

Aus der
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Lars French

**Bewusstsein, Wissen und Präventionsverhalten in Hinblick auf
Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) in einem Kollektiv
ambulanter dermatologischer Patienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sebastian Michael Mastnik

aus
Kaufbeuren

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Reinholz
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Andreas Wollenberg
Prof. Dr. Marc Heckmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2025

Widmung

Meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	EINFÜHRUNG.....	7
1.1	Biologische Grundlagen zum Humanen Papillom-Virus	7
1.2	HPV-assoziierte Erkrankungen	9
1.2.1	Infektionsmechanismen, stumme Infektionen, Risikofaktoren für manifeste Erkrankungen	9
1.2.2	Benigne Erkrankungen.....	10
1.2.3	Präkanzerosen und maligne Neoplasien.....	11
1.2.4	Epidemiologie HPV-bedingter Erkrankungen.....	14
1.3	Klinische Versorgung HPV-bedingter Erkrankungen	16
1.3.1	Diagnostik	16
1.3.2	Therapeutische Prinzipien.....	18
1.3.3	Prävention.....	20
1.3.4	Gesundheitsökonomische Aspekte	22
1.4	Datenlage zur HPV-Awareness	23
1.4.1	Frühere Studien in Deutschland	23
1.4.2	Auswahl wichtiger internationaler Studien.....	24
2	FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	27
3	MATERIAL UND METHODEN	27
3.1	Studiendesign	27
3.2	Datenerhebung.....	27
3.2.1	Teilnehmerkollektiv.....	27
3.2.2	Design und Inhalt der Fragebögen	28
3.3	Auswertung der Fragebögen mit Ermittlung von HPV Wissenspunkten	29
3.4	Statistische Methoden.....	32
4	ERGEBNISSE	32
4.1	Teilnehmerkollektiv: Soziodemographische Übersicht.....	32
4.2	Dermatologischer Behandlungsanlass und Erfahrung der Teilnehmer mit sexuell übertragbaren Erkrankungen	34
4.3	Allgemeines Bewusstsein und spezifisches Wissen zum humanen Papillomavirus.....	36
4.4	HPV-Vorsorgeuntersuchungen: allgemeines Bewusstsein, Inanspruchnahme und persönliche Haltung.....	39

4.5	HPV-Impfung: allgemeines Bewusstsein, Inanspruchnahme und persönliche Haltung	39
4.6	Subgruppenvergleich in Hinblick auf HPV-Bewusstsein, HPV-Wissen und die Inanspruchnahme von Präventionsmöglichkeiten	41
4.6.1	Prädiktoren für Bewusstsein und Wissensstand gegenüber HPV	41
4.6.2	Prädiktoren für Präventions-Bewusstsein und die Inanspruchnahme von Präventionsmaßnahmen	45
4.7	Multivariate Analyse einzelner Fragestellungen	49
5	DISKUSSION	51
5.1	Beurteilung des Teilnehmerkollektivs	51
5.2	Beurteilung des ermittelten Bewusstseins und Wissens bezüglich humanen Papillomaviren	52
5.3	Die allgemeine Wahrnehmung von HPV-bezogenen Präventionsmaßnahmen und diesbezüglich ermittelte Hürden wie Wissensstand über HPV und sozialer Status	53
5.4	Geschlecht und Alter als demographische Variablen beeinflussen signifikant das HPV-Bewusstsein und die Präventionsmotivation: Ist das aktuell noch zu rechtfertigen?	57
6	ZUSAMMENFASSUNG	63
7	LITERATURVERZEICHNIS	66
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	82
9	DANKSAGUNG	84

1 EINFÜHRUNG

1.1 Biologische Grundlagen zum Humanen Papillom-Virus

Humane Papillomviren bilden zusammen mit den tierpathogenen Papillomviren die Virusfamilie der Papillomviren. Erst seit dem Jahr 2002 werden diese typischerweise Epithelzellen von Wirbeltieren infizierenden, infektiösen organischen Strukturen als eigenständige Familie in der taxonomischen Ordnung der Viren angesehen. Bis dahin wurden sie zusammen mit den Polyomaviren der Familie der Papovaviren zugeordnet (Van Regenmortel et al. 2002). Erstmals entdeckt und beschrieben wurden Papillomviren in tumorösen Hautveränderungen eines Kaninchens (Shope & Hurst 1933). Beim Menschen können die humanpathogenen Vertreter verschiedene benigne und maligne Haut- und Schleimhauterkrankungen verursachen.

Strukturell bestehen die etwa 55 nm großen, unbehüllten Virionen aus einem ringförmigen Genom mit doppelsträngiger DNA umhüllt von einem ikosaedrischen Kapsid (Baker et al. 1991). Das Genom der Viren enthält typischerweise 8 Gene und insgesamt etwa 8000 Basenpaaren. Es kodiert Virusproteine (E 1-8) und Strukturproteine (L1 und 2). Sequenzanalysen dieses Genoms haben dazu beigetragen, die vielen mittlerweile bekannten Papillomvirus-Genera und Spezies zu entdecken und taxonomisch einzuordnen. Es wurde hierbei festgelegt, dass ein vermeintlich neu entdeckter Subtyp höchstens 90% genetische Übereinstimmung mit bisher bekannten Viren haben darf (de Villiers et al. 2004, Bernard et al 2010). Aktuelle Arbeiten beschreiben 29 Genera, die insgesamt über 200 Papillomvirussubtypen enthalten. Hiervon sind 5 Genera und 150 Subtypen humanpathogen (HPV) (Bernard et al. 2010, Doorbar et al. 2015). Mit dem „Papilloma-Virus-Episteme“ gibt es mittlerweile eine frei zugängliche Datenbank, mit deren Hilfe der aktuelle Stand dieser sehr dynamischen Entdeckung neuer Subtypen dargestellt wird (van Doorslaer et al. 2017). Bereits in früheren Einteilungen wurde taxonomisch die Gruppe der Alpha-Papillomviren definiert (de Villiers et al. 2004). Vertreter dieses HPV-Genus sind Virussubtypen, die klinisch die Haut oder die Schleimhäute des Menschen infizieren. Die meisten HPV-Subtypen, für die ein hohes karzinogenes Risiko gezeigt wurde (englisch: high-risk HPV), gehören zu dieser Untergruppe.

Die entscheidende ätiologische Rolle bestimmter HPV-Spezies bei der Entstehung maligner Tumore wurde erstmals 1974 durch zur Hausen im Zusammenhang mit dem Cervix-Karzinom bewiesen (zur Hausen et al. 1976). Zunächst wurden zu dieser Zeit die wichtigsten high-risk HPV-Typen 16 und 18 entdeckt und beschrieben (Durst et al. 1983; Boshart et al. 1984). Im Verlauf wurden weitere high-risk-Viren identifiziert. Aktuell werden von der WHO 12 HPV-Typen der IARC Kategorie 1 (sicher karzinogen) zugeordnet: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (WHO-IARC), welche auch in unterschiedlicher Häufigkeit beispielsweise bei Zervix-Karzinomen detektiert wurden (Roden & Wu 2006; Muñoz et al. 2003). Allein auf Grund phylogenetischer

Ähnlichkeit zu diesen bekannten und gut untersuchten Hochrisiko-Viren werden zudem viele weitere Alphapapillomviren den IARC Kategorien 2A (wahrscheinlich karzinogen) oder B (möglicherweise karzinogen) zugeordnet (Schiffman et al. 2005). Neben dem beschriebenen Alpha-Genus der humanen Papillomviren gibt es außerdem die Beta-, Gamma-, Mu- und Nu-Papillomviren, welche ebenfalls humanpathogen sind. Diesen Genera zugeordnete Subtypen befallen allerdings ausschließlich die Haut, nicht aber die Schleimhäute. Bis auf die Betapapillomaviren enthalten sie zudem lediglich low-risk Viren, welche regelhaft in benignen, allerdings nur selten oder nie in malignen Hautveränderungen gefunden werden (Doorbar et al. 2015) und der IARC Kategorie 3 zugeteilt werden. Um typische low-risk Papillomviren, welche nicht karzinogen, aber zum Beispiel für die Entstehung von Genitalwarzen verantwortlich sind, handelt es sich bei den Subtypen 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 (Muñoz et al. 2003). Die bekanntesten und wichtigsten (6 und 11) zählen hierbei wiederum zur Gruppe der Alphapapillomaviren (WHO-IARC). Zu beachten ist, dass diese Subtypen den mukosalen low-risk HPV zugeordnet werden, allerdings durchaus auch nicht-mukosale genitale, perianale oder beispielsweise auch intertriginöse Haut infizieren können.

Das biologische Korrelat, ob ein Subtyp mit einem hohen Karzinomrisiko vergesellschaftet ist, steht im Zusammenhang mit den Virusproteinen E6 und E7 (Klingelutz et al. 2012). Bei allen HPV-Viren scheint zunächst eine Infektion der Basalschicht von Haut- oder Schleimhaut-Epithel bei der Entstehung persistierender Infektionen und Erkrankungen pathophysiologisch bedeutend (Doorbar 2006). Wahrscheinlich werden basale Stammzellen infiziert, was gerade für die Persistenz von *low risk* Viren gefordert wird (Egawa 2003). Nach Eindringen des Virusgenom in den Nukleus mit episomalem Verbleib kommt es zu einer initialen Amplifikation mit etwa 50-200 Virus-DNA-Kopien je infizierter Zelle (Maglennon et al. 2011). Hierfür scheinen die Virusproteine E1 und 2 wichtig, welche im Verlauf entbehrlich werden (Kim & Lambert 2002). Der weitere Lebenszyklus der Papillomviren besteht aus Virusreplikation in den oberen Zellschichten, Zusammensetzung infektiöser Viruspartikel (*assembly*) und schließlich deren Freisetzung an der Epitheloberfläche. Voraussetzung für die Virusreplikation ist, dass in den oberen Zellschichten der Zellzyklus angetrieben wird, was durch die viralen Proteine E5, 6 und 7 veranlasst wird. Im Gegensatz zu dieser Situation bei *low risk* HPV können E 6 und E 7 bei *high risk* HPV zusätzlich in tieferen und mittleren Zellschichten sowohl den Zellzyklus als auch die Zellproliferation anregen, was unter anderem durch Bindung der zellulären Proteine p53 und pRB vermittelt wird. Dieser Mechanismus wird für die Entstehung von Neoplasien verantwortlich gemacht (Doorbar 2006).

1.2 HPV-assoziierte Erkrankungen

1.2.1 Infektionsmechanismen, stumme Infektionen, Risikofaktoren für manifeste Erkrankungen

Damit ein humanes Papillomvirus die basale Zellschicht erreichen und infizieren kann, scheinen prädisponierende Mikrotraumata Voraussetzung zu sein. Diesen wird zudem durch einen weiteren Mechanismus Bedeutung zugesprochen, da die folgende Wundheilung Voraussetzung für das initiale Eindringen und die initiale Replikation des Virus sein könnte (Pyeon et al. 2009). Die große Anzahl verschiedener Papillomviren mit jeweils unterschiedlichem Tropismus für bestimmte Epithelien und die verschiedenen, verursachten Erkrankungen spiegeln die evolutionäre Besetzung unterschiedlicher epithelialer Nischen und differenter Infektions- sowie Überlebensstrategien der einzelnen Mikroorganismen wider (Gottschling et al. 2007). Es wurden in diesem Zusammenhang auch verschiedene molekulare Mechanismen des Gentransfers der Viren in die infizierte Wirtszelle bei verschiedenen HPV-Arten gefunden (Combita et al. 2001; Culp et al. 2006). Die Junctionszone von Übergangsepithelien, beispielsweise im Bereich der Cervix uteri, scheint zudem auf Grund anatomischer Begebenheiten mit sehr oberflächlich liegenden Basalzellen eine Prädilektionsstelle für eine Infektion mit bestimmten HPV-Typen (Doorbar 2006).

Die Erforschung der auf diesen Grundlagen beruhenden Transmissionswege der Viren zeigte, dass die meisten HPV-Infektionen im anogenitalen Bereich durch vaginalen oder analen Sexualverkehr erfolgen. Zudem können orogenitale Sexualpraktiken eine Transmission in die Mundhöhle und den Oropharynx verursachen. Eine sexuelle Übertragung ist ebenfalls bei Gebrauch von Kondomen, allein durch den engen Körperkontakt, möglich. Allerdings konnte gezeigt werden, dass Kondome das Infektionsrisiko zumindest vermindern (Winer et al. 2006). Neben sexueller Transmission ist ein vertikaler Infektionsweg für HPV beschrieben. Durch die Mutter kann das Virus während der Schwangerschaft oder bei der Geburt übertragen werden, aber auch eine Übertragung durch den Vater in Form infizierter Spermien scheint denkbar (Ostrow et al. 1986; Syriänen 2010). Zudem spielt auch die Autoinokulation eine wichtige Rolle (Sun-Kuie et al. 1990). Außerdem gibt es neben dem Sexualkontakt weitere horizontale Übertragungsmöglichkeiten: Einerseits die Übertragung von Mensch zu Mensch, durch nicht-sexuellen, engen Körperkontakt, etwa im Rahmen des Familienlebens. Andererseits ist ebenfalls eine Schmierinfektion, beispielsweise über infizierte Objekte, möglich. Die Stabilität des Virus auf Gegenständen und Flächen wurde in mehreren Studien bewiesen (Casalegno et al. 2012; Conway et al. 2011).

Benigne Hautwarzen werden prinzipiell, im Gegensatz zu genitalen beziehungsweise mukosalen Läsionen, durch meist nicht-sexuellen, horizontalen Körperkontakt, infizierte Oberflächen oder Autoinokulation verursacht (Weissenborn et al. 2009; Bruggink et al. 2013; Johnson 1995).

Nach der Infektion humaner Epithelzellen mit HPV-Viren erfolgt häufig ein gänzlich asymptomatischer Verlauf. Viele HPV-Arten existieren prinzipiell evolutionär seit langem in völlig symptomloser Persistenz auf der menschlichen Haut (Antonsson et al. 2000). Auch Infektionen der freien Haut mit HPV-Typen, die potentiell gutartige Hautveränderungen hervorrufen, können ebenfalls latent verlaufen oder frühzeitig durch eine Immunantwort des Wirtes eliminiert werden. Analoges gilt für genitale und mukosale Infektionen, auch im Hinblick auf *high-risk* Spezies. Circa 80-90% der sehr häufigen, genitalen Infektionen werden dabei asymptomatisch durch eine zellbasierte Immunantwort geklärt. Trotzdem kommt es gerade bei HPV 16 und 18 regelmäßig zu Viruspersistenz, was als Risiko bezüglich des onkogenen Potentials betrachtet wird (Schiffmann et al. 2010). Im Laufe ihrer Entwicklung haben Alphapapillomviren viele Mechanismen entwickelt, sich einer Antwort des Immunsystems, auch des angeborenen, zu entziehen (Nees et al. 2001; Li et al. 1999). Bei Viruspersistenz kann es dann im Verlauf, beispielsweise in einer Phase von Immunsuppression des Wirtes, zu einer Reaktivierung der Virusreplikation kommen. Diese Tatsachen zeigen den zentralen Aspekt der individuellen Immunantwort des infizierten Menschen auf das humane Papillomvirus. Es erscheint daher gut nachvollziehbar, dass eine mangelnde T-Zellantwort auf HPV-Antigene bei Patienten mit Entwicklung einer Neoplasie im Infektionsverlauf ermittelt wurde (de Jong et al. 2004).

Neben diesen individuellen immunologischen Faktoren wurde auch für Zigarettenrauchen eine Erhöhung des Risikos einer HPV-Infektion gezeigt. Zudem begünstigt es die Persistenz des Infektes und die Entstehung von Genitalwarzen. Letztlich scheint auch hier der Einfluss des Rauchens auf die Immunkompetenz des Wirtes für den Zusammenhang verantwortlich (Kaderli et al. 2014).

Weitere Risikofaktoren einer HPV-Infektion beziehen sich auf das Sexualverhalten: eine höhere Anzahl an Sexualpartnern, Geschlechtsverkehr ohne Verwendung von Kondomen und bei Frauen ein kurzer Zeitraum zwischen Menarche und erstem Geschlechtsverkehr ist jeweils mit einem erhöhten Infektionsrisiko vergesellschaftet (Collins et al. 2005; Nielson et al. 2007). Außerdem werden von anderen Quellen praktizierter oraler oder analer Geschlechtsverkehr sowie homosexuelle Sexualekontakte als Risikofaktoren genannt (RKI 2018).

1.2.2 Benigne Erkrankungen

Am äußeren Integument des Menschen verursachen die kutanen low-risk Alphapapillomviren sowie Beta- und Gammapapillomviren diverse benigne, im Volksmund als Warzen bezeichnete Erkrankungen. Klinisch werden diverse Arten unterschieden. Vulgäre Warzen (*Verrucae vulgares*) zeigen sich häufig am Handrücken und im Kniebereich bei Kindern und werden mitunter durch HPV 1, 2, 4, 27 und 57 ausgelöst (Rübben et al. 1993). Dieselben Viren können, zusammen mit weiteren Unterarten, auch für Plantarwarzen (*Verrucae plantares*) verantwortlich sein. Diese sind schmerzhafteste Hautveränderungen der Fußsohle. Oberflächlichere, beetartige Varianten werden Mosaikwarzen genannt. Sogenannte Pinselwarzen

(*Verrucae viliformis*), eine weitere Unterform, finden sich meist im Bereich des Nackens und Gesichtes, häufig an den Augenlidern. Für die gestielten Hautveränderungen scheint häufig HPV 2 (mit)verantwortlich. Flachwarzen (*Verrucae planae juvenilis*) zeigen sich oft, wie vulgäre Warzen, im Gesichts- und Handrückenbereich, meist unter Beteiligung von HPV 3 und 10 (Jablonska et al. 1997). Es gibt Hinweise, dass humane Papillomviren zudem an der Entstehung epidermoider Hautzysten, in plantarer (Egawa et al. 1994) und anderer Lokalisation (Elston et al. 1993), beteiligt sein könnten.

Die klinisch wichtigste benigne Manifestation einer HPV-Infektion der Schleimhäute sind Feigwarzen (*Condylomata accuminata*). Prädilektionsstellen beim Mann sind der Sulcus coronarius, das Präputium, der Penischaft und die Eichel. Bei Frauen sind häufig die kleinen Labien, die hintere Kommissur sowie die Cervix betroffen (Chuang 1987). Zudem sind (je nach Sexualpraktiken) auch ein peri- und intraanaler Befall möglich. Neben den meist gefunden *low-risk* HPV 6 und 11 können in diesen Hautveränderungen oft viele andere HPV-Spezies, teilweise auch HPV 16, nachgewiesen werden (Petry et al. 2012). Hierbei zeigen flache Kondylome (*Condylomata plana*), eine klinische Variante der Feigwarzen, mit bevorzugter Lokalisation an Vorhaut und Cervix, eine höhere Assoziation zu *high-risk* HPV und ein höheres Entartungspotential (Gross et al. 1985). Die klinische Maximalvariante eines Feigwarzenbefalls stellen Buschke-Löwenstein-Tumore dar. Obwohl diese durch *low-risk* Viren ausgelöst sind, was sie von verrukösen Plattenepithelkarzinomen unterscheidet, ist histologisch in etwa 12% ein invasives Tumorstadium als echtes Malignitätskriterium nachweisbar. Insgesamt werden diese Tumore daher als aus Feigwarzen entstandene *in-situ* Karzinome angesehen und können streng genommen nicht mehr als benigne Tumore gewertet werden (Sporkert & Rübber 2017).

Neben genitalen Hautveränderungen gibt es weitere, durch HPV 6 und 11 ausgelöste Erkrankungen, wie die rezidivierende respiratorische Papillomatose (Kashima et al. 1991). Es wird eine juvenile Form, mit Auftreten vor dem 12. Lebensjahr, von einer adulten Form unterschieden. Hierbei können Papillome im gesamten Atemtrakt auftreten, Prädilektionsstelle ist allerdings mit 95% der Endolarynx. Gerade für die juvenile Form wird eine vertikale Übertragung der Viren durch die Mutter bei der Geburt angenommen (Yoshpe 1995; Fredericks et al. 1993). Eine weitere, nicht-gentile Schleimhautrekrankung, meist durch HPV 13 und 32 ausgelöst, ist die fokale epitheliale Hyperplasie. Betroffen ist oftmals die Unterlippe bei Kindern oder Frauen, ein Auftreten an jeder Stelle der enoralen Schleimhaut ist allerdings möglich (Vera-Iglesias et al. 2007).

1.2.3 Präkanzerosen und maligne Neoplasien

Die prämaligen und malignen Erkrankungen im Bereich der Cervix uteri waren die ersten Neoplasien, deren pathogenetischer Entstehungsmechanismus auf eine Infektion mit humanen Papillomviren zurückgeführt werden konnte. Auch die meisten wissenschaftlichen Arbeiten zur HPV-induzierten Karzinogenese beziehen sich auf

Tumore des Gebärmutterhalses. In 90-100% aller transformierten Schleimhautveränderungen im Bereich der Cervix ist HPV ursächlich (Muñoz et al. 2003). Die Präkanzerosen wurden hierbei früher als „*cervical intraepithelial neoplasia* (CIN)“ mit drei möglichen Schweregraden beschrieben. 2012 wurde die Terminologie von der WHO ersetzt. Seitdem wird zwischen „*low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)*“, welche der CIN I entspricht, und „*high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)*“, entsprechend CIN II und III, unterschieden (Waxman et al. 2012). Die ältere, nomenklatorisch nicht mehr aktuelle Bezeichnung CIN III ist teilweise gleichbedeutend mit einem Carcinoma in situ, einer Neoplasie, die die Basalmembran des Epithels noch nicht überschritten hat. Bei weiterem Voranschreiten entstehen aus diesen Präkanzerosen invasiv wachsende und möglicherweise mit Metastasierung einhergehende Karzinome. Die häufigsten histologischen Subtypen eines Karzinoms der Cervix uteri sind das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom (Hellman et al. 2014).

In den letzten Jahrzehnten wurden neben den Neubildungen des Gebärmutterhalses weitere epitheliale Krebsarten in ätiologischen Zusammenhang mit einer HPV-Infektion gebracht. Im Bereich genitoanaler Neoplasien sind hier das Vulva-, das Vaginal- sowie das Anal- und das Peniskarzinom zu nennen. Analog zum Cervix-Karzinom und dessen Vorstufen wurden Präkanzerosen in diesen Bereichen früher entsprechend als VIN, VaIN, AIN und PIN bezeichnet. Die bereits beschriebene, neu eingeführte Einteilung mit Unterscheidung von *LSIL* und *HSIL* hat auch diese Begriffe mittlerweile teilweise ersetzt und ist somit allgemein als Vereinheitlichung der pathologischen Beschreibung HPV-induzierter Präkanzerosen zu sehen. Hinterfragt man die exakten Mechanismen der Karzinogenese dieser genitoanal Tumore, so stellt man fest, dass die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vaginalkarzinoms und entsprechender Vorstufen exakt den Risikofaktoren des Cervixkarzinomes entsprechen. Somit wird HPV in Analogie zum Gebärmutterhalskrebs auch für nahezu alle vaginalen Tumore verantwortlich gemacht (Madsen et al. 2008; Alemany et al. 2014). Im Gegensatz dazu wird das Virus bei Vulvakarzinomen nur bei der Entstehung der weniger häufigen, nicht-verhornenden Subtypen als ätiologische Ursache angesehen. Die häufigeren, verhornenden Tumore werden dagegen offensichtlich meist durch chronisch-entzündliche Dermatosen wie einen Lichen sclerosus et atrophicus begünstigt (de Sanjosé et al. 2013, Chi et al. 2011). Eine ähnliche Situation zeigt sich bei den Peniskarzinomen. Auch hier werden nur knapp unter 50% der Fälle durch humane Papillomaviren verursacht und die restlichen Neoplasien stehen ebenfalls hauptsächlich im Zusammenhang mit chronisch-entzündliche Dermatosen (Miralles-Guri et al. 2009). Bei Analkarzinomen besteht wiederum prinzipiell eine hohe Korrelation zur HPV-Infektion, etwa 85% der neudiagnostizierten Fälle sind HPV-induziert (WHO/ICO 2010).

Neben genitoanal Karzinomen werden auch mukosale Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich durch humane Papillomaviren verursacht. Kurz nach der Jahrtausendwende wurde in mehreren Arbeiten ein Zusammenhang zwischen Oropharynxkarzinomen und HPV bewiesen (Dahlstrom et al. 2003; Herrero et al. 2003). Es wurde gezeigt,

dass die Risikoerhöhung durch eine HPV-Infektion im oralen Rachenbereich unabhängig von den hier seit langem bekannten, toxischen Risikofaktoren im Sinne von Ethanol und Zigarettenrauch entsteht (D'Souza et al. 2007). Der Anteil der Oropharynxkarzinome, welcher durch HPV-Viren ausgelöst wird, schwankt somit je nach insgesamt vorliegenden Risikofaktoren in geographischer Betrachtung deutlich. Für Deutschland wird angenommen, dass etwa 40% der Neoplasien durch das Virus verursacht werden. In anderen Teilen Europas geht man sogar von deutlich höheren Anteilen aus, bis zu 80% beispielsweise in skandinavischen Ländern (Wittekindt et al. 2018). Es ist außerdem festgestellt worden, dass insgesamt trotz sinkendem Tabakkonsum vielerorts ein Anstieg oropharyngealer Plattenepithelkarzinome verzeichnet wurde (Simard et al. 2014). Hieraus wurde eine zunehmende ätiologische Bedeutung von HPV-Viren bei dieser Krebsart abgeleitet. Im Gegensatz zu den genitoanal, epithelialen Neoplasien scheint im Rachenbereich allerdings vor allem HPV 16 für die Karzinogenese der Tumore verantwortlich (Ndiaye et al. 2014, Mehanna et al. 2013). Analoges gilt zudem auch für viral induzierte Karzinome der Mundhöhle. In dieser Lokalisation scheinen allerdings, anders als im Oropharynx, erwähnte toxische Noxen die allermeisten Plattenepithelkarzinome zu verursachen. HPV 16 wird hier nur bei etwa 5% der epithelialen Neoplasien als ursächlich angesehen (AWMF Registernummer: 007/100OL), der Großteil wird durch Alkoholkonsum und Zigarettenrauchen ausgelöst. Bei Berichten über HPV-induzierte Tumore waren allerdings auch für enorale Karzinome früher höhere Inzidenzraten angenommen worden. Insgesamt muss für derartige Prognosen die molekulare und diagnostische Grundlage für die Annahme einer viralen Onkogenese streng hinterfragt werden. Es können sonst fälschlicherweise harmlose Koinfektionen in Karzinomen, gleichsam wie Tumore, die tatsächlich durch die onkogenen Proteine E6 und E7 von HPV verursacht wurden, zu dem Anteil der Krebsfälle mit viraler Genese gerechnet werden (von Knebel 2016). Zusammenfassend kann aktuell zu Risikofaktoren für epitheliale Tumore im Kopf-Halsbereich gesagt werden, dass HPV 16 beim Oropharynxkarzinom ein sehr bedeutender Risikofaktor ist, wohingegen bei den anderen Tumorentitäten in dieser Region zuletzt für das Virus nur eine untergeordnete Rolle gezeigt wurde. Frühere Arbeiten hatten ebenfalls für das Mundhöhlenkarzinom, aber auch für das Larynx- und gar das Ösophaguskarzinom eine höhere HPV-Assoziation gefordert, was zuletzt bei Ausreifung der Methodik in Frage gestellt wurde (Castellsagué et al. 2016). Im Bereich des Nasopharynx ist mit dem Epstein-Barr-Virus zwar nicht das humane Papillomvirus, aber auch ein infektiöses Virion an der Karzinogenese beteiligt (Henle & Henle 1970).

