexarbeiterinnen Cunnilingus betrieben haben (lebenslang)
- Männer mit vielen Sexpartnerinnen (lebenslang)
- Frauen mit CIN 2 / AIN 2 / VIN 2 (oder höher), besonders wenn diese HPV-16-positiv ist
- Frauen mit cervikalem HPV-Nachweis, besonders HPV-16, der persistiert bzw. wiederholt angetroffen wird, auch ohne Dysplasie
- Partner von Frauen mit genitalem HPV-16-Nachweis, falls sie Cunnilingus betrieben haben
- Partner von Frauen mit Dysplasien (vor allem HPV-16-positiv) oder Gebärmutterhalskrebs, sofern sie Cunnilingus betrieben haben
- Personen mit HPV-verdächtigen Schleimhautveränderungen im Mund-Rachen-Raum

Nicht geeignet ist der PrevO-Check für Personen, die eine HPV-Impfung erhalten haben. Sie werden auf jeden Fall positiv testen.

Sollten Rauchen oder Immunsuppression (auch z.B. medikamentös bedingt) oder allgemeine Hinweise auf ein eher schwaches Immunsystem hinzu kommen (z.B. hohe allgemeine Infektanfälligkeit, häufige Sinusitis [384] usw.), erhöht das die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden HPV-16-Infektion im Mund-Rachen-Raum, so dass in diesen Fällen auch schon bei geringerem Ausmaß der Risikoexposition, also z.B. geringerer Oralsexaktivität, der Einstieg in die HPV-Diagnostik (wie der PrevO-Check) sinnvoll ist. Allerdings verringert sich bei Immunsuppression, aber auch Rauchen die Chance auf eine Serokonversion, d.h. es besteht möglicherweise ein Risiko, dass eine orale/oropharyngeale HPV-16-Infektion vorliegt, die nicht im PrevO-Check erkennbar ist (falsch-negatives Ergebnis). Für diese Personengruppen könnte es sich daher als zweckmäßig erweisen, direkt mit einem oropharyngealen HPV-Test (Spül-Gurgel-Probe + Rachenabstrich) in die HPV-Diagnostik einzusteigen.

In der obigen Zusammenstellung der Risikogruppen wurde auf die *lebenslange* Partnerzahl abgestellt. Aus Studien zur Korrelation zwischen oropharyngealer HPV-Prävalenz und Sexverhalten (wie z.B. NHANES) ist bekannt, dass die Partnerzahl in den letzten Monaten, 1 oder 2 Jahren eine größere Rolle spielt als die lebenslange Partnerzahl. Dennoch wurde bei der Empfehlung bevorzugter Indikationen für einen PrevO-Check gezielt auf die *lebenslange* Partnerzahl abgestellt:

Der Zweck des PrevO-Check besteht ja darin, Personen zu selektieren, bei denen ein erhöhtes Risiko für oropharyngeale Karzinome besteht, und diese dann weiterer Diagnostik wie einem oralen HPV-Test zuzuführen. Personen mit kurzfristiger HPV-16-Infektion, die dann wieder ausheilt, gehören nicht zur Risikogruppe und sollten daher im Idealfall gar nicht (unnötig) beunruhigt werden. Karzinomrisiken sind schließlich mit persistierenden HPV-16-Infektionen verbunden, die schon viele Jahre bestehen können. Insofern ist für die Selektion von Probanden mit Karzinomrisiko die lebenslange Anzahl von (Oral)Sexpartnern relevanter als die kurzfristige Partnerzahl. Infektionen, deren Grundlage schon durch das Sexverhalten vor vielen Jahren gelegt wurde, sind viel kritischer als Infektionen, die durch viele Partner in den letzten Monaten vor dem Test bedingt sind, und die (noch) nicht als persistierend zu qualifizieren sind.

### **Quantitativer PrevO-Check**

War der PrevO-Check zunächst nur als qualitativer Test verfügbar (Antikörper ja/nein), wurde inzwischen ein optisches Analysegerät (ESEQuant LR 3, Qiagen) entwickelt, das quantitative Aussagen zur Antikörpermenge ermöglicht. Dadurch dürfte sich der prädiktive Wert des PrevO-

Check erhöhen, da Probanden mit niedrigen Antikörpertitern – zum Beispiel als Serumnarben von schon vor längerer Zeit ausgeheilten Infektionen – als solche erkannt werden können. Dies bietet dann die Grundlage für eine Risikostratifizierung oder für einen Cut-Off-Wert bei der Bewertung der Ergebnisse des PrevO-Check. Der Test wird jetzt im Rahmen der **Hamburg City Health Study** (45000 Teilnehmer, 45 – 74 Jahre) eingehend untersucht; Ergebnisse werden ab 2021 erwartet. Interessant wäre dabei die Frage, ob es Unterschiede zwischen Nichtrauchern und Rauchern gibt, was den prädiktiven Wert des (quantitativ ausgewerteten) PrevO-Check betrifft.

## **Perspektivische sekundärpräventive und therapeutische Interventionen bei HPV-16-E6-Seropositiven**

Wie bereits erwähnt, kann der L1-Serotest nur einen Einstieg in die individualisierte Prävention HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome bieten; bei positivem Befund wäre zunächst einmal zu klären, ob sich überhaupt HPV-16 im Mund-Rachen-Raum befindet. Wenn sich auch das bestätigt, bleibt immer noch offen, ob diese Infektion persistierend ist, und ob sie dazu neigt oder bereits dabei ist, in einen Krebs überzugehen.

Viel wichtiger wäre ein allgemein verfügbarer Test auf HPV-16-E6-Antikörpertiter oder eine differenzierte HPV-16-Serologie unter Nutzung mehrerer Antikörper (auf jeden Fall aber E6). Im Weiteren ist hier einfachheitshalber nur noch von „E6-Serologie“ die Rede, dies schließt aber eine weiterführende und umfassendere HPV-16-Serologie ausdrücklich mit ein.

Bei positivem Ergebnis des E6-Serotests muss zunächst immer an die Möglichkeit gedacht werden, dass sich auch an anderen Loci (bei Frauen vor allem Cervix, aber bei Frauen und Männern z.B. auch anal) ein HPV-16-positives Karzinom entwickeln könnte. E6-Seropositivität ist auf jeden Fall ein Indiz, dass die zugrunde liegende HPV-Infektion nicht mehr „harmlos“ ist, sondern das E6-Onkogen exprimiert und translatiert wird und damit ein Weg in Richtung auf eine Karzinogenese eingeschlagen ist. Es ist damit ein Indikator entweder für ein bereits vorhandenes (aber noch nicht entdecktes oder noch nicht entdeckbares) Karzinom, oder aber für einen laufenden Prozess der Karzinogenese, auch wenn es bisher *keine* Indizien dafür gibt, dass dieser Prozess unumkehrbar ist. Für eine anale HPV-16-Infektion, die zur E6-Serokonversion geführt hatte, konnte jedenfalls gezeigt werden, dass diese ausheilte und sich dann auch der E6-Titer halbierte, während bei persistierenden Infektionen gleich welcher Lokalisation, die zur E6-Serokonversion geführt hatten, die E6-Titer im Zeitverlauf relativ konstant bleiben [614].

Bei positivem HPV-16-E6-Antikörper-Nachweis im Serum wäre es, sofern noch nicht geschehen (falls z.B. ein E6-Test *als Einstiegsdiagnostik* verwendet wurde), notwendig, einen oropharyngealen HPV-Test nachzuschalten, um zu sehen, ob dort wirklich eine HPV-16-Infektion sitzt. Wird im Rachen kein HPV 16 gefunden, ist bei Frauen sicherheitshalber der Anogenitalbereich/Cervix zu überwachen, bei Männern ist an Penis und (vor allem) Anus zu denken. Bei fehlendem HPV-16-Nachweis an den beprobten Loci (wie Oropharynx, Cervix, anogenital) trotz HPV-16-E6-Seropositivität ist dies kein Grund zur Entwarnung; der Proband sollte weiterhin überwacht werden, schließlich liegt die Sensitivität des HPV-16-Nachweises in

Probenmaterial nicht bei 100 %, d.h. es könnten falschnegative Ergebnisse beim Virusnachweis vorliegen (oder auch eine latente, mit üblichen Beprobungstechniken nicht nachweisbare Infektion). Lässt sich die Quelle der E6-exprimierenden Infektion nicht finden, sollte (da E6-Seropositivität am engsten mit oropharyngealer Karzinogenese assoziiert ist) einige Monate später der orale HPV-Test wiederholt werden. Spätestens dann sollte neben der Gurgelprobe zusätzlich ein Rachenabstrich genommen werden. Obwohl die Gurgelprobe für sich allein genommen dem Rachenabstrich überlegen zu sein scheint (und weniger unangenehm ist), liefert die Kombination aus beiden Methoden eine höhere Sicherheit, eine vorhandene HPV-16-Infektion auch tatsächlich zu entdecken (vgl. Ref. 405). Da E6-Seropositive grundsätzlich bereits als Risikopersonen anzusehen sind, würde es daher Sinn machen, schon bei der ersten Testung die orale Spül-Gurgel-Probe mit Rachenabstrichen zu kombinieren, die durchaus von den Probanden selbst entnommen worden sein könnten.

Da die von HPV-16-E6-Seropositivität betroffenen Personen ein sehr hohes Krebsrisiko im Oropharynx haben (die modellierte 10-Jahres-Inzidenz für ein Oropharynx-Karzinom liegt bei nie-rauchenden Männern bei 23 %, und die Konfidenzintervalle für Ex-Raucher reichen bis 55 % [322]), bedarf es dann auch dringender Konzepte, wie den von E6-Seropositivität Betroffenen geholfen werden kann. Dabei kommt es natürlich darauf an, ob man den Sitz der E6-exprimierenden Infektion gefunden hat. Davon hängt es ab, welcher Facharzt hier einzubeziehen ist.

Bei oropharyngealem HPV-16-Nachweis ist dann eine regelmäßige inspektorische (nicht-invasive) Überwachung bevorzugt beim HNO-Arzt geboten, vermag aber die Krebsentstehung im Oropharynx nicht zu verhindern, sondern nur die Diagnose vorzuverlagern. Daher werden weitere Konzepte benötigt, die die Krebsentstehung als solches unterdrücken und/oder eine Lokalisierung präkanzeröser Läsionen ermöglichen.

Ein wichtiger Schritt bei Rauchern ist das konsequente Einstellen des Rauchens. Die Daten der ARCADE/HNC-Studie (vgl. Ref. 615) sprechen dafür, dass es nicht reicht, die Dosis des Rauchens zurückzufahren, sondern dass das Rauchen komplett eingestellt werden sollte.

Noch sind Vorläuferläsionen bzw. in Transformation befindliche oder transformierte Zellen im Oropharynx (außerhalb von präklinischen Modellen, z.B. [358]) nicht visualisierbar. Grundsätzlich besteht aber die Option, hier Verfahren anzuwenden, die im Kontext der Cervixkrebs-Prävention bereits eingesetzt werden, d.h. der Einsatz von Markern für p16 (oder Dual-Stain p16/Ki67), E6-Protein oder E7-Protein. Fluoreszierende oder auf andere Weise sichtbar gemachte Tracer-

Substanzen könnten sogar *in vivo* in betroffene Zellen aufgenommen werden und sich dort an E6-Protein, E7-Protein oder p16 binden [324]. Damit wären prä- oder frühmaligne Läsionen direkt am Patienten sichtbar und der Beobachtung/Überwachung sowie einer kontrollierten invasiven oder nicht-invasiven sekundärpräventiven oder therapeutischen Intervention zugänglich. Auch verfeinerte Ultraschalltechniken, wie sie bereits cervical erprobt werden, könnten zur frühzeitigen Diagnostik maligner Läsionen im Rachen weiterentwickelt werden [613].

Zu klären ist auch die *kritische* Frage prophylaktischer Tonsillektomien (vgl. Ref. 613) bei Probanden, die HPV-16-E6-seropositiv sind und bei denen ein direkter lokaler HPV-16-Nachweis (ggf. mit E6-Expression) durch Abstrich von Tonsillengewebe erfolgte. Die Tonsillektomien sollten dann so unblutig wie möglich (Laser usw.) erfolgen, um eine hypothetisch denkbare hämatogene HPV-16-Verschleppung zu vermeiden. Auch hier wären farblich markierte Tracersubstanzen hilfreich, um derartige Läsionen zu lokalisieren. Grundsätzlich könnte man aber auch heute schon Abstriche gezielt von Tonsillenzellen nehmen und diese mit für Cervixabstriche längst etablierten Methoden untersuchen; ein Einfärben *in vivo* wäre zwar eine Erleichterung, Präzisierung und wohl auch Kostenersparnis, aber grundsätzlich stehen auch heute schon Methoden zur Verfügung, um beispielsweise zu klären, ob bestimmte Mandeln E6-exprimierende Zellen aufweisen, woraus dann mögliche therapeutische Konsequenzen gezogen werden könnten.

Immerhin konnte in einer prospektiven Studie über 3 Jahre gezeigt werden, dass sich tonsillektomierte Personen seltener mit HPV (alle Typen zusammen betrachtet) infizieren; der Effekt war statistisch signifikant für HIV-Infizierte (adjustierte Hazard Ratio 0,62; KI: 0,44 – 0,87) und als Trend für Nicht-HIV-Infizierte (adj. Hazard Ratio 0,74; KI: 0,41 – 1,3) (Die Studie umfasste 761 HIV-Infizierte und 469 Nicht-HIV-Infizierte, so dass für HIV-Infizierte die Chance signifikanter Ergebnisse höher war). Männer (sowohl HIV-Positive wie –Negative) scheinen dabei von einer Tonsillektomie mehr zu profitieren als Frauen [575].

Allerdings sind Tonsillektomien bei Erwachsenen invasive Eingriffe mit nicht unerheblichen Risiken (z.B. schweren Blutungen), und der Entwicklung nicht-invasiver Methoden zur Beseitigung persistierender und kritischer, Onkogene exprimierender HPV-16-Infektionen im Mund-Rachen-Raum sollte daher unbedingt Vorrang eingeräumt werden. Außerdem entstehen viele HPV-bedingte Karzinome im Bereich des Zungengrundes; prophylaktische Tonsillektomien stellen daher keine wirklich zielführende Strategie zur Vermeidung HPV-positiver oropharyngealer Karzinome bei E6-Seropositiven dar [576; kontra: 613].

Eine völlig neue Rolle in der frühzeitigen Entdeckung von HPV-bedingten malignen oder prämaligen Läsionen im Mund-Rachen-Raum könnten zukünftig auch Biosensoren und mikro-RNA-basierte Assays spielen [672]. Es bleibt abzuwarten, ob sie eine Alternative zu E6-Antikörper-basierten Früherkennungskonzepten darstellen, oder diese in sinnvoller Weise ergänzen. Wie bereits weiter oben hingewiesen, bestehen Zweifel, ob E6-Seroantikörper HPV-bedingte Karzinome in der Mundhöhle ebenso gut voraussagen können wie solche im Oropharynx. Es ist zumindest naheliegend, dass die Bildung von E6-/E7-Onkoproteinen innerhalb des lymphatischen Gewebes im Rachenraum oder in dessen unmittelbarer Nähe angesichts der antigen-erkennenden und antikörper-induzierenden Fähigkeiten dieses Gewebes *frühzeitiger*, häufiger oder ausgeprägter zur Bildung entsprechender Seroantikörper führt als in Körperarealen, die nicht so ausgeprägt und unmittelbar mit antigen-erkennenden und antikörper-induzierenden Geweben ausgestattet sind (wie Cervix uteri und Mundhöhle). Die Mundhöhle mag dabei wegen der anatomischen Nähe zum Rachenraum mit seinen Gaumen-, Rachen- und Zungengrundmandeln und dem Speichel als zwischen diesen Gebieten vermittelndem Medium eine Mittelstellung einnehmen zwischen Cervix uteri und Oropharynx, was die Induktion von E6-/E7-Antikörpern im Laufe der Karzinogenese und im Vorfeld einer invasiven, manifesten, klinisch diagnostizierbaren Krebserkrankung anbelangt.

Therapeutische Vakzine gegen virale Onkoproteine befinden sich in Entwicklung, und es liegen auch schon erste klinische Erfahrungen mit ihnen vor [38, 178, 675], so dass mittel- bis langfristig die Option besteht, bei Vorliegen persistierender Infektionen spätestens beim Auftreten prognostisch ungünstiger Biomarker wie HPV-16-E6-Seropositivität durch eine therapeutische Impfung das Risiko der Krebsentstehung zu unterdrücken bzw. klinisch nicht detektierbare prämale Veränderungen rückgängig zu machen. Die Wirksamkeit therapeutischer Vakzine ist allerdings lokalisationsabhängig; gegen cervikale Neoplasien konnte (im Gegensatz zu vulvären Neoplasien) bisher kein Nutzen belegt werden [353]. Ein Grund dafür könnte darin bestehen, dass mit Beginn der E6-Transkription die transformierten Zellen für das Immunsystem kaum mehr erkennbar und angreifbar sind.

Eine neue Generation therapeutischer Vakzine könnte das Influenza-A-Virus als Vektor nutzen [294]. Und für ein gezieltes Monitoring der Immuntherapie gegen HPV-bedingte *oropharyngeale* Neoplasien wurde jetzt ein Mausmodell vorgestellt und bereits an E7-basierten therapeutischen Vakzinen getestet. Damit lässt sich kurzfristig überprüfen, welche therapeutischen Vakzine speziell in Bezug auf die oropharyngealen Krebsrisiken am erfolgversprechendsten sind [358].



Im Mausmodell gelang es, durch Kombination aus intranasaler Impfung mit HPV-16- E6/E7-Peptiden und der Gabe von zwei verschiedenen Antikörpern zwecks Immun-Checkpoint-Modulation die meisten der HPV-16-E6/-E7-exprimierenden experimentellen Tonsillenkrebse zur Ausheilung zu bringen [686].

Einen sehr umfangreichen Überblick über die vielfältigen Ansätze für therapeutische Impfungen gaben im Jahr 2018 WANG et al. [675; online frei zugänglich], so dass an dieser Stelle auf eine Vertiefung dieser Fragestellungen verzichtet werden kann.

Nachdem kürzlich beobachtet wurde, wie E6-exprimierende Zellen der natürlichen Immunabwehr entgehen, zeichnet sich auch hier ein neuer sekundärpräventiver bzw. therapeutischer Ansatz ab, indem man durch Einsatz von Proteasom-Hemmern diese Zellen für das Immunsystem wieder erkennbar und angreifbar macht.

Hintergrund ist die Beobachtung, dass das E6-Protein verhindert, dass die betroffenen Zellen Interleukin-1 $\beta$  ausschütten. Wird aber dieses Interleukin nicht mehr gebildet, entgehen die veränderten Zellen der Immunabwehr. Das E6-Protein greift in den Reifeprozess von IL-1 $\beta$  ein, indem es das Vorläufermolekül pro-IL-1 $\beta$  durch das Proteasom abbauen lässt. Dies lässt Hoffnungen aufkeimen, dass dieser Prozess durch Proteasom-Hemmer, die sich zurzeit in der klinischen Prüfung befinden, wieder rückgängig gemacht werden kann, d.h. dass unter Proteasom-Hemmern wieder IL-1 $\beta$  gebildet wird und die infizierten Zellen dann vom Immunsystem erkannt und beseitigt werden [340, 341].

Denkbar wäre auch eine Kombination von therapeutischer Impfung und Proteasom-Hemmern, um synergistische Effekte zu erzielen.

Es stellt sich dann auch die Frage, auf welcher Diagnoseebene diese Interventionen einsetzen: erst wenn (z.B. durch Anfärben oder durch Abstriche) detektierte Läsionen vorliegen, oder bereits bei Nachweis von E6-Seropositivität?

In wieweit nutripräventive Aspekte (z.B. Probiotika) eine Rolle spielen könnten, bleibt abzuwarten; jedenfalls gibt es Hinweise, dass bestimmte natürliche Stoffe persistierenden HPV-Infektionen bzw. den sich daraus ergebenden Veränderungen (Dysplasien, Karzinogenese) – jedenfalls im genitalen Kontext – entgegen wirken. Dabei wird Probiotika auch eine immunmodulierende Wirkung zugesprochen.

Wegen der Schwierigkeiten, derartige Ansätze mit wissenschaftlich korrekten Methoden kurzfristig zu evaluieren, vor allem wenn es um Nahrungsstoffe geht, soll an dieser Stelle darauf nicht differenziert eingegangen werden, mit einer Ausnahme:

Ein vergleichsweise erfolgversprechender Kandidat ist Curcumin [280, 325 – 327, 372], wobei eine lokale Anwendung (wie an der Cervix, dort als Salbe [präklinisch: 280, 329; klinisch: 372]) oder eine Aufnahme durch die Nahrung/ggf. als Nutraceutical zu unterscheiden ist. Wegen der extrem schlechten Bioverfügbarkeit mit der Nahrung aufgenommenen Curcumins bedarf dieses besonderer Darreichungsformen (z.B. Nanopartikel oder in Kombination mit Resorptions-Enhancern wie z.B. Piperin/Bioperine). Curcumin bindet sich an verschiedene aktive Stellen des HPV-16-E6-Proteins, stellt auf diese Weise unter anderem die Suppressorfunktion von p53 wieder her und fördert die Apoptose infizierter Zellen [325, 326, 328, 329, 333, 372]. Es hemmt außerdem die Transkription der HPV-16-Onkogene E6 und E7 [326, 333, 372] und gilt daher als „effektives chemopräventives und therapeutisches Agens für die Prävention und Behandlung von Cervixkrebs“ [326].

Einer der kritischen Punkte in der HPV-induzierten Onkogenese ist die Bindung von E6 an das Supressorgen p53, wodurch dieses inaktiviert und seine tumorhemmende Wirkung (z.B. gegenüber DNA-Schäden) außer Kraft gesetzt wird. E7 bindet an das RB-Supressorgen, womit die Kontrolle über den Zellzyklus verloren geht und eine unkontrollierte Proliferation ermöglicht wird [602].

Latex („weiße Milch“) aus der Echten Feige (*Ficus carica*) reguliert die Onkoproteine E6 und E7 sowie die p16-Expression herunter, wodurch die Tumor-Suppressor-Proteine p53 und pRb hochreguliert werden. Auf dieser Basis könnten ebenfalls Therapeutika gegen E6-/E7-exprimierende (und damit *kritische*) Infektionen und Läsionen entwickelt werden; Feigenmilch wird bereits traditionell gegen Hautwarzen eingesetzt [702].

Daneben liegen im cervikalen Bereich erste erfolgversprechende Erfahrungen mit dem Immunmodulator Imiquimod (als Vaginalzäpfchen verabreicht) vor, sowohl was die komplette oder partielle Regression von CIN2/CIN3 wie auch die HPV-Clearance betrifft [373].

Auch eine „orale Impfung“ durch Einnahme von Kapseln mit genetisch veränderten Laktobazillen wurde bereits im Kontext genitaler prämaligener Veränderungen (CIN 3) erprobt, wobei 70 % der an CIN 3 erkrankten Probandinnen innerhalb von 9 Wochen ein Downgrading ihrer CIN 3-Läsionen auf CIN 2 erfuhren. Die Laktobazillen (*L. casei*) exprimierten HPV 16-E7-Protein [493],

676]. Inzwischen wurden diese Laktobakterien weiter optimiert, so dass sie eine noch stärkere Immunreaktion hervorrufen [676].

Da sich die HPV-16-Infektion im Oropharynx durch Abstriche (und später vielleicht einmal durch Anfärben mittels visualisierbaren Tracer-Substanzen) näher lokalisieren lässt, bzw. die Prädispositionsstellen für HPV-16-assoziierte oropharyngeale Karzinome ohnehin bekannt sind (Tonsillen, Zungengrund), stellt sich auch die Frage nach dem Potenzial photodynamischer Verfahren (PDT). Auch hier stellt wiederum Curcumin eine der möglichen nutzbaren Substanzen als Photosensitizer dar. In präklinischen Modellen konnte die Wirksamkeit einer photodynamischen Therapie mit Curcumin bereits bestätigt werden, so gegenüber Nasopharynxkarzinom-Zellen [330], AMC-HN3-Tumorzellen [331] und Hautkrebs-Zellen (HaCaT) [332]. In allen Fällen wurde die Apoptose der Tumorzellen gefördert [330-332]. Curcumin-Präparationen, die das Curcumin für die photodynamische Therapie besser nutzbar machen (Löslichkeit, Stabilisierung), sind in Entwicklung [334]. Auch die Kombination von Curcumin und Ultraschall könnte nach präklinischen Daten erfolgversprechend sein [339].

Bisher liegen noch keine Daten über die *photodynamische* Therapie mit Curcumin im Zusammenhang mit HPV-positiven oder HPV-16-E6-exprimierenden nicht-malignen, prä-malignen oder malignen Zellen vor, weder genital/cervikal noch oral/oropharyngeal. Dieser Therapieansatz wird aber (nach Tierversuchen über die Effekte der photodynamischen Therapie mit Curcumin und Capsaicin auf die Wangenschleimhaut) als erfolgversprechend angesehen, „*especially in precancerous oral diseases*“ [335]. Dies ist auch deshalb plausibel, weil die apoptosefördernde Wirksamkeit von Curcumin – und zwar sogar *ohne* Anwendung der PDT – im Kontext von Cervixkarzinomzellen bereits bestätigt ist (s.o.).

Eine Vision für die fernere Zukunft wäre das Herausschneiden des HPV-Genoms oder der HPV-spezifischen Onkogene wie E6 oder E7 mit Hilfe der CRISP/Cas9-Technologie aus infizierten Zellen. Dazu müsste nicht einmal unbedingt die Lokalisation der E6/E7-exprimierenden HPV-Infektion gesichert sein. Wenn Antikörper gegen HPV-16-E6 vorhanden sind, und ihr Titer im Zeitverlauf nicht deutlich abfällt, kann man davon ausgehen, dass an irgendeiner Stelle im Körper virale Onkogene exprimiert werden und der Prozess der Karzinogenese am Laufen ist. Die Elimination der viralen DNA bzw. der an der HPV-bedingten Karzinogenese beteiligten viralen Onkogene wären daher ein wichtiger Ansatzpunkt, um die Karzinogenese rückgängig zu machen.

Es ist nicht Ziel dieser Arbeit über Impfprävention, ein Konzept zu entwickeln, wie HPV-16-E6-Seropositiven sekundärpräventiv weitergeholfen werden kann, um die Karzinomentstehung zu

unterdrücken oder prämaligne Prozesse rückgängig zu machen, oder sie zumindest sichtbar zu machen, damit sie invasiven oder nicht-invasiven Interventionen unterzogen werden können, und der Erfolg – vor allem auch der nicht-invasiven Interventionsmöglichkeiten – objektiv in jedem Einzelfall überprüft werden kann.

Die vorstehenden kurzen Ausführungen zu dieser Fragestellung erfolgten daher nur, um darauf hinzuweisen, dass solche Konzepte dringend benötigt werden, sobald der HPV-16-E6-Antikörpertest außerhalb von Studien verfügbar ist, und dass es mehrere Ansatzpunkte für weitere Forschung gibt, wie man den betroffenen Personen helfen kann, damit es entgegen der Prognose aus dem Antikörpertest nicht zur Manifestation eines Karzinoms kommt. Letztendlich gilt dasselbe aber auch für den Fall eines L1-basierten Screenings zum Beispiel auf der Basis des weiter entwickelten, quantifizierten PrevO-Check. Ein quantitativer L1-Test stellt bei gleichzeitigem oropharyngealen HPV-16-Nachweis die Betroffenen grundsätzlich vor dieselben Fragen und Probleme wie E6-Seropositivität bei oralem HPV-16-Nachweis, auch wenn sich die absolute Risikohöhe für die Entwicklung eines Karzinoms in einem definierten Zeitraum zwischen beiden Fällen unterscheiden mag.

Gleichzeitig verdeutlichen diese Ausführungen, dass auch Ungeimpfte, die durch riskantes Oralsexverhalten ein *vergleichsweise* (d.h. relativ zur Allgemeinbevölkerung) hohes Oropharynx-Karzinom-Risiko eingehen (das *absolute* Risiko ist im Vergleich mit anderen Krebsen immer noch klein, wenn auch nicht genau bezifferbar), nicht völlig schutzlos sind. Auch für sie werden in naher Zukunft Konzepte verfügbar sein, um zu prüfen, ob das Risikoverhalten tatsächlich zu einem realen Risiko (persistierende HPV-16-Infektion, HPV-16-E6-Seropositivität) geführt hat. Und wenn ein solches reales Risiko besteht, wird man in absehbarer Zukunft auf oben beschriebene Methoden zurückgreifen können, um die Manifestation eines Karzinoms zu unterdrücken – und womöglich sogar auf nicht-invasive Weise.

**Fazit:**

Es wird aber auch sehr deutlich, dass eine solche orale/oropharyngeale Sekundärprävention für ungeimpfte Risikopersonen aufwendig und komplex und damit für die Betroffenen auch sehr belastend ist – zeitlich, organisatorisch, psychisch und finanziell (jedenfalls solange die Krankenkassen dies nicht bezahlen). Sie ist also prinzipiell möglich, aber umständlich, schwierig und ins tägliche Leben schwer integrierbar, erst recht in das Leben einer Sexarbeiterin oder Ex-Sexarbeiterin, aber auch eines Freiers, der häufig bei Sexarbeiterinnen Cunnilingus betrieben hat und daher einem besonders hohen Risiko unterliegt – wahrscheinlich einem höheren Risiko als die Sexarbeiterinnen selbst. Es ist auch verständlich, dass jemand, der die Sexarbeit aufgegeben hat, sich nicht später ständig daran erinnern möchte und – inzwischen in ganz andere soziale Bezüge und Lebensabläufe integriert – sich nicht solchen komplexen und wiederholten Untersuchungsprozeduren unterziehen möchte, die auf eine Lebensphase zurückgehen, an die sich diejenige wahrscheinlich gar nicht mehr erinnern möchte oder die sie bewusst oder unbewusst zu „verdrängen“ versucht.

Auch dies dürfte ein Argument für aktive Sexarbeiterinnen darstellen, ganz besonders Anfängerinnen oder Frauen, die Sexarbeit planen, sich gegen HPV impfen zu lassen, **um sich auf diese Weise des oropharyngealen HPV-Problems mit hohen Erfolgchancen und hoher Wahrscheinlichkeit definitiv zu entledigen**. Restrisiken mögen bleiben (z.B. durch bereits zum Impfzeitpunkt bestehende persistierende Infektionen), aber auf Individualebene kann man das oropharyngeale HPV-Problem mit der Immunisierung als „abgehakt“ und „erledigt“ betrachten, d.h. dass es keiner weiteren Aufmerksamkeit mehr bedarf: man hat getan, was man tun konnte.

Des *genitalen* HPV-Problems können sich Sexarbeiterinnen (ebenso wie andere Frauen) zwar durch Impfung nicht ganz entledigen, so dass die gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchungen während der Sexarbeit und auch nach deren Aufgabe weiterhin durchgeführt werden müssen, aber die komplexe oropharyngeale HPV-Problematik kann auf diese Weise mit hoher Wahrscheinlichkeit umschifft werden – sofern die Sexarbeiterin dieser Problematik nicht einfach dadurch aus dem Weg geht, dass sie Oralsex (mit Kunden und Kolleginnen) nur geschützt praktiziert und dann aber auch darauf achtet, orale Selbstkontamination zu vermeiden (z.B. Blasen in GV-Pausen ohne Kondomwechsel).

So gesehen stehen einer Berufsanfängerin drei Lösungswege offen, das *oropharyngeale* HPV-bedingte Krebsrisiko durch Oralsex in den Griff zu bekommen:

- konsequente Anwendung von Schutzpraktiken (Kondome, Lecktücher usw.) bei Oralsex im beruflichen Kontext, d.h. aber auch Beschränkung des Oralsex auf kondomierte Penisabschnitte und kein Oralsex mehr, nachdem der kondomierte Penis mit genitalen Schleimhäuten in Berührung gekommen ist, bzw. Kondomwechsel (ist ein so „strenges“ Vorgehen im Alltag der Sexarbeit überhaupt realistisch?)

*alternativ:*

- HPV-Immunisierung

*alternativ:*

- Sekundärprävention (ab einem Alter von ca. 35 bis 40 Jahre beginnend) durch oropharyngeale HPV-Tests und/oder HPV-16-E6-Serologie und Inanspruchnahme der sekundärpräventiven oder therapeutischen Optionen bei positivem Befund.

Letzteres ist komplex, die Kosten sind zurzeit nicht überschaubar, und es ist auch nicht klar, wann solche Konzepte in Deutschland im Praxisalltag (wenigstens der „Privatmedizin“) etabliert sind. Dies legt es nahe, sich für den ersten (Schutz durch Barrieremethoden) oder zweiten Weg (Impfung), oder eine Kombination von beidem, zu entscheiden.

Auf die Grenzen der Barrieremethoden beim Oralsex wurde aber vorstehend auch schon hingewiesen, so dass unter realitätsnaher Einschätzung der Situation eigentlich nur die HPV-Impfung als Präventionsmaßnahme gegen orale/oropharyngeale HPV-16-Infektionen bei Sexarbeiterinnen übrig bleibt. Dann kann es der Sexarbeiterin auch egal sein, ob Zungenküsse ein HPV-Risiko darstellen, was bisher ungeklärt, aber – wenn auch auf niedrigem Niveau – immerhin möglich ist. Hinzu treten die verschiedenen Risiken einer Selbstinokulation von genital nach oral, die vor allem im Kontext von Sexarbeit eintreten können, zumal HPV grundsätzlich auch durch Schmierinfektionen übertragen werden kann.

## **Mögliches Ablaufschema eines HPV-16-E6-Antikörper-basierten Screenings für Personengruppen mit erhöhtem Risiko für ein HPV-bedingtes Oropharynx-Karzinom**

### **Potenzielle Zielgruppen:**

Personen mit riskantem Oralsexverhalten in der Vergangenheit\* mit Priorisierung auf Männer, da Männer – im Gegensatz zu Frauen – durch eine hohe Anzahl genitaler Sexpartner keine oder weniger Immunkompetenz gegenüber oralen HPV-16-Infektionen entwickeln als sexuell aktive Frauen.

\*Ein Screening macht nur Sinn, wenn das riskante Verhalten seit mindestens einigen Jahren (5 bis 10 Jahren) besteht. Wird erst seit wenigen Jahren riskanter Oralsex praktiziert, sollte das Screening erst später einsetzen.

Da Oropharynx-Karzinome in einem Alter unter 35 Jahren extrem selten sind, macht ein E6-Screening auch für Risikopersonen erst ab einem Alter von mindestens 35 Jahren Sinn.

In der Allgemeinbevölkerung mit durchschnittlichem Sexverhalten macht ein E6-Screening grundsätzlich keinen Sinn!

Daraus ergeben sich folgende Zielgruppen:

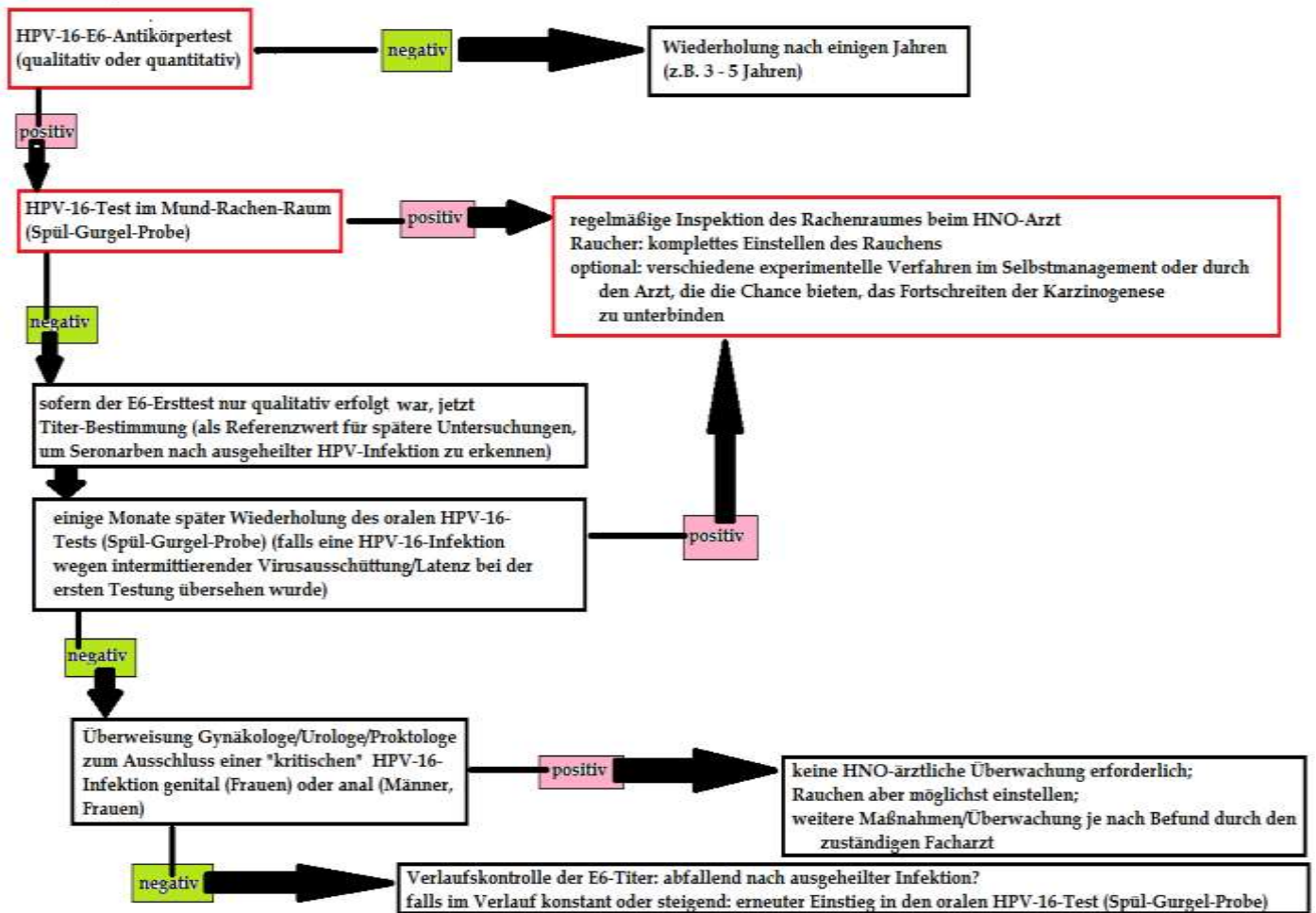
#### **Männer:**

- männliche Sexarbeiter
- Freier, die häufig ungeschützt bei FSW Cunnilingus betrieben haben
- MSM mit einer hohen Anzahl männlicher Partner
- ferner: heterosexuelle Männer mit umfassender Cunnilingus-Karriere bei vielen Frauen
- Partner von Frauen mit persistierender HPV-16-Infektion/CIN 2-3/Gebärmutterhalskrebs (sofern sie Cunnilingus betrieben haben)

#### **Frauen:**

- FSW, die ungeschützt Oralsex bei Freiern und/oder Kolleginnen betrieben haben
- ferner: lesbische Frauen mit hoher Partnerinnen-Zahl

Bei sehr starken Rauchern könnte ein E6-basiertes Screening weniger „sicher“ funktionieren als bei Nichtrauchern oder weniger starken Rauchern (d.h. das Risiko, dass ein sich entwickelnder Rachenkrebs *nicht* durch einen E6-positiven Befund vorhergesagt werden kann, könnte bei sehr starken Rauchern höher ausfallen)



Hinweis: Wird in der ersten Spül-Gurgel-Probe kein HPV-16 gefunden, ist bei den späteren Wiederholungstests eine Kombination aus Spül-Gurgel-Probe und Rachenabstrich empfehlenswert, weil dadurch die Detektionswahrscheinlichkeit einer vorhandenen HPV-16-Infektion im Rachenraum steigt (vgl. Ref. 405).

Mittelfristig könnten auch Biosensoren oder miRNA-Assays bei der Frühdiagnostik oder Identifikation von Hochrisikopersonen für orale/oropharyngeale Karzinome, die einer engmaschigen Überwachung bedürfen, eine Rolle spielen (vgl. Ref. 672) – entweder als Alternative oder als Ergänzung zu E6-Seroantikörper-basierten Screening-Systemen, da letztere vor allem bei HPV-bedingten Krebserkrankungen in der Mundhöhle sowie bei starken Rauchern an Grenzen stoßen könnten.

#### Hinweis zum Krebs der Mundhöhle:

Weniger klar ist, ob sich HPV-16-Serologie wie HPV-16-E6-Antikörpertests auch zur Risikoabschätzung und Früherkennung für HPV-16-bedingte Krebse der Mundhöhle selbst eignen. Auch wenn sich nicht selten HPV (auch HPV 16) in Proben von Mundschleimhautkrebs nachweisen lässt, zeigen weitergehende molekulare Untersuchungen (vor allem auf E6/E7-Expression), dass HPV



nur in einem Teil dieser Fälle für die Krebsentstehung verantwortlich sein kann. In allen anderen Fällen handelt es sich offenbar nur um eine Kontamination mit HPV, oder entartende oder entartete Zellen sind weniger gut in der Lage, HPV spontan zu eliminieren, so dass HPV dort persistiert, ohne kausal an der Krebsentwicklung beteiligt zu sein. Dies mag auch Ausdruck veränderter Immunprozesse in prä malignem oder malignem Gewebe und seiner unmittelbaren Umgebung sein, die die spontane HPV-Clearance beeinträchtigen könnten.

Tatsächlich durch HPV verursachte Krebse der Mundhöhle kommen aber vor, sie sind aber in Europa noch seltener als durch HPV verursachte Krebse im Mundrachen (Oropharynx). Anders als im Oropharynx ist der Zusammenhang zwischen Krebs der Mundhöhle und HPV-16-E6/E7-Antikörpern im Blut relativ schwach ausgeprägt. Das liegt zum einen am vergleichsweise geringen Anteil durch HPV *tatsächlich* ausgelöster Krebse der Mundschleimhaut.

Andererseits ist aber anzunehmen, dass die Bildung der Onkoproteine E6 und E7 im Mundschleimhautkrebs bzw. seinen Vorläufern nicht mit derselben Wahrscheinlichkeit zur Bildung von Serumantikörpern gegen diese Onkoproteine führt wie im Oropharynx. In letzterem findet sich viel lymphoepitheliales Gewebe, das für die Antigenerkennung und Auslösung einer Immunantwort eine wichtige Rolle spielt. Wenn innerhalb dieses Gewebes oder in seiner unmittelbaren Nähe Onkoproteine wie E6 und E7 gebildet werden, ist es plausibler, dass diese als Antigene erkannt werden und eine Kaskade ausgelöst wird, die unter anderem zur Bildung von (messbaren) Serumantikörpern führt. Anders mag die Situation sein in Schleimhautregionen, die kein vergleichbar umfangreiches lymphatisches, antigen-erkennendes oder antikörper-induzierendes Gewebe enthalten, wie z.B. Gebärmutter Schleimhaut oder Mundschleimhaut. Aus diesem Grund eignen sich Serum-Antikörpertests auf E6 und E7 auch nicht zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses.

Die Mundhöhle könnte, auch wegen ihrer relativen Nähe zum Oropharynx, dabei eine Mittelstellung zwischen Gebärmutterhals und Oropharynx einnehmen, was das Potenzial betrifft, dass die Expression von Onkogenen zur Bildung von Serumantikörpern gegen diese Onkoproteine führt.

Dies stellt infrage, ob Serumantikörpertests auf E6/E7 zur Früherkennung von HPV-verursachtem Krebs der Mundhöhle oder zur Identifikation von Hochstrisikopersonen für die Entwicklung eines solchen Krebses hilfreich sein können. Um dies näher zu entscheiden, wäre die Korrelation zwischen E6/E7-Expression im Tumorgewebe und E6/E7-Serologie bei Patienten mit Krebs der Mundhöhle zu untersuchen.

Da invasiven Krebserkrankungen der Mundschleimhaut in der Regel über längere Zeiträume hinweg sichtbare Schleimhautveränderungen zum Beispiel in Form prä maligner Läsionen (wie Leukoplakien, Lichen ruber usw.) vorausgehen, ist die Früherkennung von Mundschleimhautkrebs auch nicht zwingend auf solche Antikörpertests angewiesen – anders als im Oropharynx, wo keine Vorläuferläsionen sichtbar sind und Krebs erst dann erkannt werden kann, wenn er als solcher sichtbar ist und oft auch erst, wenn er Beschwerden verursacht.

Dennoch muss bei Personen mit E6-/E7-Antikörpern im Blut auch die Mundschleimhaut als potenzieller Ort für einen bereits vorhandenen oder in der Zukunft wachsenden Krebs in Betracht gezogen werden, neben dem Oropharynx (als bevorzugten Ort), der Genital- und Analregion.

Umgekehrt kann aus dem Fehlen von E6-/E7-Antikörpern nicht geschlossen werden, dass kein oder nur geringes Risiko für Mundschleimhautkrebs besteht, zumal dieser ohnehin in der Mehrzahl der Fälle durch andere Risikofaktoren als HPV ausgelöst wird.

## Prinzipielle Unterschiede in der oropharyngealen versus genitalen HPV-Prävention

Während man im oropharyngealen Kontext nach gegenwärtigem Kenntnisstand also durchaus Alternativen hat, die *allein* nebeneinander stehen (d.h. man kann sich für den einen *oder* anderen Weg entscheiden), auch wenn die HPV-Impfung die mit Abstand zweckmäßigste und realitätsnächste dieser Alternativen sein dürfte, sieht es im (ano)genitalen Kontext anders aus:

Wegen (a) des beschränkten Schutzeffektes von Kondomen beim Geschlechtsverkehr in Bezug auf HPV, und (b) des beschränkten Schutzeffektes der Impfung aufgrund des genital relevanten karzinogenen HPV-Typ-Spektrums (immerhin kann Gardasil 90 % aller krebsrelevanten HPV-Infektionsfälle an der Cervix vermeiden – auch dann bleibt aber ein Restrisiko) und (c) der viel höheren Wahrscheinlichkeit einer genitalen HPV-Erfahrung zum Impfzeitpunkt im Vergleich zum Oropharynx, auch mit impfpräventiblen HPV-Typen, kann ein **optimiertes** HPV-orientiertes Schutzkonzept für den *anogenitalen* Bereich nur in der **Kombination der „drei Wege“** bestehen:

- **Kondome (oder Femidome) als Barrieremethoden zur Reduktion des Expositionsrisikos (auch aus anderen infektionspräventiven Gründen erforderlich, z.B. HIV und andere STIs)**
- **HPV-Impfung ebenfalls im Sinne einer Risikoreduktion**
- **regelmäßige frauenärztliche Krebsvorsorgeuntersuchungen, auch nach Aufgabe der Sexarbeit, nach neuesten Standards (HPV- und bei Bedarf risikomarker-orientiert)**  
(s. S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, AWMF-Nr. 015/027OL).

Die Krebsvorsorgeuntersuchungen (Zervix-Screening) sollten *spätestens* ab einem Alter von 30 Jahren (bei Sexarbeiterinnen oder ehemaligen Sexarbeiterinnen, die früh mit der Sexarbeit begonnen haben, sicherheitshalber auch schon einige Jahre früher) HPV-basiert sein, da die Auswertung der Daten aus der Weiterverfolgung der Kohorten von vier randomisierten kontrollierten Vergleichsstudien (zytologisches versus HPV-basiertes Screening) aus vier Ländern (Schweden: SCHWEDESCREEN; Niederlande: POBASCAM; England: ARTISTIC; Italien: NTCC) mit insgesamt 176.464 Frauen und 1.214.415 Personenjahren Beobachtungszeit gezeigt hat, **dass das HPV-basierte Screening einen um 60 bis 70 % höheren Schutz vor einem invasivem Cervixkarzinom bietet als das konventionelle zytologische Screening** [375]. Im Rahmen der gesetzlich geregelten Krebsvorsorge soll daher in Deutschland bei Frauen ab 35 Jahren zukünftig neben dem üblichen PAP-Abstrich ein Direktnachweis von HPV (HPV-Test) angeboten werden.

**Diese höhere Effizienz des HPV-basierten Screenings im Vergleich zum PAP-Test könnte damit das höhere Cervixkarzinomrisiko der Sexarbeiterinnen – relativ zur weiblichen Allgemeinbevölkerung betrachtet – kompensieren. Daher ist es so wichtig, dass gerade (Ex-)Sexarbeiterinnen auf HPV-basiertes Screening achten. Im Gegenzug können bei negativem Befund die Untersuchungsintervalle verlängert werden.**

Wie eine Studie mit FSW aus Belgien zeigte, verlangt eine genitale HPV-Testung nicht unbedingt einen Cervix-Abstrich. Vaginalabstriche (aus der Mitte der Vagina) sind ebenso sensitiv, was den Nachweis von HR-HPV betrifft; in der Studienpopulation, die sowohl vaginal wie cervical mit Abstrichen beprobt wurde, wäre keine HR-HPV-Infektion übersehen worden, wenn man (nur) vaginal anstelle von (nur) cervical beprobt hätte. Der vaginale Abstrich ist weniger unangenehm (wenn er von einem Arzt entnommen wird) und sogar der Selbstabnahmetechnik zugänglich [643]. Allerdings werden bei vaginalen Abstrichen mehr HPV-Infektionen (bzw. mehr HPV-Typen bei multiplen Infektionen) entdeckt als cervical. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes steigt dadurch. Dies kann teilweise auf frischen Kontaminationen beruhen (wenn kurz zuvor Geschlechtsverkehr stattgefunden hat), oder aber auf vaginalen Infektionen, die (bisher) nicht zur Cervix aufgestiegen sind. Solche Infektionen sind dann prognostisch möglicherweise weniger kritisch als cervikale Infektionen. Allerdings könnten sie (z.B. durch Verschleppung beim GV) noch zur Cervix aufsteigen. Auch wenn sie auf die Vagina beschränkt bleiben, sind sie nicht völlig risikolos, weil 70 % der (insgesamt gesehen aber relativ seltenen) Vaginalkrebse auf HR-HPV zurückgehen [643]. So gesehen könnten Vaginalabstriche (statt Cervikalabstriche), eventuell selbst entnommen, eine niedrighschwellige HPV-Einstiegsdiagnostik darstellen (im Vergleich zu den invasiveren Cervixabstrichen). Bei positivem vaginalen HR-HPV-Nachweis sollte sich dann aber immer eine Cervixzytologie anschließen [643].

Flankierende Maßnahmen sind regelmäßige infektionsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen und verschiedene weitere Maßnahmen mit dem Ziel der Aufrechterhaltung eines gesunden genitalen Schleimhautmilieus und einer physiologischen Genitalflora, da das genitale Mikrobiom erheblichen Einfluss auf das HPV-Infektionsrisiko (bei Exposition) und auch auf den Verlauf manifester Infektionen hat, und verschiedene STDs (z.B. Chlamydien, in geringerem Umfang auch Herpes-simplex-2) als Kofaktoren neben HPV das Risiko für Cervixkarzinome erhöhen.

Chlamydien sollen dabei die Persistenz von onkogenen HPV-Infektionen fördern, indem sie die lokale Immunabwehr schwächen [381, 494]. In einer kleinen Studie mit Sexarbeiterinnen aus Kalkutta erhöhte die Kombination von HPV-16/18 und HSV-2 an der Cervix die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Dysplasie, speziell auch für CIN 3 [8].

#### **Abschließender Hinweis:**

**Das Thema der Sekundärprävention HPV-assoziiierter Oropharynx-Karzinome wurde in dieser Abhandlung, in der es eigentlich um Primärprävention (durch HPV-Impfung) geht, so ausführlich abgehandelt, um zu verdeutlichen, um wie viel schwieriger, aufwendiger und komplexer diese Sekundärprävention in der Mund-Rachen-Region im Vergleich zum genitalen/cervikalen Bereich ist. Personen, die durch Oralsex hohe Risiken eingehen (wie Sexarbeiterinnen, die ungeschützt Oralsex praktizieren, aber auch deren Kunden, sofern sie ungeschützt Cunnilingus betreiben, sowie andere Personengruppen mit riskantem Oralsexverhalten wie MSM mit hohen Partnerzahlen) sollten gerade angesichts dieser schwierigen Sekundärprävention eher auf Primärprävention setzen –**

**und dies bedeutet entweder ein konsequenter Schutz durch Barrieremethoden (Kondome, Lecktücher), dessen Nutzen sich allerdings nicht in allen diesbezüglichen Studien bestätigen lassen konnte (vgl. hierzu MAREK et al. [374]) und im Alltag ohnehin schwer umsetzbar sein wird,**

**und/oder spätestens seit der Studie von HERRERO et al. [320] die Impfung gegen HPV. Anzumerken ist, dass diese Studie mit dem bivalenten Impfstoff Cervarix erfolgte und damit zunächst offen blieb, ob der tetravalente Impfstoff in derselben Studienpopulation einen ebenso großen Schutzeffekt (- 93,3 % HPV-16/-18-Prävalenz im Mund-Rachen-Raum vier Jahre nach Impfung 18 bis 25 Jahre alter Frauen) gezeigt hätte.**

**In der placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten ACTG A5298-Studie konnte dann aber an HIV-infizierten Erwachsenen gezeigt werden, dass selbst bei Impfung im fortgeschrittenen Alter (Median: 47 Jahre; 50 % zwischen 41 und 53 Jahren) die Gardasil-Impfung das Risiko persistierender oraler Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen des damaligen Gardasils (4) um 88 % (Punktschätzer bei breiten Konfidenzintervallen) verringerte [637]. Der Einfluss auf prävalente oder frische orale Infektionen war in dieser Studie zwar recht gering, aber es kommt letztendlich**

entscheidend darauf an, dass persistierende orale Infektionen vermieden werden, und das hat Gardasil in dieser relativ „alten“, immunkompromittierten und hochgradig HPV-exponierten Population geleistet,

Und mehrere Auswertungen der NHANES-Studie ergaben ebenfalls deutliche Hinweise auf eine gute Wirksamkeit von Gardasil vor prävalenten oralen Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen, da davon auszugehen ist, dass alle Männer in NHANES mit Gardasil geimpft worden waren (für Cervarix bestand im Studienzeitraum keine Zulassung für Männer in den USA), wobei sich in drei verschiedenen Auswertungen mit nicht identischen, aber sich partiell überschneidenden Populationen ein recht einheitlicher Schutzeffekt von 80 bis 100 % für Männer zeigte, die aus den oben genannten Gründen alle mit Gardasil geimpft worden sein müssten.

## **Unsafer Oralverkehr – Sexarbeit – HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome - was ist bewiesen, was sind Vermutungen?**

### **Zur HPV-Impfung:**

Es ist **bewiesen**, dass die Cervarix-Impfung sehr effektiv (> 90 % bis potenziell 100 % Risikoreduktion) gegen oropharyngeale HPV-16-/18-**Neu**infektionen (d.h. Infektionen, die zum Impfzeitpunkt noch nicht bestanden) wirkt,

und dies sogar, wenn die Impfung erst nach Aufnahme sexueller Aktivität im Erwachsenenalter erfolgt (in der betreffenden Studie waren die Frauen zum Impfzeitpunkt zwischen 18 und 25 Jahre alt).

Es ist **bewiesen**, dass auch Gardasil sehr gut gegen orale Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen wirkt (ACTG A5298; Männer der NHANES-Studie), zumindest was die kritischen persistierenden Infektionen anbelangt. Die Daten reichen aber nicht aus, um zu klären, ob der Schutzeffekt gegenüber oralem HPV 16/18 im Erwachsenenalter dem Schutzeffekt von Cervarix wirklich absolut gleichwertig ist (da die Cervarix-Impfung zu höheren Antikörpertitern im Blut und damit auch in der Mundflüssigkeit führt).

Es **wurde gezeigt**, dass Gardasil selbst bei älteren, immunkompromittierten Erwachsenen einen sehr guten Schutz vor persistierenden oralen Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen bietet (Punktschätzer 88 %), allerdings bei noch breiten Konfidenzintervallen (ACTG A5298 Study).

Es ist **nicht bewiesen**, dass die HPV-Impfung gegen HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome wirkt. Dies ist deshalb nicht bewiesen, weil es wegen der langen Latenzzeiten zwischen Infektion und manifestem Karzinom zurzeit gar **nicht beweisbar** ist, weil die Impfung „zu neu“ ist. Es wird noch viele Jahre, wohl einige Jahrzehnte dauern, bis sich ein nach wissenschaftlichen Kriterien korrekter Beweis führen lassen wird. Im Zusammenhang mit Gebärmutterhalskrebs rechnet man inzwischen sogar mit 20 bis 30 Jahren, bis sich die Effekte der Impfung durch Reduktion der Neuerkrankungen und Todesfälle bemerkbar machen sollen [454].

Ausgehend von der Impfung 11-/12-jähriger Mädchen in den USA ab Ende des ersten Jahrzehnts des neuen Jahrtausends, kalkulierte man, dass es bis zum Jahr 2060 dauern dürfte, bis durch die Effekte der Herdenimmunität durch HPV-Impfung der Mädchen die Inzidenz von Oropharynx-Karzinomen sinkt [613]. Allerdings basierte diese Kalkulation auf dem medianen Alter bei Diagnose eines Oropharynx-Karzinoms (ca. 60 Jahre). Da HPV-positive Karzinome durchschnittlich 10 Jahre früher auftreten als HPV-negative Oropharynx-Karzinome, dürfte man diesen Zeitpunkt etwa 5 Jahre vorverlegen können (2055). Noch früher könnten die Effekte der Impfung sichtbar werden, wenn sich Risikogruppen (wie promisk lebende MSM, oral unsafe arbeitende FSW oder MSW; Freier, die gern bei FSW lecken) auch noch im Erwachsenenalter impfen lassen würden, idealerweise vor oder kurz nach Beginn der risikobehafteten Lebensweise.

Eine Etablierung der HPV-16-E6-Seropositivität als Surrogatmarker für ein sich entwickelndes Karzinom könnte diesen Zeitraum zwar etwas verkürzen, ändert aber grundsätzlich nichts an der Aussage, dass zurzeit ein direkter Beweis (oder Gegenbeweis) für die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome nicht erbringbar ist.

Da die molekularbiologischen Prozesse, die von der HPV-Infektion zum manifesten Karzinom führen, aber inzwischen im Detail aufgeklärt sind, ist es **höchst plausibel**, dass ein Impfstoff, der vor oropharyngealen HPV-16-/18-Neuinfektionen effektiv schützt, und – wie in der ACTG A5298 Study gezeigt – auch das Risiko persistierender Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen stark verringert (Punktschätzer: 88 %), auch vor den Karzinomen schützt, die aus solchen Infektionen resultieren können. Ausnahmen sind die Personen, die zum Impfzeitpunkt bereits oropharyngeal persistierend infiziert sind.

### **Zum oropharyngealen HPV-16-Risiko bei Sexarbeit:**

Es ist **bewiesen**, dass ungeschützter Oralsex zu HR-HPV-Infektionen, auch und gerade mit dem besonders kritischen HPV-16, im Mund-Rachen-Raum führen kann. Es sind zwar nicht alle Studiendaten konsistent, aber in der Gesamtschau der verfügbaren Daten korreliert das oropharyngeale HR-HPV- bzw. HPV-16-Risiko mit der Anzahl der Oralsexpartner in der Lebensgeschichte, vor allem aber in der jüngeren Zeit vor der Probenahme, wobei Cunnilingus mit einem deutlich höheren Infektionsrisiko einhergeht als Fellatio. Aber auch Fellatio ist nicht risikolos, wie die orale HPV-Prävalenz bei MSM zeigt.

Dabei führt aber nicht jede HPV-16-Exposition zur Infektion bzw. persistierenden Infektion. Als modulierende Faktoren sind **anzunehmen, plausibel oder belegt**: Infektionsdosis, Raucherstatus, begleitende oropharyngeale Entzündungen / Infektionen / Mikro- oder Makroverletzungen (Eintrittspforten!), Konzentration bestimmter virushemmender Stoffe im Speichel, z.B. SLPI; Schutz des oropharyngealen Milieus durch antiseptische Mund-/Rachen-Spülungen, unspezifische Immunitätslage, spezifische Immunitätslage durch ggf. frühere HPV-Infektionen mit demselben oder einem verwandten und damit kreuzprotektiv wirksamen HPV-Typ, auch an anderen Körperstellen (bei Frauen vor allem genital); Alter, Ernährungsfaktoren (Säuren aus Citrusfrüchten ?); genetische Faktoren wie HLA-Polymorphismen, die die Empfänglichkeit gegenüber HPV modifizieren; frühere Tonsillektomie (risikoreduzierend, weil damit eine der wichtigsten Eintrittspforten entfällt) u.v.a.

Es ist **bewiesen**, dass Sexarbeiterinnen, jedenfalls sofern sie nicht bekanntermaßen/“wirklich“ konsequent oral geschützt arbeiten (wie in der Studie aus Lima), eine um ein Mehrfaches höhere HR-HPV- bzw. HPV-16-Prävalenz im Mund- und/oder Rachenraum aufweisen als die weibliche Allgemeinbevölkerung. Die Datenlage ist aber bisher zu unzureichend und heterogen, um die Risikoerhöhung durch Sexarbeit abschätzen zu können; sie könnte in der Größenordnung von Faktor 5 bis 10 liegen. Die oropharyngeale HPV-16-Prävalenz bleibt dennoch im einstelligen Prozentbereich, allerdings war in allen bisher vorliegenden Studien (mit Ausnahme von Lima) die Probenahmetechnik suboptimal (keine Spül-Gurgel-Probe), so dass es zu einer Unterschätzung der HPV-16-Prävalenz gekommen sein könnte. Ideal wäre die Beprobung durch Spül-Gurgel-Probe in Kombination mit (selbst entnommenen) Rachenabstrichen.

Es ist **nicht bewiesen**, dass Sexarbeiterinnen später häufiger an HPV-assoziiertem Mund-Rachen-Krebs erkranken als Frauen ohne Sexarbeit in der Anamnese. Zu unterscheiden ist zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Mund-Rachen-Karzinomen. Da Rauchen ein anerkannter Risikofaktor für solche Karzinome ist, muss davon ausgegangen werden, dass Sexarbeiterinnen im Durchschnitt allein schon deshalb ein erhöhtes Risiko für Mund-Rachen-Krebs haben, weil viele von ihnen starke Raucherinnen sind, verglichen mit der weiblichen Gesamtbevölkerung.

Ob darüber hinaus wegen (a) den stark erhöhten HPV-Expositionsrisiken bei ungeschütztem Oralsex und (b) der nachgewiesenermaßen höheren oropharyngealen HR-HPV-/HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen auch das Risiko für HR-HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome (selbst bei Nichtraucherinnen!) erhöht ist, **ist nicht bekannt**. Es kann aufgrund der o.g. Kausalketten lediglich **als höchst plausibel vermutet** werden.