Neben den Neoplasien der Schleimhaut können humane Papillomviren auch bei Präkanzerosen und Karzinomen der freien Haut eine ursächliche Rolle spielen. Bei einem Morbus Bowen, einer Vorstufe des nicht-melanozytären Hautkrebs, werden auch in extragenitaler Lokalisation häufig HPV-Viren nachgewiesen. Typischerweise zeigen sich hier die mukosalen Alpha-Stämme, aber auch häufiger andere Arten wie HPV 2 (Zheng et al. 2005). Insgesamt ist die Rolle und Bedeutung von HPV bei nicht-melanozytären Krebsläsionen der freien Haut, vornehmlich Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen, noch nicht gänzlich geklärt. Größter Risikofaktor dieser

Tumore ist und bleibt sicherlich die UV-Exposition. Trotzdem wurde auch bei diesen Krebsarten, zumindest in bestimmten Konstellationen, bereits eine sehr wichtige Rolle von HPV bei der Karzinogenese nachgewiesen. In diesem Zusammenhang stehen momentan nicht nur die bekannten high-risk Stämme, sondern auch Beta-Papillomviren im Fokus der Aufmerksamkeit verschiedener Forschungsgruppen (Forslund et al. 2007; Alam et al. 2003; Bavinck et al. 2010).

Abgesehen von den in diesem Kapitel beschriebenen, zum Teil sehr häufig auftretenden benignen und malignen Krankheitsbildern gibt es eine sehr seltene genetische Hauterkrankung, die durch eine hohe Suszeptibilität gegenüber HPV-Infektionen begründet ist. Die Epidermodysplasia verruciformis ist eine autosomal-rezessive Genodermatose, bei der ein Defekt des EVER 1 oder 2 Gens vorliegt (Ramos et al. 2002). Vermutlich kodieren die Gene für transmembrane Kanalproteine, die Einfluss auf den Zinkstoffwechsel und die HPV-Genexpression aufweisen (Lazarczyk et al. 2008 und 2009). Das Krankheitsbild geht mit multiplen, teils beetartigen, warzigen Hautveränderungen einher und zeigt im Verlauf ein deutlich erhöhtes Risiko bezüglich der Progression zu kutanen malignen Neoplasien. Für diesen Verlauf wird das ansonsten eigentlich als harmloser Subtyp geltende HPV 5, neben anderen, verantwortlich gemacht (Patel et al. 2008). Die große Bedeutung des Immunsystems bei der Auseinandersetzung des Organismus mit humanen Papillomviren zeigt sich beispielhaft daran, dass neben der primären, vererbten Form der Erkrankung auch eine sekundäre, erworbene Variante beschrieben wird. Hier ist ein (zellulärer) Immundefekt, beispielsweise durch eine HIV-Infektion oder medikamentöse Immunsuppression, verantwortlich für die Entwicklung des Krankheitsbildes (de Oliveira et al. 2003).

1.2.4 Epidemiologie HPV-bedingter Erkrankungen

Für die Infektion mit humanen Papillomviren besteht weder in Deutschland noch in den meisten anderen Ländern eine Meldepflicht. Trotzdem gibt es viele wissenschaftliche Arbeiten, die sich der Verbreitung des Erregers gewidmet haben, wodurch eine ungefähre Vorstellung bezüglich der Durchseuchungsrate und der Inzidenz einzelner Krankheiten entstanden ist. Das Auftreten HPV-bedingter Karzinome kann zudem anhand offizieller Krebsregisterdaten beurteilt werden.

Humane Papillomaviren gehören zu den häufigsten sexuell übertragenen Krankheitserregern. Sexuell aktive Menschen infizieren sich in der Regel mindestens einmal im Leben, meist direkt nach Aufnahme der sexuellen Aktivität. Häufig sind hierbei auch Koinfektionen mit mehreren verschiedenen HPV-Typen (RKI 2018). Betrachtet man die Infektion der Cervix uteri, so ist in breitangelegten Metaanalysen eine Prävalenz von etwa 12% bei Frauen ohne zytologische Auffälligkeiten bestimmt worden. Höhere Raten finden sich hier in Ländern Südamerikas, Osteuropas und Subsahara-Afrikas. Zudem sind junge Frauen unter 25 Jahren deutlich öfter betroffen. HPV 16 und 18 zählen hierbei zu den 5 am häufigsten gefundenen Typen (Bruni et al.

2010). Entsprechend zeigten sich in Deutschland in den Jahren 2010/11 35% aller nicht geimpften Frauen zwischen 20-25 mit *high-risk* HPV infiziert (Deleré et al. 2014). Wie bereits erwähnt werden die allermeisten Infektionen mit *high-risk* HPV durch eine Immunantwort des infizierten Menschen beseitigt und sind nach ein bis zwei Jahren nicht mehr nachweisbar. In Deutschland erkrankten trotzdem im Jahr etwa 4400 Frauen an Gebärmutterhalskrebs und 1600 sterben auf Grund dieser Diagnose. Die Neuerkrankungsrate ist hierbei seit etwa 15 Jahren stabil, in den 30 Jahren davor allerdings deutlich gefallen. Auch die Sterblichkeit der Erkrankung war vor 30 Jahren noch mehr als doppelt so hoch. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren, in situ-Karzinome werden dagegen im Schnitt bei 20 Jahre jüngeren Frauen entdeckt. Mit 1,9% aller Karzinome ist das Cervixkarzinom aktuell an 13. Stelle in Deutschland (Zentrum für Krebsregisterdaten 2020). Der beschriebene Rückgang und die positive Entwicklung hierzulande ist Großteils auf die eingeführten Früherkennungsprogramme und die hohen Gesundheitsstandards zurückzuführen. Im Vergleich dazu ist weltweit der Gebärmutterhalskrebs noch immer der vierthäufigste Tumor bei dem weiblichen Geschlecht. Es sterben jährlich 311000 Frauen daran, bei 570000 Neuerkrankungen. 85% der globalen Krankheitslast fallen hierbei auf Entwicklungsländer (Arbyn et al. 2020).

Die ebenfalls fast immer HPV-bedingten Analkarzinome zeigten 2016 in Deutschland eine Inzidenz von 1360 Fällen bei Frauen und 830 bei Männern mit Sterbefällen von 308 bzw. 204. Addiert man zu den Anal- und Zervixtumoren die viral bedingten Neubildungen an Penis, Vulva, Vagina sowie des Oropharyngealbereiches und fasst somit die Anzahl aller durch HPV-Viren entstandener Tumore zusammen, so zeigen sich bei Frauen 6250 und bei Männern 1600 Fälle pro Jahr in Deutschland. Die häufigste Lokalisation bei Männern ist hierbei der Mund-Rachenbereich, gefolgt von der Analregion und schließlich dem Penis. Bezogen auf die gesamten Krebsfälle repräsentieren diese Zahlen aus den Jahren 2013 und 2014 bei Männern 0,64% aller Krebsfälle und bei Frauen sogar 2,7%. HPV-induzierter Krebs läge bei dem weiblichen Geschlecht somit auf Platz 9, zusammen mit Leukämien und dem Magenkarzinom (Zentrum für Krebsregisterdaten 2020).

Benigne Hauterkrankungen, die durch HPV verursacht werden, zählen zu den häufigsten Dermatosen überhaupt. In groß angelegten Studien wurde die Inzidenz der Entstehung einer neuen Viruswarze an der Haut bei Kindern, bei denen allgemein ein höheres Risiko besteht, mit 29 pro 100 Patientenjahren angegeben (Bruggink et al. 2013). Neben diesen hohen Fallzahlen von Warzen an der freien Haut (vor Allem vulgäre Warzen und Plantarwarzen) zeigen auch Genitalwarzen eine hohe Krankheitslast. In Deutschland wird von einem Lebenszeitrisiko zwischen 5 und 10% bei einer Inzidenz von 170 pro 100000 Personenjahren ausgegangen. Am meisten betroffen ist die Altersgruppe zwischen 15 und 40 Jahren (Kraut et al. 2010).

1.3 Klinische Versorgung HPV-bedingter Erkrankungen

1.3.1 Diagnostik

Die Diagnose der beschriebenen benignen Hauterkrankungen kann in den meisten Fällen klinisch gestellt werden. Im Fall von Warzen und Genitalwarzen erfolgt daher eine weiterführende Diagnostik nur bei klinischer Unsicherheit: Sollte sich die Läsion durch Inspektion nicht eindeutig von gutartigen, nicht behandlungsbedürftigen oder andererseits malignen Hautveränderungen abgrenzen lassen, muss eine histologische Untersuchung erfolgen. Bei der Diagnostik von Genitalwarzen ist auch bei Läsionen über 1 cm Größe, Verdacht auf Riesenkondylome (Buschke-Löwenstein), Therapierefrakterität und atypischer Präsentation mit beispielsweise Pigmentierung, Blutung oder Ulzeration eine Probebiopsie indiziert (AWMF-Leitlinienregister Nr. 082-008). Diese kann je nach Größe und Anzahl der Läsionen in Form einer (Tangential-) Exzision oder einer Stanzbiopsie erfolgen. Die Gewinnung von Gewebe mit anschließender histologischer Untersuchung ist die verlässlichste Methode, um die richtige Diagnose zu stellen. Besteht klinisch der Verdacht auf eine prä-maligne Läsion an Vulva (VIN), Penis (PIN) Vagina (VaIN), Anus (AIN) oder Cervix (CIN), sollte immer eine histologische Sicherung angestrebt werden. Diese Läsionen sind rein klinisch häufig nicht sicher von Genitalwarzen, Ekzemen oder anderen Differentialdiagnosen abzugrenzen.

In der histologischen Untersuchung kann eine Beurteilung hinsichtlich dysplastischer Zellveränderungen und der entsprechende Schweregrad erfolgen und das möglicherweise typische morphologische Bild der entsprechenden Erkrankungen in mikroskopischer Ansicht dargestellt werden. Zudem kann allerdings auch mit Hilfe von immunhistochemischen Verfahren ein direkter Nachweis von Virusproteinen oder von durch das Virus in der Expression veränderten, zellulären Proteinen erfolgen. Hierfür stehen verschieden kommerzielle Tests zur Verfügung. Von großer Bedeutung ist mittlerweile außerdem der Nachweis von Virus-Nukleinsäuren, wofür von der Industrie ebenfalls unterschiedliche Verfahren angeboten werden. Neben der Polymerase-Kettenreaktion sind die isothermale Nukleinsäureamplifikation und Techniken, die auf Hybridisierung beruhen, etabliert (Landry & Fong 1985). Mit diesen molekularbiologischen Verfahren kann sowohl Virus-DNA als auch spezifische Onkogen-E6/7-RNA nachgewiesen werden. Neben histologischem Gewebematerial ist auch eine einfachere Probengewinnung im Sinne von zytologischen Abstrichen für die Testung auf Papillomvirus-DNA möglich. Voraussetzung ist lediglich, dass humane Zellen im Material vorhanden sind.

Die diagnostische Beurteilung einzelner Zellen mit Hilfe von Abstrichen fand im Zusammenhang mit dem Gebärmutterhalskrebs allerdings bereits lange vor Einführung dieser modernen Untersuchungstechniken zum direkten Virusnachweis einen revolutionären Eingang in den medizinischen Alltag. Durch die Entwicklung des PAP-Abstriches sorgte Papanicolaou bereits im Jahr 1928 für die Etablierung einer einfachen und sehr effektiven gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchung

(Papanicolau 1928). Nach Entnahme von der Cervix uteri durch Abstrich und anschließende Anfärbung werden hierbei einzelne Zellen morphologisch beurteilt und entsprechend einer Klassifikation in Pap I bis V eingeteilt, wodurch der Schweregrad der viral induzierten (prä)malignen Schleimhautveränderung beschrieben wird. Die Technik der zytologischen Untersuchung wurde in der Zwischenzeit weiterentwickelt und analog zu den bereits erwähnten immunhistochemischen Verfahren durch immunzytologische Verfahren zur sichereren Beurteilung ergänzt (Liu et al. 2020). Zur Primärdetektion zervikaler Veränderungen kommt neben der Cytologie zudem die Kolposkopie zur Inspektion unter optischer Vergrößerung zur Anwendung. Zusätzlich können auffällige Schleimhautveränderungen durch Essigsäurelösung (3%) oder die Schiller-Iod-Probe sichtbar gemacht werden. Bei einem klinischen Verdacht ist auch hier die histologische Sicherung durch Biopsieentnahme Goldstandard zur Diagnosesicherung. Ist ein Karzinom nachgewiesen worden, folgen weitere Untersuchungen wie Ultraschall und MRT zur genauen, bei Karzinomen allgemein etablierten TNM-Stadieneinteilung. Die Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs und anderen Tumoren der Genitalorgane ist in Deutschland für Frauen ab dem Alter von 20 Jahren etabliert. Aber auch für Männer ab 45 Jahren besteht ein entsprechendes Vorsorge-Angebot: durch den Urologen sollte jährlich in einer Untersuchung neben der Beurteilung der Prostata auch eine Inspektion und Palpation der äußeren Geschlechtsorgane und der Lymphknoten erfolgen, bei der mögliche HPV-bedingte Erkrankungen entdeckt werden können. Seit Juli 2008 können Menschen ab 35 Jahren alle 2 Jahre eine von den Krankenkassen erstattete dermatologische Ganzkörperinspektion in Anspruch nehmen, bei der auch die Genitoanalregion untersucht werden muss.

Analog zu dem bereits dargestellten diagnostischen Ablauf im Bereich der Cervix uteri haben sich mittlerweile auch Untersuchungsmethoden für den klinisch ebenfalls primär schwer einsehbaren Analkanal etabliert. Auch hier werden PAP-Abstriche durchgeführt. Indiziert ist dies besonders bei Risikogruppen für anale intraepitheliale Neoplasien und Analkarzinome. Gefährdet für diese Erkrankungen sind beispielsweise homosexuelle Männer (*MSM* für „*men who have sex with men*“), die mit dem HI-Virus infiziert sind. Nicht vergessen werden darf allerdings, dass das Analkarzinom insgesamt bei Frauen häufiger auftritt als bei Männern. Allgemein sollte somit bei allen immundefizienten Patientinnen und Patienten mit diagnostizierten Feigwarzen oder Präkanzerosen in extraanaler Lokalisation eine proktologische Abklärung bezüglich möglicher HPV-induzierter Läsionen erfolgen. Bei auffälligem PAP-Status oder hohem Risiko muss eine proktologische Untersuchung mit digital-rektaler Untersuchung (DRU) und einer *High Resolution Anoscopy* (HRA) analog zur Kolposkopie durchgeführt werden. Zeigen sich verdächtige Läsionen, werden diese biopsiert (AWMF-Leitlinienregister Nr. 082-008). Auch hier ist bei histologischer Sicherung eines Karzinoms, wie bei Tumoren des Gebärmutterhalses, des Penis, der Vagina, der Vulva oder des oropharyngealen Bereiches, im Verlauf eine Staging-Untersuchung indiziert. Bei einigen dieser Neoplasien kann in bestimmten Fällen auch eine Sentinel-Lymphknotenuntersuchung zur Beurteilung bezüglich einer Lymphknotenbeteiligung

veranlasst werden. Fest etablierter Goldstandard wie bei dem malignen Melanom oder Mammakarzinom ist die Untersuchung allerdings bei keiner dieser Neoplasien.

Das grundlegende Prinzip, dass bei Nachweis einer sexuell übertragenen Erkrankung, wie beispielsweise Feigwarzen, andere durch Sexualkontakt übertragene Infektionen wie eine HIV-Infektion, eine Syphilis und eine Hepatitis B oder C durch serologische Untersuchungen ausgeschlossen werden, sollte bei jedem betroffenen Patienten berücksichtigt werden. Zudem ist bei dermatologisch betreuten Frauen mit anogenitalen Condylomata accuminata stets zu gewährleisten, dass gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen wahrgenommen werden.

1.3.2 Therapeutische Prinzipien

Für die Behandlung anogenitaler Feigwarzen steht in Deutschland eine Leitlinie aus dem Jahr 2017 zur Verfügung. Im Anschluss an die Diagnosestellung sollte zunächst eine Aufklärung des Patienten über die Erkrankung und über wichtige Verhaltensmaßnahmen, über die im Kapitel zur Prävention näher eingegangen wird, erfolgen. Anschließend sollte durch eine informierte Entscheidungsfindung durch den Patienten und den Arzt gemeinsam eine passende Therapie aus den vielen zur Verfügung stehenden Optionen gewählt werden. Es gibt chirurgische und medikamentöse Verfahren. Primär empfohlen werden beispielsweise die topische Applikation von Podophyllotoxin 0,5%, einem Spindelgift, das aus dem Wurzelstock des Fußblatts gewonnen wird, oder von 10%-iger Sinecatechinsalbe, einem ebenfalls gut wirksamen Grünteeextrakt. Ein weiterer, häufig eingesetzter und sehr effektiver topischer Wirkstoff ist Imiquimod. Dieser wirkt als Immunmodulator nicht direkt toxisch, sondern erzielt durch Bindung an den Toll-like-Rezeptor 7 eine adäquate Immunantwort und Entzündungsreaktion des Organismus, um die Viren und entsprechende Hautveränderungen zu eliminieren. Daneben gibt es chirurgisch-destruktive Verfahren wie Kürettage, Scherenschlag, Elektrokaustik, Laserbehandlung (CO₂-, Erbium-, ND:YAG- oder Dioden-Laser) und Kryotherapie. Neben der Patientenpräferenz und erwarteten Adhärenz haben letztlich auch die Größe, Lokalisation und Anzahl der Läsionen, die Expertise des Arztes und mögliche Begleiterkrankungen des Patienten einen Einfluss auf die Auswahl der Therapiemethode (AWMF-Leitlinienregister Nr. 082-008).

Viele der genannten Therapien sind auch für die Behandlung von Verrucae der Haut geeignet. Für stark hyperkeratotische Hautveränderungen, beispielsweise bei verrucae plantares, spielen zusätzlich keratolytische Substanzen wie Salizylsäure eine wichtige Rolle. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass dieses topische Therapieverfahren in etwa die gleichen Erfolgsaussichten zeigt wie eine Kryotherapie (Cockayne et al. 2011). Gerade bei Kindern sind Warzen zudem oft selbstlimitierend. Es muss somit oftmals abgewogen werden, ob die Einleitung einer Therapie überhaupt nötig ist (Bouwes et al. 2011).

Die Behandlung anogenitaler intraepithelialer Neoplasien erfolgt analog zu den Genitalwarzen mit den genannten chirurgischen Möglichkeiten, abgesehen vom Scherenschlag. Stattdessen wird hier oftmals eine Exzision durchgeführt. Auch die Kriterien zur Auswahl der geeigneten Behandlung sind idem, beispielsweise Adhärenz des Patienten, Nebenerkrankungen und Größe der Läsionen. Eine topische Therapiealternative ist auch hier gegeben. Substanzen, die eingesetzt werden, sind Imiquimod 5% und eine 5-Fluoruracil 5%-Creme (AWMF-Leitlinienregister Nr. 082-008).

Die Behandlung HPV-induzierter invasiver Karzinome erfolgt Stadien abhängig in spezialisierten Zentren und mit teilweise deutlich invasiveren und die Lebensqualität beeinträchtigenden Therapien. Im Fall des Cervixkarzinoms ist neben der TNM-Klassifikation das FIGO-Stadium (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) (Horn et al. 2011) gebräuchlich zur Beschreibung der lokalen Tumorausdehnung und wichtige Entscheidungsgrundlage. Außer der Tumorausbreitung werden bei der Therapiewahl allerdings auch individuelle Faktoren wie Allgemeinzustand der Patientin und ein bestehender Kinderwunsch berücksichtigt. Prinzipiell kann zwischen primär operativen Therapien und primärer Radiochemotherapie mit Cisplatin in Spätstadien unterschieden werden. Die letztgenannte Behandlung kann zudem adjuvant oder neoadjuvant vor oder nach einer Operation angewendet werden. Bei früh erkannten Tumoren und Kinderwunsch besteht zudem die Möglichkeit einer Konisation, einer operativen Entfernung des Tumors mit Erhalt des Uterus. In weiter vorangeschrittenen Stadien ist das chirurgische Verfahren der Wahl meist eine Hysterektomie (Entfernung der Gebärmutter) sowie gegebenenfalls zusätzlich eine Adnexektomie. Vor der Menopause kann manchmal das Ovar mittels Ovariopexie erhalten werden (AWMF-Leitlinienregister Nr. 032/033OL 2014). Im Gegensatz zu der Therapie des Gebärmutterhalskrebs erfolgt bei Analkarzinomen primär meist keine Operation sondern eine Radiochemotherapie mit 5-Fluoruracil und Mytomicin C. Lediglich Analrandkarzinome ohne Infiltration wichtiger Strukturen werden operiert (Raptis et al. 2015). Ein wichtiges Therapieziel ist hier der Versuch des Kontinenzerhaltes. Ebenso ist bei Peniskarzinomen der Versuch des Erhaltes des Organes und seiner Funktion mittlerweile Prämisse bei der Primärtherapie. Neben operativen Möglichkeiten wird hierbei in allen Stadien eines invasiven Tumors am Penis eine Strahlentherapie, eventuell in Form einer Brachytherapie, als mögliche therapeutische Alternative zu einem chirurgischen Vorgehen angesehen. Wurde die Entscheidung zu einem operativen Vorgehen getroffen, kann je nach Lokalisation und Ausdehnung eine lokale Exzision mit Sicherheitsabstand, eine Zirkumzision, eine Glansektomie, eine Penisteilamputation oder eine radikale Penektomie indiziert sein (AWMF-Registernummer 043-042OL A 2020). Im Gegensatz zu diesen Empfehlungen gibt es bei dem Vaginalkarzinom wiederum in jedem Stadium eine Methode der Wahl. Im frühesten Stadium (FIGO I) ist dies eine Operation, in allen fortgeschritteneren Stadien eine Radiochemotherapie. Mit der Bestrahlung wird allerdings nicht immer eine Zytostatikatherapie durchgeführt, angewendet werden dann häufig Cisplatin und Mytomicin jeweils in möglicher Kombination mit 5-Fluoruracil (AWMF-Registernummer

032/042 April 2018). Für Vulvakarzinome gibt es im Stadium T1 eine klare Indikation zur Operation. Im Stadium T2 kann radikaler operiert werden, eventuell ist dann neben einer Vulvektomie eine Resektion an Urethra, Vagina und Anus indiziert, je nach Mitbeteiligung. Alternativ kann, besonders bei Gefährdung der Kontinenz durch eine Operation, auch eine Radiochemotherapie erfolgen. Diese Behandlung ist ebenfalls in noch weiter fortgeschrittenen Stadien indiziert. Wie bei den anderen bereits beschriebenen Karzinomen ist anhand der Vordiagnostik und Stadieneinteilung auch eine mögliche Therapie der Lymphabflusswege zu planen (AWMF-Registriernummer 015/059 August 2015). Zuletzt kann bezüglich der Therapie von Oropharynx-Karzinomen gesagt werden, dass auch hier im Falle einer Operabilität chirurgisch vorgegangen werden kann. Eine transorale Laserung stellt dabei ein insgesamt gewebeschonendes und vor Allem in frühen Stadien gerne angewendetes Verfahren dar (Holsinger 2015). Häufig erfolgt im Rahmen einer Operation eine Neck-Dissection zur Therapie des Lymphabflussgebietes. Als Alternative oder auch adjuvant können Radiochemotherapien geplant werden (Koyfman et al. 2019). Insgesamt gelten die Oropharynxkarzinome, die durch HPV ausgelöst werden, im Vergleich mit einer besseren Prognose behaftet (Ang et al. 2010).

1.3.3 Prävention

Bereits kurz nach Entdeckung der Tatsache, dass Viren mit karzinogenem Potential für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind, starteten Arbeitsgruppen mit der Entwicklung eines möglichen Impfstoffes. Schnell standen die viralen Strukturproteine, besonders L 1, im Zentrum des Interesses. In Tierversuchen konnte bald eine effektive Immunisierung mit nicht-infektiösen „*virus-like particles*“ (VLPs), bestehend aus L1, erzielt werden (Breitburd et al. 1995). In Untersuchungen mit menschlichen Probanden wurden im Verlauf die guten Immunisierungsmöglichkeiten bestätigt und eine prinzipielle Verträglichkeit nachgewiesen (Harro et al. 2001). In Deutschland stehen aktuell zwei Impfstoffe für die Karzinomprävention zur Verfügung. Es konnte gezeigt werden, dass diese effektiv sind und zu fast 100% vor den enthaltenen HPV-Typen schützen (Arbyn et al. 2011). Cervarix® ist zweivalent und enthält HPV 16 und 18. Gardasil 9®, Nachfolger des quadrivalenten Impfstoffes Gardasil®, ist nonavalent und enthält zusätzlich HPV 31, 33, 45, 52 und 58 zum Schutz vor einem Cervix-Karzinom. Es wird davon ausgegangen, dass Cervarix® etwa 70% und Gardasil 9® etwa 90% aller HPV-induzierten Cervix-Karzinome verhindern kann. Allerdings wird für Cervarix® eine Kreuzreaktivität beschrieben, womit auch hierunter gegenüber HPV 31, 33 und 45 Schutz bestehen könnte. Da HPV-induzierte Karzinome in nicht-cervicaler Lokalisation vor allem durch HPV 16 oder seltener HPV 18 und 33 verursacht werden, kann auch bezüglich dieser Neoplasien mit der Vaccinierung ein effektiver Impfschutz erzielt werden (Harder et al. 2018). Gardasil 9® enthält zudem Antigene von low-risk-HPV 6 und 11, die für etwa 90% aller auftretenden benignen Genitalwarzen ursächlich sind (Braaten & Laufer 2008).