Diese Vermutung kann aber auch falsch sein. Es ist **bewiesen**, dass Sexarbeiterinnen (auch wenn sie genital safe arbeiten) ein um ein Mehrfaches erhöhtes Risiko für genitale HR-HPV-, auch HPV-16-Infektionen haben. Es ist **plausibel**, dass sie sehr häufig genital (und auch oral im Falle von unsafem Oralsex) gegenüber HR-HPV, auch HPV-16, **exponiert** werden (eine Exposition führt nicht zwangsläufig zur Infektion, kann aber das Immunsystem boostern oder primen). Daher ist es zumindest **denkbar**, dass die (im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung) viel häufigeren genitalen und (ggf.) oralen Expositionen (Kontaminationen und ggf. Infektionen) gegenüber HR-HPV/HPV-16 das körpereigene Immunsystem so boostern, dass das Risiko, dass sich aus den (nachgewiesenermaßen häufigeren) oropharyngealen Infektionen ein Karzinom entwickelt, **nicht zwangsläufig höher sein muss** als in der nicht-sexarbeitenden bzw. nicht so stark exponierten Allgemeinbevölkerung. Hinweise auf Boostereffekte bestehen jedenfalls [146, 598], insbesondere zeigte sich eine geringere orale HR-HPV-Prävalenz und eine schnellere Clearance von oralen HPV-16-Infektionen bei Frauen mit einer hohen Anzahl vaginaler Geschlechtspartner in der Lebensgeschichte [598], was für eine mit der sexuellen Erfahrung (Partnerzahl) steigende Immunkompetenz gegenüber oralem HPV spricht, wobei neben Antikörpern auch Mechanismen der zellulären Immunität eine Rolle spielen könnten.

Trotz allem ist es nach wie vor wahrscheinlich und plausibel, dass oral unsafe arbeitende Sexarbeiterinnen im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung ein höheres Risiko für HR-HPV-positive Karzinome im Mund-Rachen-Raum haben. Das Risiko dürfte nochmals weiter erhöht sein, wenn sie Raucherinnen sind. Rauchen scheint jene Mechanismen zu stören, die über eine gesteigerte Immunkompetenz die oralen HPV-Risiken mindern.

Die vorstehend aufgezeigte hypothetische Argumentationskette verdeutlicht aber, dass ein solcher Zusammenhang nicht zwingend ist und letztendlich der wissenschaftliche Beweis für ein erhöhtes oropharyngeales Krebsrisiko durch HPV bei Sexarbeiterinnen noch aussteht und nur durch epidemiologische Studien erbracht werden kann. Ein erhöhtes Risiko für HR-HPV-positive Mund-Rachen-Karzinome bei oral unsafe arbeitenden Sexarbeiterinnen bleibt daher – nach Kontrolle des Raucherstatus als Confounder – **eine Vermutung und eine plausible Hypothese, letztendlich aber unbewiesen.**

Dem sehr hohen oralen Expositionsrisiko bei oral ungeschützter Sexarbeit mit HPV 16 steht auf der anderen Seite eine Chance für eine sehr hohe Immunkompetenz gegenüber oralem HPV gegenüber, die – trotz Kondomschutz – durch die hohe Anzahl vaginaler Geschlechtspartner generiert wird. Unbekannt ist das Verhältnis dieser beiden gegenläufigen Effekte zueinander, wobei das Ausmaß der generierten Immunkompetenz auch stark vom Rauchverhalten moduliert werden dürfte. Wahrscheinlich profitieren nur Nichtraucher in vollem Umfang von der so generierten Immunkompetenz

Unter dem Konzept der Salutogenese würde das Risiko persistierender oropharyngealer HPV-16/HR-HPV-Infektionen und daraus resultierender Karzinome bei (ehemaligen) Sexarbeiterinnen daher moduliert durch das Verhältnis zwischen

- pathogenetischen Faktoren

- ungeschützter Oralsex (Cunnilingus bei Kolleginnen, Fellatio bei Kunden, Selbstinokulation, Schmierinfektionen, evtl. Zungenküsse)
- Rauchen, evtl. auch Passivrauchen

- salutogenetischen Faktoren

- erworbene Immunkompetenz durch eine hohe Anzahl vaginaler Sexpartner
- Nichtrauchen
- HPV-Impfung
- HPV-Impfung von Sexpartnern (z.B. Kolleginnen bei Lesbenspielen)

## C. Weiterer Forschungsbedarf und Verbesserung der Evidenzbasierung

Die Frage der (nachträglichen) HPV-Impfung von bisher ungeimpften Sexarbeiterinnen bzw. Frauen, die einen Einstieg in die Sexarbeit planen, befindet sich in einer Evidenzfalle, aus der sie auch niemals herauskommen wird.

Im Allgemeinen besteht heutzutage die Forderung nach einer Evidenzbasierung auf dem Niveau randomisierter placebokontrollierter Kontrollstudien (RCTs); diese werden sich aber mit Sexarbeiterinnen *niemals* durchführen lassen. Dies hat mehrere Gründe. Wie u.a. im Zusammenhang mit der Endauswertung der VIVIANE-Studie weiter oben ausführlich diskutiert, benötigt man bei der Impfung sexuell erfahrener und mit HPV in unterschiedlichem Maße vorbelasteter Kohorten Beobachtungszeiten von über 4 - 5 Jahren, bevor ein klinisch relevanter und damit für die Beteiligten „erlebbarer“ Nutzen der Impfung (wie verringertes Risiko von CIN 2+ und Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals) überhaupt erstmals sichtbar wird. Notwendig wären, basierend auf den Erfahrungen von VIVIANE, Beobachtungszeiten von 8 bis 10 Jahre und womöglich noch mehr, wenn man (je nach Größe der Kohorte) signifikante Unterschiede herausarbeiten möchten.

Es ist naturgemäß in der stark stigmatisierten und im Verborgenen agierenden Population der FSW völlig undenkbar, derartige langzeitige Studien zu realisieren, *und zwar in keinem Land der Erde*. Neben all den Stigmatisierungsproblemen und „privatem Sprengstoff“ einer aktuellen oder früheren Aktivität in der Sexarbeit spielt dabei auch eine Rolle, dass Sexarbeit in den meisten Fällen auch nur über einen relativ kurzen Zeitraum ausgeübt wird und sich eine Ex-FSW, die den Ausstieg geschafft hat, kaum gern und langfristig mit ihrer eigenen Vergangenheit wieder konfrontieren lassen will. Langfristige prospektive Studien mit FSW bräuchten ein gesellschaftliches Klima von Akzeptanz und Respekt (!) vor Sexarbeit, sowohl im gesellschaftlichen wie im privaten Kontext, wie es in keinem Land der Erde zur Zeit vorhanden ist und auch in Zukunft nicht zu erwarten sein wird – vor allem in einem weltweiten Klima allmählicher Rückentwicklung sexueller Freiheiten.

BROWN et al. [694] beschreiben den Aufwand und die Schwierigkeiten, den allein schon eine über ein Jahr gehende Studie mit FSW in Peru bereitete, die immerhin deutlich von der Studie

profitierten, weil ihnen ein Jahr lang kostenlose STI-Versorgung und Gebärmutterhalsscreening angeboten wurde (neben der kostenlosen HPV-Impfung) (Sunflower Study). Eine Studie über fast ein ganzes Jahrzehnt hinweg mit Sexarbeiterinnen wäre absolut unpraktikabel oder würde durch zu viele Abbrecher zwangsläufig scheitern.

Hinzu kommen ethische Aspekte. Bei dem heutigen Kenntnisstand zur HPV-Impfung Erwachsener wäre es ethisch nicht mehr vertretbar, hoch exponierte Personen wie FSW oder Frauen, die Sexarbeit planen, mit einem Placebo zu impfen und damit einem höheren Krebsrisiko auszusetzen als jene FSW, die (zufälligerweise) im Rahmen der Randomisierung Verum erhalten. Dies auch unter dem Aspekt, dass sich der klinisch relevante Nutzen der Impfung erst nach einigen Jahren zeigen würde, so dass man nicht, wie dies manchmal in Studien geschieht, die Studie frühzeitig entblenden kann und den Placebo-Geimpften die Gelegenheit zur Verum-Impfung geben könnte.

Man wird sich daher damit abfinden müssen, dass es niemals einen RCT mit HPV- und placebo-geimpften FSW geben wird, und ein solcher RCT wäre auch ethisch nicht zu verantworten.

Forschung mit FSW kann am besten dann funktionieren, wenn sie z.B. im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung nur einen einzigen Kontakt benötigt. Dies kommt der Anonymität, räumlich-zeitlichen Flexibilität und dem besonderen Schutzbedürfnis der FSW (auch unter den Kriterien von Vertrauen und Datenschutz) am nächsten. Aufgrund dieser eher *indirekten* Indizien, weit unterhalb des Evidenzlevels von RCTs, die auf diese Weise gewonnen werden können, sind dann Impfempfehlungen zu entwickeln oder zu modifizieren.

1. Es fehlen Daten zur aktuellen genitalen HR-HPV-Prävalenz und cervikalen Dysplasie-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen in Deutschland. Entsprechende Erhebungen sollten die beteiligten HPV-Subtypen, HPV-Impfstatus, kalendarisches Alter und Dauer der Sexarbeit in der Anamnese sowie Rauchverhalten und Kondomnutzung berücksichtigen. Unbedingt notwendig ist eine exakt alters-gematchte Kontrollgruppe der weiblichen Allgemeinbevölkerung angesichts der stark altersabhängigen HPV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und wahrscheinlich auch bei Sexarbeiterinnen.

Um den präventiven Nutzen evtl. HPV-Impfungen in dieser Zielgruppe zu bewerten, wäre auch die Erhebung des HPV-Serostatus hilfreich. Dies hilft bei aktuell im Cervix-Abstrich HPV-negativen Frauen zu unterscheiden, ob sie noch HPV-naiv sind, oder die Infektion

zwischenzeitlich überwunden wurde, wobei zu berücksichtigen ist, dass allerdings nur knapp 2/3 aller genital infizierten Frauen Antikörper bilden. Der Serostatus ist auch deshalb von Bedeutung, um die HPV-Impfanamnese zu verifizieren. Wie die Amsterdamer FSW-Studie [647] zeigte, war ein erheblicher Anteil derjenigen FSW, die meinten, gegen HPV geimpft zu sein, in Wirklichkeit *nicht* geimpft; sie hatten die HPV-Impfung wohl mit der Hepatitis-B-Impfung verwechselt.

Unabhängig davon besteht aber bezüglich der Aussage, dass Sexarbeiterinnen eine um ein Mehrfaches erhöhte genitale HR-HPV-Prävalenz und –Inzidenz aufweisen, bereits Evidenz. Eine wichtige Fragestellung besteht aber darin, welchen Einfluss regelmäßige (100 %) Kondomnutzung mit Kunden im Vergleich zu unregelmäßiger Kondomnutzung auf die Prävalenz oder Inzidenz von cervikalen Dysplasien bei Sexarbeiterinnen hat (Aufgrund des ProstSchG werden solche Erhebungen in Deutschland nicht mehr möglich sein, weil man keine ehrlichen Angaben von Sexarbeiterinnen zu dieser Frage erwarten kann).

**2. Dringend vonnöten sind Daten zur oralen/oropharyngealen HR-HPV-Prävalenz und -Inzidenz (speziell HPV-16) bei Sexarbeiterinnen; Beprobung und Analyse mit Methoden, die auch pharyngeale Infektionen erfassen, denen das höchste Risiko zukommt (mindestens Spül-Gurgel-Methode nach [64], ggf. zusätzliche Abstriche, vgl. Ref. 405).**

Da im oropharyngealen Kontext ganz überwiegend HPV-16 krebsauslösend wirkt, könnte man sich in Europa und Nordamerika u.U. auf diesen Virustyp beschränken, wenn damit Kosten gespart oder bei gleichen Kosten eine größere Anzahl von Frauen beprobt werden könnte. Mit dem OraRisk-Test ist in den USA ein geeignetes Testkit für die Routinetestung – auch außerhalb wissenschaftlicher Studien – schon seit dem Jahr 2010 verfügbar.

Berücksichtigung von Alter und Dauer der Berufstätigkeit der Sexarbeiterinnen sowie des HPV-Impfstatus. Zwingend erforderlich sind eine alters-gematchte Kontrollgruppe der weiblichen Allgemeinbevölkerung sowie auch eine Erfassung des Rauchverhaltens in beiden Gruppen. Die hohe Raucherinnenquote bei den Sexarbeiterinnen könnte ansonsten dazu führen, dass der Anteil des oropharyngealen HPV-Risikos, das direkt der Sexarbeit zuzuordnen ist, überschätzt wird, da das Risiko der Persistenz oropharyngealer HPV-Infektionen bei Raucherinnen stark erhöht ist.

Da in jüngerer Zeit die Rolle von SLPI als möglicher Schutzfaktor vor oralen und ggf. pharyngealen HPV-Infektionen diskutiert wird, bietet es sich an, in dieser Hochrisikogruppe der

Sexarbeiterinnen (und der Kontrollgruppe) dann auch gleich den SLPI-Spiegel im Speichel mit zu bestimmen – die Methoden der Probengewinnung (Spül-Gurgel-Probe) können aufeinander abgestimmt werden, so dass dieselbe Probe auf HPV und SLPI untersucht werden könnte [397].

Sehr wichtig wäre bei einer solchen Studie die Erfassung des Schutzverhaltens beim Oralverkehr sowie eventuellem Cunnilingus mit Kolleginnen. Bisher vorliegende Daten sprechen lediglich dafür, dass die oropharyngeale HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen, die oral weitestgehend geschützt arbeiten, vergleichsweise niedrig ausfällt [195]. Völlig ungeklärt ist dagegen bisher die Frage, wie es um die oropharyngeale HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen steht, die Oralverkehr öfters oder immer ungeschützt betreiben. Ein Vergleich mit oral konsequent geschützt arbeitenden Kolleginnen, aber auch der weiblichen Allgemeinbevölkerung wäre sehr aufschlussreich, um das oropharyngeale HR-HPV-Risiko, das mit oral ungeschützter Sexarbeit verbunden ist, endlich einmal realistisch einschätzen zu können. Diese Kenntnisse wären auch wichtig, um die Impfeempfehlungen für oral unsafe arbeitende Sexarbeiterinnen auf eine solidere statistische Grundlage zu stellen und abzuschätzen, für wie viel Prozent der Sexarbeiterinnen die Impfung (aus der Sicht der oropharyngealen Primärprävention) möglicherweise doch „zu spät“ kommt, einschließlich der hierfür relevanten Risikoprädiktoren wie z.B. Alter, Dauer der Sexarbeit, Raucherstatus. (Nach der aktuell verfügbaren Datenlage wäre diese Quote unter Vorbehalt auf einen nur einstelligen Prozentsatz zu schätzen, der aber ab dem 4. oder 5. Lebensjahrzehnt ansteigt, weil dann das Risiko persistierender oropharyngealer HPV-16-Infektionen zunimmt).

Außerdem sollte in einer solchen Studie der HPV-Impfstatus anamnestisch erhoben werden. Im Rahmen eingehender Studien wäre außerdem eine Erhebung des HR-HPV-Status des Genitaltraktes und der HPV-Serostatus wünschenswert, was weitergehende Auswertungen erlauben würde. Aufgrund der Kondompflicht des ProstSchG werden solche Erhebungen und Untersuchungen in Deutschland aber nicht mehr möglich sein, da man nicht mehr davon ausgehen kann, dass SW ehrliche Angaben zu ihrem Oralsexverhalten machen.

3. Inzwischen dürfte sich auch unter den Sexarbeiterinnen eine Teilpopulation finden, die vor Aufnahme der Sexarbeit bereits einen vollständigen (oder ggf. partiellen) HPV-Immunisierungszyklus durchlaufen hat. Auch bei Migrantinnen ist dies je nach Herkunftsland nicht völlig auszuschließen.

HPV-geimpfte junge Sexarbeiterinnen bieten eine geradezu **ideale Studienpopulation**, um die präventive Wirkung der HPV-Impfung in Bezug auf oropharyngeale und genitale HR-HPV-

Infektionen zu untersuchen und auch zu quantifizieren, jeweils im Vergleich zu nach Alter und Dauer der Berufstätigkeit gematchten Kontrollen bisher nicht geimpfter junger Sexarbeiterinnen.

**Das hohe Expositionsrisiko der Sexarbeiterinnen (genital und – bei ungeschütztem Oralverkehr – auch oral) favorisiert diese geradezu als die geeignetste weibliche Studienpopulation überhaupt,** um möglichst kurzfristig allgemeingültige Aussagen zum Nutzen der HPV-Immunisierung (a) in Bezug auf die Prävention persistierender oropharyngealer HPV-Infektionen zu erhalten und (b) die bisherigen Erkenntnisse zur Prävention genitaler HPV-Folgen (wie inzidente/prävalente/persistierende Infektionen, Genitalwarzen, CIN, Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals) zu konsolidieren und präzisieren. Es ist eigentlich überraschend, weshalb die Impfstoff-Forschung dieses Potential bisher nicht genutzt hat. Das Problem dürfte unter anderem in dem schwierigen Zugang zu dieser Gruppe liegen. Auch hier gilt wieder, dass in Deutschland solche Studien nur noch teilweise durchführbar sind, weil manche anamnestischen Angaben zum ungeschützten Paysex nicht mehr erhoben werden können.

Gleichzeitig weist die ACTG-A-5298-Studie [637] allerdings auch darauf hin, dass es unbedingt notwendig ist, in Studien zur oralen Impfeffizienz der HPV-Impfung bei hoch exponierten Personen (zu denen auch oral ungeschützt arbeitende FSW gehören) auf die Vermeidung *persistierender* Infektionen als Studienendpunkt abzustellen. Nur diese sind schließlich auch mit einem Krebsrisiko verbunden. Untersucht man nur die orale HPV-Prävalenz zu einem einmaligen Zeitpunkt (Punktprävalenz), wie z.B. im Costa Rica Vaccine Trial oder in NHANES, könnte der Nutzen der Impfung für hoch exponierte Personen unterschätzt werden (ACTG: Punktprävalenz inzidenter/prävalenter Infektionen nur – 32 % und insignifikant, aber Prävalenz persistierender Infektionen – 88 % und signifikant). Allgemein gilt, dass Studien im Kontext oropharyngealer Infektionen neben der Gesamtbelastung durch HPV bzw. onkogene HPV-Typen auch stets separat die Daten für HPV-16 ausweisen sollten, zumal HPV-16-Infektionen möglicherweise ein abweichendes Verhalten (wie z.B. längere durchschnittliche Dauer oder höhere Persistenzquote) aufweisen dürften. Oder man beschränkt sich von vornherein auf HPV-16. Aussagen zum Gesamt-HPV-Befall, aber auch zu den Hoch-Risiko-Typen insgesamt sind oropharyngeal von geringer praktischer und klinischer Relevanz, solange nicht HPV-16 separat ausgewiesen wird. Viel häufiger als mukosale HPV-Typen finden sich kutane HPV-Typen im Mund, denen aber im Mund und Rachen keine pathologische Bedeutung und keinerlei onkogenes Potenzial zukommt, und die offenbar auch nicht durch sexuelle Kontakte in den Mund und Rachen gelangen [384]. Eine undifferenzierte Erfassung von HPV wäre also klinisch und prognostisch irrelevant, Studien sollten sich auf HPV-16 und ggf. noch HPV-18 fokussieren. Die oropharyngeale HPV-16-

Prävalenz (und nicht die HR-HPV-Prävalenz) und –Persistenz ist der wichtigste Indikator für das HPV-assoziierte Karzinomrisiko im Mund-Rachen-Raum (neben HPV-16-E6-Seropositivität).

4. Wie schon im vorausgehenden Kapitel dargelegt, ist es wissenschaftlich noch nicht bewiesen, dass oral unsafe arbeitende Sexarbeiterinnen tatsächlich ein erhöhtes Risiko für HPV-assoziierte Mund-Rachen-Karzinome in ihrem späteren Leben haben. Vieles spricht aber dafür, auch das Rauchverhalten. Man könnte aber auch die Hypothese generieren, dass die häufige genitale und oropharyngeale PV-16-Exposition jedenfalls bei Nichtraucherinnen das körpereigene Immunsystem so gut boostern könnte, dass Sexarbeiterinnen eine höhere Chance haben, nach einer HPV-Exposition eine Infektion zu vermeiden und/oder manifeste oropharyngeale HPV-16-Infektionen zu überwinden und damit die Karzinogenese zu unterdrücken, im Vergleich zur viel weniger in Bezug auf HPV-16 immunkompetenten, da nicht/seltener exponierten weiblichen Allgemeinbevölkerung, in der Boostereffekte offenbar keine erkennbare Rolle spielen [382]. Die Grenzen der Wirksamkeit des natürlichen Immunsystems werden offenbar erst dann erreicht, wenn HPV-16-E6-Protein in den Zellen gebildet wird [340, 341], obwohl auch dann noch Ausheilungen möglich sind (vgl. die anale Infektion in Ref. 614).

Die häufige oropharyngeale Exposition und auch die höhere oropharyngeale HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen müssen also nicht zwingend mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehen.

Das oropharyngeale Karzinomrisiko ist aber ein wichtiges Argument zugunsten der HPV-Immunisierung bereits aktiver, oral unsafe arbeitender Sexarbeiterinnen. Die Frage, ob dieses Karzinomrisiko also *wirklich* (wie zu vermuten) erhöht ist, ist daher von zentraler Bedeutung – auch für die Impfberatung.

Es bedarf also einer dringenden Klärung, ob (oral unsafe arbeitende) Sexarbeiterinnen später ein erhöhtes Risiko für HPV-assoziierte Mund-Rachen-Karzinome haben (nach Kontrolle des Rauchens als Confounder). Da Sexarbeiterinnen als Gruppe einer auf Jahrzehnte angelegten Kohortenstudie nicht zugänglich sind, wird man die Frage nach dem erhöhten Mund-Rachen-Karzinom-Risiko *niemals* durch direkte epidemiologische Beobachtungsstudien klären können. Daher kann nur auf Surrogatmarker zurückgegriffen werden, die im Rahmen einer *einmaligen* Untersuchung erhoben werden können.



Als ein solcher bietet sich die Untersuchung älterer Sexarbeiterinnen oder Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese auf HPV-16-E6-Seropositivität an. Die Aufnahme der Sexarbeit sollte schon viele Jahre, mindestens 10, besser 15 bis 20 oder mehr Jahre zurückliegen. Orales Schutzverhalten sowie Rauchen (als Confounder) müssten mit erhoben werden. Da HPV-16-E6-Seropositivität nicht spezifisch für bevorstehende HPV-16-assoziierte Oropharynx-Karzinome ist, sondern in manchen Fällen auch auf die Entwicklung eines Cervixkarzinoms deutet und bei bereits manifesten (ggf. noch nicht diagnostizierten) HPV-16-assoziierten Karzinomen verschiedener Lokalisationen in unterschiedlicher Frequenz nachweisbar ist, ist zusätzlich ein oropharyngealer HPV-Test vorzunehmen, um das Vorliegen einer Infektion im Mund-Rachen-Raum zu überprüfen. Soweit es das Untersuchungssetting und die beteiligten Fachrichtungen erlauben, wäre daneben auch eine gynäkologische Untersuchung zweckmäßig; bei nachgewiesener HPV-16-E6-Seropositivität ist sie ohnehin aus dem vorstehend genannten Grund zwingend indiziert, um einen genitalen und/oder analen Prozess auszuschließen. Abgesehen von diesen individuellen Situationen ist die gynäkologische Untersuchung aber nicht zwingend, wenn man den Aufwand der Studie und den Grad des Untersuchungsumfangs (z.B. um leichter Probandinnen gewinnen zu können) niedrig halten möchte. Wichtig wäre auf jeden Fall die Kombination aus HPV-16-E6-Antikörpertest und oralem HPV-16-Test durch 30-sekündige Spül-Gurgel-Probe (möglichst zusätzlich Rachenabstrich – kann auch von den Probandinnen selbst entnommen worden sein) mit Option auf weitere Untersuchungen (gynäkologisch; ggf. weitere oropharyngeale HPV-Tests) im Falle der Seropositivität.

Ein Schnelltest auf HPV-16-E6-Seropositivität (analog dem PrevO-Check in Bezug auf HPV-16-L1) mit binnen weniger Minuten erhältlichem Ergebnis wäre dabei eine große Erleichterung, weil der Probandin dann direkt das Resultat übermittelt werden kann, verbunden mit weiteren Empfehlungen oder dem Angebot weiterer Untersuchungen.

Dazu bräuchte man dann noch eine nach Alter und Rauchverhalten gematchte Kontrollgruppe aus der weiblichen Allgemeinbevölkerung.

So ließe sich relativ kurzfristig herausfinden, ob (oral unsafe arbeitende) Sexarbeiterinnen wirklich, wie zu vermuten ist, ein erhöhtes Risiko für HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome aufweisen, oder nicht. Die Studie verlangt in der Minimalversion, abgesehen von den Formalitäten, klinisch lediglich die Abnahme einer Blutprobe (sollte ein Schnelltest auf HPV-16-E6 analog dem PrevO-Check verfügbar werden, reicht sogar ein Blutstropfen wie bei einem Diabetestest), eine oropharyngeale Spül-Gurgel-Probe von 30 Sekunden Dauer (besser: *zusätzlich* selbst durch die Probandinnen entnommene Rachenabstriche), und die Beantwortung

einiger anamnestischer Fragen. Die Sexarbeiterinnen könnten über STD-Kliniken, Gesundheitsämter mit stark frequentierten STD-Beratungsstellen oder gynäkologische Praxen, die in großem Umfang Sexarbeiterinnen intern oder extern (im Setting) betreuen, gewonnen werden. Für Frauen mit HPV-16-E6-Seropositivität sind allein schon aus ethischen Gründen zwingend weitergehende Untersuchungsmöglichkeiten sicherzustellen (Gynäkologe: Ausschluss eines genitalen/cervikalen oder analen Prozesses; HNO-Arzt/Kieferchirurg: Kontrolle Mund-Rachen-Raum; bei negativem gynäkologischen Befund und negativem oropharyngealen HPV-16-Test Wiederholung des letzteren bzw. zusätzliche Abstriche aus Prädilektionsstellen wie Tonsillen und Zungengrund). Um dies sicherzustellen, ist auch aus ethischen Gründen eine Reidentifizierung (und Information) der untersuchten Probandinnen notwendig und geboten, damit kein Karzinom übersehen wird.

Als (u.a. nach Alter und Raucherstatus) gematchte Kontrollgruppe könnte man z.B. auf Frauen aus Geburtskliniken zurückgreifen. HPV-16-E6-Antikörpertests werden in Deutschland zurzeit (Stand 2012) labortechnisch wohl nur im Rahmen von Studien vom Deutschen Krebsforschungszentrum abgewickelt. Auf den dringenden Bedarf nach allgemein verfügbarer HPV-16-E6-Serologie, idealerweise als Schnelltest analog dem PrevO-Check, möglichst ebenfalls quantifizierbar, wurde bereits mehrfach hingewiesen.

So könnte grob skizziert ein Studiendesign aussehen, mit dem man endlich die Frage klären kann, ob Sexarbeiterinnen nun wirklich ein erhöhtes Risiko für HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome aufweisen. Die Erkenntnisse aus einer solchen Studie wären dann auch hilfreich für eine individualisierte Impfberatung bereits seit längerer Zeit aktiver Sexarbeiterinnen bzw. bei Sexarbeiterinnen, für die aufgrund aktueller genitaler HPV-Infektion mit impfpräventiblen HPV-Typen eine HPV-Impfung zur Zeit unter „genitalen Aspekten“ wenig Sinn macht.

Wie bereits weiter oben ausführlich diskutiert, scheint der Raucher- (auch Ex-Raucher-)Status einen starken modulierenden Einfluss auf den prädiktiven Wert der HPV-16-E6-Seropositivität zu haben, dessen Ursachen noch nicht ganz verstanden werden [siehe oben, z.B. 322]. Möglicherweise bilden Raucher trotz E6-exprimierender Läsionen im Oropharynx weniger häufiger, in geringerem Ausmaß (Titer) oder erst zu einem späteren Zeitpunkt im Verlauf der Karzinogenese Seroantikörper gegen HPV-16-E6 aus.

Die exakte Erhebung des (Ex-)Raucher-Status ist daher essentiell. Problematisch könnte dabei sein, eine ausreichend hohe Anzahl von nie-rauchenden langjährigen Sexarbeiterinnen zu rekrutieren. Dies gilt insbesondere dann, wenn sich herausstellen sollte, dass Sensitivität (und

ggf. Spezifität) der HPV-16-E6-Serologie nur bei Nie-Rauchern so hoch sind, dass sich nur diese für solche Studien eignen.

6. Letztendlich stellt sich die Frage, ob natürliche HPV-Kontakte/Kontaminationen bei Geimpften die Immunantwort boostern und die Antikörpertiter erhöhen, also z.B. dem allmählichen Absinken der Impftiter im Zeitverlauf entgegen wirken. Aufgrund des hohen Kontaminationsrisikos von Sexarbeiterinnen mit impfpräventiblen HPV-Typen wären diese eine ideale Studienpopulation, um Boostereffekte zu untersuchen. Es wäre dabei zu prüfen, ob geimpfte FSW durchschnittlich höhere Antikörpertiter aufweisen als gleich alte Frauen außerhalb der Sexarbeit mit identischer Impfanamnese (Alter zum Zeitpunkt der Impfung, Zeitspanne seit der Impfung, Anzahl der Impfdosen, verwendeter Impfstoff). Notwendig wäre aber eine Stratifizierung nach dem Rauchverhalten wegen seines möglichen Einflusses auf die Immunantwort, einschließlich eventueller Boostereffekte.

Zu beachten ist dabei, dass es schwierig ist, den HPV-Impfstatus von FSW zuverlässig durch Anamnese zu erheben; Fragebögen sind völlig ungeeignet. Sehr hoch ist das Risiko für Verwechslungen mit der Hepatitis-B-Impfung. Sofern die HPV-Impfung nicht dokumentiert ist (z.B. durch Rechnungen oder Impfpass), müssten die eigenamnestischen Angaben zum HPV-Impfstatus durch serologische Untersuchungen zum Vorhandensein und ggf. Titer der betreffenden Antikörper verifiziert werden, sofern die korrekte Erfassung des HPV-Impfstatus im Rahmen des Studiendesigns erforderlich ist, zum Beispiel um Fehlschlüsse zum Schutzeffekt der Impfung bei FSW zu vermeiden (vgl. Ref. 647 sowie Bemerkung am Ende von Abschnitt E).

Dazu könnten künftig Antikörpertestungen an einem getrockneten Blutstropfen (aus dem Finger) oder selbst gewonnenem oralen Schleimhauttranssudat (über spezielle Tupfer aufgesaugt, z.B. Oracol) ausreichen, so dass nicht einmal eine Blutabnahme erforderlich wird [677]. Mit dieser Methode kann man recht gut zwischen geimpften Personen und natürlichen Antikörpertitern unterscheiden. Die exakte Vorgehensweise ist in Ref. 677 beschrieben. Leider liegt auch bei diesem Verfahren das Ergebnis nicht direkt vor, so dass der Vorteil lediglich in der nicht oder weniger invasiven Vorgehensweise (keine Blutabnahme) besteht.

Nachdem der PrevO-Check mit einem optischen Analysegerät (ESEQuant LR 3, Qiagen) quantitativ auswertbar geworden ist, stellt sich daher die Frage, ob man auch den PrevO-Check dafür einsetzen kann, den Impfstatus zu erheben, sofern dieser nicht sicher bekannt ist? Selbstverständlich müsste der quantitative PrevO-Check zuvor entsprechend evaluiert und Cut-

Off-Werte für die Unterscheidung zwischen natürlichen und impfbedingten Antikörpertitern festgelegt werden. Der Vorteil wäre, dass das Ergebnis in wenigen Minuten vorliegt und kein zweiter Termin erforderlich wird. Gerade bei schwer erreichbaren oder mobilen Populationen sowie solchen mit stark variierenden und nicht vorhersehbaren Arbeitszeiten wie FSW mag das für die Impfberatung ein großer Vorteil sein. Das von LOUIE et al. beschriebene Verfahren [677] erlaubt zwar eine exakte Titerbestimmung in einem getrockneten Blutstropfen oder oralem Mukosa-Transsudat. Diese Präzision spielt überall dort eine Rolle, wo im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen die Höhe des Impftiters vonnöten ist. LOUIE et al. verfolgen mit ihrem Ansatz also andere Ziele als impfberatende Personen. In der Impfberatung von Personen mit unsicherer Impfanamnese (z.B. wegen des Risikos der Verwechslung mit der Hepatitis-B-Impfung) wird eine solche Präzision aber nicht benötigt – in diesen Fällen geht es bei positivem Antikörnernachweis nur um die Unterscheidung zwischen natürlich generiertem Titer oder impfbedingtem Titer, und ein Ergebnis sollte binnen weniger Minuten verfügbar sein, um die Impfberatung zum Abschluss bringen zu können. Selbst ein „falschpositives“ Ergebnis, d.h. dass wegen eines sehr hohen und womöglich durch häufige Kontaminationen geboosterten natürlichen Titers eine frühere HPV-Impfung vorgetäuscht würde, wäre kein „Unglück“, denn in einem solchen Fall würde eine Impfung ohnehin keinen oder nur noch einen geringen Nutzen bringen (jedenfalls für den Zeitraum einiger Jahre), weil der hohe, impf-äquivalente natürliche Titer bereits einen sehr guten Schutzeffekt schafft. Wie am Beispiel des Costa Rica Vaccine Trial weiter oben ausführlich dargelegt, fällt der Impfnutzen bei überdurchschnittlichen natürlichen Titern (über dem Median der natürlichen Titer) erheblich niedriger aus als bei niedrigeren natürlichen Titern (unter dem Median) [546]. Dies impliziert, dass der Impfnutzen sehr gering bis vernachlässigbar ausfallen dürfte, wenn natürliche Titer auf der Höhe von Impftitern angetroffen würden.

## **Impfstudien oder Empfehlungen zur Impfung von Sexarbeiterinnen**

Eine Impfstudie konkret an Sexarbeiterinnen findet zurzeit lediglich in Lima (Peru) statt – mit 200 beteiligten Frauen, von denen sich 91 % alle drei Impfdosen verabreichen ließen [144, 199, 446; Sunflower Study]. Diese Studie lief aber nur über ein Jahr und war *nicht* darauf ausgerichtet, den Impfnutzen prospektiv zu explorieren [694]. Aufgrund des Studiendesigns sind daher auch in den nächsten Jahren aus dieser Studie keine Ergebnisse zum Schutzeffekt der Impfung mehr zu erwarten (es würde auch eine ungeimpfte Kontrollgruppe fehlen). Die Arbeitsgruppe, die diese Studie durchgeführt hat, beschäftigt sich inzwischen mit anderen HPV-Risikogruppen in Peru (MSM, Transgender).

In Indien wurde die Impfung von neu in den Beruf einsteigenden Sexarbeiterinnen bereits im Jahr 2008 als „*an important component for a successful intervention programme*“ vorgeschlagen [414]. Und auch in China wird die Impfung von Sexarbeiterinnen zumindest seitens der Wissenschaft diskutiert [194], ebenso in Thailand [543]. Ungünstig mag sich dort ein abweichendes HPV-Spektrum auswirken, auf das die zunächst verfügbaren Impfstoffe weniger optimal adjustiert waren. Allerdings dürfte Gardasil 9 in dieser Richtung bereits einen wichtigen Fortschritt darstellen.

Auch die Autoren einer im Jahr 2012 erschienenen ersten großen weltweiten Metaanalyse zur cervikalen HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen weisen auf die HPV-Impfung als Präventionsmaßnahme hin [389].

Eine kanadische Arbeit empfiehlt ebenfalls das Angebot der „kostenlosen und freiwilligen“ HPV-Impfung für Hochrisiko-Populationen wie Sexarbeiterinnen, in Kombination mit zielgruppenspezifischen Ansätzen (z.B. Outreach-Methoden, Selbstentnahme von Proben zur HPV-Typisierung usw.), um Sexarbeiterinnen niedrighschwellige Zugänge zur Gebärmutterhalskrebsvorsorge zu verschaffen [489]. Eine türkische Arbeit aus dem Jahr 2013 fordert in Bezug auf Sexarbeiterinnen: „*teaching effective uses of barriere methods and vaccination*“ [492]. Auch eine israelische Arbeit empfiehlt die HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen gleichrangig mit der Impfung gegen Hepatitis A und B [693].

In einer Studie aus Phnom Penh (Kambodscha) wurde die HPV-Impfung – nach vorausgehender Information über HPV und damit verbundene Risiken – von allen dafür infrage kommenden Sexarbeiterinnen (keine HIV-Infektion, keine Schwangerschaft) angenommen, und 79,2 %

vollendeten den Impfzyklus aus 3 Impfdosen. Vor allem Amphetamin-Nutzerinnen brachen den Impfzyklus ab, und 5,4 % der Frauen konnten ihn wegen neu eingetretener Schwangerschaft nicht vollenden. Abgesehen von diesen Einschränkungen wurde die Impfung von den Sexarbeiterinnen sehr gut angenommen, und die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung [485]:

*“Results demonstrate the effectiveness of a simple education intervention designed to increase human papillomavirus knowledge and the feasibility of successful human papillomavirus vaccine in a population that is often difficult to engage in preventive health care”.*

Allerdings war die Impfung für die Frauen kostenlos, und sie wurden auch an die zweite und dritte Impfdosis erinnert und bei Bedarf wurde auch ein Transport zur Impfung angeboten. Das mediane Alter der Frauen lag zum Impfzeitpunkt bei 25 – 26 Jahren, die mediane Sexarbeitsanamnese bei 3,5 Jahren. Da auch Frauen der Unterhaltungsbranche eingeschlossen waren, war die durchschnittliche Anzahl der Kunden bei den Teilnehmerinnen an der Impfung aber recht gering (48,3 % hatten bis zu 5 Kunden in den letzten 30 Tagen, nur 18,8 % mehr als 15 Kunden). Für 100 % der Impfteilnehmer war es wichtig und entscheidungserheblich, dass die Impfung für sie kostenfrei war [485].

Eine belgische Studie forderte im Jahr 2016, basierend auf umfangreichen Daten zur Prävalenz von genitalen HR-HPV-Infektionen und cervikalen zytologischen Pathologien bei Sexarbeiterinnen und exakt altersgematchten Kontrollen aus Antwerpen [538]:

*“The health benefits of vaccination in this high-risk group, which has significantly more HPV infections, more cervical lesions and more exposure to non-vaccinated males, may be substantially different than in women from the general population. It seems obvious to investigate, in line with other occupational health immunisations, whether it would be beneficial to offer catch-up vaccinations for this specific at risk population.”*

## D. Fazit für die Impfberatung

Angesichts der multiplen Gefährdungslage durch HR-HPV – vor allem der Sexarbeiterinnen selbst, aber auch in geringerem Umfang der Freier, daneben aber auch unbeteiligter Dritter (Partnerinnen der Freier, private Partner der Sexarbeiterinnen) – stellt sich die Frage, ob mit der Empfehlung, Sexarbeiterinnen gegen HPV zu impfen, so lange gewartet werden sollte, bis entsprechende Studienergebnisse vorliegen, die den Nutzen einer HPV-Immunisierung *konkret* für Sexarbeiterinnen auf einer besseren Evidenzbasis, als sie zurzeit besteht, belegen, oder ob bereits jetzt genügend Erkenntnisse vorliegen, die es rechtfertigen, dass Sexarbeiterinnen – **ganz besonders den Berufsanfängerinnen, im Endeffekt aber allen** – eine solche Impfung angeboten bzw. zumindest die Nutzen-Risiko-Kosten-Relation abgewogen werden sollte?

Wie auf der Basis der Endauswertung der VIVIANE-Studie weiter oben dargelegt, müssen sich (basierend auf dem aktuellen Kenntnisstand, der ein etwa vier- bis fünffaches Risiko für höhergradige Cervix-Dysplasien bei Sexarbeiterinnen ergibt) **deutlich weniger als 25** aktive FSWs einer altersgemischten Kohorte impfen lassen, um **einen** Fall von (in der Regel invasiver) Behandlungsnotwendigkeit am Gebärmutterhals zu vermeiden – vielleicht 15, 10 oder nur 5 FSWs – genauer lässt sich das zur Zeit nicht eingrenzen und dies dürfte auch eine Frage der Altersstruktur der Kohorte sein (mit steigendem Alter nimmt in der Allgemeinbevölkerung, aber auch bei FSWs die Wahrscheinlichkeit ab, sich einer solchen Behandlung unterziehen zu müssen. Von einer älteren FSW-Kohorte müssten also mehr Frauen geimpft werden, um *einen* Behandlungsfall zu vermeiden, als von einer jüngeren Kohorte, wobei zu beachten ist, dass erst nach etwa 4 – 5 Jahren nach der Impfung die Wahrscheinlichkeit, sich einer Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen, durch die Impfung deutlich abgesenkt wird, weil bis dahin noch „alte“ Infektionen, die zum Impfzeitpunkt schon vorhanden waren und daher durch die Impfung nicht mehr vermieden werden konnten, für behandlungsbedürftige Pathologien sorgen)..

**Im Dezember 2013 erschien die neue S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ [442],** die allerdings nicht speziell auf die Bedürfnisse der Sexarbeit eingeht.

Ein sehr wichtiges Signal liefert der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 [678], der deutlich macht, dass die Impfung auch noch bei älteren Frauen (zwischen „Mitte 20“ und Mitte 40“) zum Zeitpunkt der Impfung hervorragende Schutzeffekte gegenüber CIN 2+ bietet, die durch die vom Impfstoff angesprochenen HPV-Typen ausgelöst werden, wenn zwei Voraussetzungen erfüllt sind:

- die Impflinge weisen zum Zeitpunkt der Impfung die betreffenden HPV-Typen gerade nicht am Gebärmutterhals auf
- sie erhalten alle drei Impfdosen.

Eine frühere Infektion mit dem betreffenden HPV-Typ, die offenbar ausgeheilt, jedenfalls zum Impfzeitpunkt im Cervixabstrich nicht mehr nachweisbar ist, vermindert den Nutzen der Impfung nur in geringem Umfang.

(ausführliche Diskussion des Cochrane-Reviews und der sich daraus ergebenden Konsequenzen s. ANLAGE 2).

Auch wenn dies zur Zeit nicht den offiziellen Empfehlungen z.B. des RKI entspricht, spricht nach den Ergebnissen des Cochrane-Review vieles dafür, bei FSW oder Frauen, die in die Sexarbeit einsteigen wollen, aber vor allem in den letzten ein bis zwei Jahren zuvor schon ein recht aktives Sexleben führten, zunächst einen cervikalen HPV-Test durchzuführen (ggf. auch als Selbsttest). Dieser Test muss unbedingt typisierend sein, sonst macht er keinen Sinn. Er sollte mindestens HPV 16 gezielt erfassen.

Werden keine kritischen HPV-Typen, vor allem kein HPV 16, gefunden, sollte dann so schnell wie möglich geimpft werden, damit es angesichts des hohen Expositionsrisikos nicht noch in der Zwischenzeit zu einer cervikalen Infektion kommt. Der Nutzen der Impfung ist in diesem Fall als hoch zu bewerten, insbesondere angesichts des hohen HPV-Expositionsrisikos von FSW und des gegenüber ihren Altersgenossinnen mehrfach erhöhten Risikos ungeimpfter FSW, CIN2+ durch impfpräventible HPV-Typen zu entwickeln.

Werden dagegen kritische HPV-Typen im cervikalen HPV-Test gefunden, ist im Einzelfall zu entscheiden, ob man die Impfung solange zurückstellt, bis die betreffende Infektion abgeheilt ist. Wenn geimpft wird, solange die Infektion besteht, entfaltet die Impfung keinen oder bestensfalls marginalen Schutzeffekt vor CIN 2+, die durch diesen konkreten HPV-Typ ausgelöst werden. Ist die Infektion dagegen bis zum Impfzeitpunkt abgeheilt, lebt der Schutzeffekt vor durch diesen HPV-Typ ausgelöste CIN2+ wieder auf, wird aber erst nach einigen Jahren „sichtbar“ (d.h. in Studien messbar), da es nach einer Neuinfektion einige Zeit (bei Immunkompetenten mindestens drei Jahre oder mehr) dauert, bis sich aus einer kritischen HPV-Infektion eine fortgeschrittene Dysplasie entwickelt (vgl. [100]).



Aus diesem Grund ist es im Rahmen von Kontrollstudien (Vergleich geimpfter mit ungeimpften Personen, z.B. FSW oder Ex-FSW) unbedingt notwendig, den Impfzeitpunkt zu erfassen, und die erhobenen Befunde mit diesem zu korrelieren. Wird dies übersehen, könnten sich Fehlschlüsse ergeben, z.B. dass die Impfung als unwirksam oder wenig wirksam beurteilt würde. Wie die Endauswertung der VIVIANE-Studie zeigte, die oben eingehend diskutiert wurde, dauert es bei Impfung im Erwachsenenalter nämlich mehrere Jahre, bis klinisch wirklich relevante Schutzeffekte der Impfung (z.B. in Bezug auf CIN 2+ oder Behandlungsbedürftigkeit am Gebärmutterhals) sichtbar werden.

Allerdings macht bei cervikalem HPV-Nachweis vor der geplanten Impfung ein Aufschub der Impfung nur für 1 ½ bis 2 Jahre Sinn. Ist dieselbe Infektion nach dieser Zeit immer noch nachweisbar, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine persistierende Infektion, die ohnehin kaum mehr spontan abheilen wird. Es lohnt sich dann nicht mehr, mit der Impfung länger zu warten, wenn man die dann noch verbleibenden Schutzeffekte der Impfung (wie gegenüber anderen HPV-Typen und an anderen, zur Zeit gerade nicht gerade von HPV befallenen Körperstellen, z.B. im Mund-Rachen-Raum) noch „mitnehmen“ will. Klar ist in einem solchen Fall aber auch, dass der **Gesamtnutzen** der Impfung dann deutlich geringer ausfällt, weil das Schicksal der bestehenden persistierenden genitalen/cervikalen Infektion nicht mehr durch die Impfung (günstig) beeinflusst werden kann (evtl. aber geringeres Rezidivrisiko, falls sich eine behandlungsbedürftige Dysplasie entwickelt). Dennoch kann die HPV-Impfung auch in einer solchen Situation weiterhin Sinn machen, z.B. durch ihren Effekt gegenüber oralen HPV-Risiken.

Auch Y. DELERE vom RKI, Mitglied der STIKO, warf bereits in ihrer Arbeit „Die Impfung gegen HPV“ im Bundesgesundheitsblatt 2009 S. 1065 ff. [17] Fragen auf, die in diese Richtung zielen, u.a. auf S. 1066 bei den Überlegungen, ob Frauen, die sich möglicherweise bereits mit einem HPV-Genotyp infiziert hatten oder aktuell infiziert sind, noch von der Impfempfehlung profitieren können, sowie die Frage nach der Impfempfehlung für bestimmte Risikogruppen. Auch anlässlich des DSTIG-Kongresses im Jahr 2012 in Berlin betonte sie die Notwendigkeit einer „individuellen Impfentscheidung“.

Bei der Entscheidung, ob man wegen eines cervikalen HPV-Nachweises die HPV-Impfung aufschiebt oder doch direkt impft, ist auch der gerade an der Cervix prävalente HPV-Typ zu berücksichtigen. HPV 16 ist an der Cervix (ebenso wie andernorts) mit Abstand am gefährlichsten, gefolgt mit deutlichem Abstand von HPV 18. Liegt eine Infektion mit HPV 16 und zugleich HPV 18 vor, macht ein Aufschub der Impfung besonders viel Sinn, es sei denn, die FSW

praktiziert vor allem ungeschützten Oralverkehr – besonders in Form von Lesbenspielen – und möchte sich daher primär vor oralen Infektionen absichern.

Liegt lediglich eine Infektion mit HPV 16 vor, spricht dies für eine ähnliche Gefährdungslage und damit für einen Aufschub, außer in den genannten Ausnahmefällen. Liegt nur eine Infektion mit HPV 18 vor, ist die Frage des Aufschubs schon wesentlich kritischer zu sehen, denn es wäre in einer solchen Situation wichtig zu vermeiden, dass noch eine Infektion mit HPV 16 dazu tritt. Hier dürfte es Sinn machen, trotz prävalenter HPV-18-Infektion direkt zu impfen. Entsprechendes gilt für alle anderen HPV-Typen, z.B. jene, die von Gardasil 9 angesprochen werden.

Auch wenn die S3-Leitlinie zur HPV-Impfung aus dem Jahr 2013 eine cervikale HPV-Testung vor HPV-Impfung nicht empfiehlt (und auch nicht auf die in diesem Kontext besondere Situation von FSW und anderen Hochrisikogruppen eingeht), wurde für den Fall, dass doch ein cervikaler HPV-Test erfolgt ist und dort insbesondere HPV 16 angetroffen wird, bereits im Jahr 2013 ein Aufschub der Impfung und eine erneute cervikale Testung nach ½ bis 1 Jahr empfohlen [693]. Die „Aufschub-Empfehlung“ (mit Re-Test) bei HPV-16-positivem cervikalen Test ist damit bereits leitlinien-basiert, nur die „Erst-Testung“ als solche vor der Impfung nicht.

Auch in der peruanische Impfstudie mit FSW („Sunflower Study“) wurden nur jene Frauen geimpft, die keine aktuelle Infektion an der Cervix im Rahmen eines vorausgehenden HPV-Tests aufwiesen [694]. Allerdings beinhaltete das Studien-Design kein „Aufschub- und Re-Test-Szenario“ mit später nachgeholter Impfung.

In jedem Fall muss die HPV-Immunisierung von Sexarbeiterinnen aber als Bestandteil eines **Gesamtkonzeptes** kommuniziert werden, zu dem auch weiterhin die **regelmäßige gynäkologische Vorsorgeuntersuchung** gehört, die gerade für Sexarbeiterinnen aufgrund ihrer sehr hohen Risikoexposition unabdingbar ist, aber in sinnvollen Zeitabständen spätestens ab einem Alter von 30 Jahren, bei vieljähriger Sexarbeit in der Anamnese ggf. schon einige Jahre zuvor, mit typisierenden HPV-Tests kombiniert werden sollte (womit dann ggf. auch eine Verlängerung der PAP-Vorsorgeintervalle nach negativem HPV-Test verbunden werden könnte). Ein HPV-basiertes Screening ist gerade für Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese von besonderer Bedeutung. und zukünftig in Deutschland auch im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung oberhalb definierter Altersgrenzen so vorgesehen.

Auch die VIVIANE-Studie (Impfung erwachsener Frauen ab 26 Jahre) hat gezeigt, die wichtig die Vorsorgeuntersuchungen sind. Erst 4 – 5 Jahre nach der („verspäteten“) Impfung ging der Bedarf

an Behandlungen am Gebärmutterhals zurück – dann allerdings deutlich und mit 62 % nahe an der Quote, die man bei Verwendung des bivalenten Impfstoffs maximal erwarten darf.

**Würde infolge der Immunisierung die Teilnahme an den Vorsorgeuntersuchungen vernachlässigt, wären die Impfungen für FSWs vielleicht sogar kontraproduktiv. Allerdings können bei einem HPV-basierten Screening nach modernsten Standards die Untersuchungsintervalle und damit die Belastung durch die Vorsorgeuntersuchungen im Regelfall verlängert werden, sofern keine überwachungsbedürftigen Befunde festgestellt wurden.**

Nach dem aktuellen Kenntnisstand kann daher nicht mehr generell davon ausgegangen werden, dass eine HPV-Impfung bei Sexarbeiterinnen grundsätzlich „zu spät kommt“ und „nichts mehr nutzt“. Gegenüber impfpräventiblen HPV-Typen, **mit denen bisher noch keine Infektion vorlag (seronegativ, DNS-negativ)**, entfaltet die Impfung ihre volle Wirksamkeit. Gardasil 9 bietet jetzt ein breiteres Spektrum an impfpräventiblen HPV-Typen, einschließlich HPV 52, der in manchen Gegenden Süd- und Ostasiens dominiert, dem FSW in Deutschland aber auch durch internationale Kundschaft und Kolleginnen, die aus diesen Regionen stammen, ausgesetzt sein können (via Infektionsketten).

Gegenüber impfpräventiblen HPV-Typen, **deren Infektion bereits überwunden wurde (d.h. seropositiv, DNS-negativ)**, besteht ein hoher Schutz vor Reinfektion und/oder Reaktivierung latenter Infektionen bzw. daraus resultierender Neoplasien/Dysplasien [443, 678]. Eine vorbestehende Seropositivität zum Zeitpunkt der Impfung scheint außerdem zu höheren Antikörpertitern nach der Impfung im Sinne eines Primer-Effektes zu führen und stellt kein Argument gegen eine Impfung bzw. einen Impferfolg dar (es sei denn, die Antikörpertiter sind bereits so hoch, dass sie einen guten Eigenschutz bieten – dann vermindert sich der Impfnutzen naturgemäß, weil von vornherein das Infektionsrisiko dank der natürlichen Titer schon niedrig war; vgl. Costa Rica Vaccine Trial [546]).

Die VIVIANE-Studie hat bestätigt, dass es auch für erwachsene Frauen (> 26 Jahre bis > 46 Jahre zum Zeitpunkt der Impfung) nur eine geringe Rolle spielt, ob sie schon einmal früher mit einem impfpräventiblen HPV-Typ infiziert waren, solange dieser Typ aktuell nicht auf den Genitalschleimhäuten (wie dem Gebärmutterhals) nachweisbar ist. Der Nutzen der Impfung vermindert sich bei alleiniger Seropositivität (ohne Virusnachweis) nur minimal (im konkreten Fall der Studie von 91 auf 82 %). Erst der Virusnachweis zum Impfzeitpunkt stellt den Nutzen der Impfung für **diesen konkreten** HPV-Typ und an **diesem konkreten Schleimhautlokus** (z.B.

genital/cervikal) stark infrage. Und auch der Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 bestätigte diese Beobachtung [678; s. ANLAGE 2]: Seropositivität (nach natürlichen Infektionen) allein ist kein Argument gegen die Impfung.

Und falls sich die Notwendigkeit ergibt, eine cervikale oder anale Dysplasie zu behandeln/beseitigen, ist das Rezidivrisiko bei Geimpften um etwa die Hälfte bis drei Viertel (oder sogar noch stärker) vermindert [vgl. 349, 442, 693]. Nach Konisation einer HPV-positiven Dysplasie wurden Reduktionen der Rezidivrate von 67 bis 88 % berichtet [442]. Allerdings kommt es möglicherweise auch auf den Zeitpunkt der Impfung relativ zur Dysplasieentfernung an; im Costa Rica Vaccine Trial hatten geimpfte Frauen keine Vorteile.

Bei zum Impfzeitpunkt bereits bestehender Infektion mit einem impfpräventiblen HPV-Typ (DNS-positiv) sollte man dennoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt sicherheitshalber von einem Null-Effekt der Impfung in Bezug *auf diese konkrete Infektion an diesem konkreten Schleimhautlocus* und einem Nulleffekt in Bezug auf daraus möglicherweise resultierende Dysplasie ausgehen, wobei aber Vorteile im weiteren Verlauf (z.B. zur Rezidivprophylaxe, falls eine solche Dysplasie beseitigt werden muss) absehbar sind. Die Behandlung einer Dysplasie *allein* durch Impfung ist nicht belegt und wird daher nicht empfohlen [442].

Hinsichtlich des Schutzeffektes vor oropharyngealen HPV-16/18-Infektionen konnte bereits gezeigt werden, dass die Immunisierung auch noch nach Aufnahme sexueller Aktivität, und sogar in einer Altersgruppe, in der die höchste Intensität sexueller Aktivität zu erwarten ist (18 bis 25 Jahre alten Frauen), eine sehr hohe Wirksamkeit (Risikoreduktion für prävalente oropharyngeale HPV-16/18-Infektionen 4 Jahre nach der Impfung: Punktschätzer: 93,3 % geringeres Risiko) bietet [212, 320]. Die im Vergleich zu den Genitalschleimhäuten wesentlich niedrigere oropharyngeale HPV-Prävalenz (mit der Folge weitgehender oraler Naivität in Bezug auf HPV-16/18) mag diesen hervorragenden Schutzeffekt auch bei Impfung erst *nach* Aufnahme sexueller Aktivität erklären. Selbst erwachsene HPV-Infizierte profitierten oropharyngeal von der Impfung (Risikoreduktion für *persistierende* orale Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen von Gardasil: 88 %) [637], und dies, obwohl Gardasil zu durchschnittlich niedrigeren Antikörpertitern im Blut und dadurch auch in der Mundflüssigkeit führt als Cervarix.

Dies belegt aber, dass auch die meisten aktiven Sexarbeiterinnen jedenfalls in Bezug auf orale Risiko-HPV-Infektionen noch von einer Impfung profitieren könnten (sofern sie ungeschützten Oralsex mit Kunden und/oder Kolleginnen betreiben), ein „Zu-spät-Argument“ also im oropharyngealen Kontext für die meisten FSW nicht gerechtfertigt ist.

Der **individuelle Gesamtnutzen** der Impfung (im Sinne von „Risikoreduktion“ für alle durch HPV krebbsgefährdeten Lokalisationen zusammen) für die einzelne Sexarbeiterin kann daher sehr unterschiedlich ausfallen, abhängig von ihrem aktuellen genitalen HPV-Status, durchgemachten HPV-Infektionen, oralem Sex- und Rauchverhalten.

**Der größte Nutzen einer HPV-Impfung für Sexarbeiterinnen ist daher zu erwarten bei:**

- FSW (oder Frauen, die in die Sexarbeit einsteigen wollen) unabhängig vom Alter, die zum Zeitpunkt der Impfung kein HPV 16 und/oder HPV 18 am Gebärmutterhals aufweisen. Dies kann nur durch einen typisierenden cervikalen HPV-Test herausgefunden werden (ein nicht-typisierender Test macht keinen Sinn!), der damit im Zentrum der Nutzenbewertung der Impfung steht.

Liegt ein solcher Test nicht vor und soll auch nicht durchgeführt werden, ist ein hoher Nutzen zu erwarten bei:

- (nach kalendarischem Alter) jungen bereits aktiven Sexarbeiterinnen; vor allem bei geringer sexueller Aktivität in den letzten 1 – 2 Jahren (geringe Wahrscheinlichkeit einer aktuellen HPV-16/18-Infektion an der Cervix); kondomfreier GV ist dabei doppelt bis dreifach zu gewichten gegenüber kondomgeschütztem GV.
- Berufsanfängerinnen sowie Frauen, die einen Einstieg in die Sexarbeit planen; vor allem bei geringer sexueller Aktivität in den letzten 1 – 2 Jahren (geringe Wahrscheinlichkeit einer aktuellen HPV-16/18-Infektion an der Cervix)
- **ganz besonders:** Kombination aus den beiden o.g. Kriterien, d.h. jungen Berufseinsteigerinnen mit geringer Sexualanamnese (geringer Anzahl privater und beruflicher Partner) und daher geringem Risiko prävalenter oder überwundener HPV-Infektionen
- Sexarbeiterinnen, die in großem Umfang ungeschützten Oralverkehr betreiben (vor allem auch Cunnilingus bei Kolleginnen), auch unabhängig von Alter und Dauer der Sexarbeit (der orale Schutzeffekt ist unabhängig vom cervikalen HPV-Status, d.h. unabhängig davon, ob zum Impfzeitpunkt gerade an der Cervix eine Infektion vorliegt)

- Raucherinnen, da bei ihnen das Risiko persistierender HPV-Infektionen sowohl im Genitalbereich wie im Mund-Rachen-Raum erhöht ist, woraus ein erhöhtes Krebsrisiko abgeleitet werden muss (Ob Passivrauchen die Risiken erhöht, ist unklar; die Datenlage für den Einfluss auf HPV-bedingte prä-maligne und maligne Veränderungen im Genitalbereich ist widersprüchlich [186, 187, 188, 287, 288]). Allerdings ist das Rauchen keine eigenständige Indikation für die Impfung, wenn andere Ungunstfaktoren (wie z.B. aktuelle HPV-16-Infektion an der Cervix) vorliegen. Da Raucherinnen größeren HPV-bedingten Risiken unterliegen, werden sie relativ etwas mehr von der Impfung als Nichtraucherinnen profitieren, wenn die übrigen Voraussetzungen für einen guten Impferfolg (z.B. HPV-16-Freiheit an der Cervix) gegeben sind.

- Sexarbeiterinnen, bei denen bereits eine genitale (oder anale) intraepitheliale Neoplasie (wie z.B. CIN, AIN, VIN) besteht oder bestand, zur Verminderung des Rezidivrisikos bei/nach Behandlung dieser Läsion (vgl. Ref. 442, S. 39, Empfehlung Nr. 5).

Dies gilt sowohl für den Fall, dass eine chirurgische Behandlung für die Zukunft möglich/absehbar ist, aktuell aber noch nicht vorgenommen wird („Abwarten“/„Beobachten“), wie auch als Begleittherapie zur chirurgischen Behandlung der CIN/AIN/VIN. Allerdings reicht die Datenlage noch nicht aus, um festzulegen, welche Frauen mit behandlungsbedürftiger CIN am meisten von der Impfung profitieren, und zu welchem Zeitpunkt die Impfung in einem solchen Fall den höchsten Nutzen bedingt.

- Generell gilt, dass Frauen mit HPV-bedingter Pathologie in der Anamnese (auch wenn diese inzwischen durch Behandlung erfolgreich beseitigt wurde) eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber HPV-bedingten (Neu-)Erkrankungen aufweisen (z.B. infolge verminderter Immunkompetenz gegenüber HPV) und daher in überdurchschnittlichem Ausmaß von der Impfung profitieren dürften, *sofern sie nicht aktuell gerade infiziert sind*.

Allerdings reichen die verfügbaren Daten noch nicht aus, um einen **Score** zu entwickeln, der die einzelnen Aspekte, die zugunsten einer Immunisierung (oder dagegen) sprechen, gewichtet und einzelfallbezogen abschätzen lässt - aus dem sich also ablesen ließe, welcher Gesamtnutzen sich im konkreten Einzelfall durch eine Immunisierung ergeben würde.

Das Prinzip ist dennoch einfach:

**Kein Geschlechtsverkehr in den letzten 1 bis 2 Jahren oder sehr geringe sexuelle Erfahrung (d.h. geringes Risiko, aktuell cervical mit HPV 16 oder 18 infiziert zu sein) → sofortige Impfung  
(dieses Szenario kommt höchstens für Frauen in Betracht, die in die Sexarbeit einsteigen wollen)**

- länger zurückliegende sexuelle Erfahrung spielt keine so große Rolle; sie könnte zwar persistierende Infektionen hinterlassen haben; da diese aber inzwischen dann sowieso persistierend geworden sind, bringt ein Aufschub der Impfung keinen weiteren Nutzen, denn es ist ohnehin dann unwahrscheinlich, dass die Infektion noch spontan ausgeheilt.
- Bei der Bewertung der sexuellen Aktivität in der jüngeren Vergangenheit sind Anzahl der GV-Akte und Partnerzahl sowie Kondomnutzung zu berücksichtigen. Ungeschützter GV ist dabei zwei- bis dreimal höher zu gewichten als geschützter GV.