Die ständige Impfkommission empfiehlt in Deutschland seit 2007 die Impfung für Mädchen. Zunächst war das empfohlene Alter für die Impfung 12-17 Jahre. Im Jahr 2014 erfolgte eine Aktualisierung, seitdem liegt das empfohlene Alter bei 9-14 Jahren, versäumte Impfungen sollen bis zum vollendete 18. Lebensjahr nachgeholt werden. Seit Juni 2018 wird die Impfung ebenfalls für Jungen in diesem Alter empfohlen. Eine Grundimmunisierung bis zum 15. Lebensjahr ist mit zwei Injektionen des Impfstoffes zu erzielen. Es kann auch noch bei Älteren Teenagern und jungen Erwachsenen geimpft werden, dann sind 3 Impfgaben notwendig. Prinzipiell sollte die Impfung vor dem ersten Sexualkontakt erfolgen, denn bei bereits persistierender Infektion kann keine schützende Wirkung mehr erzielt werden (STIKO 2020). Bezugnehmend auf das beschriebene, hierzulande etablierte Impfschema konnte in aktuellen Studien gezeigt werden, dass auch die Impfung mit nur einer HPV-Impfstoff Dosis bereits einen guten Schutz bieten kann. Es deutet sich an, dass bei gesunden jungen Menschen eine einzige Dosis möglicherweise hinsichtlich Effektivität einem Impfschema mit mehreren Impfstoffgaben nicht unterlegen ist (Whitworth et al. 2019). Dies würde besonders in Ländern mit niedrigem sozio-ökonomischen Standard künftig die präventive Versorgung HPV-bedingter Erkrankungen deutlich erleichtern.

Eine Impfung stellt die sicherste Maßnahme zur Primärprävention vieler HPV-assoziiertes Erkrankungen dar (Arbyn et al. 2011). Eine weitere Möglichkeit, eine Infektion zu vermeiden, bestünde in der Meidung von Risikofaktoren. Allerdings besteht selbst bei Minimierung von Sexualpartnern oder beispielsweise Verzicht auf Zigarettenrauchen trotzdem ein erhebliches Infektionsrisiko. Es wurde außerdem bereits erwähnt, dass die Benutzung von Kondomen beim Sexualverkehr eine Infektion zwar unwahrscheinlicher macht, allerdings nicht ausschließt. Die Benutzung von Kondomen ist andererseits, abgesehen von völliger sexueller Abstinenz, die einzige Möglichkeit, sich vor HPV-Stämmen, die nicht durch die Impfung abgedeckt sind, bestmöglich zu schützen (Winer et al. 2006). Zusammenfassend stellt die völlige sexuelle Abstinenz die einzige Möglichkeit dar, sich ohne Impfung sicher vor einer HPV-Infektion zu schützen. Wie im Kapitel „Infektionsmechanismen“ dargelegt, würde allerdings selbst diese drastische Maßnahme keinen hundertprozentigen Schutz gewährleisten.

Aufklärungsmaßnahmen auf verschiedenen Ebenen sind zur Prävention HPV-assoziiertes Erkrankungen von großer Bedeutung, auch im Hinblick auf die Tertiärprävention. Bei jeder diagnostizierten sexuell übertragenen Erkrankung ist eine Erläuterung bezüglich der Infektiosität und der Ansteckungsgefahr für etwaige Sexualpartner in einem vertraulichen Arzt-Patienten-Gespräch wichtig. Oft sind zudem eine Untersuchung des Partners, beispielsweise bei Genitalwarzen, sinnvoll, auch um eine Reinfektion des in Behandlung befindlichen Patienten zu vermeiden. Im Fall von Genitalwarzen muss zudem über bestimmte Verhaltensmaßnahmen aufgeklärt werden: der Gebrauch von Handtüchern im Intimbereich und vor allem eine Intimirasur mit scharfer Klinge zeigten sich als erhebliche Risikofaktoren bezüglich einer Ausbreitung der Viren und Entstehung weiterer Läsionen (Osterberg et al. 2017). Außerdem werden Hygienemaßnahmen im Sinne von Händewaschen nach Kontakt

mit den Warzen und Waschtemperatur von 60° C bei Reinigung der Unterwäsche empfohlen.

Die Maßnahmen auf Ebene der sekundären Prävention in Hinblick auf eine Früherkennung HPV-induzierter Neoplasien oder deren Vorstufen, beispielsweise in Form des PAP-Testes, wurden bereits im Kapitel Diagnostik dargelegt. Sie sind auch bei geimpften Personen indiziert, da aktuell nicht alle HPV-Typen durch die Impfung abgedeckt sind.

1.3.4 Gesundheitsökonomische Aspekte

Mit Einführung der Impfung gegen humane Papillomviren wurden in Deutschland umfassende Gutachten über gesundheitsökonomische Aspekte der Vakzination und HPV-assoziiierter Erkrankungen durchgeführt. Bezüglich der Gesundheitskosten durch das humane Papillomavirus hatte das statistische Bundesamt für das Jahr 2002 allein für die Behandlung bösartiger Neubildungen der Cervix Uteri Ausgaben in Höhe von 131 Millionen Euro berechnet. Die jährliche gynäkologische Krebsvorsorge belastete die GKV zudem mit 338 Millionen Euro (Damm et al. 2009). Die Therapien von Genitalwarzen bringen hierzulande obendrein Kosten von etwa 49 Millionen Euro pro Jahr mit sich (Hillemanns et al. 2008). Für eine Durchimmunisierung aller 12-jährigen Mädchen wurde ein jährlicher Betrag zwischen 170 und 190 Millionen Euro ohne administrative Kosten festgelegt (Damm et al. 2009).

Neben reinen Kosten-Nutzen-Analysen werden in der Gesundheitsökonomie häufig Kosten-Effektivitätsanalysen durchgeführt. Hierbei spielen nicht nur monetäre Parameter, sondern auch klinische Größen im Sinne eines Gesundheitsgewinnes der Bevölkerung eine Rolle. Die „*incremental cost-effectiveness-ratio*“ (ICER) beschreibt die zusätzlichen Kosten einer Therapie, um ein QUALY (*quality adjusted lifeyear*) zu realisieren. Als Zielwert sollten die Kosten 50000 Euro unterschreiten. Rechenmodelle zur Ermittlung der Werte sind komplex. Es werden häufig verschiedene Berechnungen, beispielsweise mit und ohne Berücksichtigung indirekter Kosten wie Arbeitsausfälle, durchgeführt. Erste Berechnungen 2009 zur Kosteneffektivität der Vakzination konnten auf Grund der Unklarheit über die Dauer des Schutzes der Impfung noch keine genauen Aussagen treffen, günstige ICER-Werte für die HPV-Impfung hatten sich allerdings bereits angedeutet. Neue Untersuchungen im Jahr 2017 in Deutschland bestätigten die Kosteneffektivität der Impfung bei Mädchen, besonders bei dem Impfstoff, der auch benigne Hauterkrankungen verhindert. Eine Impfung von sowohl Mädchen als auch Jungen wurde bezüglich der Gesundheitskosten als weniger effektiv beschrieben. Dies ist allerdings stark abhängig von den Impfraten unter den Mädchen, bei niedrigen Impfraten wächst die Kosteneffektivität. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden zudem HPV-assoziierte Karzinome bei Männern gar nicht berücksichtigt (Damm et al. 2017). In einem Review internationaler Studien zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier konnte gezeigt werden, dass es bis zu einer Impfrate

von 75% unter den Mädchen sogar kosteneffektiver ist, beide Geschlechter zu impfen (Ng et al. 2018).

1.4 Datenlage zur HPV-Awareness

Neben gesundheitsökonomischen Aspekten geriet in industrialisierten Staaten mit Etablierung der HPV-Impfung auch das Bewusstsein der Bevölkerung eines Landes bezüglich des Humanen Papillomavirus zunehmend in den Fokus epidemiologischer Forschung. Ab 2007 wurden daher eine zunehmende Anzahl an Studien mit dieser Fragestellung durchgeführt. Abgesehen von der Frage nach einer möglichen Bewusstseinszunahme in der Bevölkerung durch entsprechende Impf-Kampagnen lag nun auch die Einstellung und das Inanspruchnahme-Verhalten bezüglich der Immunisierung im Zentrum des Interesses. Auf Grund der Tatsache, dass zunächst nur eine Impfempfehlung für Frauen ausgesprochen wurde und anfangs ausschließlich das Zervixkarzinom im Fokus der Untersuchungen stand, testeten viele ältere Studien lediglich den Informationsstand und die Einstellung junger Frauen und Teenagerinnen.

1.4.1 Frühere Studien in Deutschland

Eine nationale Studie im Jahre 2005 beschäftigte sich noch vor Einführung der HPV-Impfung mit dem Kenntnisstand gesunder Frauen in Deutschland bezüglich der Entstehung und möglicher Risikofaktoren eines Karzinoms des Gebärmutterhalses. Die Studie wollte mögliche Motivationen für das Wahrnehmen beziehungsweise für die Nichtinanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen begründen und konnte zeigen, dass der Kenntnisstand bei den meisten Frauen schlecht war. Die große Mehrheit der 2008 Befragten war überzeugt, dass vor allem genetische Faktoren, nicht aber eine HPV-Infektion oder Rauchen Risikofaktoren darstellen. Junge Frauen waren noch schlechter informiert als postmenopausale, ältere Teilnehmerinnen (Ackermann et al. 2005). Eine Studie aus dem gleichen Jahr befragte ebenfalls vor dem Hintergrund der Vorsorgeuntersuchungen eine große Anzahl Frauen bezüglich der Risikofaktoren von Brust- und Gebärmutterhalskrebs. In dieser Befragung wussten nur 3,2% der 532 Teilnehmerinnen im Alter von 25 bis 75 Jahren, dass eine HPV-Infektion einen Risikofaktor für ein Zervix-Karzinom darstellt (Klug et al. 2005).

In Untersuchungen ab dem Jahr 2007 zeigte sich bereits eine etwas bessere Aufklärungsquote. Zusätzlich zu dem Informationsstand über die infektiöse Genese des Cervix-Karzinoms und das humane Papillomavirus wurden teilnehmende Personen zu ihrem Wissen über die Impfung und oft auch das Inanspruchnahme-Verhalten befragt. Eine regionale Studie der Universität Greifswald im Jahr 2008 wurde an 760 Frauen im Alter zwischen 14 und 65 durchgeführt. Etwa zwei Drittel der

telefonisch Befragten (67,7%) hatten noch nie von einer Infektion durch HPV gehört. Hingegen wusste etwa die Hälfte (48,2%), dass Gebärmutterhalskrebs durch Viren verursacht wird. Von den 118 Frauen im Alter zwischen 18 und 26 Jahren waren 12,7% gegen HPV geimpft, knapp die Hälfte (51,3%) war motiviert, sich impfen zu lassen (Kuitto et al. 2009 und 2010). Eine frühere Studie aus unserer dermatologischen Klinik aus dem Jahr 2009 befragte anhand eines Fragebogens 251 ambulante Patienten, sowohl Männer als auch Frauen unabhängig vom Alter. 39,4% der Befragten hatten von einer HPV-Infektion gehört, 23,9% von der Impfung gegen das Virus. Insgesamt 57,6% wussten, dass das Virus für Gebärmutterhalskrebs verantwortlich ist, 65,7% kannten den Zusammenhang zu Genitalwarzen (Kuznetsov et al. 2013). Ein ebenfalls geschlechtlich gemischtes Kollektiv mit allerdings insgesamt jüngerer Zielgruppe im Sinne von 504 18- bis 25-jährigen Berufsschülern wurde 2010 in Berlin untersucht. Auch hier zeigte sich, dass eine größere Anzahl der jungen Personen von einer Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs und weniger von dem humanen Papillomavirus gehört hatten. Die Hälfte der weiblichen und 25% der männlichen Befragten kannten das Virus, allerdings hatten 95% der Frauen und 80% der Männer von der Impfung gegen das Zervixkarzinom gehört. 67% Frauen zwischen 18 und 20 Jahren waren geimpft (Blodt et al. 2012). Ein neues Konzept der Rekrutierung und Befragung von Studienteilnehmerinnen nutzte eine Untersuchung 2012/2013, indem mittels sozialer Medien (Facebook) 1161 Frauen zwischen 18 und 25 Jahren untersucht wurden. Hier zeigte sich ebenfalls eine ausgezeichnete Awareness bezüglich der HPV Impfung, 96,1% wussten davon. Allerdings fühlten sich nur 55,3% der jungen Frauen gut informiert und 53,3% hatten sich impfen lassen (Remschmidt et al. 2014). Ein wiederum gemischtes Kollektiv mit allerdings insgesamt jüngeren Teilnehmern war 2011 mit einem Fragebogen in Fulda untersucht worden. Der Informationsstand der 1515 13- bis 21-jährigen Schülerinnen und Schüler zeigte sich vergleichsweise schlechter. Es konnte gezeigt werden, dass jüngere Teilnehmer weniger gut informiert waren. 29% hatten von HPV gehört, 77% von der Impfung. 30% der Mädchen und jungen Frauen waren geimpft. Befragte mit weiblichem Geschlecht und christlichem Glauben waren insgesamt besser informiert als das männliche Geschlecht und Anhänger des muslimischen Glaubens (Stumm et al. 2017).

1.4.2 Auswahl wichtiger internationaler Studien

In vielen Ländern in den unterschiedlichsten Regionen der Erde wurden bereits Studien zum HPV-Bewusstsein der Bevölkerung realisiert. Die USA nehmen hier eine weltweite Vorreiterrolle ein, mit den meisten wissenschaftlichen Untersuchungen in diesem Bereich. Bereits 1996 erfolgte in den Vereinigten Staaten eine Befragung von insgesamt 322 männlichen und weiblichen Studenten im ersten Studienjahr zum Humanen Papillomavirus. Fast alle Studenten waren sich hierbei des Krankheitsbildes der Genitalwarzen bewusst, allerdings kannten nur 4,2% der Männer und 11,6% der Frauen den Zusammenhang zu HPV. Nur 4,6% gaben an, die HPV-Infektion sei eine häufige Geschlechtskrankheit (Baer et al. 2000). Im selben Jahr wurde das niedrige Informationsniveau unter jungen Studenten in einer weiteren Umfrage mit Fragebögen

bestätigt. Von 289 Studierenden gemischten Geschlechts mit Durchschnittsalter von 25 Jahren hatten nur 38,0% jemals von einer Infektion durch HPV gehört (Yacobi et al. 1999). Im Jahr 2003 erfolgte in den USA eine weitere Umfrage an einer afroamerikanischen Universität. Von 351 Befragten gemischten Geschlechts zeigten nur 36% eine Awareness bezüglich HPV (D'Urso et al. 2007).

Auch aus anderen europäischen Ländern existieren Daten aus der Zeit vor Einführung der Impfung. In den Niederlanden beispielsweise waren sich 2005, kurz vor Einführung der Vakzination, von 600 Studentinnen und Studenten 21% einer möglichen HPV-Infektion bewusst. 61,0% der Frauen und 48,0% der Männer wären damals bereit gewesen, sich mit der in Aussicht stehenden Impfung immunisieren zu lassen (Lenselink et al. 2008).

Auf internationaler Ebene nahm die Zahl der Studien nach Etablierung der Vakzination ebenfalls zu. Neben dem Interesse an dem Grad des Informationszuwachses nach der Impfung wurde wiederum gezielt nach dem Inanspruchnahme-Verhalten und möglichen Motivationen oder Hindernissen für die Bereitschaft zur Vakzination geforscht. Zuletzt wurde, einem wachsenden Wissensstand über HPV-induzierte Erkrankungen und einer erweiterten Impfung geschuldet, davon abgesehen, vornehmlich Kollektive junger Frauen zu untersuchen. Vor allem in den USA wurden vielmehr verstärkt Anstrengungen unternommen, anhand großer, gemischter Kollektive Prädiktoren zu bestimmen, die mit einer besseren HPV-Awareness einhergehen.

Bereits 2007 zeigte sich in einer online-Befragung, die sich an US-amerikanische Studentinnen zwischen 18 und 22 Jahren richtete, ein höherer Informationsstand. Von 1401 befragten hatten 93,0% von der HPV-Infektion und 87% von der Impfung gehört. Das anhand mehrerer Fragen geprüfte genauere Wissen zu dem Virus und Infektionsmechanismen wurde allerdings als immer noch gering eingestuft. Zur Veranschaulichung wurde ein Wissens-Score etabliert. Insgesamt 12% der Frauen hatten sich impfen lassen. Diese Teilgruppe sowie Studentinnen, die bezüglich einer Impfung motiviert waren, hatten einen höheren Wissensstand über HPV (Allen et al. 2009). Eine Befragung von Frauen mittels Telefoninterview in zufällig ausgewählten Haushalten erfolgte in den USA im selben Jahr. In diesem Kollektiv mit Frauen zwischen 18 bis 55 Jahren hatten von 2295 Teilnehmerinnen weniger, nur 67%, von der Impfung gehört. In der Gruppe der 18 bis 26-jährigen waren 5% geimpft (Cui et al. 2010).

Aktuellere Untersuchungen aus den vereinigten Staaten untersuchten bereits vornehmlich gemischte Kollektive. 2017 wurden 6862 Amerikaner mit einem Alter von mindestens 18 Jahren untersucht. 66% des Gesamtkollektives hatten von HPV gehört. Ebenso viele von der Impfung. Unter den Männern waren sich allerdings nur 57% des Virus bewusst, bei Frauen waren es 75%. Insgesamt wussten 70%, dass das Virus Gebärmutterhalskrebs verursacht. Neben dem Geschlecht zeigte die ethnische Zugehörigkeit Einfluss auf die Awareness. Nicht-spanisch-stämmige Weiße waren die Bevölkerungsgruppe mit dem größten Informationsstand (Adjei et al. 2017). Bereits 2013 hatte eine amerikanische Untersuchung speziell Risikofaktoren für ein schlechtes HPV-Bewusstsein ermittelt. Unter 3185 Untersuchten kannten hier 67%

das Virus, 68,2% hatten von der Impfung gehört. Einflussfaktoren für den Informationsstand waren neben dem Geschlecht, Männer zeigten sich signifikant schlechter informiert, das Alter und das Bildungsniveau. Ein Alter über 65 Jahre, niedrigeres Bildungsniveau sowie ein Wohnsitz in ländlicher Region waren Faktoren für niedrigen Wissensstand (Blake et al. 2015). Vor diesem Hintergrund führte Cooper 2017 eine Studie ausschließlich an Männern gemischten Alters durch. Das Durchschnittsalter lag bei 56,79 Jahren, 49% hatten je von HPV gehört, 47% von der Impfung (Cooper et al. 2017). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2019, wiederum an 389 Studenten gemischten Geschlechts in Florida durchgeführt, fand 84% der Befragten, von HPV gehört zu haben. Unter den Frauen lag der Anteil bei 86%, unter den Männern bei 77%. Neben einem insgesamt hohem Bewusstseinsniveau konnte die Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich der HPV-Awareness ermitteln. Es war ein Ziel gewesen, zu eruieren, ob der bekannte Wissensrückstand der Männer bereits teilweise aufgeholt worden war. Dies wurde in diesem Kollektiv somit zumindest als teilweise bestätigt angesehen. Mindestens eine Dosis der seit 2012 in den USA auch für Jungen und junge Männer empfohlenen Impfung hatten 55% der weiblichen und nur 28% der männlichen Studierenden erhalten. Es konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an detailliertem HPV-Wissen, erkennbar an einem niedrigen HPV-score, mit einer negativen Einstellung und Nicht-Inanspruchnahme der Impfung einhergeht (Preston & Darrow 2019).

Neben nationalen Auswertungen gibt es auch international vergleichende Arbeiten. Eine Studie aus dem Jahr 2013 konnte mit Hilfe einer Online-Befragung von 2409 Teilnehmern zeigen, dass die amerikanische Bevölkerung im Vergleich zur britischen und australischen Population eine höhere HPV-Awareness zeigt (Marlow et al. 2013). Aktuelle Arbeiten aus anderen Teilen der Welt machen zudem deutlich, dass innerhalb der Weltbevölkerung insgesamt große Unterschiede hinsichtlich des HPV-Bewusstseins bestehen. Eine umfangreiche Befragung in der Volksrepublik China untersuchte das Wissen von 9855 chinesischen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 37,09 Jahren im Rahmen von Krebsvorsorgeuntersuchung. 42,3% der Frauen hatten von HPV gehört, 55,1% kannten den Zusammenhang zu Gebärmutterhalskrebs und nur 21,0% waren über eine mögliche Impfung informiert. Die Studie konnte zeigen, dass in China besonders Wanderarbeiterinnen, ohne festen Wohnsitz, Informationsdefizite aufweisen (Lin et al. 2020). In einigen Ländern werden mittlerweile auch gezielt HPV-Awareness Studien an vermeintlich sozio-ökonomisch benachteiligten Bevölkerungsgruppen, wie etwa der indigenen Bevölkerung Australiens, durchgeführt (Lockwood et al. 2024).

2 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Ziel dieser Arbeit ist es, das aktuelle Bewusstsein und den Wissensstand dermatologischer Patienten bezüglich einer Infektion mit humanen Papillomaviren zu ermitteln. Zudem soll die mittlerweile auch für Jungen und junge Männer zugelassene Impfung gegen humane Papillomaviren in Hinblick auf das Bewusstsein, die Inanspruchnahme und die persönliche Einstellung der Patienten untersucht werden. Neben der bloßen Impfquote ist von Interesse, was Patienten motiviert, die Impfung in Anspruch zu nehmen, und was sie davon abhält. Darüber hinaus wird die Einstellung der Patienten bezüglich Vorsorgeuntersuchungen und therapeutischer Möglichkeiten von Folgeerkrankungen eruiert. Ebenfalls wird geprüft, welche Informationsquellen zu dem Thema HPV und HPV-Impfung für Patienten von Bedeutung sind. Zudem soll diese Arbeit feststellen, ob es Faktoren gibt, die mit dem Wissen und der Einstellung der Patienten korrelieren.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine anonymisierte, fragebogenbasierte Querschnittsstudie zur Sammlung aktueller epidemiologischer Daten bezüglich des Bewusstseins und der Einstellung dermatologischer Patienten in Hinblick auf eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus sowie mögliche Präventionsmaßnahmen der Folgeerkrankungen.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Teilnehmerkollektiv

Die Datensammlung mittels Fragebogen erfolgte an ambulanten und teilstationären Patientinnen und Patienten der *Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität-München*. Die Erhebung erfolgte im Zeitraum von Januar 2019 bis November 2019. Es wurden in den Wartebereichen der Klinik befindliche Patienten motiviert, mittels Ausfüllens eines Fragebogens an der Studie teilzunehmen. Dies erfolgte teilweise durch kenntlich gemachte, ausgelegte Fragebögen sowie Großteils durch persönliches Austeilen der Bögen mit jeweils kurzer, mündlicher Aufklärung. Die Rekrutierung erfolgte in der allgemeinen Poliklinik und der Tagesklinik. Die Tagesklinik untersteht hierbei der Trägerschaft der *München-Klinik gGmbH*. Neben den Patienten wurde auch Begleitpersonen angeboten, an der Studie teilzunehmen. Der Großteil der Teilnehmer wurde in der allgemeinen Poliklinik rekrutiert. Das Ausfüllen der Bögen

erfolgte anonym. Die ethische Unbedenklichkeit der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität München geprüft und bestätigt und die Durchführung des Projektes genehmigt (Projektnummer 18-525 UE).

3.2.2 Design und Inhalt der Fragebögen

Für die Durchführung dieser Studie wurde ein vierseitiger Fragebogen in Papierform mit insgesamt 29 Fragen entworfen. Auf der ersten Seite beinhaltete der Bogen eine schriftliche Einführung für die Teilnehmer, mit Aufklärung über das korrekte Ausfüllen des Bogens sowie die Freiwilligkeit und Anonymität der Studie. Unter den eigentlichen Fragen fanden sich 3 offene und 26 geschlossene Fragen, diese insgesamt in vier Fällen mit zusätzlicher offener Ergänzungsmöglichkeit. 11 Fragen waren nur mit *Ja* oder *Nein* zu beantworten, dreimal wurde allerdings gebeten, im Falle einer Beantwortung mit *Ja* durch eine Mehrfachauswahl zu spezifizieren. Bei fünf Fragen konnte man nur zwischen *Ja*, *Nein* und *Weiß nicht* wählen. Alle weiteren Fragen boten jeweils mehrere Antwortmöglichkeiten, wobei zutreffendes anzukreuzen war. Bei einigen Fragen waren Mehrfachauswahlen möglich.

Viele Fragen bezüglich des HPV-Wissens und Bewusstseins wurden analog zu früheren nationalen und internationalen HPV-Studien formuliert, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Folgende Themengebiete wurden mit entsprechenden Fragen untersucht:

-Demographische Eckdaten und Vorstellungsgrund:

Es wurde nach Alter (offene Frage), Geschlecht, Versicherungsstatus (gesetzlich, privat oder nicht versichert), höchstem Bildungsabschluss (Mehrfachauswahl) und dem aktuellen Vorstellungsgrund in der Klinik (offene Frage) gefragt.