**Sexuelle Aktivität in den letzten 1 – 2 Jahren, die mit einem nicht zu vernachlässigenden Risiko einhergeht, aktuell mit Risiko-HPV infiziert zu sein (darunter alle bereits aktiven Sexarbeiterinnen):**

**Erstmal typisierenden cervicalen HPV-Test.** (entgegen der RKI-Empfehlung und der S-3-Leitlinie von 2013)

**Fall 1) Kein HPV 16 und kein HPV 18 nachweisbar → sofortige Impfung**

**Fall 2) HPV 16 und 18 nachweisbar oder nur HPV 16 nachweisbar:**

Aufschub der Impfung vor allem bei Nachweis von HPV 16 bis zum Nichtnachweis der beiden bzw. 16-Infektion (Re-Test nach ½ - 1 Jahr), maximal aber eineinhalb bis zwei Jahre. Ist die Infektion dann immer noch nicht ausgeheilt, kann die Impfung dennoch erwogen werden (Schutz vor anderen HPV-Typen und oralen Infektionen), allerdings bei deutlich gemindertem Gesamtnutzen (der Aufschub der Impfung und Re-Test vor allem bei HPV-16-Nachweis an der Cervix steht in Einklang mit der S3-Leitlinie von 2013 [693]).

**Fall 3) Risiko-HPV an der Cervix nachweisbar, aber kein HPV 16 → sofortige Impfung,**  
um einen Schutz vor HPV 16 zu generieren und eine Doppelinfektion (mit dem bereits vorhandenen Risiko-HPV-Typ zzgl. HPV 16) zu vermeiden

Dieses Vorgehen steht (mit Ausnahme der „Aufschub-Empfehlung“ bei cervikalem HPV-16-Nachweis) zwar im Widerspruch zur S3-Empfehlung aus dem Jahr 2013, in der es heißt:

**„Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung wird gegenwärtig aufgrund mangelnder praktischer Konsequenzen nicht empfohlen – Starker Konsens“ [442],**

berücksichtigt aber die aktuellen Erkenntnisse aus dem Cochrane-Review [678] und die besondere Risikolage von Sexarbeiterinnen, die außerhalb der Situation liegt, die für die Allgemeinbevölkerung anzunehmen ist.

Das **Alter zum Zeitpunkt der Impfung** spielt nur indirekt eine Rolle. Wie der Cochrane-Review zeigte, kommt es beim Impfnutzen entscheidend auf die HPV-16-/18-Freiheit an der Cervix an; das Alter spielt nur mittelbar eine Rolle, weil es die Wahrscheinlichkeit der HPV-16-/18-Freiheit moduliert, und Frauen ab Mitte 20 auch unbedingt alle drei Impfdosen in Anspruch nehmen müssen, um den Impfnutzen voll auszuschöpfen.

Das kalendarische Alter spielt auch insofern eine Rolle, als dass ab Ende des 3. oder Beginn des 4. Lebensjahrzehnts die Wahrscheinlichkeit, eine höhergradige Dysplasie zu entwickeln oder sich einer Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen, normalerweise abnimmt (jedenfalls in der Allgemeinbevölkerung). Der VIVIANE-Studie zufolge dauert es bei Impfung im Erwachsenenalter vier bis fünf Jahre, bis für den Impfling selbst „spürbare“ Effekte der Impfung wie die Verringerung des Risikos für höhergradige Dysplasien oder Behandlungen am Gebärmutterhals sichtbar werden. Allein aus diesem Grund hat eine jüngere FSW schon einen größeren Nutzen von der Impfung, weil die Impfung bei ihr rein altersmäßig gesehen noch viel mehr (zukünftige) Krankheitslast verhindern kann als bei der Impfung älterer Frauen, für die das Risiko zukünftiger HPV-bedingter Erkrankungen oder Behandlungen ohnehin schon niedriger ausfällt.

Sexarbeiterinnen, die ungeschützt Oralverkehr betreiben, dürften dagegen von wenigen Ausnahmen (im einstelligen Prozentbereich) abgesehen in vollem Umfang von dem Schutzeffekt der Impfung gegen oropharyngeale HPV-16/18-Infektionen profitieren können – es sei denn, sie



gehören zu den (relativ) wenigen Sexarbeiterinnen mit prävalenter oropharyngealer HPV-16-Infektion zum Impfzeitpunkt. Die Auswirkungen abgeheilter bzw. latenter (nicht detektbarer) oropharyngealer HPV-16-Infektionen auf die oropharyngeale HPV-Vakzineeffizienz sind bisher nicht bekannt. Beeindruckend sind vor allem die Ergebnisse der ACTG A5298-Studie, in der sich bei Impfung von Erwachsenen mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren eine Risikominderung von 88 % für **persistierende** orale Infektionen mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen ergab [637]. Aufgrund bestehender HIV-Infektion waren Versuchs- und Kontrollgruppe bereits zum Impfzeitpunkt hochgradig anal mit HPV, auch HPV 16, vorbelastet, wodurch der Schutzeffekt der Impfung für die Analregion selbst vergleichsweise gering ausfiel (ca. 25 %), was den Schutzeffekt vor persistierenden oralen Infektionen aber offenbar überhaupt nicht beeinträchtigte.

Auch wenn ungeschützte Fellatio mit Kunden durch das Prostituiertenschutzgesetz in Deutschland ab 2017 untersagt wird, bleiben noch orale Infektionsrisiken z.B. bei Lesbenspielen mit Kolleginnen oder weiblichen Kunden, oder auch ungeschützte Fellatio mit Kunden bei Sexarbeit außerhalb der Grenzen Deutschlands z.B. bei Reisetätigkeit. (Das Gesetz beschreibt eine „Kondompflicht“ – diese kann sich daher nicht auf Cunnilingus beziehen). Hinzu treten Risiken durch Schmierinfektionen und Selbstinokulation, zum Beispiel wenn nach Pussy Sliding oder Geschlechtsverkehr wieder zu Fellatio übergegangen wird, ohne das Kondom zu wechseln, z.B. um eine schwächelnde Erektion (Risiko des Abrutschen des Kondoms während des GV) wieder durch Fellatio aufzubauen, bevor der GV fortgesetzt wird. (Ein Kondomwechsel wäre in einer solchen Situation zwar rein infektionsmedizinisch dringend empfehlenswert, dem Wiederaufbau der schwächelnden Erektion aber sicherlich nicht zuträglich).

Fehlende genitale oder anale HPV-16-Naivität scheint den protektiven Nutzung der Impfung im Mund-Rachen-Raum also nicht zu beeinträchtigen, da die lokale mukosale Immunantwort offenbar kompartimentspezifisch ist und eine Infektion (oder überwundene Infektion) in einer Körperregion den Verlauf einer Exposition oder Infektion in einer anderen Körperregion nicht (jedenfalls nicht *negativ*) beeinträchtigt [311, 319, 637]. Würde fehlende genitale HPV-16/18-Naivität den oropharyngealen Nutzen der Impfung reduzieren, wäre auch ein Schutzeffekt von 93,3 % bei einer Impfung von Frauen im Alter von 18 bis 25 Jahren [320, Costa Riva Vaccine Trial]) nicht mehr darstellbar; ebensolches gilt angesichts der extremen analen HPV-Vorbelastung in der ACTG A5298-Studie.

Auch STDs wie Chlamydien und Herpes simplex Typ 2 erhöhen das Risiko für cervikale Dysplasien und Cervixkarzinome im Sinne von Kokarzinogenen [8, 380, 381]. Für Chlamydien ist dieser Zusammenhang statistisch gesichert. Man nimmt an, dass Chlamydien – z.B. durch

Behinderung der lokalen Immunabwehr oder durch Entzündungsreaktionen – das Risiko erhöhen, dass inzidente HPV-Infektionen persistierend werden, wodurch das Risiko von Krebs steigt [381]. Eine Studie an kenianischen Sexarbeiterinnen zeigte, dass sich die spontane Clearance von HR-HPV-Infektionen bei Vorliegen von Chlamydien verzögert [494].

Chlamydien, Mykoplasmen und Herpes-Viren sollen auch die Infizierbarkeit der Epithelien für HPV erhöhen [8, 490]. Die Kombination aus HPV-16/18 und HSV-2 führte in einer kleinen Studie mit Sexarbeiterinnen zu deutlich mehr Dysplasien, auch CIN 3 [8].

Auch das im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhte Risiko von FSW für bestimmte STIs (wie z.B. Herpes simplex Typ 2) und moderat erhöhte Chlamydien-Risiko stellen damit weitere Gründe dar, warum eine HPV-Impfung von FSW sinnvoll ist, weil das erhöhte STI-Risiko mit erhöhten HPV-Risiken einhergeht.

#### **Wichtiger Hinweis für Ärzte oder Beratungspersonen zur HPV-Impfanamnese:**

Wie eine Studie [647] (durchgeführt 2016) mit 304 FSW aus Amsterdam zeigte (33 % einheimische FSW, 41 % aus Osteuropa), sind viele FSW über ihren HPV-Impfstatus nicht informiert bzw. verwechseln HPV- und HBV-Impfung (Papilloma-Virus und Hepatitis B). Eine solche Verwechslung liegt nahe, weil die Abkürzungen ähnlich klingen (HPV, HBV), die Impfschemata (3 Dosen, Zeitabstände) ähnlich sind und die HBV-Impfung – jedenfalls in den Niederlanden – für FSW recht intensiv angeboten wird. Die Befragung zum Impfstatus erfolgte mittels Fragebogen (in 5 Sprachen).

In der niederländischen Studie gaben im Jahr 2016 38 der 304 FSW an, gegen HPV geimpft zu sein (mindestens eine Dosis); 16 von ihnen meinten, drei Impfdosen erhalten zu haben. Da im Rahmen der Studie von allen 304 FSW Antikörpertiter gegen viele HPV-Typen ermittelt wurden, lässt sich aus den Antikörpernachweisen hochrechnen, dass wohl etwa 5 oder 6 der 38 Frauen *tatsächlich* Impfungen gegen HPV erhalten hatten – also etwa 14 % von denjenigen, die meinten, gegen HPV geimpft worden zu sein. Und wahrscheinlich hatte nur eine Frau – statt 16 – alle drei Dosen HPV-Impfstoff erhalten.

Daraus folgt für die Beratungspraxis, dass die Erhebung der HPV-Impfanamnese mittels Fragebogen völlig unbrauchbar ist und auch in Beratungsgesprächen angegebene (undokumentierte) HPV-Impfungen kritisch hinterfragt werden sollten, insbesondere in Hinblick auf eine Verwechslung mit Hepatitis B. Falls die Angelegenheit nicht zu klären ist und z.B. wegen

einer Impfentscheidung bedeutend, müssten Antikörperuntersuchungen vorgenommen werden. In der niederländischen Studie erfolgten die serologischen Untersuchungen am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Falls im Rahmen von Studien der HPV-Impfstatus von FSW korrekt erhoben werden muss, bleibt nichts anderes übrig, als diesen durch entsprechende Antikörperuntersuchungen zu verifizieren, sofern die Impfung nicht auf andere Weise (Rechnungen, Impfbuch) dokumentiert ist. Denn wenn ein größerer Teil einer angeblich geimpften Studienpopulation in Wirklichkeit *nicht* gegen HPV, sondern (nur) gegen HBV geimpft wäre, dürfte dies dramatische Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben, z.B. eine Wirkungslosigkeit der HPV-Impfung bei bzw. für FSW vortäuschen.

## **Konzept der Primär- und Sekundärprävention in Sachen HPV für Sexarbeiterinnen**

**a) junge Berufsanfängerinnen bzw. Frauen, die den Einstieg in die Sexarbeit planen, und Oralsex (mit Kunden und Kolleginnen) stets geschützt praktizieren:**

- HPV-Immunisierung (sofern noch nicht erfolgt) (ggf. abhängig von cervikalem HPV-Test)
- regelmäßige infektionsmedizinische Überwachung der Genitalregion (Frauenarzt, Gesundheitsamt), Schaffung und Aufrechterhaltung eines gesunden Vaginalmilieus (genitale STIs, aber auch Dysbakteriosen erhöhen die Empfänglichkeit für HPV)
- regelmäßige gynäkologische Krebsvorsorge (spätestens ab 30 Jahre HPV-basiert/-ggf. kombiniert mit PAP – auch nach Aufgabe der Sexarbeit (dann ggf. längere Intervalle möglich, wenn unauffälliger HPV-Test vorliegt)
- HPV-Typisierung/weiterführende Tests Risikomarkertests wie Aptima, Dual-Stain, Cytoactiv bei Bedarf (d.h. wenn bei abnormalem PAP-Befund eine höhergradige CIN nachgewiesen wurde)
- oropharyngealer HPV-16-Test im Falle des Vorliegens einer cervikalen CIN2+ - Läsion (da dann ein erhöhtes Risiko für eine oropharyngeale HR-HPV-Infektion vorliegt, vgl. [119]), ab einem Alter von ca. 35 Jahren
- sollte der oropharyngeale HPV-Test positiv in Bezug auf HPV-16 ausfallen: erneuter Test nach etwa einem Jahr. Bei erneut positivem Befund Antikörpertest auf HPV-16-E6-Seropositivität <sup>3)</sup>. Sollte auch dieser Test positiv ausfallen, regelmäßige HNO-ärztliche Vorsorgeuntersuchungen und, sofern bis dahin etabliert und verfügbar, therapeutische Vakzine gegen HPV-16 bzw. die relevanten Onkogene oder lokale Therapien, die sich aber erst in der Entwicklung befinden (z.B. curcuminbasierte photodynamische Therapie).

(Wegen des geschützten Oralverkehrs ist ein positiver Ausfall des oropharyngealen HPV-16-Tests aber unwahrscheinlich und dann eher auf private Risiken zurückzuführen)

Nachweis von HPV-16-E6-Seropositivität verlangt grundsätzlich eine Untersuchung aller relevanten Lokalisationen (oropharyngeal, nasopharyngeal, genital/cervikal, anal) auf prä-maligne oder maligne Prozesse.

<sup>3)</sup> sofern/sobald verfügbar

**b) junge Berufsanfängerinnen bzw. Frauen, die den Einstieg in die Sexarbeit planen, und Oralsex (mit Kunden und/oder Kolleginnen) gelegentlich, häufig oder regelmäßig ungeschützt praktizieren:**

- HPV-Immunisierung (sofern noch nicht erfolgt) (ggf. abhängig von cervikalem HPV-Test)
- regelmäßige infektionsmedizinische Überwachung der Genitalregion (Frauenarzt, Gesundheitsamt), Schaffung und Aufrechterhaltung eines gesunden Vaginalmilieus (genitale STIs, aber auch Dysbakteriosen erhöhen die Empfänglichkeit für HPV)
- regelmäßige gynäkologische Krebsvorsorge (spätestens ab 30 Jahre HPV-basiert/-ggf. kombiniert mit PAP – auch nach Aufgabe der Sexarbeit (dann ggf. längere Intervalle möglich, wenn unauffälliger HPV-Test vorliegt)
- HPV-Typisierung/weiterführende Tests Risikomarkertests wie Aptima, Dual-Stain, Cytoactiv bei Bedarf (d.h. wenn bei abnormalem PAP-Befund eine höhergradige CIN nachgewiesen wurde)
- regelmäßige antiseptische Mund- und Rachenspülungen (wirken zwar nicht direkt gegen HPV, reduzieren aber die Entzündlichkeit und damit die Eintrittspforten für HPV – und übrigens auch HIV – im Mund-/Rachenraum)
- oropharyngealer HPV-Test im Falle des Vorliegens einer cervikalen CIN2+ - Läsion (da dann ein erhöhtes Risiko für eine oropharyngeale HR-HPV-Infektion vorliegt, vgl. [119]).
- oropharyngealer HPV-Test etwa ein bis zwei Jahre nach Einstellung der Sexarbeit, oder, wenn Sexarbeit sehr lange betrieben wird, etwa 10 Jahre nach Aufnahme der Sexarbeit, jedoch frühestens mit 35 bis 40 Jahren
- sollte der oropharyngeale HPV-Test positiv in Bezug auf HPV-16 ausfallen: erneuter Test nach etwa einem Jahr. Bei erneut positivem Befund Antikörpertest auf HPV-16-E6-Seropositivität<sup>3)</sup>. Sollte auch dieser Test positiv ausfallen, regelmäßige HNO-ärztliche Vorsorgeuntersuchungen und, sofern bis dahin etabliert und verfügbar, therapeutische Vakzine gegen HPV-16 bzw. die relevanten Onkogene oder lokale Therapien, die sich aber erst in der Entwicklung befinden (z.B. curcuminbasierte photodynamische Therapie).

Nachweis von HPV-16-E6-Seropositivität verlangt grundsätzlich eine Untersuchung aller relevanten Lokalisationen (oropharyngeal, nasopharyngeal, genital/cervikal, anal) auf prä-maligne oder maligne Prozesse.

<sup>3)</sup> sofern/sobald verfügbar

**c) ältere, sexuell schon recht erfahrene Berufsanfängerinnen sowie etablierte Sexarbeiterinnen, die Oralsex (mit Kunden und Kolleginnen) stets geschützt praktizieren:**

- HPV-Immunisierung (sofern noch nicht erfolgt)

*oder*

zunächst cervikaler HPV-Test (Typisierung, Risikoparameter wie z.B. Aptima-Test) und PAP-Befund:

--- PAP- und HPV-16-negativ: HPV-Impfung

--- PAP-negativ, HPV-16-positiv: Nutzen der Impfung deutlich reduziert, aber

Schutz vor anderen krebserregenden HPV-Typen, vor allem im Fall von Gardasil 9

--- CIN- und HPV-16-positiv: Nutzen der Impfung fraglich; Impfung könnte aber dennoch erwogen werden, weil es Hinweise gibt, dass die Immunisierung das Rezidivrisiko nach Behandlung einer CIN um etwa die Hälfte bis zwei Drittel verringert.

Außerdem Schutz vor anderen krebserregenden HPV-Typen, vor allem im Fall von Gardasil 9

--- Raucherinnen-Status spricht eher zugunsten einer Immunisierung

- regelmäßige infektionsmedizinische Überwachung der Genitalregion (Frauenarzt, Gesundheitsamt), Schaffung und Aufrechterhaltung eines gesunden Vaginalmilieus (genitale STIs, aber auch Dysbakteriosen erhöhen die Empfänglichkeit für HPV)
- regelmäßige gynäkologische Krebsvorsorge (spätestens ab 30 Jahre HPV-basiert/-ggf. kombiniert mit PAP – auch nach Aufgabe der Sexarbeit (dann ggf. längere Intervalle möglich, wenn unauffälliger HPV-Test vorliegt)
- HPV-Typisierung/weiterführende Tests Risikomarkertests wie Aptima, Dual-Stain, Cytoactiv bei Bedarf (d.h. wenn bei abnormalem PAP-Befund eine höhergradige CIN nachgewiesen wurde)
- oropharyngealer HPV-Test im Falle des Vorliegens einer cervikalen CIN2+ - Läsion (da dann ein erhöhtes Risiko für eine oropharyngeale HR-HPV-Infektion vorliegt, vgl. [119]) ab einem Alter von ca. 35 Jahren
- sollte der oropharyngeale HPV-Test positiv in Bezug auf HPV-16 ausfallen: erneuter Test nach etwa einem Jahr. Bei erneut positivem Befund Antikörpertest auf HPV-16-E6-Seropositivität <sup>3)</sup>. Sollte auch dieser Test positiv ausfallen, regelmäßige HNO-ärztliche Vorsorgeuntersuchungen und, sofern bis dahin etabliert und verfügbar, therapeutische Vakzine gegen HPV-16 bzw. die relevanten Onkogene oder lokale Therapien,

die sich aber erst in der Entwicklung befinden (z.B. curcuminbasierte photodynamische Therapie).

- da die Sensitivität der HPV-16-E6-Seropositivität in Bezug auf die spätere Entwicklung eines HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinoms noch offen ist, kann zurzeit nicht entschieden werden, ob nach Aufgabe der Sexarbeit und ggf. in vieljährigen Abständen die HPV-16-E6-Serologie dem oropharyngealen HPV-Test vorzuziehen ist, mit nachfolgendem oropharyngealen HPV-16-Test nur im Falle positiver E6-Serologie.

(Wegen des geschützten Oralverkehrs ist ein positiver Ausfall des oropharyngealen HPV-16-Tests aber unwahrscheinlich und dann eher auf private Risiken zurückzuführen)

Nachweis von HPV-16-E6-Seropositivität verlangt grundsätzlich eine Untersuchung aller relevanten Lokalisationen (oropharyngeal, nasopharyngeal, genital/cervikal, anal) auf prä-maligne oder maligne Prozesse.

<sup>3)</sup> sofern/sobald verfügbar

**d) ältere, sexuell schon recht erfahrene Berufsanfängerinnen sowie etablierte Sexarbeiterinnen, die Oralsex (mit Kunden und Kolleginnen) gelegentlich, häufig oder regelmäßig ungeschützt praktizieren:**

- HPV-Immunisierung (sofern noch nicht erfolgt) – unabhängig vom genitalen HPV-Status (wegen des ungeschützten Oralsex)
- regelmäßige infektionsmedizinische Überwachung der Genitalregion (Frauenarzt, Gesundheitsamt), Schaffung und Aufrechterhaltung eines gesunden Vaginalmilieus (genitale STIs, aber auch Dysbakteriosen erhöhen die Empfänglichkeit für HPV)
- regelmäßige gynäkologische Krebsvorsorge (spätestens ab 30 Jahre HPV-basiert/-ggf. kombiniert mit PAP – auch nach Aufgabe der Sexarbeit (dann ggf. längere Intervalle möglich, wenn unauffälliger HPV-Test vorliegt)
- HPV-Typisierung/weiterführende Tests Risikomarkertests wie Aptima, Dual-Stain, Cytoactiv bei Bedarf (d.h. wenn bei abnormalem PAP-Befund eine höhergradige CIN nachgewiesen wurde)
- regelmäßige antiseptische Mund- und Rachenspülungen (wirken zwar nicht direkt gegen HPV, reduzieren aber die Entzündlichkeit und damit die Eintrittspforten für HPV – und übrigens auch HIV – im Mund-/Rachenraum)
- oropharyngealer HPV-Test im Falle des Vorliegens einer cervikalen CIN2+ - Läsion (da dann ein erhöhtes Risiko für eine oropharyngeale HR-HPV-Infektion vorliegt, vgl. [119]).
- oropharyngealer HPV-Test etwa ein bis zwei Jahre nach Einstellung der Sexarbeit, oder, wenn Sexarbeit sehr lange betrieben wird, etwa 10 Jahre nach Aufnahme der Sexarbeit, jedoch frühestens mit 35 bis 40 Jahren
- sollte der oropharyngeale HPV-Test positiv in Bezug auf HPV-16 ausfallen: erneuter Test nach etwa einem Jahr. Bei erneut positivem Befund Antikörpertest auf HPV-16-E6-Seropositivität<sup>3)</sup>. Sollte auch dieser Test positiv ausfallen, regelmäßige HNO-ärztliche Vorsorgeuntersuchungen und, sofern bis dahin etabliert und verfügbar, therapeutische Vakzine gegen HPV-16 bzw. die relevanten Onkogene oder lokale Therapien, die sich aber erst in der Entwicklung befinden (z.B. curcuminbasierte photodynamische Therapie).
- da die Sensitivität der HPV-16-E6-Seropositivität in Bezug auf die spätere Entwicklung eines HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinoms noch offen ist, kann zurzeit nicht entschieden werden, ob nach Aufgabe der Sexarbeit und ggf. in vieljährigen Abständen die HPV-16-E6-Serologie dem oropharyngealen HPV-Test vorzuziehen ist, mit nachfolgendem



oropharyngealen HPV-16-Test nur im Falle positiver E6-Serologie.

Nachweis von HPV-16-E6-Seropositivität verlangt grundsätzlich eine Untersuchung aller relevanten Lokalisationen (oropharyngeal, nasopharyngeal, genital/cervikal, anal) auf prä-maligne oder maligne Prozesse.

<sup>3)</sup> sofern/sobald verfügbar

## INFOKASTEN 2

### Was lässt sich zurzeit zum Schutzeffekt der HPV-Impfung bei Sexarbeiterinnen sagen?

(Es ist jeweils angegeben, ob die Aussagen durch Studien „belegt“ oder lediglich als „plausibel“ zu qualifizieren sind).

1. Sexarbeiterinnen haben im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, früher oder später (d.h. auch noch viele Jahre nach Aufgabe der Sexarbeit) ein HPV-bedingtes anogenitales Karzinom zu entwickeln (plausibel). Dies gilt besonders für Cervix- und Analkarzinome, die fast ausschließlich durch HPV bedingt sind, und in geringerem Umfang für Vulva- und Vaginalkarzinome, von denen knapp die Hälfte durch HPV verursacht wird. Kondome reduzieren das HPV-Übertragungsrisiko nur moderat (belegt), so dass auch für safer arbeitende Sexarbeiterinnen ein erhöhtes Krebsrisiko besteht (plausibel), wenn auch in moderat geringerem Umfang als für „unsafe“ arbeitende (plausibel). FSW haben ein etwa vierfaches Risiko für höhergradige Dysplasien am Gebärmutterhals als die weibliche Allgemeinbevölkerung (belegt).

Die HPV-Impfung reduziert das Risiko für HPV-bedingte anogenitale Krebse, beseitigt dieses aber nicht völlig (plausibel). Belegt ist bislang die Reduktion des Risikos für prävalente und persistierende Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen sowie für genitale (z.B. cervikale) und anale Dysplasien sowie eine Reduktion des Risikos, sich Behandlungen am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen. In welchem Umfang (*im Sinne von*: quantitativem Ausmaß, in Prozent ausgedrückt) das anogenitale HPV-assoziierte Krebsrisiko einer Sexarbeiterin durch Immunisierung (noch) reduziert wird, ist zurzeit nicht kalkulierbar. Die Risikoreduktion wird aber individuell sehr unterschiedlich ausfallen, abhängig von der individuellen HPV-Erfahrung bis zum Zeitpunkt der Impfung (plausibel; für die Allgemeinbevölkerung belegt). Die Reduktion der Wahrscheinlichkeit, sich Behandlungen am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen, tritt bei Impfung älterer bzw. sexuell erfahrener Frauen erst nach 4 bis 5 Jahren ein (belegt). In den ersten Jahren nach der Impfung sexuell erfahrener Frauen geht dieses Risiko noch nicht zurück, denn es beruht am Anfang noch auf Infektionen, die zum Impfzeitpunkt schon vorhanden waren und daher nicht mehr durch die Impfung verhindert werden konnten.

Im ungünstigsten Fall, bei zum Impfzeitpunkt bestehender genitaler und/oder analer Infektion mit HPV-16 und/oder -18, wird das anogenitale Krebsrisiko in Bezug auf *diese konkrete HPV-Infektion und den betreffenden konkreten Schleimhautlokus* nicht mehr oder nur noch marginal reduziert werden (nähere Details noch unklar), evtl. reduziertes Rezidivrisiko im Falle einer behandlungsbedürftigen Dysplasie.

Aber selbst im Idealfall, d.h. bei rechtzeitiger Impfung vor der ersten Infektion mit impfpräventiblen Typen, wird das HPV-assoziierte Krebsrisiko nicht vollständig beseitigt (plausibel). Dies hängt damit zusammen, dass der Impfstoff nicht alle krebserregenden HPV-Typen erfasst und die Kreuzprotektion gegenüber diesen anderen Typen mehr oder weniger moderat ausfällt (belegt). Immerhin bietet Gardasil 9 ein breiteres Schutzspektrum, das aber ebenfalls nicht vollständig ist. Bei rechtzeitiger Impfung ist zumindest *theoretisch* mit einer Reduktion des Risikos von Gebärmutterhalskrebs um 90 % durch Gardasil 9 zu rechnen. Es ist bisher nicht genau kalkulierbar, wie stark (Prozent?) in diesen „Idealfällen der rechtzeitigen Impfung vor Erstinfektion“ das Krebsrisiko am Gebärmutterhals und den anderen Loci (Vagina, Vulva, Anus, Rachen) *tatsächlich* vermindert wird – dafür sind die Beobachtungszeiten bisher zu kurz, weil die Entstehung von HPV-bedingtem Krebs in der Regel mehr als ein Jahrzehnt (nach der zugrunde liegenden Infektion) dauert, oft auch viel länger.

Nichtsdestotrotz ist auch für rechtzeitig geimpfte Frauen – und in besonderem Maße für Sexarbeiterinnen bzw. Frauen, die früher einmal der Sexarbeit nachgegangen sind – eine regelmäßige Teilnahme an qualifizierten gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchungen (d.h. einschl. HPV-Typisierung) unbedingt erforderlich (plausibel bis belegt).

2. Sexarbeiterinnen, die ungeschützten Oralsex mit Kunden und/oder Kolleginnen betreiben, haben aufgrund der dabei akquirierbaren HPV-Infektionen (durch HPV 16) ein erhöhtes Risiko für HPV-bedingte Karzinome im Mund-Rachen-Raum (besonders Rachen, Mandeln, Zungengrund) (plausibel). Das Infektionsrisiko ist bei Lebensspielen mit Kolleginnen besonders hoch (verglichen mit der Fellatio bei Kunden), weil Cunnilingus aufgrund höherer Infektionsdosis ohnehin ein größeres Infektionspotenzial bietet als Fellatio, aber auch wegen der hohen genitalen HPV-Belastung bei Sexarbeiterinnen (es sei denn, sie sind HPV-geimpft, was aber Kontaminationen oder selbst kurzfristige Infektionen auch nicht ganz ausschließt).

Rauchen erhöht dieses Risiko stark (belegt), aber auch konsequente Nichtraucher können ein solches HPV-bedingtes Karzinom entwickeln (belegt). Nahezu alle Fälle von HPV-bedingten Mund-Rachen-Karzinomen in unserer Region (Europa, Nordamerika) sind durch impfpräventible HPV-Typen, fast ausschließlich HPV-16, verursacht (belegt). Die HPV-Impfung mit Cervarix schützt – auch wenn sie erst im Erwachsenenalter verabreicht wird – hoch effektiv (>90 %, möglicherweise bis 100 %) vor derartigen Infektionen (belegt in bisher einer Studie: Costa Rica Vaccine Trial). Auch für Gardasil sind inzwischen sehr gute Schutzeffekte vor oralen Infektionen belegt, wenn auch von der Anzahl der Probanden her nicht so gut wie im Falle von Cervarix. Immerhin konnte gezeigt werden, dass die Gardasil-Impfung selbst bei HIV-infizierten Erwachsenen mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren das Risiko für eine persistierende Infektion mit den vier impfpräventiblen HPV-Typen um 88 % senkte (allerdings bei breiten Konfidenzintervallen, aber auf jeden Fall statistisch signifikant). Auch drei NHANES-basierte Studien belegten gute Effekte der Gardasil-Impfung gegenüber prävalenten oralen Infektionen mit HPV 6/11/16/18; geimpfte Männer hatten eine um 80 % - 100 % niedrigere Prävalenz (Cervarix war für Männer zu jener Zeit nicht zugelassen, so dass alle HPV-geimpften Männer Gardasil erhalten hatten).

Sexarbeiterinnen, die oral „unsafe“ arbeiten, haben daher von der HPV-Immunisierung einen sehr guten (vermutlich fast vollständigen) Schutzeffekt vor HPV-bedingten Mund-Rachen-Karzinomen zu erwarten, *sofern* sie zum Impfzeitpunkt nicht gerade mit HPV-16 im Mund-Rachen-Raum infiziert sind (plausibel). Letzteres dürfte aber nur bei wenigen Prozent der Sexarbeiterinnen der Fall sein (belegt bei schwacher Datenlage), so dass über 90 % der Sexarbeiterinnen auf den (erwartet) nahezu vollständigen Schutzeffekt der Impfung für den Mund-Rachen-Raum vertrauen können (plausibel).

Dies ändert nichts an der Sachlage, dass offiziellen Empfehlungen zufolge Oralsex im Kontext von Sexarbeit nur geschützt erfolgen sollte, auch aufgrund anderer damit verbundener Infektionsrisiken. Auch das Prostituiertenschutzgesetz (ab 2017 in Deutschland gültig) verlangt dies im Sinne einer Kondompflicht auch bei Oralverkehr. (Cunnilingus mit Kolleginnen z.B. im Rahmen von Lebensspielen ist damit aber nicht erfasst).

Die Impfung schützt auch nicht vor Mund-Rachen-Karzinomen, die allein durch Rauchen und/oder Alkoholkonsum (als weiteren Hauptrisikofaktor oder Kofaktor zum Rauchen) bedingt sind (plausibel).

3. Sexarbeiterinnen haben ein erhöhtes Risiko für cervikale Dysplasien, auch höhergradige Dysplasien (etwa vierfaches Risiko für höhergradige Dysplasien) (belegt). Nicht alle Dysplasien müssen gleich chirurgisch entfernt werden, viele verschwinden (abhängig vom Alter, HPV-Typ, Raucherstatus und anderen, z.B. genetischen Faktoren) auch wieder spontan (belegt). Wenn aber eine Dysplasie entfernt wird, ist das Rezidivrisiko bei HPV-Geimpften deutlich niedriger als bei Ungeimpften; der Schutzeffekt liegt irgendwo zwischen der Hälfte und > drei Viertel (67 bis 88 % laut S3-Leitlinie) (bedingt belegt; Datenlage uneinheitlich). Etwas weniger gut gesichert ist, ob eine HPV-Impfung auch noch dann das Rezidivrisiko senkt, wenn die Impfung erst im zeitlichen Zusammenhang mit der Entfernung der Dysplasie erfolgt. Nach der S3-Leitlinie von 2013 kann aber auch in diesen Fällen eine Impfung in Betracht gezogen werden, um das Rezidivrisiko zu mindern [442].

Frauen mit einer genitalen Dysplasie weisen außerdem ein erhöhtes Risiko auf, dass bei ihnen gleichzeitig eine Infektion im Mund-Rachen-Raum vorliegt (belegt).

4. Da die HPV-Impfung das Risiko von Dysplasien – auch höhergradigen – senkt, reduziert sie damit auch das Risiko, sich therapeutischen Eingriffen am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen (belegt). Invasive Eingriffe am Gebärmutterhals wie z.B. Konisation sind nicht nur unangenehm, sondern mit vielen Nachteilen behaftet (ggf. Krankenhausaufenthalt; in jedem Fall durchschnittlich 1 – 2 Wochen Arbeitsunfähigkeit für sex-unabhängige Arbeit und noch längere Sexkarenz; erhöhtes Risiko für Fruchtbarkeitsstörungen, Schwangerschaftskomplikationen, Frühgeburten und perinatale Müttersterblichkeit nach einer Konisation; Kostenbelastungen bei unvollständigem Krankenversicherungsschutz; Rezidivrisiko; wirtschaftliche Nachteile bei zum Zeitpunkt der Behandlung noch in Sexarbeit engagierten Frauen wegen Arbeitsausfall). Die VIVIANE-Studie hat gezeigt, dass selbst bei Impfung älterer, sexuell (und in großem Umfang auch HPV-) erfahrener Frauen ab 4 – 5 Jahren nach der Impfung das Risiko zurückgeht, sich einer Behandlung am Gebärmutterhals unterziehen zu müssen; im 5. – 7. Jahr nach der Impfung betrug der Rückgang 62 %, obwohl nur der bivalente Impfstoff (Cervarix) verimpft worden war, von dem ohnehin kaum ein höherer Schutzeffekt zu erwarten gewesen wäre (belegt).

Aus diesen Daten lässt sich – unter Berücksichtigung des etwa vierfach höheren Risikos für höhergradige Dysplasien bei Sexarbeiterinnen – hochrechnen, dass deutlich weniger als 25 FSWs einer altersgemischten FSW-Kohorte mit dem bivalenten Impfstoff (und vermutlich noch weniger im Falle der Verwendung des nonavalenten Impfstoffs Gardasil 9) geimpft werden müssen, um ab dem 4. – 5. Jahr nach der Impfung (lebenslang gesehen) *einen* Fall von Behandlungsnotwendigkeit am Gebärmutterhals zu vermeiden, der ohne die Impfung eingetreten wäre. Präziser als „deutlich weniger als 25“ lässt sich dies aber zur Zeit nicht eingrenzen und hängt auch von der Altersstruktur der FSW-Kohorte ab.

5. Genitale HPV-Freiheit halbiert das Risiko für eine HIV-Infektion im Falle einer risikobehafteten Exposition (die bei Sexarbeiterinnen auch akzidentell erfolgen kann, z.B. Kondomplatzer) (belegt). Dies gilt insbesondere für HR-HPV (belegt). Da die HPV-Impfung die Chance für genitale HR-HPV-Freiheit bei Sexarbeiterinnen (wenn auch in individuell unterschiedlichem Ausmaß) erhöht, trägt sie damit auch mittelbar zur HIV-Prävention bei (plausibel).

6. Bei der Immunisierung von Sexarbeiterinnen sind überdurchschnittliche Effekte für die Herdenimmunität zu erwarten (im Vergleich zur Immunisierung von Mädchen oder gleich alter Frauen der Allgemeinbevölkerung) (plausibel), wobei die Sexarbeiterinnen desselben Settings aufgrund der „kurzen Infektionswege“ (z.B. Stammkundschaft, Dreier, Lesbenspiele) in besonderer Weise davon profitieren würden (plausibel).

Neue anhaltende Infektionen mit krebserregenden impfpräventiblen HPV-Typen bei FSW würden dank der Impfung vermieden (FSW scheiden damit als Infektionsquelle für diese HPV-Typen weitgehend aus; abgesehen von der theoretischen Möglichkeit von Schmierinfektionen nach frischer Kontamination oder evtl. kurzfristigen Infektionen, die dank der impfbedingten Immunitätslage rasch zur Ausheilung gebracht werden).

Selbst bei zum Zeitpunkt der Impfung bereits vorhandenen Infektionen, deren Verlauf durch die Impfung wahrscheinlich nicht mehr wegweisend beeinflusst werden kann, dürften die nach der Impfung gebildeten neutralisierenden Antikörper in den Genitalsekreten dazu führen, dass weniger infektiöses Virus auf den Genitalschleimhäuten ausgeschüttet wird, d.h. die Infektiosität gegenüber Geschlechtspartnern dürfte deutlich sinken.

### INFOKASTEN 3

#### Frage: Kann Sexarbeit „HPV-sicher“ gestaltet werden?

(„HPV-sicher“ meint: Vermeidung von Infektionen mit krebserregenden HPV-Typen)

**Antwort:** Teils – teils.

**Oralverkehr:** *ja*, wenn dieser konsequent geschützt erfolgt (Kondom, Femidom, Lecktuch) und sich auf die geschützten Genitalbereiche beschränkt, und die kondomierten Penisabschnitte nicht vor dem Oralverkehr mit genitalen Schleimhäuten der Sexarbeiterin in Kontakt gekommen sind (Risiko der oralen Selbstinokulation), und auch sonst auf die Vermeidung von Schmierinfektionen geachtet wird.

**Genital und anal:** *nein*, hier ist nur eine Risikoreduktion möglich durch folgende Maßnahmen:

- Konsequente Verwendung von Kondomen (Risikoreduktion ca. 50 – 70 %)
- HPV-Impfung (Risikoreduktion nicht bezifferbar, da von der individuellen HPV-Erfahrung abhängig; 100 % Reduktion aber allein schon deshalb nicht möglich, weil der Impfstoff nicht gegen alle krebserregenden HPV-Typen wirkt)
- Schaffung eines gesunden genitalen Milieus/Mikrobioms (regelmäßige Kontrolle auf Vorliegen von STDs und deren unverzügliche Behandlung; Sorge für eine physiologische Scheidenflora)
- Verzicht auf Rauchen

#### Frage: Kann das (vermutete) erhöhte Risiko für Sexarbeiterinnen, später einmal ein HPV-bedingtes Karzinom zu entwickeln, auf das Risikoniveau der weiblichen Allgemeinbevölkerung abgesenkt werden?

**Antwort:** *Ja*, bei strikter Einhaltung der dafür vorgesehenen Konzepte ist sogar denkbar, dass das Krebsrisiko niedriger ausfällt als in der weiblichen Allgemeinbevölkerung, wenn sich die FSWs ihres erhöhten Risikos bewusst sind und sich daher impfen und regelmäßiger überwachen lassen als die weibliche Allgemeinbevölkerung.

#### Maßnahmen:

- HPV-Impfung in Kombination mit regelmäßigen qualifizierten frauenärztlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, und zwar – wie in der weiblichen Allgemeinbevölkerung auch – lebenslang bzw. bis ins hohe Alter. „Qualifiziert“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass in sinnvollen Zeitabständen, Altersjahrgängen bzw. risikoadaptiert typisierende HPV-Tests zur Anwendung kommen, die einen um 60 - 70 % höheren Schutz vor einem invasiven Cervixkarzinom im Vergleich zum konventionellen PAP-Test bieten [375].

Flankierende Maßnahmen:

- Schaffung eines gesunden genitalen Milieus/Mikrobioms (regelmäßige Kontrolle auf Vorliegen von STDs und deren unverzügliche Behandlung; Sorge für eine physiologische Scheidenflora, z.B. pH-Testung)
- Verzicht auf Rauchen

- Sollte die Impfung erst einige Zeit nach Aufnahme der Sexarbeit erfolgt sein und vor dem Impfzeitpunkt in größerem Umfang ungeschützter Oralsex betrieben worden sein, wäre 1 bis 2 Jahre nach Aufgabe der Sexarbeit (bzw. der oral ungeschützten Arbeitsweise) zum Ausschluss einer persistierenden oropharyngealen Infektion ein oropharyngealer HPV-Test und/oder – sofern bis dahin verfügbar, optimiert und besser evaluiert – ggf. ein Bluttest auf HPV-16-E6 Antikörper angebracht. Dies gilt in besonderem Maße für Sexarbeiterinnen, bei denen einmal eine genitale Dysplasie festgestellt wurde, weil diese Frauen ein höheres Risiko für oropharyngeale Infektionen aufweisen. Bei frühzeitiger Aufgabe der Sexarbeit (unter 35 Jahren) macht oropharyngeale HPV-Diagnostik (HPV-Test, E6-Serologie) aber erst ab einem Alter von ca. 35 bis 40 Jahren Sinn.

## **E. Eine schwierige Entscheidung? - Cervarix oder Gardasil 9?**

Die Wahl zwischen den beiden Impfstoffen ist nicht einfach. Es existieren nur wenige direkte Vergleichsstudien mit beiden Impfstoffen (davon zwei größere: [360+365, 364]), ansonsten wurde jeweils nur einer der Impfstoffe mit Placebos, Adjuvanzen oder völlig anderen Impfstoffen, die mit HPV nichts zu tun haben (z.B. Hepatitis A), verglichen [363].

### **Genitalwarzen**

Gardasil bietet bei rechtzeitiger Impfung auch einen guten Schutz gegen HPV-6 und HPV-11 und damit gegen Genitalwarzen, wie die „australische Erfolgsgeschichte“ eindrucksvoll belegt. Da eine Infektion mit genitalwarzenauslösenden HPV-Typen aber häufig ist und daher vergleichsweise früh im Sexualleben erfolgt [250], können nur Impflinge, die noch keine oder nur vergleichsweise geringe sexuelle Erfahrung haben, noch in „vollem“ Maße von diesem Impfschutz profitieren. Außerdem gibt es Hinweise, dass für den maximal möglichen Schutz gegen Genitalwarzen drei Impfdosen erforderlich sind [250, 376].

### **Nebenwirkungen**

Im Nebenwirkungsprofil der (bei der HPV-Impfung ohnehin recht häufigen) vorübergehenden lokalen oder allgemeinen Nebenwirkungen unterscheiden sich die beiden Impfstoffe nicht wesentlich mit der Ausnahme, dass bei Cervarix in den Tagen nach der Impfung häufiger auch stärkere lokale Schmerzen sowie Rötung und Schwellung an der Einstichstelle berichtet werden; der Unterschied wird auf das Adjuvans AS04 zurückgeführt, das Gardasil nicht enthält. So klagten 17,4 % der 18 bis 45 Jahre alten Cervarix-Impflinge, aber nur 3,4 % der Gardasil-Impflinge über stärkere Schmerzen an der Injektionsstelle, definiert als „Schmerzen, die normale Aktivitäten behindern“ [363]. Der Unterschied verfehlte dennoch knapp statistische Signifikanz. Auch allgemeine Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Muskelschmerzen und



gastrointestinale Störungen fanden sich nach Cervarix etwas häufiger; der Unterschied war signifikant für Müdigkeit und Muskelschmerzen [360, 363].

Und eine Vergleichsstudie zwischen beiden Impfstoffen mit 12- bis 15-jährigen Mädchen bestätigte die Unterschiede bei den lokalen Schmerzen an der Einstichstelle (moderat bis stark: 24,0 % vs. 6,9 %, Cervarix vs. Gardasil; Unterschied signifikant). Hinsichtlich Müdigkeit, Kopfschmerzen und Fieber zeigten sich bei den Mädchen aber nur marginale und auf keinen Fall signifikante Unterschiede, wobei Cervarix-Impflinge sogar etwas seltener an Fieber litten (18,8 % versus 23,5 %, nicht sign.). Sieht man von den lokalen Schmerzen an der Einstichstelle ab, fallen die Unterschiede zwischen beiden Impfstoffen in der Studie mit den 12- bis 15-jährigen Mädchen [364] in der Tendenz (auf Basis der Punktschätzer) geringer aus als in der Studie mit den erwachsenen Frauen [360, 363].

Auf die Compliance mit dem Impfschema, also den Anteil der Impflinge, die den Impfzyklus aus drei Dosen komplettierten, hatten die größeren Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bei den 18- bis 45-jährigen Frauen aber keinen Einfluss (84,4 % bzw. 84,6 %).

Die Unterschiede in der Häufigkeit allgemeiner und lokaler sowie in der Schwere lokaler Nebenwirkungen zwischen Gardasil und Cervarix stellten also offensichtlich keinen Grund dar, bei Cervarix häufiger von weiteren Impfdosen abzusehen als bei Gardasil, was die klinische Bedeutung und Wahrnehmung der Unterschiede in den Nebenwirkungen zwischen beiden Impfstoffen erheblich relativiert.

In den placebokontrollierten Studien zu den Impfstoffen brachen nur 0,2 % der Probandinnen mit Hinweis auf Nebenwirkungen die Vollendung des Impfzyklus ab, und es fanden sich keine Unterschiede in den diesbezüglichen Abbruchquoten zwischen den Frauen, die HPV-Impfstoff bzw. Placebo erhielten [442].

Befürchtungen, die HPV-Impfung könnte in Einzelfällen Multiple Sklerose oder andere demyelinisierende Erkrankungen auslösen, wurden inzwischen in zwei groß angelegten Kohortenstudien aus Skandinavien und Kalifornien widerlegt [Ref. 503, 504, 548]. Die adjustierten Rate Ratios bzw. Odds Ratios lagen dabei für HPV-Geimpfte zwischen 0,90 (KI: 0,70 - 1,15) und 1,05 (KI: 0,62 – 1,78). Es ließen sich keinerlei statistische Zusammenhänge oder Tendenzen zugunsten solcher Zusammenhänge beobachten, mit der einen Ausnahme, dass bei bereits bestehender demyelinisierender Erkrankung die Impfung dazu beitragen kann, dass Symptome

auftreten, die zur Diagnose der Erkrankung führen, d.h. dass die Erkrankung aus einem subklinischen in ein manifestes Stadium übergeht und der Betroffene daher einen Arzt aufsucht, der die Diagnose stellt. In diesem Sinne kann die Impfung also dazu führen, dass spezifische Symptome der betreffenden Erkrankung *eher* (früher) auftreten als ohne Impfung, und dass die Erkrankung dadurch eher (d.h. im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung) diagnostiziert wird. Diagnosen werden also vorgezogen; auf längere Sicht gesehen ergibt sich aber kein erhöhtes Gesamtrisiko für die betreffenden neurologischen Krankheiten.

### **Immunantwort, Antikörpertiter, Vakzineeffizienz gegen HPV-16 und -18**

Zugunsten von Cervarix spricht, dass – wohl unter dem Einfluss des Adjuvans AS04, das auch für die häufiger auftretenden Nebenwirkungen an der Impfstelle verantwortlich sein dürfte – um ein Mehrfaches höhere Serum-Antikörpertiter im Vergleich zu Gardasil beobachtet wurden; so bei der Impfung 18- bis 45 Jahre alter Frauen 2,3- bis 4,8-fach für HPV-16 und 6,8 bis 9,1-fach für HPV-18 [360]. Dieser Unterschied blieb auch 18 Monate später bestehen [365]. Es fanden sich daneben auch häufiger neutralisierende Antikörper gegen HPV-16 und -18 in cervikovaginalen Flüssigkeiten [360, 361] als bei Gardasil. Auch nach der Impfung 12- bis 15-jähriger Mädchen bestätigten sich höhere Antikörpertiter gegen HPV-16 und -18 im Serum und in genitalen Sekreten im Vergleich zu Cervarix [364].

Ob sich daraus aber unmittelbar ein höherer dysplasie- bzw. krebsrelevanter Schutzeffekt ergibt, ist unbekannt, weil man keine Cut-off-Werte für Antikörpertiter kennt, unterhalb derer von einem reduzierten oder fehlenden Schutz auszugehen ist [363, 442].

Wenn man die unter unterschiedlichen Rahmenbedingungen in separaten Studien für Cervarix und Gardasil erhobenen Effizienzzraten gegenüber persistierenden Infektionen und CIN2+ nach vollständigem Durchlaufen des Impfzyklus vergleicht, zeigen sich bisher keine signifikanten Unterschiede [363, dort Tabelle 2] – allerdings mit etwas höheren Punktschätzern zugunsten von Cervarix (z.B. für den Endpunkt „CIN 2+ durch alle HPV-Typen“ und „CIN 3+ durch alle HPV-Typen“ [678]). Da es sich aber um unterschiedliche Studien handelt, die sich unter anderem auch in Beobachtungszeiten unterscheiden, dürfen diese Unterschiede bei den Punktschätzern noch nicht überbewertet werden. Bei Gardasil könnte auch die Komplettierung des Impfzyklus (3 Dosen) eine größere Rolle spielen als bei Cervarix.

Sollte aber der Schutzeffekt der Impfung im Laufe vieler Jahre nachlassen, ist zu vermuten, dass Cervarix durchschnittlich länger wirkt bzw. nach vielen Jahren noch relativ stärker wirkt und, sofern eine Auffrischung überhaupt erforderlich wird, möglicherweise später einer Auffrischung bedarf, als Gardasil. Bisher ist aber die Frage, ob überhaupt irgendwann eine Auffrischungsimpfung notwendig wird, ungeklärt, da nicht bekannt ist, unterhalb welcher Titerhöhe (als Cut-off-Wert für eine Auffrischungsimpfung) von reduzierter Schutzwirkung gegenüber HPV auszugehen ist. Antikörperuntersuchungen zur Titerbestimmung zwecks Klärung des Auffrischungsbedarfs (analog Hepatitis B-Impfung) werden im Kontext von HPV daher bisher auch nicht empfohlen [442].

Allerdings zeigte sich bereits, dass bei der Impfung von Mädchen und/oder jungen Frauen einen Monat nach der dritten Impfdosis die Seropositivität gegen HPV-16 und -18 bei beiden Impfstoffen um die 100 % lag; diese hohen Quoten blieben bei Cervarix (jedenfalls bis mindestens 75 Monate) bestehen, während in einer Studie mit Gardasil nach 60 Monaten nur noch 65 % der geimpften Probandinnen Antikörper gegen HPV-18 aufwiesen (bei 98 % gegen HPV-16). Erst nach Boosterimpfung entwickelten 97 % der HPV-18-Seronegativen erneut eine Serokonversion [363].

Selbst nach einer einzigen Impfdosis mit Cervarix blieben die Antikörpertiter nach dem üblichen sechsmonatigen Abfall nach der Impfung dauerhaft (über 4 Jahre beobachtet) nahezu konstant, was impliziert, dass diese Titer auch langfristig stagnieren [392]. Es ist möglich, dass dieser Effekt zumindest teilweise auf dem zweiten Adjuvans (TLR-4-Agonist) beruht, über den Gardasil nicht verfügt, was infrage stellt, ob eine einzelne Impfdosis Gardasil ebenso umfassend schützt wie eine einzelne Dosis Cervarix [392]. Dennoch ist es auf keinen Fall ratsam, sich auf Dauer auf *eine* Impfdosis zu beschränken, da der damit generierte Impfschutz jedenfalls für Low-Responder (also Personen, die vergleichsweise niedrige Antikörpertiter, weit unter dem Median, entwickeln) suboptimal ausfallen dürfte (Details siehe oben).

Die höheren Antikörpertiter nach Cervarix-Impfung lassen des Weiteren vermuten, dass bei unvollständigem Impfzyklus Cervarix möglicherweise, vor allem auf längere Sicht gesehen, mehr Schutz gegen HPV-16- und HPV-18-Infektionen bieten könnte als Gardasil. Dies ist aber bisher nur eine theoretische Vermutung auf der Basis der erzielbaren Antikörpertiter und deren weiteren zeitlichen Verlaufs, der auch durch Exposition gegenüber dem Virus (im Sinne einer Boosterung) vor allem bei Hochrisikogruppen günstig beeinflusst werden könnte.

Die Aussage, dass auch weniger als drei Impfdosen einen guten Schutzeffekt gegen HPV-16 und -18 bieten, gilt zwar im Rahmen der bisher vorliegenden kurzen Beobachtungsdauer für beide Impfstoffe [75, 118, 133, 252, 377], allerdings mit gewissen Einschränkungen in Bezug auf HPV-18 und HPV-6 beim *quadrivalenten* Impfstoff [377] und bei diesem offenbar auch altersabhängig: So führten 2 Impfdosen von Gardasil bei 9- bis 13-jährigen Mädchen zu höheren Antikörpertitern als 3 Impfdosen bei 16- bis 26-jährigen Frauen [378]. Beim *bivalenten* Impfstoff erwiesen sich dagegen 2 Impfdosen auch bei 18 bis 25 Jahre alten Frauen als ebenso effektiv wie drei Impfdosen, um inzidente und persistierende HPV-16/-18-Infektionen zu verhindern [75]. Allgemein gilt aber eine höhere Immunogenität bei jüngeren Personen [442], was zum Zwei-Dosis-Schema für Kinder bis etwa 14 Jahre geführt hat. Daher dürfen Erkenntnisse zu Antikörpertitern (GMT), die man in einer unteren Altersgruppe gewonnen hat, nicht vorbehaltlos auf höhere Altersgruppen übertragen werden.

Unklar ist auch, wie viele Jahre dieser gute Effekt, der auch bei Nicht-Vollendung des Impfzyklus beobachtet wurde, erhalten bleibt. Theoretische Überlegungen auf der Basis der Verlaufskurven der Antikörpertiter könnten längerfristig gesehen für eine Überlegenheit von Cervarix bei unvollständigem Impfzyklus (1 oder 2 Impfdosen statt 3) sprechen. Dies könnte für Sexarbeiterinnen interessant sein, für die aufgrund knapper finanzieller Ressourcen von vornherein nur ein oder zwei Impfdosen infrage kommen, unter Abwägung des Nachteils, keinen Schutz gegen HPV-6 und -11 zu erhalten. Dem Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 [678] zufolge benötigen Frauen „ab Mitte 20“ auf jeden Fall drei Impfdosen, um den vollen Impfnutzen zu realisieren. Bei jüngeren Frauen konnten für den begrenzten Zeitraum der Impfstudien (meist um 4 Jahre herum) mit ein oder zwei Impfdosen praktisch ebenso gute Schutzeffekte erzielt werden wie bei drei Impfdosen, allerdings mit den beiden Einschränkungen, (a) dass dies für Cervarix besser, d.h. durch mehr voneinander unabhängige Studien gesichert ist als im Falle von Gardasil, und (b) dass aufgrund der zeitlichen Begrenztheit der Impfstudien (meist 4 Jahre) nicht auszuschließen ist, dass sich bei längeren Beobachtungszeiten doch noch signifikante Unterschiede zwischen 1-2 versus 3 Impfdosen zugunsten der drei Dosen ergeben könnten.

Eine Fall-Kontroll-Studie mit jungen Frauen (Durchschnittsalter 26 Jahre) aus Kalifornien zeigte, dass 1 – 2 Impfdosen deutlich weniger Schutz vor CIN 2+ bzw. CIN3+ bieten als drei Impfdosen, und dies sogar dann, wenn die erste Impfdosis im Alter von 14 bis 17 Jahren verabreicht wird [710]. Zwar bezieht sich diese Fall-Kontroll-Studie nicht konkret auf die Impfung mit Gardasil, sondern die Auswertung erfolgte unabhängig vom verwendeten Impfstoff, aber Cervarix wurde in den USA kaum eingesetzt. Es kam erst Ende 2009 auf den Markt und wurde wegen zu geringen Absatzes 2016 wieder vom Markt genommen. Es ist daher davon auszugehen, dass die große

Mehrheit aller Frauen dieser Fall-Kontroll-Studie Gardasil (4) erhalten hatten. Frauen, die im Alter von 14 – 17 Jahren drei oder mehr Dosen eines HPV-Impfstoffs erhalten hatten, hatten Jahre später (Durchschnittsalter zum Untersuchungszeitpunkt: 26 Jahre) ein 71 % (unadjustiert) bzw. 73 % (adjustiert) geringeres Risiko für CIN3+ (alle CIN3+, unabhängig vom assoziierten HPV-Typ). Bei 1 – 2 Impfdosen betrug der Schutzeffekt dagegen nur 23 % (unadj.) bzw. 21 % (adj.). Für die im Alter von 18 bis 20 Jahre Geimpften betrug der Schutzeffekt vor CIN3+ (adjustiert) bei drei und mehr Dosen noch 42 %, bei 1 oder 2 Dosen nur noch insignifikante 3 %. Ähnliche Relationen fanden sich auch für CIN 2+. Diese Studie ist ein starker Hinweis darauf, dass im Falle der Verimpfung von Gardasil jedenfalls ab einem Alter von einschließlich 15 Jahren streng darauf geachtet werden sollte, dass alle drei Dosen verabreicht werden. Eine Empfehlung zur Dosisreduktion bei jungen Erwachsenen (wie jungen SDLs oder Berufseinsteigerinnen in die Sexarbeit) bei Finanzproblemen kann jedenfalls im Zusammenhang mit Gardasil 9 nicht ausgesprochen werden.

### **Effizienz bei (relativ zur Regelimpfung) „verspäteter“ Impfung**

Wenn sich Sexarbeiterinnen oder Frauen, die Sexarbeit planen, gegen HPV impfen lassen, liegen sie außerhalb der Regelimpfspanne, die vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein sollte. Dadurch kann – im statistischen Durchschnitt – die volle genitale Impfeffizienz, d.h. Vermeidung von nahezu 100 % HPV-16/18-assoziiierter Dysplasien (zzgl. weiterer Effekte durch kreuzprotektiv angesprochene HPV-Typen oder die zusätzlich im Gardasil 9 enthaltenen HPV-Typen) nicht mehr realisiert werden. Umso mehr spielt für Sexarbeiterinnen eine Rolle, in welchem Umfang auch bei Frauen mit HPV-Vorerfahrung oder in gemischten Populationen aus naiven und nicht-naiven Frauen Schutzeffekte beobachtet werden. In dieser Hinsicht deuten sich gewisse Vorteile für den bivalenten im Vergleich zu Gardasil (4) an (Details siehe oben unter „Rolle der HPV-16/18-Naivität“, vgl. Ref. 578, „CIN 2+ durch alle HPV-Typen“ und „CIN 3+ durch alle HPV-Typen bei Frauen, die zum Impfzeitpunkt an der Cervix frei von HPV 16 und 18 waren). Allerdings ist völlig offen, ob diese Vorteile nach der Umstellung von Gardasil auf 7 HR-HPV-Typen noch Bestand haben? Das breitere Spektrum an angesprochenen HPV-Typen im Gardasil 9 könnte die Vorteile höherer Antikörpertiter nach Cervarix – jedenfalls bei Erwachsenen – kompensieren oder überkompensieren. Durch das Ersetzen von Gardasil (4) durch Gardasil 9 ist die Frage der Überlegenheit in der Wirksamkeit gegenüber CIN2+ und CIN3+ (jeweils bedingt durch alle HPV-Typen) bei „verspäteter“ Impfung damit wieder völlig offen.

Gerade für „verspätet“ geimpfte Personen, die eventuell je nach individueller HPV-Vorgeschichte nicht mehr den vollen Schutzeffekt erwarten können, spielt auch der Nutzen der Impfung für die Rezidivprophylaxe eine Rolle, sollte es bei ihnen einmal dazu kommen, dass die Entfernung einer Dysplasie erforderlich wird. Der Vergleich der FUTURE-I/II-Studie mit der PATRICIA-Studie zeigte bei der Verhinderung von Rezidiven nach Konisation einen kleinen Vorteil von Cervarix im Vergleich zu Gardasil (88,2 % Reduktion von CIN2+ im Vergleich zu 65 % bei Gardasil) [442], wobei die Zielparameter aber nicht exakt vergleichbar sind. Alle diese Daten stehen unter Vorbehalt, weil sie nicht auf einen direkten Vergleich der beiden Impfstoffe innerhalb einer einheitlichen Studie zurückgehen, was zwingend erforderlich wäre, bevor verlässliche, evidenzbasierte Aussagen getroffen werden können.

*Völlig nutzlos* dürfte eine Impfung von aktiven Sexarbeiterinnen aber schon deshalb kaum sein, weil es selbst in dieser hoch exponierten Gruppe sehr selten vorkommt, dass sie schon mit allen vier bzw. sogar neun impfpräventiblen HPV-Typen Kontakt hatten: In einer Studie mit peruanischen Sexarbeiterinnen (18 bis 26 Jahre) wiesen trotz hoher HPV-Durchseuchung und -Erfahrung (*genitaler HPV-DNA-Nachweis von mindestens einem der 4 impfpräventiblen Typen: 23,1 %; Antikörpernachweis für mindestens einen der vier impfpräventiblen Typen: 78,9 %*) nur 2 % Antikörper gegen alle vier Typen auf, und bei keiner der 199 Frauen konnte cervical mehr als einer der vier HPV-Typen nachgewiesen werden (HPV6: 5,5 %; HPV11: 0,5 %; HPV16: 14,7 %; HPV18: 3,0 %). Antikörper fanden sich dagegen bei 78,9 % gegen mindestens 1 der 4 HPV-Typen, bei 42 % gegen mindestens 2 und bei 12 % gegen mindestens 3 HPV-Typen [447].

Der Nachweis von Antikörpern beeinträchtigt aber den Impferfolg ohnehin nur geringfügig; viel wichtiger ist, dass kein Virus am Gebärmutterhals zum Impfzeitpunkt nachweisbar ist (vgl. Ref. 678 und ANLAGE 2).

### **Kreuzprotektion gegen andere onkogene HPV-Typen (neben HPV-16 und -18)**

Cervarix bietet auch einige kleinere Vorteile in der Kreuzprotektion gegenüber anderen onkogenen Viren im Vergleich zum früheren Gardasil (4). Modellrechnungen gehen davon aus, dass der Schutz vor Cervixkarzinomen, die durch andere HPV-Typen als HPV-16 und -18 ausgelöst werden, unter Cervarix um 40 % (relativ) höher ausfällt als unter Gardasil (4) [362]. So wurde aufgrund der bisher in Einzelstudien (mit jeweils nur einem Impfstoff) beobachteten Kreuzprotektion (bei für die betreffenden Virustypen *naïven* Frauen) ein zusätzlicher Schutz

gegenüber Cervixkarzinomen von 11 bis 16 % (zusätzlich zum Schutz gegen HPV-16 und -18-bedingte Cervixkarzinome) für Cervarix und von 7 bis 10 % für Gardasil (4) modelliert [363].

Ein direkter Vergleich der immunologischen Voraussetzungen für die Kreuzprotektion gegen die beiden onkogenen Typen HPV-31 und -45 18 Monate nach der letzten Impfdosis bei 18 bis 45 Jahre alten Frauen zeigte moderate Vorteile von Cervarix bezüglich zirkulierender Antikörper gegen HPV-31 und -45 im ELISA-Test, wobei dieser Vorteil bei Anwendung des sensibleren PBNA-Tests aber nicht reproduzierbar war. Bei beiden Impfstoffen fiel die (im Vergleich zu HPV-16 und -18 ohnehin sehr niedrige) Konzentration zirkulierender Antikörper gegen HPV-31 und -45 nach der Impfung junger Frauen (18 bis 26 Jahre) höher aus als bei den älteren Frauen [366].

Auch hinsichtlich kreuzreagierender B-Memory-Zellen zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Impfstoffen. Allerdings führte Cervarix zu einer stärkeren CD4+ -T-Zell-Antwort gegenüber HPV-31 und HPV-45 [366]. Die Relevanz dieses Unterschiedes in Bezug auf einen Schutz vor Dysplasien und Krebs durch diese Virustypen ist aber noch nicht quantifizierbar.

Bei Impfung junger Mädchen zwischen 12 und 15 Jahren fanden sich nach Cervarix aber höhere Serumantikörpertiter gegen HPV-31 und -45 im Vergleich zu Gardasil (Alterseffekt?). Um den kreuzprotektiven Effekt optimal ausnutzen zu können, waren allerdings drei Impfungen erforderlich; bei nur zwei Impfdosen entwickelten weniger 12- bis 15-jährige Probandinnen Antikörper gegen HPV-31 und -45, und die Titer fielen niedriger aus.

Nach drei Impfdosen fanden sich bei beiden Impfstoffen auch kreuz-neutralisierende Antikörper vor allem gegen HPV-33, -35 und -52, mit einer leichten Präferenz hinsichtlich Seroprävalenz und Titerhöhe dieser Antikörper für Cervarix [364].

Dieser kleine „Vorteil“ von Cervarix ging allerdings verloren, seit Gardasil 9 auf dem europäischen Markt erhältlich ist, da Gardasil 9 bereits originär gegen HPV-31, -33, -45, -52 und -58 gerichtet und damit nicht auf Kreuzprotektion angewiesen ist. Wie eine direkte Vergleichsstudie zwischen Gardasil (4) und Gardasil 9 an 16- bis 26 Jahre alten Frauen mit einer Beobachtungsdauer von 4 ½ Jahren zeigte, ist Gardasil 9 in seiner Wirksamkeit gegenüber höhergradigen Dysplasien dem Gardasil (4) überlegen. Auch fallen die Antikörpertiter gegenüber den vier impfpräventiblen HPV-Typen aus Gardasil 4 nach Gardasil-9-Impfung etwa ebenso hoch aus wie nach Gardasil (4). Für den Titer gegenüber HPV 16 zeigte sich gar kein Unterschied, der Titer gegenüber HPV

18 war im Median bei Gardasil 9 um 19 % höher (signifikant), lediglich der Titer gegenüber HPV 11 war signifikant um 20 % niedriger [648].

Da HPV 18 aber einen höheren Krankheitswert hat als HPV 11, schneidet somit Gardasil 9 in Bezug auf die vier impfpräventiblen Typen aus Gardasil (4) im Gesamtsaldo minimal besser ab, wobei zu bedenken ist, dass sich in Verlaufsbeobachtungen nach Gardasil-4-Impfung vor allem die HPV-18-Antikörpertiter als kritisch erwiesen, weil sie bei manchen Probanden recht niedrig waren oder auch ganz verschwanden. Etwas höhere Titer gegen HPV 18 nach Gardasil 9 im Vergleich zu Gardasil (4) sind daher als vorteilhaft hervorzuheben.

Frauen, die zum Impfzeitpunkt HPV-negativ waren (seronegativ und kein cervikaler HPV-Nachweis), entwickelten im Beobachtungszeitraum von 4 ½ Jahren unter Gardasil 9 signifikant weniger höhergradige cervikale Dysplasien als Frauen, die mit Gardasil 4 geimpft worden waren (-39,7 % in Bezug auf alle HPV-Typen; - 100 % in Bezug auf die 9 Typen im Gardasil 9). Dies gilt auch unter Einbezug vulvarer oder vaginaler Dysplasien (- 42,5 % bzw. – 100 %). Für Frauen, die zum Impfzeitpunkt bereits HPV-infiziert waren, brachte Gardasil 9 im Beobachtungszeitraum dagegen keine Vorteile gegenüber Gardasil 4 [648]. *Anmerkung:* dies wäre auch nicht unbedingt zu erwarten gewesen, denn nach den Erfahrungen der Endauswertung der VIVIANE-Studie (*siehe oben*) sind günstige Effekte der „verspäteten Impfung“ HPV-erfahrener Frauen in Bezug auf die Senkung des Risikos höhergradiger Dysplasien erst nach etwa 4 - 5 Jahren nach Beginn des Impfzyklus zu erwarten.



## Gardasil 9

Seit Gardasil 9 in Europa verfügbar ist (in Deutschland ab Ende April 2016), verschiebt sich der Vergleich der Impfstoffe, auch wenn man die Belange von zukünftigen oder bereits aktiven Sexarbeiterinnen berücksichtigt. Der unmittelbare protektive Effekt gegenüber HPV 31, 33, 45, 52 und 58 bietet dann einen grundlegenden Vorteil gegenüber Cervarix. Diese fünf zusätzlich mit dem Impfstoff abgedeckten HPV-Typen sind für ca. 20 % aller Gebärmutterhalskrebse verantwortlich. Rechtzeitige Impfung vorausgesetzt, kalkuliert man für Gardasil 9 eine theoretische Impfeffizienz von 90 % (statt 70 %) gegenüber Gebärmutterhalskrebs und von 75 – 85 % (statt 50 %) gegenüber CIN 2/3 [530].

Betrachtet man das **Verteilungsspektrum** der verschiedenen HPV-Typen an den Karzinomlokalisationen, so dürfte Gardasil 9 im Vergleich zu konventionellem Gardasil und Cervarix (bei zum Zeitpunkt der Impfung noch naiven bzw. jedenfalls nicht aktuell mit den betreffenden HPV-Typen infizierten Frauen) vor allem das Risiko von CIN und Gebärmutterhalskrebs weiter senken. Der zusätzliche Schutzeffekt gegenüber Mund-Rachen-Krebs und Analkrebs dürfte dagegen vernachlässigbar bis gering ausfallen, da die fünf oben genannten HPV-Typen hierfür keine bzw. nur sehr selten eine Rolle spielen, vor allem im Oropharynx.

Da Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese ein mehrfach erhöhtes Risiko für höhergradige CIN und Gebärmutterhalskrebs aufweisen, ist davon auszugehen, dass der Gesamtnutzen der HPV-Impfung (definiert als verringerte Krankheitslast infolge der Impfung) für angehende und – in etwas verringertem Umfang – auch für etablierte Sexarbeiterinnen **in einem kleinen Umfang** weiter ansteigen wird unter Gardasil 9, verglichen mit dem Zwei- oder Vierfachimpfstoff. Ob dies die Vorteile höherer Antikörpertiter beim bivalenten Impfstoff bei „verspäteter Impfung“ insbesondere bei langfristiger Sexarbeit und Risikoexposition aber übertrifft, ist zur Zeit ungeklärt.

Für FSW ist aber auch von Bedeutung, dass Gardasil 9 auch HPV-Typen erfasst, die in anderen Weltregionen dominierend sind (wie HPV 52 in Ost-/Südostasien) und denen SDLs aufgrund der Internationalität der Sexkundschaft und Kolleginnen in größerem Umfang ausgesetzt sind als die Allgemeinbevölkerung in Mitteleuropa. Gardasil 9 ist also besser „international“ (interkontinental) aufgestellt als das konventionelle Gardasil und Cervarix.

Außerdem dürften selbst sehr erfahrene FSW noch nicht mit all den HPV-Typen infiziert worden sein, gegen die Gardasil 9 Schutz bietet. Das „Zu-spät“-Argument greift daher für Gardasil 9 weniger als für andere Impfstoffe, wenn man nicht auf vollen Impfschutz, sondern den *relativen Nutzen* der Impfung abstellt. Gardasil 9 unterstützt daher die Argumentation, dass auch Frauen, die eine Tätigkeit als FSW planen, aber auch aktive FSW noch von einer HPV-Impfung profitieren können – und sei es nur in Bezug auf einige der krebserregenden HPV-Typen *in vollem Umfang* (da sie gegenüber ihnen noch naiv sind).

Im direkten Vergleich „**Gardasil 9 / Gardasil**“ ist der Neunfach-Impfstoff also auf jeden Fall überlegen. Da er nur wenige Euro mehr kostet als Gardasil, ist er letzterem unbedingt vorzuziehen. Angesichts der erhöhten Wirksamkeit verbessert sich durch Gardasil 9 auch das Preis-Leistungs-Verhältnis des Impfstoffs ein klein wenig, jedenfalls im direkten Vergleich mit Gardasil (4) (auf Basis der Preise Stand Ende April 2016). Inzwischen ist Gardasil (4) auch vom Markt verschwunden, so dass sich die Frage nach einer Entscheidung zwischen Gardasil 9 und Gardasil (4) gar nicht mehr stellt.

Dagegen ist im direkten Vergleich „**Gardasil 9 / Cervarix**“ letzteres noch nicht ganz aus dem Rennen, was die Impfung von Frauen anbetrifft, die Sexarbeit planen oder gar schon aktiv betreiben.

Für Gardasil 9 spricht das größere Spektrum der angesprochenen HPV-Typen, besonders auch wegen der Internationalität der Kundschaft und Sexarbeit (Der Schutz vor genitalwarzen-auslösenden HPV-Typen in Gardasil 9 dürfte für einige FSW dagegen eher weniger wichtig sein, falls sie ohnehin schon aktuell mit diesen Virus-Typen infiziert sind, die nicht immer zu makroskopisch sichtbaren Genitalwarzen führen).

Für Cervarix spricht aber weiterhin, dass dieser Impfstoff aufgrund seiner Adjuvanzen zu durchschnittlich höheren Antikörpertitern gegenüber HPV 16 und -18 führt. Dies könnte

- einen etwas schnelleren Wirkungseintritt der Impfung („schnelleres Impfschema“ durch frühzeitigere zweite Impfdosis: Impfschema 0 – 1 – 6 statt 0 – 2 – 6 bei Gardasil),
- eine (auf viele Jahre gesehen) längere Wirksamkeit des Impfschutzes in manchen Fällen,
- und eventuell eine höhere Wirksamkeit bei verspäteter Impfung (wie bei FSW),
- einen im Vergleich zu Gardasil höheren Schutzeffekt bei unvollständigem Impfzyklus (ein oder zwei statt drei Impfdosen)
- sowie eine etwas bessere Rezidivprophylaxe nach Entfernung/Behandlung von Dysplasien bedingen, die durch HPV 16 oder 18 ausgelöst waren.

Sicher sind diese Vorteile aber nicht, sondern beruhen teilweise auf theoretischen Überlegungen aus Höhe und zeitlichem Verlauf der Antikörperspiegel. Auch der Costa Rica Vaccine Trial, der die sehr gute Wirksamkeit des HPV-Impfstoffs gegen HPV 16/18-Infektionen im Mund-Rachen-Raum bei verspäteter Impfung im jungen Erwachsenenalter belegte, wurde mit Cervarix durchgeführt. Es ist nicht ganz gewiss, ob Gardasil 9 einen ebenso hohen oralen Schutzeffekt gegenüber HPV16/18 bietet. Dass Gardasil ebenfalls eine gute Wirksamkeit gegenüber oralen Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen zeigt, steht nach Daten aus drei NHANES-Auswertungen (vgl. Ref. 616; *siehe oben*) sowie der ACTG A5298 Study (vgl. Ref. 637) außer Frage; unklar ist lediglich, ob beide Impfstoffe bei „verspäteter“ Impfung im Erwachsenenalter völlig gleichwertig in Bezug auf (persistierende) orale Infektionen insbesondere mit HPV 16/18 sind.

Außerdem scheint der Anteil der verschiedenen HR-HPV-Typen in potenziellen Krebsvorläuferstadien an der Cervix (z.B. an CIN 3) auch altersabhängig zu sein, verbunden mit einem moderaten Rückgang des Anteils von HPV-16 (von 70 % bei den 16- bis 25-Jährigen auf 48 % bei den über 36-Jährigen) [189]. Auch dieser Effekt mag zur sinkenden Effektivität der HPV-Immunisierung mit steigendem Alter beitragen und könnte durch neuartige, breiter basierte Impfstoffe teilweise kompensiert werden. Gardasil 9 ist dabei ein wichtiger Schritt in dieser Richtung, da er 7 statt 2 onkogene HPV-Typen *direkt* anspricht.

**Als Fazit ist festzuhalten,**

- dass Gardasil (9) dem klassischen Gardasil (4) überlegen ist,
- und dass junge (!) Sexarbeiterinnen, die sich nur eine oder zwei Impfdosen leisten können, nach heutigem Kenntnisstand, besonders unter Berücksichtigung der Arbeit von SAFAEIAN et al. [382], sicherheitshalber den bivalenten Impfstoff bevorzugen sollten, auch um den Preis, damit auf einen (ggf. ohnehin zu spät kommenden) Schutz vor Genitalwarzen zu verzichten. Wegen des Risikos, Low-Responder sein zu können, der möglicherweise nach einer einzigen Impfdosis auf Dauer gesehen für einen vollständigen Schutz nicht ausreichende Antikörpertiter entwickelt, sollten sie aber auf jeden Fall eine zweite Impfdosis anstreben. Außerdem kann eine Dosisreduktion nur für sehr junge Frauen unter „Mitte 20“ akzeptiert werden; ab „Mitte 20“ nimmt der Impfnutzen drastisch

ab, wenn nur ein oder zwei Dosen verabreicht wurden. Dann sollte aber auf jeden Fall Cervarix genutzt werden; bei Gardasil nimmt der Impfnutzen im Falle einer Dosisreduktion schon im Teenager-Alter ab.

Dasselbe gilt für junge (!) Sexarbeiterinnen, die zwar z.B. aufgrund ihrer finanziellen Lage durchaus eine dreifache Impfung anstreben könnten, aber sich selbst dahingehend einschätzen, dass ihre Compliance, wirklich alle 3 Impfdosen in Anspruch zu nehmen, gering ausfällt. Auch hier ist aber das Impfalter zu berücksichtigen.

Wer längerfristig (viele Jahre) in der Sexarbeit bleiben will, sollte aber auf jeden Fall drei Impfdosen anstreben, auch im jungen Alter („unter“ Mitte 20).

Daneben gibt es erste vorsichtige Hinweise, dass „verspätet“ Geimpfte etwas mehr vom bivalenten Impfstoff profitieren könnten, also z.B. „gemischte“ Populationen, die Frauen einschließen, die schon HPV-Erfahrung hatten (d.h. Frauen mit sexueller Erfahrung und *ohne* cervikalen/genitalen HPV-Test vor der Impfung), oder im Rahmen der Rezidivprophylaxe, wenn eine CIN entfernt wurde oder eine CIN besteht, deren Entfernung im weiteren Verlauf erforderlich werden könnte.

Die Frage, ob man zwei oder drei Impfdosen in Anspruch nimmt, muss man aber von vornherein entscheiden, denn dies spielt auch eine Rolle beim Abstand zwischen der ersten und zweiten Impfung. Dieser sollte im 2-Dosis-Schema mindestens 5 Monate betragen, im 3-Dosis-Schema sind es nur ein oder zwei Monate.

Um es noch einmal ganz deutlich zu machen: Nach offiziellen Empfehlungen werden für alle erwachsenen Personen drei Impfdosen nach dem Schema 0 – 1 – 6 oder 0 – 2 – 6 benötigt. Bei sehr knappen finanziellen Ressourcen ist es nach derzeitigem Kenntnisstand (z.B. Cochrane-Review von 2018) vertretbar, dass sich junge Erwachsene (unter „Mitte 20“) auf zwei Impfdosen beschränken, wobei dann unbedingt drei Aspekte zu bedenken sind:

- zweite Impfdosis nach 5 - 6 Monaten statt 1 – 2 Monaten
- der Schutzeffekt nach Dosisreduktion auf 1 oder 2 Dosen ist für Cervarix durch Studien eingehender gesichert als für Gardasil; bei Gardasil sollten ab 15 Jahre immer alle drei Dosen in Anspruch genommen werden [vgl. 710]
- aufgrund der zeitlichen Begrenztheit der Impfstudien ist nicht auszuschließen, dass bei längeren Beobachtungszeiten die Dosisreduktion doch ungünstige Folgen haben

könnte. Wer eine vieljährige Sexarbeit (> 4 Jahre, also länger als die Dauer der Impfstudien) anstrebt, sollte daher unbedingt alle drei Impfdosen in Anspruch nehmen. Da die dritte Impfdosis erst nach 6 Monaten erfolgt, aber auch dann noch etwas herausgeschoben werden kann, lässt sich die finanzielle Belastung zeitlich strecken.

Daher zeichnet sich folgende Tendenz ab:

- Allen aktiven Sexarbeiterinnen sowie jungen Frauen, die Sexarbeit planen und bisher nicht geimpft wurden,
- und davon ausgehen, dass sie ein Impfschema mit drei Impfdosen innerhalb eines halben Jahres „durchhalten“ werden (finanziell, Compliance),

könnte angeraten werden, wegen des damit zusätzlich verbundenen Schutzeffektes vor Genitalwarzen und der breiteren Wirkung gegenüber krebserregenden HPV-Typen das nonavalente Gardasil (Gardasil 9) zu bevorzugen.

- Alle Sexarbeiterinnen „unter Mitte 20“ mit großen finanziellen Problemen und/oder die von sich aus schon annehmen, dass sie nicht das notwendige Geld und/oder die notwendige Compliance aufbringen werden, einen Impfzyklus mit drei Impfdosen durchzuziehen,

könnten um den Preis, auf einen Schutzeffekt vor Genitalwarzen und einigen weniger häufigen krebserregenden HPV-Typen zu verzichten von 1 bis 2 Dosen des bivalenten Impfstoffs (Cervarix) etwas mehr als von 1 bis 2 Dosen Gardasil 9 profitieren, dank der höheren Antikörpertiter gegen HPV 16 und 18 nach Cervarix-Impfung.

Ein 1- oder 2-Dosis-Schema ist allerdings nur bei sehr jungen Frauen unter „Mitte 20“ und nur für Cervarix vertretbar. Bei älteren Frauen nimmt der Impfnutzen im Falle einer Dosisreduktion stark ab (vgl. Cochrane-Review).

Der Grund für diese Empfehlung besteht darin, dass Cervarix zu durchschnittlich höheren Antikörpertitern führt, was zumindest theoretisch die Erwartung nährt, dass bei weniger als drei Impfdosen dennoch ein etwas länger anhaltender oder stärkerer Impfschutz generiert werden kann als durch Gardasil-Impfung. Außerdem scheint Cervarix das Rezidivrisiko nach Dysplasiebehandlung etwas stärker zu mindern als Gardasil, sofern die Dysplasie durch HPV 16 oder 18 ausgelöst wurde (die Erkenntnisse dazu sind aber keinesfalls einheitlich). Auch hier mögen die höheren Antikörpertiter eine Rolle spielen. Auch manche Ergebnisse aus dem Cochrane-Review 2018 weisen Vorteile für Cervarix im Vergleich zum tetravalenten Gardasil aus – allerdings könnten sich diese Vorteile durch das nonavalente Gardasil kompensiert haben.

Diese Kriterien mögen als Entscheidungshilfe zwischen beiden Impfstoffen dienen. Es sind vorläufige Einschätzungen in der Gesamtschau der vorliegenden Daten, und sie beruhen auf Interpretationen und Hypothesenbildungen. Direkte Vergleichsuntersuchungen zwischen Cervarix und Gardasil 9 liegen dazu nicht vor.

#### **INFOKASTEN 4: Impfstoffauswahl: Cervarix und Gardasil im Vergleich**

##### **Pro Gardasil:**

- Keine Wirksamkeit gegen HPV-6 und -11 bzw. Genitalwarzen bei Cervarix. Hohe Wirksamkeit von Gardasil gegen Genitalwarzen jedenfalls bei frühzeitiger Impfung (relativ zur sexuellen Aktivität) und Komplettierung des Impfzyklus („australische Erfolgsgeschichte“). Im Falle von Gardasil 9 zusätzliche Wirksamkeit gegen fünf weitere krebserregende HPV-Typen, darunter zwei Typen (31 und 45), gegen die Cervarix über Kreuzprotektion nur einen reduzierten Schutz bietet, und drei weitere Typen, gegen die Cervarix keinen oder keinen wesentlichen Schutz bietet – darunter HPV 52, der in Ost-/Südasiens regional dominiert und für international vernetzte FSW (z.B. mit Kundschaft aus diesen Regionen, häufig in Messestädten!) von besonderem Interesse ist. Man schätzt, dass bei rechtzeitiger Impfung (vor Aufnahme sexueller Aktivität) Gardasil 9 etwa 90 % aller Cervixkarzinome verhindern kann, Cervarix aber nur etwa 70 %. Zusammen mit der Wirksamkeit gegen Genitalwarzen stellt dies ein starkes Argument zugunsten von Gardasil 9.
- in höherem Alter scheinen andere HPV-Typen als HPV-16 einen relativ größeren Anteil an fortgeschrittenen CIN haben [189], so dass sich der Nutzen des breiteren HPV-Spektrums von Gardasil 9 bei Impfung Erwachsener stärker durchprägen dürfte als bei der Impfung von Mädchen
- Seltener Nebenwirkungen als bei Cervarix, insbesondere deutlich seltener moderate bis starke Schmerzen sowie Rötung und Schwellung an der Einstichstelle. Etwas geringere Wahrscheinlichkeit für allgemeine Nebenwirkungen (wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Fieber usw.) bei erwachsenen Frauen bei Gardasil im Vergleich mit Cervarix, offenbar aber keine Unterschiede bei Mädchen (altersabhängig?)

##### **Pro Cervarix:**

- Um ein Mehrfaches höhere Antikörpertiter gegen HPV-16 und -18 bei Cervarix einen Monat nach dem Impfzyklus und auch im weiteren Verlauf (18 Monate nach letzter Dosis); der Unterschied in der Antikörperhöhe bleibt bestehen. Ob daraus langfristig gesehen ein höheres Schutzpotenzial bzw. ein länger anhaltender Schutz unter Cervarix resultieren, ist aber noch offen. Der Antikörpernachweis gegenüber HPV-18 (Seropositivität) ist bei Cervarix – über 5 Jahre betrachtet – anhaltender als bei Gardasil, wo nach 5 Jahren ohne zwischenzeitliche Boosterimpfung ein Drittel der Probandinnen die Antikörper verlieren und dann mit einer weiteren Impfdosis geboostert werden müssten, um erneut Antikörper gegen HPV-18 zu bilden.

Es ist zu vermuten, dass wegen der höheren Antikörpertiter gegen HPV-16 und vor allem gegen HPV-18 unter Cervarix eine unvollständige Immunisierung mit nur einer oder zwei Dosen einen länger anhaltenden bzw. auch nach vielen Jahren noch relativ höheren Schutzeffekt bieten könnte als eine in entsprechender Weise unvollständige Immunisierung unter Gardasil, jedenfalls bei Impfung junger erwachsener Frauen.

Hinsichtlich der Kreuzprotektion gegenüber anderen onkogenen HPV-Typen wie HPV-31, -45, -33, -35 und -52 zeigen sich auf der Basis vor allem von Seropositivität, Antikörpertitern und/oder T-Zell-Antwort teilweise leichte Vorteile zugunsten von Cervarix im Vergleich zum tetravalenten Gardasil. Dies lässt vermuten, dass der kreuzprotektive Effekt von Cervarix etwas höher ausfällt. Diese serologischen Ergebnisse stehen daher im Prinzip im Einklang mit klinischen Erfahrungen aus den Studien zu den einzelnen Impfstoffen, die einen zusätzlichen Schutz vor Gebärmutterhalskrebs für HPV-naive Frauen durch Kreuzprotektion in Höhe von 11 bis 16 % für Cervarix und 7 bis 10 % für Gardasil (4) modellierten.

Außerdem wären ohnehin drei Impfdosen erforderlich, um die kreuzprotektiven Effekte von Cervarix voll zur Geltung zu bringen (bei sehr niedrigen Titern kreuzreagierender Antikörper selbst nach drei Impfdosen), während die Immunantwort nach zwei Impfdosen Cervarix in Bezug auf die Wirkung gegen HPV-16 und -18 gelegentlich für ressourcenknappere Weltregionen als ausreichend angesehen wird – mit der oben genannten Einschränkung bezüglich Langzeitschutz gegen HPV-18 bei Gardasil.

Mit der Verfügbarkeit von Gardasil 9 hat sich dieser kleine Vorteil von Cervarix gegenüber Gardasil (4) allerdings erledigt, da Gardasil 9 direkt gegen fünf weitere krebserregende HPV-Typen wirkt.

Bei sehr knappen finanziellen Ressourcen spricht allerdings der Preisvorteil für Cervarix: zum Preis von zwei Impfdosen Gardasil 9 erhält man schon fast drei Impfdosen Cervarix. Ob der Vorteil der 3. Impfdosis Cervarix allerdings die Nachteile durch den Verzicht auf fünf direkt von Gardasil 9 angesprochene onkogene HPV-Typen (und die genitalwarzen-auslösenden Typen 6 und 11) ausgleicht, ist unklar. Nach dem Cochrane-Review [678] ist auch für Cervarix eine Dosisreduktion auf 1 oder 2 Dosen nur für Frauen „unter Mitte 20“ vertretbar, bei älteren Frauen wird der Nutzen der Impfung durch Dosisreduktion stark vermindert.

Hinweis: Cervarix ist seit August 2016 in der EU auch für Männer zugelassen; Gardasil war schon immer für Männer zugelassen.

#### **Fazit:**

Junge Sexarbeiterinnen (unter „Mitte 20“) mit sehr knappen finanziellen Ressourcen, die sich nur eine einzige oder zwei Impfdosen leisten können oder aus anderen Gründen davon ausgehen, dass sie es nicht geregelt bekommen, eine dritte Impfdosis in Anspruch zu nehmen, wäre wegen der höheren Antikörpertiter gegen HPV-16 und -18 die Impfung mit Cervarix anzuraten, allerdings um den Preis, damit keinen Schutz gegen Genitalwarzen und bestimmte krebserregende HPV-Typen generieren zu können. Außerdem gilt das nur für Frauen unter „Mitte 20“ – alle übrigen sollten unbedingt drei Impfdosen anstreben. Von Gardasil sollten immer (ab einschl. 15 Jahre) alle drei Impfdosen in Anspruch genommen werden.

Für Sexarbeiterinnen, die einen vollständigen Impfzyklus planen, ist Gardasil 9 sinnvoller, weil es ein breiteres Spektrum von krebserregenden HPV-Typen einbezieht und zusätzlich (sofern man nicht aktuell mit HPV 6 und 11 infiziert ist) vor Genitalwarzen schützt.

Ein Wechsel beider Impfstoffe in der Impfabfolge ist zu vermeiden, da es darüber keine Studien gibt und die Auswirkungen auf den Impfschutz nicht absehbar sind.



## F. Kostenübernahme der Immunisierung?

Ein Problem könnten die Kosten der Impfung darstellen, die je nach Versicherungsstatus ggf. von den Sexarbeiterinnen selbst zu tragen wären. Gesichert ist nur die Kostenübernahme für Mädchen zwischen 9 und 17 Jahren. „Krankenkassen können die Impfung für weitere Altersgruppen finanzieren“ (S3-Leitlinie, S. 26 [31], ebenso Leitlinie von 2013 [442]). Hier sind also auch die gesetzlichen und privaten Krankenkassen gefordert – aber auch diese werden dann wohl (durchaus nachvollziehbar) zunächst nach der Evidenz fragen.

Die Kostenübernahme für die HPV-Impfung durch eine gesetzliche oder private Krankenkasse ist für Personen ab 18 Jahre somit eine freiwillige Kulanzentscheidung.

Sexarbeiterinnen könnten bei einer Anfrage an die Krankenkasse (oder in einem Widerspruch auf eine ablehnende Entscheidung der Krankenkasse) auf **diese Abhandlung** verweisen und in ihrem Schreiben oder Widerspruch den Internetlink zu dieser Abhandlung angeben bzw. formal diese Abhandlung zum Bestandteil ihres Schreibens bzw. Widerspruchs machen.

Allerdings setzt dies voraus, dass sich die Sexarbeiterin gegenüber der Krankenkasse als solche zu erkennen geben muss, wozu vermutlich auch nicht jede Sexarbeiterin bereit sein wird, erst recht nicht bei nebenberuflicher Sexarbeit. Der Weg, eine Kostenübernahme über die Krankenkasse zu erwirken, kommt daher ohnehin nur für einen Teil der Sexarbeiterinnen infrage.

Hinzu treten alle Sexarbeiterinnen, die in Deutschland nicht krankenversichert sind oder einen sehr eingeschränkten Krankenversicherungsschutz haben, der Impfungen womöglich überhaupt nicht abdeckt. Realistischerweise wird daher bei allen Bemühungen, Kostenträger für die Impfung zu finden, vielen Sexarbeiterinnen nichts anderes übrig bleiben, als die Impfkosten letztendlich doch aus eigenen Geldmitteln zu bestreiten.

Gerade aber zu Beginn der Sexarbeit, zumal dies ja oft zunächst „probeweise“ oder mit kurzzeitiger Perspektive z.B. aus einer finanziellen Notlage heraus erfolgt, könnten die Kosten für die HPV-Impfung manche Betroffene abschrecken. Der Umfang des protektiven Nutzens der HPV-Impfung ist aber umso größer, je früher die Impfung (auch in Bezug auf den Beginn der Sexarbeit) erfolgt. Hinzu kommt der hohe Anteil von Migrantinnen unter den Sexarbeiterinnen, für die die Schwellen zur Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitswesens, insbesondere solchen präventiver Art, besonders hoch sind, und die in der Regel im Zustand der völligen Vermögenslosigkeit in die Sexarbeit einsteigen bzw. sich sogar verschulden mussten (für Reise, Unterkunft usw.), häufig nicht einmal krankenversichert sind oder bestenfalls eine Reisekrankenversicherung oder eine Versicherung im Heimatland besitzen, die gewiss keine HPV-Impfung bezahlt.

Aber selbst wenn die Kosten von den Impfungen selbst zu tragen sind, lässt sich eine Motivation zur Impfung vielleicht dadurch erzeugen, wenn deutlich würde, dass eine solche Impfung auch zur Lebensqualität und –zufriedenheit beiträgt, indem eine Bedrohung, die bei der Sexarbeit permanent zugegen ist (HPV), auf diese Weise deutlich verringert werden kann. Dies gilt jedenfalls für den ungeschützten Oralverkehr, in Bezug auf den eine Impfung von Sexarbeiterinnen ja in den allermeisten Fällen, wie oben gezeigt, noch rechtzeitig käme. Neben ungeschütztem Oralverkehr stellt aber auch selbst der geschützte Vaginalverkehr ein HPV-Risiko dar. Ein besonders hohes Infektionsrisiko bietet Cunnilingus mit Kolleginnen (Lesbenspiele) – eine Praktik, die durch die Kondompflicht des Prostituiertenschutzgesetzes nicht untersagt wird. Daneben bleibt auch bei Einhaltung der Kondompflicht das Selbstinokulations-Risiko von vaginal nach oral, wenn z.B. der GV unterbrochen und zu Fellatio (ggf. zwecks Verbesserung des Erektion) übergegangen wird, ohne vorher das Kondom zu wechseln.

Das *genitale* HPV-Risiko kann durch die Immunisierung zwar nicht eliminiert, sondern nur in individuell unterschiedlichem Ausmaß vermindert werden (abhängig vom genitalen Infektionsstatus und der genitalen HPV-Vorgeschichte zum Impfzeitpunkt). Dem Risiko einer manifesten, invasiven, fortgeschrittenen HPV-assoziierten Krebserkrankung im genitalen Bereich muss auf jeden Fall weiterhin durch regelmäßige Teilnahme an den gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen effektiv vorgebeugt werden. „Effektiv“ sind diese Vorsorgeuntersuchungen selbst in der Allgemeinbevölkerung (dort ab 30 Jahren), erst recht bei besonderen Risikogruppen aber nur, wenn sie gelegentlich mit einem typisierenden HPV-Test kombiniert werden. Durch HPV-basiertes Screening lässt sich ein um 60 bis 70 % höherer Schutzeffekt gegenüber einem invasiven Cervixkarzinom im Vergleich zur konventionellen Zytologie erreichen [375] – dadurch könnte das erhöhte Cervixkarzinom-Risiko der

Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese wieder ausgeglichen werden. Für Frauen über 30 Jahren mit positivem HPV-16-Nachweis an der Cervix liegt die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten 10 Jahre eine Präkanzerose zu entwickeln, bei 17 % [322]. Dies unterstreicht die dringende Notwendigkeit der Krebsvorsorge beim Frauenarzt.

Bei insoweit naiven Sexarbeiterinnen verhindert der Neunfach-Impfstoff darüber hinaus die gerade für Sexarbeiterinnen auch wirtschaftlich kritischen Genitalwarzen fast völlig [181, 442].

Für oropharyngeal HPV-16-freie Sexarbeiterinnen (und das dürfte nach den bisher vorliegenden sehr spärlichen Daten die überwiegende Mehrzahl sein, wohl > 90 %) bietet die Impfung nach den vorliegenden Daten [212, 320, 637] einen guten Schutz vor oropharyngealen HPV-Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen nach Fellatio oder Cunnilingus, insbesondere auch vor persistierenden oralen Infektionen [637], und damit *plausiblerweise* (aber *nicht* „bewiesenermaßen“ im streng wissenschaftlichen Sinne) vor HR-HPV-assoziierten Mund-Rachen-Karzinomen, die nach Meinung mancher Autoren in einigen Ländern Europas bereits „epidemische“ Ausmaße angenommen haben [55, 320].

Die HPV-Immunisierung schließt somit für eine gesundheitsbewusste Sexarbeiterin, die bereits jetzt die HIV-basierten Prinzipien des Safer Sex in ihrem beruflichen Alltag beachtet, gegen HBV geimpft ist und regelmäßig zu gynäkologischen (Krebs-)Vorsorgeuntersuchungen und zur STD-Beratungsstelle oder vergleichbaren Einrichtungen zu regelmäßigen STI-Kontrollen geht, die letzte große „Lücke“ in der Prävention lebensbedrohlicher „Berufskrankheiten“. Dies müsste den Betroffenen doch ein „gutes“ Gefühl vermitteln, das es wert ist, ca. 500 bis 600 Euro - gestaffelt in drei Raten - zu investieren?

**Da die „Nachimpfung“ bisher nicht geimpfter Sexarbeiterinnen eindeutig beruflich bedingt ist, müssten die Kosten, wenn sie von den FSW selbst getragen werden, eigentlich als Betriebsausgaben (Selbständige) oder Werbungskosten (Angestellte) auch steuerlich absetzbar sein. Sollten Finanzämter dies nicht anerkennen wollen, könnten FSW auf diese Abhandlung verweisen, um die berufliche Veranlassung ihrer Impfung zu unterstreichen.**

Unabhängig davon bietet nach derzeitiger Kenntnis bereits eine einzige Impfdosis jungen Frauen (unter „Mitte 20“) einen schnell (innerhalb weniger Tage bis Wochen) einsetzenden Schutz, der zumindest für einen begrenzten Zeitraum von mindestens 4 Jahren einem vollen Impfzyklus weitgehend gleichwertig zu sein scheint [75] – vielleicht mit Ausnahme einiger Low-Responder –,

so dass ein finanzieller Engpass keinen Grund darstellt, deshalb ganz auf die HPV-Impfung zu verzichten oder erst einmal dafür zu „sparen“. Falls sich eine Sexarbeiterin für eine Impfung entschieden hat, sollte die erste Impfdosis angesichts der permanent hohen Risikoexposition gerade von jungen Berufseinsteigerinnen so schnell wie möglich verabreicht werden, unabhängig davon, ob die Finanzierung der beiden folgenden Dosen gesichert ist (es sei denn, es wurde ein cervikaler HPV-Test durchgeführt und dabei vor allem HPV 16 gefunden. Dann ist nach den weiter oben beschriebenen Kriterien abzuwägen, ob man die Impfung bis zur Ausheilung dieser Infektion zurückstellt).

Ggf. können die fehlenden Impfdosen später nach finanzieller Konsolidierung nachgeholt werden (Mindest-Impfabstände zwischen den Dosen beachten!). Die Erkenntnis, dass bereits eine Impfdosis eine rasche Wirkung entfaltet, dürfte die (finanzielle) Schwelle für die Impfung junger Berufsanfängerinnen senken. Bei ein oder zwei Impfdosen sollte allerdings Cervarix bevorzugt werden, weil die gute Wirksamkeit von ein oder zwei Impfdosen (bei Frauen unter „Mitte 20“) für Cervarix besser untersucht ist als im Falle von Gardasil. Für Gardasil liegen signifikante Hinweise vor, dass der langfristige Schutzeffekt vor CIN 2+ und CIN 3+ selbst dann erheblich reduziert wird, wenn in der Altersgruppe 14 - 17 Jahre nur 1 oder 2 statt drei Dosen verimpft wurden [780]. Cervarix ist auch kostengünstiger als Gardasil 9. Bei vieljähriger Sexarbeit (über den für Impfstudien üblichen Zeitraum von 4 Jahren hinaus) sollte man jedoch im Falle von nur ein oder zwei Impfdosen später eine dritte Dosis als „Auffrischung“ erwägen, da man nicht weiß, wie langfristig der Impfschutz nach Impfdosisreduktion auf 1 oder 2 Dosen anhält, da die diesbezüglichen Studien nach wenigen Jahren (meist ca. 4 Jahren) endeten.

Allerdings sollten interessierte Sexarbeiterinnen auch darauf hingewiesen werden, dass bei der HPV-Impfung vergleichsweise häufiger als bei den meisten anderen Impfungen mit vorübergehenden lokalen, aber auch allgemeinen Nebenwirkungen wie Fieber, aber auch Kopf- und Gelenkschmerzen u.a. zu rechnen ist [179]; dies ist als solches kein Argument gegen die Impfung, kann aber ggf. bei der Terminierung der Impfung berücksichtigt werden (z.B. kurz vor arbeitsfreien Tagen). Cervarix scheint etwas häufiger Nebenwirkungen zu machen als Gardasil.

Angesichts der Public-Health-Relevanz der HPV-Infektionen bei Sexarbeiterinnen und der Auswirkungen eines hohen Durchimpfungsgrades der Sexarbeiterinnen auf die Herdenimmunität in Deutschland sollten GesundheitsökonomInnen einmal durchkalkulieren, ob es langfristig gesehen dem Gesundheitswesen Kosten sparen würde, wenn man Sexarbeiterinnen, mindestens Berufsanfängerinnen und jungen Sexarbeiterinnen, idealerweise aber *allen*, die **kostenlose HPV-Immunisierung** ermöglichen würde, bzw. wenigstens den Impfstoff kostenlos zur Verfügung

stellen würde. Daneben sollte man berechnen, welche weiteren Sozialkosten (außerhalb der direkten und indirekten Kosten im Gesundheitswesen) und übrigen Kosten der Gesellschaft durch HPV entstehen (z.B. Arbeitsausfall, Frühberentungen usw.) und auch diese Kosten mit in die Vergleichsberechnung einbeziehen.

Es ist davon auszugehen, dass der HPV-Status bzw. der Impfstatus der Sexarbeiterinnen einen vergleichsweise weitaus höheren Effekt auf die Herdenimmunität hat als der HPV- bzw. Impfstatus anderer weiblicher Personen. Dies vor allem unter dem Aspekt, dass Kondome nur einen begrenzten Schutzeffekt bieten.

Unabhängig davon ist zu berücksichtigen, dass das Pro-Akt-Übertragungsrisiko in wechselnden Partnerschaften (wie im Paysex) höher ausfällt als in festen bzw. länger bestehenden Partnerschaften, und dass begleitende genitale Infektionen, aber auch schon Dysbiosen und unphysiologische Abweichungen des genitalen Mikrobioms, mit denen bei Sexarbeiterinnen den Umständen entsprechend vermehrt zu rechnen ist, Infektionsrisiken (d.h. dass eine Exposition tatsächlich zur Infektion führt) erhöhen, aber auch die Infektiosität von bereits infizierten FSW (in Bezug auf das Infektionsrisiko der Sexpartner) erhöhen könnten. Alle diese Aspekte stützen die Annahme, dass Sexarbeiterinnen, vor allem junge Berufsanfängerinnen, im Endeffekt aber alle FSW, eine Bevölkerungsgruppe darstellen, deren Impfung die höchsten Effekte in Bezug auf Herdenimmunität erwarten ließe.

Gleichwohl können und dürfen Aspekte der Herdenimmunität, bzw. daraus resultierender Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen, allein schon aus ethischen Gründen, auch angesichts des Nebenwirkungs- und Risikoprofils der HPV-Impfung, niemals den alleinigen oder ausschlaggebenden Grund für die Impfung einer Sexarbeiterin darstellen. Bei der individuellen Impfentscheidung ist immer auf den konkreten bzw. potenziellen Nutzen im jeweiligen Einzelfall abzustellen, und dieser ist mit den Nebenwirkungen und Risiken abzuwägen (deren Ausprägung im Einzelfall, ggf. abhängig von Vorerkrankungen und Dispositionen, auch variieren kann, bis hin zu sehr seltenen Kontraindikationen für eine Impfung).

Fragen der Herdenimmunität und gesundheitsökonomische Erwägungen sind daher für die Impfentscheidung im konkreten Einzelfall aus ethischen Gründen zwar irrelevant, dürfen und sollten aber herangezogen werden, um zu prüfen, ob die Kosten der Impfung von Sexarbeiterinnen aus öffentlichen Mitteln getragen werden sollten (z.B. als Kulanzentscheidung der Krankenkasse).

Kritiker, die bei einer kostenlosen Impfung von Sexarbeiterinnen eine Benachteiligung der übrigen erwachsenen Bevölkerung und des Gleichheitsgrundsatzes reklamieren, wären auf den betriebsmedizinischen Charakter dieser Impfungen zu verweisen, wie ja auch andere kostenträchtige Impfungen im Erwachsenenalter nur bestimmten Berufsgruppen (in der Regel zulasten des Arbeitgebers oder der Krankenversicherung) kostenfrei zur Verfügung gestellt werden.

**Die Bereitschaft von Sexarbeiterinnen, sich impfen zu lassen, sofern damit keine Kosten verbunden wären, scheint nämlich sehr hoch zu sein.**

Dies zeigen vor allem die Studien aus Peru [446, 447] und Kambodscha [485], in denen nicht nur nach dem Impfinteresse gefragt wurde, sondern auch tatsächlich *kostenlos* geimpft wurde. In Kambodscha lag die Beteiligung an der ersten Impfdosis bei 100 %, und 79,2 % vollendeten den gesamten Impfzyklus (einige Abbrüche erfolgten aus definierten Gründen, z.B. Schwangerschaft).

In einer ungarischen Studie wurden 34 Sexarbeiterinnen (überwiegend auf der Straße arbeitend, von durchschnittlich sehr niedrigem Bildungsstand) nach ihrem Interesse an der Impfung gefragt. Alle (!) bejahten, dass sie die Impfung in Anspruch nehmen würden („*request*“), sofern sie für sie kostenlos wäre. Nur 8,8 % betrachteten die Kosten für den Impfzyklus von 320 Euro (für Ungarn) aber als „realistischen“ Preis, und nur 20,6 % könnten sich vorstellen, 320 Euro aus eigenen Mitteln für die Immunisierung zu bezahlen [374].

Prinzipiell ähnliche Ergebnisse lieferte eine Befragung von 294 niederländischen Sexarbeiterinnen mit einem medianen Alter von 29 Jahren [620]. Das Interesse an der Impfung war hoch, sank aber stark ab, wenn diese aus eigenen Mitteln zu bezahlen wäre.

In dieser vergleichsweise aufwändigen, soziopsychologisch ausgerichteten Studie zur Impfmotivation aus dem Jahr 2016 fand sich auch eine enge Korrelation des Impfinteresses mit der Höhe der selbst zu tragenden Impfkosten, wobei eine Eigenbeteiligung von insgesamt 100 Euro (für alle drei Impfdosen zusammen) noch eher toleriert würde als 200 oder gar 350 Euro (350 Euro entsprachen den realen Impfstoffkosten für drei Dosen in den Niederlanden). Die höchste Beteiligung an der HPV-Impfung wäre bei kostenloser Impfung zu erwarten [620].

In Antwerpen ist seit 2014 ein Projekt zur kostenlosen Impfung von Sexarbeiterinnen bis zu einem Alter von 26 Jahren etabliert [622].

In Lima (Peru) wünschten sogar 97,5 % der 18 bis 26 Jahre alten Sexarbeiterinnen die HPV-Impfung, nachdem sie über Cervixkarzinome und die Schutzwirkung der Impfung aufgeklärt worden waren, und 92 % vollendeten tatsächlich den Impfzyklus aus drei Dosen. Auch wenn das in den betreffenden Publikationen [446, 447] nicht ausdrücklich erwähnt wird, ist aus dem Gesamtkontext der Studie (u.a. finanzielle Unterstützung durch Merck and Co.) anzunehmen, dass die Impfung für die Sexarbeiterinnen kostenlos erfolgte.

In China (Beijing) bekundeten 62,6 % von 360 befragten Sexarbeiterinnen Interesse an der HPV-Impfung; 40,8 % würden sie allerdings nur annehmen, wenn sie kostenlos wäre. 21,8 % wären bereit, einen (allerdings nicht näher spezifizierten) Betrag dafür zu bezahlen [623].

**Tipp für ausländische Sexarbeiterinnen:** In ihren Heimatländern ist der Impfstoff unter Umständen etwas billiger (auch wenn er relativ zu den heimischen Einkommensverhältnissen dann immer noch als relativ teurer als in Deutschland bewertet werden muss). Dies könnte die finanziellen Hürden der Immunisierung senken, allerdings sollte die erste Impfdosis wegen des permanenten hohen Infektionsrisikos nicht bis zu einem Besuch im Heimatland verzögert werden, sondern nach der Impfentscheidung so schnell wie möglich erfolgen, und auch die zweite Impfdosis im dafür vorgesehenen Zeitabstand, um ein zu starkes Abfallen der Antikörpertiter wenige Monate nach der Erstimpfung zu vermeiden. Bei der dritten Impfdosis ist man zeitlich flexibler und könnte diese eher mit Besuchen im Heimatland kombinieren. Es sollte dann im Heimatland derselbe Impfstoff genommen werden wie bei der ersten Impfung in Deutschland. Der kann unter Umständen aber anders heißen (z.B. Silgard statt Gardasil).

Außerdem sei nochmals erwähnt, dass es sachlich angemessen wäre, wenn Finanzämter die Impfkosten als Betriebsausgaben bzw. Werbungskosten anerkennen. Wenn ein Krankenhaus die Kosten für Hepatitis-B-Impfung seiner Krankenschwestern übernimmt, oder ein Arzt oder Zahnarzt die Hepatitis-B-Impfkosten seiner Angestellten, sind dies ja auch Betriebsausgaben. Warum sollte das nicht auch für die HPV-Impfung von FSW gelten? Auf diese Analogie kann man bei Bedarf verweisen, ebenso wie auf diese Abhandlung hier.





## Literatur

- [1] MINDEL A et al., Sex Health 2008; 5(1): 1-8.
- [2] MANHART LE et al., Sex Transm Dis. 2002; 29 (11): 725-35
- [3] HOLMES KK et al., Bulletin of the World Health Organ. 2004; 82 (6): 454–461
- [4] TOUZE A et al., J. Clin Microbiol. 2001; 39 (12): 4344-4348
- [5] BAAY M et al., Scand J Infect Dis 2004, 36: 456 ff.
- [6] CHANDEYING V et al., Sex Health 2006; 3: 11 ff.
- [7] DE MARCO F et al., J Med Virol 2006; 78 (7): 950-3.
- [8] CHATTERJEE R et al., J Environ Pathol Toxicol Oncol 2001; 20 (2) : 113 ff.
- [9] CANADAS MP et al., J Clin Microbiol 2004; 42 (3): 1330 ff.
- [10] KJAER SK et al., Sex Transm Dis 2000; 27: 438-445
- [11] FORD K et al., Int J STD AIDS 2003; 14 (10): 681 ff.
- [12] MONTANO SM., Sex Transm Infect. 2011; 87 (1): 81 - 82]
- [13] DEL AMO J., J Womens Health 2009; 8(12): 2057-64
- [14] GAZI H, West Indian Med J 2008; 57(4): 398-402
- [15] MAK R et al., Sex Transm Infect 2004; 80: 118 ff
- [16] GITSCH G. et al., Genitourin Med 1991; 67: 478-480
- [17] DELERE, Y., Bundesgesundheitsblatt 2009; 52: 1065 ff.
- [18] BOSCH FX et al., J Natl Cancer Inst. 1996; 88 (15): 1060-7
- [19] TERMINE N et al., Ann Oncol 2008; 19 (10): 1681 ff
- [20] CAMPISI G et al., Head Neck Oncol. 2009; 1: 8 ff.
- [21] GILLISON ML et al., Semin Oncol. 2004; 31: 744 ff.
- [22] DAYYANI F et al., Head Neck Oncol. 2010; 2: 15 ff.
- [23] Gesundheitsberichterstattung des Bundes/RKI, GBE-Heft 47, 2009
- [24] SMITH EM et al., Laryngoscope 1998; 108: 1093-1103
- [25] GILLISON ML et al., Semin Oncol. 2004; 31: 744 ff.
- [26] WEIS J, BOEHNCKE A, Bundesgesundheitsblatt 2011; 54: 46-51
- [27] GILLISON ML et al., J Natl Cancer Inst 2000; 92: 709 – 720
- [28] STIKO, Epid. Bull. RKI, Heft 30/2010, 2.8.2010: 279 ff.
- [29] STIKO, Epid. Bull. RKI, Heft 12/2007, 23.2.2007: 97 ff.
- [30] STIKO, Epid. Bull. RKI, Heft 32/2009, 10.8.2009: 319-328
- [31] S3-Leitlinie, AWMF-online, Registernummer 0892-2002 (1.6.2008, gültig bis 2013)  
Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien
- [32] KREIMER AR et al., J Infect Dis 2004; 189: 686 – 698
- [33] HERRERO R et al., J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1772-1783
- [34] D'SOUZA G et al., J Infekt Dis 2009; 199: 1263 – 1269
- [35] KREIMER AR, J Infekt Dis 2009; 199: 1253 (Kommentar zu D'SOUZA et al.)
- [36] APPLEBAUM KM et al., J Natl. Cancer Inst. 2007; 99 (23): 1801-1810
- [37] FURNISS CS et al., Int J Cancer 2007; 120 (11): 2386-92
- [38] ALBERS AE et al., HNO 2010; 58: 778-790
- [39] MEYER MS et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17 (12) : 3419-26
- [40] BURCHELL A et al., Abstract O-27.04. 25th International Papilloma Virus Conference 2009, Malmö
- [41] MBULAWA, ZZA et al., Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [42] NIELSON CM et al., Abstract O-27.05. 25th International Papilloma Virus Conference 2009, Malmö
- [43] BURCHELL A et al., Poster 622, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [44] VRIED HR et al., Poster 598, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [45] GIULIANO A et al., Abstract O-27.06. 25th International Papilloma Virus Conference 2009, Malmö

- [46] KREIMER AR et al., Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [47] ROMANOWSKI B et al., Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [48] FERRIS, D., Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [49] GIULIANO A et al., Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [50] BUTTMANN N, Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [51] FURNISS CS et al., Ann Oncol 2009, 20 (3): 534-541
- [52] JOURA E et al., Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [53] UNGER E et al., Poster 803, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [54] SARAIYA M et al., Poster 571, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [55] DALIANIS T et al., Abstract O-17.04, 25th International Papilloma Virus Conference 2009, Malmö
- [56] RAMQVIST T et al., Abstract P-17.15, 25th International Papilloma Virus Conference 2009, Malmö
- [57] CHATURVEDI, A et al., Poster 574, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [58] CHATURVEDI A et al., Poster 573, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [59] PICKARD R et al., Poster 182, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [60] FATAHZADEH M et al., Poster 804, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [61] KREIMER AR et al., Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [62] EDELSTEIN Z et al., Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [63] SAFAEIAN, M et al., Abstract, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [64] GILLISON M et al, Poster 671, 26th International Papilloma Virus Conference 2010, Montreal
- [65] KREIMER AR et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2011; 20 (1): 172 - 182
- [66] POPPE WA et al., Gynecol Obstet Invest 2010; 70 (4): 237-243
- [67] D'SOUZA G et al., Abstract O-17.08, 25th International Papilloma Virus Conference 2009, Malmö
- [68] SANCHEZ, GI et al., Abstract P-17.13, 25th International Papilloma Virus Conference 2009, Malmö
- [69] Round-Table-Gespräch „Risk of HIV Infection through receptive oral sex”  
San Francisco 2003, Wortprotokoll: [hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=pr-rr-05](http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=pr-rr-05)
- [70] BARON S et al., Journal Infect. Dis. 2000; 181: 498 – 504
- [71] BARON S et al., Arch Intern Med. 1999; 159: 303 – 310.
- [72] RKI/GEKID, Themenheft “Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends“, Berlin 2010
- [73] HUANG LW et al., Gynecol Obstet Invest 2010; 70 : 73-75
- [74] PAAVONEN J et al., Lancet 2009; 374 : 301-314
- [75] KREIMER AR et al., J Natl Cancer Inst. 2011; 103 (19): 1444 - 1451
- [76] SZAREWSKI A et al., Int J Cancer 2011 Aug 19; doi: 10.1002/ijc.26362 ; 131: 106 - 116
- [77] SMITH JS et al., J Adolesc Health 2011; 48 (6): 540 - 552
- [78] SCHWARZ TF et al., Hum Vaccin. 2011 Sept 1; 7 (9) (Epub ahead of print)
- [79] MATSUSHITA K et al., Jpn J Infect Dis. 2011; 64 (1): 34 - 39
- [80] CHATURVEDI AK, J Adolesc Health 2010; 46 (4 Suppl) : S 20 - 26

- [81] RAMQVIST T, DALIANIS T, *Anticancer Res* 2011; 31 (5): 1515 - 1519
- [82] FAKHRY C et al., *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4 (9): 1378 - 1384
- [83] LINGEN MW, *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4 (9): 1350 - 1352
- [84] KREIMER AR, CHATURVEDI AK, *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4 (9): 1346 - 1349
- [85] RAGIN C et al., *Int J Mol Sci* 2011; 12 (6): 3928 - 3940
- [86] AUVERT B et al., *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; 2011:692012, Epub 2011 Jul 3
- [87] BORGET I et al., *Vaccine* 2011; 29 (32): 5245-5249
- [88] SANGWA-LUGOMA G et al., *Sex Transm Dis* 2011; 38 (4): 308 - 315
- [89] PARADA R et al., *BMC Infect Dis* 2010; 10: 223
- [90] KREIMER AR et al., *Sex Transm Dis* 2010; 37 (6): 386 – 391
- [91] ZNAZEN A et al., *Sex Transm Infect* 2010; 86 (7): 500 - 505
- [92] CASTELLSAGUE X et al., *Salud Publica Mex* 2003; 45 Suppl. 3: S 345 – 353
- [93] SHIKOVA E et al., *Int J STD AIDS* 2011; 22 (5): 278 - 280
- [94] DEPUYDT CE et al., *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70 (4): 273 - 280
- [95] CONWAY E et al., Abstract (OP-111), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [96] CHATURVEDI A et al., Abstract (O-06.01), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [97] SHVETSOV Y et al., Abstract (P-08.20), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [98] MOSCICKI A et al., Abstract (O-08.06), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [99] SCHIM VAN DER LOEFF MF et al., Abstract (O-06.05), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [100] VINK A et al., Abstract (P-04.17), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [101] MULLER K et al., Abstract (P-07.27), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [102] SYRJÄNEN S et al., Abstract (O-07.02), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [103] HANSEN BT et al., Abstract (P-06.32), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [104] ROSA MI et al., Abstract (P-06.29), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [105] BAENA A et al., Abstract (P-06.30), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [106] COCHICHO D et al., Abstract (P-06.22), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [107] RABELO-SANTOS S et al., Abstract (O-06.09), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [108] CASTRO F et al., Abstract (O-06.03), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [109] SCHMEINK C et al., Abstract (P-04.19), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [110] SCHLECHT N et al., Abstract (P-04.20), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [111] RAUTAVA J, SYRJÄNEN S, *J Am Dent Assoc* 2011; 142 (8): 905 – 914
- [112] CLEVELAND JL et al., *J Am Dent Assoc* 2011; 142 (8): 915 – 924
- [113] ROUSSEAU MC et al., Abstract (P-02.59), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [114] DU J et al., Abstract (P-02.19), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [115] LOPES V et al., *Oral Oncol* 2011; 47 (8): 698 – 701

- [116] WATERBOER T et al., Abstract (O-31.09), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [117] NIETO K et al., Abstract (OP-32.01), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [118] DOBSON S et al., Abstract (OP 32-02), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [119] CRAWFORD R et al., Abstract (P-02.56), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [120] FAKHRY C et al., J Clin Microbiol 2006; 44 (12): 4479 - 4485
- [121] MARAIS DJ et al., J Med Virol 2008; 80 (6): 953 - 959
- [122] D'SOUZA G et al., Int J Cancer 2007; 121 (1): 143 - 150
- [123] GIULIANO AR et al., N Engl J Med 2011; 364 (5): 401 – 411
- [124] SMELOV V et al., Abstract (P-02.35), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [125] REYES JC et al., Abstract (P-02.29), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [126] DAAAYANA S, Abstract (P-32.11), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [127] GIULIANO A et al., Abstract (O-31.07), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [128] FAKHRY C et al., Abstract (OP-234), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [129] GIULIANO A et al., Abstract (OP-232), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [130] DAHLSTROM K et al., Abstract (OP-230), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [131] HANDISURYA A et al., Abstract (OP-205), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [132] NAUD P et al., Abstract (O-18.04), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [133] DOBSON S et al., Abstract (O-18.03), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [134] OLIVEIRA-SILVA M et al., Abstract (P-16.42), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [135] BROGLIE MA et al., Abstract (P-16.23), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [136] DALIANIS T et al., Abstract (P-16.18), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [137] PAQUETTE C et al., Abstract (P-16.16), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [138] GOKHALE P et al., Abstract (P-25.09), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [139] LIN SW et al., Abstract (O-11.01), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [140] ALP AVA, G et al., Abstract (P-16.11), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [141] DENG Z, SUZUKI M, Abstract (P-16.12), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [142] BEACHLER DC et al., Abstract (P-11.20), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [143] D'SOUZA G et al., Abstract (P-16.36), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [144] BROWN B et al., Abstract (P-18.09), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin

- [145] BUCK CB et al., PLoS Pathog. 2006; 2(7): e69
- [146] EMENY RT et al., Abstract (P-32.45), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin
- [147] RODEN RB et al., J Infect Dis 1997; 176: 1076-9
- [148] BARROSO FL, WILKIN T, Curr Infect Dis Sep 2011; 13 (2) : 175-181
- [149] TERMINE N et al., J Med Virol. 2009; 81 (8): 1438-1443
- [150] TERMINE N et al., Oral Oncol. 2011 47 (4) : 244-250
- [151] SMITH EM et al., Infect Dis Obstet Gynecol. 2004; 12 (2): 45-56
- [152] BODAGHI S et al., Clin Cancer Res 2005; 11 (8) : 2862-2867
- [153] LORENZON L et al., Int J Colorectal Dis. 2011; 26 (9): 135-142
- [154] LEEY M et al., K Microbiol Immunol Infect 2011; 34 (2) : 87-91
- [155] CHENG JY et al., Gut 1995; 37 (1) : 87-90
- [156] YAZUVER D et al., Med Oncol. 2011; 28 (1) : 127-132
- [157] GORNICK MC et al., Cancer Causes Control 2010; 21 (5): 737-743
- [158] SCHMIDT G, MATTHIESEN S, BZGA: Forum Sexualaufklärung und Familienplanung, 2/2009, 15-18
- [159] NAVAIO R et al., Immunology 2003; 109 (2): 271-282
- [160] HAASE AT, Nature 2010; 464: 217-23
- [161] RICHTER-KUHLMANN E., Deutsches Ärzteblatt 2011; 108: B 1727
- [162] RKI: Epidemiologisches Bulletin 2009 Nr. 32, 10.8.2009, S. 319 - 328
- [163] SLADE BA et al., JAMA 2009; 302 (7): 750 – 757
- [164] LABADIE J, Int J Risk Saf Med 2011; 23 (2): 103 – 112
- [165] WIDSCHWENDTER A et al., J Clin Virol 2004; 31 (4): 292 – 297
- [166] HENNIG EM et al., Breast Cancer Res Treat 1999; 53 (3): 121 - 135
- [167] HENNIG EM et al., Acta Oncol. 1999; 38 (5): 639 - 647
- [168] PATEL DA et al., J Clin Virol. 2011; 50 (4): 342 - 344
- [169] HEDAU S et al., BMC Cancer 2011; 11: 27
- [170] AKIL N et al., Br J Cancer 2008; 99: 404 - 407
- [171] KOLLIGS FT et al., PLoS One 2011; 6(5): e20076 doi:10.1371/journal.pone.0020076
- [172] ABI-RACHED L et al., Science 2011; 334: 89 - 94
- [173] KLEIBER D, VELTEN D : Prostitutionskunden. Eine Untersuchung über soziale und psychologische Charakteristika von Besuchern weiblicher Prostituierter in Zeiten von AIDS. Bundesministerium der Gesundheit (Hrsg.); Nomos 1994.
- [174] GONZALEZ C et al., Int J Infect Dis. 2011; 15 (10) :e688-694. Epub 2011 Jul 14.
- [175] SHACKELFORD, J. in: <http://georgiahealth.edu/alliedhealth/dh/documents/DH-research-posters.pdf>
- [176] <http://www.oraldna.com/oral-hpv-testing.html>
- [177] DENNISON DK et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 79 (4): 442 – 448
- [178] KENTER GG et al., N Engl J Med. 2009; 361: 1838 – 1847 (bezogen auf hochgradige intraepitheliale Dysplasien der Vulva)
- [179] RKI: Epidemiologisches Bulletin 2007 Nr. 25, 2.6.2007, S. 219
- [180] WIESE-POSSELT M et al., Deutsches Ärzteblatt 2011; 108: 771 – 779
- [181] READ TR et al., Sex Transm Infect. 2011; 87 (7): 544 – 547
- [182] LEINMÜLLER R, Deutsches Ärzteblatt 109 (24): 1062
- [183] PETRY KU, Vortrag (V54), DSTIG-Kongress Berlin 2012
- [184] SCHELLENBACHER C et al., Abstract LV5, DSTIG-Kongress Berlin 2012
- [185] JESSEN H, Abstract V53 und Vortrag, DSTIG-Kongress Berlin 2012
- [186] LOUIE KS et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20 (7): 1379 – 1390
- [187] MATSUMOTO et al., Cancer Sci. 2010; 101 (9): 2065 - 2073
- [188] TSAI HT et al., Gynecol Oncol 2007; 105 (1): 181 – 188
- [189] BROTHERTON JM et al., Future Microbiol. 2012; 7 (2): 193 – 199
- [190] SCHNEIDER A, Vortrag V51, DSTIG-Kongress Berlin 2012
- [191] GHOSH I et al., Asian Pac J Cancer Prev. 2012; 13 (3): 799 – 802