-Allgemeines Wissen und Bewusstsein gegenüber einer Infektion mit dem Humanen Papillomviren:

Der Fragebogen prüfte zunächst, ob jemals vom Humanen Papillomavirus (HPV) gehört wurde. Falls ja, sollte die Informationsquelle spezifiziert werden (Gesundheitssystem, privates Umfeld oder diverse Medien). Weitere Themen waren Infektionsmechanismen (Wissen über sexuelle Übertragung und eine weitere Frage mit Mehrfachauswahl möglicher weiterer Übertragungswege wie Dampfbad und Schmierinfektion) und der Zusammenhang zu Krebs. Es wurde nur die allgemeine Frage diesbezüglich gestellt, ob man denke, dass HPV Krebs auslösen könne.

Auch nach der vermuteten Häufigkeit der Infektion wurde gefragt (vier kategorische Antwortmöglichkeiten mit betroffener Prozentzahl in der Bevölkerung) und ob man es für möglich halte, dass eine Infektion von selbst ohne Behandlung wieder verschwinden könne. Es sollte auch beantwortet werden, ob man jemals mitgeteilt bekommen hatte, mit HPV infiziert zu sein oder alternativ jemals vom Gesundheitssystem über einen möglichen HPV-Test informiert worden war. Zuletzt

wurde bezüglich HPV-Awareness geprüft, ob man von seinem Arzt mehr Aufklärung wünsche.

- *Bewusstsein, persönliche Einstellung und mögliche Inanspruchnahme bezüglich Vorsorgeuntersuchungen:*

Die weiblichen Teilnehmerinnen wurden gebeten, anzugeben, ob sie bei Ihrem Frauenarzt je eine Vorsorgeuntersuchung bezüglich HPV-induzierter Erkrankungen (gynäkologischer Abstrich) in Anspruch genommen hatten. Weibliche und männliche Personen sollten daraufhin angeben, ob sie generell regelmäßig zur gynäkologischen/urologischen Vorsorge gingen und in welchem Jahr zuletzt (offene Frage). Abschließend wurde gefragt, ob die ausfüllende Person denke, dass regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen sinnvoll sind.

-*Bewusstsein, persönliche Einstellung und mögliche Inanspruchnahme bezüglich einer HPV-Impfung:*

Insgesamt sechs Fragen betrafen den Themenkomplex der Impfung. Zunächst war anzugeben, ob man von der Impfung gehört hatte. Die weiteren Fragen untersuchten, ob die ausfüllende Person geimpft war, ob sie wusste, für wen die Impfung empfohlen wird und ob ein Interesse an der Impfung besteht. Außerdem wurde gefragt, ob man bereit wäre, 300 Euro bis 450 Euro für die Impfung zu bezahlen und was der Hauptgrund wäre, sich nicht impfen zu lassen. Es gab hierfür eine Mehrfachauswahl mit 11 Antworten, welche eine mögliche Einflussnahme von Arzt und Familie, Sicherheitsbedenken, den Kostenpunkt, mangelnde Aufklärung und zuletzt eine fehlende Indikation beinhalteten. Es konnte in diesem Zusammenhang sowohl allgemein angegeben werden, man brauche die Impfung nicht, als auch speziell, man sei zu alt, habe bereits HPV oder man sei sexuell nicht aktiv.

-*Bereitschaft, für eine Therapie von Genitalwarzen (Laserbehandlung), Geld zu bezahlen*

Nach Thematisierung der Impfkosten wurde eruiert, ob eine Bereitschaft bestehe, für eine Laserbehandlung von Genitalwarzen Geld zu bezahlen. Falls ja, konnten Höchstbeträge, die maximal bezahlt werden würden, zwischen unter 50 Euro und über 100 Euro gewählt werden.

-*Durchgemachte sexuell übertragbare Erkrankungen und HPV-bedingte Hautveränderungen*

Zuletzt wurde mit zwei Fragen eruiert, ob die Teilnehmerin oder der Teilnehmer jemals eine Geschlechtskrankheit beziehungsweise eine HPV-bedingte Erkrankung hatte. Bei positiver Antwort sollte die Diagnose aus einer Mehrfachauswahl spezifiziert werden.

3.3 Auswertung der Fragebögen mit Ermittlung von HPV Wissenspunkten

Ein Ziel der Datenauswertung war es, einen Überblick über das durchschnittliche Antwortverhalten des Gesamtkollektives bezogen auf die verschiedenen Fragestellungen dieser Arbeit zu erhalten. Daher wurden bei der deskriptiven Auswertung der Fragebögen zunächst alle Bögen berücksichtigt, auf denen zumindest teilweise Antworten zu dem HPV-Bewusstsein oder der Awareness und der Inanspruchnahme von der Impfung beziehungsweise von Vorsorgeuntersuchungen ausgefüllt waren. Waren lediglich demographische Daten angegeben, so wurde der Bogen nicht berücksichtigt. Da auch teilweise ausgefüllte Bögen berücksichtigt wurden, war bei jeder Frage auch eine gewisse Anzahl von Bögen ohne Angabe. Bei der allgemeinen Auswertung wurde daher zu jeder Frage jeweils zusätzlich zu der allgemeinen Antwortquote eine „gültige Prozentzahl“ angegeben, die nur Bögen mit Angabe einer Antwort zu dieser Frage berücksichtigt.

Um das Wissen zum humanen Papillomvirus einer teilnehmenden Person besser einschätzen zu können, wurden HPV-Wissens-Punkte vergeben. Hierfür wurden 7 der insgesamt 28 Fragen näher betrachtet:

Frage	Antwortmöglichkeiten	Punkte bei Auswahl
Haben Sie schon einmal vom humanen Papillomavirus gehört?	Ja Nein	1
Denken Sie, dass HPV Krebs auslösen kann?	Ja Nein	1
Wie häufig glauben Sie ist die HPV-Infektion (Prozent der Bevölkerung)?	Sehr häufig (>80%)	1
	Häufig (>10%)	1
	Selten (<1%)	
	Sehr selten (<0,01%)	
Denken Sie, dass HPV durch sexuellen Kontakt übertragen werden kann?	Ja Nein	1
Denken Sie, dass HPV ohne eine medizinische Behandlung verschwinden kann?	Ja Nein	1
Denken Sie, dass HPV durch folgende Wege übertragen werden kann? (Treffende Antworten bitte ankreuzen)	Sauna	0.25
	Whirlpool	0.25
	Dampfbad	0.25
	Schmierinfektion	0.25
Haben Sie von der HPV-Impfung gehört?	Ja Nein	1

Abbildung 1: Fragen zur Beurteilung des Wissens über HPV

Für jede der Fragen wurde bei richtiger Antwort ein Punkt vergeben. Bei Frage 6 wurde pro richtiger Angabe $\frac{1}{4}$ Punkt berechnet, so dass insgesamt auch hier ein Punkt erreicht werden konnte. War eine Frage nicht beantwortet worden, wurde sie wie eine falsche Antwort gewertet. Auf diese Weise wurde ein HPV-Wissen-Punktwert (maximal Sieben Punkte) und zudem ein entsprechender HPV-Wissen-Prozentwert ermittelt (7 Punkte entsprechen 100%). Die Frage, für wen die Impfung empfohlen sei, wurde absichtlich nicht in die Berechnung der Wissenspunkte einbezogen. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Zulassung der Impfung für Jungen in Deutschland im Zeitraum der Studiendurchführung erfolgte. Da bei der Frage nach der Häufigkeit einer HPV-Infektion in der Bevölkerung nicht zwischen Punktprävalenz und Lebenszeitprävalenz spezifiziert worden war, wurde sowohl die Angabe „sehr häufig“ als auch „häufig“ als richtig gewertet. Um jedem Fragebogen einen erreichten Wissenspunkte-Wert zuzuordnen, wurden nicht beantwortete Fragen als falsch gewertet.

Zuletzt erfolgte eine Auswertung bezüglich möglicher demographischer Einflussfaktoren auf das HPV Bewusstsein, das Wissen und das Präventionsverhalten. Außerdem sollte geprüft werden, inwieweit das Wissen das

Präventionsverhalten beeinflusst. Bei dieser teilweise multivariat durchgeführten Analyse wurden Fälle mit Fehlen der entsprechenden Daten nicht einbezogen. War auf einem Fragebogen beispielsweise kein Geschlecht angegeben oder eine Frage nicht beantwortet worden, so wurde er bei dem Vergleich der männlichen und weiblichen Antworten hinsichtlich dieser Frage nicht berücksichtigt. Grund hierfür ist, dass neben Unwissenheit auch andere Gründe, wie beispielsweise mangelnde Zeit beim Ausfüllen der Bögen im Wartebereich, zu ausgelassenen Antworten führen können. Eine Ausnahme bildete wie erwähnt der Gruppenvergleich in Bezug auf die erreichten Wissenspunkte, bei deren Berechnung wie in einer Prüfungssituation eine fehlende Antwort als falsch beziehungsweise nicht richtig beantwortet gewertet wurde.

3.4 Statistische Methoden

Kategorische Daten wurden als absolute und relative (prozentuale) Häufigkeiten angegeben, metrische Daten wie das Alter der Teilnehmer wurden als Mittelwert und Median dargestellt. Für induktive Auswertungen wurde meist der Chi-Quadrat-Test angewendet. Bezüglich des Teilnehmeralters wurde zudem mit Hilfe des Levene-Tests und des T-Tests geprüft, ob HPV-Awareness mit jüngerem Patientenalter korreliert. Bei signifikantem Levene-Test (Prüfung der Varianzhomogenität) erfolgte hierbei eine Welch-Korrektur. Es wurden außerdem verschiedene Altersgruppen generiert, in denen Teilnehmer entsprechenden Alters zusammengefasst wurden, um diese (rein deskriptiv) vergleichen zu können. Zuletzt erfolgte für bestimmte Fragen des Fragebogens als abhängige Variablen eine multivariate Auswertung im Sinne einer multiplen Regressionsanalyse zur Bestimmung unabhängiger Einflussfaktoren. Für dichotome Variablen wurden logistische Regressionen durchgeführt. Die Ergebnisse der multivariaten Auswertung wurden als odds ratio dargestellt. Ein P-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Viele der statistischen Analysen wurden mit einem beratenden Statistiker der „Statistischen-Beratung München“ durchgeführt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Tabellen, Kreuztabellen und Grafiken erstellt. Alle Analysen erfolgten mit Hilfe des Programmes "Statistical Package for the social Sciences" (SPSS® Version IBM 2019 Inc, Armonk, NY/USA).

4 ERGEBNISSE

4.1 Teilnehmerkollektiv: Soziodemographische Übersicht

Die Anzahl der Fragebögen, die von Patienten teilweise oder vollständig ausgefüllt in dafür vorgesehene Rücklaufbehälter übergeben wurden war 546. Es musste kein Teilnehmer ausgeschlossen werden, da abgesehen von demographischen Angaben auf allen Fragebögen auch andere Fragen beantwortet worden waren. Das Alter der

teilnehmenden Personen lag im Median bei 48,00 Jahren (Mittelwert 48,40). Auf 513 Bögen war das Alter angegeben worden, 33 Bögen wurden bei fehlendem Wert bei der Bildung des Medians nicht berücksichtigt. Die Standard-Abweichung des Alters lag bei 19,872 Jahren, der jüngste Patient, der einen Bogen ausgefüllt hatte, war 8 Jahre alt, der älteste Patient 94 Jahre. 95,6% der Personen (n=522) hatten Angaben zum Geschlecht gemacht. Unter diesen waren 40,2% männlich (n=210) und 59,8% weiblich (n=313). Die Frage nach dem höchsten erreichten Bildungsabschluss ermittelte als häufigste Antwort einen Hochschulabschluss bei 36,4% (n=199) der Befragten, gefolgt von Abitur oder Fachabitur (18,3%, n=100), Realschulabschluss (16,5%, n=90) und Haupt-/Volksschulabschluss (15,8%, n=86). Lediglich 2,7% (n=15) der Teilnehmer hatte keinen Schulabschluss, 7,3% (n=40) machten keine Angaben. Ein Großteil der Teilnehmer war gesetzlich versichert mit 88,8% (n=485). Weitere 32 Personen (5,9%) gaben privaten Versicherungsstatus an und 5,1% (n=28) machten keine Angabe. Nur ein Befragter war ohne Versicherungsschutz (0,2%).

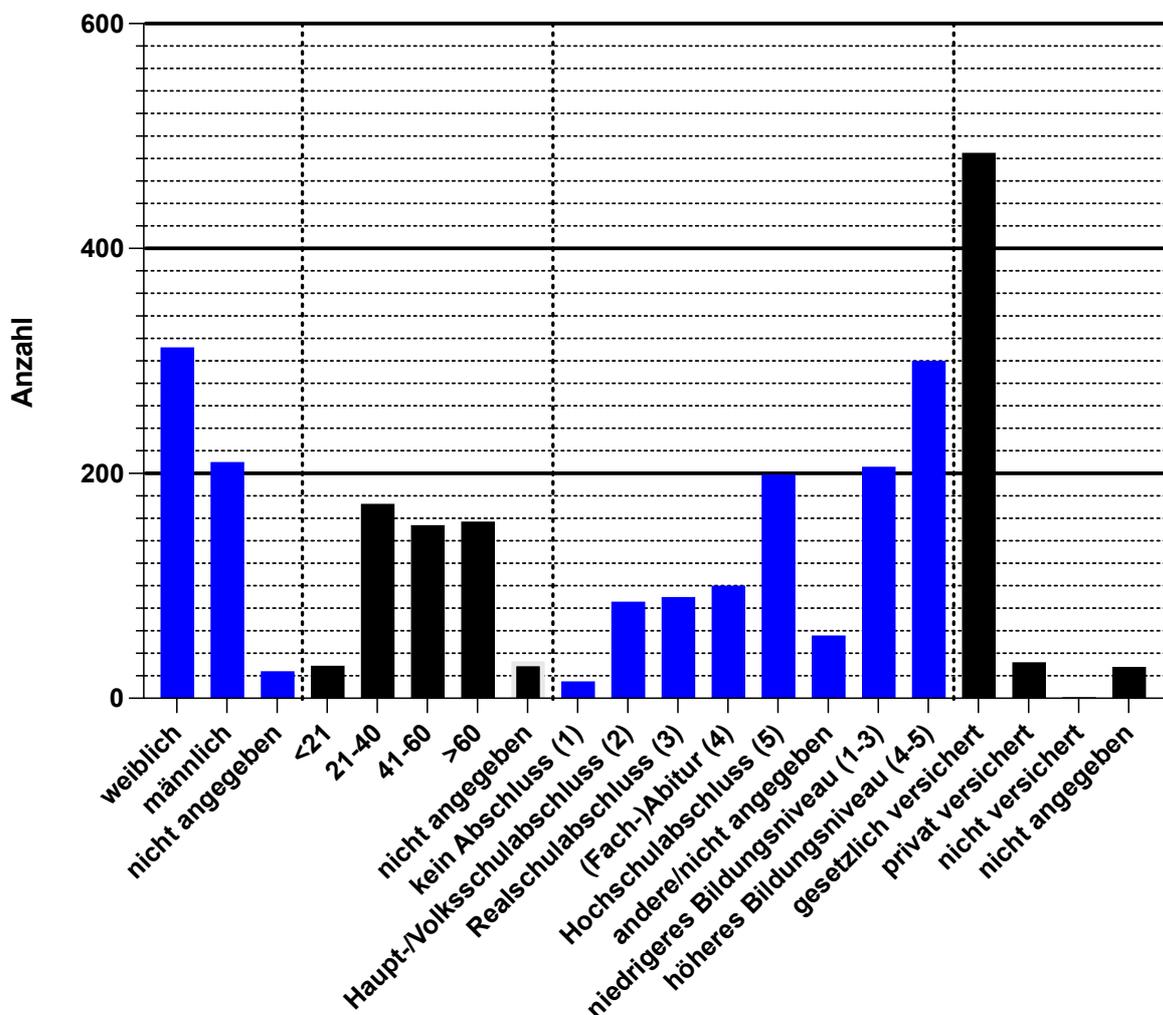


Abbildung 1: Soziodemographische Übersicht des Patientenkollektivs:
Geschlecht/Alter/Bildungsniveau/Versicherungsstatus

4.2 Dermatologischer Behandlungsanlass und Erfahrung der Teilnehmer mit sexuell übertragbaren Erkrankungen

Die offene Frage bezüglich des aktuellen Vorstellungsgrundes in der dermatologischen Klinik wurde in den meisten Fällen mit der unspezifischen Angabe „Hautprobleme“ beantwortet (13,4%, n=73). Die zweithäufigste Antwort war „Hautausschlag“ (9,7%, n=53). Die Angabe einer malignen Erkrankung, von insgesamt 47 Teilnehmern (8,6%) als Behandlungsgrund genannt, kennzeichnet somit die am häufigsten aufgeführte, sicher zuordenbare Erkrankungsgruppe. Aktinische Keratosen, die dermatologischen Präkanzerosen mit der höchsten Inzidenz, wurden oftmals explizit angegeben. Diese 18 Fälle (3,3%) wurden separat zu den malignen Erkrankungen aufgeführt und stellen zusammen mit dem atopischen Ekzem (3,3%, n=18) und einer Allergie (3,3%, n=18) insgesamt den zweithäufigsten spezifisch zuordenbaren Vorstellungsgrund dar. Weitere häufige Angaben waren eine Psoriasis (Schuppenflechte) bei 17 Personen (3,1%), ein wiederum unspezifischer „juckender Hautausschlag“ (2,7%, n=15) und eine Vorstellung in der Haarsprechstunde (2,2%, n=12). Eine Scabies wurde, genau wie ein „seltsam aussehendes Muttermal“, bei jeweils 10 Patienten (1,8%) genannt. Die wiederum unspezifische Angabe „Kontrolltermin“ wurde in 6,0% (n=33) der Fälle gemacht, 5,5% (n=30) waren Begleitpersonen und 13% (n=71) machten keine Angaben.

Insgesamt 5 Patienten (0,9%) gaben als Vorstellungsgrund „HPV“ an. Weitere 6 Patienten (1,1%) nannten „Geschlechtskrankheit“ als Behandlungsanlass. Auf Grund von Genitalwarzen wurde eine Person (0,2%) und auf Grund vulgärer Warzen 2 Patienten (0,4%) vorstellig. Sieht man von dem aktuellen Behandlungsgrund ab und betrachtet die allgemein gestellte Frage nach durchgemachten Geschlechtskrankheiten, findet man 50 Studienteilnehmer (9,2%) die Frage bejahend. Lässt man die 53 Fragebögen (9,7%) ohne Angabe bei dieser Frage außer acht, kommt man auf 10,1% der Teilnehmer mit sexuell übertragbarer Erkrankung in der Vorgeschichte. Als häufigste Diagnose wurde eine Chlamydieninfektion von 16 Teilnehmern (3,3%) genannt. Die Gonorrhoe, ebenfalls den klassischen venerischen Erkrankungen zuzuordnen, war mit 11 Fällen (2,2%) die zweithäufigste sexuelle Erkrankung in der Vorgeschichte. Eine Lues-Infektion lag mit 4 Angaben (0,8%) hinter Filzläusen und einer Trichomonadeninfektion an 5. Stelle. Insgesamt 2 Patienten (0,4%) gaben einen positiven HIV-Status an.

Im Vergleich zu den Geschlechtskrankheiten allgemein wurde die Frage nach HPV-bedingten Hautveränderungen seltener positiv beantwortet, insgesamt 30 Personen (5,5%, 6,5 gültige Prozent) machten diese Angabe. Deutlich öfter wurde keine Angabe gemacht (15,9%, n =87) oder die Frage verneint (78,6%, n=429). Die Spezifizierung der Antwort ergab in über der Hälfte der Fälle die Diagnose von Feigwarzen (n=17, 3,7%). An zweiter Stelle lagen Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs (n=7, 1,5%) gefolgt von Gebärmutterhalskrebs (n=2, 0,4%). Jeweils 1 Patient war von der Vorstufe eines Analkarzinoms beziehungsweise Mundbodenkrebs betroffen (0,2%). Häufiger

als HPV-bedingte Hautveränderungen war in der Vorgeschichte die Mitteilung einer HPV-Infektion erfolgt, bei insgesamt 37 Studienteilnehmern (6,6%, 7,0 gültige Prozent).

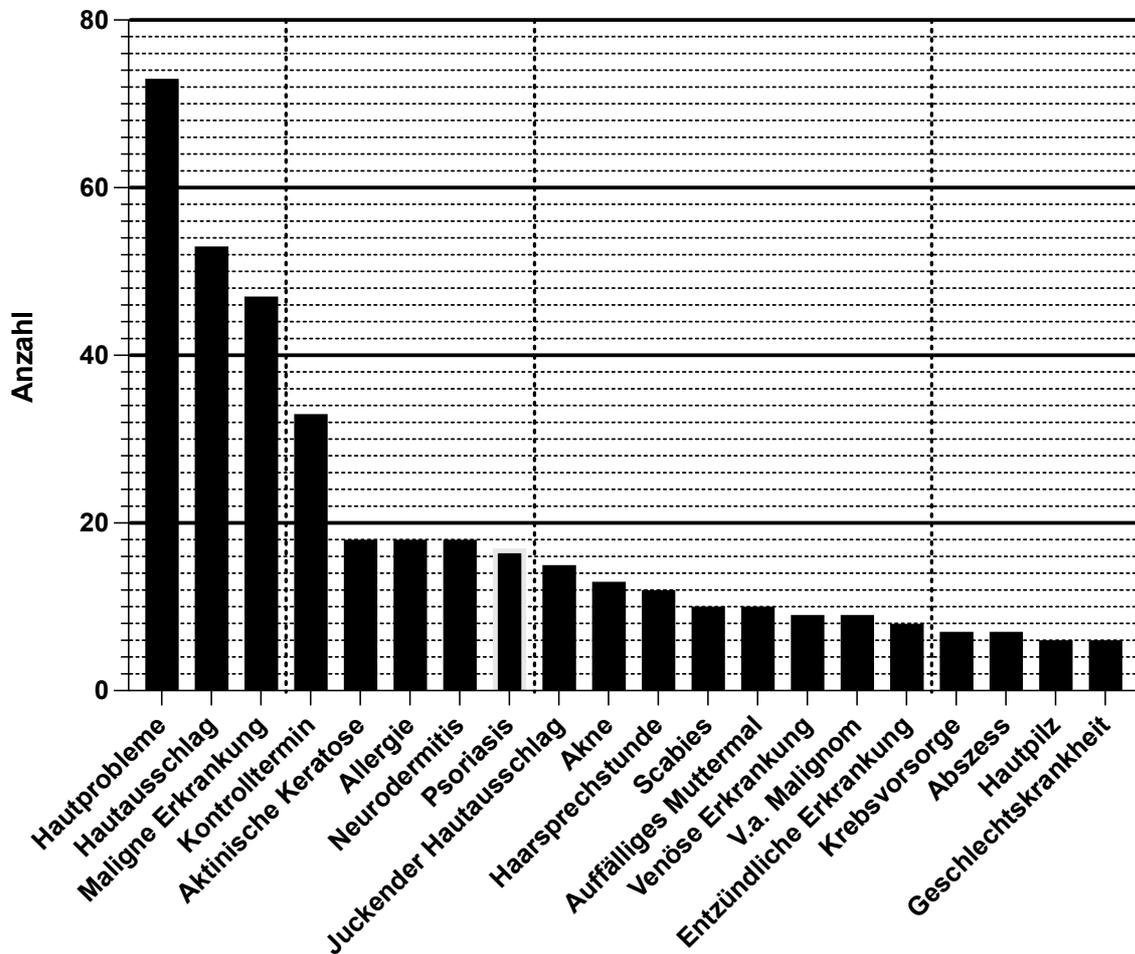


Abbildung 2: Häufig angegebene Gründe der dermatologischen Vorstellung

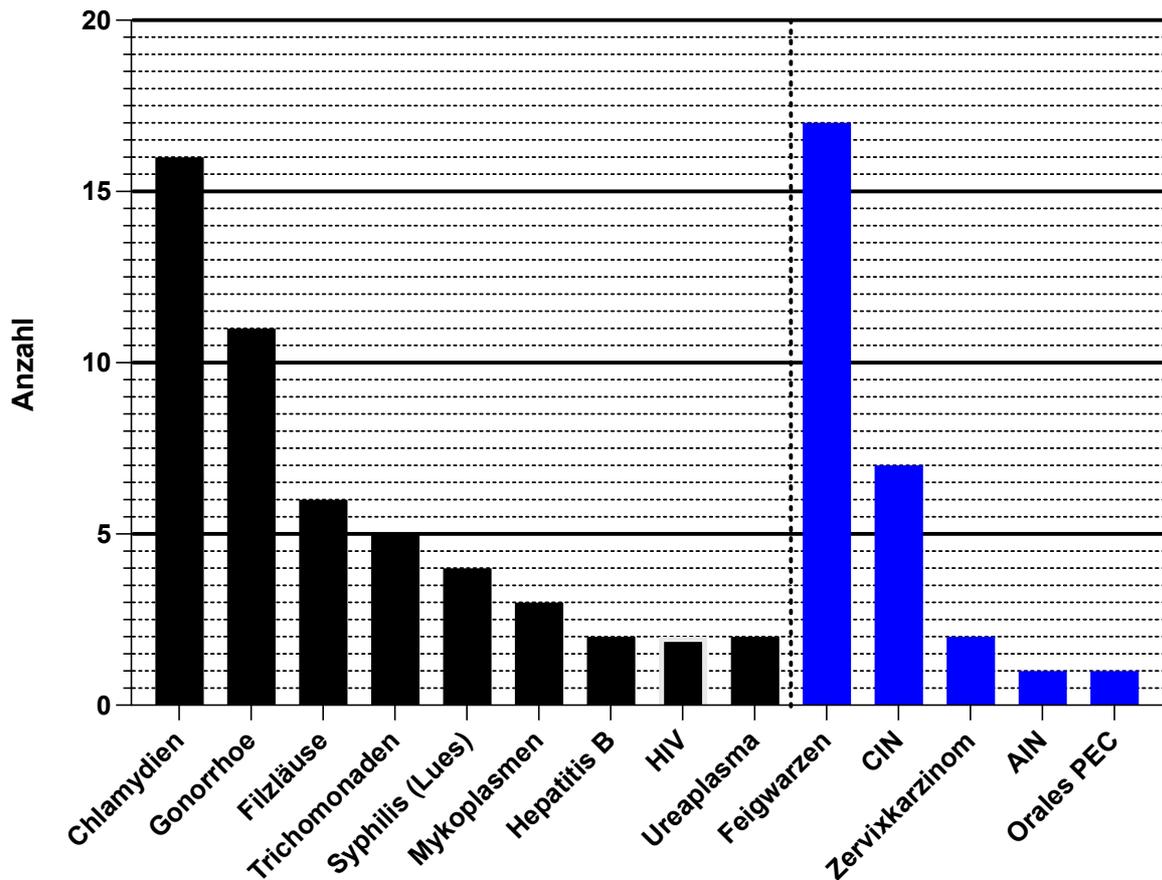


Abbildung 3: Durchgemachte STI und HPV-induzierte Erkrankungen (Gesamtkollektiv)

STI: „sexually transmitted infections“ (sexuell übertragbare Infektionen)

CIN: cervicale intraepitheliale Neoplasie

AIN: anale intraepitheliale Neoplasie

HPV: humanes Papillomavirus

PEC: Plattenepithelkarzinom

HIV: humanes Immundefizienz Virus

4.3 Allgemeines Bewusstsein und spezifisches Wissen zum humanen Papillomavirus

Die Frage, ob jemals vom Humanen Papillomvirus (HPV) gehört wurde, beantwortete weniger als die Hälfte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, insgesamt 44,5% (45,5 gültige Prozent, n=243), mit *Ja*. Im Falle einer positiven Antwort sollte die Informationsquelle spezifiziert werden. Die meisten Personen waren durch das Gesundheitssystem, entweder durch einen Arzt, eine Krankenschwester oder einen anderen Mitarbeiter, persönlich informiert worden (n=120). Insgesamt knapp die Hälfte aller informierten Teilnehmer gaben diese Antwortmöglichkeit an (49,38%). Als zweithäufigste Wissensquelle wurden nicht-digitale Medien im Sinne von Zeitung oder Magazinen genannt (n=85). Andere Antworten waren, hier entsprechend der Antworthäufigkeit aufgeführt, das persönliche Umfeld (Familie oder Freunde, n=67), das Internet (n=66), Fernsehen (n=60), nicht erinnerlich (n=29) und zuletzt das Radio (n=10).

Ob HPV Krebs auslösen könne wurde ebenfalls nicht überwiegend, sondern nur in etwas über der Hälfte der Fragebögen mit *Ja* beantwortet (53,7%, n=293; gültige Prozent 68,3%). Die andere Hälfte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer antwortete mit *Nein* (24,9% n=136) oder machte keine Angaben (21,4%, n=117). Eine weitere Wissensfrage zu dem Virus erkundigte sich nach der angenommenen Häufigkeit einer Infektion. „Sehr häufig (>80%)“, wurde nur von 10,6% (n=58) vermutet. Wesentlich öfter wurde „häufig (>10%)“ (n=247, 45,2%) oder sogar „selten (<1%)“ (n=115, 21,1%) angegeben. Auch bei dieser Frage machten viele Personen, genau ein Fünftel des Kollektivs (20,0%, n=109), keine Angabe. Etwas häufiger wurde die Frage bezüglich des Infektionsmechanismus richtig beantwortet. Insgesamt 65,8% (n=359) denken, dass HPV durch sexuellen Kontakt übertragen werden kann. Das restliche Drittel verneinte diese Möglichkeit (17,0%, n=93) beziehungsweise machte wiederum keine Angabe (17,2%, n=94). Andere mögliche Infektionsmechanismen von humanen Papillomviren wurden in einer Frage mit Mehrfachauswahl behandelt. Eine Schmierinfektion wurde von einem Großteil als möglich eingeschätzt (80,7%, n=301). Etwa jeweils ein Viertel der Befragten hielt zudem einen Whirlpool oder eine Sauna für eine mögliche Infektionsquelle und ein Fünftel der Teilnehmer ein Dampfbad. Ein „Verschwinden“ von HPV nach einer Infektion ohne medizinische Behandlung hielten lediglich 62 Personen (11,4%) für möglich, die Mehrheit (n=388, 71,1%) glaubte nicht daran oder machte keine Angabe. Hatten einerseits 6,6% des Kollektivs bereits in der Vorgeschichte mitgeteilt bekommen, von einer HPV-Infektion betroffen zu sein, gaben andererseits 13,9% (n=76) an, dass durch einen Arzt oder einen anderen Mitarbeiter des Gesundheitssystems jemals ein Test angesprochen wurde. Zuletzt gaben 48,2% (n=263) der Befragten an, mehr Aufklärung durch ihren Arzt über das Thema HPV zu wünschen.

Betrachtet man die Ergebnisse der HPV-Wissens-Punkte-Wertung, ergibt sich bei einer erreichbaren Maximalpunktzahl von 7 Punkten ein erreichter Mittelwert von 3,39 (Median 3,5) Punkten im Gesamtkollektiv. In Prozenten ausgedrückt wurde ein Mittelwert von 48,44% (Median 50%) der möglichen Punkte erreicht. Insgesamt 12 Teilnehmer (2,2%) beantworteten alle 7 Fragen richtig.

	Ja	Nein	Weiß nicht/ keine Angabe	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Haben Sie von HPV gehört?	243 (45)	292 (54)	11 (2)	
Haben Sie von der HPV-Impfung gehört?	207 (38)	299 (55)	40 (7)	
Kann HPV Krebs auslösen?	293 (54)	136 (25)	117 (21)	
Kann HPV sexuell übertragen werden?	359 (66)	93 (17)	94 (17)	
Kann HPV ohne Therapie verschwinden?	62 (11)	388 (71)	96 (18)	
Auf welche Wege kann HPV übertragen werden?	Sauna	Whirlpool	Dampfbad	Schmierinfektion
	94 (17)	104 (19)	78 (14)	301 (55)
Wie häufig ist die HPV-Infektion?*	Sehr häufig (>80%)	Häufig (>10%)	Selten (<1%)	Sehr selten (<0,01%)
	58 (11)	247 (45)	115 (21)	17 (3)

Tabelle 1: Antwortverhalten zu HPV Bewusstsein und Wissen im Gesamtkollektiv

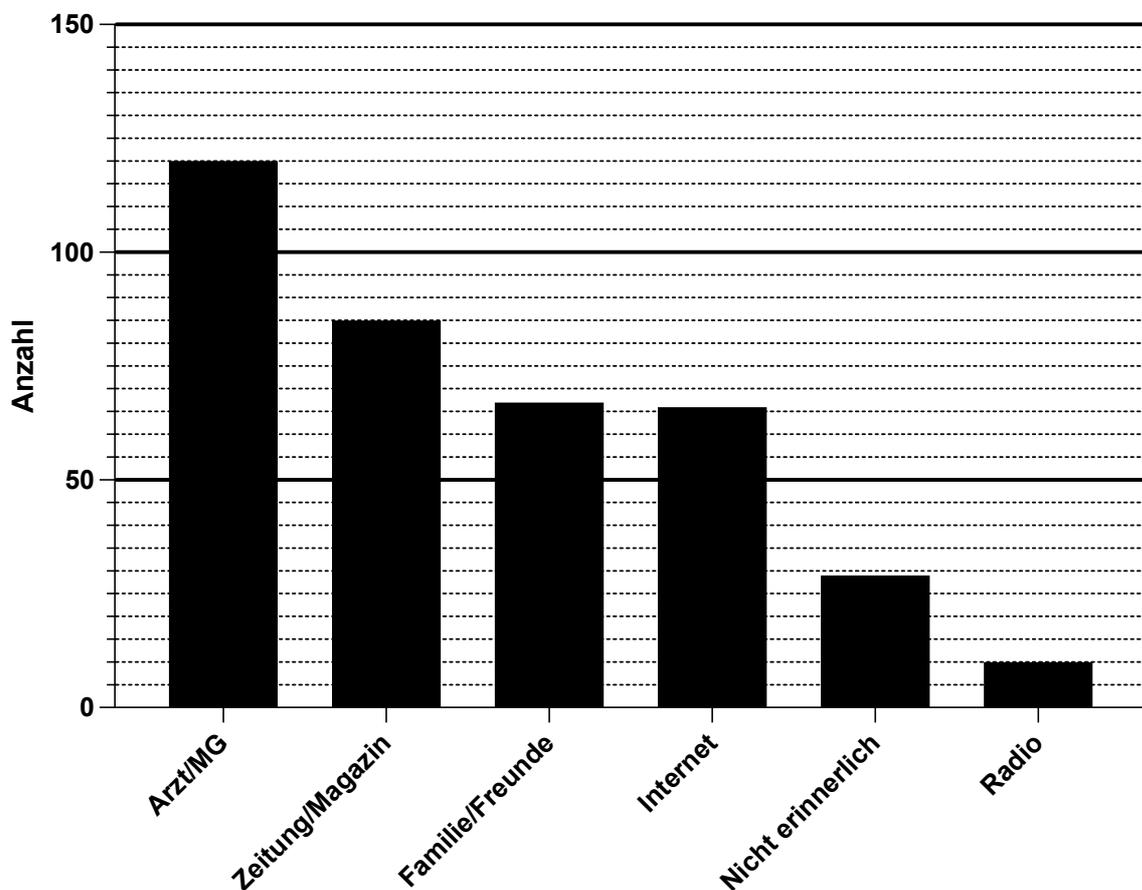


Abbildung 4: Informationsquellen bei HPV-bewussten Teilnehmern

Eine Aufklärung über HPV war in den meisten Fällen durch einen Arzt oder einen Mitarbeiter des Gesundheitssystems (MG) erfolgt

4.4 HPV-Vorsorgeuntersuchungen: allgemeines Bewusstsein, Inanspruchnahme und persönliche Haltung

Lediglich die weiblichen Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, anzugeben, ob jemals eine HPV-Vorsorgeuntersuchung mit einem Abstrich erfolgt sei. Bei 125 Frauen war dies der Fall, entsprechend einem Anteil von 40,06% bei insgesamt 312 weiblichen Studienteilnehmerinnen. Die generelle Frage nach der regelmäßigen Inanspruchnahme von gynäkologischen oder urologischen Vorsorgeuntersuchungen richtete sich als nächstes an weibliche und männliche Personen. Ein Anteil von 45,4% (n=248) gab eine regelmäßige (einmal im Jahr) gynäkologische beziehungsweise urologische Vorsorgeuntersuchung an. Demgegenüber antworteten 35,7%, nicht regelmäßig zu Vorsorgeuntersuchungen zu gehen (n=195), 103 Personen machten keine Angabe. Die meisten der 135 Teilnehmer, die ein Jahreszahlangabe bezüglich der letzten erfolgten Untersuchung gemacht hatten, waren zuletzt 2018 oder 2017 untersucht worden. Hinsichtlich der persönlichen Einstellung gegenüber Vorsorgeuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass 54,4% des Kollektivs glaubt, die Früherkennungsuntersuchungen seien sinnvoll. Da nur 4,4% angab, diese für nicht sinnvoll zu halten, bleibt eine große Anzahl Personen, die mit „weiß nicht“ (31,1%) oder gar nicht (10,1%) auf die Frage antworteten.

4.5 HPV-Impfung: allgemeines Bewusstsein, Inanspruchnahme und persönliche Haltung

Das Impfbewusstsein wurde zunächst mit der Frage, ob von der Impfung gehört wurde, geprüft. Lediglich 37,9% (n=207) konnten dies bejahen, deutlich mehr Personen antworteten mit „nein“ (54,8%, n=299) und 40 Teilnehmer gaben keine Antwort (7,3%). Betrachtet man die nachfolgende Frage nach dem Impfstatus und zählt lediglich sicher positive Antworten, ergibt sich in dem Gesamtkollektiv eine Impfquote von 5,9% (n=32). Dagegen zeigten sich 72,7% (n=397) des Kollektivs nicht geimpft, 15% (n=82) wussten nicht von ihrem Impfstatus und 6,4% (n=35) machten keine Angaben. Untersucht man bei der Frage nach der Impfquote gesondert das Kollektiv von Frauen unter 31, die seit der STIKO-Empfehlung 2007 in die Indikationsgruppe fallen, zeigt sich eine Impfquote von 25,6% (47,7% „Nein“, 23,3 „weiß nicht“). Die Frage, für wen die HPV-Impfung in Deutschland empfohlen sei, wurde im Gesamtkollektiv am häufigsten mit „weiß nicht“ beantwortet (39,2%, n=214). Der Großteil des restlichen Kollektivs gab an, die Impfung sei für Mädchen empfohlen (31,9%, n=174). Nur 7,9% (n=43) antworteten, dass eine Empfehlung für Mädchen und für Jungen bestehe. Nicht viel weniger Personen waren überzeugt, ausschließlich Erwachsene sollten sich impfen lassen (5,9%, n=32). Bei insgesamt niedriger Impfquote gaben 472 Teilnehmer

eine Antwort auf die Frage, ob Interesse an einer Impfung bestehe. Etwa ein Fünftel der Antwortenden zeigte Interesse an der Impfung (20,3%), die jeweils doppelte Anzahl der Untersuchten zeigte kein Interesse (40,0%) oder wusste es nicht (39,6%). Es wurde auch untersucht, wie groß die Bereitschaft wäre, die Impfung selbst zu bezahlen (Impfkosten zwischen 300 und 400 Euro). Die Mehrheit wäre hierfür nicht bereit (55,9%), nur knapp ein Viertel (23,1%) würde in die Impfung investieren und ein Fünftel (20,3%) machte keine Angabe. Im Gegensatz dazu wäre ein deutlich höherer Anteil des Kollektivs bereit, für eine Laserbehandlung von Genitalwarzen Geld zu bezahlen (41,0%). Bei positiver Antwort wurde hierbei zur Spezifizierung nach der Höhe des maximalen Betrages für eine Laserbehandlung gefragt, den die Person aufwenden würde. Es wurden hier öfters hohe (>100 Euro) und mittlere Beträge (50-100 Euro) als eine niedrigere Summe (<50 Euro) angegeben. Um mögliche Motivationen und Hindernisse bezüglich der Inanspruchnahme einer Impfung zu testen, wurde gefragt, was der Hauptgrund wäre, sich gegen diese die Vakzinierung zu entscheiden. Bei möglicher Auswahl mehrerer Gründe wurde insgesamt die Antwort „Ich weiß nicht genug über die Impfung“ (39,5%, n=173) am häufigsten angegeben. Die Annahme, man sei zu alt für die Impfung, wurde ebenfalls oft ausgesprochen (34,9%, n=153). Der nächsthäufige Vorwand war finanzieller Natur, ein Viertel des Kollektivs (25,8%) fände die Impfung zu teuer. Erst als vierthäufigste Begründung wurde genannt, die Impfung sei von dem Arzt der antwortenden Person nicht empfohlen worden. Als weitere Argumente wurde eine mangelnde Indikation, unter anderem auf Grund sexueller Inaktivität, gewählt. Bedenken bezüglich der Sicherheit wurden hingegen nur von 25 Personen (5,7%) angegeben.

Tabelle 2: Inanspruchnahme und Einstellung zu HPV-Präventionsmaßnahmen

<i>n (%)</i>	Ja	Nein	Nicht sicher/keine Angabe
Wahrnehmung von HPV Prävention			
Sind Sie gegen HPV geimpft?	32 (6)	397 (73)	117 (21)
Regelmäßige gynäkologische/urologische Vorsorge?	248 (45)	195 (36)	103 (19)
Jemals gynäkologische HPV-Vorsorgeuntersuchung mit Abstrich?*	125 (23)	253 (46)	168 (31)
Einstellung zu HPV Prävention			
Halten Sie regelmäßige Vorsorgeuntersuchung für sinnvoll?	297 (54)	24 (4)	225 (41)
Sind Sie an der HPV-Impfung interessiert?	96 (18)	189 (35)	260 (48)
Wünschen Sie von Ihrem Arzt mehr Information zu HPV?	263 (48)	87 (16)	196 (36)

*Frage nur für weibliche Teilnehmerinnen

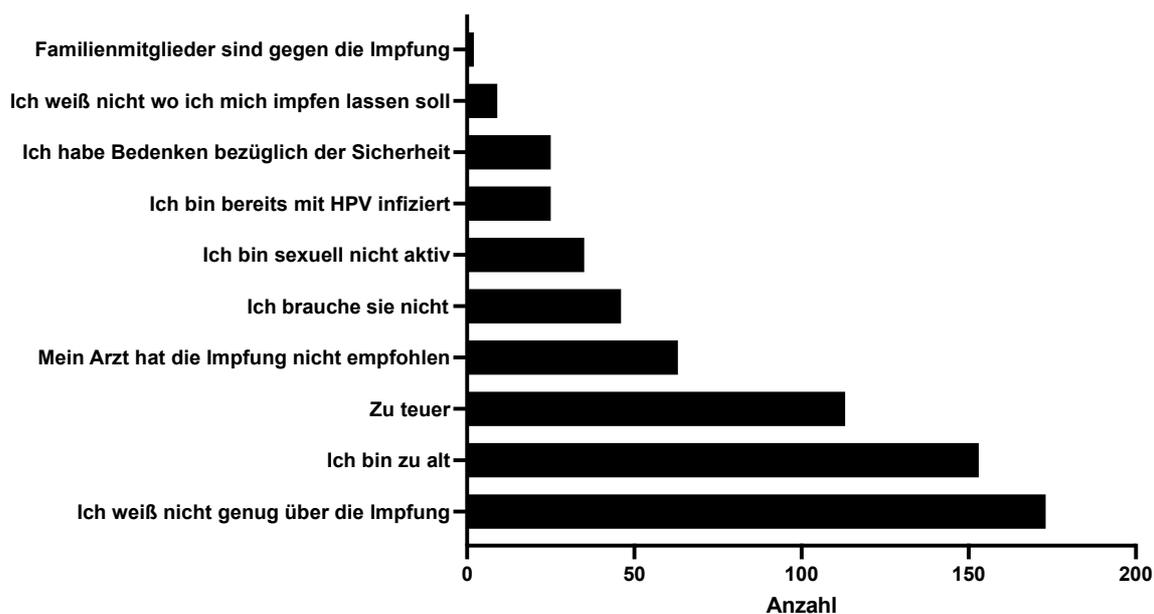


Abbildung 5: Angegebene Gründe gegen die HPV-Impfung

4.6 Subgruppenvergleich in Hinblick auf HPV-Bewusstsein, HPV-Wissen und die Inanspruchnahme von Präventionsmöglichkeiten

4.6.1 Prädiktoren für Bewusstsein und Wissensstand gegenüber HPV

Prädiktoren für HPV-Wissen und Bewusstsein: Geschlecht

Der Wissensstand bezüglich dem humanen Papillomavirus zeigte sich bei Frauen insgesamt deutlich höher ausgeprägt als bei Männern. Jede Frage, die für die Bildung der HPV-Wissenspunkte berücksichtigt wurde, wurde einzeln betrachtet bei Analyse der weiblichen Teilnehmerinnen zu einem höheren Prozentsatz richtig beantwortet im Vergleich zu den männlichen Teilnehmern. Dies gilt sowohl bei Berücksichtigung der Fragebögen ohne Angaben als auch für den Vergleich gültiger Prozentwerte, mit einer Ausnahme: die Frage, ob HPV ohne medizinische Behandlung verschwinden könne, wurde bei ausschließlicher Berücksichtigung ausgefüllter Fragebögen (gültige Prozent) von Männern minimal häufiger richtig beantwortet (13,9% gegenüber 13,3%). In einer Signifikanztestung zeigten sich die Fragen, ob von HPV beziehungsweise von der Impfung gegen HPV gehört wurde, beide von Frauen signifikant häufiger mit Ja beantwortet. Zudem zeigten Frauen einen höheren HPV-Wissenspunktwert. Der Mittelwert der erreichten HPV-Wissenspunkte lag bei Frauen bei 3,73 (Median 4,0) und bei Männern bei 3,02 (Median 3,00).

Prädiktoren für HPV-Wissen und Bewusstsein: Alter

In Bezug auf den statistischen Einfluss des Alters auf HPV-Bewusstsein und Wissen wurde zunächst die einfache Frage, ob von HPV gehört wurde, auf den Altersdurchschnitt bei positiven oder negativen Antwortverhalten untersucht. Hier

konnte für Personen, die von dem Virus gehört hatten, ein statistisch signifikant jüngerer Altersmittelwert gezeigt werden (44,43 Jahre (Standardabweichung 17,478) gegenüber 51,87 Jahren mit Standardabweichung 21,140, $p < 0,001$). Eine wichtige Wissensfrage, ob HPV Krebs auslösen könne, wurde in gleicher Weise untersucht. Hier zeigte sich, dass kein signifikanter Zusammenhang zum Alter des Antwortenden bestand ($p = 0,903$).

Um die tatsächliche Bewusstseins- und Wissenspräsenz in verschiedenen Alterskategorien zu untersuchen, wurde das Kollektiv anschließend in Altersgruppen zusammengefasst. Es zeigte sich in dieser Analyse, dass die Alterskategorie zwischen 41 und 60 Jahren am häufigsten von HPV gehört hatte und zudem die höchsten Wissenspunktwerte erreichte. Zusammenfassend zeigt das Teilkollektiv im mittleren Erwachsenenalter in vergleichender Betrachtung somit das höchste Niveau an Bewusstsein und Wissen. Die Tatsache, dass für die Frage, ob man jemals von HPV gehört habe, ein signifikanter Zusammenhang zu jüngerem Alter entdeckt wurde, liegt daher an dem Ergebnis, dass die älteste Teilnehmergruppe im Vergleich zu den jungen und mittleren Gruppen deutlich abgeschlagen liegt und am schlechtesten abgeschnitten hat. Dies gilt vor Allem für die allgemeine „Awareness“ gegenüber dem Virus und der Impfung, aber ebenfalls für viele Fragen mit Prüfung von genaueren Zusammenhängen und vertiefendem Wissen sowie die erreichten Wissenspunkte. Allein die Frage, ob HPV wohl Krebs auslösen könne, wurde von über 60-jährigen häufiger richtig beantwortet als von der jüngsten Teilnehmergruppe unter 21 Jahren (64,2% gegenüber 56,0%).

Prädiktoren für HPV-Wissen und Bewusstsein: Bildungsniveau und Versicherungsstatus

Um den Einfluss des Versicherungsstatus zu untersuchen, wurden Ergebnisse von gesetzlich und privat versicherten Teilnehmern verglichen (korrigierte Prozentwerte). Alle Wissensfragen wurden von privat versicherten Personen häufiger richtig beantwortet. Die erreichten Wissenspunkte lagen bei privat versicherten Personen bei 4,33 Punkten im Mittel (Median 5,0) und es zeigten sich insgesamt 58% HPV-bewusst. Gesetzlich versicherte erreichten im Mittel eine Punktzahl von 3,41 (Median 3,5) und waren zu 46% HPV-bewusst.

Auch bei Betrachtung des erreichten Bildungsniveaus der Probanden zeigten sich deutliche Unterschiede in Bezug auf HPV-Wissen und Bewusstsein. Ein hoher Wissens-Punktwert wurde am häufigsten bei Hochschulabsolventen erreicht, gefolgt von (Fach-) Abiturienten. Ferner waren Realschüler wissender als Haupt/Volksschüler. Diese erzielten ähnliche Punktwerte wie Personen ohne Schulabschluss. Auch bei Betrachtung der einzelnen Fragen zeigte sich meist ein Ergebnis in etwa dieser Reihenfolge. Fasste man Teilnehmer mit Hochschulabschluss, Abitur oder Fachabitur als Gruppe mit höherem Bildungsabschluss zusammen, fand man von diesem Teilkollektiv alle Fragen signifikant häufiger richtig beantwortet als von Personen mit niedrigerem Bildungsabschluss. Eine Ausnahme bildet die Frage, ob HPV von allein verschwinden könne. Diese Frage wurde von Teilnehmern mit niedrigerem

Bildungsabschluss (nicht signifikant) häufiger richtig beantwortet (14,7% gegenüber 12,7%). Vergleicht man den Wissens-Punktwert, findet man bei niedrigem Bildungsniveau 2,77 Punkte im Mittel (Median 3,0) gegenüber 4,02 Punkten (4,25) bei hohem Bildungsabschluss (Hochschulabschluss oder Hochschulzugangsberechtigung).

Prädiktoren für HPV-Wissen und Bewusstsein: Durchgemachte STI

Patienten mit einer sexuellen Infektionskrankheit in der Vorgeschichte zeigten eine signifikant höhere Awareness gegenüber HPV. Auch der HPV Wissenspunktwert war im Mittel bei Teilnehmern mit durchgemachter STI deutlich höher (4,38 (Median 5,125)) als bei Personen ohne dergleichen Vordiagnosen (3,47 (3,625)).