- [192] BROWN B et al., Int J STD AIDS 2012; 23 (4): 242 – 247
- [193] PENG RR et al., Sex Health 2012; 9 (2): 113 - 119
- [194] LI HM et al., J Med Virol 2012; 84 (5): 798 – 803
- [195] BROWN B et al., Int J STD AIDS 2011; 22 (11) : 655 – 658
- [196] HECK JE et al., Int J Epidemiol. 2010; 39 (1): 166 – 181
- [197] PALEFSKY, JM et al., N Engl J Med 2011; 365 (17): 1576 – 1585
- [198] ROWHANI-RAHBAR A et al., J Infect Dis. 2009; 200 (9): 1452 - 1455
- [199] BROWN B et al., Vaccine 2010; 28 (49) : 7743 – 7747
- [200] SWEDISH KA et al., Clin Infect Dis. 2012; 54 (7): 891 – 898
- [201] LUYTEN A et al., Abstract AV55, DSTIG-Kongress Berlin 2012
- [202] NITSCHKE H et al., Gesundheitswesen 2011; 73: 748 – 755
- [203] NN, Empfehlungen zur Infektionsprävention bei der Sexarbeit.  
<http://freepdfhosting.com/9d0efc57cc.pdf>
- [204] STIKO-Empfehlungen Stand Juli 2012 (z.B. Epidemiol. Bulletin 30/2012)
- [205] FAKHRY C et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 15
- [206] ARSLAN A et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 23
- [207] LOUVANTO K et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 39
- [208] METCALFE S et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 36
- [209] KRÜGER-KJAER S et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 55
- [210] VALASOULIS G et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 15
- [211] COMBITA AL et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basic Science S. 9
- [212] HERRERO R et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 207
- [213] LAMONTAGNE DS et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 65
- [214] DE SANJOSE S et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 105
- [215] VALASOULIS G et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 16
- [216] WIDDICE L et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 113
- [217] MATTHIJSSE SM et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 74
- [218] AGUAYO F et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basic Science S. 68
- [219] ERMEL A et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 105
- [220] OZBUN M, Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basic Science S. 132
- [221] MATOS A et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 25
- [222] BROTMAN RM et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 108
- [223] ZALDIVAR Y et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 78
- [224] ORTIZ AP et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 83

- [225] BONDE J et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basic Science S. 72
- [226] LACOURT MY J et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basic Science S. 98
- [227] EJEGOD D et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basic Science S. 71
- [228] WANGU Z et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basic Science S. 45
- [229] ROSITCH AF et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 135
- [230] ERMEL AC et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 137
- [231] KAUFMANN AM et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 281
- [232] TROTTIER H et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 145
- [233] SMELOV V et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 154
- [234] NYITRAY AG et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 164
- [235] CAMPBELL CP et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 419
- [236] SMELOV V et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 155
- [237] XI LF et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 139
- [238] SYRJANEN K, Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 181
- [239] OWEN B et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 409
- [240] SYRJANEN K., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 180
- [241] LOOKER KJ et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 230
- [242] ROSITCH AF et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 231
- [243] RODRIGUEZ-CERDEIRA C et al., ISRN Obstet Gynceol. 2012; 2012: 240190 (published online 2012 July 31. doi: 10.5402/2012/240190)
- [244] WANG X et al., Int J Gynecol Obstet 2013; 120 (1): 37 - 41
- [245] COUTURE MC et al., BMC Infect Dis. 2012 July 28; 12:166. doi:10.1186/1471-2334-12-166
- [246] HOANG HT et al., J Med Virol. 2013; 85 (2): 288 – 294
- [247] OUHOUMMANE N et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 184
- [248] SAFAEIAN M et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 326
- [249] SAFAEIAN M et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 325
- [250] LEVAL A et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 299
- [251] BOGAARDS JA et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 68
- [252] MAHMUD SM et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 265

- [253] LUNA J, Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 268
- [254] JELEN MM et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 59
- [255] TABRIZI SN et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 248
- [256] ROMANOVSKI B, Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 203
- [257] BROWN B et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 412
- [258] FAIRLEY C et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 249
- [259] ROUSSEAU MC et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 183
- [260] SMELOV V et al. Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 154
- [261] [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC5000021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC5000021142.pdf) (für Gardasil)
- [262] [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC5000024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC5000024632.pdf) (für Cervarix)
- [263] GARNAES E et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 186
- [264] CASTELLSAGUE X et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 205
- [265] COLMAN E et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 207
- [266] LOUIE KS et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 208
- [267] HAMMARSTEDT L et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 206
- [268] NDIAYE C et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 295
- [269] HENRY H et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 193
- [270] Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v. (Hrsg). Berlin, 2012.
- [271] GRIFFIOEN AM et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 215
- [272] MARKS MA et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 217
- [273] CAMPBELL CP et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 214
- [274] GRAVITT PE et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 211
- [275] JOHNSON LF et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 203
- [276] ASUNTA M et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 189
- [277] SCHERPENISSE M et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 55
- [278] COLMAN E et al. et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 197
- [279] DROLET M et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 185



- [280] DEBATA PR et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basic Science S. 35
- [281] SYRJANEN S et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 188
- [282] KUHS KL et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 218
- [283] [www.rheinforum.de](http://www.rheinforum.de); Forum: Umfrage-Sammelecke
- [284] SCHEURER M et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 138
- [285] CHEN D et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Clinical Science S. 96
- [286] CALLAWAY E, Nature 2011; 476: 136 – 137
- [287] JOHNSON LG et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 127
- [288] ROURA E et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 98
- [289] ARRESE E et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basis Science S. 289
- [290] NICCOLI S et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 290
- [291] VACHARAKSA A et al., Retrovirology 2008 Jul 17; 6: 66
- [292] HERZBERG MC et al., Adv Dent Res. 2011; 23 (1): 38 – 44
- [293] KREIMER AR et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Epidemiology/Public Health S. 209
- [294] HUBER B et al., Abstract, 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2012, San Juan; Abstract Book Basic Science S. 22
- [295] FLAKE C et al., BMC Oral Health 2012 Oct 12; 12 (1): 43 (Epub ahead of print)
- [296] MAMMAS IN, SPANDIDOS DA, Pediatr Infect Dis J. 2010; 29 (1): 93. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c2a1eb
- [297] MAMMAS IN et al., Int J STD AIDS 2012; 23 (3): 185 – 188
- [298] GILLISON ML et al., JAMA 2012 ; 307 (7) : 693 – 703
- [299] SUMMERSGILL KF et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001; 91 (1): 62 - 69
- [300] SMITH EM et al., Pediatr Infect Dis J. 2007; 26 (9): 836 – 840
- [301] SYRJÄNEN S, PURANEN M, Crit Rev Oral Biol Med 2000; 11 (2): 259 – 274
- [302] SYRJÄNEN S, APMIS 2010; 118 (6-7): 494 - 509
- [303] SMITH EM et al., Infect Dis Obstet Gynecol 2010; 2010: 326369
- [304] SMITH EM et al., Sex Transm Dis. 2004; 31 (1): 57 – 62
- [305] ROMBALDI RL et al., Virol J 2009; 6: 83
- [306] MARTINELLI M et al., Clin Microbiol Infect 2012; 18 (6) : E197 – 199
- [307] YOSHIDA K et al., J Obstet Gynecol 2011; 31 (6): 503 – 506
- [308] SARKOLA M et al., Pediatr Infect Dis J. 2008; 27 (6): 557 – 558
- [309] DURZYNSKA J et al., Eur J Pediatr 2011; 170 (6): 757 – 761
- [310] KOCH A et al., Int J Cancer 1997; 73 (5): 621 – 624
- [311] MARAIS DH et al., BMC Infect Dis. 2006; 6: 95
- [312] RINTALA MA et al., Clin Infect Dis 2006; 41 (12): 1728 – 1733
- [313] CASON J, MANT CA, J Clin Virol. 2005; 32 Suppl. 1: S52 – 58
- [314] CASON J et al., J Med Virol. 1995; 47 (3): 209 – 218
- [315] CZEGLÉDY J, Acta Microbiol Immunol Hung. 2001; 48 (3.4): 511 - 517
- [316] MANT C et al., J Med Virol. 2003; 71 (4) : 593 - 598
- [317] RICE PS et al., Rev Med Virol. 1999; 9 (1): 15 - 21
- [318] KAOJIMA A., Oral Oncol. 2003 ; 39 (8) : 821 - 828
- [319] PASSMORE JA et al., J Med Virol. 2007; 79 (9): 1375 - 1380

- [320] HERRERO R et al. (2013), PloS ONE 8 (7): e68329.  
doi:10.1371/journal.pone.0068329
- [321] NN, Gesundheitswirtschaft 2013; 7 (3): 36 - 37
- [322] KREIMER AR et al., J Clin Oncol 2013; 31 (21): 2708 - 2715
- [323] KREIMER AR et al., Lancet 2013; 382 (9895): 877 – 887
- [324] KREIMER AR, Oral Oncol. 2013, 19.7.2013, doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.06.007  
(in press)
- [325] SINGH AK, MISRA K, Interdiscip Sci. 2013; 5: 112 – 118
- [326] MAHER DM et al., Mol Carcinog. 2011; 50 (1): 47 – 57
- [327] DEBATA PR et al., Gynecol Oncol. 2013; 129 (1): 145 – 153
- [328] SINGH M, SINGH N, Mol Cell Biochem. 2011; 347 (1-2): 1 - 11
- [329] SINGH M, SINGH N, Mol Cell Biochem. 2009; 325 (1-2): 107 - 119
- [330] KOON H et al., J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2006; 25 (1-2): 205 - 215
- [331] AHN JC et al., Int J Oncol. 2012; 41 (6): 2184 - 2190
- [332] PARK K, LEE JH, Oncol Rep. 2007; 17 (3): 537 - 540
- [333] DIVYA CS, PILLAI MR, Mol Carcinog. 2006; 45 (5): 320 - 332
- [334] SINGH R et al., Photochem Photobiol Sci. 2013; 12 (3): 559 - 575
- [335] OKADA N et al., In Vivo 2012; 26 (5): 759 - 764
- [336] BENEDEK B, Deutsche Apotheker-Zeitung 2013; 153: 34 - 35
- [337] BURGER R et al., Deutsches Ärzteblatt 2013; 110 (31-32): B 1294 – B 1295
- [338] ALIBEK K et al., Infect Agent Cancer. 2012; 7 (1): 35
- [339] WANG X et al., Ultrasonics 2011; 51 (2): 165 - 170
- [340] NIEBLER M et al., PLoS Pathog. 2013 Aug; 9 (8): e1003536. Doi:  
10.1371/journal.ppat.1003536
- [341] Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg;  
[http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/dkfz-pm-13-41-  
Anogenitalkrebs-Fehlendes-Signalmolekuel-macht-es-Krebszellen-leicht.php](http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/dkfz-pm-13-41-Anogenitalkrebs-Fehlendes-Signalmolekuel-macht-es-Krebszellen-leicht.php)
- [342] CHUMDURI C et al., Cell Host Microbe. 2013; 13 (6): 746 - 758
- [343] CHEN X et al., Cancer 2008; 113 (12): 3307 – 3314
- [344] RODRIGUEZ AC et al., Am J Epidemiol. 2013; 178 (5): 752 – 760
- [345] BLOMBERG M et al., Clin Infect Dis. 2013 July 15 (Epub ahead of print)
- [346] LISSOUBA P et al., Sex Transm Infect 2013 June 12 (Epub ahead of print)
- [347] KLUSSMANN JP et al., Clinicoecon Outcomes Res 2013; 5: 203 – 213
- [348] MACARTNEY KK et al., Drug Saf. 2013; 36 (6): 393 – 412
- [349] KANG WD et al., Gynecol Oncol. 2013; 130 (2): 264 – 268
- [350] PETRY KU et al., BMC Infect Dis. 2013; 13: 135
- [351] LEVAL A et al., J Natl Cancer Inst. 2013; 105 (7): 469 – 474
- [352] ADAMOPOULOU M et al., Gynecol Oncol. 2013; 129 (2): 395 – 400
- [353] KAWANA K et al., Open Virol J. 2012; 6: 264 – 269
- [354] DE MARTINO M et al., Urology 2013; 81 (4): 869 – 872
- [355] KLINGLMAIR G et al., World J Urol. 2012, Dec 14 (Epub ahead of print)
- [356] STOLER DL et al., Ear Nose Throat J 2013; 92 (8): 372 – 380
- [357] HASHIBE M, STURGIS EM, Otolaryngol Clin North Am. 2013; 46 (4): 507 – 520
- [358] PAOLINI F et al., Hum Vaccin Immunother. 2013 January 7; 9 (3) (Epub ahead of  
print)
- [359] SHEW ML et al., J Infect Dis. 2013; 207 (6): 1012 – 1015
- [360] EINSTEIN MH et al., Hum Vaccin. 2009; 5 (10): 705 – 719
- [361] SCHWARZ TF, Adv Ther. 2009; 26 (11): 983 – 998
- [362] HORN J et al., Vaccine. 2013; 31 (19): 2372 – 2380
- [363] Bundesamt für Gesundheit (Schweiz): Eidgenössische Kommission für Impffragen.  
Stellungnahme zum Wirkungsvergleich und damit der Einsatzlegitimation von Gardasil und  
Cervarix in der Schweiz. [www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684 ...](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684...)

- [364] DRAPER E et al., PloS One. 2013; 8 (5): e61825
- [365] EINSTEIN MH et al., Hum Vaccin. 2011; 7 (12): 1343 – 1358
- [365] EINSTEIN MH et al., Hum Vaccin. 2011; 7 (12): 1359 - 1373
- [366] [http://www.gesunde.sachsen.de/download/luas/LUA\\_HM\\_Impfempfehlungen\\_E1.pdf](http://www.gesunde.sachsen.de/download/luas/LUA_HM_Impfempfehlungen_E1.pdf)
- [367] <http://www.gesunde.sachsen.de/12228.html>
- [368] <http://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-hpv-impfung.pdf>
- [369] SCHULER J, SÖNNICHSEN A, Z Allg Med. 2013; 89 (10): 387 - 391
- [370] RKI: KIGGS – Die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (2013). Broschüre, Berlin 2013.
- [371] ELLSÄßER G, TROST-BRINHUES G., Gesundheitswesen 2013; 75: 705 – 713
- [372] BASU P et al., Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14 (10): 5753 - 5759
- [373] GRIMM C et al., Obstet Gynecol. 2013; 120: 152 – 159
- [374] MAREK E et al., Europ J Cancer Care 2014; 23: 65 – 75
- [374a] MAREK E, persönliche Mitteilung
- [375] RONCO G et al., Lancet 2013; doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7
- [376] HERWEIJER E et al., JAMA 2014; 311 (6): 597 – 603
- [377] DOBSON SR et al., JAMA 2013; 309 (17): 1793 - 1802
- [378] KRAIJDEN M et al., Clin Vaccine Immunol. 2011; 18 (3): 418 - 423
- [379] GRAVITT PE, J Clin Invest. 2011; 121 (12): 4593 - 4599
- [380] DAHLSTRÖM LA et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011; 20: 2541 - 2550
- [381] CASTELLSAGUE X et al., Int J Cancer 2013; doi: 10.1002/ijc28665
- [382] SAFAEIAN M et al., Cancer Prev Res. 2013; 6 (11): 1242 - 1250
- [383] MORK J et al., N Engl J Med. 2001; 344: 1125 - 1131
- [384] LANG KUHS KA et al., J Infect Dis. 2013; 208 (10): 1643 – 1652
- [385] DAHLSTROM KR et al., Clin Cancer Res. 2003; 9: 2620 - 2626
- [386] ANANTHARAMAN D et al., Natl Cancer Inst. 2013; 105 (8): 536 - 545
- [387] VALLES X et al., Int J Cancer 2009; 125 (5): 1161 - 1167
- [388] LEUNG KM et al., Hong Kong Med J. 2013; 19 (3): 203 - 206
- [389] SOOHOO M et al., Open AIDS J 2013; 7: 58 - 66
- [390] D'SOUZA et al., PLOS ONE 2014; 9 (1): e86023
- [391] STEINAU M et al., J Infect Dis. 2014; 209 (11): 1739 - 1743
- [392] VOGT SL et al., Frontiers in Oncology 2013; doi: 10.3389/fonc.2013.00303
- [393] TOBIAN AA et al., Int J Cancer 2011; 129: 2970 - 2975
- [394] GILLISON ML et al., JAMA 2012; 307: 693 - 703
- [395] Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
- [396] AHRENS W et al., Oral Oncology 2014; doi:10.1016/j.oraloncology.2014.03.001
- [397] PIERCE CAMPBELL CM et al., J Immunol Methods 2013; 400-401: 117 - 121
- [398] BEACHLER DC et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21 (1): 122 - 133
- [399] BROUTIAN TR et al., J Clin Virol. 2011; 50 (4): 270 - 275
- [400] ANTONSSON A et al., PLOS ONE 2014; 9 (1): e86023
- [401] CAVENAGHI B et al., Braz J Otorhinolaryngol. 2013; 79 (5): 599 – 602
- [402] COLON-LOPEZ V et al., BMC Oral Health 2014; 14: 7; doi: 10.1186/1472-6831-14-7
- [403] READ TR et al., PLOS ONE 2012; 7 (11): e49324
- [404] ONG JJ et al., J Clin Microbiol., 9.4.2014, Epub
- [405] EDELSTEIN ZR et al., Sex Transm Dis. 2012; 39 (11): 860 - 867
- [406] PICKARD RK et al., Sex Transm Dis. 2012; 39 (7): 559 - 566
- [407] NORDFORS C et al., Scand J Infect Dis. 2013; 45: 878 – 881
- [408] BUI TC et al., Cancer Prev Res. 2013; 6 (9): 917 - 924
- [409] DU J et al., Emerg Infect Dis. 2012; 18 (9): 1468 - 1471
- [410] BOTTALLICO D et al., J Infect Dis. 2011; 204: 787 - 792
- [411] FORSLUND O et al., J Infect Dis. 2013; 208: 1335 – 1341
- [412] FATAHZADEH M et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013; 115 (4): 505 - 514

- [413] MONTALDO C et al., J Oral Pathol Med. 2007; 36: 482 – 487
- [414] SARKAR K et al., J Infect Public Health 2008; 1 (2): 121 - 128
- [415] RAUTAVA J et al., PLOS ONE 2012; 7 (8): e42171
- [416] COUTLEE F et al., Sex Transm Dis. 1997; 24: 23 - 31
- [417] KUROSE K et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 98: 91 - 96
- [418] LAMBROPOULOS AF et al., Eur J Oral Sci. 1997; 105: 294 - 297
- [419] KERO K et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014; 33 (1) : 123 - 133
- [420] WINER RL et al, Am J Epidemiol. 2003; 157: 218 – 226
- [421] FELLER L, LEMMER J, Int J Dent. 2012; 2012: 540561. doi: 10.1155/2012/540561
- [422] NN, Arkh Patol. 2014; 76 (1): 32 – 36 (Abstract)
- [423] RAGIN CC et al., Biomarkers 2007; 12: 510 - 522
- [424] LAPRISE C et al., Human Reprod. 2014; 29 (4): 640 - 651
- [425] SCHEINFELD N, Dermatol Online J 2013; 19 (6): 18559
- [426] JARDINE D et al., Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 623 - 629
- [427] PASCALE M et al., Dis Markers. 2013; 35 (6): 607 - 613
- [428] TOLSTOV Y et al. Urol Oncol. 2014; 32 (1): 46.e19-27
- [429] PRINGLE GA, Dent Clin North Am. 2014; 58 (2): 385 - 399
- [430] SAND L, JALOULI J, Microbes Infect. 2014, 3.5.2014, pii:S1286-4579(14)00023-9
- [431] REUSCHENBACH M et al., Oral Oncol. 2013; 49 (6): 937 - 942
- [432] TROY JD et al., Cancer Epidemiol. 2013; 37 (4): 417 – 423
- [433] PREUSS SF et al., HNO 2011; 59 (10): 1031 - 1037
- [434] TRIBIUS S, HOFFMANN M, Dtsch Ärzteblatt Int. 2013; 110 (11): 184 - 190
- [435] KANSY K, THIELE O, FREIER K., Oral Maxiolfac Surg. 2012; 16.12.2012 (Epub)
- [436] MOLLENHAUER M et al., Pathologe 2014; 35 (2): 127 – 140
- [437] LI X et al., J Infect Dis. 2013; 207 (3): 479 - 488
- [438] LI X et al., Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39 (3): 270 - 281
- [439] MIRALLES-GURI C et al., J Clin Pathol. 2009; 62 (10): 870 - 878
- [440] SHIGEHARA K et al., Cancer 2011; 117 (10): 2067 – 2076
- [441] SHIGEHARA K et al., Int J Urol. 2010; 17 (6): 563 - 568
- [442] S3-Leitlinie, AWMF-online, Registernummer 082-002 (Stand 12/2013)  
 „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-002I\\_Impfpr%C3%A4vention\\_HPV\\_assoziiierter\\_Neoplasien\\_2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-002I_Impfpr%C3%A4vention_HPV_assoziiierter_Neoplasien_2013-12.pdf)
- [443] OLSSON SE et al., Hum Vacc. 2009; 5 (10): 696 - 704
- [444] PARISI SG et al., BMC Infect Dis. 2011; 25: 11 - 150
- [445] KERO K et al., Europ Urol. 2012; 62: 1063 - 1070
- [446] BROWN B et al., Int J STD AIDS 2013; 25 (7): 531 - 535
- [447] BROWN B et al., Vaccine 2012; 30: 2309 – 2314
- [448] ZANDBERG DP et al., CA Cancer J Clin. 2013; 63 (1): 57 - 81
- [449] KREIMER AR et al., Lancet Oncol. 2011; 12: 862 - 870
- [450] SEHNAL B et al., Klin Onkol. 2014; 27 (4): 239 – 246
- [451] STANLEY M, Hum Vaccin Immunother. 2014; 8.5.2014, 10 (7) (Epub)
- [452] RKI, Epidemiologisches Bulletin 34/2014, 25.8.2014, S. 305 ff.
- [453] MA Q et al., PLoS One 8 (6): e67092
- [454] RKI, Epidemiologisches Bulletin 35/2014, 1.9.2014, S. 342 ff.
- [455] WINER RL et al., N Engl J Med. 2006; 354 (25): 2645 - 2654
- [456] CROSBY R, BOUNSE S; Sexual Health 2012; 9 (1): 10 – 17
- [457] THOMAS DB et al., Am J Epidemiol. 1996; 143 (8): 779 - 786
- [458] DE SANJOSE S et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1993; 2 (6): 531 - 535
- [459] WONG WC et al., Int J Gynecol Cancer 2008; 18 (1): 110 – 115
- [460] KEIGHLEY E, Brit J Vener Dis. 1968; 44: 254 – 255
- [461] MUNOZ N et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1993; 2: 423 – 431
- [462] COUTLEE F et al., J Med Virol. 2011; 83 (6): 1034 – 1041
- [463] CLIFFORD GM et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14 (5): 1157 – 1164

- [464] OTERO-MOTTA AP et al., APMIS 2011; 119 (3): 204 – 215
- [465] Committee on Adolescent Health Care: Obstetrics and Gynecology 2013; 122 (6): 1378 - 1382
- [466] DELERE Y et al., Dtsch Ärztebl Int. 2014; 111: 584 - 591
- [467] EDWARDS S, CARNE C, Sex Transm Inf. 1998; 74: 6 - 10
- [468] ISHI K et al., J Obstet Gynaecol Res. 2000; 26 (4): 253 – 257
- [469] TIDEMAN RL et al., Int J STD AIDS 2003; 14 (12): 840 - 847
- [470] SAGAY AS et al., Afr J Reprod Health 2009; 13 (1): 37 – 45
- [471] NUNEZ JT et al., Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2004; 44 (3): 239 – 243
- [472] THOMAS DB et al., Am J Epidemiol. 2001; 163 (8): 740 - 748
- [473] MUNOZ N et al., J Natl Cancer Inst. 1996; 88 (15): 1068 – 1075
- [474] WANG PD, LIN RS, Gynecol Oncol. 1996; 62 (1): 10 – 18
- [475] WOOLLEY PD et al., Genitourin Med. 1988; 64 (6): 391 – 393
- [476] JUAREZ-FIGUEROA LA et al., Sex Transm Dis. 2001; 28 (3): 125 – 130
- [477] HAMMOUDA D et al., Int J Cancer 2005; 113 (3): 483 – 489
- [478] MONTSOPOULOS NM et al., Am J Pathol. 2007; 171 (2): 571 – 579
- [479] MC GRATH-LONE L et al., Sex Transm Infect. 2014; 90 (4): 344 – 350
- [480] CHAN R et al., Int J STD AIDS 2001; 12: 159 – 163
- [481] WAHL SM et al., J Acquir Immune Defic Syndr. 2011; 56 (5): 401 – 411
- [482] SKINNER SR et al.; Lancet 2014; 384: 2213 - 2227
- [483] BILHARZ C, Deutsche Apotheker Zeitung 2014; 154: 52 – 59
- [484] SEHNAL B et al., J Clin Virol. 2014; 59 (1): 18 – 23
- [485] WADHERA P., Int J STD AIDS 2015; 26: 893 – 902
- [486] MONDAL SK et al., J Cytol. 2014; 31 (1): 7 – 10
- [487] JOURA EA et al., BMJ 2012; 344: e1401; doi: 10.1136/bmj.e1401.
- [488] HAUPT RM et al., Int J Cancer 2011; 129: 2632 - 2642
- [489] THULIEN NS, JOGC 2014; 36 (3): 231 – 239
- [490] YIN YP et al., Sex Transm Dis. 2013; 40 (6): 493 – 495
- [491] SARNA A et al., Glob J Health Sci. 5 (3): 139 – 149
- [492] ERSAN G et al., Eurasian J Med . 2013; 45 (1): 16 – 20
- [493] KAWANA K et al., Vaccine 2014; 32 (47): 6233 – 6239
- [494] VIELOT N et al., Sex Transm Infect. 2015; 42 (6): 305 – 311
- [495] SMITH JS et al., Int J Gynecol Cancer 2010; 20 (9): 1593 – 1596
- [496] HERNANDEZ BY, YU NGUYEN T, Infect Agent Cancer 2008; 3: 7; doi: 10.1186/1750-9378-3-7.
- [497] VACCARELLA S et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15 (2): 326 – 333
- [498] YUN H et al., J Microbiol Biotechnol. 2008; 18 (2): 350 – 354
- [499] DEL AMO J et al., Sex Transm Infect. 2005; 81 (1): 79 – 84
- [500] VAF AEI H et al., Int J Community Based Nurs Midwifery 2015; 3 (2): 76 – 83
- [501] NUNEZ JT et al., Int J Gynaecol Obstet. 2002; 79 (1): 57 – 60
- [502] JIA H et al., BMC Public Health 2015; 15: 695
- [523] SCHELLER NM et al., JAMA 2015; 313: 54 – 61
- [524] LANGER-GOULD A et al., JAMA Neurol. 2014; 71: 1506 – 1513
- [525] YANG L et al., Sci Rep. 2015; 5: 14667
- [526] BAE JM, Epidemiol Health 2015; 37: e2015005
- [527] LI FX et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18 (12): 3490 – 3496
- [528] WIELAND U et al., Int J Med Microbiol. 2015; 305 (7): 689 – 696
- [529] LARSON H, Nature 2015; 528: 9
- [530] HILLEMANN S P, Deutsches Ärzteblatt 2016; 113: 180 – 183
- [531] HASHIBE M et al., J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 777 – 789
- [532] BOFFETTA P et al., Europ J Cancer Prev 2015; Epub 13.8.2015;  
[https://healthcare.utah.edu/huntsmancancerinstitute/research/labs/population-sciences/hashibe/images/Boffetta2015\\_Inhance\\_mouthwash.pdf](https://healthcare.utah.edu/huntsmancancerinstitute/research/labs/population-sciences/hashibe/images/Boffetta2015_Inhance_mouthwash.pdf)
- [533] Epidemiologisches Bulletin, Robert-Koch-Institut, Nr. 17/2016, 2.5.2016, S. 143 – 146

- [534] WESTRA TH et al., J Infect Dis. 2011; 204 (3): 377 – 384
- [535] GUEDOU FA et al., BMC Infect Dis. 2013; 13: 208
- [536] GILLET E et al., BMC Infect Dis. 2011; 11: 10
- [537] BROTMAN RM et al., J Infect Dis. 2014; 210 (11): 1723 – 1733
- [538] VORSTERS A et al., BMC Public Health 2016; 16: 477
- [539] WHEELER CM et al., Lancet Infect Dis. 2016; 16 (10): 1154 – 1168
- [540] SINGH MP et al., Indian J Med Microbiol. 2016; 34 (3): 328 – 334
- [541] BUCCHI D et al., World J Gastroenterol. 2016; 22 (33): 7415 – 7530
- [542] ELORZA G et al., Rev Esp Enferm Dig 2016; 108 (1): 31 – 39
- [543] LEAUNGWUTIWONG P et al., Sex Transm Dis. 2015; 42 (4): 208 – 217
- [544] KREIMER AR et al., J Clin Oncol. 2015; 33 (8): 877 - 884
- [545] BEACHLER DC et al., J Infect Dis. 2016; 213 (9): 1444 – 1454
- [546] BEACHLER DC et al., J Natl Cancer Inst. 2015; 108 (1). pii: djv302. doi: 10.1093/jnci/djv302
- [547] RKI: Epidemiologisches Bulletin 2017 Nr. 1, 5.1.2017, S. 7 – 8
- [548] OBERLE D et al., Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2016; 4: 19 – 21
- [549] LUPATO V et al., PLoS One 2017; 12 (1): e0170091
- [550] COOK RL et al., Sex Transm Dis. 2014; 41 (8): 486 – 492
- [551] PINTO LA et al., J Infect Dis. 2016; 214 (8): 1276 – 1283
- [552] LAPRISE C et al., Int J Cancer 2016; 138 (4): 912 – 917
- [553] DALLA TORRE D, Clin Oral Investig. 2016; 20 (7): 1551 – 1557
- [554] D'SOUZA G et al., J Clin Oncol. 2014; 32 (23): 2408 – 2415
- [555] HAUKIOJA A et al., J Clin Virol. 2014; 61 (1): 101 – 106
- [556] D'SOUZA G et al., Cancers (Basel) 2014; 6 (3): 1691 – 1704
- [557] WYATT GE et al., Arch Sex Behav. 1988; 17 (3): 201 - 239
- [558] GAGNON JH, SIMON W, Arch Sex Behav. 1987; 16 (1): 1 – 25
- [559] DEBUONO BA et al., N Engl J Med. 1990; 322 (12): 821 – 825
- [560] BEDER RIBEIRO CM et al., Clin Oral Investig. 2014; 18 (1): 261 – 268
- [561] GIRALDO P et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 126 (1): 104 – 106
- [562] EVANS BA et al., Genitourin Med. 1995; 71 (5): 286 – 290
- [563] WHITE DJ, RADCLIFFE KW, Genitourin Med. 1992; 68 (3): 199
- [564] GRÜN T et al., Infect. Dis. 2015; 47 (1): 57 – 61
- [565] MATTEBO M et al., Eur J Contracept Reprod Health Care 2014; 19 (2): 86 – 92
- [566] LISSOWSKA J et al., Eur J Cancer Prev. 2003; 12 (1): 25 – 33
- [567] GINDI RM et al., J Adolesc Health 2008; 42 (3): 307 – 308
- [568] BARBOSA RM et al., Rev Saude Publica 42; Suppl 1: 21 – 33
- [569] SANCHEZ-VARGAS LO et al., Infect Agent Cancer 2010; 5 (1): 25
- [570] SCHLECHT NF et al., PLoS One 2012; 7 (5): e37419
- [571] MOTA OM et al., Sao Paulo Med J 2013; 131 (1): 27 – 34
- [572] HAUKIOJA A et al., J Clin Virol. 2014; 61 (1): 101 – 106
- [573] VIDOTTI LR et al., J Oral Pathol Med. 2014; 43 (4): 289 – 292
- [574] HE YF et al., Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2013; 48 (8): 611 – 616 (Abstract)
- [575] BEACHLER DC et al., Am J Epidemiol. 2015; 181 (1): 40 – 53
- [576] RETTIG E et al., Expert Rev Anticancer Ther. 2015; 15 (1): 35 – 49
- [577] DAVIDSON CL et al., S Afr Med J 2014; 104 (5): 358 – 361
- [578] DAHLSTROM KR et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23 (12): 2959 – 2964
- [579] JELIHOVSCHI I et al., Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2015; 119 (2): 502 – 509
- [580] DAHLSTROM KR et al., Oral Oncol. 2015; 51 (9): 832 – 838
- [581] YOUNG D et al., Oral Oncol. 2015; 51 (8): 727 – 730
- [582] ROBBINS HA et al., PLoS One 2015; 10 (11): e0143698
- [583] SCHNELLE C et al., Int J Cancer 2017; 140 (5): 1027 – 1034



- [584] CHANCELLOR JA et al., Community Dent Oral Epidemiol. 2016;. 45 (1): 20 – 34
- [585] SHIGEISHI H, SUGIYAMA M, J Clin Med Res. 2016; 8 (10): 721 – 729
- [586] NGUYEN NP et al., Medicine (Baltimore) 2016; 95 (28): e4228
- [587] WOTO-GAYE G et al., Bull Soc Pathol Exot. 2016; 109 (3): 160 – 164
- [588] TEMIZKAN O et al., Clin Exp Obstet Gynecol. 2016; 43 (3): 388 – 392
- [589] KEDARISSETTY S et al., JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg 2016; 142 (5): 457 – 465
- [590] RETTIG EM et al., Sex Transm Dis. 2016; 43 (4): 231 – 237
- [591] GAROLLA A et al., J Sex Med. 2014; 11: 127 – 135
- [592] HONG AM et al., Vaccine 2010; 28: 3269 – 3272
- [593] FARSI NJ et al., Cancer Epidemiol. 2015; 39: 1036 – 1046
- [594] DAHLSTROM KR et al., Head Neck 2011; 33: 847 – 855
- [595] HEMMINKI K et al., Eur J Cancer Prev. 2000; 9: 433 – 437
- [596] TALAMINI R et al., Br J Cancer 2000; 83: 1238 – 1242
- [597] GARROTE LF et al., Br J Cancer 2001; 85: 46 – 54
- [598] D'SOUZA G et al., J Infect Dis. 2016; 213: 1893 – 1896
- [599] OROSCO RK et al., Laryngoscope 2016; 126: 1365 – 1372
- [600] LI S et al., J Evidence Based Med. (JEBM) 2015; 8 (3): 126 – 133
- [601] KERO K et al., Europ J Clin Microbiol Infect Dis. 2016; 35: 697 – 704
- [602] UPILE T et al., Head Neck Oncol. 2012; 4: 31
- [603] ZHANG Y et al., Cancer Epidemiol. 2016; 43: 30 – 34
- [604] MEYERS J et al., J Antimicrob Chemother. 2014; 69 (6): 1546 – 1550
- [605] RAJKUMAR T et al. Oral Oncol. 2003; 12 (2): 135 – 143
- [606] RYNDOCK EJ et al., MEYERS C, Expert Rev Anti Infect Ther. 2014; 12 (10): 1165 – 1170
- [607] SANKARANARAYANAN R et al., Lancet Oncol. 2016; 17(1): 67 – 77
- [608] ZHANG C et al., Oncotarget. 2017 Mar 17. doi: 10.18632/oncotarget.16306.
- [609] CASTELLSAGUE X et al., J Natl Cancer Inst. 2016;108(6): djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403.
- [610] GHEIT T et al., Int J Cancer 2017;.doi: 10.1002/ijc.30712
- [611] ALEMANY Y et al., Eur Urol. 2016; 69 (5): 953 – 961
- [612] ALBANO PM et al., PLoS One 2017; 12 (2): e0172240
- [613] KREIMER AR et al. J Natl Cancer Inst. 2017; 109 (8); doi: 10.1093/jnci/djx005
- [614] BEACHLER DC et al., Papillomavirus Res. 2016; 2: 141 – 144
- [615] ANANTHARAMAN D et al., Int J Epidemiol. 2016; 45 (3): 752 – 761
- [616] HIRTH JM et al., Vaccine 2017; 35: 3446 – 3451
- [617] STEWART J et al., Int J STD AIDS. 2017; doi: 10.1177/0956462417721563
- [618] SMITH EM et al., Int J Cancer 2004; 108 (5): 766 – 772
- [619] GROSS ND et al., J Clin Oncol. 2013; 31 (18\_suppl): CRA6031. doi: 10.1200/jco.2013.31.18\_suppl.cra6031.
- [620] MARRA E et al., Sex Transm Dis. 2017; 44 (12): 756 – 762
- [621] ROLLO F et al., PLoS One 2017; e0184623. doi: 10.1371/journal.pone.0184623.
- [622] PELEMAN K, [http://www.ghapro.be/nl/documents/GHAPRO\\_2015\\_jaarverslag.pdf](http://www.ghapro.be/nl/documents/GHAPRO_2015_jaarverslag.pdf) (S. 21)
- [623] HONG Y et al., BMC Public Health 2013; 13: 696
- [624] BREMER V et al., Bundesgesundheitsbl 2017; 60: 948 – 957
- [625] LAM JU et al., J Med Screen. 2014; 21 (1): 38 – 50
- [626] HOGEWONING CJ et al., Int J Cancer 2003; 107 (5): 811 – 816
- [627] MUNK AC et al., Gynecol Oncol. 2012; 127 (3): 489 – 494; PLoS One 2012; 7 (9): e45114; Infect Agent Cancer 2012; 7 (1): 30
- [628] CASTELLSAGUE X et al., Br J Cancer 2011; 105: 28 - 37
- [629] NASIRIAN M et al., J Int Assoc Provid AIDS Care. 2017; 2325957417732836. doi: 10.1177/2325957417732836.
- [630] D'SOUZA G, McNEEL TS, FAKHRY C et al., Annals of Oncology 2017, in press

- [631] WÖRMANN B, Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 4. Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014. Zervixkarzinom.
- [632] <http://freepdfhosting.com/5415dbe400.pdf>
- [633] RKI/GEKID, Themenheft "Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends", Berlin 2015
- [634] TABERNA M et al., Ann Oncol. 2017; doi: 10.1093/annonc/mdx304
- [635] PONGSAPICH W et al., Infect Agent Cancer. 2017; 12: 58
- [636] SONAWANE K et al., Ann Intern Med. 2017; doi: 10.7326/M17-1363
- [637] WILKIN TJ et al., Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2016, Boston, Massachusetts, 22.2.2016 – 25.2.2016; Abstract No. 161; Publikation:  
WILKIN TJ et al., Clin Infect Dis. 2018; doi: 10.1093/cid/ciy274
- [638] HAVERSATH J et al., Deutsches Ärzteblatt Int. 2017; 114: 544 – 550
- [639] OSTERBERG CE et al., Sex Transm Infect. 2016; pii: sextrans-2016-052687. doi: 10.1136/sextrans-2016-052687
- [640] LIU F et al., Sci Rep. 2015; 5: 15637
- [641] KING EM et al., PLoS One 2016; 11 (7): e0157976
- [642] SIRERA G et al., AIDS 2006; 20: 1201 – 1204
- [643] COOREVITS L et al., J Gynecol Oncol. 2018; 29(1): e8. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e8
- [644] HOLWAY GV, HERNANDEZ SM, J Adolesc Health. 2017; pii: S1054-139X(17)30462-7. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.08.022.
- [645] STONE N et al., Perspect Sex Reprod Health 2006; 38 (1): 6 – 12
- [646] SCHILD-SUHREN M et al., Infect Dis Obstet Gynecol. 2017; 2017: 9350307
- [647] MARRA E et al., J Infect. 2018; 76 (4): 393 - 405. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.011
- [648] JOURA EA et al., N Engl J Med. 2015; 372 (8): 711 – 723
- [649] STIER EA et al., Am J Obstet Gynecol 2015; 213 (3): 278 – 309
- [650] SIMPSON S et al., Cancer Epidemiol. 2016; 42: 124 – 132
- [651] ALBERTS CJ et al., Papillomavirus Research 2017; 3: 57 – 65
- [652] KOVALEVA A et al., BMC Infect Dis. 2016; 16 (1): 502
- [653] GOODMAN MT et al., J Infect Dis. 2010; 201 (9): 1331 – 1339
- [654] CORNELISSE VJ et al., Sex Transm Infect. 2018, pii: sextrans-2017-053381. doi: 10.1136/sextrans-2017-053381
- [655] CHIKANDIWA A et al., Int J STD AIDS 2018; doi: 10.1177/0956462418755882
- [656] ORTIZ A et al., J Periodontol. 2018; doi: 10.1002/JPER.17-0372
- [657] CHATURVEDI AK et al., J Clin Oncol. 2018; 36 (3): 262 – 267
- [658] LOWY DR et al., Lancet Oncol 2015; 16: e226-e233
- [659] YETE S et al., Oncology 2018; 94 (3): 133 – 141
- [660] KRÜGER M et al., J Craniomaxillofac. Surg. 2014; 42: 1506 – 1514
- [661] HAUCK F et al., Virchows Arch. 2015; 466: 685 – 693
- [662] KREIMER AR et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Rev. 2005; 14: 467 – 475
- [663] DEDIOL E et al., Oral Dis. 2016; 22: 517 – 522
- [664] PARKER KH et al., Vaccine 2018; pii: S0264-410X(18)30379-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.034
- [665] LAWSON JS et al., Front Oncol. 2018; 8: 1. doi: 10.3389/fonc.2018.00001.
- [666] GONZALEZ P et al., Vaccine 2015; 33(18): 2141 – 2151
- [667] KÜHN W, LELLE RJ; Gyn 2015; 20: 48 – 52
- [668] HILDESHEIM A et al. Am J Obstet Gynecol. 2016; 215(2):212.e1-212.e15
- [669] SAFAEIAN M et al., J Natl Cancer Inst. 2018; 110 (2)
- [670] KREIMER AR et al., Vaccine 2018; pii: S0264-410X(18)30018-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.078.
- [671] SHIGEISHI H et al., J Appl Oral Sci. 2016; 24 (4): 397 – 403
- [672] SHAH SS et al., Cancers (Basel) 2016; 8 (9): pii:E85
- [673] EMMETT S et al., J Gen Virol. 2018; doi: 10.1099/jgv.0.001069. [Epub ahead of print]
- [674] SEHNAL B et al., Klin Onkol. 2018; 31 (2): 103 – 109



- [675] WANG C et al., Front Immunol. 2018 Apr 23;9:830. doi: 10.3389/fimmu.2018.00830. eCollection 2018.
- [676] KOMATSU A et al., Vaccine 2018; pii: S0264-410X(18)30615-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.009.
- [677] LOUIE KS et al., mSphere 2018; 3 (3). pii: e00043-18. doi: 10.1128/mSphere.00043-18.
- [678] ARBYN M et al., Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5:CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
- [679] WONG MYW et al., Dis Esophagus 2018; doi: 10.1093/dote/doy051.
- [680] WONG MCS et al., J Infect Dis. 2018; 218 (3): 388 – 397
- [681] RKI, Epidemiologisches Bulletin 26/2018, 28.06.2018, S. 233 – 250, sowie zugehöriger systematischer Review:  
HARDER T et al., BMC Med. 2018; 16 (1): 110
- [682] KAHN JA et al., Sex Transm Dis. 2015; 42 (5): 246 – 252
- [683] MENON-JOHANSSON AS. Isr J Health Policy Res. 2018; 7 (1):47. doi: 10.1186/s13584-018-0242-z.
- [684] COSKUNER ER et al., J Sex Med. 2014; 11 (11): 2785 – 2791
- [685] WHO: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/June\\_2017/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/)
- [686] DORTA-ESTREMER S et al., Cancer Res. 2018 Jul 27. pii: canres.0892.2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0892
- [687] HAVERSATH J et al., Deutsches Ärzteblatt Int. 2017; 114: 544 - 550
- [688] RICH R et al., Isr J Health Policy Res. 2018; 7(1): 19.
- [689] RKI/GEKID, Themenheft "Krebs in Deutschland 2013/2014, Häufigkeiten und Trends", Berlin 2018
- [690] RKI: Epidemiologisches Bulletin 2018 Nr. 1, 4.1.2018, S.1 – 14
- [691] RKI: Epidemiologisches Bulletin 2018 Nr. 27, 5.7.2018, S. 255 – 259
- [692] COSSELLU G et al., PLoS One. 2018; 13 (10): e0205574
- [693] GROSS G et al., Laryngo-Rhino-Otol. 2014; 93: 848 – 856
- [694] BROWN B et al., Ethics Behav. 2015; 25 (2): 115 – 128
- [695] CHEN Z et al., PLoS Pathog. 2018; 14 (11): e1007352
- [696] WINER RL et al., J Infect Dis. 2018 Oct 31. doi: 10.1093/infdis/jiy632.
- [697] MACHALEK DA et al., J Infect Dis. 2018; 217 (10): 1590 – 1600
- [698] GORGOS LM, MARRAZZO JM, Clin Infect Dis. 2011; 53: Suppl. 3: S84 – 91
- [699] MARRA E et al., J Infect Dis. 2018; doi: 10.1093/infdis/jiy556
- [700] POETHKO-MÜLLER C et al., J Health Monitoring 2018; 3 (4): 86 – 93
- [701] LAZCANO-PONCE E et al., Salud Publica Mex. 2018; 60 (6): 703 – 712
- [702] GHANBARI A et al., Scientific Reports 2019; 1013
- [703] GARLAND SM et al., Int J Cancer 2016; 139 (12): 2812 – 2826
- [704] MARTINEZ-GOMES X et al., Euro Surveill. 2019; 24 (7): doi: 10.2807/1560-7917.
- [705] GARLAND SM et al., Int J Cancer 2016; 139 (12): 2812 – 2826
- [706] PIERALLI A et al., Arch Gynecol Obstet. 2018; 298 (6): 1205 – 1210
- [707] GHELARDI A et al., Gynecol Oncol. 2018; 151 (2): 229 – 234
- [708] MEHANNA H et al., Clin Infect Dis. 2018; doi: 10.1093/cid/ciy1081.
- [709] PARKER KH et al., Vaccine 2019; 37 (21): 2864 – 2869
- [710] SILVERBERG MJ et al., Lancet Child Adolesc Health 2018; 2 (10): 707 – 714
- [711] HAPFELMEIER A et al., Neurology 2019; 93(9): e908-e916.
- [712] McCLUNG NM et al., MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019; 68(15): 337–343
- [713] GUPTA A et al., Oral Dis. 2019; 25 (2): 609 – 616
- [714] BROUWER AF et al., Prev Med. 2019; 123: 288 – 298

<sup>2)</sup> Der OraRisk-HPV-Test ist (Stand: 1.11.2011) nur in den USA verfügbar (persönliche Mitteilung von OralDNALabs). Eine erneute Internetrecherche im Dezember 2012 ergab keinerlei Hinweise, dass der Test inzwischen in Deutschland angeboten wird.

**Diese Arbeit ersetzt nicht die persönliche, individuelle Aufklärung über die Impfung, die nach den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts**

- **Informationen über die zu verhütende Krankheit,**
- **Behandlungsmöglichkeiten der Krankheit,**
- **Nutzen der Schutzimpfung,**
- **Art des Impfstoffs,**
- **Durchführung der Impfung,**
- **Dauer des Impfschutzes,**
- **Notwendigkeit von Auffrischungsimpfungen,**
- **Verhalten nach der Impfung,**
- **Kontraindikationen,**
- **mögliche Nebenwirkungen und Impfkomplicationen**

**umfassen sollte.**

**Sie kann lediglich einen Beitrag dazu leisten, den Nutzen der Schutzimpfung für die hier diskutierte Zielgruppe zu bewerten.**

#### **Abschlussbemerkung:**

**Ich verzichte im Interesse der Sache ausdrücklich auf das Urheberrecht an dieser Arbeit, die daher beliebig verwendet, vervielfältigt, gedruckt, auch ins Internet gestellt, verlinkt und übersetzt werden darf, um sie den Zielgruppen zugänglich zu machen.**

**Zielgruppe sind in erster Linie Ärzte, die Sexarbeiterinnen gesundheitlich beraten, aber auch die Sexarbeiterinnen selbst, die diese Abhandlung ggf. benötigen und nutzen könnten, um Ärzten etwas an die Hand zu geben, die pauschal die Auffassung vertreten, eine Impfung sei auf jeden Fall jetzt „sinnlos“ oder „zu spät“.**

## Anhang 1:

### Durch Sexarbeit verlorene Lebenserwartung – HIV und HPV im Vergleich – und der potentielle Nutzen der HPV-Impfung

Infektions- und Lebensrisiken von Sexarbeit werden primär unter dem Aspekt des HIV-Risikos gesehen. Verhaltensweisen und Präventionsbotschaften im Kontext von Sexarbeit werden daher bevorzugt an ihrer Effizienz hinsichtlich der Verhinderung von HIV-Übertragungen gemessen („safer sex“). Es stellt sich daher die Frage, welches Lebensrisiko – gemessen als verlorene Lebenserwartung – Sexarbeiterinnen in Deutschland in Bezug auf HIV, aber auch in Bezug auf HPV eingehen.

Diese Erkenntnisse sind von Relevanz, um Aussagen treffen zu können, ob sich Präventionsbotschaften für Sexarbeiterinnen auch stärker an den Bedürfnissen der HPV-Prävention ausrichten müssen, und den möglichen Nutzen einer HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen in verschiedenen individuellen Konstellationen zu bewerten.

#### I. HIV

Daten zur HIV-Inzidenz bei Sexarbeiterinnen in Deutschland liegen nicht vor. Bei Sexarbeiterinnen nachgewiesene, also prävalente HIV-Infektionen müssen nicht zwangsläufig von Freiern in Deutschland akquiriert worden sein. Sie können auch aus dem Heimatland importiert sein (insbesondere bei Sexarbeiterinnen, die aus Hochprävalenz-Ländern oder solchen mit erhöhter heterosexueller Prävalenz wie z.B. den GUS-Nachfolgestaaten stammen), durch intravenöse Drogeninjektionen übertragen, oder von ungeschütztem Sex mit privaten Partnern stammen, die ggf. aus demselben Heimatland mit erhöhter/hocher heterosexueller HIV-Prävalenz nach Deutschland migriert sind.

Eine aktuelle Studie aus den Niederlanden verdeutlicht den großen Einfluss von Drogenkonsum und Herkunftsland hinsichtlich der HIV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen in Amsterdam, Rotterdam und Den Haag [A1].

Für Deutschland kann daher nur eine **sehr grobe Abschätzung** des minimalen und maximalen Wertes der durchschnittlich verlorenen Lebenszeit bei Sexarbeiterinnen infolge im Rahmen der Sexarbeit in Deutschland (!) beruflich akquirierter HIV-Infektionen vorgenommen werden.

Dafür wird folgendes Szenario angenommen:

***Sexarbeiterin, 10 Jahre berufstätig; vaginaler/ggf. analer Verkehr mit Kunden stets mit Kondom; Oralverkehr ungeschützt (aber ohne beabsichtigte Aufnahme); [kein Drogenkonsum (i.v.)]***

#### a) minimales Szenario:

Das berufliche HIV-Risiko ist  $> 0$ , da eine Infektion bei Kondomversagen oder auch im Kontext ungeschützten Oralverkehrs [A2 – A4] zwar selten, aber grundsätzlich möglich ist (z.B. bei versehentlicher Aufnahme).

**b) maximales Szenario (worst-case-Szenario):**

Das Robert-Koch-Institut schätzte die Anzahl der pro Jahr *in Deutschland* erworbenen HIV-Infektionen bei Frauen auf insgesamt ca. 290 Fälle (Spanne: 260 – 330) [A5]. Nach neueren Auswertungen (Methodenwechsel) wurden im Jahr 2011 insgesamt 150 HIV-Infektionen bei Frauen diagnostiziert, die höchstwahrscheinlich auf heterosexuellem Wege in Deutschland erworben wurden. Im Durchschnitt der Jahre 2006 bis 2012 lag diese Zahl bei 146 [A12]. Allerdings ist noch ein Zuschlag in unbekannter Höhe zu kalkulieren („keine Angabe“ sowie positive HIV-Test-Meldungen, bei denen nicht klar ist, ob es sich um eine Erstmeldung handelt). In komplexen mathematischen Hochrechnungen, die diese Unwägbarkeiten ausschließen sollen, geht das Robert-Koch-Institut daher neuerdings (für 2012) von insgesamt ca. 360 heterosexuellen Neuinfektionen pro Jahr bei Frauen (und 270 bei Männern) aus [A13], wobei diese Anzahl aber (mangels anderer Kategorisierung) auch im Ausland heterosexuell erworbene Infektionen mit einbeziehen dürfte. Bezogen auf alle heterosexuell infizierten HIV-positiven Personen, die zur Zeit in Deutschland leben (ca. 17000), geht das Robert-Koch-Institut nämlich davon aus, dass nur in ca. 56 % der Fälle das Infektionsereignis in Deutschland stattgefunden hat [A13].

Unterstellt man sicherheitshalber nur 300.000 (statt 400.000 nach manchen Schätzungen) haupt- und nebenberuflich tätige Sexarbeiterinnen in Deutschland, so würde selbst unter der völlig unrealistischen Annahme, dass *alle HIV-Infektionen bei Frauen* in Deutschland beruflich akquirierte Infektionen bei Sexarbeiterinnen darstellen, die jährliche Inzidenz beruflicher HIV-Infektionen bei Sexarbeiterinnen lediglich bei ca. 0,1 % liegen.

Diese Quote ist sicherlich eine Übertreibung, weil es (1.) unrealistisch ist, dass alle in Deutschland von Frauen akquirierten HIV-Infektionen auf Sexarbeit zurückgehen, und (2.) weil im zugrunde liegenden Fall von einer Sexarbeiterin ausgegangen wird, die genital und ggf. anal geschützt arbeitet und daher im Vergleich mit „unsafe“ arbeitenden Kolleginnen ein deutlich geringeres Risiko eingeht.

Mangels verlässlicherer Referenzwerte für ein worst-case-Szenario wird dennoch eine Inzidenz von 0,1 % p.a. in dieser Modellrechnung zugrunde gelegt.

Bei einer 10-jährigen Berufstätigkeit ergibt sich dann ein kumuliertes Risiko von knapp 1 %. Legt man eine Verkürzung der Lebenserwartung infolge einer HIV-Infektion in Höhe von 10 Jahren zugrunde, was bei rechtzeitigem Therapiebeginn, guter Compliance und Therapie nach modernsten Standards heutzutage ebenfalls bereits eine pessimistische Einschätzung darstellt [A7, A8], resultiert eine durchschnittliche Verkürzung der Lebenserwartung pro Sexarbeiterin, die dem Eingangsszenario entspricht, von 36 Tagen (1 % von 10 Jahren).

Es ist hervorzuheben, dass in diese Kalkulation mehrere pessimistische Annahmen (Inzidenz 0,1 % p.a.; überdurchschnittlich lange Berufstätigkeit – 10 Jahre; vorzeitige Sterblichkeit infolge von HIV in Höhe von 10 Jahren) eingingen.

Realistisch gesehen dürfte der durchschnittliche Verlust an Lebenszeit durch beruflich akquirierte HIV-Infektionen für eine genital/anal „safer“ arbeitende Sexarbeiterin in Deutschland bei wenigen Stunden bis wenigen Tagen (d.h. deutlich < 36 Tagen) liegen – vielleicht sogar nur Minuten.

Diese Berechnung gilt allerdings nur für vaginal/ggf. anal „safer“ arbeitende Sexarbeiterinnen in Deutschland und darf keinesfalls auf Länder mit höherer HIV-Belastung und/oder – auch in Deutschland – „unsafe“ arbeitende Kolleginnen übertragen werden.

KLEIBER und VELTEN (1994) [173] wählten vor ca. 20 Jahren einen anderen Ansatz, indem sie das HIV-Risiko von Sexarbeiterinnen auf der Basis einer umfangreichen Befragung von Freiern in Berlin und Westdeutschland modellierten, wobei auch Fragen zur Kondomnutzung gestellt worden waren. Die Befragungen fanden zwischen 1989 und 1991 statt. Auf der Basis der damaligen HIV-Prävalenz in der deutschen Bevölkerung (kalkuliert auf 0,38 % in der Gesamtbevölkerung) und der von den Freiern angegebenen Häufigkeit und Kondomnutzungsquoten der verschiedenen Sexpraktiken (ungeschützter Verkehr ca. 10 % vaginal, ca. 15 % anal; Übertragungsrisiko 1 : 500 bei HPV-positivem Partner unabhängig von vaginalem oder analem Verkehr; das Risiko von Oralverkehr wurde auf Null gesetzt) ermittelten sie in ihrem Rechenmodell eine jährliche berufliche HIV-Inzidenz für eine nicht drogenspritzende Sexarbeiterin in Höhe von 0,012 % für den damaligen Zeitraum (d.h. das Ausgangsjahr ihres Prognosemodells) (KLEIBER und VELTEN S. 141 und 172).<sup>1)</sup>

Angesichts der zwischenzeitlich doppelt so hohen HIV-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung [A5] und der Annahme, dass diese Verdoppelung auch auf die Freier zutrefte, wäre daher bei ansonsten gleich bleibenden Modellparametern heutzutage von einer jährlichen beruflichen HIV-Inzidenz von 0,024 % auszugehen.

Daraus würde in dem hier präsentierten Rechenmodell zur Ermittlung der verlorenen Lebensjahre bei einer unterstellten 10-jährigen Berufstätigkeit ein kumuliertes HIV-Risiko von knapp 0,24 % (statt der oben zugrunde gelegten 1 % im worst-case-Szenario) resultieren, was (bei durchschnittlich 10 verlorenen Lebensjahren pro HIV-Infektion) einem durchschnittlichen Verlust von 9 Lebenstagen als Folge von HIV bei (nicht drogenspritzenden) Sexarbeiterinnen entspricht.

Gleichwohl trifft auch diese Kalkulation nicht das hier unterstellte Eingangsszenario, das von einer Sexarbeiterin ausgeht, die vaginalen und (sofern angeboten) analen Verkehr im beruflichen Kontext stets mit Kondom praktiziert. KLEIBER und VELTEN hatten ihrem Modell die Ergebnisse der Freierbefragung zugrunde gelegt, wonach durchschnittlich 10 % des vaginalen Verkehrs, 15 % des analen Verkehrs und (allerdings nur!) 40 % des oralen Verkehrs ungeschützt erfolgte. Sie gingen daher von 0,14 Risikohandlungen pro Prostituiertenbesuch aus. Dies wären die Voraussetzungen, unter denen bei Verdoppelung der HIV-Prävalenz in der Freierpopulation, aber ansonsten den Modellannahmen eine jährliche berufliche HIV-Inzidenz von 0,024 % resultieren würde, die – im hier präsentierten Modell weitergerechnet – zu einem durchschnittlichen Verlust von 9 Lebenstagen bei sich so verhaltenden Sexarbeiterinnen führen würde.

Bei einer Sexarbeiterin, die vaginal und (ggf.) anal stets „safer“ arbeitet, wäre daher selbst dann, wenn sie, wie heutzutage im Vergleich zu der Studie von KLEIBER und VELTEN viel häufiger üblich, oral ungeschützt arbeitet, mit einer geringeren jährlichen Indiz als 0,024 % und damit einem geringeren durchschnittlichen Verlust von Lebenstagen (anstelle der oben kalkulierten 9 Tage) zu rechnen. Es ist unter diesen Voraussetzungen nicht einmal auszuschließen, dass der Verlust von Lebenszeit aufgrund von beruflich akquiriertem HIV für eine vaginal/anal konsequent „safer“ arbeitende Sexarbeiterin in Deutschland im Durchschnitt weniger als 1 Tag, also letztendlich nur Stunden, betragen *könnte*.

Das Ausmaß dieses Restrisikos, das insgesamt gesehen also deutlich weniger als durchschnittlich 9 verlorene Lebenstage betragen dürfte, wäre dann im wesentlichen kontrolliert (a) von der Professionalität im Umgang mit Kondomen, die offenbar großen individuellen Unterschieden unterliegt, wie Befragungen von Sexarbeiterinnen in den Niederlanden ergaben [A1] und (b) Risiken, die durch fakultativ angebotene Oralsexpraktiken (mit Aufnahme, mit Schlucken) eingegangen werden.
---

1) Im Rahmen einer Prognose für die Zukunft erhöhte sich bei KLEIBER und VELTEN die jährliche HIV-Inzidenz bei nicht-drogenspritzenden Sexarbeiterinnen allerdings bis auf 0,036 % im 10. Jahr (was etwa dem Beginn des neuen Jahrtausends gleich käme). Das Modell ging dabei davon aus, dass zum Ausgangszeitpunkt 8 % der Sexarbeiterinnen i.v.-drogenabhängig waren und von diesen 30 % HIV-infiziert. Daraus resultierte eine HIV-Quote für alle Sexarbeiterinnen von knapp 2,414 %. KLEIBER und VELTEN gingen dann davon aus, dass sich Freier durch unsafen Sex (entsprechend den ermittelten Quoten ausbleibender Kondomnutzung, d.h. 0,14 Risikohandlungen pro Prostituiertenbesuch) bei HIV-positiven (ganz überwiegend drogennutzenden) Sexarbeiterinnen infizieren [im 1. Jahr ihrer Kalkulation deutschlandweit je nach Modellannahmen 355 bis 426 Männer, danach von Jahr zu Jahr leicht ansteigend], und ihrerseits bei unsafen Sexkontakten (ebenfalls kalkuliert nach den Befragungsergebnissen zur Kondomnutzung) dann auch nicht-drogennutzende Sexarbeiterinnen infizieren. Mit der Zeit steigen dann auch die Infektionsrisiken für die Freier bei ungeschütztem Sex mit nicht-drogennutzenden Sexarbeiterinnen geringfügig, aber kontinuierlich an, während die nicht-drogenspritzenden Sexarbeiterinnen dadurch einem relativ stärkeren Anstieg der jährlichen HIV-Inzidenz unterliegen. Hieraus resultierte ein fast dreifaches Risiko für nicht-drogennutzende Sexarbeiterinnen im 10. Jahr der Modellrechnung II von KLEIBER und VELTEN, sowie weiterem schwach-parabolischen Anstieg darüber hinaus.

Das Prognosemodell von KLEIBER und VELTEN wurde hier nicht übernommen, sondern es wurde einfachheitshalber davon ausgegangen, dass sich bei seit ~ 1990 verdoppelter HIV-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bis heute auch die (berufsbedingte) HIV-Inzidenz von nicht drogen-spritzenden Sexarbeiterinnen lediglich verdoppelte.

Gegen das Prognosemodell von KLEIBER und VELTEN sprechen aus heutiger Sicht (als vorteilhafte Entwicklung, die KLEIBER und VELTEN damals selbstverständlich nicht vorahnen konnten): (a) die in den letzten 20 Jahren stark zurückgegangene Bedeutung des Infektionswegs i.v.Drogensucht – Nadelsharing; (b) die stark verringerte Infektiosität von HIV-Infizierten unter HAART-Therapie; (c) das Modell geht davon aus, dass HIV-infizierte Sexarbeiterinnen weiterhin berufstätig sind, im gleichen Umfang wie der Durchschnitt der Sexarbeiterinnen unsafe arbeiten, und keine die Infektiosität mindernde Therapie erhalten; (d) das Modell geht von einer statischen Population von Freiern mit schwach steigender HIV-Prävalenz aus, ohne zu berücksichtigen, dass diese Population dynamisch ist und die kumulierte HIV-Prävalenz durch „neue“ Freier verdünnt wird – eine „Verdünnung“ findet im Modell I gar nicht und im Modell II nur durch den Tod HIV-infizierter Freier statt; (e) ohne zu berücksichtigen, dass HIV-positive Freier evtl. ihr Schutzverhalten (Kondomnutzung) ändern und durch die modernen Therapien die Infektiosität stark abgesenkt wird; (f) auch bei den Sexarbeiterinnen bleibt eine „Verdünnung“ der HIV-Prävalenz durch Neuzugänge und Aussteiger unberücksichtigt (im Modell II wird lediglich Ausscheiden durch AIDS-Tod berücksichtigt); Freier und Sexarbeiterinnen bilden in der Realität aber kein nach außen geschlossenes System mit personeller Konstanz; (g) dass die HIV-Epidemie in Deutschland weiterhin schwerpunktmäßig auf MSM beschränkt ist; ein breit gestreuter Einbruch in die heterosexuelle Allgemeinbevölkerung ist im Gegensatz zu verschiedenen osteuropäischen Ländern nicht erfolgt; (h) bei 355 bis 426 pro Jahr bei Sexarbeiterinnen infizierten Freiern um das Jahr 1990 herum (bzw. Jahr 0 der Prognosekalkulation) ergäben sich bei Weiterrechnung der verschiedenen Modelle über 20 Jahre hinweg für das Jahr 2010 etwa 410 bis 420 (Modell II) bzw. 450 bis 500 (Modell I) durch Sex mit infizierten Sexarbeiterinnen neu infizierte Freier p.a. sowie etwa 35 bis 40 (Modell II) bzw. 40 – 50 (Modell I; Modell II gilt als realitätsnäher) durch Freier infizierter Sexarbeiterinnen. Die jährliche berufsbedingte HIV-Inzidenz der Sexarbeiterinnen würde in diesem Modell dann für die Jahre um 2010 herum auf etwa 0,06 – 0,075 % p.a. ansteigen.

KLEIBER und VELTEN gingen in ihrem Modell nur von ca. 57500 Sexarbeiterinnen in Deutschland aus. Auch wenn keine verlässlichen aktuellen Zahlen verfügbar sind, kann man aus verschiedenen Gründen (Ost-Erweiterung der EU; Etablierung großer Clubs mit vielen Sexarbeiterinnen, verbesserte Arbeitsmöglichkeiten und Rechtsstellung, niedrigere Schwelle für den Einstieg) davon ausgehen, dass heute weitaus mehr als 57500 Sexarbeiterinnen in Deutschland tätig sind. Möglicherweise hat sich einhergehend mit dem größeren Angebot und niedrig-schwelligeren Zugängen für Freier auch deren Zahl erhöht. Die absoluten Fallzahlen neuer Infektionen im Rahmen der Sexarbeit wären dann mit 410 bis 500 p.a. für die Freier bzw. 35 bis 50 p.a. für die Sexarbeiterinnen bei Zugrundelegung der sich aus der Weiterrechnung der Modelle von KLEIBER und VELTEN ergebenden Inzidenzen zu niedrig kalkuliert.

Berücksichtigt man nun aber, dass das RKI für das Jahr 2010 von insgesamt 580 (Spanne: 530 bis 660; zum Vergleich nach modifizierter Methodik für 2012: 560 bis 770) heterosexuellen HIV-Infektionen in Deutschland ausgeht (beide Geschlechter zusammen betrachtet), so wären – wenn die Prognosen von KLEIBER und VELTEN für die heutige Zeit noch relevant wären – selbst im konservativeren Modell II 75 bis 80 % aller heterosexuellen HIV-Infektionen in Deutschland auf Sexarbeit zurückzuführen – aber nur unter der Voraussetzung, dass die Zahl der Freier und Sexarbeiterinnen seit 1990 nicht mehr zugenommen hätte. Da letztere Annahme unrealistisch ist, wird damit deutlich, dass es nicht zulässig ist, die Modellannahmen von KLEIBER und VELTEN für den Zeitraum bis etwa zum Jahr 2010 weiterzurechnen und dass damit auch die aus dem Modell (bzw. dessen Weiterrechnung) resultierende jährliche Inzidenz für berufsbedingte HIV-Infektionen bei (nicht-drogensüchtigen) Sexarbeiterinnen in Höhe von 0,06 – 0,075 % das Risiko überschätzt.

Dies erklärt, wieso in den eigenen Berechnungen stattdessen der Ansatz gewählt wurde, die jährliche berufliche HIV-Inzidenz von Sexarbeiterinnen linear mit der HIV-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung zu korrelieren und – aufgrund einer Verdoppelung letzterer in den letzten 20 Jahren – ebenfalls von einer Verdoppelung der jährlichen Inzidenz bei Sexarbeiterinnen (ausgehend von 0,012 % für den Zeitraum um 1990 nach den Angaben von KLEIBER und VELTEN) auszugehen.

Des Weiteren ist das Prognosemodell von KLEIBER und VELTEN schon deshalb nicht geeignet, dem hier diskutierten Eingangsszenario (vaginal/anal „safer“, oral unsafe arbeitende Sexarbeiterin) gerecht zu werden, weil es die HIV-Risiken allein aus der durchschnittlichen Frequenz ungeschützten vaginalen und analen Verkehrs kalkuliert. Oralsex wird nicht in das Rechenmodell einbezogen, obwohl dieser auch schon vor 20 Jahren zu ca. 40 % ungeschützt erfolgte. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Risiken von Oralsex aufgrund sehr weniger Einzelfallberichte damals noch sehr unklar waren (und auch heute ist man von einer belastbaren Quantifizierung der Risiken noch immer weit entfernt). Für eine Sexarbeiterin, die den hier zugrunde liegenden Annahmen entspricht (vaginal/anal „safer“, oral unsafe arbeitend), wäre die jährliche berufliche HIV-Inzidenz unter den Prämissen im Modell von KLEIBER und VELTEN sogar gleich Null, was angesichts von Risiken durch Kondomversager und ungeschützten Oralverkehr wiederum ein zu optimistisches Szenario darstellen würde.

## II. HPV

### a) Lebenszeitverlust durch Gebärmutterhalskrebs

Basierend auf der Todesursachenstatistik des Jahres 2005 (Statistisches Bundesamt), das hier als Referenzjahr gewählt wurde (das letzte Jahr vor der Einführung der HPV-Immunisierung in Deutschland, wobei sich letztere aber erst in vielen Jahren in der Todesursachenstatistik niederschlagen wird [vgl. A11]), waren 0,37 % aller Todesfälle bei Frauen auf Gebärmutterhalskrebs zurückzuführen. Im Jahr 2010 waren es 0,34 %.

Pro Erkrankungsfall am Cervixkarzinom gehen durchschnittlich 9 Lebensjahre weiterer Lebenserwartung verloren [A6, Seite 52, Stand 2002]. Der Gesamtverlust an Lebensjahren durch Gebärmutterhalskrebs in Deutschland wurde im Jahr 2002 auf 41.300 Jahre geschätzt. Legt man die Anzahl der Sterbefälle des Jahres 2000 zugrunde (N = 1882), entspricht dies ca. 22 Lebensjahren pro Sterbefall am Cervixkarzinom.

Dies entspricht vom Ergebnis her auch einem aktuellen Update der Daten: im Jahr 2009 starben 1581 und im Jahr 2010 1524 Frauen in Deutschland an Gebärmutterhalskrebs. Das Konzept des Verlustes an Lebensjahren wurde inzwischen in der Berichterstattung des RKI aufgegeben; die Berichte des Rheinland-Pfälzischen Krebsregisters liefern aber Angaben

zum mittleren Sterbealter. Das lag im Jahr 2010 für Gebärmutterhalskrebs in Rheinland-Pfalz bei 64,5 Jahre.

Legt man nun die mittlere verbleibende Restlebenserwartung für 64,5 Jahre alte Frauen aufgrund der entsprechenden Tabellen des Statistischen Bundesamtes (dort „Gesundheitsberichterstattung“ auswählen und in die Suchfunktion „Lebenserwartung“ eingeben), so gehen den an Gebärmutterhalskrebs verstorbenen Frauen durchschnittlich etwa 21 Jahre an Lebensjahren verloren (was im Einklang mit der oben präsentierten Rechnung mit anderer Methodik auf der Basis der Quelle A6 steht).

Mit einem Anteil von 0,34 % an allen Todesfällen resultieren  $0,0034 \times 21 \text{ Jahre} = 0,0714$  Jahre Lebenszeitverlust pro weiblichem Sterbefall, dies sind 26 Tage.

Auf der Basis der Daten des Jahres 2010 verlieren Frauen in Deutschland daher durchschnittlich 26 Tage an Lebenserwartung durch Gebärmutterhalskrebs. Gäbe es diesen überhaupt nicht, würden Frauen im Durchschnitt 26 Tage länger leben.

Für Sexarbeiterinnen wird in der Modellrechnung ein relatives Risiko von 3 bis 10 für ein Versterben am Cervixkarzinom im Vergleich zur weiblichen Gesamtbevölkerung angenommen, wobei unterstellt wird, dass Sexarbeiterinnen bzw. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese (Abk. FSA) die gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen im Durchschnitt im gleichen Umfang (nicht seltener, nicht häufiger) in Anspruch nehmen als die weibliche Gesamtbevölkerung in Deutschland, und dabei auch *nicht* häufiger HPV-Tests machen.

Dem hier als Kompromisswert angesetzten relativen Risiko von 3 bis 10 liegen einerseits Daten zugrunde, die eine etwa 10-fach erhöhte cervikale HR-HPV-Prävalenz bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zur altersgematchten weiblichen Allgemeinbevölkerung belegen [4, 6], andererseits divergierende Angaben zum relativen Risiko bei höhergradigen intraepithelialen Dysplasien: Das relative Risiko der **Prävalenz** derartiger Läsionen lag bei Sexarbeiterinnen in Belgien (Region Gent) bei 4,8 (2,9 % vs. 0,6 %) [15], in Wien bei 6,5 (2,35 % zu 0,36 %) [16]. Das relative Risiko für die **Inzidenz** schwerer Dysplasien bei eingangs PAP-negativen Sexarbeiterinnen lag in Wien dagegen bei 18,5 (1,11 % vs. 0,06 %). Auf dieser Datenbasis wurde das relative Risiko für das Versterben an einem Cervixkarzinom für FSA auf 3 – 10 geschätzt (im Vergleich mit der weiblichen Gesamtbevölkerung in Deutschland).

Hieraus ergibt sich für FSA eine durchschnittliche verlorene Lebenserwartung von 78 – 260 Tagen infolge Versterbens an Cervixkarzinomen (statt 26 Tagen in der weiblichen Gesamtbevölkerung), wovon 52 bis 234 Tage kausal der Sexarbeit zuzuordnen sind.

Diese Kalkulation ist zurückhaltend, weil sie unterstellt, dass FSA im Falle des Versterbens an einem Cervixkarzinom ebenso durchschnittlich 21 Lebensjahre pro Fall verlieren wie in der weiblichen Allgemeinbevölkerung. Da Sexarbeit oftmals nur im jungen Erwachsenenalter ausgeübt wird und die zum Karzinom führenden Infektionen daher schon in jungen Jahren akquiriert werden, ist nicht auszuschließen, dass FSA durchschnittlich in jüngerem Alter an Cervixkarzinomen versterben als die weibliche Allgemeinbevölkerung. In diesem Fall würden FSA sogar mehr als 78 – 260 Tage verlieren.

Durch eine regelmäßige (im Vergleich zur Gesamtbevölkerung überdurchschnittliche) **lebenslange** Teilnahme an den gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen, idealerweise in



nach dem Ergebnis eines typisierenden cervicalen HPV-Tests risikoadjustierten Intervallen, könnten FSA allerdings den oben kalkulierten Verlust an Lebenserwartung wegweisend reduzieren.

## **b) Lebenszeitverlust durch HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome**

Auch hier wird aus den oben genannten Gründen das Jahr 2005 als Basisjahr herangezogen. Oropharynx-Karzinome (*sensu lato*, also Mund- und Rachenkrebs) hatten im Jahr 2005 einen Anteil von 0,25 % an den Todesursachen der Frauen in Deutschland. Im Jahr 2010 lag dieser Anteil bei 0,27 %.

HPV-bedingte Karzinome konzentrieren sich aber auf den Rachenbereich, besonders Zungengrund und Mandeln. Etwa 0,06 % aller Sterbefälle bei Frauen in Deutschland entfallen auf diese beiden Krebslokalisationen (ca. 250 Fälle p.a.). Nicht alle diese Krebse sind HPV-bedingt; dafür spielt HPV – wenn auch in viel geringerem Umfang – auch an anderen Lokalisationen im Mund-Rachen-Raum gelegentlich eine Rolle. Daher wird hier angenommen, dass 0,04 – 0,07 % der Frauen der Allgemeinbevölkerung an einem HPV-bedingten Krebs im Mund-Rachen-Raum versterben, wenn auch bei steigender Tendenz.

Außerdem wird für die Modellrechnung ein 2– bis 10-faches Risiko für HPV-bedingten Mund-Rachen-Krebs bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung angenommen. Diese große Spannweite ergibt sich aus der noch sehr unzureichenden Datenlage zum RR der oralen HPV-16-Prävalenz bei Sexarbeit, insbesondere dem Umstand, dass hierzu nur eine einzige kleine Studie mit altersgemachter Kontrollgruppe der weiblichen Allgemeinbevölkerung existiert [374, 374a]. In dieser Studie fand sich HPV-16 im Rachenraum bei 2 von 34 Sexarbeiterinnen (5,9 %), aber bei keiner der 52 Frauen der Kontrollgruppe. Eine Risikoerhöhung für oropharyngeales HPV-16 infolge von Sexarbeit bzw. Oralsex im Rahmen von Sexarbeit ( $2/33 = 6,1\%$ ) lässt sich daraus nicht kalkulieren.

Eine japanische Studie lässt auf ein 8-faches Risiko bei Sexarbeiterinnen schließen [79], aber ebenfalls mit starken methodischen Vorbehalten. Auch ist nicht klar, ob eine 8-fache HR-HPV-Prävalenz im Abstrich der Mundhöhle mit einem um den gleichen Faktor erhöhten Risiko an HPV-assoziierten oropharyngealen Karzinomen einhergeht. Außerdem beschränkt sich die Aussage auf HR-HPV allgemein und nicht auf den im Rachenraum besonders gefährlichen Typ HPV-16.

Während man bei Erkrankungsfällen an Mund-Rachen-Krebs bei Frauen im Durchschnitt von 9 verlorenen Lebensjahren ausgeht [A6, Seite 16], wobei sich dieser Wert aber aus HPV-negativen und –positiven Karzinomen zusammensetzt, ist hier zu berücksichtigen, dass HPV-bedingte Krebse dieser Lokalisation bei durchschnittlich jüngeren Patienten auftreten als Oropharynx-Karzinome anderer Ursache [21, 55]. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind Patienten mit HPV-positivem Oropharynx-Karzinom im Durchschnitt 10 Jahre jünger als Patienten mit HPV-negativem Karzinom.

Nach den Daten des Rheinland-Pfälzischen Krebsregisters [A14] liegt das mittlere Sterbealter für Frauen bei Mund-Rachen-Krebs bei 72,0 Jahren – was einem durchschnittlichen Verlust an weiterer Lebenserwartung von 14,8 Jahren entspricht.

Da HPV-assoziierte Karzinome durchschnittlich 10 Jahre früher auftreten als HPV-negative Karzinome, werden hier 17 Jahre Lebenszeitverlust pro HPV-assoziiertem Todesfall angenommen.

In der Modellrechnung ergeben sich dann 17 verlorene Lebensjahre pro 0,04 bis 0,07 % aller Todesfälle bei Frauen der Gesamtbevölkerung. Dies entspricht 2 bis 4 Lebenstagen, die die weibliche Gesamtbevölkerung im Durchschnitt wegen HPV-assoziiierter Mund-Rachen-Karzinome verliert. Da für Sexarbeiterinnen ein 2- bis 10-faches Risiko für derartige Karzinome angenommen wird, kommen bei ihnen weitere 2 bis 36 verlorene Lebenstage hinzu.

Die weibliche Allgemeinbevölkerung verliert in Deutschland durchschnittlich 2 bis 4 Lebenstage aufgrund von HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinomen. Für Frauen mit Sexarbeit (FSA) in der Anamnese ist dagegen von 4 bis 40 verlorenen Lebenstagen auszugehen, von denen 2 bis 36 Tage als Konsequenz der Sexarbeit zu bewerten sind.

Die Berechnung ist konservativ, weil pro Sterbefall 17 verlorene Lebensjahre angenommen werden, was den tatsächlichen Verlust an Lebenszeit – vor allem bei FSA mit schon in jungem Alter erworbenen oropharyngealen HPV-Infektionen - unterschätzen kann.

Mittelfristig könnte die verlorene Lebenszeit durch HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome auch bei Ungeimpften allerdings reduziert werden, sowohl in der Gesamtbevölkerung wie bei FSA, sofern sich Personen mit erhöhten Risiken für oropharyngeale HR-HPV-Infektionen gelegentlich oropharyngealen HR-HPV-Tests und bei Nachweis persistierender HPV-16-Infektionen einer engmaschigen Kontrolle zur frühzeitigen klinischen Entdeckung oropharyngealer Karzinome unterziehen würden. HPV-Serologie (Antikörper gegen virale Onkoproteine) könnte dabei zur Präzisierung der Risikoeinschätzung beitragen.

### **c) Sonstige HPV-assoziierte anogenitale Karzinome**

In diesem Kontext sind vor allem HPV-assoziierte Vulva-, Vagina- und Analkarzinome zu berücksichtigen.

Wegen der unklaren Rolle von HR-HPV u.a. bei Darm-, Brust- und Lungenkrebs [103, 104, 152-155; 165-170] sowie den ungeklärten, in diesem Kontext möglicherweise relevanten Infektionswegen (ggf. hämatogen) gehen Karzinome dieser Lokalisationen nicht in die Berechnungen ein, wodurch allerdings die Anzahl der verlorenen Lebenstage sowohl in der Allgemeinbevölkerung wie besonders auch bei FSA unterschätzt werden könnte (s. Diskussion).

Die amtliche Todesursachenstatistik des Jahres 2005 weist bei Frauen 189 Anal-, 622 Vulva- und 175 Vagina-Karzinome (Abk.: AVV-Karzinome) aus (0,22 % der Sterbefälle; zum Vergleich: 1626 Cervixkarzinome = 0,37 % der Sterbefälle). Nimmt man an, dass 40 – 70 %

aller AVV-Karzinome HR-HPV-bedingt sind, resultieren aus letzteren 0,09 – 0,15 % aller Sterbefälle bei Frauen. Analkarzinome werden fast ausschließlich durch HPV verursacht, Vagina- und Vulvakarzinome knapp zur Hälfte. Die angenommene Quote HPV-assoziiierter AAV-Karzinome von 40 bis 70 % deckt damit das Gesamtspektrum ab.

Über die durch Todesfälle an diesen Karzinomen verlorenen Lebensjahre liegen in Ref. A6 keine Angaben vor. Wegen der ätiologischen und pathogenetischen Parallelen HR-HPV-assoziiierter AVV-Karzinome werden daher 21 Jahre verllorener Lebenserwartung pro Todesfall angesetzt analog dem Cervixkarzinom [A6]. Daraus ergibt sich, dass die weibliche Gesamtbevölkerung im Durchschnitt 7 bis 11 Lebenstage durch HPV-assoziierte AVV-Karzinome verliert.

Aufgrund der engen Konkordanz beim HPV-Befall des weiblichen Genitaltrakts und Anus bei Frauen (und auch bei Sexarbeiterinnen) [5, 108, 120, 121, 126] wird weiterhin in der Modellrechnung angenommen, dass das Risiko, an einem AVV-Karzinom zu erkranken (und zu versterben), bei Sexarbeiterinnen in demselben Umfang (d.h. RR 3 bis 10) erhöht ist wie im Falle des Cervixkarzinoms. Daraus ergeben sich für FSA im Durchschnitt 21 bis 110 verlorene Lebenstage durch HR-HPV-assoziierte AVV-Karzinome unter der Annahme, dass Sexarbeiterinnen bzw. FSA in ebenso großem Umfang (nicht häufiger, aber auch nicht seltener) an gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen als die weibliche Gesamtbevölkerung, und dabei auch nicht häufiger ein HPV-basiertes Screening durchführen lassen als die weibliche Gesamtbevölkerung.

Zwar werden dabei keine routinemäßigen Abstriche von Vagina oder Vulva genommen; gleichwohl können Karzinome dieser Lokalisationen bei Vorsorgeuntersuchungen in einem frühen und daher kurablen Stadium detektiert werden, so dass die Teilnahme an diesen Untersuchung einen Einfluss auf die AVV-Sterblichkeit nehmen dürfte.

Therapeutische Vakzine gegen virale Onkoproteine könnten in Zukunft hier neue, nicht-chirurgische Optionen bieten; erste erfolgversprechende Erfahrungen bei Krebsvorstufen von Vulva-Karzinomen liegen bereits vor [178].

**Verlorene Lebensstage durch sexuell übertragene HPV-Infektionen bei der weiblichen Gesamtbevölkerung und Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese im Vergleich:**

<b>Lokalisation</b>  (angenommenes RR Sexarbeit versus Gesamtbevölkerung)	<b>verlorene Lebensstage:</b>	
	weibliche Gesamtbevölkerung	Sexarbeit in der Anamnese
Cervixkarzinome (RR: 3 - 10)	26	78 – 260
HR-HPV-assoziierte Oropharynx-Karzinome (RR: 2 - 10) (Anteil HPV: 25-50 %)	2 – 4	4 – 40
HR-HPV-assoziierte AVV-Karzinome (RR: 3 - 10) (Anteil HPV: 40-70%)	7 – 11	21 – 110
Summe	35 – 41 Tage (ca. 5 - 7 Wochen)	103 – 410 Tage (ca. 3,5 – 14 Monate)

## **Diskussion**

Nach der hier vorgestellten Modellrechnung gehen Frauen in Deutschland (Gesamtbevölkerung) durchschnittlich ca. 5 bis 7 Wochen an Lebenszeit infolge oro-ano-genitaler HR-HPV-assoziiierter Karzinome verloren. Bei Sexarbeiterinnen (FSA) ist die verlorene Lebenszeit mit durchschnittlich 3 ½ bis 14 Monaten deutlich höher. Betrachtet man nur die im Rahmen der Sexarbeit oro-ano-genital akquirierten HPV-Infektionen, verlieren FSA zwischen 2 ½ und 13 Monaten an Lebenszeit infolge der Sexarbeit aufgrund von HPV.

Was die Obergrenze dieses Zeitraumes (13 bzw. 14 Monate) für die Sexarbeiterinnen anbetrifft, ist allerdings davon auszugehen, dass dies ein sehr pessimistisches Szenario darstellt, da für alle 5 betrachteten Lokalisationen (Cervix, Anus, Vagina, Vulva, Mund-Rachen) hier eine 10-fache Risikoerhöhung im Vergleich zur weiblichen Gesamtbevölkerung angenommen wurde. Dies ist sicherlich ein Worst-Case-Szenario, für das es sehr

unwahrscheinlich ist, dass es für alle fünf Lokalisationen unabhängig voneinander zutreffend sein könnte.

Was den Lebenszeitverlust durch krebserregendes HPV für die weibliche Allgemeinbevölkerung (5 bis 7 Wochen) und die Untergrenze für Sexarbeiterinnen (mindestens 15 Wochen) betrifft, ist die Kalkulation aber aus drei Gründen zurückhaltend. Erstens beruht die Annahme der verlorenen Lebensjahre pro Todesfall auf Daten aus dem Jahr 2010. Da die Lebenserwartung, auch die verbleibende Lebenserwartung in einem bestimmten Alter, weiterhin ansteigt (bei Frauen in den hier betrachteten Altersgruppen etwa um 0,05 bis 0,1 Jahre pro Jahr), muss davon ausgegangen werden, dass bei Todesfällen an den o.g. Diagnosen inzwischen einige *zusätzliche* Monate an Lebenszeit verloren gehen könnten. Dies betrifft dann Allgemeinbevölkerung und Sexarbeiterinnen gleichermaßen.

Zweitens ist es möglich, dass die den entsprechenden Erkrankungen und ggf. Todesfällen zugrunde liegenden HR-HPV-Infektionen – unter Berücksichtigung der Altersstruktur der Sexarbeiterinnen in Deutschland – bei letzteren in durchschnittlich jüngeren Jahren erworben sein könnten als im Durchschnitt der Gesamtbevölkerung. Dann würden bei FSA aber auch die betreffenden Karzinome und Todesfälle im Durchschnitt früher auftreten. Die Anzahl verlorener Lebensjahre pro Todesfall wäre dann bei FSA im Vergleich zur Gesamtbevölkerung durchschnittlich größer. Die kalkulierte Anzahl von mindestens 107 verlorenen Lebenstagen wäre dann zu niedrig angesetzt, und der Abstand zur Gesamtbevölkerung würde weiter zunehmen.

Drittens wird auch bei einem nicht unbedeutenden, von Studie zu Studie aber oft sehr variierenden Anteil häufiger extragenitaler Karzinome wie z.B. Darmkrebs [152-155; 225, 226; kontra: 156, 157, 541], Brustkrebs [103, 104, 165, 166, 170; kontra: 169], Speiseröhrenkrebs [Plattenepithelkarzinom; 227, 238; kontra: 541] oder Lungenkrebs [167, 240] HR-HPV, vor allem auch HPV-16, nachgewiesen. Die Infektionswege und die Rolle des HR-HPV an der Entstehung dieser Krebse sind unbekannt. Beim Darmkrebs gelten aber ascendierende Infektionen ausgehend von einem analen HPV-Befall als unplausibel [152, 155, 225, 226]; daher wird vor allem eine hämatogene, evtl. aber auch lymphogene Ausbreitung favorisiert [165, 166]. Es gibt aber auch Studienergebnisse, die eine hämatogene Ausbreitung infrage stellen [168, 169].

Möglicherweise sind daher auch diese HR-HPV-assoziierten Karzinome (die aber stets nur eine Teilgruppe aller Karzinome der betreffenden Lokalisation darstellen) im Endeffekt auf anogenital und damit sexuell akquirierte HR-HPV-Infektionen zurückzuführen mit der Folge, dass die Krankheitslast der Allgemeinbevölkerung, aber in besonderem Maße auch der FSA, durch sexuell akquirierte HR-HPV-Infektionen und die daraus resultierende Verkürzung der Lebenserwartung noch (u.U. *deutlich*) höher ausfallen könnten als in der hier vorliegenden Modellrechnung, die nur fünf Krebslokalisationen (Cervix, Vagina, Vulva, Anus, Oropharynx) berücksichtigte.

Zusammenfassend ist daher festzustellen, dass die hier präsentierte Modellrechnung für die Allgemeinbevölkerung (35 bis 41 Tage) und die Untergrenze für die Sexarbeiterinnen (mindestens 103 Tage) von sehr konservativen Annahmen ausgeht.

## Fazit:

1. Während (ano-)genital „safer“ arbeitende Sexarbeiterinnen im Durchschnitt voraussichtlich nur Stunden bis wenige Tage, vielleicht sogar nur Minuten, auf jeden Fall deutlich weniger als 36 Tage, an Lebenszeit aufgrund von beruflich (!) akquirierten HIV-Infektionen verlieren, kosten beruflich erworbene HPV-Infektionen – im Vergleich zur weiblichen Gesamtbevölkerung – die Sexarbeiterinnen im Durchschnitt zusätzlich (mindestens) 8 Wochen Lebenserwartung (und möglicherweise noch viel mehr), sofern sie frauenärztliche Vorsorgeuntersuchungen nicht häufiger (und auch nicht seltener) wahrnehmen als die weibliche Gesamtbevölkerung, und auch nicht häufiger dabei HPV-Tests vornehmen lassen.

Sexarbeiterinnen verlieren *mindestens* 8 bis 10 zusätzliche Wochen (und möglicherweise noch viel mehr!) an Lebenserwartung infolge von HPV im Vergleich zu Frauen der Allgemeinbevölkerung, die 5 bis 7 Wochen verlieren.

Die noch nicht ausreichend evidenzbasierte Möglichkeit, dass genitale HR-HPV-Infektion z.B. hämatogen oder lymphogen zu einem Befall anderer Organe führen und dort ebenfalls Karzinome auslösen könnten, blieb ebenfalls unberücksichtigt. Falls dies zutrifft, würde dies den Abstand zwischen den Sexarbeiterinnen und den Frauen der Allgemeinbevölkerung weiter vergrößern.

Dies verdeutlicht die relative großen Auswirkungen von HPV im Vergleich zu HIV in Bezug auf die durchschnittliche Lebenserwartung selbst von „safer“ arbeitenden Sexarbeiterinnen unter den HIV-epidemiologischen Bedingungen in Deutschland.

2. Der durchschnittliche Verlust an Lebenserwartung durch oro-ano-genitale HPV-Infektionen bei Sexarbeiterinnen bzw. FSA im Umfang von insgesamt 15 bis 65 Wochen (wobei die Maximalwerte aber unrealistisch erscheinen, s.o.) könnte durch regelmäßige Teilnahme an den gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen, ggf. risikoadjustiert strukturiert und terminiert gemäß den Ergebnissen eines typisierenden oder risikoorientierten HPV-Tests an Cervixabstrichmaterial, deutlich verringert werden [vgl. 375]; 73 bis 58 % der verlorenen Lebenserwartung von FSA entfällt schließlich auf das Cervixkarzinom, aber auch andere anogenitale Karzinome könnten bei der Vorsorge entdeckt werden.

Die Sensitivität und Spezifität der standardmäßigen PAP-Diagnostik (ohne begleitende lokale HPV-Diagnostik) wird durchaus kritisch gesehen [30]; gleichwohl ist anzunehmen, dass bei jährlicher Teilnahme neu aufgetretene bzw. bei der vorausgehenden Untersuchung noch nicht entdeckte Karzinome der Cervix, der Vagina oder Vulva in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle noch nicht so weit fortgeschritten sein werden, dass sie letal enden. Frauen mit Sexarbeit in der Anamnese sollten lebenslang die Krebsvorsorge beim Frauenarzt wahrzunehmen, wobei über die routinemäßige PAP-Zytologie hinaus in zeitlich sinnvollen Abständen ein HPV-Test am Abstrichmaterial erfolgen sollte, oder von vornherein HPV-basiert gescreent werden sollte. Letzteres vermindert das Risiko für ein invasives Cervixkarzinom im Vergleich zum zytologischen Screening um 60 – 70 % [375].

Mit dem ersten kommerziell verfügbaren oropharyngealen HPV-16/18-Test (OraRisk HPV-Test von OralDNA Labs) – zunächst in den USA <sup>2)</sup> – sind aber auch die Grundlagen für eine risikoadjustierte Früherkennung von HPV-assoziierten Oropharynx-Karzinomen gelegt. Auch in Deutschland bieten manche großen medizinischen Labore bereits einen oralen HPV-Test an. Dringend wünschenswert wäre aber die allgemeine Verfügbarkeit einer differenzierten HPV-16-Serologie angesichts des hohen prädiktiven Wertes von HPV-16-E6- und E7-Seropositivität für die Entwicklung eines HPV-assoziierten oropharyngealen Karzinoms. Erst

die Kombination aus oropharyngealen HPV-16-Tests und HPV-16-E6-/E7-Serologie ergibt ein realistisches und risikoadjustiertes Vorsorgekonzept für den Oropharynx.

3. Die Daten bieten auch Anhaltspunkte für die Auswirkungen der HPV-Impfungen in Bezug auf die Lebenserwartung.

Geht man einmal nach vorsichtiger Schätzung davon aus, dass 60 bis 90 % der hier zur Diskussion stehenden HPV-assoziierten Karzinome durch eine rechtzeitig erfolgte Impfung vermieden werden könnten, würde die durchschnittliche Lebenserwartung in der weiblichen Gesamtbevölkerung infolge der HPV-Impfung bei geimpften Frauen (ohne Berücksichtigung ggf. zusätzlicher Effekte durch verminderte Infektionsrisiken aufgrund von Herdenimmunität) um 22 bis 41 Tage steigen. Es verbleibt dann noch ein Verlust von 4 bis 15 Tagen (statt 37 bis 45 Tagen bei Ungeimpften).

Der geschätzte Anteil von 60 bis 90 % durch Impfung vermiedener Karzinome beruht allerdings zur Zeit nur auf Vermutungen, weil die Beobachtungszeiten nicht ausreichen, um genau vorherzusagen, in welchem Umfang (und strenggenommen, **ob überhaupt**) Krebs durch die Impfung vermieden wird. 90 % stellt dabei ein sehr optimistisches Szenario dar, wobei aber zu bedenken ist, dass bei diesem Prozentsatz auch Oropharynx-Karzinome enthalten sind, die spezifischer durch impfpräventibles HPV verursacht werden als Cervixkarzinome. Ein Impfnutzen von 90 % ist zwar selbst bei rechtzeitiger Impfung und ggf. – falls später notwendig – Auffrischung sehr unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich, wenn man die inzwischen erkannten recht guten kreuzprotektiven Effekte der Impfstoffe im Genitalbereich berücksichtigt, ebenso wie die Möglichkeit, dass die Impfung bis an 100 % gegen HPV-16/-18 im Oropharynx schützen könnte, falls die eine einzige HPV-16-Infektion, die in der Impfgruppe von HERRERO et al. [320] schon zum Impfzeitpunkt bestand und daher gar nicht mehr impfpräventibel gewesen wäre (was man nicht weiß).

Eine konservative Einschätzung des Impfnutzens sollte sich daher eher am unteren Bereich des genannten Spektrums (also 60 % oder knapp darüber) orientieren, und selbst dies setzt eine frühzeitige Impfung im Jugendalter, vor den ersten sexuellen Kontakten, zwingend voraus, wenn man eine solche Erfolgsbilanz erwarten will. Bei hoher Vakzineeffizienz im Oropharynx und Analbereich ist eine Gesamteffizienz von 60 % auch noch dann darstellbar, wenn die Effizienz in der Cervixregion nur 50 % betragen sollte.

Bei Sexarbeiterinnen, die rechtzeitig geimpft worden sind (also als Jugendliche vor Aufnahme sexueller Aktivität), würde die durchschnittliche Lebenserwartung um 64 bis 96 Tage in der Mindestrechnung (107 Tage verlorene Lebenserwartung durch HPV) infolge der Impfung zunehmen; betrachtet man das gesamte kalkulierte Spektrum einschließlich der unwahrscheinlichen Obergrenze von 450 Tagen, ergäbe sich ein Gewinn von Lebenserwartung zwischen 64 und 405 Tagen bei rechtzeitiger Impfung.

Der nicht-impfpräventible Verlust an Lebenszeit bei FSA liegt dann noch bei 11 bis 180 Tagen (statt 4 bis 15 Tagen in der weiblichen Gesamtbevölkerung), wobei dieser Zeitraum aber durch regelmäßige Teilnahme an der gynäkologischen Krebsvorsorge und in Zukunft ggf. auch durch verminderte Infektionsrisiken durch Herdenimmunitäts-Effekte noch weiter verringert werden könnte.

Die Daten verdeutlichen das große Potential, das eine rechtzeitige HPV-Impfung Sexarbeiterinnen bieten kann, und unterstreicht den großen Nutzen der HPV-Impfung insbesondere für Berufseinsteigerinnen.

4. Gleichzeitig bieten sie auch eine Kalkulationsgründe für den Impfnutzen in Fällen, in denen der ideale Impfzeitpunkt verpasst wurde:

Bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung an der Cervix HPV-16/18-negativ waren, aber bereits seropositiv (d.h. Zustand nach überwandener Infektion), betrug der Nutzen der Impfung in Bezug auf die Verhinderung von CIN 1+ und 2+ jeweils nur noch ca. 65 bis 70 % [76]. In einem vorsichtigen Ansatz sei hier unterstellt, dass in einer solchen Konstellation nur noch die Hälfte der Karzinome durch Impfung vermieden werden könnte. Für den Oropharynx wird (pessimistisch) unterstellt, dass dieser mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % HPV-16-frei ist. Es wird weiterhin unterstellt, dass auch im AVV-Bereich jetzt nur noch eine Protektion durch die Impfung in Höhe von 50 % erreicht werden kann.

Während ohne Impfung die durchschnittliche Lebenserwartung durch HPV-assoziierte oro-ano-genitale Karzinome um 107 bis 450 Tage reduziert würde, wäre das Restrisiko nach erfolgter Impfung in diesem Szenario jetzt noch 50 bis 193 Tage (39 – 130 Tage für Cervix, 1 – 8 Tage für Oropharynx, 10 – 55 Tage für AVV). Im Durchschnitt würden durch die Impfung also 56 – 257 Tage zusätzlicher Lebenszeit (39 – 130 Tage für Cervix, 7 – 72 Tage für Oropharynx, 10 – 55 Tage für AVV) gewonnen. Die – deutlich verspätete – Impfung der Sexarbeiterin in diesem Beispiel hat daher immer noch einen deutlich höheren individuellen Nutzen als die *rechtzeitige* Impfung der weiblichen Allgemeinbevölkerung, die durch die Impfung nur 22 bis 41 Lebenstage gewinnt.

Bei einer Sexarbeiterin, die aktuell genital mit HPV-16 und -18 infiziert ist, ist bezüglich der Prävention ano-genitaler HR-HPV-assoziiierter Karzinome nur noch ein marginaler Nutzen zu erwarten (z.B. durch Kreuzprotektion gegenüber anderen onkogenen Typen), der sich nicht näher quantifizieren lässt. Auch das verringerte Rezidivrisiko nach Behandlung einer CIN oder AIN sei hier unberücksichtigt. Der ano-genitale Nutzen der Impfung wird daher in einem sehr konservativen Ansatz hier gleich Null gesetzt. Für den Oropharynx wird entsprechend den spärlichen epidemiologischen Daten eine HPV-16-Freiheit von 90 % unterstellt. Unterstellt man einen protektiven Nutzen der HPV-Impfung auch für 70 – 90 % der HR-HPV-positiven Oropharynx-Karzinome (was angesichts der 93%-igen Protektion vor HPV-16/18-Infektionen in der weiblichen Allgemeinbevölkerung ebenfalls einen konservativen Ansatz darstellt), so würde diese Sexarbeiterin durch die HPV-Impfung ihre Lebenserwartung nur um durchschnittlich 3 bis 36 Tage verlängern können. Selbst dieser Zeitraum liegt jedoch noch im Rahmen der Lebenszeitverlängerung in der weiblichen Allgemeinbevölkerung (22 – 41 Tage). Tatsächlich wäre der Effekt aber noch größer, weil eine HPV-Impfung beispielsweise das Rezidivrisiko nach Dysplasie-Entfernung vermindert [52, 349] und die o.g. kreuzprotektiven Effekte entfaltet.

Dies sind nur zwei Beispiele, wie die oben vorgestellte Modellrechnung fallspezifisch adaptiert werden kann, um eine Nutzen-Risiko-Abwägung der HPV-Impfung von Sexarbeiterinnen nicht nur pauschal, sondern im konkreten Einzelfall (z.B. nach gynäkologischem HPV-Test) vorzunehmen.



Gleichwohl stellen alle diese Berechnungen lediglich auf den Verlust an Lebenszeit ab. Dieser stellt aber nur einen Teilaspekt HIV- und HPV-assoziiierter Erkrankungen dar. Neben dem Verlust von Lebenszeit als solcher sind viele andere Variablen zu berücksichtigen, die sich aus der Krankheitslast ergeben.

Hierzu gehören bei HIV u.a. die hohen Kosten der lebenslangen antiretroviralen Therapie die Notwendigkeit einer lebenslangen perfekten Therapie-Compliance, die nicht unerheblichen Nebenwirkungen der Therapie bis hin zur Veränderung des Körperbildes (z.B. durch veränderte Fettverteilung), die psychosozialen Auswirkungen sowie die Folgen für die Lebensqualität und schließlich auch – einschließlich rechtlicher Aspekte – für das Sexualleben.

Bei HPV sind dagegen die sehr hohe Anzahl von Eingriffen zur Beseitigung von Dysplasien und Krebsvorstufen am Gebärmutterhals (ca. 100.000 pro Jahr in Deutschland!), die daraus ggf. resultierenden Probleme der Fertilität oder Gravidität, aber auch die Folgen oropharyngealer Karzinomkrankungen (z.T. entstellende Eingriffe, die umfangreicher plastischer Rekonstruktionen bedürfen; Neck Dissection), Sorgen und eingeschränkte Lebensqualität wegen der unsicheren Prognose (Rezidivrisiko usw.) sowie ebenfalls das breite Spektrum der damit verbundenen psychosozialen Auswirkungen zu berücksichtigen. Daneben wird eine Rolle von sexuell akquirierten HR-HPV-Infektionen bei der Genese verschiedener häufiger extragenitaler Krebserkrankungen diskutiert, wobei vermutet wird, dass die Ausbreitung des Virus hämatogen oder lymphogen erfolgt.

Trotz dieser zahlreichen Einschränkungen bietet die Analyse der verlorenen Lebenserwartung einen – wenn auch nur auf einen einzigen Aspekt des Krankheitsgeschehens durch HPV (und HIV) reduzierten – Ansatz, die Rolle von HPV (sowie HIV) im Kontext von Sexarbeit zu quantifizieren und darauf aufbauend individualisierte Impfempfehlungen für oder gegen die HPV-Impfung abzuleiten sowie die Bedeutung von HPV für FSA - unter Berücksichtigung der in Deutschland aktuell relevanten HIV-Epidemiologie – mit derjenigen von HIV in Beziehung setzen zu können.

<sup>2)</sup> Der OraRisk-HPV-Test ist zurzeit (Stand: 1.11.2011) nur in den USA verfügbar (persönliche Mitteilung von OralDNALabs).

## Literatur

- [A1] VAN VEEN MG et al., Arch Sex Behav 2010; 39 (3): 714 - 723
- [A2] BAGGALEY RF et al., Int J Epidemiol. 2008; 37 (6): 1255 - 1265
- [A3] Risk of HIV Infection through receptive oral sex:  
hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=pr-rr-05
- [A4] SAINI R et al., J Glob Infekt Dis 2010; 2 (1): 57 - 62
- [A5] RKI: HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten; Stand: Ende 2010: [www.rki.de](http://www.rki.de)
- [A6] Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 3. Ausgabe. Saarbrücken 2002.
- [A7] VAN SIGHEM, A et al., Paper 526, 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections CROI, San Francisco 2010
- [A8] VAN SIGHEM, A et al., AIDS 2010; 24 (10): 1527 - 1535
- [A9] [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (für Zeiträume bis 2006)
- [A10] HOEPER K et al., Abstract A 366, Gesundheitswesen 2011; 73: 566
- [A11] MIKOLAJCZYK R et al., Abstract A 54, Gesundheitswesen 2011; 73: 588
- [A12] RKI, Epidemiologisches Bulletin Nr. 28/2012 (16.7.1012), S. 255 – 274
- [A13] RKI, Epidemiologisches Bulletin Nr. 45/2013 (11.11.2013), S. 457 - 465
- [A14] Krebsregister Rheinland-Pfalz: Krebs in Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2010. Mainz 2013

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

## ANHANG 2

### Der Cochrane-Review (2018) zum Nutzen der HPV-Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs und dessen Vorstufen und seine Konsequenzen für die Impfberatung von FSW

Bezug:

ARBYN M et al. (2018)

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors

DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3

#### Vorbemerkung

Die HPV-Impfung von FSW hat zwei sehr unterschiedliche Zielrichtungen. Der wichtigste Aspekt für die FSW selbst ist der **Eigenschutz** in dem Sinne, dass das Risiko für HPV-bedingte Erkrankungen vermindert wird oder diese im Idealfall komplett verhindert werden.

Primär geht es dabei um HPV-bedingten Krebs, je nach Impfstoff auch um Anogenitalwarzen, daneben aber auch um die Vermeidung höhergradiger Dysplasien durch impfpräventible HPV-Typen im Genital- und Analbereich mit den sich daraus ergebenden Konsequenzen (Krebsrisiko, Überwachungsbedarf/Behandlungsbedarf, invasive Eingriffe wie Konisationen, oft mit Krankenhausaufenthalt und auf jeden Fall mit Unterbrechung der Tätigkeit als FSW verbunden, Umsatzausfall und je nach Versicherungsstatus auch Eigenkosten, Nebenwirkungen bzw. erhöhte Risiken bei späterer Schwangerschaft usw.).

Inzidente, prävalente oder persistierende HPV-Infektionen haben für sich isoliert betrachtet noch keinen eigenen Krankheitswert für die FSW, abgesehen einmal davon, dass mit ihnen das Risiko verbunden ist, dass sich aus ihnen im Laufe der Zeit eine höhergradige Dysplasie entwickeln kann (die dann Krankheitswert hätte, s.o.), und dass eine solche Infektion – wie andere STIs ebenfalls – andere genitale STI-Risiken erhöht, z.B. das HIV-Risiko im Falle eines Kondomunfalls mit einer HIV-infizierten Person mit nicht erkannter oder nicht (effektiv) behandelter HIV-Infektion oder beim ungeschützten Sex mit einem privaten HIV-infizierten Partner – für manche FSW je nach Herkunftsregion und privatem Umfeld kein völlig undenkbares Szenario.

Ein Nebeneffekt der Vermeidung inzidenter, prävalenter oder persistierender Infektionen bei FSW ist der damit verbundene **Fremdschutz** und damit im weitesten Sinne auch die Förderung der **Herdenimmunität**. Kunden können sich an nicht vorhandenen Infektionen nicht anstecken (wodurch Infektionsketten vermieden werden), und selbst wenn trotz Impfung eine Infektion besteht (z.B. weil diese schon vor der Impfung vorhanden war, ggf. latent, und daher durch die Impfung nicht mehr vermieden werden konnte), dürften die neutralisierenden Antikörper in den Genitalflüssigkeiten dafür sorgen, dass die Infektiosität der ausgeschütteten Viruspartikel verhindert oder stark geschwächt wird, weil sie von den Antikörpern abgefangen werden. Die Virus-DNA wäre zwar in diesen Fällen in einem HPV-Test ebenso nachweisbar wie bei Ungeimpften; die PCR unterscheidet nicht zwischen infektiösen und inaktivierten, an Antikörper gebundenen Viruspartikeln, sondern detektiert nur DNA-Sequenzen. Von geimpften *Infizierten* dürfte aber keine oder viel weniger Gefahr ausgehen als von ungeimpften Infizierten.

Betrachtet man aber die FSW als potenzielle Zielgruppe der Impfung selbst, profitieren diese vor allem dann persönlich von der Impfung, sofern diese das Risiko für höhergradige Dysplasien (ab CIN 2) verringert. Die Vermeidung von Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen ist für sich allein genommen für die FSW selbst noch nicht von einer fühlbaren, sich auf Lebensqualität und Gesundheit direkt auswirkenden Relevanz (sondern dient eher dem Schutz direkter Partner und Dritter). Insofern stellt die Vermeidung von höhergradigen Dysplasien (ab CIN 2) den wichtigsten Parameter dar, um den Nutzen der Impfung für die FSW selbst zu messen. Damit geht dann auch ein verringerter Bedarf von (invasiven) Eingriffen am Gebärmutterhals (wie Konisationen) einher, die ab CIN 2 notwendig werden können und ab CIN 3 praktisch regelhaft erfolgen.

Je höhergradiger die durch die Impfung vermiedenen Dysplasien sind (CIN 2 < CIN 3 < AIS < invasives Karzinom), desto höher ist der Nutzen der Impfung im konkreten Einzelfall durch verringerte Krankheitslast. Für 12 bis 30 % aller Fälle von CIN 3 wird eine Progression zu invasivem Krebs angenommen.

Der Cochrane-Review (ARBYN et al.) aus dem Jahr 2018 erfasste 26 bis Juni 2017 publizierte Studien zur Wirksamkeit der HPV-Impfung bei älteren Teenagern (ab 15 Jahre), jungen und mittelalten Frauen, darunter 10 Studien, die Aussagen zur Wirksamkeit der Impfung trafen in Hinblick auf die Vermeidung von CIN (ab Grad 2) oder Adenokarzinomen *in situ* (AIS) bei Beobachtungszeiten zwischen 1,3 und 8 Jahren. Dabei wurden zwei Altersgruppen gebildet (15 bis 26 Jahre und 24 bis 45 Jahre), die sich im Grenzbereich überschneiden. Diese ungünstige Konstellation, was die Auflösung der Altersgruppen betrifft, ergibt sich leider aus den Inklusionskriterien der zugrunde liegenden Studien. Für die Altersgruppe ab 24 Jahre konnten nur zwei Studien in Bezug auf den Endpunkt CIN ausgewertet werden (VIVIANE: ab

26 Jahre, auch > 45 Jahre; Durchschnittsalter zum Impfzeitpunkt 37 Jahre, Cervarix; FUTURE III, 25 – 45 Jahre; Gardasil).

Da die Beobachtungszeiten noch nicht ausreichen, um Aussagen zum Effekt der Impfung hinsichtlich der Vermeidung von invasivem Gebärmutterhalskrebs zu treffen, stellt der Cochrane-Review auf die Vermeidung höhergradiger Dysplasien (ab CIN 2, d.h. CIN 2+) ab, mit AIS (Adenocarcinoma *in situ*) als dem am weitesten fortgeschrittenen bisher erfassten Krankheitsgrad.

Die nachfolgende Auswertung und Diskussion bezieht sich daher, *sofern nicht anders angegeben*, auf höhergradige Dysplasien (ab CIN 2, d.h. CIN 2+) oder AIS, *die konkret durch HPV 16 und/oder 18 ausgelöst sind*. Sie werden daher als CIN 2(16/18), CIN2+ (16/18) usw. bezeichnet, um dies klarzustellen und Missverständnisse zu vermeiden.

Die Effekte der Impfung auf die Gesamtzahl der CIN 2+, *unabhängig vom HPV-Typ*, sind naturgemäß geringer, da auch andere HPV-Typen CIN 2 (und höher) auslösen können. Allerdings sind CIN 2(+), die durch HPV 16 oder 18 ausgelöst wurden, statistisch gesehen gefährlicher, also prognostisch ungünstiger, als CIN 2(+), die durch andere HPV-Typen verursacht wurden, weil HPV-16-/18-bedingte Dysplasien ein höheres Progressionspotenzial in Richtung Krebs haben. Das Krebsrisiko korreliert daher enger mit HPV-16/18-bedingten CIN 2+ als mit der Gesamtzahl der CIN 2+. Darum spielen HPV 16 und 18 auch bei CIN3+ eine prozentual größere Rolle als bei CIN 2 bzw. CIN2+ und eine noch viel größere Rolle als bei CIN 1 bzw. CIN 1+.

Daher macht es Sinn, bei einer Bewertung des Impfnutzens vorrangig auf jene Endpunkte abzustellen, die direkt mit den impfpräventiblen HPV-Typen verbunden sind. Dies entspricht auch den Empfehlungen der WHO (s. ARBYN et al. 2018 S. 48 oben).

### **Die wichtigsten Schlussfolgerungen aus der Auswertung des Cochrane-Reviews in der Volltextversion**

Der Impfnutzen in Bezug auf den Endpunkt CIN2+(16/18) nimmt mit steigendem Alter, ausgehend von einer Basis von 15-17 Jahren, kontinuierlich ab. Es mag aber sein, dass er (auf niedrigerem Niveau) in höherem Alter (jenseits von etwa 30 – 35 Jahren) ein Plateau erreicht und danach wieder leicht ansteigt. Damit gilt grundsätzlich für junge erwachsene Frauen: *je jünger, desto effektiver die Impfung* – jedenfalls solange man nur das kalendarische Alter zugrunde legt und nicht die HPV-Erfahrung zum Impfzeitpunkt im konkreten Einzelfall.

Frauen ab „Mitte 20“ (idealerweise aber schon ab Anfang 20) müssen unbedingt drei Impfdosen erhalten, um den für sie noch erreichbaren Impfnutzen voll auszuschöpfen. Eine Verringerung der Anzahl der Impfdosen führt in dieser Altersgruppe – abweichend von Teenagern und sehr jungen Frauen – zu erheblichen Einbußen des Impfnutzens, besonders in Bezug auf wichtige Endpunkte wie CIN2+(16/18).

Neben dem kalendarischen Alter (vor allem als Proxy für sexuelle Erfahrung und HPV-Anamnese, ferner auch in Hinblick auf die Immunogenität im Sinne der Antikörperhöhe) spielt vor allem der genitale/cervikale HPV-Status zum Impfzeitpunkt (Nachweis von HPV 16/18-DNA im cervikalen HPV-Test) eine wegweisende Rolle für den Impfnutzen und Impfschutz gegenüber CIN2+(16/18). *Dies (und nicht das kalendarische Alter) ist der mit großem Abstand wichtigste Einflussfaktor für den Impfnutzen.*

Selbst 24 bis 45 Jahre alte Frauen erfahren selbst in einem kurzen Beobachtungszeitraum von < 4 Jahren noch einen Schutz von 86 % vor CIN2+(16/18), wenn sie genital/cervikal zum Impfzeitpunkt HPV16/18-frei sind und drei Impfdosen erhalten, unabhängig von ihrem Serostatus. Auch wenn dies im Cochrane-Review für die Altersgruppe 24-45 nicht separat ausgewiesen ist, ergibt sich aus der Gesamtheit der Datensätze, dass der Impfschutz vor CIN2+(16/18) bei 24- bis 45-Jährigen noch höher als 86 % ausfallen dürfte, wenn sie zum Impfzeitpunkt nicht nur DNA-negativ, sondern auch seronegativ sind.

Dies zeigt, dass nicht das kalendarische Alter, sondern der genitale/cervikale HPV-Status zum Impfzeitpunkt der wichtigste Faktor ist, der den Impfnutzen in Hinblick auf den wichtigen Endpunkt CIN2+(16/18) bestimmt. Dieser Endpunkt korreliert sowohl mit dem Krebsrisiko wie dem Risiko für invasive Eingriffe am Gebärmutterhals – ein weiterer wichtiger Endpunkt mit praktischer Bedeutung für FSW oder Ex-FSW.

Der Serostatus wirkt sich zwar ebenfalls auf den Impfnutzen aus, allerdings vergleichsweise gering, indem er den Impfnutzen, der im Wesentlichen vom genitalen HPV-Status zum Impfzeitpunkt bestimmt wird, in recht engen Grenzen nach oben oder unten moduliert. Wie der Costa Rica Vaccine Trial in Bezug auf den Endpunkt „(persistierende) Infektionen (HPV16/18)“ zeigte (BEACHLER et al. 2015), spielt dabei auch die Höhe der natürlichen Antikörpertiter eine wichtige Rolle (s.u.).

Nur grob geschätzt zwei Drittel aller genitalen/cervikalen Infektionen bei Frauen führen aber zu L1-Antikörpern (bei Männern noch viel seltener). Dies impliziert, dass sich unter den DNA- und seronegativen Frauen eine schwer abschätzbare Teilgruppe befindet, die als „naiv“ diagnostiziert wird (DNA- und sero-negativ), in Wirklichkeit aber nicht naiv ist, sondern früher schon einmal infiziert war und diese Infektion ohne Antikörperbildung (oberhalb labortechnischer Nachweissgrenzen/Cut-Off-Werte) überwand.

Sofern die Impfung die Reaktivierung einer latenten Infektion nicht ebenso effektiv unterdrücken kann wie eine Neuinfektion (was unbekannt ist, da latente Infektionen nicht sicher diagnostiziert werden können und daher Studien nicht zugänglich sind), könnten latente Infektionen einen der Gründe darstellen, weshalb mit steigendem kalendarischen Alter der Impfnutzen in Bezug auf CIN2+(16/18) auch bei zum Impfzeitpunkt HPV-DNA-negativen Frauen *leicht* absinkt. Wie der Cochrane-Review nun aber zeigte, ist dieses Absinken nur schwach ausgeprägt (86 % Schutz bei DNA-negativen Frauen zwischen 24 und 45 Jahren, und dies sogar unabhängig vom Serostatus), jedenfalls dann, wenn alle drei Impfdosen verabreicht wurden und damit die in diesem Alter verminderte Immunogenität (im Vergleich zu Kindern und Teenagern) durch die dritte Impfdosis kompensiert wird.

Es gibt also zwei Gründe, die den Impfnutzen auch bei (scheinbar) HPV-16/18-naiven Frauen in Bezug auf den Endpunkt CIN2+ mit steigendem Alter schwächen könnten: (1) eine verminderte Immunogenität (d.h. niedrigere Impftiter) zum Beispiel im Vergleich mit Kindern/Jugendlichen; und (2) das mit dem Alter (als Proxy für sexuelle Erfahrung) ansteigende Risiko latenter oder im HPV-Test übersehener Infektionen. Da aber bei DNA-negativen 24 bis 45 Jahre alten Frauen drei Impfdosen in Bezug auf CIN2+(16/18) hoch effektiv sind im Vergleich zu nur ein bis zwei Impfdosen, scheint der (geringe) Alterseffekt bei HPV-16-/18-DNA-negativen Frauen vor allem durch die verminderte Immunogenität der Impfstoffe dominiert zu werden, und durch die konsequente Einhaltung des Impfschemas mit drei Impfdosen weitgehend kompensiert werden zu können. Latente oder „übersehene“ Infektionen (Falsch-Negative) scheinen unter dieser Voraussetzung (kompletter Impfzyklus) nur einen kleinen Effekt auf den Impfnutzen mit Endpunkt CIN2+(16/18) zu haben – entweder weil latente Infektionen zum Impfzeitpunkt ohnehin selten sind, oder weil drei Impfdosen ihre Reaktivierung bzw. Progression zu CIN2+(16/18) erfolgreich unterdrücken – im Gegensatz zu nur ein oder zwei Impfdosen.

Der große Einfluss des genitalen HPV-Status zum Impfzeitpunkt für den Impfnutzen mit Endpunkt CIN2+(16/18) bei vergleichsweise geringerem Einfluss des Serostatus (aber moduliert durch die Titerhöhe) und des kalendarischen Alters könnten dafür sprechen, dass Frauen mit prävalenter genitaler/cervikaler HPV-16-/18-Infektion die Impfung zurückstellen sollten, bis diese Infektion nicht mehr nachweisbar ist (sofern nicht andere Gründe für eine sofortige Impfung sprechen, z.B. Schutz vor oropharyngealen Infektionen oder die von der Evidenzbasierung her noch nicht so genau einschätzbare Risikoreduktion von Rezidiven im Falle der Behandlung/Beseitigung einer CIN/AIS/AIN).

## Kritische Vorbemerkungen zum Cochrane-Review, insbesondere zur frei zugänglichen Kurzfassung

(Hinweis: Angaben zu Tabellen, Seiten usw. beziehen sich auf den Volltext des Cochrane-Reviews).

Trotz der grundsätzlich günstigen Perspektiven, die die HPV-Impfung auch für „ältere“ Frauen (ab Mitte 20) bietet, sofern diese aktuell (zum Impfzeitpunkt) genital/cervikal HPV-16-/18-DNA-frei sind (86 % Risikoreduktion von CIN2+(16/18) nach 3 Impfdosen), ist zu befürchten, dass der Cochrane-Review für diese Altersgruppe eher dahingehend interpretiert werden könnte, dass eine Impfung für diese Altersgruppe nicht mehr zweckmäßig ist.

Das mag – auch angesichts der mit steigendem Alter sinkenden HPV-Risiken durch *Neu- oder Reinfektionen* in der Allgemeinbevölkerung (nur *diese* können schließlich durch die Impfung noch verhindert bzw. reduziert werden) – für Frauen der Allgemeinbevölkerung durchaus zutreffen, passend zur Altersabhängigkeit der Inzidenz *neuer* HPV-Infektionen und durch *neue* Infektionen ausgelöster CIN. In der Allgemeinbevölkerung kulminiert das HPV-Risiko zwischen dem ausgehenden 2. Lebensjahrzehnt und dem späten 3. Lebensjahrzehnt. Dieser Altersverlauf ergibt sich sowohl aus dem durchschnittlichen Sexualverhalten (wie Partnerzahl in den letzten 1 – 2 Jahren) wie auch aus der sich allmählich entwickelnden HPV-spezifischen Immunkompetenz der Frauen (die Männern ganz oder weitgehend fehlt), die nicht nur durch Serum-Antikörper, sondern vor allem auch durch Mechanismen der zellulären Immunität vermittelt wird. Nicht Antikörper, sondern zelluläre Immunität ermöglicht die Ausheilung von HPV-Infektionen (Clearance, Virus-Elimination) und die Regression von CIN-Läsionen.

Hier geht es aber um hoch-exponierte HPV-Hoch-Risikogruppen wie FSW, deren Risikolage völlig anders einzuschätzen ist als für die weibliche Allgemeinbevölkerung. Die Risikoexposition bleibt bei FSW unabhängig vom kalendarischen Alter hoch. FSW haben ein vier- bis fünfmal höheres Risiko für höhergradige Dysplasien am Gebärmutterhals (definiert als CIN2+ oder HSIL je nach Studie) als ungefähr gleich alte Frauen der Allgemeinbevölkerung [Ref. 1].