Tabelle 3: HPV-Bewusstsein und Wissen im Subgruppenvergleich

	Anteil Gesamtkollektiv n (%)	Von HPV gehört* n/gültige n (%)	P [†]	HPV-Wissenspunkte Mittelwert (Median)	Anteil mit hoher Punktzahl (%)**	
Alle Teilnehmer	546 (100)	243/535 (45)		3,39 (3,5)	50	
Geschlecht						
Weiblich	312 (57)	164/308 (53)	<0,001 [†]	3,73 (4,00)	56,9	
Männlich	210 (39)	73/204 (36)		3,02 (3,00)	41,9	
Nicht angegeben	24 (4)					
Alter in Jahren						
<21	29 (5)	12/28 (43)	#	3,42 (3,75)	51,7	
21-40	173 (32)	90/170 (53)		3,83 (4,00)	54,9	
41-60	154 (28)	85/152 (56)		3,91 (4,25)	62,3	
>60	157 (29)	46/153 (30)		2,55 (2,25)	35,7	
Nicht angegeben	33 (6)					
Bildungsniveau						
Kein Schulabschluss (1)	15 (3)	3/15 (20)	<0,001 [†]	2,25 (2,25)	26,7	
Haupt-/Volksschule (2)	86 (16)	14/83 (17)		2,33 (2,25)	26,7	
Realschulabschluss (3)	90 (17)	37/88 (42)		3,29 (3,5)	50	
(Fach-)Abitur (4)	100 (18)	53/98 (54)		3,83 (4,25)	57	
Hochschulabschluss (5)	199 (36)	129/196 (61)		4,10 (4,5)	64,8	
Andere/keine Angabe	56 (10)					
Niedriges Bildungsniveau (1-3)	206 (38)	59/201 (29)		2,77 (3,0)	36,9	
Hohes Bildungsniveau (4-5)	300 (55)	174/295 (59)		4,02 (4,25)	62,3	
Versicherungsstatus						
Gesetzlich versichert	485 (89)	219/475 (46)	n.s. [†]	3,41 (3,5)	50,1	
Privat versichert	32 (6)	18/31 (58)		4,33 (5,0)	68,8	
Keine Versicherung	1 (0,2)	0/1 (0)				0
Nicht angegeben	28 (5)					
STI in Vorgeschichte						
Ja	50 (9)	33/49 (67)	0,005 [†]	4,38 (5,125)	68	
Nein	443 (81)	201/437 (46)		3,47 (3,625)	51,7	
Keine Angabe	53 (10)					

* Teilnehmerzahl, die Frage mit "Ja" beantwortet hat/Teilnehmerzahl, die Frage beantwortet hat (gültige Prozent)

**Prozentualer Anteil der Subgruppe, der mehr Wissenspunkte als der Mittelwert des Gesamtkollektives erzielte

[†]Qui-Quadrat-Test

rein deskriptiver Gruppenvergleich, induktive Auswertung Alter vgl. Text

4.6.2 Prädiktoren für Präventions-Bewusstsein und die Inanspruchnahme von Präventionsmaßnahmen

Prädiktoren für das Präventionsverhalten: Geschlecht

Da die Frage, ob jemals von der HPV-Impfung gehört wurde, auch Teil des HPV-Wissens-Scores war, wurde bereits beschrieben, dass Frauen diese Frage signifikant häufiger mit Ja beantworteten (50,00% versus 28,4% gültige Prozent bei 490 ausgefüllten Fragen). Die Impfquote lag bei Frauen bei 9,1% und bei Männern bei 1,5%. Frauen waren somit entsprechend der bisherigen STIKO-Empfehlung signifikant häufiger geimpft. Für wen die Impfung zugelassen sei, wurde von beiden Geschlechtern in unter 10% der Antworten mit „Mädchen und Jungen“ angegeben. Frauen gaben am öftesten „Mädchen“ an, Männer „weiß nicht“. Die Bereitschaft, die Impfkosten zu übernehmen, zeigte sich geschlechtsneutral, jeweils knapp unter ein Drittel der Befragten wäre dazu bereit.

Vergleicht man die regelmäßige Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen, gaben 70,0% der Frauen und nur 25,8% der Männer an, regelmäßig zur gynäkologischen oder urologischen Vorsorge zu gehen. Da die Untersuchung in Deutschland für Frauen bereits ab dem 20. Lebensjahr, für Männer aber erst ab dem 45. Lebensjahr zugelassen ist, wurde das Kollektiv der über 45-jährigen gesondert untersucht. Auch in dieser Teilgruppe gaben Männer signifikant seltener eine regelmäßige Untersuchung an (37% versus 66,4% bei Frauen, $p < 0,001$). Zudem wurden regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen von Frauen häufiger als sinnvoll erachtet (68,4% gegenüber 49,2%).

Prädiktoren für das Präventionsverhalten: Alter

Am häufigsten von der HPV-Impfung gehört hatten Personen zwischen 41 und 50 Jahren (56%), am seltensten Menschen über 60 Jahren (28%). Dagegen zeigte sich die Impfquote erwartungsgemäß bei den Teilnehmern unter 20 Jahren am höchsten (29,6%). Von den 20- bis 30-jährigen waren 16% sicher geimpft und in der nächsten Dekade bis 40 Jahre lag der Schnitt bei 6%. Ältere Teilnehmer gaben alle an, nicht geimpft zu sein oder es nicht zu wissen, außer zwei Personen über 60 Jahren, welche angaben, geimpft zu sein. Betrachtet man die Impfquote im Teilkollektiv der Frauen, für die seit der Einführung der Impfung 2007 eine Indikation laut STIKO bestanden hätte oder aktuell besteht, ergibt sich eine Impfquote von 25,6% (47,7% „Nein“, 23,3% „weiß nicht“, 3,5% keine Angaben; gültige Prozent: 26,5% „Ja“).

Die unter 20-jährigen war auch die Gruppe, die über die mittlerweile aktuelle Empfehlung, Mädchen und Jungen zu impfen, am häufigsten informiert war (20%). Außerdem zeigten sich die jüngsten am interessiertesten, eine Impfung zu erhalten (40,9%). Das Interesse zeigte sich mit jeder Dekade abnehmend, lag es zwischen 21 und 30 Jahren noch bei 29%, zeigten sich bei über 60-Jährigen nur noch 7,4% interessiert. Die Bereitschaft, die Impfkosten zu übernehmen, war hingegen bei 31 bis 40-Jährigen am höchsten, hier waren 41,9% dazu bereit. Im Gesamtkollektiv waren es

lediglich 29,1%. Sowohl jüngeres als auch älteres Alter ließ diese Bereitschaft zunehmend sinken.

Das jüngste Teilnehmerkollektiv war es auch, das regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen am häufigsten als sinnvoll einstufte (83,3%). Einen zweiten Peak zeigte sich hier wiederum bei der Gruppe der 41-50-jährigen (73%). Die Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen wurde auf Grund der unterschiedlichen Altersempfehlungen (Frauen ab 20 Jahren und Männer ab 45 Jahren) geschlechtsspezifisch untersucht. Bei Frauen gab die Gruppe der 31-40-Jährigen am häufigsten an, regelmäßig zur Vorsorge zu gehen (85,4%). Ausgehend von diesem Teilkollektiv nahm die Inanspruchnahme sowohl mit jüngeren als auch steigendem Alter stetig ab. Bei der Frage, ob jemals eine HPV-Vorsorgeuntersuchung (Abstrich) wahrgenommen worden war, lag der Peak hingegen bei 41-50 Jahren (67,4%). Bei den Männern über 45 Jahren gingen die über 60-jährigen am häufigsten regelmäßig zur Vorsorge (47,8%). Die 45 bis 50-jährigen gaben hierbei noch öfter eine regelmäßige Untersuchung an als 51-60-jährige (27,3% versus 16,7%). Jüngere Männer gaben entsprechend den offiziellen Empfehlungen selten regelmäßige Vorsorgen an. Im Alter von 0-20 Jahren ging niemand regelmäßig zum urologischen Screening, männliche Teilnehmer zwischen 21 und 30 Jahren hingegen in 12,5% und zwischen 31 und 40 Jahren in 13,3% der Fälle.

Prädiktoren für das Präventionsverhalten: Bildungsniveau und Versicherungsstatus

Privatversicherte Personen hatten nicht nur signifikant häufiger von der HPV-Impfung gehört, sie gaben auch deutlich öfter an, geimpft zu sein als gesetzlich versicherte (17,2% versus 5,4%). Bei Kassenpatienten bestand zudem im Allgemeinen eine deutlich größere Unsicherheit, ob die Impfung erfolgt war („weiß nicht“ 16,7% versus 3,4%). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für die Fragen, ob Interesse an einer Impfung besteht und ob regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen sinnvoll erscheinen. Auch hier antworteten Privatpatienten häufiger mit „Ja“ und Kassenpatienten häufiger „weiß nicht“. Eindeutig und statistisch signifikant war, dass Privatpatientinnen öfter einen HPV-Abstrich wahrgenommen hatten (75,0% gegenüber 40,4%, $p=0,017$). Zudem wurde, allerdings nicht signifikant, von Privatpatienten beider Geschlechter öfter eine regelmäßige Vorsorgeinanspruchnahme angegeben. Sie zeigten sich auch öfter bereit, für die Impfung Geld zu bezahlen und wussten häufiger, für wen die Impfung indiziert ist. Hier erschien bei Kassenpatienten wiederum öfter die Antwort „weiß nicht“.

Interessanterweise erhält man ein sehr ähnliches Verteilungsverhältnis der Antworthäufigkeiten, wenn man in der Analyse den Versicherungsstatus mit dem Bildungsniveau ersetzt (Hochschulabschluss oder Hochschulzugangsberechtigung versus niedrigeren Bildungsabschluss). Auch hier zeigte sich zumindest für die Inanspruchnahme eines HPV-Testes von weiblichen Studienteilnehmerinnen ein signifikanter Zusammenhang zu höherem Bildungsniveau (52,3% versus 29,8%, $p<0,001$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein niedrigerer sozialer Status, gemessen an Bildungs- und Versicherungsstatus, nicht nur mit einer selteneren Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen einhergeht, sondern auch mit einem insgesamt deutlich geringeren Bewusstsein und vor allem einer größeren Unsicherheit gegenüber Präventionsmaßnahmen verbunden ist.

Prädiktoren für das Präventionsverhalten: HPV-Wissen und Bewusstsein

Es wurde auch untersucht, wie groß der Einfluss des HPV-Wissens und Bewusstseins (hoher oder niedriger HPV-Wissenspunktwert) auf das Inanspruchnahme-Verhalten und die Einstellung zu Präventionsmaßnahmen ist. Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit höherem Wissen und Bewusstsein deutlich öfter geimpft waren (3,3% versus 9,1%). Allerdings war hier bei Personen mit niedrigem Score, analog zu den Gruppen mit gesetzlichem Versicherungsstatus und niedrigem Bildungsabschluss, die Unsicherheit, ob die Impfung erfolgt war, groß (22,61% versus 9,8%). Zudem wurde bei Frauen mit hohem Wissens-Punktwert deutlich häufiger eine HPV-Vorsorgeuntersuchung durch einen Abstrich durchgeführt (15,8% gegenüber 59,8%) und es wird insgesamt regelmäßiger an Vorsorgeuntersuchungen teilgenommen (48,3% versus 62,9%). Teilnehmer mit hohem Wissen würden zudem wesentlich häufiger für eine Impfung Geld bezahlen (39,6% versus 16,4%). Insgesamt geht ein hoher Score zudem mit einem deutlich höheren Interesse an der Impfung (28,5% versus 10,2%) und der Überzeugung, dass Vorsorgeuntersuchungen sinnvoll sind (79,6% versus 38,4%), einher. Bei niedrigem Wissen bestand bei diesen Fragen bezüglich der Wahrnehmung von Präventionsmaßnahmen große Verunsicherung. Es wurde jeweils von über 50% der Teilnehmer mit wenigen HPV-Wissenspunkten „weiß nicht“ angekreuzt.

Abgesehen von der Anzahl der HPV-Wissenspunkte konnte zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Inanspruchnahme der HPV-Impfung und dem Wissen über das onkogene Potential von HPV gezeigt werden. Bei der geimpften Subgruppe wussten 92,6% von dem Krebsrisiko, signifikant mehr als unter Personen ohne Impfung oder mit unklarem Impfstatus ($p < 0,001$).

Prädiktoren für das Präventionsverhalten: Erfahrung mit Geschlechtskrankheiten

Teilnehmer, die in der Vorgeschichte bereits eine HPV-bedingte Hautveränderung hatten, gaben häufiger an, regelmäßiger zur Vorsorge zu gehen, HPV-geimpft zu sein, an der Impfung interessiert zu sein und Vorsorgeuntersuchungen für sinnvoll zu halten. Ein signifikanter Zusammenhang zu einer positiven Antwort zeigte sich allerdings nur bei den Fragen, ob bereits eine gynäkologische HPV-Vorsorge durchgeführt wurde (nur Frauen), ob von der Impfung gehört wurde und ob die Bereitschaft besteht, Impfkosten zu übernehmen. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich bei Personen mit einer unspezifischen sexuell übertragbaren Erkrankung in der Vorgeschichte. Diese hatten auch häufiger von der Impfung gehört, zeigten sich tendenziell aber nicht interessierter an der Impfung als das Gesamtkollektiv (19,1% an Impfung interessiert, vgl. Tabelle 2).

Tabelle 4: HPV-Impfung: Bewusstsein und Impfquote im Gruppenvergleich

	Anteil Gesamtkollektiv n (%)	Von HPV-Impfung gehört* n/gültige n (%)	P´	HPV-Impfung erfolgt n/gültige n (%)	P´
Alle Teilnehmer	546 (100)	207/506 (41)		32/511 (6)	
Geschlecht					
Weiblich	312 (57)	148/296 (50)	<0,001´	27/296 (9)	0,002´
Männlich	210 (39)	55/194 (28)		3/199 (2)	
Nicht angegeben	24 (4)				
Alter in Jahren					
<21	29 (5)	10/26 (39)	#	8/27 (30)	#
21-40	173 (32)	74/164 (45)		20/167 (12)	
41-60	154 (28)	74/148 (50)		0/145 (0)	
>60	157 (29)	40/143 (28)		2/146 (1)	
Nicht angegeben	33 (6)				
Bildungsniveau					
Kein Schulabschluss (1)	15 (3)	2/12 (17)	<0,001´	1/12 (8)	0,049´
Haupt-/Volksschule (2)	86 (16)	12/79 (15)		2/81 (3)	
Realschulabschluss (3)	90 (17)	36/85 (42)		2/87 (2)	
(Fach-)Abitur (4)	100 (18)	46/95 (48)		12/92 (13)	
Hochschulabschluss (5)	199 (36)	101/194 (52)		10/193 (5)	
Andere/keine Angabe	56 (10)				
Niedriges Bildungsniveau (1-3)	206 (38)	52/187 (28)		7/195 (4)	
Hohes Bildungsniveau (4-5)	300 (55)	148/290 (51)		22/286 (8)	
Nicht angegeben					
Versicherungsstatus					
Gesetzlich versichert	485 (89)	182/453 (40)	0,008´	25/77 (5)	0,049´
Privat versichert	32 (6)	21/31 (68)		5/29 (17)	
Keine Versicherung	1 (0,2)	0/1 (0)			
Nicht angegeben	28 (5)				
STI in Vorgeschichte					
Ja	50 (9)	26/49 (53)	0,005´	5/49 (10)	n.s. (0,30)´
Nein	443 (81)	174/425 (41)		25/437 (6)	
Keine Angabe	53 (10)				
HPV-Wissenspunktwert					
Niedrig		##		8/243 (3)	#
Hoch				24/265 (9)	

rein deskriptive Darstellung

nicht angegeben da Frage auch Wissensfrage

´Qui-Quadrat-Test

4.7 Multivariate Analyse einzelner Fragestellungen

HPV-Bewusstsein: Unabhängige Einflussfaktoren

In einer zuletzt durchgeführten multivariaten Auswertung zeigten sich bezüglich des HPV-Bewusstseins das weibliche Geschlecht und ein hohes Bildungsniveau als signifikante Einflussgrößen auf eine höhere Awareness. Zusätzlich wurde bewiesen, dass Personen, die noch keine STI hatten, eine geringere Wahrscheinlichkeit aufweisen, von HPV gehört zu haben. Der Versicherungsstatus und das Alter zeigten keinen signifikanten Einfluss (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Multivariate Regression mit "Von HPV gehört" als abhängige Variable

	Regressions- koeffizient B	Signifikanz	Exp(B)/OR	95 % Konfidenz- interval (Exp(B))
Geschlecht	1,004	0,000	2,729	1,783 – 4,177
Z.n. STI?	-0,840	0,019	0,432	0,214 – 0,870
Bildungsniveau	1,278	0,000	3,589	2,315 – 5,564
Alter	0,005	0,330	1,005	0,995 -1,016
Versicherungsstatus	- 20,062	0,999	0,000	0,000 – 0,000

STI: sexuell übertragene Erkrankung, KV: Krankenversicherung, Z.n.: Zustand nach

Bewusstsein gegenüber der HPV-Impfung: Unabhängige Einflussfaktoren

Auch bezüglich des Impfbewusstseins ist es gelungen, signifikante, unabhängige Variablen zu identifizieren. Neben dem weiblichen Geschlecht und dem höheren Bildungsniveau zeigte sich hier der private Versicherungsstatus als signifikanter positiver Prädiktor (Tabelle 6).

Tabelle 6: Multivariate Regression mit "Von der HPV-Impfung gehört" als abhängige Variable

	Regressions- koeffizient B	Signifikanz	Exp(B)/OR	95 % Konfidenz- interval (Exp(B))
Geschlecht	1,112	0,000	3,040	1,959 – 4,716
Z.n. STI?	-0,514	0,131	0,598	0,307 – 1,166
Bildungsniveau	1,084	0,000	2,956	1,877 – 4,653
Alter	0,002	0,672	1,002	0,991 – 1,014
Versicherungsstatus	1,266	0,005	3,548	1,455 – 8,649

STI: sexuell übertragene Erkrankung, KV: Krankenversicherung, Z.n.: Zustand nach

Wissen um sexuelle Übertragbarkeit von HPV: Unabhängige Einflussfaktoren

Bezüglich des Wissens über den häufigsten Infektionsweg zeigte sich mit dem Bildungsniveau nur ein signifikanter Einflussfaktor. Personen mit höherem Bildungsniveau wussten mit höherer Wahrscheinlichkeit von der sexuellen Übertragbarkeit (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Multivariate Regression mit "Ist HPV sexuell übertragbar?" als abhängige Variable

	Regressions- koeffizient B	Signifikanz	Exp(B)/OR	95 % Konfidenz- interval (Exp(B))
Geschlecht	0,500	0,062	1,648	0,976 – 2,783
Z.n. STI?	-1,000	0,108	0,368	0,109 – 1,247
Bildungsniveau	0,910	0,001	2,484	1,449 – 4,259
Alter	0,005	0,451	1,005	0,992 – 1,019
Versicherungsstatus	0,275	0,630	1,317	0,430 – 4,037

STI: sexuell übertragene Erkrankung, KV: Krankenversicherung, Z.n.: Zustand nach

Wissen um Krebsinduktion durch HPV: Unabhängige Einflussfaktoren

Über das Risiko einer Entstehung von Krebs durch eine HPV-Infektion zeigten sich wiederum Frauen und Personen mit höherem Bildungsabschluss signifikant häufiger informiert.

Tabelle 8: Multivariate Regression mit "Kann HPV Krebs verursachen?" als abhängige Variable

	Regressions- koeffizient B	Signifikanz	Exp(B)/OR	95 % Konfidenz- interval (Exp(B))
Geschlecht	0,567	0,019	1,763	1,096 – 2,835
Z.n. STI?	-0,403	0,347	0,668	0,289 – 1,548
Bildungsniveau	0,998	0,000	2,712	1,657 – 4,437
Alter	-0,012	0,071	0,988	0,976 – 1,001
Versicherungsstatus	0,698	0,223	2,009	0,654 – 6,174

STI: sexuell übertragene Erkrankung, KV: Krankenversicherung, Z.n.: Zustand nach

Wissen um spontanes Verschwinden von HPV: Unabhängige Einflussfaktoren

Bereits in der univariaten Auswertung zeigte sich diese Frage im Gesamtkollektiv am wenigsten häufig richtig beantwortet (vgl. Tabelle 1). Zudem konnte in der multivariaten Analyse keine Subgruppe gefunden werden, die von diesem Zusammenhang häufiger wüsste.

Tabelle 9: Multivariate Regression mit "Kann HPV ohne Therapie verschwinden?" als abhängige Variable

	Regressions- koeffizient B	Signifikanz	Exp(B)/OR	95 % Konfidenz- interval (Exp(B))
Geschlecht	-0,187	0,535	0,830	0,460-1,497
Z.n. STI?	-0,403	0,523	0,749	0,309-1,818
Bildungsniveau	-0,369	0,239	0,691	0,374-1,278
Alter	0,009	0,256	1,009	0,993-1,026
Versicherungsstatus	0,700	0,156	2,013	0,765-5,300

STI: sexuell übertragene Erkrankung, KV: Krankenversicherung, Z.n.: Zustand nach

5 Diskussion

5.1 Beurteilung des Teilnehmerkollektivs

Die Tatsache, dass in dem untersuchten Gesamtkollektiv aus dermatologischen, ambulanten Patienten das weibliche Geschlecht stärker vertreten ist, bestätigt die nachgewiesene Erkenntnis, dass sich Frauen häufiger in ärztliche Behandlung begeben (Marschall et al. 2016). Ebenfalls der ermittelte Altersdurchschnitt entspricht in etwa der erwarteten Norm, eine großangelegte Studie zeigte für ambulante Patienten in Deutschland mit Koordination durch den Hausarzt ein Durchschnittsalter von 55,3 Jahre und für unkoordinierte Fälle ein mittleres Alter von 48,3 Jahren (Schneider et al. 2017).

Zur Beurteilung der angegebenen dermatologischen Erkrankungen als Vorstellungsgrund kann man einen Vergleich zu einem jedes Quartal von der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt erscheinenden Diagnosebericht ziehen. Für das 1. Quartal 2020 wurden für Hautarztpraxen in absteigender Reihenfolge ein Melanozytennävus, ein Screening auf Neubildungen, eine sonstige Dermatitis, eine Psoriasis und eine sonstige Neubildung als häufigste Diagnosen genannt (KVSA 2020). Der im Vergleich hohe Anteil onkologischer Patienten im Studienkollektiv erklärt sich daraus, dass bei kutanen Malignomen häufig eine Überweisung an eine Fachklinik durch niedergelassene Hautärzte erfolgt. Die hohe Anzahl unspezifischer Angaben wie „Hautprobleme“ oder „Ausschlag“ impliziert zudem, dass das Ausfüllen der Fragebögen zumindest bei erstmaliger Vorstellung vor dem Arztkontakt und der Diagnosestellung erfolgte. Erfahrungsgemäß benutzen viele Patienten das Wort „Ausschlag“ unspezifisch für größere Hautpartien betreffende Hautveränderungen, beispielsweise auch für ekzematöse Erkrankungen, und somit häufig nicht spezifisch für tatsächlich exanthematisch aufgetretene Effloreszenzen.

Im Jahr 2017 betrug in Hinblick auf den Versicherungsstatus der Anteil an Privatpatienten bundesweit 10,6% und in Bayern 12,7% (Ärztezeitung 2019). Der deutlich niedrigere Anteil privatversicherter Personen in vorliegender Untersuchung begründet sich in der Tatsache, dass in der dermatologischen Klinik für Privatpatienten eine räumlich abgegrenzte, spezielle Privatambulanz existiert. Bei unterpräsentiertem privaten Versicherungsstatus zeigte sich bei den Teilnehmern dagegen ein überdurchschnittlicher Bildungsstand. Der Anteil der Hochschulabsolventen lag doppelt so hoch wie im bundesweiten Durchschnitt. Aktuellen Zahlen zufolge erlangen 17,6% der Bundesbevölkerung einen Hochschulabschluss, 31,9% die Hochschulreife und 47,5% absolvieren eine Berufsausbildung (Autorengruppe Bildungsbericht-erstattung 2018).

5.2 Beurteilung des ermittelten Bewusstseins und Wissens bezüglich humanen Papillomaviren

Die vorliegende Studie zeigt in dem untersuchten Kollektiv ein sehr niedriges Bewusstsein und Wissen bezüglich humaner Papillomaviren, mit 45,5% hatten weniger als die Hälfte der Befragten überhaupt von dem Virus gehört. Der Versuch, diesen aktuellen Stand auf nationaler Ebene in den Kontext früherer Arbeiten zu stellen, um die Entwicklung des Bewusstseins in Deutschland zu beurteilen, ist nicht einfach, da bisher wenige Arbeiten ein vergleichbar gemischtes Kollektiv untersuchten. Vor genau 10 Jahren erfolgte allerdings, nach Zulassung der HPV-Impfung für Mädchen, eine vergleichbare Untersuchung ebenfalls in unserer Klinik. Es zeigt sich, dass das Bewusstsein seitdem zumindest etwas gestiegen ist, damals wussten nur 39,4% von HPV. Mit aktuell neuen Rahmenbedingungen und Zulassung der HPV-Impfung auch für Jungen seit knapp zwei Jahren ist auch das Bewusstsein für die Vakzinierungsmöglichkeit unter den Befragten zumindest etwas, von 23,9% auf 37,9%, gestiegen (Kuznetsov et al. 2013).

Auf internationaler Ebene bieten sich für die gefundenen Daten deutlich mehr Vergleichsmöglichkeiten, da in anderen Ländern schon zunehmend dazu übergegangen wurde, nicht nur Männer sondern auch insgesamt ältere Menschen in Befragungen über Papillomaviren einzubeziehen. Es zeigt sich, dass viele andere industrialisierte Nationen in Hinblick auf Aufklärungsarbeit bezüglich HPV der Situation in Deutschland weit voraus scheinen. Daten aus den USA zeigen eine dort deutlich höhere Awareness verglichen zu der deutschen Bevölkerung. Blake ermittelte bereits 2013 in den Vereinigten Staaten in einem großen Kollektiv ohne Altersbeschränkung und mit Einschluss von Männern eine Awareness von 67% bezüglich HPV und 68% bezüglich der Impfung (Blake et al. 2015). Diese Quote von einem Bewusstsein bei zwei Drittel der US-Bevölkerung wurde 2017 durch eine weitere Arbeit bestätigt (Adjei et al. 2017). Aber nicht nur bezüglich des allgemeinen Bewusstseins scheint unser Kollektiv, mit unter der Hälfte bezüglich des Virus und nur ein Drittel bezüglich der Impfung bewussten Personen, unterlegen. Auch das spezifische Wissen war entsprechend schlechter ausgeprägt.

Dass Aufklärungsarbeit an der Bevölkerung in gewisser Weise in einem zeitlichen Prozess verläuft und zunächst dazu führt, dass viele Personen „von etwas gehört haben“, bevor auch spezifischeres Wissen über Zusammenhänge zu einem Grundverständnis in der Bevölkerung führen mag, kann bei Betrachtung bisheriger HPV-Studien gut veranschaulicht werden. Es gibt beispielsweise einige Studien, in denen mehr Befragte von einer Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs wussten, als von den verursachenden Papillomviren (Stumm et al. 2017, Blödt et al. 2012). Auch konnte eine Studie in den vereinigten Staaten mit Beginn im Jahr 2015 an einem jüngeren Kollektiv aus Studenten zeigen, dass bei damals bereits sehr guter Awareness von 84% trotzdem insgesamt sehr schlechtes Detailwissen und Verständnis, in dieser Studie mit Hilfe eines „HPV-Wissensscores“ gemessen, vorliegen kann (Preston & Darrow 2019). Einen hohen Wissensscore hatten nur

26,5% der Studenten erzielen können. Allerdings scheint gemäß der Studie von Adjei in den USA die Aufklärungsarbeit auch bezüglich der Vermittlung genaueren Wissens Fortschritte zu erzielen. Neben einem HPV-Bewusstsein bei zwei Drittel der Befragten wussten 70%, dass HPV Krebs verursacht und sogar 46%, dass HPV ohne Behandlung ausheilen kann. Diese Frage wird in Umfragen häufig falsch beantwortet, in unserem Kollektiv antworteten hier lediglich 11,4% richtig, und nur 53% dachten, HPV könne Krebs verursachen. Insgesamt scheint somit in Deutschland im Vergleich zu den Vereinigten Staaten mittlerweile ein Rückstand bezüglich des spezifischen Wissens über die HPV-Infektion in der Bevölkerung in ähnlicher Ausprägung vorzuliegen, wie es bezüglich der allgemeinen HPV-Awareness der Fall ist.