Von der sich entwickelnden natürlichen Immunkompetenz gegen HPV dürften FSW zwar ebenfalls profitieren, sogar dank der häufigeren HPV-Exposition in größerem Maße als Frauen der Allgemeinbevölkerung, aber nur sofern nicht bei FSW weit verbreitete immunkompromittierende Verhaltensweisen (wie starkes Rauchen) die Entstehung dieser Immunkompetenz beeinträchtigen.



Dass die HPV-Impfung „älterer“ Frauen (24 bis 45 Jahre) vor allem in der Kurzfassung des Cochrane-Reviews so schlecht abschneidet, hat zwei wesentliche Gründe:

I. Die allgemein zugängliche Kurzfassung des Cochrane-Reviews, auf die sich in Zukunft viele beziehen werden (weil die Langfassung nur mit Hürden zu erhalten ist), unterschlägt aufgrund ihrer Kürze und Kompaktheit Informationen, die für die Einschätzung des Impfnutzens für 24- bis 45-Jährige aber von zentraler Bedeutung sind.

So wird lediglich dargelegt, dass die Schutzwirkung bei HPV-16-/18-negativen Frauen von 24 bis 45 Jahren gegenüber CIN2+ (16/18) noch 70 % beträgt. Erst in der Vollversion erfährt man, dass die Schutzwirkung noch 86 % beträgt, wenn alle drei Impfdosen erfolgten, aber fast komplett ausfällt, wenn weniger als drei Impfdosen verimpft wurden (Relatives Risiko = RR 0,98; KI: 0,20 – 4,83; Tabelle 15 bei ARBYN et al., bzw. RR 0,61, KI: 0,14 – 2,67; Figure 7, jeweils gegenüber Placebo).

Unabhängig vom genitalen/cervikalen HPV-Status zum Impfzeitpunkt kalkulierte sich die Schutzwirkung vor CIN2+(16/18) sogar nur auf insignifikante 26 % (RR 0,74; KI: 0,52 – 1,05). Bei diesem Wert wurde (mangels entsprechend aufbereiteter veröffentlichter Originaldaten in den zugrunde liegenden Studien) aber nicht nach der Anzahl der Impfdosen unterschieden. In Fortsetzung des Trends der starken Abhängigkeit von der Anzahl der Impfdosen, wie man ihn bei den HPV-16/18-negativen Frauen erkannte, ist es jedenfalls höchst plausibel, dass auch in der Kategorie „unabhängig vom baseline HPV-Status“ jene 24 bis 45 Jahre alten Frauen stärker profitierten (als die kalkulierten 26 %), die drei Impfdosen erhalten hatten.

Ein Impfschutz vor CIN2+ (16/18) für HPV-16-/18-negative Frauen im Alter von 24 bis 45 Jahren (unabhängig von ihrem Serostatus) in Höhe von 86 % (bei drei Impfdosen) und für einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich etwas weniger als 4 Jahren ist ein bemerkenswert *positives* Ergebnis. Wie bereits erwähnt und weiter unten näher diskutiert, dürfte dieser Schutz für zum Impfzeitpunkt *gleichzeitig* seronegative Frauen sogar noch besser ausfallen.

Wie unter II. dargelegt wird, dürfte der Impfnutzen auch bei längeren Beobachtungszeiten noch größer werden. Aber selbst 86 % sind ein hervorragendes Resultat, wenn man bedenkt, dass nach der Metaanalyse von SOOHOO et al. 85 % der europäischen FSW zu einem beliebigen Zeitpunkt (Punktprävalenz) genital frei von HPV16 und/oder 18 sind und damit jener Kategorie entsprechen, für die ein Impfnutzen von 86 % bei drei Impfdosen (ab 24 Jahre) zu unterstellen wäre. Dies wird auch durch die Amsterdamer FSW-Studie (MARRA et al. 2018) bestätigt, in der sich genital (punktprävalent) 92 % als HPV-16-DNA-frei und 92 % als HPV-18-DNA-frei erwiesen.

II. Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Bemessung des Impfnutzens ist die zeitliche Dimension, d.h. die Nachbeobachtungszeit nach der Impfung. Dies spielt vor allem für die Impfung „älterer“ Frauen mit ihrem erhöhten Risiko für HPV in der Vorgeschichte (seien es detektierbare oder latente Infektionen oder Seropositivität nach abgeheilten Infektionen) eine wichtige Rolle.

Die HPV-Impfung hat bekanntlich, und durch den Cochrane-Review nochmals bestätigt, keinen oder fast keinen Effekt auf den Verlauf zum Impfzeitpunkt bereits vorhandener genitaler/cervikaler Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen. Analoges wurde auch für anale HPV-Infektionen bestätigt (ACTG A 5298 Study). Dies ergibt sich bereits daraus, dass HPV-Infektionen und CIN nur durch Mechanismen der zellulären Immunität, nicht aber durch Antikörper zur Ausheilung gebracht werden können (s.o.).

Bei älteren Impfpopulationen mit entsprechend höherem Anteil HPV-vorbelasteter Frauen (prävalente oder ggf. latente Infektionen) ist es daher naheliegend, dass die Genese von CIN2+ aus diesen zum Impfzeitpunkt bereits vorhandenen Infektionen nicht mehr unterdrückt werden kann (für latente Infektionen ist diese Aussage unklar). Der Schutz der Impfung vor sich aus neuen oder Re-Infektionen entwickelnden CIN2+ (16/18) kann sich daher erst mit mehreren Jahren Verzögerung in einer Verringerung des Risikos für (neue) CIN2+(16/18) auswirken. Wird die Studie zuvor abgebrochen, oder ist dieser Zeitraum in den bisher von Cochrane-Autoren berücksichtigten Auswertungen der Studien noch nicht erreicht, ist es naheliegend, dass keine Schutzeffekte der Impfung in Bezug auf Endpunkte wie CIN2+ (16/18) sichtbar werden können, oder dass diese niedriger ausfallen als bei einer auf längere Zeiträume ausgerichteten Beobachtung.

Wie die Auswertung der Jahre 5 bis 7 der VIVIANE-Studie mit ab 26 Jahre alten Frauen durch WHEELER et al. im Vergleich zu den ersten vier Jahren der Studie zeigte, traten deutliche Effekte in Bezug auf höherrangige Endpunkte (wie höhergradige Dysplasien oder die Notwendigkeit von Behandlungen am Gebärmutterhals wie Konisationen) für die geimpften Frauen erst in den Jahren 5 bis 7 nach der Impfung auf (danach wurde die Studie abgebrochen). Diese Effekte waren zwar nach absoluten Fallzahlen gemessen gering (weil die Frauen in diesem Zeitraum im Median bereits 41 bis 44 Jahre alt waren und daher von Natur aus ein viel geringeres Risiko als jüngere Frauen für Ereignisse wie höhergradige CIN und Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals hatten), prozentual aber groß (in der Größenordnung einer Risikoreduktion um zwei Drittel). Wegen der aus den o.g. Gründen geringen absoluten Ereignis-Zahlen wurde dafür aber keine statistische Signifikanz erreicht. Dennoch zeigt die Auswertung von WHEELER et al., dass der Impfnutzen für die zum Impfzeitpunkt durchschnittlich 37 Jahre alten Frauen mit gemischter HPV-Vorgeschichte zum Impfzeitpunkt erst ab dem 5. Jahr nach der Impfung „erfahrbar“ wurde durch ein deutlich verringertes Risiko von höhergradigen Dysplasien und selteneren Behandlungsbedarf am

Gebärmutterhals, während sich in den ersten vier Jahren in Bezug auf diese Endpunkte keine oder fast keine Vorteile der Impfung zeigten (Detaillierte Diskussion dieser Studie s. Ref. [2]). Das ist aber auch gar nicht anders zu erwarten, dauert es doch im Durchschnitt 3,75 Jahre, bis sich aus einer neuen, persistierend gewordenen HRHPV-Infektion eine CIN2+ entwickelt (VINK et al.).

Wie die Daten von WHEELER et al. belegen, bedarf es bei Impfung „älterer“ Frauen mehrerer Jahre, bis ein Impfnutzen in Bezug auf Endpunkte wie CIN2+(16/18) oder Behandlungsbedürftigkeit am Gebärmutterhals – im Vergleich zur nicht oder mit Placebo geimpften Kontrollgruppe – sichtbar gemacht werden kann. Wird die Studie vorher abgebrochen oder ausgewertet, ergibt sich unter Umständen ein Null-Effekt der Impfung. Für die Impfung von Frauen mit einem Medianalter von 37 Jahren (zum Impfzeitpunkt) ist dieser Zeitraum mit etwa vier vollen Jahren zu kalkulieren. Erst danach wird der Nutzen der Impfung „erfahrbar“ (durch deutliche Senkung der Wahrscheinlichkeit höhergradiger Dysplasien und Behandlungen am Gebärmutterhals).

Im Cochrane-Review finden sich nur zwei Studien mit „älteren Frauen“ mit dem Endpunkt CIN2+. Die VIVIANE-Studie wurde dabei nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 43,3 Monaten ausgewertet (s. ARBYN et al. S. 93, auch wenn die Arbeit von WHEELER et al. auf S. 51 textlich erwähnt wird), FUTURE III nach 48 Monaten. Beide Studien zusammen betrachtet, bleibt die durchschnittliche Beobachtungsdauer damit knapp unter der kritischen 4-Jahres-Grenze, die aus den Daten von WHEELER et al. folgt. Der Cochrane-Review trifft daher keine Aussagen zum langfristigen Impfnutzen der HPV-Impfung für Frauen ab Mitte 20 über die 4-Jahres-Grenze hinaus. Diese Einschränkung ist in der Kurzfassung aber nicht deutlich kenntlich gemacht.

Selbst für jüngere Altersgruppen (PATRICIA: 15 – 25 Jahre; FUTURE II: 15 – 26 Jahre) konnten ARBYN et al. zeigen, dass der Schutzeffekt vor CIN2+(16/18) mit zunehmender Studiendauer zunimmt (Tabelle 16 bei ARBYN et al.), auch wenn die Unterschiede aufgrund der Studiengröße bzw. Ereignis-Häufigkeit keine Signifikanz erreichen:

In Future II betrug der Schutzeffekt vor CIN2+(16/18) in zum Impfzeitpunkt HPV-negativen Frauen 96,1 % nach 36 Monaten, aber 99,4 % nach weiteren 7 Monaten. In PATRICIA stieg derselbe Effekt von 90,4 % nach 14,8 Monaten auf 94,6 % nach 34,9 und 39,5 Monaten und 94,9 % nach 43,7 Monaten. Die Monatsangaben sind jeweils als Durchschnitts- oder Medianwerte zu verstehen.

Wenn selbst bei jüngeren Altersgruppen der Schutzeffekt der Impfung mit zunehmender Beobachtungsdauer ansteigt, ist dieses für ältere Impflinge aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit von HPV-(Vor-)Erfahrung erst recht zu erwarten, und die Latenzzeiten,

bis Impfeffekte in Bezug auf CIN2+(16/18) zu erkennen sind, werden ebenfalls länger, wie dies WHEELER et al. für VIVIANE bestätigten.

Es ist daher keinesfalls überraschend, dass die Ergebnisse der Impfung für die 24- bis 45-Jährigen im Cochrane-Review so ernüchternd ausfallen, weil die berücksichtigten Beobachtungszeiten nicht ausreichten, um jene Zeiträume zu erreichen, in denen gemäß WHEELER et al. positive Effekte der Impfung auf die hier zur Diskussion stehenden Endpunkte wie CIN2+ zu erwarten sind. Die Cochrane-Autoren weisen im Volltext selbst darauf hin, dass für ältere („mid-adult“) Frauen längere Beobachtungszeiten erforderlich sind (*„For this reason, we recommend monitoring of vaccinated cohorts over time to assess the overall effectiveness of vaccination over time on the burden of cervical disease in mid-adult women“*) (S. 52 unten).

Es ist aber anzunehmen, dass sich viele Entscheidungsträger auf die übersichtliche Kurzfassung beziehen werden, in der der Impfnutzen für die 24- bis 45-Jährigen sehr ernüchternd erscheint. Erst die Befassung mit der Vollversion, den Limitationen des Reviews und die detaillierte Analyse weiterer Literatur (wie WHEELER et al.) erlaubt eine differenziertere Bewertung und relativiert die ernüchternden Ergebnisse der Kurzfassung. Hinzu tritt, dass wichtige Effekte in der Studie von WHEELER et al. aufgrund der geringen Ereignis-Häufigkeit in den betroffenen (hohen) Altersgruppen keine Signifikanz erreichen konnten, sondern nur als Trend darstellbar sind und damit Bestätigung durch viel größere oder viel längere Studien bedürfen, die es zur Zeit und in den nächsten Jahren nicht geben wird. Die Fixation auf signifikante Unterschiede und das Ignorieren von Trends können so in eine Evidenzfalle führen, so dass sinnvolle Maßnahmen (wie z.B. Impfeempfehlungen für bestimmte Risikogruppen) unterlassen werden, weil sie nicht mit signifikanten Effekten, sondern nur mit Trends hinterlegt werden können. Dabei weisen die Trends bei WHEELER et al. (z.B. für Endpunkte CIN2+, „Notwendigkeit von Kolposkopien“, „Behandlungsbedarf am Gebärmutterhals“) in die gleiche Richtung, was jenseits mangelnder Signifikanz für jeden einzelnen Endpunkt dann in der Gesamtschau verdeutlicht, dass es höchst unwahrscheinlich ist, dass alle diese Unterschiede zwischen HPV- und Placebo-Geimpften durch Zufall bedingt sind. Auch durch Zusammenfassen von Endpunkten könnten sich Signifikanzprobleme in höheren Altersgruppen mit niedrigeren absoluten Ereigniszahlen reduzieren lassen.

III. Dabei ist allgemein als Kritik an der Ergebnisdarstellung in den Tabellen des Reviews (ab S. 182) anzumerken, dass mit Ausnahme der Tabelle 16 nicht die durchschnittliche oder mediane Follow-Up-Zeit ermittelt bzw. angegeben wurde, die den einzelnen Auswertungen (relativen Risiken) zugrunde liegt.

Wie Tabelle 16 belegt, korreliert der Impfnutzen (bezogen auf Endpunkte wie CIN2+(16/18)) positiv mit der Follow-Up-Zeit, d.h. er steigt mit zunehmender Follow-Up-Zeit an. Der

Impfnutzen, oft ausgedrückt als Relatives Risiko (RR), ist daher auch immer in Bezug zur Follow-Up-Zeit zu sehen. Unterschiedliche Follow-Up-Zeiten schränken die Vergleichbarkeit zwischen den RRs ein und könnten auch Inkongruenzen zwischen verschiedenen Datensätzen erklären, z.B. in Bezug auf die Impfdosen (z.B. *Comparison 5*). Legt man die Punktschätzer zugrunde, erwies sich der Schutz vor 12 Monate persistierenden HPV16-/18-Infektionen in der Kategorie „3 Impfdosen“ mit 91 % höher als in der Kategorie „1 bis 2 Impfdosen“ (87 %). Das ist plausibel. Die Kategorie „mindestens 1 Dosis“, also die Kategorie *aller* Geimpften (mit 1, 2 oder 3 Impfdosen), schnitt mit einem Schutzeffekt von 84 % aber schlechter ab als die nur ein - oder zweimal Geimpften und sogar schlechter als die dreimal Geimpften. Diese Unterschiede, die sich allerdings nur auf der Ebene der Punktschätzer ergeben und insignifikant sind, sind rechnerisch unplausibel. Unterschiedlich lange Beobachtungszeiten könnten – neben Zufällen aufgrund zu geringer Fall-/Ereigniszahlen und deshalb mangelnder Signifikanz – solche rechnerischen Unplausibilitäten erklären, die sich an mehreren Stellen in den Tabellen finden, vor allem wo unterschiedliche Anzahlen von Impfdosen (1-2, 3, 1-3) miteinander verglichen werden.

Vor diesem Hintergrund ist auch Tabelle 3 wenig aussagekräftig, in der ausgewiesen wird, wie viele 15 bis 26 Jahre alte Frauen geimpft werden müssen, um *ein* Ereignis im Sinne von CIN 2+, CIN 3+ oder AIS+ zu vermeiden. Diese Anzahl (zwischen 54 und 68 je nach HPV-Status bei Impfung und HPV-Status der Läsionen für CIN 2+ und 133 bis 204 für CIN 3+) bezieht sich schließlich nur auf die zugrunde liegenden Beobachtungszeiträume, die aber nicht ausgewiesen sind. Mit steigenden Beobachtungszeiträumen dürfte die Anzahl der Frauen, die geimpft werden müssen, um *ein* Ereignis (wie CIN x oder AIS) zu vermeiden, abnehmen, allerdings langsamer als linear (da das Risiko für CIN x oder AIS mit zunehmendem Alter auch bei Ungeimpften natürlicherweise zurückgeht).

Eine solche Darstellung wie in Tabelle 3 sollte hinterlegt sein mit der Information, auf welchen Beobachtungszeitraum nach der Impfung sich die jeweilige Kalkulation bezieht.

### **Wichtigste Ergebnisse des Cochrane-Reviews**

Der Cochrane-Review kategorisierte die geimpften Personen in drei Gruppen, abhängig vom cervikalen (genitalen) HPV-Status (HPV-Test, Nachweis von HPV-DNA) bei Studieneintritt, also zum Zeitpunkt der ersten Impfung:

- keinerlei HR-HPV (= Hochrisiko-HPV, krebserregendes HPV) nachweisbar
- weder HPV 16-DNA noch HPV 18-DNA nachweisbar (andere HR-HPV-Typen können vorhanden gewesen sein)

- unabhängig vom cervikalen HPV-Status (entspricht einer ungetesteten Population und schließt damit auch Frauen ein, die zum Impfzeitpunkt aktuell mit HPV 16 und/oder 18 infiziert sind).

Verwendete Impfstoffe waren monovalenter Impfstoff gegen HPV 16 (1 Studie), Cervarix (5 Studien) und Gardasil (4 Studien). Sofern nicht anders angegeben, wurden auch Daten aus Studien mit unterschiedlichen Impfstoffen gepoolt.

FU = Follow-Up-Dauer

AIS = Adenocarcinoma *in situ*. Da kein Fall von invasivem Krebs angetroffen wurde, entsprechen die Werte für AIS in diesem Fall auch der Kategorie AIS+

Angegeben werden die Punktschätzer der Risikoreduktion. Dies kann rechnerische Inkongruenzen erklären, z.B. dass die Risikoreduktion für AIS(16/18) im Punktschätzer auf nur 90 % kalkuliert wird, obwohl sie rechnerisch als 100 % (von 9/10.000 auf 0/10.000) erscheint.

### **Bei Frauen, die zum Impfzeitpunkt cervical keinerlei HR-HPV-DNA aufwiesen (also weder HPV 16 noch 18 noch andere HR-HPV-Typen)**

#### **• Altersgruppe 15 – 26 Jahre:**

**Risikoreduktion für CIN 2 und höher (CIN 2+/16/18): 99 %**

(von 164/10.000 auf 2/10.000) (FU: 3 – 5 J)

**Risikoreduktion für CIN 3 und höher (CIN 3+/16/18): 99 %**

(von 70/10.000 auf 0 /10.000) (FU: 3 – 5 J)

**Risikoreduktion für AIS(16/18): 90 %**

(von 9/10.000 auf 0 /10.000) (FU: 3 – 5 J)

**Für CIN2+ unabhängig vom HPV-Typ: Risikoreduktion 63 % (von 287 auf 106/10.000)**

(FU 2 – 6 Jahre)

Cervarix: Risikoreduktion 67 % (FU 3,5 – 6 Jahre) (von 285 auf 94/10.000)

Gardasil: Risikoreduktion 43 % (FU 3,5 Jahre) (von 291 auf 166/10.000)

**Für CIN3+ unabhängig vom HPV-Typ: Risikoreduktion 81 %** (von 109 auf 23/10.000)  
(FU 3,5 – 4 Jahre)

Cervarix: Risikoreduktion 92 % (FU 4 Jahre) (von 81 auf 6/10.000)

Gardasil: Risikoreduktion 46 % (FU 3,5 Jahre) (von 143 auf 77/10.000)

**Für AIS unabhängig vom HPV-Typ: Risikoreduktion 90 %** (von 10 auf 0/10.000,  
allerdings bei breiten Konfidenzintervallen) (FU 3 – 5 Jahre)

Schutz vor persistierenden Infektionen (16/18):

98 % (6 Monate persist.) und 96 % (12 Monate persist.) nach drei Impfdosen

93 % (6 Monate persist.) und 92 % (12 Monate persist.) nach 1 – 3 Impfdosen

- **Keine Daten für ältere Frauen in dieser Kategorie (HR-HPV-negativ)**

**Bei Frauen, die zu Studieneintritt kein HPV-16 und/oder HPV-18 cervical  
aufwiesen (andere HR-HPV könnten ggf. vorhanden sein)**

- **Altersgruppe 15 – 26 Jahre:**

**Risikoreduktion für CIN 2+(16/18) 95 %** (von 113/10.000 auf 6/10.000) bei 1 – 3 Impfdosen  
(überwiegend aber 3 Impfdosen)

Relatives Risiko 0,05 (Konfidenzintervall: 0,03 - 0,10)

Differenziert nach Impfdosen:

3 Impfdosen: Risikoreduktion 93 % (RR 0,07; KI: 0,03 – 0,15)

1-2 Impfdosen: Risikoreduktion 90 % (RR 0,10; KI: 0,04 – 0,26)

**Risikoreduktion für CIN 3+(16/18): 95 %**

Relatives Risiko 0,05 (Konfidenzintervall: 0,02 – 0,14)

(1 bis 3 Impfdosen, überwiegend aber 3 Impfdosen)

Differenziert nach Impfdosen:

3 Impfdosen: Risikoreduktion 93 % (RR 0,07; KI: 0,02 – 0,29)

1-2 Impfdosen: Risikoreduktion 94 % (RR 0,06; KI: 0,01 – 0,24)

**Risikoreduktion für AIS+(16/18): 91 %**

Relatives Risiko 0,09; Konfidenzintervall: 0,01 – 0,72 (1 bis 3 Dosen)

Differenziert nach Impfdosen (nach Anwendung von Korrekturmethode(n) kalkuliert):

3 Impfdosen: Risikoreduktion 88 % (RR 0,12; KI: 0,02 – 0,70)

1-2 Impfdosen: Risikoreduktion 85 % (RR 0,15; KI: 0,01 – 2,97)

**Für CIN2+ *unabhängig vom HPV-Typ*: Risikoreduktion 59 % (von 231 auf 95/10.000)**

Differenziert nach Impfdosen:

3 Impfdosen: Risikoreduktion 60 % (RR 0,40; KI: 0,25 – 0,64)

1-2 Impfdosen: Risikoreduktion 29 % (RR 0,71; KI: 0,15 – 3,38)\*\*

\*\* (Für 1-2 Impfdosen stand aber nur 1 Studie mit 34 Teilnehmern zur Verfügung – statistisch nicht belastbar)

Keine Daten für CIN3+ und AIS *unabhängig vom HPV-Typ*.

Schutz vor Infektionen (16/18):

Inzidente Infektionen (16/18):

1 bis 3 Dosen – Schutzeffekt 77 %

3 Dosen – Schutzeffekt 83 %

1 oder 2 Dosen – Schutzeffekt 53 %

Persistierende Infektionen (16/18; 6 Monate):

1 bis 3 Dosen – Schutzeffekt 90 %

3 Dosen – Schutzeffekt 94 %

1 oder 2 Dosen – Schutzeffekt 88 %

Persistierende Infektionen (16/18; 12 Monate) (nur Cervarix):

1 bis 3 Dosen – Schutzeffekt 84 %

3 Dosen – Schutzeffekt 91 %

1 oder 2 Dosen – Schutzeffekt 87 %



- **Altersgruppe ab 24 Jahre – 45 Jahre:**

**Risikoreduktion für CIN 2+(16/18): 70 %** (von 45/10.000 auf 14/10.000)

Relatives Risiko 0,30 (Konfidenzintervall: 0,11 - 0,81)

Differenziert nach Impfdosen:

**3 Impfdosen: Risikoreduktion 86 % oder 84 %\***

1-2 Impfdosen: keine Risikoreduktion (relatives Risiko 0,98) oder nur geringe  
Risikoreduktion (39 %; relatives Risiko 0,61)\*

\*(abweichende Darstellung in Figure 7 und Tabelle 11)

Kein signifikanter Unterschied beim Schutz vor CIN2+(16/18) im Vergleich zu jüngeren Frauen (15-26 Jahre), sofern alle drei Impfdosen in Anspruch genommen wurden (Seite 21). Bezieht man alle geimpften Frauen (1 – 3 Dosen) ein, wird der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen (15-26 und 24-45 Jahre) signifikant.

**Keine Daten in den Kategorien „CIN3+“ und „AIS“**

Schutz vor persistierenden Infektionen (16/18; 6 Monate):

1 bis 3 Dosen – Schutzeffekt 83 %

3 Dosen – Schutzeffekt 89 %

1 oder 2 Dosen – Schutzeffekt 69 %

**Bei Frauen unabhängig vom cervikalen HPV-Status bei Studieneintritt**

(entspricht der Impfung von Frauen ohne cervikalem HPV-Test vor Impfung)

- **Altersgruppe 15 – 26 Jahre:**

**Risikoreduktion für CIN 2+(16/18): 54 %** (von 341/10.000 auf 157/10.000)

Relatives Risiko 0,46 (Konfidenzintervall: 0,37 – 0,57)

**Risikoreduktion für CIN 3+(16/18): 45 %** (Relatives Risiko 0,55; KI: 0,45 – 0,67)

**Risikoreduktion für AIS(16/18): 64 %** (von 14/10.000 auf 5/10.000)

Risikoreduktion für AIS+ *unabhängig vom HPV-Typ der AIS*: 68 %

**Für CIN2+ *unabhängig vom HPV-Typ*: Risikoreduktion 30 %** (von 559 auf 391/10.000)  
(kein signifikanter Unterschied zwischen Cervarix und Gardasil in Bezug auf CIN2+)

**Für CIN3+ *unabhängig vom HPV-Typ*: Risikoreduktion 45 % (Cervarix) und 19 % (Gardasil „4“)** (Unterschied sehr knapp Signifikanz verfehlend)

**Für AIS *unabhängig vom HPV-Typ*: Risikoreduktion 68 %** (von 17 auf 5/10.000, allerdings bei breiten Konfidenzintervallen)

Schutz vor Infektionen (16/18):

Inzidente Infektionen (16/18):

1 bis 3 Dosen – Schutzeffekt 76 %

Persistierende Infektionen (16/18; 6 Monate):

1 bis 3 Dosen – Schutzeffekt 56 %

Persistierende Infektionen (16/18; 12 Monate) (nur Cervarix):

1 bis 3 Dosen – Schutzeffekt 54 %

#### • **Altersgruppe 24 – 45 Jahre:**

**Risikoreduktion für CIN 2+(16/18) 26 %** (von 45/10.000 auf 34/10.000)

Relatives Risiko 0,74 (Konfidenzintervall: 0,52 - 1,05; nicht sign.) – **siehe Kommentar unten - keine Differenzierung dieser Daten nach Anzahl der Impfdosen (3 versus 1-2) (!)**

Keine Daten für ältere Frauen in den Kategorien „CIN3+“ und „AIS“

Kein Schutz vor CIN2+ *unabhängig vom HPV-Typ* (unabhängig von der Anzahl der Impfdosen). Keine Daten für diesen Endpunkt in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfdosen verfügbar.

Keine Daten für Frauen der Altersgruppe 24 - 45 für durchschnittliche/mediane Beobachtungszeiten über 4 Jahre hinaus in die Auswertungen einbezogen.

Schutz vor persistierenden Infektionen mit HPV 16/18: 43 % (aber keine Daten separat nach Anzahl der Impfdosen (3 versus 1-2))

Schutz vor persistierenden Infektionen mit HPV 6/11/16/18 nach Gardasil: 48 %  
(aber keine Daten separat nach Anzahl der Impfdosen (3 versus 1-2)) (!)

**Kommentar:** Wie bei den 24 bis 45 Jahre alten Frauen, die zum Impfzeitpunkt kein HPV 16/18 am Gebärmutterhals aufwiesen, dargelegt, hängt der Impfnutzen in dieser Altersgruppe sehr stark von der Anzahl der Impfdosen ab. Es ist daher sehr ungünstig, dass für die Kategorie „unabhängig vom cervikalen HPV-Status“ keine separaten Daten für jene Frauen ab 24 Jahre ausgewiesen wurden, die alle 3 Impfdosen erhalten haben.

## Nebenwirkungen

Der Cochrane-Review untersuchte auch die Verträglichkeit der Impfung. Es fand sich kein Unterschied in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen zwischen HPV-Impfung und Placebo-Impfung (relatives Risiko 0,98; KI: 0,92 – 1,05; für Gardasil im Vergleich mit Placebo: 0,94; KI: 0,79 – 1,26; für Cervarix im Vergleich mit Gardasil: 1,08; KI: 0,80 – 1,45). Nebenwirkungen an der Impfstelle fanden sich bei Cervarix zu 69 % häufiger als bei Gardasil, der Unterschied verfehlte aber knapp Signifikanz (RR 1,69; KI: 0,96 – 2,96) (Tabelle 21).

## Diskussion von Einflussfaktoren auf den Impfnutzen

### Einfluss des Alters

Die Cochrane-Review bestätigt grundsätzlich, dass Teenager/sehr junge Frauen stärker von der Impfung profitieren als ältere Frauen. Die Grenzen von 24 bzw. 26 Jahren sind allerdings studienbedingt; es gibt keinen Anlass anzunehmen, dass die Impfeffizienz (bezogen auf den Endpunkt CIN 2+, CIN 3+ oder AIS durch HPV 16/18 oder auch *unabhängig vom HPV-Typ*) ab einem bestimmten kalendarischen Alter sprunghaft abnimmt, sondern es ist mit einer kontinuierlichen Abnahme der Impfeffizienz mit steigendem Alter zu rechnen, jedenfalls bis ins vierte Lebensjahrzehnt hinein. Dies wird auch in Tabelle 8 auf der Basis von PATRICIA dargelegt:

Der Schutzeffekt vor CIN2+(16/18) betrug in PATRICIA für (zum Impfzeitpunkt) **HR-HPV-negative** Frauen 98 % im Alter von 15-17 Jahren, 98 % bei 18-20 Jahren, 97 % bei 21-25 Jahren, gegenüber CIN3+(16/18) 96 %, 93 % und 90 %, gegenüber 6 Monate lang persistierenden Infektionen mit HPV 16/18 95 %, 92 % und 89 % (Tabelle 8).

Größer waren die Unterschiede, wenn der **genitale HPV-DNA-Status zum Impfzeitpunkt unberücksichtigt** blieb. Der Schutzeffekt vor CIN2+(16/18) lag bei 15- bis 17-Jährigen dann noch bei 79 %, bei 18- bis 20-Jährigen bei 64 % und bei 21- bis 25-Jährigen bei insignifikanten 26 %. Für CIN 3+(16/18) lagen diese Quoten bei 80 % (15 – 17 J.) und 56 % (18 – 20 J.), bei den 21- bis 25-Jährigen fand sich keinerlei Effekt. Für CIN3+(unabhängig vom HPV-Typ) betrug die Risikoreduktion 65 %, 49 % und 20 %. Günstiger waren die Effekte gegenüber 6 Monate persistierenden HPV 16/18-Infektionen mit 72 %, 49 % und 46 % (Tabelle 8).

Damit zeigt sich eine deutliche Graduierung bei 21- bis 25-Jährigen ohne Berücksichtigung des HPV-Status zum Impfzeitpunkt: der Schutz vor persistierenden Infektionen (16/18) beträgt noch 46 %, vor CIN 2+(16/18) 26 %, vor CIN3+ (16/18) findet sich keinerlei protektiver Effekt, vor CIN3+ (typunabhängig) nur von 20 %.

Aufgrund der zeitlichen Abfolge „persistierende Infektion → CIN 2 → CIN 3“ drängt sich hier die Frage auf, ob vor allem für die ältere Altersgruppe (21 bis 25 Jahre) die Beobachtungszeiten zu kurz waren, um die (vollen) Effekte auf CIN2+ und Effekte auf CIN3+ sichtbar zu machen? Schließlich bedarf es einiger Zeit, bis die durch die Impfung verminderten 46 % an persistierenden Infektionen zu einer verminderten Inzidenz oder Prävalenz von (neuen) CIN2+ und CIN3+ führen. Hier wirkt sich wieder der oben angesprochene Nachteil in der Darstellungsweise in den Cochrane-Tabellen aus, dass die durchschnittlichen oder medianen Beobachtungszeiten, die hinter den kalkulierten RRs (Relativen Risiken) stehen, nicht angegeben sind. Das letzte Update der PATRICIA-Studie erfolgte nach 34,9 Monaten Follow-Up – die Beobachtungszeit lag also unter 3 Jahren (Tabelle 8).

Weitere Studien zum Einfluss differenzierter Altersgruppen (unterhalb der Graduierung 15-26 und 24-45 Jahre) mit dem Endpunkt CIN2+ finden sich nicht. In Bezug auf den Endpunkt „6 Monate persistierende Infektionen“ fand der Costa Rica Vaccine Trial (Tabelle 9) eine Abnahme des Schutzeffektes von 98 % (18 – 19 Jahre) über 92 % (20 – 21 Jahre) und 94 % (22 – 23 Jahre) auf 86 % (24 – 25 Jahre) bei zum Impfzeitpunkt HPV-16-/18-negativen Frauen und von 70 % über 54 % und 45 % auf 22 % unabhängig vom HPV-Status bei Studienbeginn.

Diese Daten bestätigen abermals die zentrale Rolle des genitalen HPV-Status zum Impfzeitpunkt für die Impfeffizienz, nicht nur in Bezug auf CIN2+, sondern auch gegenüber dem Endpunkt „persistierende Infektion“. Bei zum Impfzeitpunkt HPV16/18-DNA-negativen Frauen nimmt die Impfeffizienz dagegen mit steigendem Alter nur geringfügig ab.

In der VIVIANE-Studie zeigten sich Unterschiede zwischen 26-35, 36-45 und ab 46 Jahre alten Frauen. Bei HPV-16/18-DNA- negativen Frauen ergab sich ein Schutzeffekt gegenüber 6 Monate persistierenden Infektionen (HPV16/18) von 87 % bei 26 bis 35 Jahre alten Frauen und von 75 % für 24 bis 45 Jahre alte Frauen. Unabhängig vom genitalen HPV-Status lagen

die Schutzeffekte dagegen bei 37 %, 56 % und 63 % (ab 46 Jahre), stiegen also im Punktschätzer mit steigendem Alter ab 35 Jahren wieder an (allerdings insignifikant), was Ausdruck des mit steigendem Alter sinkenden Risikos prävalenter HPV-16/18-Infektionen zum Impfzeitpunkt sein dürfte (Tabelle 10). Zu beachten ist auch, dass sich diese Prozentsätze auf alle Geimpften beziehen (unabhängig von der Anzahl der Impfdosen). Wie an anderer Stelle diskutiert, spielt in der Altersgruppe > 24 Jahre die Anzahl der Impfdosen eine sehr wichtige Rolle. Es könnte also sein, dass die Schutzeffekte (deutlich?) höher ausfallen würden, wenn man sich auf die Frauen beschränken würde, die drei Impfdosen erhalten hatten.

Unabhängig von dem letztgenannten Aspekt stellen diese Daten aber ein weiteres starkes Indiz (vorbehaltlich der fehlenden Signifikanz), dass der Impferfolg auch in dieser Altersgruppe, bis ins höhere Erwachsenenalter hinein, ganz entscheidend vom genitalen/cervikalen HPV-Status zum Impfzeitpunkt geprägt wird und viel weniger von der HPV-Vorgeschichte, solange diese nicht mit prävalenten Infektionen zum Impfzeitpunkt verbunden ist.

ARBYN et al. fanden für Endpunkte wie CIN 2+(16/18) oder persistierende Infektionen(16/18) keine signifikanten Unterschiede im Impfnutzen zwischen den Altersgruppen 15-26 und 24-45, *sofern* die geimpften Frauen zum Impfzeitpunkt kein HPV 16/18 am Gebärmutterhals aufwiesen und drei Impfdosen erhalten hatten (Seite 32).

Signifikant geringerer Impfnutzen für Frauen zwischen 24 – 45 Jahren (im Vergleich zu 15 – 26 Jahre) fand sich dagegen in denselben Kategorien, sofern auch Frauen inkludiert wurden, die nur ein oder zwei Impfdosen erhalten hatten.

In der Gesamtschau der Tabellen 8 bis 10 bei ARBYN et al. zeigt sich somit ein U-förmiger Verlauf des Impfnutzens in Abhängigkeit vom Alter bei Frauen in der Kategorie „unabhängig von ihrem genitalen/cervikalen HPV-Status zum Impfzeitpunkt“, der mit dem Altersverlauf der cervikalen Prävalenz von HPV-16-/18 korreliert: im jungen Erwachsenenalter sinkt der Impfnutzen schnell ab, was mit dem in dieser Altersgruppe starken Anstieg der genitalen HPV 16/18-Prävalenz erklärbar ist, im höheren Erwachsenenalter steigt der (relative) Impfnutzen allmählich wieder an, einhergehend mit der sinkenden genitalen HPV-Prävalenz (aufgrund gesteigerter Immunkompetenz sowie verändertem Sexualverhalten in diesen Altersgruppen).

Betrachtet man dagegen nur die Frauen, die zum Impfzeitpunkt genital/cervikal HPV16-/18-DNA-negativ sind, bleibt der Impfnutzen in Bezug auf Endpunkte wie persistierende Infektionen oder CIN2+ über alle Altersgruppen hinweg hoch. Zwar findet sich auch hier ein allerdings vergleichsweise kleiner Einbruch mit zunehmendem Alter; dieser könnte (1) auf einer mit dem Alter (und lebenslang kumulierter Partnerzahl) steigenden Anzahl latenter Infektionen bzw. gering produktiver Infektionen beruhen, die der Detektion im HPV-Test

entgingen, also falsch-negativen Befunden entweder mangels Testsensitivität oder Latenz, oder (2) auch als Folge natürlicher Seropositivität.

Damit stellt ein „höheres“ Alter (jenseits des Jugendalters) kein pauschales Argument gegen eine HPV-Impfung dar, weder in der Altersgruppe von 18 bis 26 Jahren noch darüber hinaus. Allerdings sinkt in der weiblichen Allgemein- und Durchschnittsbevölkerung das Risiko von HPV-Neu-/Re-Infektionen und das Risiko mit diesen Neu-/Reinfektionen assoziierter Dysplasien mit steigendem Alter, so dass es auch unter Kosten-Nutzen-Gesichtspunkten nachvollziehbar ist, für eine Frau mit durchschnittlichem Sexualleben Altersgrenzen zu ziehen, jenseits derer eine HPV-Impfung nicht mehr als empfehlenswert bzw. kostenwirtschaftlich anzusehen ist (selbst bei aktueller HPV16/18-Freiheit am Gebärmutterhals), wenn man Gesamtaufwand (Kosten, Aufwand, lokale oder allgemeine Nebenwirkungen) in Beziehung setzt zu der möglichen Krankheitslast, die bei Impfung im weiter fortgeschrittenen Alter dann noch vermieden werden kann, auch unter dem Aspekt, dass auch ohne Impfung die HPV-bedingte Krankheitslast unter Berücksichtigung von Endpunkten wie persistierende Infektionen oder CIN2+ mit steigendem Alter in der Allgemeinbevölkerung sinkt (dank steigender Immunkompetenz und geringerer HPV-Exposition aufgrund veränderten Sexualverhaltens).

Risikogruppen, die (wie aktive FSW) *weiterhin* oder – wie Berufseinsteigerinnen als FSW – erst *zukünftig* hochgradig gegenüber HPV exponiert sind/werden, bedürfen jedoch einer separaten Betrachtungsweise, getrennt von der durchschnittlichen weiblichen Allgemeinbevölkerung, in der das Expositionsrisiko ab dem späten 3. oder 4. Dezennium abnimmt.

*Fazit:* Wie die Daten des Cochrane-Reviews zeigen, ist für den Impfnutzen (in Bezug auf CIN2+(16/18)) viel weniger das Alter als der genitale/cervikale HPV-Status zum Impfzeitpunkt entscheidend, jedenfalls sofern ein vollständiger Impfzyklus (3 Dosen) absolviert wird. Erst bei unvollständigem Impfzyklus scheint der Faktor Alter eine wesentlich größere Rolle spielen, ebenso wie in all den Fällen, in denen die Impfentscheidung unabhängig vom cervikalen HPV-Status getroffen wird, weil kein HPV-Test vor der Impfung erfolgte.

Der Faktor „Alter“ wird also erst dann sehr relevant, wenn man Frauen ohne Berücksichtigung ihres cervikalen HPV-Status (also ohne vorausgehenden HPV-Test) impft. Sind die geimpften Frauen dagegen aktuell HPV16/18-DNA-negativ (cervikaler HPV-Test, ggf. auch Selbsttest) und erhalten drei Impfdosen, spielt das Alter für den Impfnutzen nur eine marginale Rolle.
--

## Anzahl der Impfdosen

Es ist in diesem Zusammenhang notwendig, die Altersgruppen 15-26 und 24-45 Jahre separat zu betrachten.

### 15 bis 26 Jahre

In dieser Altersgruppe reduzierten drei Impfdosen das Risiko für CIN2+(16/18) um 93 %, ein unvollständiger Impfzyklus (1-2 Dosen) um 90 %. Der kleine Unterschied zwischen den Punktschätzern ist aber nicht signifikant (RR 3 Dosen: 0,07; KI: 0,03 – 0,14; RR 1-2 Dosen: 0,10; KI: 0,04 – 0,26) (Tabelle 15).

Gegenüber CIN3+(16/18) zeigte sich überhaupt kein Vorteil von drei Dosen. Allerdings wurde diese Frage nur in einer Studie (PATRICIA) untersucht, mit entsprechend breiten Konfidenzintervallen (3 Dosen: RR 0,20; KI: 0,04 – 0,91; 1-2 Dosen: RR 0,04; KI: 0,01 – 0,74). Der höhere Schutzeffekt von 1-2 Dosen im Vergleich zu 3 Dosen muss als statistisches Artefakt (Zufallsergebnis) bewertet werden (Tabelle 15).

In der Gesamtschau zeigen sich damit für 15-26-Jährige keine Vorteile von drei Dosen im Vergleich zu 1 bis 2 Dosen in Hinblick auf CIN-relevante Endpunkte, wobei allerdings vier der fünf zugrunde liegenden Studien mit Cervarix erfolgten (außer FUTURE II).

Gegenüber inzidenten oder persistierenden Infektionen fanden sich dagegen durchaus Vorteile bei drei Impfdosen, die aber in allen Fällen Signifikanz verfehlten. So sank das Risiko inzidenter Infektionen (16/18) bei 1-2 Dosen um 53 %, bei 3 Dosen aber um 80 % (Unterschied n.s.; Studien mit Cervarix), das Risiko 6 Monate persistierender Infektionen (16/18) bei 1-2 Dosen um 88 %, bei 3 Dosen aber um 95 % (Unterschied n.s.; Studien mit beiden Impfstoffen), und das Risiko von 12 Monate persistierenden Infektionen (16/18) bei 1-2 Dosen um 87 %, bei 3 Dosen um 91 % (Unterschied n.s.; nur Cervarix). (Tabelle 15). Alle Frauen, für die diese Daten erhoben wurden, waren zum Impfzeitpunkt genital HPV16/18-DNA-negativ.

Im Costa Rica Vaccine Trial (= CVT) (18 bis 25 Jahre; Tabelle 14) fand sich dagegen nach sieben Jahren Follow-Up keine Unterlegenheit von 1 oder 2 im Vergleich zu 3 Impfdosen hinsichtlich der kumulierten Inzidenz von cervikalen HPV 16/18-Infektionen. Sie betrug 1,5 % bei einer Dosis, 3,6 % bei zwei Dosen (Impfmonate 0+1), 3,8 % bei zwei Dosen (Impfmonate 0+6) und 4,3 % bei drei Dosen. Die Unterschiede sind aber jeweils nicht signifikant und die Gruppen mit ein und zwei Dosen mit niedrigen Probandenzahlen (zwischen 78 und 192) hinterlegt, im Vergleich zu 2023 vollständig geimpften Frauen. Aus den Daten darf daher

keinesfalls der Schluss gezogen werden, weniger Impfdosen seien effektiver als 3 Dosen, aber es lässt sich auch keinerlei Vorteil von 3 Impfdosen in Bezug auf den Endpunkt „kumulierte Inzidenz HPV16/18“) erkennen.

Für zwei RCTs (CVT und PATRICIA; jeweils Cervarix) liegen gepoolte Daten nach vier Jahren Follow-Up vor. Hier zeigten sich für die Endpunkte „12 Monate persistierende HPV16/18-Infektion“, „6 Monate persistierende HPV16/18-Infektion“ „inzidente HPV 16/18-Infektion“ (jeweils separat untersucht für Frauen, die zu Studienbeginn HPV-16/18-DNA-negativ und HR-HPV-DNA-negativ waren) keinerlei Vorteile für 3 Impfdosen. In allen sechs Kategorien schnitt die einmal geimpfte Gruppe sogar am besten ab, jeweils aber bei niedrigen Probandenzahlen und stets ohne jegliche Signifikanz im Vergleich zu mehr Impfdosen (Tabelle 13).

In der Gesamtschau ist damit festzustellen, dass in der Altersgruppe 15-26 Jahre die dritte Impfdosis in Bezug auf Endpunkte wie persistierende Infektionen, CIN2+ oder CIN3+ jeweils durch HPV16/18 keine oder allenfalls geringe Vorteile bringt. Dort, wo sich geringe Vorteile zeigten, sind diese weder signifikant noch in der Nähe der Signifikanz. Auch längere Beobachtungszeiten (wie 7 Jahre im CVT) konnten keine Vorteile für drei Impfdosen herausarbeiten.

Anzumerken ist, dass fast alle Studien, die der Frage nach der Anzahl der Impfdosen zugrunde lagen, mit Cervarix erfolgten (mit einer einzigen Ausnahme: für den Endpunkt CIN2+(16/18) war eine der fünf Studien mit Gardasil erfolgt). Auch waren alle Frauen bei Studieneintritt genital HPV-16/18-negativ.

Die Aussage, dass die dritte Impfdosis in der Altersgruppe 15 – 26 Jahre keinerlei oder wenn überhaupt nur sehr geringen Zusatznutzen bringt, ist daher nur für Cervarix als einigermaßen gut abgesichert zu bewerten, dann aber auch für einen Zeitraum von 7 Jahren (solange ist der Schutz vor HPV 16/18 jedenfalls bei 1 - 2 Dosen nicht geringer als bei 3 Dosen). Im Übrigen gilt diese Aussage nur für Frauen, die zum Impfzeitpunkt genital HPV-16/18-DNA-negativ sind und nur für die Cervikalregion.

Beobachtungsstudien mit jungen Frauen, die erstmals an der Krebsvorsorge teilnahmen, zeigten sowohl in Australien wie in den USA, wo ausschließlich oder überwiegend Gardasil (4) verimpft wurde, dass Frauen mit unvollständigem Impfzyklus zwar seltener niedrig- und hochgradige CIN aufwiesen als ungeimpfte Frauen, aber häufiger als Frauen mit vollständigem Impfzyklus (Seite 50). Auch dies verdeutlicht, dass bei Dosisreduktion aus finanziellen oder Compliance-Gründen Cervarix bevorzugt werden sollte.

Außerdem deutet sich an, dass bei einer Impfung mit nur zwei Dosen die zweite Dosis besser nach 6 Monaten als nach 1 oder 2 Monaten gegeben werden sollte; das gilt sowohl für



Cervarix wie Gardasil und wurde im Zwei-Dosis-Schema für Kinder und Jugendliche bis 13 bzw. 14 Jahre auch schon offiziell umgesetzt (vgl. ARBYN et al S. 50).

## **24 – 45 Jahre**

In dieser Altersgruppe reduzierten 3 Impfdosen das Risiko für CIN 2+(16/18) um 86 %, bei 1 bis 2 Impfdosen nur um 2 % bzw. 39 % (je nach Auswertung), jeweils bei Frauen ohne cervikalen HPV 16/18-Nachweis zum Impfzeitpunkt. Da dies nur in zwei Studien (FUTURE III: Gardasil; VIVIANE: Cervarix) untersucht wurde, sind die Unterschiede dennoch nicht signifikant und die Konfidenzintervalle breit (3 Dosen: RR 0,14; KI: 0,03 – 0,79; 1-2 Dosen: RR 0,98; KI: 0,20 – 4,83 bzw. 0,61; KI: 0,14 – 2,67). Auch bei 6 Monate persistierenden Infektionen (16/18) fand sich ein deutlicher Vorteil für 3 Dosen gegenüber 1-2 Dosen (Risikoreduktion 85 % statt 66 %), der aber ebenfalls Signifikanz verfehlte.

Auch wenn aufgrund zu niedriger Ereigniszahlen keine signifikanten Unterschiede herausgearbeitet werden können, zeigen die Daten einen deutlichen Trend, dass in der Altersgruppe ab 24 Jahren drei Impfdosen erhebliche Vorteile gegenüber 1 bis 2 Impfdosen bringen. Ein signifikanter Schutzeffekt vor CIN2+(16/18) konnte in dieser Altersgruppe nur mit 3 Impfdosen erreicht werden, während 1 bis 2 Impfdosen in Bezug auf diesen Endpunkt im Punktschätzer sogar fast nutzlos waren. Die Notwendigkeit von drei Impfdosen gilt dabei für beide Impfstoffe.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von durchschnittlich knapp unter 4 Jahren scheinen daher 1 – 2 Impfdosen in dieser Altersgruppe (bei zum Impfzeitpunkt HPV-16/18-freien Frauen) das Risiko persistierender Infektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen noch suboptimal (im Vergleich mit 3 Dosen) zu reduzieren (66 statt 85 % Risikoreduktion), das Risiko von CIN2+(16/18) dagegen fast überhaupt nicht (im Vergleich zu 86 % Risikoreduktion bei drei Dosen).

Dies hat aber auch zur Folge, dass der Impfnutzen eines vollständigen Impfzyklus in der Altersgruppe ab 24 Jahre unterschätzt werden kann, wenn der Impfnutzen auf der Basis aller Geimpften (1 – 3 Dosen) errechnet wird. Es ist daher in dieser Altersgruppe auch bei der Publikation von Studienergebnissen wichtig, die Daten für dreimal geimpfte Frauen separat auszuweisen. Erfolgt dies nicht, gehen wichtige Informationen verloren, oder der Impfnutzen (bezogen auf einen vollständigen Impfzyklus) wird möglicherweise wegweisend unterschätzt.

Dies wirkt sich z.B. dahingehend aus, dass der Impfnutzen gegenüber CIN2+(16/18) bei zum Impfzeitpunkt HPV-16/18-DNA-negativen Frauen (ab 24 Jahre) von 70 % (RR 0,3; KI: 0,11 –

0,81) auf 86 % (RR 0,14; KI: 0,03 – 0,79) ansteigt, wenn man die Frauen, die nur 1 oder 2 Impfdosen erhalten haben, ausschließt.

*Fazit:* Nach der Datenlage zum Zeitpunkt des Cochrane-Reviews ist es daher nur bei jüngeren Frauen (unter 24 Jahren) und bei Verwendung von Cervarix (aufgrund der besseren Studienlage) vertretbar, auf die dritte oder gar zweite Impfdosis zu verzichten, ohne den Impfnutzen im genitalen/cervikalen Kontext wegweisend zu gefährden. Frauen ab 24 Jahre sollten unbedingt den Impfzyklus komplettieren, selbst bei Verwendung von Cervarix. Sind von vornherein nur zwei Impfdosen geplant, sollte die zweite Impfdosis erst nach 6 Monaten verabreicht werden (das gilt für beide Impfstoffe).

### Studien mit der längsten Beobachtungszeit

Ein experimenteller Impfstoff, der nur gegen HPV 16 gerichtet ist (**monovalent**), wurde nicht auf dem Markt eingeführt. In einer Phase-2-Studie wurde seine Wirksamkeit über 102 Monate beobachtet.

Für zum Impfzeitpunkt HPV-16-DNA-negative Frauen ergab sich eine Risikoreduktion gegenüber CIN2+(16) um 100 % sowohl bei 1-2 Dosen wie bei 3 Dosen. Die Risikoreduktion gegenüber inzidenten HPV-16-Infektionen betrug 75 % bei 1-2 Dosen und 95 % bei 3 Dosen.

Unabhängig vom cervikalen HPV-Status zum Impfzeitpunkt (das entspräche der Situation, wenn man Frauen ohne vorherigen HPV-Test impft) ergab sich bei 1 – 3 Impfdosen eine Risikoreduktion für CIN2+(16) von 64 % und für CIN2+(gesamt) von 36 % (Tabelle 19).

Für **Cervarix** fand sich nach 88 Monaten Follow-Up eine Schutzwirkung von 100 % gegenüber 6 sowie 12 Monate persistierenden Infektionen mit HPV 16/18 bei zum Impfzeitpunkt HR-HPV-negativen Frauen, und von 100 % gegenüber CIN2+ (16/18) bei zum Impfzeitpunkt HPV16/18-DNA-negativen Frauen bei 1 – 3 Impfdosen (Tabelle 19).

**Gardasil** schützte nach 60 Monaten Beobachtungszeit zu 93 % vor persistierenden Infektionen mit HPV 6/11/16/18 bei zum Impfzeitpunkt HPV16/18-negativen Frauen bei 1 – 3 Impfdosen (Tabelle 19).

Die in den „längsten“ Einzelstudien erhobenen Schutzquoten liegen über den Quoten aus den gepoolten Studien mit im Durchschnitt kürzeren Beobachtungszeiten, was ein weiteres Indiz dafür darstellt, dass der Impfnutzen (dargestellt als Relatives Risiko) mit zunehmender Beobachtungszeit ansteigt (*siehe oben*). Alle vorstehend erwähnten Studien betrafen jüngere Frauen (15 bis 26 Jahre). Wie bereits dargelegt, wurden in der Altersgruppe 24 - 45

Jahre nur zwei Studien mit einer durchschnittlichen (gepoolten) Beobachtungsdauer von knapp unter 4 Jahren ausgewertet. Laut WHEELER et al. liegt die Schwelle, ab der auch ältere Frauen mit gemischter HPV-(Vor)-Erfahrung von der Impfung profitieren, zwischen dem 4. und 5. Jahr nach der Impfung. Dies bedeutet, dass die im Cochrane Review erfassten Beobachtungszeiten für die Altersgruppe 24 - 45 nicht ausreichen, um den langfristigen Impfnutzen für diese Altersgruppe überhaupt erfassen zu können.

ARBYN et al. diskutieren die Dauer des Follow-Up unter dem Aspekt, dass der Schutzeffekt z.B. gegenüber CIN2+ nicht mit zunehmender Beobachtungszeit abnimmt. Sofern der Impfschutz nicht schon über die ersten Jahre nach der Impfung abnimmt (wofür es keinerlei Hinweise gibt, auch unter dem Aspekt, dass der Impfschutz nicht nur durch Antikörpertiter, sondern auch durch B-Gedächtniszellen aufrechterhalten wird), ist aber tatsächlich mit einer Zunahme des relativen Impfnutzens (RR) zu rechnen, vor allem bei Frauen *unabhängig vom HPV-Status* zum Impfzeitpunkt (also ohne cervikalen HPV-Test), weil sich das Verhältnis von (1) Ereignissen (wie z.B. CIN 2+), die durch zum Impfzeitpunkt bereits vorhandene Infektionen ausgelöst werden, zu (2) Ereignissen, die vermieden werden, weil Neuinfektionen oder Reinfektionen bzw. deren Persistenz unterdrückt wird, im Laufe der Zeit immer mehr zugunsten der letzteren verschiebt.

Auch bei HR-HPV- oder HPV-16-/18-negativen Frauen sind solche Effekte zu erwarten, wenn auch deutlich schwächer ausgeprägt, entweder durch latente Infektionen zum Impfzeitpunkt oder Infektionen, die z.B. aufgrund zufälligerweise geringer Produktivität zum Untersuchungszeitpunkt nicht entdeckt wurden (falsch-negative Fälle).

### **Einfluss des Serostatus (zum Impfzeitpunkt)**

Hierzu liegen gepoolte Ergebnisse aus FUTURE II (Gardasil; 15 bis 26 Jahre) und PATRICIA (Cervarix; 15 – 25 Jahre) vor.

Der genitale HPV-Status zum Impfzeitpunkt hat viel größeren Einfluss auf den Schutzeffekt vor CIN 2+(16/18) als der Serostatus zum gleichen Zeitpunkt (Tabelle 11):

Keine HPV 16/18- DNA und seronegativ: Risikoreduktion 97 % (RR 0,03; KI: 0,02 – 0,09)
Keine HPV 16/18- DNA und seropositiv: Risikoreduktion 81 % (RR 0,19; KI: 0,09 – 0,77)
HPV 16/18-DNA-positiv und seronegativ: Risikoreduktion 21 % (RR 0,79; KI: 0,60 – 1,05)
HPV 16/18-DNA-positiv und seropositiv: Risikoreduktion: keine (RR 1,10; KI: 0,88 – 1,36)

In FUTURE I (Gardasil; 16-24 Jahre) wurde als Endpunkt nicht auf CIN2+ (16/18) abgestellt, sondern allgemein auf „cervikale Läsionen(16/18)“, daher konnten diese Ergebnisse nicht mit den beiden vorstehend erwähnten Studien gepoolt werden.

Auch für den Endpunkt „cervikale Läsionen(16/18)“ fanden sich Risikoreduktionen von 100 % (DNA- und sero-negativ), 75 % (DNA-negativ, aber seropositiv), 20 % (DNA-positiv, aber seronegativ) und 0 % (RR 1,20; KI: 0,80 – 1,81) für DNA- und sero-positive Frauen, in sehr gutem Einklang mit den gepoolten Daten aus FUTURE II und PATRICIA. Die gute Übereinstimmung zwischen FUTURE I (Gardasil) und den gepoolten Daten aus FUTURE II und PATRICIA (Gardasil und Cervarix) bestätigt damit auch, dass die gefundenen Relationen für beide Impfstoffe gleichermaßen gültig sind.

Die Ergebnisse zeigen, dass der Impfnutzen in Bezug auf den Endpunkt CIN2+(16/18) im nicht näher ausgewiesenen Beobachtungszeitraum ganz entscheidend vom genitalen HPV-Status zum Impfzeitpunkt geprägt wird, und eventuelle Seropositivität zum Impfzeitpunkt den Impfnutzen nur vergleichsweise geringfügig abschwächt. Wie die Auswertung des CVT von BEACHLER et al. (2015) zeigte, spielt dabei jedenfalls für den Endpunkt „persistierende Infektionen“ mit HPV 16/18 auch die Titerhöhe eine Rolle: Bei niedrigen Titern (unter dem Median der natürlichen Titer) wurde der Impfnutzen weniger stark beeinträchtigt als bei höheren Titern.

Seropositivität kann den relativen Impfnutzen in zweifacher Weise beeinflussen. Einerseits bieten natürliche Titer einen gewissen natürlichen Schutz (je höher die Titer, desto mehr), so dass der Impfnutzen deshalb relativ geringer ausfällt, weil bereits ein kleiner oder moderater natürlicher Schutz vorliegt.

Zweitens könnte sich hinter Seropositivität auch eine latente Infektion verbergen oder eine Infektion, die zum Zeitpunkt der cervikalen HPV-Diagnostik aus welchen Gründen auch immer im Sinne eines falsch-negativen Testergebnisses nicht erfasst wurde. Ein Teil der Seropositiven könnte also durchaus prävalent infiziert sein, und dies wurde nicht erkannt.

Zu beachten ist, dass sich alle Kalkulationen auf Altersgruppen zwischen 15 und 26 Jahren beziehen, unabhängig von der Anzahl der Impfdosen, die aber, wie oben dargelegt, in dieser Altersgruppe – jedenfalls für Cervarix – keinen wesentlichen Einfluss auf den Impfnutzen ausübt.

Vergleichbare Daten für 24- bis 45-Jährige liegen nicht vor.

### **Aufschub der Impfung bei positivem cervikalen HPV-16/18-Test?**

Die großen Unterschiede im Impfnutzen zwischen „DNA-positiv“ einerseits und „DNA-negativ, aber seropositiv“ andererseits werfen die Frage auf, ob es für cervical DNA-positive Frauen nicht sinnvoll ist, mit der Impfung abzuwarten, bis die HPV-Infektion abgeheilt, d.h. nicht mehr nachweisbar ist? Eine ausgeheilte Infektion scheint den Impferfolg viel weniger zu beeinträchtigen als eine prävalente Infektion, selbst wenn die ausgeheilte Infektion zur Seropositivität geführt hat (was nur in etwa 2/3 der Fälle der Fall ist).

Ein cervical HPV-Test vor der Impfung bzw. zur Abwägung der Impfentscheidung wird zur Zeit zwar nicht offiziell empfohlen. Die Ergebnisse aus dem Cochrane-Review lassen jedoch die Hypothese aufkommen, dass dies zumindest für Teilgruppen von Impfinteressierten durchaus empfehlenswert sein könnte, insbesondere für solche Frauen, die aufgrund ihrer Sexualanamnese ein relevantes Risiko haben, zum Impfzeitpunkt aktuell HPV16-/18-infiziert zu sein. Dazu gehören dann selbstverständlich auch alle Frauen, die bereits als FSW tätig sind (es sei denn, sie beschränken sich auf Oralverkehr), und wahrscheinlich die meisten Frauen, die eine Tätigkeit als FSW planen.

Eine qualitative Antikörpertestung (z.B. PrevO-Check ohne Quantifizierung) statt HPV-Test macht nach diesen Daten für die Impfentscheidung dagegen wenig Sinn. Eine quantitative Antikörpertestung ist dagegen sinnvoll, wenn unklar ist, ob eine Frau wirklich schon HPV-geimpft ist. Wie eine Studie mit FSW aus Amsterdam zeigte, erwiesen sich die meisten FSW, die angaben, gegen HPV geimpft worden zu sein, tatsächlich (nach Antikörpertest) als *nicht* geimpft. Sie hatten die HPV-Impfung wohl mit der Hepatitis-B-Impfung verwechselt (MARRA et al. 2018).

Wer zum Impfzeitpunkt genital gerade mit HPV16/18 infiziert ist, hat jedenfalls für den überschaubaren Beobachtungszeitraum der bisher erfolgten Studien keinen relevanten Nutzen der Impfung für den Genitalbereich in Bezug auf diese HPV-Typen und sich daraus ergebende Läsionen (wie CIN2+/16/18) zu erwarten. Unklar, aber in manchen anderen Studien (die nicht Gegenstand des Cochrane-Reviews waren) bestätigt wäre der Nutzen zu diesem Zeitpunkt allenfalls dann, wenn bereits eine Dysplasie besteht, die behandelt werden muss (Impfung adjuvant zur Entfernung der Dysplasie; *nicht* aber als alleinige Therapiemaßnahme).