Bei einem Versuch eines innereuropäischen Vergleiches bezüglich HPV-Awareness und Wissen steht man erneut vor dem Problem, dass die insgesamt wenigen aktuellen wissenschaftlichen Arbeiten medizinischer Institute in der Regel Teilkollektive mit jungen Menschen oder ausschließlich Frauen untersuchten (Navarro-Illana et al. 2014, Thomsen et al. 2017, Villanueva et al. 2019). Allerdings wurde 2019 eine groß angelegte Studie eines Marktforschungsunternehmens mit dem Thema HPV-Awareness in 12 nord- und südeuropäischen Ländern mit einem ausführlichen Ländervergleich veröffentlicht. Es wurden insgesamt 17000 Menschen online befragt, allein 2000 in Deutschland. Die deutschen Teilnehmer lagen bezüglich des Bewusstseins auf dem letzten Platz, nur 40% der Befragten hatten von HPV gehört. Es zeigten sich insgesamt sehr große Unterschiede, Spitzenreiter Spanien zeigte eine Awareness von 87%. Aber auch in Italien, Portugal und Dänemark wussten über zwei Drittel der Befragten von HPV. Diese Länder waren den anderen ebenfalls bei HPV-Wissensfragen, beispielsweise bezüglich des Zusammenhanges zu Krebs und der Häufigkeit der Infektion, überlegen. Auch bei diesen Fragen schnitten deutsche Befragte, zusammen mit österreichischen und schweizer Teilnehmern, meist am schlechtesten ab (Ipsos 2019). Zusammenfassend bestätigt diese großangelegte Untersuchung somit die von uns ermittelten Ergebnisse.

5.3 Die allgemeine Wahrnehmung von HPV-bezogenen Präventionsmaßnahmen und diesbezüglich ermittelte Hürden wie Wissensstand über HPV und sozialer Status

Die Rate der HPV-geimpften Frauen mit Berücksichtigung der bisherigen STIKO-Empfehlungen zeigte sich mit 26,5% in unseren Ergebnissen sehr niedrig. Diese Zahlen passen gut zu offiziellen Zahlen des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2018. Die HPV-Impfung zeigte sich hier als Impfung mit der bundesweit niedrigsten Impfquote, selbst unter Berücksichtigung der saisonalen Influenza-Impfung. Insgesamt ist die Quote zwischen den Jahren 2011 und 2015 bei Betrachtung der voll geimpften 15-jährigen zwar leicht angestiegen (von 26,5% auf 31,3%), andererseits zeigen sich bundesweite Unterschiede mit niedrigeren Quoten in den alten Bundesländern. Bayern zeigte die in Deutschland vergleichsweise niedrigste Impfquote mit 22,4% (RKI Epidemiologisches Bulletin 2018). Sucht man wiederum den Vergleich

zu anderen Nationen, findet man in manchen Staaten bereits das Erreichen von Impfquoten über 80%, die theoretisch gefordert werden, um Infektionsketten zu durchbrechen und Herdenimmunität zu gewährleisten. In Australien ist dies bereits gelungen und es konnte gezeigt werden, dass die Zahl der zervikalen Neoplasien seit Impfeinführung abgenommen hat und selbst Männer, für die erst seit 2013 in Australien eine Impfung besteht, allein durch die Immunisierung der Frauen bereits vor 2013 eine niedrigere HPV-Prävalenz aufwiesen (Chow et al. 2017, Patel et al. 2018).

Neben niedrigen Impfquoten zeigte sich zudem die mögliche Nutzung von Vorsorgeuntersuchungen als sekundärpräventive Maßnahme nur von einem Teil des untersuchten Kollektivs in Anspruch genommen. Nur 45% der Teilnehmer gaben regelmäßige Inanspruchnahme urologischer beziehungsweise gynäkologischer Vorsorgeuntersuchungen an. Selbst unter Berücksichtigung der späteren Indikation bei Männern ab 45 Jahren zeigten sich keine höheren Teilnehmerzahlen. Offizielle Krebsregisterdaten zur Inanspruchnahme von gesetzlich verankerten Krebsfrüherkennungsmaßnahmen in Deutschland konnten ebenfalls in der Kernaussage feststellen, dass sich nur ein gewisser Anteil der Bevölkerung, etwa 80%, überhaupt über das Früherkennungsangebot bewusst ist und nur ein nochmals deutlich niedrigerer Anteil der Menschen diese Maßnahmen auch nutzt (GEKID & ZfKD 2016).

In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass größeres Wissen und Bewusstsein gegenüber humanen Papillomaviren mit der vermehrten Wahrnehmung von Präventionsmaßnahmen vergesellschaftet ist. Frühere Studien über HPV, beispielsweise eine Untersuchung an amerikanischen Studenten, konnten diesen Zusammenhang ebenfalls feststellen. In genanntem Beispiel korrelierte eine negative Einstellung gegenüber der HPV-Impfung signifikant mit einem niedrigen HPV-Wissen (Preston & Darrow 2019). In der von uns durchgeführten Studie war mit geringem Wissen nicht nur eine niedrigere Wahrnehmung der Impfung oder von Vorsorgeuntersuchungen, sondern auch eine diesbezüglich negativere Einstellung und vor allem eine große Verunsicherung vergesellschaftet. Trotz alledem, forscht man nach möglichen Ursachen einer generellen Ablehnung der HPV-Impfung in einem eigentlich „Impfquoten auf hohem Niveau“ (NALI 2017) aufweisenden Staat wie Deutschland, muss man gerade bei der Papillomavirus-Impfung neben möglichen Wissenslücken auch mögliche Bedenken bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit auf Seiten der Patienten erwägen. Gerade die HPV-Impfung steht seit ihrer Einführung im Fokus vieler Impfgegner. Nicht nur prinzipielle Impfgegner mit beispielsweise alternativmedizinischem Hintergrund, auch vermeintlich neutrale Stellen äußerten schon kurz nach der Einführung medienwirksam Kritik einer vorschnellen Zulassung. Zudem wurden immer wieder plötzliche Todesfälle junger Frauen in Zusammenhang mit der Impfung gebracht (DAZ 2008). Mittlerweile ist allerdings wissenschaftlich bewiesen, dass der Nutzen der Impfung mögliche Risiken deutlich übersteigt. Auch wenn gewissenhaftes Monitoring möglicher schwerer Nebenwirkungen weiterhin ausdrücklich empfohlen wird, gab es in den untersuchten Todesfällen in der Regel

zumindest keinen bewiesenen Zusammenhang (Kim 2014, Nicol et al. 2016). Unsere Ergebnisse zeigen zudem, dass Bedenken bezüglich der Sicherheit bei einer Entscheidung gegen die Impfung in dem untersuchten Kollektiv nur eine geringe Relevanz hatten. Vielmehr wurde auch von den Patienten selbst mangelndes Wissen als Hauptgrund genannt, keine Impfung zu erhalten. Anstelle von Bedenken hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen oder einer mangelnden Wirkung wurden eher noch finanzielle Barrieren genannt, neben der Tatsache, dass der Arzt die Impfung nicht empfohlen habe. Dies macht insgesamt deutlich, dass der Schlüssel zu einer höheren Inanspruchnahme der Primärprävention in Form der Impfung tatsächlich in einer Steigerung der allgemeinen Awareness und des spezifischen Wissens in der Bevölkerung zu liegen scheint. Da in Deutschland liberalistische Werte auch hinsichtlich der Gesundheitspolitik die Grundlage jeglicher Maßnahmen bilden, herrscht hierzulande keine Impfpflicht. Vielmehr sollte nach modernen Prinzipien der Patientenversorgung in Form von „*shared decision making*“ nach Aufklärung der Patienten eine Motivation hinsichtlich der Impfung erfolgen. Fast die Hälfte des befragten Kollektivs gab an, gerne mehr Informationen über HPV durch einen Arzt zu erhalten und selbst in dem Kollektiv von Frauen unter 31 Jahren gaben 18% an, einer der Hauptgründe gegen die Impfung sei, dass diese nicht von deren Arzt empfohlen wurde. Dies macht deutlich, dass der direkte Kontakt mit dem Gesundheitssystem als eine wichtige Ebene erscheint, auf der Aufklärungsarbeit zur Verbesserung des Präventionsverhaltens erfolgen kann. Betrachtet man die angegebenen Informationsquellen, zeigt sich, dass das Gesundheitssystem andererseits bereits als häufigste Quelle angegeben wurde. Sicherlich können Verbesserungen auf dieser Ebene allein auch nicht jegliche Defizite in der Krankheitsaufklärung bewerkstelligen. Generell ist auffällig, dass moderne Medien wie das Internet laut dieser Studie bisher vergleichsweise wenig zur Aufklärung über HPV beitragen. Möglicherweise findet sich hier ungenutztes Potential, verhältnismäßig einfach und schnell viele Menschen zu erreichen. Es gibt in diesem Zusammenhang bereits Erkenntnisse durch aktuelle Studien, dass durch soziale Medien die HPV-Awareness gesteigert werden kann (Ortiz et al. 2019, Garg et al. 2024).

Neben schlechter HPV-Awareness und wenig spezifischem HPV-Wissen wurde ein niedrigerer sozialer Status, gemessen an Versicherungsstatus und Bildungsniveau, als Hürde bezüglich der Inanspruchnahme von Präventionsmaßnahmen ermittelt. Einerseits wurde hierbei für einen niedrigeren Bildungsabschluss und einen gesetzlichen Versicherungsstatus ebenfalls ein Zusammenhang zu geringerem HPV-Bewusstsein und HPV-Wissen gefunden. Somit wäre es denkbar, dass durch den beschriebenen Zusammenhang ein niedrigerer Sozialstatus zu weniger Awareness und diese schließlich zu weniger genutzten Präventionsmaßnahmen führt. Es ist gut vorstellbar, dass unterschiedliche Schulformen unterschiedliche Gesundheitsaufklärung leisten mögen und beispielsweise Studenten gezielt von Aufklärungskampagnen angesprochen werden könnten. Andererseits wurde laut dem Bildungsbericht der Bundesregierung 2018 auch ein direkter Zusammenhang zwischen Bildung und einer gesunden Lebensführung festgestellt. Das Grundziel deutscher Bildungspolitik ist es gemäß dem Bildungsbericht, Chancengleichheit zu

gewähren. Durch entsprechende Bemühungen zeigte sich zuletzt auch ein steigendes generelles Bildungsniveau in Deutschland (Bildungsbericht 2018). Allein auf Grund persönlicher, genetischer sowie Milieu-bezogener Voraussetzungen ist trotz prinzipieller Chancengleichheit bei der Bereitstellung von Bildungsressourcen der realistische Zugang zu Bildung allerdings nicht für jeden Menschen gleich. In Hinblick auf HPV-bedingte Erkrankungen sind unsere Ergebnisse somit alarmierend, dass bestimmte, sozial schwächer gestellte Zielgruppen eventuell gezielte Präventions- und Aufklärungsmaßnahmen benötigen, um eine soziale Ungerechtigkeit in der medizinischen Versorgung zu vermeiden.

Der Einfluss des Bildungsniveaus und anderer sozialer Größen ist hierbei nicht nur in unserer Studie als sehr wichtiger Faktor identifiziert worden, sondern geht einher mit bisherigen Erkenntnissen. Auch Blake zeigte in der großangelegten Studie zur Bestimmung von Risikofaktoren für schlechtes HPV-Bewusstsein und Wissen in den USA einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem Bildungslevel und niedrigem HPV-spezifischem Wissen. Die Herkunft aus einer ländlichen Region, ein Parameter, der in vorliegender Studie nicht untersucht wurde, zeigte ebenfalls signifikant negativen Einfluss auf das HPV-Wissen. Andere ethnische Gruppen im Vergleich zu der weißen hatten zwar auch weniger Wissen, allerdings nicht bei allen Fragen signifikant. Der Einfluss auf das Bewusstsein zu dem Virus und der Impfung wurde getrennt untersucht. Hier waren niedrigere Bildungsformen wiederum mit einem Risiko behaftet, gleichwohl im Gegensatz zu den Wissensfragen nicht alle Formen signifikant. Dafür zeigten in diesem Vergleich sowohl bezüglich der Impfung als auch dem Virus neben bestimmten ethnischen Randgruppen ebenfalls Menschen mit niedrigerem Einkommen signifikant weniger Bewusstsein (Blake et al. 2015). Neben dieser Arbeit zeigte 2017 auch Adjei in den USA eine unterdurchschnittliche Awareness und im Vergleich deutlich geringeres HPV-Wissen bei ethnischen Minderheiten wie Afroamerikanern und spanisch-stämmigen Personen (Adjei et al. 2017). Abgesehen von diesen amerikanischen Studien bewies Stumm 2017 an einem Schülerkollektiv aus Fulda, dass nicht-christliche Religionszugehörigkeit, als Surrogatparameter für ethnische Herkunft, auch in Deutschland mit schlechterer HPV-Awareness einhergeht (Stumm 2017). Dies bestärkt unsere Ergebnisse, dass auch hierzulande soziale Parameter als wichtige Risikofaktoren in Hinblick auf das Thema HPV-Prävention betrachtet werden sollten.

Der private Versicherungsstatus ist hierbei nicht nur als Indikator eines allgemein höheren sozialen Status, sondern auch im Sinne des Begriffes der „Zwei-Klassen-Medizin“ bei dualem Versicherungssystem als möglicher Versorgungsvorteil für privatversicherte Patienten zu bedenken. Es gibt allerdings keine Studiendaten, die belegen, dass privater Versicherungsstatus in Deutschland im Vergleich zu einer gesetzlichen Krankenversicherung tatsächlich eine durchschnittlich bessere medizinische Versorgung gewährleistet. Es konnte lediglich nachgewiesen werden, dass privatversicherte Patienten mit kürzeren Wartezeiten bei Terminvereinbarungen (KBV 2008) und einer selteneren Verschreibung von Generika rechnen können (Wild 2008). Dies scheint ohne Einfluss auf die Durchführung von HPV-Impfungen, deren

Kosten sowohl von gesetzlichen als auch privaten Krankenkassen (PKV) getragen werden. Da PKV-Status in unseren Ergebnissen einen unabhängigen Prädiktor darstellt, von der HPV-Impfung gehört zu haben, kann trotzdem nicht ausgeschlossen werden, dass privatversicherte Patienten beziehungsweise bei Minderjährigen auch deren Erziehungsberechtigte eine im Vergleich umfangreichere ärztliche Aufklärung und Beratung über verfügbare und empfohlene Impfungen erhalten. Ursache hierfür könnte ein größerer zur Verfügung stehender zeitlicher Rahmen für einzelne Arzt-Patienten-Kontakte, beispielsweise in einer privaten Allgemeinarztpraxis, sein. In unserem Kollektiv zeigte sich als Konsequenz nicht nur ein höheres Impfbewusstsein, sondern auch deutlich höhere Impfquoten unter PKV-Mitgliedern. Aktuell liegen allerdings keine weiteren wissenschaftlichen Analysen größerer Kollektive vor, die diese Theorie beweisen könnten.

Die anhaltend niedrige Inanspruchnahme der HPV-Impfung in Deutschland und die damit ungenutzten Möglichkeiten der Prävention teils schwerwiegender Folgeerkrankungen hat aktuell (nach Abschluss der Datenerhebung dieser Studie) das Bundesministerium für Gesundheit veranlasst, eine Interventionsstudie zur Steigerung der HPV-Impfquote unter Projektleitung des Robert-Koch-Institutes durchzuführen. In zwei Modulen soll versucht werden, die Möglichkeiten von Einladungs- und Erinnerungssystemen für Impftermine und zudem das Potential einer gezielten Arzt-Patienten-Kommunikation zu evaluieren und zu optimieren, um die HPV-Impfquote in Deutschland zu steigern (Bundesministerium für Gesundheit 2023).

5.4 Geschlecht und Alter als demographische Variablen beeinflussen signifikant das HPV-Bewusstsein und die Präventionsmotivation: Ist das aktuell noch zu rechtfertigen?

Das männliche Geschlecht korrelierte in unserer Untersuchung nicht nur mit niedrigem Wissen und Bewusstsein bezüglich HPV, sondern auch mit niedrigerem Anspruch von Präventionsmaßnahmen. Eine deutlich schlechtere „HPV-Awareness“ unter Männern wurde bereits in vielen Studien belegt. Auch Kuznetsov zeigte 2009 bei dermatologischen Patienten in München bereits große geschlechtliche Unterschiede. Ein Bewusstsein bezüglich HPV hatten 28,9% und bezüglich der Impfung 13,4% der Männer gezeigt. Frauen erreichten damals entsprechende Quoten von 49,2% und 34,9%. Verglichen zu unseren aktuellen Zahlen haben Männer somit bei nach wie vor großer Differenz zumindest bezüglich der HPV-Awareness geringfügig mehr Bewusstseinszuwachs als Frauen (6,8% verglichen zu 3,5%) bei gleichem Anstieg der Impf-Awareness um etwa jeweils 15% (Kuznetsov 2013). Vor unserer aktuellen Datensammlung hatten bereits viele nationale (Stumm 2017) und internationale Studien einen Awareness-Rückstand des männlichen Geschlechts bewiesen (Adjei Boakye et al. 2017, Marlow et al. 2013). In den USA untersuchten neuere Studien zuletzt oft die spezielle Fragestellung, ob Männer langsam bezüglich des HPV-Bewusstseins aufholen. Dies wurde in einer Arbeit an einem jungen Kollektiv zumindest teilweise, bei insgesamt hohem Awareness-Niveau, bestätigt (Preston &

Darrow 2019). Neben dem Bewusstsein ist in unserem Kollektiv unter männlichen Befragten auch die Inanspruchnahme von HPV-bezogenen Präventionsmaßnahmen, auch in Hinblick auf Vorsorgeuntersuchungen unabhängig von der Impfung, deutlich geringer. In diesem Zusammenhang wurde für das männliche Geschlecht in der Bundesrepublik Deutschland auch durch offizielle Krebsregisterdaten, diese nicht nur in Hinblick auf HPV-induzierte Erkrankungen, eine generell deutlich niedrigere Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen nachgewiesen. Nur 40% der Männer ab 35 Jahren zeigt eine regelmäßige Nutzung des Vorsorgeangebotes, gegenüber 67% der Frauen ab 20 Jahren (GEKID & ZfKD 2016).

Blickt man von dieser allgemeinen „Vorsorgefaulheit“ des männlichen Geschlechtes zurück auf das Thema HPV, darf natürlich nicht außer Acht gelassen werden, dass lange Zeit das Zervix-Karzinom und somit die weibliche Zielgruppe im Zentrum des Interesses präventiver Maßnahmen stand, was die aktuellen Differenzen mit erklären mag. Allerdings sind mittlerweile einerseits zunehmend weitere Krebsarten in den Fokus der HPV-Forschung gerückt, die ebenfalls Männer betreffen können. Andererseits darf zudem die Tatsache, dass Männer als HPV-Träger für eine Verbreitung des Virus sorgen, Frauen infizieren und damit den immer noch häufigsten HPV-induzierten Tumor, das Zervix-Karzinom, in gewisser Weise mit verursachen, nicht vergessen werden. Es wurde vor diesem Hintergrund zudem bewiesen, dass gerade bei Männern sowohl am Penis als auch in der Mundhöhle HPV-Infektionen sehr lange persistieren können (Pierce-Campbell et al. 2015, Capra et al. 2015). Von dem weit verbreiteten Problem der Genitalwarzen sind Männer außerdem in gleichem Maße wie Frauen betroffen. Neben dem Aspekt der allgemeinen sexuellen Gesundheit und des sexuellen Bewusstseins im heterosexuellen Bevölkerungskollektiv muss zusätzlich bedacht werden, dass speziell Männer, die Sex mit Männern haben, ein eigenes Risikokollektiv bezüglich HPV-assoziiierter Erkrankungen darstellen. All diese Argumente haben mittlerweile die Zulassung der HPV-Impfung auch für Jungen und junge Männer in Deutschland bewirkt, welche sich auch bereits in diesem Kollektiv als effektiv erwiesen hat (Harder et al. 2018). Es scheint somit höchste Zeit, speziell das männliche Geschlecht für die in Deutschland zur Verfügung stehenden Präventionsressourcen zu sensibilisieren. Eine Vermittlung nicht nur von allgemeinem Bewusstsein, sondern auch von spezifischen, pathophysiologischen und epidemiologischen Zusammenhängen scheint nötig, damit Männer den individuellen Nutzen der Impfung wahrnehmen. Dass gerade die neueren Erkenntnisse über Nicht-zervikale HPV-induzierte Tumore, in beispielsweise Oropharynx oder Anus, selbst in Staaten mit bereits guter Awareness in der Vermittlung gegenüber der Allgemeinbevölkerung zurückliegen, ist bewiesen (Wheldon et al. 2019). Somit sollten speziell diese Argumente bei zukünftigen Versuchen, das Präventionsverhalten des männlichen Geschlechts zu verbessern, nicht außer Acht gelassen werden.

Neben dem Geschlecht ist das Alter ein demographischer Faktor, der die HPV-Awareness und das Präventionsverhalten beeinflusst. In unserer Studie wurde für Teilnehmer, die von HPV gehört hatten, im Durchschnitt ein signifikant niedrigeres Alter festgelegt. Zieht man wiederum den Vergleich zu Blakes großer Untersuchung

zur Awareness in den vereinigten Staaten, die auch Personen jeden Alters über 18 Jahren einschloss, findet man in dessen Ergebnissen bei Vergleich der einzelnen Alters-Dekaden ein signifikantes und linear gestaffeltes Ergebnis. Personen zwischen 18 und 35 Jahren hatten das größte Bewusstsein und Wissen, gefolgt von etwas älteren Personen bis 49 Jahren. Diese schnitten wiederum besser ab als die Gruppe bis 65 und Schlusslicht waren noch ältere Personen (Blake et al. 2015). Dieser in gewisser Weise lineare Zusammenhang, je älter desto weniger HPV-bewusst, mag vor dem Hintergrund, dass der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn über das Virus und die Einführung der Impfung im Vergleich vermeintlich junge medizinische Meilensteine darstellen, auf der Hand liegen. Zugleich wurden, was auch an dem Studiendesign fast aller früheren HPV-Awareness-Studien erkennbar ist, in Analogie zu dem weiblichen Geschlecht frühere Präventionsbemühungen explizit auf die vermeintlich wichtigere Zielgruppe jüngerer Menschen beschränkt. Vor diesem Hintergrund scheint es fast erstaunlich, dass unsere Arbeit bei genauerer Untersuchung nicht wie bei den Amerikanern eine asymmetrische Verteilung mit stetigem Wissenszuwachs in jüngeren Gruppen, sondern eine fast symmetrische Verteilung mit im Verhältnis gutem Wissen in den mittleren Generationen, gefolgt von der jüngeren Generation und ebenfalls abgeschlagen liegenden Senioren. Tatsächlich zeigte sich aber bei der früher durchgeführten, ähnlichen Untersuchung hierzulande vor 10 Jahren bereits eine vergleichbare Verteilung. Bei HPV-Awareness waren hier die jüngsten noch führend, allerdings waren die 40-jährigen wiederum besser als 30-jährige und hatten zudem insgesamt die höchste Impf-Awareness (Kuznetsov et al. 2013). Eine Erklärung wäre, dass Personen im mittleren Lebensalter eine höhere Lebenserfahrung aufweisen, welche mit insgesamt höherer Allgemeinbildung einhergeht. Es gibt tatsächlich Studien, die besagen, Allgemeinbildung wachse im Laufe des Lebens stetig an und stabilisiere sich um das 50. Lebensjahr (Trepte und Verbeet 2010). Einfacher formuliert hatten ältere Personen bereits mehr Gelegenheiten, mit dem Thema HPV konfrontiert zu werden. Für diese Theorie spricht ebenfalls, dass in HPV-Bewusstseins-Studien junger Kollektive vergleichsweise ältere Schüler oder Studenten immer besser abschnitten (Stumm et al. 2017, Preston & Darrow 2019, Blodt et al. 2012). Vor diesem Hintergrund wären unsere Ergebnisse jedoch als negativ einzuschätzen. In gewisser Weise würde hierzulande Allgemeinbildung und Aufklärungsgespräche auf individueller Ebene durch beispielsweise den behandelnden Arzt einen viel höheren Stellenwert innehalten als gezielte, breite Aufklärungskampagnen in jungen Altersgruppen. Wurde durch unsere Studienergebnisse bereits die Schlussfolgerung gezogen, dass die direkte Aufklärung durch das Gesundheitssystem verbessert werden sollte, erscheint der Bedarf an verbesserten Maßnahmen zur gezielten Ansprache junger Menschen, beispielsweise im Rahmen des Schulunterrichtes, folglich sogar noch größer. Dass junge Menschen die wichtigste Zielgruppe von Aufklärungskampagnen sein sollten, scheint offensichtlich. Die HPV-Impfung als Maßnahme der Primärprävention ist nachgewiesenermaßen vor dem ersten Geschlechtsverkehr durchzuführen, um den gewünschten Erfolg zu sichern. Wurde die Effektivität der Impfung bei Jungen mittlerweile ebenfalls bewiesen, so wurde in Analogie zu geimpften Frauen gezeigt, dass auch beim männlichen Geschlecht eine Impfung nach Aufnahme sexueller Aktivität bezüglich Effektivität deutlich fragwürdiger

erscheint. Die therapeutische Problematik, die rezidivierende HPV-bedingte Hautveränderungen wie intraepitheliale Neoplasien oder Feigwarzen häufig mit sich bringen, zeigt sich daran, dass aktuell trotz fraglichem Nutzen auch in einem Setting mit bereits manifesten, virusbedingten Erkrankungen eine Gardasil 9®-Impfung oftmals als individueller Heilversuch bei Therapieresistenz in Erwägung gezogen wird. Es wurden bereits viele Anstrengungen bezüglich der Entwicklung spezieller therapeutischer Impfungen unternommen. Trotz teilweise vielversprechender Ansätze wurde noch kein Präparat zugelassen. Alternativ kann aktuell somit lediglich die für die Prävention zugelassene, prophylaktische Impfung nach erfolgreicher chirurgischer Therapie zur Rezidivprophylaxe im *off-label-use* bei Patienten mit problematischen, rezidivierenden Verläufen angewendet werden. Mag hierbei teilweise sogar ein Effekt erzielt werden können, führt das Problem residueller Zellen auch bei diesem Vorgehen zu keinem hundertprozentigen Erfolg, in Studien fanden sich entsprechend heterogene Ergebnisse bezüglich des erzielten Nutzens (Garbuglia et al. 2020). Vor diesem Hintergrund erscheint eine Impfung zum richtigen Zeitpunkt, nämlich vor der HPV-Infektion, noch vielmehr als einfaches, elegantes und effektives Mittel, dem Problem HPV-bedingter Erkrankungen zu begegnen. Die STIKO hat dieser Ansicht Rechnung getragen, in dem das Impfalter inzwischen auf 9 Jahre herabgesetzt und somit ein längeres Intervall für eine zeitgerechte Impfung zur Verfügung gestellt wurde. Prinzipiell scheint eine systematische Fokussierung der Aufklärungsarbeit bei Jugendlichen nicht nur mit Blick auf die HPV-Infektion und Impfung von akuter Dringlichkeit. Es wird aktuell nicht nur in Deutschland, sondern europaweit und auch in den USA von einer epidemieartigen Zunahme sexuell übertragbarer Erkrankungen berichtet. Lange Zeit gut kontrollierte Erkrankungen wie die Lues zeigen aktuell nahezu „Renaissance“-artige Fallzahlenanstiege (Stary 2020, Bremer et al. 2017). Eine Befragung unter 1148 Schülern zwischen 12 und 20 Jahren in deutschen Städten erbrachte 2011, dass die Mehrheit der Befragten das Risiko, sich mit HIV zu infizieren höher einschätzte als die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit Chlamydien oder HPV (Samkange-Zeeb et al. 2013). Derartige Berichte verdeutlichen den allgemeinen Aufklärungsbedarf, um der beschriebenen, aktuell zunehmenden Bedrohung der sexuellen Gesundheit in der Bevölkerung zu begegnen.