Auch aus HPV-Risiken in anderen Körperregionen kann sich trotz cervikalem HPV-16/18-Befall noch eine Impfindikation ergeben, z.B. in Hinblick auf ungeschützten Oralverkehr. Wie sowohl der Costa Rica Vaccine Trial (BEACHLER et al. 2015) und noch deutlicher die ACTG A 5298 Studie (WILKIN et al. 2018) zeigten, hat der genitale oder anale HPV-Status keinen Einfluss auf den Schutzeffekt der Impfung gegenüber oropharyngealen HPV-Infektionen mit

impfpräventiblen HPV-Typen, jedenfalls gegenüber persistierenden Infektionen (ausführliche Darstellung der Studien zum Impfnutzen vor oralen HPV-Infektionen in Ref. [4]).

In allen anderen Fällen erscheint es aber empfehlenswert, die Impfung bis zur Abheilung der genitalen Infektion zurückzustellen. Verschiedene Maßnahmen können die Ausheilung der genitalen Infektion beschleunigen (z.B. konsequenter Kondomgebrauch auch privat; Einschränkung/Einstellen des Rauchens usw.). Prinzipiell sind dies dieselben Maßnahmen, die im Kapitel I.7b in Ref. [5] beschrieben sind.

Streng formal gilt dies bisher nur für die Altersgruppe 15 – 26 Jahre, weil für ältere Altersgruppen keine vergleichbaren Daten vorliegen. Es gibt aber keine plausiblen Gründe anzunehmen, dass sich die relativen Assoziationen zwischen Impfnutzen und Serostatus (bei genital aktuell HPV-16-/18-freien Frauen) in der sich daran anschließenden Altersgruppe grundsätzlich anders darstellen könnten.

Unklar ist der Umgang in solchen Fällen, in denen cervical HPV16/18 nachgewiesen wird, aber unabhängig davon eine Impfindikation aufgrund oraler HPV-Risiken besteht. Hier stellt sich die Frage, ob der Gewinn an Impfnutzen im genitalen Bereich (durch Verschiebung der Impfung bis zur genitalen HPV-16/18-Freiheit) die Risiken durch den für den Wartezeitraum fehlenden Schutz im Mund-Rachen-Raum überwiegt? Unter Zugrundelegung der o.g. Punktschätzer aus Tabelle 11 wäre dies anzunehmen – gesichert ist dies aber nicht.

Nicht jede cervikale HPV-16/18-Infektion heilt aus – wäre dies so, gäbe es keinen Gebärmutterhalskrebs und auch die Impfung wäre überflüssig, unabhängig vom Alter. Wenn die Impfung aufgeschoben wird, nach mehr als einem Jahr dieselbe cervikale Infektion aber immer noch besteht, sinkt die Chance, dass diese überhaupt noch spontan ausheilt. Dies gilt umso mehr nach zwei Jahren Aufschub. Wenn die Hoffnung auf eine Spontanheilung der vorhandenen Infektion gering geworden ist, bringt auch ein Aufschub kaum noch Nutzen, so dass sich dann die Frage stellt, ob man dennoch impft, um wenigstens noch die verbliebenen Schutzeffekte der Impfung (z.B. vor anderen HPV-Typen, Genitalwarzen, oralen Infektionen) zu nutzen? Dabei spielt dann auch eine Frage, was für ein HPV-Typ am Gebärmutterhals vorliegt. Ist es nur *ein* Typ (HPV 16 oder 18), bietet die Impfung immer noch Schutz vor dem anderen Typ, wobei HPV 16 als gefährlicher einzustufen ist. Man steht in einem solchen Fall nach ein bis zwei Jahren erneut vor einer komplexen Abwägung. Klar ist aber auch, dass der **Gesamtnutzen** der Impfung in einem solchen Fall dann deutlich geringer ausfällt als bei Frauen ohne aktuelle HR-HPV-Infektion am Gebärmutterhals, der **Teilnutzen** in Bezug auf konkrete andere Impfziele (wie z.B. Genitalwarzen oder Schutz vor oralen Infektionen) kann dennoch in voller Höhe erhalten sein.

Es sei nochmals betont, dass hier keinesfalls empfohlen wird, vor *jeder* HPV-Impfung zunächst einen HPV-Test vorzunehmen. Die Cochrane-Daten sprechen allerdings dafür, dies jenen Frauen anzubieten, die aufgrund ihrer Sexualanamnese ein nicht zu vernachlässigendes Risiko haben, zum Impfzeitpunkt genital mit HPV 16/18 infiziert zu sein. Dazu gehören alle aktiven FSW (es sei denn, sie betrieben bisher nur Oralverkehr); bei Frauen, die Sexarbeit planen, wäre dies abhängig von Alter und Sexualanamnese (Partnerzahl, vor allem in den letzten zwei Jahren) schon wieder differenzierter zu sehen, dürfte aber auch die meisten Frauen dieser Gruppe betreffen.

### **Kreuzprotektive Effekte (gegenüber nicht direkt vom Impfstoff angesprochene HPV-Typen)**

HPV 16 und 18 sind zusammen für 71 % aller Gebärmutterhalskrebse verantwortlich; der Rest verteilt sich auf eine größere Anzahl von krebserregenden HPV-Typen mit realem, aber relativ schwächerem krebbsauslösenden Potenzial.

Mit der Verfügbarkeit von Gardasil 9 spielt der Umstand, dass Gardasil (4) im Vergleich mit Cervarix keine oder wesentlich schwächere kreuzprotektive Effekte gegenüber drei anderen krebserregenden HPV-Typen (31, 33, 45) sowie mit diesen in Verbindung stehende Endpunkte (persistierende Infektionen oder CIN2+) bot, keine relevante Rolle mehr. Gardasil 9 gleicht diese Nachteile von Gardasil 4 vollständig aus und erwies sich gegenüber den fünf zusätzlich angesprochenen HPV-Typen (31, 33, 45, 52 und 58) im Vergleich zu Gardasil 4 als hochwirksam (persistierende Infektion oder CIN2+ mit diesen fünf HPV-Typen: 96 % Risikoreduktion bei Gardasil 9 im Vergleich zu Gardasil 4). Das Risiko für CIN2+ *unabhängig vom HPV-Typ* wurde nach Gardasil 9 um 40 % niedriger angetroffen als nach Gardasil 4 (Basis: Impfalter 16 bis 26 Jahr) (Seite 47).

Die kreuzprotektiven Effekte von Cervarix sind aber weiterhin relevant, wenn sich Impfkandidaten aus bestimmten Gründen weiterhin für Cervarix entscheiden. Dies kommt vor allem für Frauen unter 24 Jahre mit sehr begrenzten finanziellen Mitteln infrage, da in dieser Altersgruppe die Impfung mit 1 oder 2 Impfdosen Cervarix in ihrer Wirksamkeit im genitalen Bereich (für zum Impfzeitpunkt genital HPV 16/18-freie Frauen) einer Impfung mit drei Impfdosen jedenfalls für einen Zeithorizont von 7 Jahren nicht unterlegen zu sein scheint (für längere Zeiträume wurde dies bisher nicht untersucht).

Cervarix führte zu einer Risikoreduktion von 82,3 % (RR 0,177; KI: 0,053 – 0,466) gegenüber CIN2+ durch HPV 33, von 100 % (RR 0,00; KI: 0,00 – 0,583) gegenüber CIN2+ durch HPV 45 und von 60 % (RR 0,401; KI: 0,192 – 0,793) gegenüber CIN2+ durch alle anderen HR-HPV (außer HPV 16/18) (Costa Rica Vaccine Trial, 18 – 25 Jahre) (Tabelle 20).

6 Monate persistierende Infektionen mit HPV 31 und HPV 45 wurden durch Cervarix jeweils zu 77 bis 79 % signifikant unterdrückt (Tabelle 20).

Gardasil (4) führte nur zu einer 24 % Reduktion von CIN2+ (35) und 52 % von CIN2+ (45) (jeweils nicht signifikant), einer 46 % Reduktion von 6 Monate persistierenden Infektionen mit HPV 31 (signifikant) und keiner Reduktion von 6 Monate persistierenden Infektionen mit HPV 45 (RR 0,922; KI: 0,507 – 1,670) (Tabelle 20).

Wegen besserer Kreuzprotektion von Cervarix im Vergleich zu Gardasil (4) ergaben sich Vorteile gegenüber einigen Endpunkten, die vom HPV-Status der Läsion *unabhängig* waren: So profitierten die Frauen von Cervarix stärker gegenüber CIN 2+ und CIN3+ *unabhängig vom HPV-Typ*, und dies sowohl bei Studieneintritt HR-HPV-negative Frauen wie auch Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status zum Impfzeitpunkt (HR-HPV-negative Frauen: Schutz vor CIN 2+: 67 % statt 43 %; Schutz vor CIN3+: 92 % statt 46 %; Frauen ohne Berücksichtigung des anfänglichen HPV-Status: Schutz vor CIN3+: 45 % statt 19 %).

Allerdings gibt es Hinweise, dass der kreuzprotektive Effekt (im Gegensatz zum Effekt gegen HPV16/18) bei Cervarix auch von der Anzahl der Impfdosen abhängig ist, auch bei den jüngeren Frauen. Wer – auch im Alter unter „Mitte 20“ – nur ein oder zwei Impfdosen Cervarix in Anspruch nimmt, muss deshalb zwar nicht mit einem reduzierten Impfnutzen in Bezug auf HPV-16/18-bedingte Endpunkte (CIN2+) rechnen, aber mit einem reduzierten Impfnutzen gegenüber den anderen krebserregenden HPV-Typen. Damit relativiert sich auch der Kostenvorteil bei ein oder zwei Dosen Cervarix gegenüber Gardasil 9, das diese HPV-Typen direkt mit hoher Wirksamkeit anspricht.

Der kreuzprotektive Effekt von Cervarix scheint also „anfälliger“ zu sein als sein Effekt gegenüber HPV 16/18, sowohl was die Anzahl der Impfdosen als auch die Schutzdauer betrifft. So gab es Hinweise, dass der kreuzprotektive Effekt im Laufe einiger Jahre abnehmen könnte; allerdings bleibt auch nach neun Jahren die Inzidenz der betreffenden HPV-Typen (33, 33 und 45) noch um 35 bis 71 % reduziert (Seite 44).

## **Gardasil 9**

Der Cochrane-Review beschränkte sich in den statistischen Auswertungen auf Cervarix und Gardasil (4), da die Studienlage für vergleichbare Auswertungen für Gardasil 9 noch unzureichend ist.

In einer direkten Vergleichsstudie zwischen Gardasil (4) und Gardasil 9, 1 : 1 randomisiert, mit 16 bis 26 Jahre alten Frauen ohne aktuelle oder frühere cervikale Erkrankungen



verhinderte Gardasil 9 die Inzidenz hochgradiger cervikaler, vulvaler und vaginaler Dysplasien (jeweils ab Grad 2+), die durch HPV 31, 33, 45, 52 und 58 verursacht wurden, in einem Beobachtungszeitraum von 6 Jahren mit einer Effizienz von 97,4 % im Vergleich zu Gardasil (4) (d.h. Risikoreduktion 97,4 % im Vergleich zu Gardasil 4; 0,5 statt 19 Fälle pro 10.000 Personenjahre) (HUH et al. 2017). Allerdings waren in die Studie nur Frauen mit maximal lebenslang vier Sexpartnern zum Impfzeitpunkt inkludiert, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf FSW einschränkt.

### **Diskussion unter dem Aspekt der Impfprävention für FSW**

Manche Schlussfolgerungen aus dem Cochrane-Review sind als *provisorisch* einzustufen, weil sie auf Punktschätzern mit breiten Konfidenzintervallen beruhen oder auf Trends, die Signifikanz verfehlten, weil die Studien nicht groß genug waren oder nicht lange genug nachbeobachtet wurden, als dass sich signifikante Unterschiede in der Ereignishäufigkeit (z.B. von CIN3+ oder AIS+) herausarbeiten ließen. Die hier getroffenen Schlussfolgerungen beruhen daher zum Teil auf Punktschätzern bzw. Trends, die nicht immer Signifikanz erreichten und in den nächsten Jahren weiterer Bestätigung bedürfen. Wer Signifikanz verlangt und – auch gleichgerichtete – Trends komplett ignoriert, gerät dabei leicht in eine Evidenzfalle.

Die Cochrane-Autoren selbst sehen daher die Notwendigkeit zukünftiger Updates durch weitere Studien, aber auch durch die Einarbeitung unpublizierter Daten aus bereits vorliegenden Studien (d.h. weitergehende Aufbereitung bereits vorhandener Datensätze in den Studiengruppen) und vor allem auch die Notwendigkeit längerer Beobachtungszeiten, vor allem für „ältere“ Frauen (ab 24 Jahre). Viele Daten, die dringend benötigt würden, sind ja real vorhanden, sie wurden bisher nur noch nicht ausgewertet oder publiziert. Als Beispiel sei erwähnt, dass es für die Altersgruppe ab 24 Jahren unbedingt notwendig ist, die Daten für jene Frauen separat zu präsentieren, die alle drei Impfdosen erhalten haben.

Der Cochrane Review liefert auch keine Erklärung für die großen Unterschiede im Impfnutzen zwischen Frauen, die zu Studieneintritt HR-HPV-negativ oder HPV-16-/18-negativ waren, *einerseits*, und Frauen *unabhängig vom HPV-Status* zum Impfzeitpunkt *andererseits*. Die großen Unterschiede würden rein rechnerisch gesehen eine erhebliche genitale HPV-16/18-Prävalenz in den Kohorten „*unabhängig vom genitalen HPV-Status*“ implizieren, weit oberhalb der HPV-16-/18-Prävalenzen in bevölkerungsbasierten Studien oder gar in vielen FSW-Studien.

Bestätigt wurde die schon seit langer Zeit bestehende Erkenntnis, dass der Impfnutzen in Hinblick auf relevante Endpunkte wie persistierende Infektionen oder CIN2+ mit

impfpräventiblen HPV-Typen **mit steigendem Alter** zunächst stark sinkt, dann aber offenbar ein Plateau bildet und im mittleren Erwachsenenalter wieder leicht ansteigt (U-förmiger Verlauf, genau genommen aber Verlauf in Form eines gespiegelten J).

Die nähere Analyse zeigt jedoch, dass bei der Impfung in einem Alter, in dem von (mindestens erster) sexueller Erfahrung auszugehen ist, nicht das kalendarische Alter für sich allein genommen den Impferfolg bestimmt, sondern der genitale HPV-Status (HR-HPV bzw. HPV16/18) zum Impfzeitpunkt die dominierende Rolle spielt. Dieser korreliert selbstverständlich eng mit der sexuellen Erfahrung und daher auch mit dem Alter und erklärt den starken Rückgang des Impfnutzens gegen Ende des 2. und zu Beginn des 3. Lebensjahrzehnts. So zeigte sich im CVT, dass die Anzahl des Sexpartner in der Vergangenheit keine Rolle für den Impfnutzen bei jenen Frauen spielte, die zum Impfzeitpunkt HPV-16-/18-negativ waren. Lässt man den cervikalen HPV-Status dagegen unberücksichtigt (d.h. „ohne HPV-Test vor Impfung“), geht der Impfnutzen mit der Anzahl der Sexpartner in der Anamnese sogar höchst signifikant zurück (Seite 35). Nicht das kalendarische Alter, sondern die sexuelle Anamnese ist für den Impfnutzen entscheidend, und dies wird vermittelt über den genitalen/cervikalen HPV-Status zum Impfzeitpunkt, der wiederum viel mittelbarer mit der Anzahl der Sexpartner insgesamt (vor allem aber der letzten 1 – 2 Jahre) als mit dem kalendarischen Alter für sich alleingenommen korreliert.

**Genitale HR-HPV- bzw. HPV16-/18-Freiheit** und (ab einem Alter von 24 Jahren) die Anzahl der Impfdosen sind somit die beherrschenden *direkten* Faktoren, die den Impfnutzen in Bezug auf für FSW persönlich relevante Endpunkte wie z.B. CIN2+ (16/18) *unmittelbar* bestimmen. Das kalendarische Alter wirkt darauf nur mittelbar ein, als ein Proxy für die sexuelle Anamnese.

**Seropositivität zum Impfzeitpunkt** spielt dagegen eine vergleichsweise untergeordnete Rolle. Sie reduziert den Impfnutzen bei HPV-16/18-DNA-negativen Frauen nur geringfügig. Sei es, weil bei einem Teil der Seropositiven tatsächlich doch eine genitale HPV16/18-Infektion vorlag, die übersehen wurde (Latenz? falsch-negatives Testergebnis?), sei es, weil die natürlichen Antikörpertiter schon einen gewissen Eigenschutz bieten, so dass der relative Mehrnutzen der Impfung geringer ausfällt als bei Frauen ohne natürliche Titer. So konnte bereits gezeigt werden, dass natürliche Titer gegenüber HPV 16 das Reinfektionsrisiko um durchschnittlich etwa 35 % (KI: 20 bis 50 %) mindern, Antikörper gegen HPV 18 um etwa 30 % (KI: 2 – 57 %), gegen alle anderen impfpräventiblen HPV-Typen um etwa 25 % (KI: 8 – 43 %) (BEACHLER et al. 2016). Es ist naheliegend, dass das Ausmaß des Schutzeffektes im Einzelfall von der Titerhöhe abhängig ist.

Wie im Costa Rica Vaccine Trial (CVT) gezeigt wurde, spielt die Höhe der natürlichen Titer tatsächlich auch eine Rolle beim Impfnutzen nach Impfung von seropositiven Frauen.

Niedrige Titer (unter dem Median der natürlichen Titer) mindern den Impfnutzen schwach, hohe natürliche Titer dagegen stark. Auch hier kommen wieder beide oben genannten Gründe infrage (BEACHLER et al. 2015). Die Daten aus dem CVT sprechen allerdings dafür, dass vor allem der Eigenschutz durch die natürlichen Titer eine wichtige Rolle für den verminderten Impfnutzen (im Sinne des relativen Risikos) spielt:

Frauen, die zum Impfzeitpunkt keine cervikale HPV-16/18-Infektion aufwiesen, aber seropositiv bei niedrigem Titer waren, wiesen nach 4 Jahren zu 8,1 % eine cervikale HPV-16-/18-Infektion auf, wenn sie nicht geimpft wurden. Die Impfung reduzierte die Wahrscheinlichkeit von 8,1 auf 1,2 %.

War der Titer zum Impfzeitpunkt dagegen hoch, entwickelten nur 2,4 % der Ungeimpften nach vier Jahren eine cervikale HPV-16/18-Infektion. Bei Geimpften lag die Wahrscheinlichkeit bei 1,7 %.

Der Impfnutzen fiel bei hohen natürlichen Antikörpertitern also viel niedriger aus als bei niedrigen Titern (2,4 → 1,7 % statt 8,1 → 1,2 %). Dieser Effekt beruhte aber überwiegend darauf, dass Frauen mit hohen natürlichen Antikörpertitern ohnehin ein stark verringertes Risiko für einen cervicalen HPV-Nachweis hatten (2,4 % statt 8,1 %) und nur zu einem geringen Anteil darauf, dass die HPV-Impfung bei Frauen mit hohen natürlichen Antikörpertitern offenbar „schlechter wirkte“ (1,7 % statt 1,2 %), wobei dieser kleine Unterschied auch zufällig bedingt sein kann (weitergehende Diskussion in Ref. [3]).

Damit gilt auch für FSW oder für Frauen, die in die Sexarbeit einsteigen wollen, dass der Impfnutzen (im genitalen Kontext) nur mittelbar eine Abhängigkeit vom kalendarischen Alter zeigt, aber unmittelbar

- ganz prioritär vom genitalen HR-HPV- bzw. HPV16/18-Status, (der wiederum mit der Sexualanamnese korreliert, vor allem in den letzten 1 – 2 Jahren)
- bei ab 24-Jährigen von der Anzahl der Impfdosen (unbedingt drei Impfdosen!),
- moduliert vom Serostatus (wobei bei Seropositiven die Höhe des Titers eine wichtige Rolle spielt).

Der leichte Abfall des Impfnutzens mit steigendem Alter auch bei genital HPV-16-/18-freien Frauen mag dann auf latenten Infektionen, falsch-negativen HPV-Befunden (z.B. bei sehr schwach aktiver Infektion) oder Einflüssen der Seropositivität beruhen.

**Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen für die Impfberatung von FSW oder Frauen, die eine Tätigkeit als FSW planen:**

Es besteht zur Zeit keine grundsätzliche Empfehlung, vor einer HPV-Impfung von jungen Frauen bzw. Frauen mit sexueller Erfahrung einen cervikalen HPV-Test durchzuführen und die Impfentscheidung vom Testergebnis abhängig zu machen.

Wie die Cochrane-Daten, insbesondere Tabelle 11, aber zeigen, muss davon ausgegangen werden, dass der Impfnutzen für eine aktuell HPV 16/18-infizierte Frau wieder erheblich ansteigt, wenn sie die Impfung zurückstellt, bis diese Infektion ausgeheilt (d.h. nicht mehr nachweisbar) ist. Schließlich müssen alle Frauen, die seropositiv sind, früher schon einmal mit diesem HPV-Typ infiziert gewesen sein. Dennoch ist ihr Impfnutzen im Vergleich zu seronegativen Frauen nur geringfügig beeinträchtigt, wenn cervical kein HPV16/18 mehr nachweisbar ist. Die Impfung schützt in diesen Fällen vor einer Reinfektion, vielleicht auch vor Reaktivierung einer latenten Infektion (was schwierig zu untersuchen ist, da sich latente Infektionen der üblichen Diagnostik entziehen).

Solange die genitale/cervikale Infektion besteht, ist der Impfnutzen in Bezug auf Endpunkte wie durch *diesen* HPV-Typ ausgelöste CIN2+ gleich oder nahe Null. Wird die Frau dagegen erst geimpft, wenn die Infektion nicht mehr nachweisbar ist, steigt der Impfnutzen offenbar wieder (relativ) stark an – anderenfalls wäre es nicht möglich, dass DNA-negative seropositive Frauen fast denselben Impfnutzen erfahren wie DNA-negative/seronegative Frauen, jedenfalls bei niedrigen (unter-medianen) natürlichen Antikörpertitern der Seropositiven.

Ob die Zurückstellung der Impfung in einem solchen Fall tatsächlich Sinn macht, kann nur in prospektiven Studien untersucht werden, in denen man einen Teil der Frauen, die aktuell HPV16/18-DNA-positiv sind, sofort impft, und den anderen Teil erst nach Abheilung (Nichtnachweis) der Infektion. Die Daten aus Tabelle 11 weisen jedoch deutlich darauf hin, dass ein solcher Effekt zu bestehen scheint. Solange die Frage nicht direkt in Studien untersucht wurde, ist es jedenfalls plausibler, dass ein Aufschub bis zur Ausheilung der prävalenten Infektion einen größeren Nutzen bringt als eine sofortige Impfung, jedenfalls in Bezug auf diesen konkreten HPV-Typ und damit verbundene Risiken am Gebärmutterhals.

**Praktische Konsequenzen**

(1) Für noch nicht als FSW tätige Berufseinsteigerinnen, deren Sexualanamnese es sehr unwahrscheinlich erscheinen lässt, dass sie aktuell mit HPV 16/18 infiziert sein könnten, macht ein HPV-Test vor der Impfung wenig Sinn. Ihnen kann die Impfung direkt empfohlen

werden, so schnell wie möglich, noch vor dem Einstieg in die Sexarbeit. Dies dürfte sich aber eher um seltene Ausnahmefälle handeln.

(2) Bei Frauen, die nicht sicher wissen, ob sie gegen HPV geimpft wurden oder bei denen die Möglichkeit einer Verwechslung mit einer Hepatitis-B-Impfung besteht, sollte der Impfstatus durch eine quantitative Titerbestimmung abgeklärt werden, um die hohen Kosten für eine dann unnötige Doppeltimpfung zu vermeiden. Die Titerhöhe kann mit recht hoher Sicherheit zwischen natürlichen Infektionen und Impftitern unterscheiden, und dies selbst bei Titerbestimmung aus Blutstropfen oder mit Tupfern gewonnenem oralen Schleimhauttranssudat (LOUIE et al. 2018). Das legt es nahe, dass auch der quantifizierte PrevO-Check nach Festlegung geeigneter Grenzwerte für die Unterscheidung zwischen natürlichen Titern und Impftitern geeignet sein dürfte, was dann den Vorteil bietet, dass das Untersuchungsergebnis nach wenigen Minuten vorliegt und direkt in die Impfberatung einfließen kann, so dass kein zweiter Beratungstermin in einigen Tagen Abstand erforderlich wird. Sollte es bei sehr hohen natürlichen Titern zu Verwechslungen mit Impftitern kommen, spielt dies auch keine so große Rolle, denn sehr hohe (natürliche) Titer weisen ohnehin daraufhin, dass die Impfung in Bezug auf *diesen* HPV-Typ kaum noch Nutzen bietet, so dass die Konsequenzen dieselben wären. In diesem Fall müsste dann auch der Titer gegenüber HPV 18 ermittelt werden (was mit dem PrevO-Check nicht geht, sondern eine Laboruntersuchung erfordert), um dennoch mit hoher Sicherheit eine frühere HPV-Impfung bestätigen oder ausschließen zu können.

(3) Bei aktiven FSW oder Berufseinsteigerinnen mit einer Sexualanamnese, die es plausibel erscheinen lässt, dass sie aktuell (cervikal) HPV16/18-infiziert sein könnten, empfiehlt sich dagegen ein cervikaler HPV-Test, auch wenn dies nicht offiziellen Empfehlungen entspricht. Die Indikation für diesen Test ergibt sich aus der hohen Bedeutung des genitalen HPV-Status für die Impfentscheidung (oder ggf. deren Zurückstellung) und hat nichts mit der Indikation von HPV-Tests in der Gebärmutterhalskrebsvorsorge zu tun, wo Altersgrenzen nach unten angesetzt werden, unterhalb derer der Test *nicht* empfohlen wird (in der gesetzlichen Krankenversicherung unter 35 Jahren). Diese Altersgrenzen beziehen sich ohnehin auf das Expositions- und Erkrankungsrisiko der weiblichen Allgemeinbevölkerung und orientieren sich daher nicht an Risiken und Bedürfnissen von FSW.

(3a) Wird beim HPV-Test kein HPV 16/18 gefunden, sollte dann schnellstmöglich die erste Impfdosis appliziert werden. Nach der Metaanalyse von SOOHOO et al. ist bei FSW in Europa davon auszugehen, dass 85 % der FSW zu einem beliebigen Zeitpunkt (Punktprävalenz) kein HPV 16/18 cervikal aufweisen. Diese könnten/sollten dann unmittelbar ihre erste Impfdosis erhalten – so schnell wie möglich, so lange der – womöglich nur vorübergehende – Zustand der cervicalen HPV16/18-Freiheit (noch) besteht. Auch die Daten der Amsterdamer FSW-Studie (8 % HPV 16, 8 % HPV 18 cervikal) sprechen dafür, dass um die 85 % der FSW nach einem cervikalen HPV-Test direkt geimpft werden könnten.

Die Quote der aktuell HPV-16-/18-freien FSW dürfte allerdings auch altersabhängig sein und vor allem zu Beginn des 3. Lebensjahrzehnts tatsächlich deutlich niedriger als 85 % ausfallen, danach aber auch wieder ansteigen. Mit allmählich einsetzender Herdenimmunität durch Geimpftheit von jungen Frauen der Allgemeinbevölkerung und von Teilpopulationen von FSW – so dass Infektionsketten abgebrochen werden – könnte die Negativenquote in den nächsten Jahren auch in den jüngeren FSW-Gruppen allmählich ansteigen.

(3b) Schwieriger wird die Situation für diese (ca. 15 %) FSW, bei jungen FSW auch > 15 %, bei denen genital HPV16 und/oder 18 nachgewiesen wird. Für sie erscheint es nach dem derzeitigen vorläufigen Kenntnisstand ratsam, mit der Impfung zu warten, bis diese Infektion nicht mehr nachweisbar ist. Um die Abheilung zu beschleunigen, sollten sie die Maßnahmen ergreifen, die auch zur Abheilung persistierender Infektionen oder (noch) nicht behandlungsbedürftiger CIN empfohlen werden vgl. Ref. [5]). Sehr wichtig ist die ausnahmslose Kondomnutzung (auch privat), die Vermeidung jeglicher weiterer Kontaminationsmöglichkeiten („Reload“), z.B. durch Toys, und die Sorge für ein gesundes vaginales Mikrobiom (Mikrobiom-Management) sowie Immunstimulation und Vermeidung von Immunsuppression (z.B. durch Rauchen).

Von der Empfehlung, die Impfung in diesen Fällen zurückzustellen, sind allerdings zwei Ausnahmen zu betrachten:

Ist die durch den HPV-Test nachgewiesene HR-HPV- oder HPV16/18-Infektion bereits mit einer CIN verbunden, die beseitigt werden muss, kann eine begleitende Impfung oder Impfung kurz nach der Beseitigung der CIN das Rezidivrisiko senken. Dabei ist noch nicht klar, ob man schon kurz vor der Entfernung, zeitgleich mit der Entfernung, oder kurz danach impfen sollte, oder ob der genaue Zeitpunkt der ersten Impfdosis keine Rolle spielt. Die Datenlage ist auch nicht ganz einheitlich, vor allem in Bezug auf die Entfernung analer intraepithelialer Dysplasien (wo der ACTG A 5298 Trial bei HIV-Infizierten keinen Vorteil der Impfung für die Rezidivprophylaxe herausarbeiten konnte, im Gegensatz zu anderen Studien, die auch Vorteile der Impfung bei Entfernung analer Dysplasien fanden) (WILKIN et al. 2018). Die Impfung wäre in diesen Fällen aber nur adjuvant und stellt keine Therapie der Dysplasie dar: Antikörper können weder HPV-Infektionen beseitigen noch Dysplasien zur Regression bringen; dies funktioniert nur über Mechanismen der zellulären Immunität.

Außerdem kann der Schutz vor persistierenden Infektionen mit HPV16/18 im Mund bzw. Mund-Rachen-Raum eine eigenständige Impfindikation (bei ungeschütztem OV im Rahmen der Sexarbeit) darstellen, völlig losgelöst vom genitalen HPV-Status. Wie schon der Costa Rica Vaccine Trial (in Bezug auf den cervikalen HPV-Status bei Frauen) und danach insbesondere die ACTG A5298 Studie (in Bezug auf den analen HPV-Status, überwiegend bei Männern) zeigten, beeinträchtigt die anogenitale HPV-Belastung nicht den Schutzeffekt der Impfung vor oralen HPV-16-/18-Infektionen, jedenfalls nicht vor persistierenden Infektionen

mit impfpräventiblen HPV-Typen. Ein positiver cervikaler HPV-16/18-Nachweis würde daher die Impfindikation aufgrund oraler Infektionsrisiken nicht infrage stellen.

Allerdings ist dann eine schwierige Abwägung vorzunehmen, ob man – trotz Vorliegen einer durch ungeschützten OV begründeten Impfindikation – mit der Impfung bis zur cervicalen HPV-Freiheit wartet? Angesichts der Tatsache, dass Frauen – im Gegensatz zu Männern – eine relativ gute Immunkompetenz gegen oropharyngeales HPV entwickeln (D’SOUZA et al. 2016) (was für FSW in noch weiter verstärktem Maße anzunehmen ist), dürfte in vielen Fällen der genitale *Mehr*-Nutzen durch die Verschiebung der Impfung bis zur genitalen HPV-Freiheit die *Mehr*-Risiken durch die vorübergehende Ungeschütztheit im Mund-Rachen-Raum überwiegen. Auch kann die FSW für diese Übergangszeit versuchen, die oralen Risiken geringer zu halten (z.B. Barrieremethoden, Verzicht auf besonders riskante orale Praktiken oder carrageen-basierte Schutzmaßnahmen im Mund wie die Carrageen-Periexpositionsprophylaxe) (Ref. [6]).

Auch sollte das Tätigkeitsspektrum der FSW im Einzelfall bei der Entscheidung für oder gegen einen Aufschub der Impfung Berücksichtigung finden. Einer FSW, die sich auf ungeschützten Oralverkehr oder Lesbenspiele spezialisiert hat und für die genital-genitale Kontakte kaum eine Rolle spielen, wird man auch bei cervikalem HR-HPV-/HPV-16/18-Nachweis eher zu einer sofortigen Impfung (ohne Abwarten) raten als einer FSW, die oral nicht in diesem hohen Umfang risikoexponiert ist.

In der Gruppe der genital HR-HPV-/HPV16/18-DNA-Positiven könnte dann auch der Antikörpertiter eine Rolle spielen. Bei sehr hohen natürlichen Antikörpertitern (über Median) für den prävalenten HPV-Typ bietet die Impfung ohnehin kaum noch einen (Zusatz-)Nutzen, jedenfalls genital/cervikal. Ob dies auch im Mund-Rachen-Raum gilt, ist fraglich, weil die Antikörpertiter im Schleimhauttranssudat um 2 bis 3 Größenordnungen niedriger ausfallen als im Blut (PINTO et al. 2016). Für Frauen mit genitalem HPV-16/18-Nachweis und hohem natürlichen Antikörpertiter gegenüber der prävalenten Infektion ist also, auch nach Aufschub der Impfung, ohnehin ein sehr geringer Impfnutzen gegenüber diesem konkreten HPV-Typ zu erwarten, unter anderem auch weil die natürlichen Antikörpertiter bereits einen eigenständigen Schutzeffekt bieten. Dann kann man auch sofort impfen – sofern aufgrund der Risikokonstellation unter Einbeziehung anderer Faktoren (wie Oralsex) die Impfung in solch einem Fall überhaupt noch Sinn macht. Bestehen keine zusätzlichen Risikofaktoren (wie ungeschützter Oralsex), kann man in einem solchen Fall auch einmal zu der Erkenntnis kommen, dass der zu erwartende Nutzen der Impfung (egal, ob sofort oder aufgeschoben) so gering ist, dass er in keinem vernünftigen Verhältnis zu Kosten und Aufwand der Impfung steht (auch abhängig von Alter und der noch geplanten „Rest-Dauer“ der Sexarbeit).

Das Typspektrum der prävalent im cervicalen HPV-Test angetroffenen HPV-Typen stellt ebenfalls einen weiteren entscheidungsrelevanten Aspekt dar. Vor allem im Falle von

Gardasil 9 ist zu bedenken, dass selbst bei Vorliegen einer HPV-16-oder -18-Infektion noch gewisse Schutzeffekte in Bezug auf andere HPV-Typen zu erwarten sind. Der Impfstoff Gardasil 9 ist aber zu „neu“, um dies in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte zu quantifizieren. Es ist aber ein Aspekt, der ebenfalls in die Abwägung mit einzubeziehen ist.

(3c) Auch wenn die cervikale Infektion nach einem Aufschub von mehr als 12 Monaten, vor allem aber nach 24 Monaten noch nicht abgeheilt ist, ist die Frage der Impfung erneut zu überdenken. Die Chancen, dass diese Infektion dann doch noch (spontan) abheilt, sinken dann stark, und es stellt sich jetzt die Frage, ob man nun doch impft, um die Schutzeffekte der Impfung in Bezug auf andere „Teilziele“ (wie Genitalwarzen, andere HPV-Typen, orale Infektionen) zu nutzen, weil der Profit aus einem weiteren Aufschub nach so langer Wartezeit fraglich geworden ist. Allerdings ist der **Gesamtnutzen** der Impfung wegen der prävalenten cervikalen Infektion deutlich reduziert, der Nutzen in Bezug auf andere **Teilziele** (wie z.B. persistierende orale Infektionen) kann aber hoch bleiben (vgl. WILKIN et al.).

#### **FSW ab „Mitte 20“**

Die vergleichsweise enttäuschenden Ergebnisse für die „älteren“ Frauen im Cochrane-Review in der Kategorie „unabhängig vom cervikalen HPV-Status“, was sinngemäß „HPV-Status nicht erhoben/nicht bekannt“ entspricht, sind allerdings auch vor dem Hintergrund kurzer Beobachtungszeiten zu sehen. Dies entspricht also der Situation, die eintreten würde, wenn man Frauen dieser Altersgruppe und „Risikoklasse“ ohne vorherigen HPV-Test impft und dann nur für höchstens 4 Jahre nachbeobachtet. Außerdem erfolgte in der Kategorie „*unabhängig vom cervikalen HPV-Status*“ keine Auswertung nach der Anzahl der Impfdosen, was aber in der Altersgruppe „ab Mitte 20“, wie oben dargelegt, von großer Relevanz wäre.

So erklärt sich auch die Inkonsistenz der Ergebnisse zwischen verschiedenen Kategorien: ein Schutzeffekt (gegenüber CIN 2+/16/18) von 70 % bei HPV-16/18-freien Frauen (1-3 Dosen) ab 24 Jahre passt rein rechnerisch nicht zu einem Schutzeffekt von nur 26 % (ebenfalls gegenüber CIN 2+/16/18) (1-3 Dosen) bei Frauen ab 24 Jahre *unabhängig* von deren HPV-Status zum Impfzeitpunkt. Formal entsteht allerdings statistische „Verträglichkeit“ zwischen diesen beiden Ergebnissen dank der breiten Konfidenzintervalle. Letztendlich waren die Studien zu klein und die Ereignisse im Sinne von CIN 2+/16/18 in den höheren Altersgruppen zu selten, um statistisch enger zu fassende Ergebnisse herauszuarbeiten. Auch liegen keine Daten vor für Frauen ab 24 Jahre, deren HPV-Status zum Impfzeitpunkt unbekannt ist, die aber alle 3 Dosen erhalten haben.

In Populationen mit (möglicher) HPV-Erfahrung zum Impfzeitpunkt, insbesondere mit einem Anteil von Impfungen mit prävalenter genitaler HPV-16-/18-Infektion, spielt der Beobachtungszeitraum, gemessen ab der ersten Impfung, eine sehr wichtige Rolle für die



Beurteilung des Schutzeffektes der Impfung vor CIN 2+. Wird diese Zeitkomponente nicht beachtet, sind inkonsistente Ergebnisse selbst in großen Studien und bei hohen Fallzahlen und hohen Zahlen von Ereignissen (wie CIN 2+) vorprogrammiert:

Wie die 7-Jahres-Auswertung der VIVANE-Studie mit älteren Frauen (Durchschnittsalter bei Impfung: ca. 37 Jahre) zeigte (WHEELER et al.), dauert es etwa vier volle Jahre, bis in einer in unterschiedlichem Umfang HPV-vorbelasteten, älteren Impfpopulation der Nutzen der Impfung in Bezug auf höhergradige Dysplasien sichtbar wird. Da die Impfung auf zum Impfzeitpunkt vorhandene Infektionen keinen (günstigen) Einfluss nimmt, oder ein solcher günstiger Einfluss allenfalls sehr gering ausfällt, bleibt das Risiko für höhergradige Dysplasien bei älteren, bereits in unterschiedlichem Umfang HPV-vorbelasteten Frauen in den ersten Jahren nach der Impfung (erwartungsgemäß!) zunächst unverändert (bei Geimpften im Vergleich zu Ungeimpften), da die in diesen ersten Jahren nach der Impfung neu auftretenden höhergradigen Dysplasien noch auf HPV-Infektionen zurückgehen, die zum Zeitpunkt der Impfung prävalent (ggf. auch latent) bereits bestanden.

Da es einige Zeit dauert, bis sich aus einer Neuinfektion eine höhergradige Dysplasie entwickelt (durchschnittlich 3,75 Jahre, vgl. VINK et al.), vor allem auch im weiter fortgeschrittenen Alter, ergibt es sich zwangsläufig, dass sich das durch die Impfung verringerte Risiko für inzidente, vor allem aber für persistierende Neu- oder Reinfektionen mit impfpräventiblen HPV-Typen erst nach einigen Jahren Verzögerung dahingehend auswirken kann, dass bei Geimpften dann weniger CIN 2+ mit impfpräventiblen HPV-Typen auftreten im Vergleich zu placebo-geimpften Kontrollen. Nach der VIVIANE-Studie beträgt die Latenzzeit, bis solche Effekte sichtbar werden, in einer Impfpopulation mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren und erheblicher HPV-Belastung (mehr als in der Durchschnittsbevölkerung) etwa vier volle Jahre. Erst danach sind Effekte in Bezug auf Endpunkte wie CIN 2 und höher zu erwarten. Erst jetzt beginnt es, „interessant“ zu werden.

Die VIVIANE-Kohorte musste über sieben Jahre nachbeobachtet werden, um diese Effekte überhaupt zu entdecken, die mangels geringer Fallzahlen von CIN 2+ Signifikanz verfehlten. Danach wurde die Studie leider abgebrochen (sonst hätte man wahrscheinlich im Laufe der Zeit bei Fortsetzung des deutlich erkennbaren Trends Signifikanz erreichen können).

VIVIANE lehrt, (1) dass Studien mit Impfung älterer Frauen unbedingt über längere Zeiträume (7 Jahre und länger) geführt werden müssen, um Impfeffekte mit Endpunkten wie CIN2+ demonstrieren zu können, und (2) dass verschiedene Zeiträume nach der Impfung separat ausgewertet werden sollten (im Vergleich Impfgruppe/Kontrollgruppe) – jedenfalls dann, wenn man mit HPV-vorbelasteten Kohorten arbeitet und nicht mit Kohorten, die zum Impfzeitpunkt genital HPV-16/18-frei sind (keine HPV-16/18-DNA) oder gar naiv (d.h. zusätzlich auch seronegativ gegenüber HPV 16/18). Aggregiert man die Ereignisse (wie CIN 2+) über den gesamten Zeitraum, können Effekte, die erst einige Jahre nach der Impfung zu

erkennen sind, statistisch so verdünnt werden, dass sie übersehen werden. Dies vor allem unter dem Aspekt, dass die HPV-bedingten Risiken (wie Neuinfektionen und neu auftretende CIN) in der durchschnittlich HPV-exponierten Allgemeinbevölkerung ohnehin mit steigendem Alter zurückgehen. Es ist daher erforderlich, verschiedene Zeiträume nach der Impfung separat zu analysieren.

### **Fazit für die Impfberatung von aktiven oder angehenden FSW**

Unter Aspekten des Fremdschutzes und der Herdenimmunität wäre es günstig, wenn jede FSW geimpft wäre. Die Impfung reduziert das Risiko inzidenter, prävalenter und persistierender Infektionen (in der angegebenen Reihenfolge) und die Infektiosität für Sexpartner auf genitalen-genitalen oder genital-oralen Infektionswegen. Selbst in Fällen inzidenter, prävalenter oder persistierender Infektion *trotz* Impfung dürften die in den Genitalsekreten sezernierten neutralisierenden Antikörper dafür sorgen, dass keine Infektiosität mehr besteht oder diese im Vergleich zu Ungeimpften jedenfalls stark gemildert ist. Die PCR weist dann zwar Virus-DNA nach, trifft aber keine Aussage zur Infektiosität der Viren.

Unter dem Aspekt des Eigenschutzes ist die HPV-Impfung jedenfalls für jene FSW (oder Frauen, die in die Sexarbeit einsteigen wollen) sehr empfehlenswert, bei denen aktuell kein HR-HPV/HPV16/18-DNA genital/cervikal nachweisbar ist (HPV-Test, ggf. Selbsttest). Mit der Impfung sollte dann möglichst schnell begonnen werden, solange dieser „günstige“ HPV-Status (noch) besteht, der vor allem bei sexuell hoch aktiven Personen wie FSW auch schnell umschlagen kann, vor allem auch angesichts des beschränkten Schutzeffektes von Kondomen gegenüber HPV (50 – 70 %).

Nur bei Vorliegen einer solchen genitalen Infektion im cervikalen HPV-Test zum beabsichtigten Impfzeitpunkt wird die Situation komplex, weil dann verschiedene Aspekte gegeneinander abgewogen werden müssen, so (genitale) Vorteile durch das Zurückstellen der Impfung bis zur genitalen HPV-Freiheit gegen orale Infektionsrisiken (bei ungeschütztem Oralverkehr in der Sexarbeit) während dieser Aufschiebzeit sowie Schutz vor anderen vom Impfstoff angesprochenen HPV-Typen, vor allem im Falle von Gardasil 9. Auch die Höhe natürlicher Antikörpertiter gegen den prävalenten genitalen HPV-Typ kann in dieser Situation Beachtung finden, ebenso wie das Tätigkeits- und Angebotsspektrum der FSW (eher vaginal oder eher ungeschützt oral?). Letztendlich läuft die Frage pro oder kontra Zurückstellung der Impfung auf eine komplexe Einzelfallentscheidung hinaus. Auch macht ein Aufschieb nur für maximal eineinhalb bis zwei Jahre Sinn, weil die Chancen auf eine Spontanausheilung der cervikalen Infektion danach deutlich sinken (siehe oben).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass etwa 15 % aller FSW in diese für die Impfentscheidung kritische Kategorie fallen (sofort impfen, abwarten oder gar nicht impfen?), in der Altersgruppe um „Anfang 20“ mag dieser Anteil auch höher ausfallen.

Während angesichts der hohen Risikoexposition von FSW im Regelfall Gardasil 9 gegenüber Cervarix bevorzugt werden sollte, kann in bestimmten Situationen Cervarix von Vorteil sein. Dies gilt vor allem bei finanziellen Problemen oder schlechter Impfdisziplin (wenn jemand z.B. schon weiß, dass er es nicht geregelt bekommt, eine zweite Impfdosis zu einem späteren Zeitpunkt in Anspruch zu nehmen). Bei Frauen unter „Mitte 20“ scheinen ein bis zwei Impfdosen Cervarix gegenüber HPV-16/18-bedingten Endpunkten ebenso wirksam zu sein wie drei Dosen. Für Gardasil ist das weniger gut durch Studien gesichert. Ganz im Gegenteil: eine Fall-Kontroll-Studie aus Kalifornien (Vergleich des HPV-Impf-Status von Frauen mit CIN2+ bzw. CIN3+ im Vergleich zu Frauen ohne CIN 2+/3+, Durchschnittsalter der Frauen zum Untersuchungszeitpunkt: 26 Jahre) zeigte eine deutliche Unterlegenheit von 1 – 2 Impfdosen im Vergleich zu 3 Impfdosen, und dies sogar schon für Frauen, die im Alter von 14 bis 17 Jahren die erste Impfdosis erhalten hatten. Ganz überwiegend war Gardasil 4 eingesetzt worden (SILVERBERG et al. 2018). (Die Studie bezieht sich zwar nicht konkret auf Gardasil, sondern auf die HPV-Impfung allgemein, aber Cervarix hatte in den USA nur einen sehr geringen Marktanteil, war erst Ende 2009 eingeführt und 2016 wegen der geringen Verkaufszahlen wieder vom Markt genommen worden. Alle oder fast alle der geimpften Frauen dieser Studie dürften daher Gardasil 4 erhalten haben). Bereits ab einem Alter von 15 Jahren ist daher unbedingt darauf zu achten, dass von Gardasil alle drei vorgesehenen Dosen auch tatsächlich verimpft werden.

Allerdings fällt der kreuzprotektive Effekt von Cervarix gegenüber jenen HPV-Typen, die von Gardasil 9 direkt angesprochen werden, bei 1 oder 2 Dosen Cervarix schlechter aus als bei drei Dosen. Und ist von vornherein klar, dass nur zwei Dosen (statt 3) in Anspruch genommen werden sollen/können, ist es besser, die zweite Impfdosis erst nach 6 (statt nach 1 oder 2) Monaten zu geben, weil dies zu höheren Antikörpertitern führt; dies gilt sowohl für Cervarix wie für Gardasil 9.

Alle diese Empfehlungen haben provisorischen Charakter, da sie im Wesentlichen auf dem Kenntnisstand beruhen, der dem Cochrane-Review von 2018 zugrunde liegt. Neue Erkenntnisse aus weiteren Studien, der Auswertung bisher unpublizierter Daten bereits abgeschlossener Studien sowie Studien über längere Zeiträume (vor allem bei Frauen ab Mitte 20) können zu Modifikationen dieser Konzepte führen. Dringender Klärungsbedarf besteht dabei für die Frage, wie groß der Impfnutzen ist, wenn bei bestehender genitaler HR-HPV-/HPV-16/18-Infektion die Impfung herausgezögert wird, bis keine Virus-DNA mehr nachweisbar ist.

## **Zusammenfassung**

Der (genitale, cervikale) Impfnutzen in Bezug auf durch impfpräventible HPV-Typen verursachte Erkrankungen (wie CIN2 und höher) hängt ganz primär davon ab, dass zum Zeitpunkt der Impfung die betreffenden impfpräventiblen HPV-Typen nicht am Gebärmutterhals nachweisbar sind.

Das Alter ist insoweit nur von indirektem Einfluss auf den Impfnutzen, indem es – als Proxy für das Sexualverhalten und die Anzahl der vaginalen Sexpartner vor allem in der jüngeren Vergangenheit der letzten 1 bis 2 Jahre – die Wahrscheinlichkeit beeinflusst, am Gebärmutterhals zum Impfzeitpunkt noch oder (gerade) wieder frei von impfpräventiblen HPV-Typen zu sein.

Das Alter ist aber dennoch insoweit relevant, als dass Frauen ab „Mitte 20“ unbedingt alle drei Impfdosen in Anspruch nehmen sollten, da ansonsten der Impfnutzen in Bezug auf wichtige Endpunkte (wie CIN 2+) gefährdet wird. Dies gilt auch bei Verwendung von Cervarix.

Ein bestimmtes kalendarisches Alter als solches stellt daher für sich alleingenommen keine Kontraindikation für Frauen dar, die weiterhin einer hohen HPV-Exposition (wie FSW) unterliegen. Liegt kein HPV16/18 am Gebärmutterhals vor, ist das Alter bei weiterhin hochgradig HPV-exponierten Frauen kein Argument gegen eine Impfung und gibt auch keinen Anlass, von einem fehlenden oder geringen Impfnutzen auszugehen.

**Primäre Kriterien** für eine Impfscheidung sind daher

- cervikale Freiheit von HPV 16/18-DNA (aktueller cervikaler HPV-Test erforderlich!)
- zukünftiges Risiko der HPV-Exposition (bei Sexarbeit sehr hoch, auch angesichts des moderaten Schutzeffektes von Kondomen im Bereich von 50 – 70 %)
- das kalendarische Alter spielt nur insofern eine Rolle, als dass bei Frauen ab Mitte 20 unbedingt drei Impfdosen erforderlich sind

**Sekundär können herangezogen werden:** Antikörperstatus/-titer; orale HPV-Risiken; HPV-bedingte Erkrankungen an anderen Körperstellen aktuell oder in der Vergangenheit (als Indiz für verringerte natürliche Fähigkeit, HPV-Infektionen zu überwinden); Schutz vor anderen HPV-Typen, Schutz vor Genitalwarzen; beabsichtigte (Rest-)Dauer der Sexarbeit, Angebotsspektrum und –häufigkeit in der Sexarbeit; Vorliegen einer behandlungs-/beseitigungsbedürftigen Dysplasie (Minderung des Rezidivrisikos bei adjuvanter Impfung).

Entgegen den offiziellen Empfehlungen ist daher für FSW bzw. Frauen, die Sexarbeit planen, empfehlenswert, vor der Impfung einen cervikalen HPV-Test zumindest auf die Typen 16 und

18 vorzunehmen. Bei negativem Testergebnis sollte die erste Impfdosis dann so schnell wie möglich erfolgen, bei positivem Ergebnis ist abzuwägen, ob es sinnvoll ist, die Impfung zurückzustellen – erst hier kommen dann die vorstehend genannten „sekundären Kriterien“ mit ins Spiel.

Von einem cervikalen HPV-Test kann allenfalls dann abgesehen werden, wenn die Sexualanamnese der letzten Jahre so unerheblich ist, dass eine HPV-16-/18-Infektion am Gebärmutterhals mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen ist. Dies wäre für FSW wohl gar nicht denkbar (es sei denn, sie bieten nur OV an), für Frauen, die Sexarbeit planen, wohl in eher seltenen Fällen bei sehr jungen Frauen, die bisher sexuell ziemlich abstinert waren.

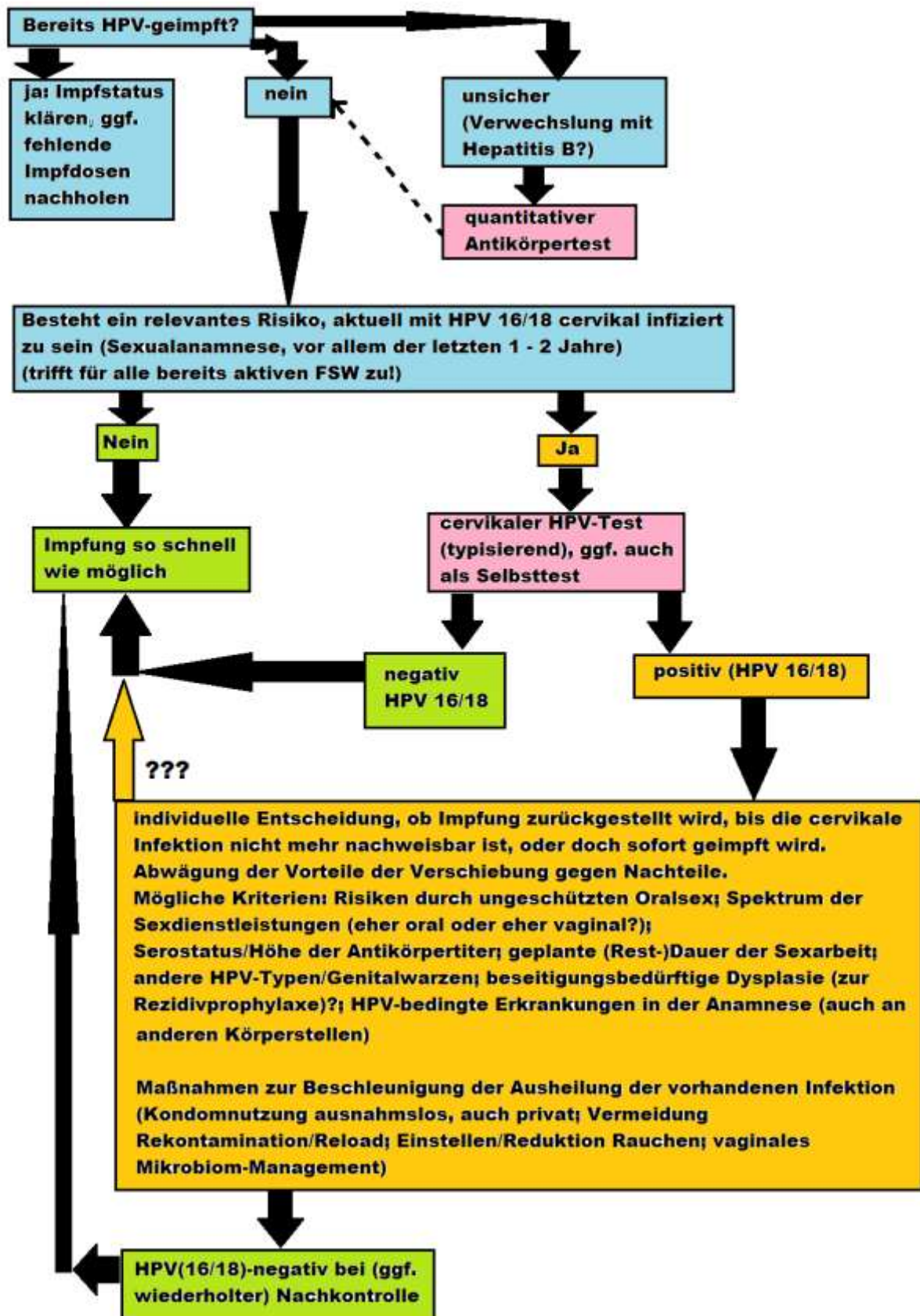
Routinemäßige Antikörpertests vor der Impfung machen dagegen wenig Sinn, da ein Antikörpernachweis (jedenfalls bei niedrigem Titer) im Falle von genitaler HPV-16-/18-Freiheit den Impfnutzen nur geringfügig beeinträchtigt.

Ein quantitativer Antikörpertest (ggf. auch als quantifizierter PrevO-Check als Soforttest) vor der Impfung macht allerdings dann Sinn, wenn Unsicherheit besteht, ob in der Vergangenheit schon gegen HPV geimpft wurde. So werden HPV-Impfungen von FSW häufig mit früheren Hepatitis-B-Impfungen verwechselt. Ein quantitativer Antikörpertest kann zwischen natürlichen Titern und Impftitern unterscheiden. Auch hohe natürliche Titer gehen mit einem stark reduzierten Impfnutzen einher, weil diese Titer schon von Natur aus einen guten Schutz bieten, der dann durch die Impfung nicht mehr so stark gesteigert werden kann wie bei Frauen ohne oder mit niedrigem Titer. In der Regel wird man sich hier auf den Titer gegen HPV 16 fokussieren. Bleibt wegen sehr hohem HPV-16-L1-Titer unklar, ob eine Impfung oder ein hoher natürlicher Titer vorliegt, wäre erst in einem zweiten Schritt ein Labortest erforderlich, der dann die HPV-18-L1-Titer mit einbezieht.

Grundsätzlich ist für FSW Gardasil 9 empfehlenswert, da es sieben (statt 2) krebserregende HPV-Typen erfasst, die etwa 90 % (statt 70 %) aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs abdecken. Hinzu tritt der Schutz vor genitalwarzenauslösenden HPV-Typen. Auch unter Berücksichtigung von kreuzprotektiven Effekten von Cervarix gegenüber HPV 31, 33 und 45 bleibt Gardasil 9 insoweit überlegen. Bedenken, dass Gardasil wegen der niedrigeren Antikörpertiter (wesentlich) schlechter als Cervarix vor oralen Infektionen schützen könnte, sind – jedenfalls in Bezug auf die relevanten *persistierenden* oralen Infektionen – seit der NHANES- und ACTG A5298-Studie ebenfalls ausgeräumt, auch wenn eine absolute (statistisch exakte) Gleichwertigkeit von Gardasil gegenüber Cervarix in Bezug auf orale Infektionen noch nicht bewiesen ist (vgl. Ref. [4]).

Da Cervarix bei jungen Frauen (untere „Mitte 20“) allerdings auch bei ein oder zwei Impfdosen in vielen wichtigen Endpunkten gleichwertigen Impfnutzen zeigt wie drei Impfdosen, jedenfalls in Bezug auf die bisher vorliegende Beobachtungszeit von weniger als

einem Jahrzehnt, bleibt Cervarix weiterhin empfehlenswert für FSW, die sich nur ein oder zwei Impfdosen leisten können, oder aus organisatorischen Gründen/Compliance es nur geregelt bekommen, sich einmal impfen zu lassen. Der Nutzen von ein oder zwei Impfdosen ist für Gardasil (mangels Studien) bei weitem nicht so gut abgesichert wie für Cervarix. Zwei Dosen Cervarix kosten weniger als die Hälfte von 3 Dosen Gardasil 9, eine Dosis Cervarix weniger als ein Viertel von 3 Dosen Gardasil 9. Bei sehr knappen finanziellen Ressourcen bietet daher für junge Frauen Cervarix eine Alternative gegenüber Gardasil 9, zumal schon von einer einzigen Dosis erhebliche Schutzeffekte in Bezug auf HPV 16/18 erwartet werden können, zumindest für einen Zeitraum von mehreren Jahren. Eine gute Kreuzprotektion gegenüber anderen krebserregenden HPV-Typen scheint dagegen bei Cervarix an drei Impfdosen gekoppelt zu sein, so dass der Verzicht auf die 2. und 3. Dosis schon mit graduellen Einschränkungen des Impfnutzens einhergeht. Wenn von vornherein klar ist, dass nur zwei Impfdosen erfolgen, sollten diese im Abstand von 6 Monaten gegeben werden (sowohl bei Gardasil 9 wie bei Cervarix).



Konzept eines Schemas für die Impfempfehlung für FSW oder Frauen, die eine Tätigkeit als FSW planen. Unklar ist zur Zeit vor allem die Frage, ob bei positivem HPV 16/18-Nachweis an der Cervix die Impfung zurückgestellt werden sollte.

ARBYN M et al., Cochrane Library (9.5.2018); DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3  
BEACHLER DC et al., J Natl Cancer Inst. 2015; 108 (1). pii: djv302. doi: 10.1093/jnci/djv302  
BEACHLER DC et al., J Infect Dis. 2016; 213 (9): 1444 – 1454  
D’SOUZA G et al., J Infect Dis. 2016; 213: 1893 – 1896  
HUH WK et al., Lancet 2017; 390: 2143 – 2159  
LOUIE KS et al., mSphere 2018; 3 (3). pii: e00043-18. doi: 10.1128/mSphere.00043-18.  
MARRA E et al., J Infect. 2018; 76 (4): 393 - 405. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.011  
PINTO LA et al., J Infect Dis. 2016; 214 (8): 1276 – 1283  
SILVERBERG MJ et al., Lancet Child Adolesc Health 2018; 2 (10): 707 – 714  
SOOHOO M et al., Open AIDS J 2013; 7: 58 - 66  
WHEELER CM et al., Lancet Infect Dis. 2016; 16 (10): 1154 – 1168  
WILKIN TJ et al., Clin Infect Dis. 2018; doi: 10.1093/cid/ciy274  
VINK A et al., Abstract (P-04.17), 27th International Papilloma Virus Conference 2011, Berlin

[1] „Kleine Metaanalyse zum relativen Risiko von cervikalen Dysplasien bei Sexarbeiterinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung“; in: HPV-Impfung für Sexarbeiterinnen? <http://freepdfhosting.com/76654add31.pdf>

[2] „7 Jahre Impferfahrung bei erwachsenen Frauen – Endauswertung der VIVIANE-Studie“ in: HPV-Impfung für Sexarbeiterinnen? <http://freepdfhosting.com/76654add31.pdf>

[3] „Der Costa Rica Vaccine Trial als ein Modell für die potenziellen Effekte der HPV-Impfung von FSW“ in:  
HPV-Impfung für Sexarbeiterinnen? <http://freepdfhosting.com/76654add31.pdf>

[4] **„Studien zum Schutzeffekt der HPV-Impfung vor impfpräventiblen HPV-Infektionen im Mund-Rachen-Raum“, Anlage 15** in:  
Empfehlungen zur Infektionsprävention bei der Sexarbeit: Kurzfassung für Sexarbeiterinnen.  
<http://freepdfhosting.com/f2aa6824cb.pdf>

[5] **„Therapie einer kritischen HPV-Infektion oder CIN“, Kapitel 1.7b** in:  
Empfehlungen zur Infektionsprävention bei der Sexarbeit: Kurzfassung für Sexarbeiterinnen.  
<http://freepdfhosting.com/f2aa6824cb.pdf>

[6] **Kapitel 2.10 sowie Anlagen 3 und 11** in:  
Empfehlungen zur Infektionsprävention bei der Sexarbeit: Kurzfassung für Sexarbeiterinnen.  
<http://freepdfhosting.com/f2aa6824cb.pdf>