Diese Prämisse bezieht sich natürlich nicht isoliert auf junge Bevölkerungsgruppen, auch wenn jüngere Menschen auf Grund ihres Sexualverhaltens von vielen sexuellen Erkrankungen, wie beispielsweise einer Chlamydien-Infektion, insgesamt häufiger betroffen sind (Torrone et al. 2014). Sexuelle Aktivität ist jedoch sicherlich kein Privileg der Jugend. Blickt man vor diesem Hintergrund im Hinblick auf das humane Papillomvirus wiederum auf andere Nationen, haben in Australien „Kosten-Nutzen“-Analysen einen möglichen Vorteil für „Nachholimpfungen“ im Sinne einer Erweiterung der Altersempfehlung bis zum Alter von 26 Jahren gezeigt. In Impfprogrammen wurden auch Frauen bis 26 geimpft. Insgesamt scheinen aber sogar Frauen bis mindestens 45 Jahre eine sehr starke Immunantwort nach der Impfung auf das Virus zu entwickeln. Es gibt Überlegungen, mit einer Impfung in diesem Alter eine Reinfektion mit HPV zu verhindern und dadurch dem zweiten Häufigkeitspeak der HPV-induzierten Karzinome im Alter über 45 Jahren zu begegnen (Adams et al. 2009). Zusammenfassend könnten

somit je nach Risikoprofil manche älteren Menschen von einer HPV-Impfung sogar mehr profitieren als manche jüngeren Personen. Daneben gibt es weitere Argumente, die unterstreichen, dass das Thema HPV-Infektion und Prävention ältere Menschen in keiner Weise weniger betrifft als Teenager und junge Erwachsene. Gerade da Menschen höheren Alters in der Regel die Möglichkeit einer Impfung im Jugendalter nicht wahrnehmen konnten, sind Vorsorgeuntersuchungen und eine entsprechende Aufklärung im Sinne der Sekundärprävention in diesem Kollektiv umso wichtiger. Diese Studie zeigt, dass das Bewusstsein und die Inanspruchnahme diesbezüglich noch deutlich verbessert werden könnten. Ein weiterer, zu bedenkender Aspekt ist, dass das Teilkollektiv mittleren und auch älteren Alters sämtliche potenzielle Eltern oder auch Großeltern der aktuell im Alter der Impfindikation befindlichen Jugendlichen beinhaltet. Diese wiederum tragen, gerade vor der Volljährigkeit, die Verantwortung hinsichtlich medizinischer Entscheidungen ihrer Kinder und können diese auch im jungen Erwachsenenalter noch in großem Maße beeinflussen. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass sie über Krankheitszusammenhänge und Präventionsmöglichkeiten aufgeklärt sind. Diese Voraussetzung scheint, selbst in der HPV-bewusstesten Gruppe der 40-50-Jährigen, in vielen Fällen nicht gegeben. Natürlich können Eltern beziehungsweise allgemein ältere Personengruppen generell nicht mehr so einfach durch breite Aufklärungskampagnen, wie dies bei Kindern und Jugendlichen beispielsweise im Schulunterricht möglich ist, erreicht werden. Eventuell liegt hier also erneut eher Potential bei Kontakt mit dem Gesundheitssystem. Bei pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen kann direkt eine Kontaktaufnahme und ein Aufklärungsgespräch mit den Erziehungsberechtigten gesucht werden. Rieck setzte sich mit diesem Thema bereits 2014 auseinander, im Zusammenhang mit der Jugendgesundheitsuntersuchung 1 (J1). Er berichtete damals von ungenutzten Möglichkeiten (Rieck et al. 2014).

Bei Betrachtung der verschiedenen Generationen und deren jeweiliger Rolle im Kontext mit dem humanen Papillomavirus soll zuletzt das Augenmerk auf die vermeintlich größten Außenseiter bei diesem Thema, die Menschen im Seniorenalter, gelegt werden. Die wichtige Bedeutung der Vorsorgeuntersuchungen bei diesem fast durchweg ungeimpften Kollektiv, auch in Hinblick auf den zweigipfligen Häufigkeitspeak des Zervixkarzinoms und die langen Latenzzeiten der HPV-Infektion, wurde bereits angedeutet. Neben dem Auftreten von Zervixkarzinomen wurde in Hinblick auf das Erkrankungsalter auch für die orale HPV-Infektion ein zweiter Peak in der Prävalenz festgestellt: zusätzlich zu Personen Anfang 30 sind häufig Personen Anfang 60 betroffen. Zudem wurde bezüglich einer genitoanal HPV-Neuinfektion, die bei Frauen im Laufe des Lebens unwahrscheinlicher wird, für Männer im Alter sexueller Aktivität ein lebenslang konstantes Risiko ermittelt (Guliano et al. 2008, Guliano et al. 2018). Abgesehen von diesen Erkenntnissen gilt prinzipiell, dass Menschen im Seniorenalter in Hinblick auf das Auftreten möglicher sexuell übertragbarer Erkrankungen im klinischen Setting nicht unterschätzt werden sollten. Trotz dieser Aspekte stellen Senioren im Allgemeinen im Zusammenhang mit sexuellen Infektionskrankheiten nicht die primäre Zielgruppe dar. Allerdings sollte man sich bei dieser Gelegenheit den bisherigen Verlauf der Erforschung des humanen

Papillomavirus vor Augen halten und bedenken, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse bereits einmal zur Erweiterung des Fokus der Präventionsforschung mit Einschluss des männlichen Geschlechtes geführt haben. Aktuelle Papillomavirusforschung widmet sich zunehmend neben den sexuell übertragenen Infektionen und dadurch ausgelösten Neoplasien auch dem Einfluss von HPV-Spezies, hauptsächlich der Betapapillomviren, auf die Entwicklung vornehmlich UV-induzierter kutaner Neoplasien wie dem Plattenepithelkarzinom. Zusammenhänge wurden hier bereits festgestellt, doch bleibt vieles noch unerforscht (Harwood et al. 2000, Tommasino 2019). Es ist denkbar, dass zukünftige Forschung auf diesem Gebiet eines Tages immunologische Therapie- oder Präventionsmöglichkeiten zur Versorgung HPV-induzierter Tumore ermöglichen könnte. Von nicht-melanozytärem, hauptsächlich UV-induziertem Hautkrebs ist vornehmlich der älteste und zunehmend älter werdende Teil unserer Bevölkerung betroffen. Bei Patienten mit zusätzlicher Immunkompromittierung, welche in höherem Alter durch immunsuppressive Medikamente oder hämatologische Erkrankungen häufiger vorliegt, spielt möglicherweise eine HPV-Infektion neben UV-Licht eine Rolle bei der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs (Harwood et al. 2000; Quint 2015). Bei diesen Patienten, mit auf Grund des Risikofaktors der Immunsuppression oftmals multipel und ausgedehnt vorliegenden Tumorerkrankungen, stößt die operative Erstlinientherapie häufiger an ihre Grenzen. Zusätzlich ist die mögliche Toxizität alternativer, etablierter Systemtherapien für ältere und vorerkrankte Patienten problematischer. Man findet in der Literatur bereits einen Fallbericht, laut dem in einer solchen Situation eine Patientin mit inoperablen basaloiden Plattenepithelkarzinomen durch eine off-label Anwendung eines HPV-Impfstoffes, eingesetzt bei mangelnden Therapiealternativen, erfolgreich behandelt werden konnte (Nichols et al. 2018). Aktuell gibt es in diesem Bereich für den Einsatz des HPV-Impfstoffes bei Fehlen eindeutiger wissenschaftlicher Evidenz noch keinerlei Empfehlung. Das Beispiel zeigt allerdings, dass eine Patientengruppe mit durchschnittlich sehr fortgeschrittenem Alter bei einigen aktuellen wissenschaftlichen Fragestellungen zum Thema HPV im Mittelpunkt steht. Dies verdeutlicht, dass humane Papillomaviren ein medizinisches Problem darstellen, das alle Mitglieder einer Bevölkerung betreffen kann. Ziel zukünftiger Aufklärungsarbeit muss daher sein, Bewusstsein und Wissen über HPV in allen Schichten unserer Gesellschaft zu verbessern. Dadurch könnte nicht nur der hinsichtlich Prävention sehr wichtigen Zielgruppe aus Kindern und Jugendlichen selbst, sondern auch ihrem fürsorgenden, familiären Umfeld eine rationale Entscheidung für die Inanspruchnahme der verfügbaren und effektiven Schutzimpfung ermöglicht werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Infektionen mit humanen Papillomviren zählen zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionskrankheiten. Unter den mittlerweile über 200 bekannten Subtypen gibt es benigne humanpathogene Arten wie HPV 6 und 11, die Genitalwarzen verursachen, und Hochrisiko-Typen wie HPV 16 und 18, welche epitheliale Karzinome generieren können. Mittlerweile ist bekannt, dass neben der häufigsten HPV-bedingten Krebsart, dem Karzinom der Cervix uteri, auch andere bösartige Tumore der anogenitalen Region wie das Anal- und das Peniskarzinom sowie maligne Neoplasien im Mund-Rachen-Bereich auf Infektionen mit humanen Papillomaviren zurückzuführen sind. Seit 2006 sind Impfstoffe gegen HPV verfügbar, der neueste nonavalente Impfstoff enthält hierbei neben den wichtigsten Hochrisikotypen auch HPV 6 und 11 und schützt erwiesenermaßen effektiv vor genannten, HPV-induzierten Tumoren sowie vor Feigwarzen. Im Jahr 2018 wurde die Zielgruppe der Impfung erweitert, neben der ursprünglichen Indikationsgruppe von Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren können seitdem auch Jungen geimpft werden.

Die vorliegende Studie soll am Beispiel eines Kollektivs ambulanter dermatologischer Patienten das aktuelle Bewusstsein, Wissen und Präventionsverhalten bezüglich Infektionen mit humanen Papillomaviren zeigen. Hierfür wurden mit Hilfe anonymisierter Fragebögen von Januar 2019 bis November 2019 an der dermatologischen Klinik und Poliklinik München Patienten rekrutiert. Insgesamt 29 Fragen eruierten neben demographischen Daten die Erfahrung der Teilnehmer mit sexuell übertragbaren Erkrankungen, ihr Bewusstsein und Wissen zu HPV sowie ihr Bewusstsein, Inanspruchnahmeverhalten und die persönliche Haltung bezüglich der verfügbaren Maßnahmen der primären und sekundären Prävention im Sinne einer HPV-Impfung und gynäkologischen beziehungsweise urologischen Vorsorgeuntersuchungen. Neben deskriptiven Untersuchungen erfolgte in der statistischen Auswertung eine multivariate Analyse zur Bestimmung unabhängiger demographischer Einflussfaktoren auf die dargestellten Fragestellungen. Außerdem wurden aus insgesamt sieben Wissensfragen für jeden Fragebogen ein erreichter Punktwert ermittelt.

Es zeigte sich in dem Kollektiv mit insgesamt 546 Patienten ein Altersmedian von 48 Jahren bei 59,8% weiblichen und 40,2% männlichen Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Das HPV Bewusstsein und Wissen war generell sehr niedrig, lediglich 44,5% der Befragten hatten von HPV gehört und 53,7% vermuteten einen Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und Krebs. Im Median wurden genau 50% der Wissenspunkte (3,5) erreicht. Weibliches Geschlecht (OR 2,73), ein höheres Bildungsniveau (OR 3,59) und eine durchgemachte sexuell übertragbare Erkrankung zeigten sich als unabhängige Prädiktoren einer besseren HPV-Awareness, keine sexuell übertragbare Erkrankung in der Vorgeschichte korrelierte mit niedrigerem HPV-Bewusstsein (OR 0,43). Zudem wurde für jüngeres Alter ein signifikant größeres HPV Bewusstsein gezeigt. Dieses statistische Ergebnis war allerdings Resultat einer mit Abstand am wenigsten Wissen und Bewusstsein zeigenden Altersgruppe über 60

Jahren. Die mittlere Altersgruppe zwischen 41 und 60 Jahren bewies dagegen das größte HPV-Wissen und Bewusstsein und war diesbezüglich auch den jüngeren Befragten überlegen.

Neben einer sehr niedrigen Impfquote von insgesamt 5,9% im Gesamtkollektiv und 26,5% bei Frauen unter 31 Jahren (Indikation laut STIKO seit Zulassung) zeigte sich auch eine geringe Wahrnehmung von Vorsorgeuntersuchungen. Als allgemeine Präventions-Barrieren, sowohl bezüglich Impfung als auch Vorsorgeuntersuchungen, zeigten sich hierbei ein geringes Wissen und Bewusstsein gegenüber HPV, männliches Geschlecht und ein schwächerer sozialer Status im Sinne von niedrigerem Bildungsniveau und gesetzlicher gegenüber privater Krankenversicherung. Für die Awareness bezüglich der HPV-Impfung wurden hierbei das weibliche Geschlecht (OR 3,04), ein hohes Bildungsniveau (3,59) und ein privater Versicherungsstatus (OR 3,55) als signifikante unabhängige Prädiktoren identifiziert.

Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Arbeit sehr gut mit den Ergebnissen anderer nationaler und internationaler Studien in Einklang zu bringen und bestätigen, dass Deutschland hinsichtlich HPV Awareness, Wissen und Präventionsinanspruchnahme im Vergleich zu anderen Industrienationen weit zurückliegt. Nicht nur in den USA und Australien, auch innereuropäische Länder wie Italien und Spanien zeigen in der Bevölkerung ein HPV-Bewusstsein bis über 80% und ein deutlich besseres Verständnis hinsichtlich der viralen Infektion und ihrer Risiken, was mit deutlich höheren Impfraten einhergeht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen insgesamt somit einen hohen Aufklärungsbedarf in Deutschland an. Neben Kampagnen in der Öffentlichkeit, mit denen beispielsweise durch Anzeigen auf Plakaten, in Zeitschriften oder auch im Internet alle Bevölkerungsgruppen erreicht werden könnten, sollte auch über Impfkampagnen an Schulen nachgedacht werden, um hohe Impfraten unter Kindern, unabhängig ihres Geschlechtes und sozialen Hintergrundes, zu erreichen. Aktuelle Bemühungen durch das Bundesministerium für Gesundheit, die HPV-Impfquote in Deutschland durch eine Interventionsstudie zu verbessern, sollen die Möglichkeiten durch Impferinnerungen (*Recall Systeme*, „Modul 1“) und eine entsprechende Arzt-Patienten-Kommunikation („Modul 2“) eruiieren und etablieren. Es ist besonders alarmierend, dass in Zeiten steigender Inzidenzzahlen sexueller Erkrankungen auch die junge Bevölkerungsschicht als primäre Zielgruppe von vielen Präventionsmaßnahmen gemäß unseren Daten wenig informiert erscheint. Trotzdem darf nicht vergessen werden, dass Erkrankungen durch humane Papillomaviren Menschen unabhängig von Geschlecht und Alter betreffen können und ältere Gesellschaftsmitglieder als Erziehungsberechtigte für Gesundheitsmaßnahmen ihrer Kinder verantwortlich sind. Somit besteht ein genereller Aufklärungsbedarf, der besonderes Augenmerk auf das hinsichtlich Informationsstand und Impfquote zurückliegende männliche Geschlecht legen sollte. Das Beispiel der HIV-Pandemie in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts zeigt, dass große Aufklärungskampagnen durchaus viele Menschen erreichen und somit das Bewusstsein für eine Erkrankung erfolgreich steigern können. Durch die Aufklärungsarbeit sollte gleichzeitig einer Stigmatisierung Betroffener entgegengewirkt werden.

Ungeachtet öffentlicher Kampagnen stellt die individuelle Beratung von Patienten beziehungsweise Kindern und ihren Erziehungsberechtigten durch den betreuenden Arzt, beispielsweise im Rahmen der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchung, laut unseren Ergebnissen bereits die wichtigste Informationsquelle dar. Es muss zukünftig versucht werden, auf dieser Ebene noch mehr Menschen zu erreichen. Die aktuell geplante Interventionsstudie in Deutschland zur Steigerung der HPV-Impfquote scheint in ihrem „Modul 2“ genau dieser Tatsache Rechnung zu tragen. In einem persönlichen ärztlichen Gespräch kann auch eine entsprechende Aufklärung bei Sicherheitsbedenken auf Seiten der Patienten oder deren Erziehungsberechtigten bezüglich der HPV-Impfung erfolgen. In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv zeigten sich derartige Sicherheitsbedenken allerdings von untergeordneter Bedeutung bei den genannten Gründen für eine Ablehnung der Impfung. Stattdessen wurde auch von Seiten der befragten Teilnehmer ein mangelnder Informationsstand als größte Barriere für die Inanspruchnahme einer HPV-Impfung genannt.

7 Literaturverzeichnis

- 1) Ackermann S, Renner SP, Fasching PA, Poehls U, Bender HG, Beckmann MW. Awareness of general and personal risk factors for uterine cancer among healthy women: *Eur J Cancer Prev.* Dezember 2005;14(6):519–24.
- 2) Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine.* 26. Mai 2009;27(25–26):3391–4.
- 3) Adjei Boakye E, Tobo BB, Rojek RP, Mohammed KA, Geneus CJ, Osazuwa-Peters N. Approaching a decade since HPV vaccine licensure: Racial and gender disparities in knowledge and awareness of HPV and HPV vaccine. *Hum Vaccines Immunother.* 2. November 2017;13(11):2713–22.
- 4) Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: Literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol.* März 2003;48(3):385–93.
- 5) Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, u. a. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: A worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer.* November 2014;50(16):2846–54.
- 6) Allen JD, Mohllajee AP, Shelton RC, Othus MKD, Fontenot HB, Hanna R. Stage of adoption of the human papillomavirus vaccine among college women. *Prev Med.* Mai 2009;48(5):420–5.
- 7) Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1;363(1):24-35.
- 8) Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG. The Ubiquity and Impressive Genomic Diversity of Human Skin Papillomaviruses Suggest a Commensalic Nature of These Viruses. *J Virol.* 15. Dezember 2000;74(24):11636–41.
- 9) Arbyn M, Bryant A, Beutels P, Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Van Hoof E, u. a. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. In: *The Cochrane Collaboration, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. S. CD009069. Website: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009069> [Abgerufen am 4.04.2020]
- 10) Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e191-e203.
- 11) Ärztezeitung. Private Krankenversicherung: Privatpatienten auf dem Land bringen mehr. 24.04.2019. Website:

<https://www.aerztezeitung.de/Wirtschaft/Privatpatienten-auf-dem-Land-bringen-mehr-255994.html> [Abgerufen am 14.05.2020]

- 12)Autorengruppe Bildungsberichterstattung. Bildung in Deutschland 2018: Ein indikatorengestützter Bericht mit einer Analyse zu Wirkungen und Erträgen von Bildung. 2018. Website:
<https://www.bildungsbericht.de/de/bildungsberichte-seit-2006/bildungsbericht-2018/pdf-bildungsbericht-2018/bildungsbericht-2018.pdf>. [Abgerufen am 27.04.2020]
- 13)Baer H, Allen S, Braun L. Knowledge of human papillomavirus infection among young adult men and women: implications for health education and research. *J Community Health*. 2000 Feb;25(1):67-78.
- 14)Baker TS, Newcomb WW, Olson NH, Cowser LM, Olson C, Brown JC. Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. *Biophys J*. Dezember 1991;60(6):1445–56.
- 15)Bavinck JNB, Neale RE, Abeni D, Euvrard S, Green AC, Harwood CA, u. a. Multicenter Study of the Association between Betapapillomavirus Infection and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res*. 1. Dezember 2010;70(23):9777–86.
- 16)Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. Mai 2010;401(1):70–9.
- 17)Blake KD, Ottenbacher AJ, Finney Rutten LJ, Grady MA, Kobrin SC, Jacobson RM, u. a. Predictors of Human Papillomavirus Awareness and Knowledge in 2013. *Am J Prev Med*. April 2015;48(4):402–10.
- 18)Blodt S, Holmberg C, Muller-Nordhorn J, Rieckmann N. Human Papillomavirus awareness, knowledge and vaccine acceptance: A survey among 18-25 year old male and female vocational school students in Berlin, Germany. *Eur J Public Health*. 1. Dezember 2012;22(6):808–13.
- 19)Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J*. Mai 1984;3(5):1151–7.
- 20)Bouwes Bavinck JN, Eekhof JAH, Bruggink SC. Treatments for common and plantar warts. *BMJ*. 7. Juni 2011;342(jun07 1):d3119–d3119.
- 21)Braaten KP, Laufer MR. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev Obstet Gynecol*. 2008 Winter;1(1):2-10.
- 22)Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, u. a. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol*. Juni 1995;69(6):3959–63.

- 23) Bremer V, Dudareva-Vizule S, Buder S, an der Heiden M, Jansen K. Sexuell übertragbare Infektionen in Deutschland: Die aktuelle epidemiologische Lage. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. September 2017;60(9):948–57.
- 24) Bruggink SC, Eekhof JAH, Egberts PF, van Blijswijk SCE, Assendelft WJJ, Gussekloo J. Warts Transmitted in Families and Schools: A Prospective Cohort. PEDIATRICS. 1. Mai 2013;131(5):928–34.
- 25) Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. J Infect Dis. 15. Dezember 2010;202(12):1789–99.
- 26) Bundesministerium für Gesundheit. Interventionsstudie zur Steigerung der HPV-Impfquote in Deutschland (InveSt HPV). Ressortforschung im Handlungsfeld „Gesundheitsförderung und Prävention“. 2023
Website: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/gesundheitsfoerderung-und-praevention/invest-hpv> [Abgerufen am 28.07.2024]
- 27) Capra G, Nyitray AG, Lu B, Perino A, Marci R, Schillaci R, u. a. Analysis of persistence of human papillomavirus infection in men evaluated by sampling multiple genital sites. Eur Rev Med Pharmacol Sci. November 2015;19(21):4153–63.
- 28) Casalegno JS, Le Bail Carval K, Eibach D, Valdeyron ML, Lamblin G, Jacquemoud H, Mellier G, Lina B, Gaucherand P, Mathevet P, Mekki Y. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? PLoS One. 2012;7(10):e48137.
- 29) Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, u. a. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. J Natl Cancer Inst. Juni 2016;108(6):djv403.
- 30) Chi C-C, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. Cochrane Skin Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 7. Dezember 2011
Website: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008240.pub2> [Abgerufen am 3. April 2020]
- 31) Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN, Danielewski JA, Fehler G, Bradshaw CS, u. a. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis. Januar 2017;17(1):68–77.
- 32) Chuang T-Y. Condylomata acuminata (genital warts). J Am Acad Dermatol. Februar 1987;16(2):376–84.

- 33) Cockayne S, Hewitt C, Hicks K, Jayakody S, Kang'ombe AR, Stamuli E, u. a. Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. *BMJ*. 7. Juni 2011;342(jun07 1):d3271–d3271.
- 34) Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H, Rollason TP, Blomfield P, Young LS, u. a. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: A longitudinal study. *Int J Cancer*. 10. April 2005;114(3):498–500.
- 35) Combita AL, Touzã© A, Bousarghin L, Sizaret P-Y, Muãnoz N, Coursaget P. Gene transfer using human papillomavirus pseudovirions varies according to virus genotype and requires cell surface heparan sulfate. *FEMS Microbiol Lett*. Oktober 2001;204(1):183–8.
- 36) Conway MJ, Cruz L, Alam S, Christensen ND, Meyers C. Differentiation-Dependent Interpentameric Disulfide Bond Stabilizes Native Human Papillomavirus Type 16. Zheng Z-M, Herausgeber. *PLoS ONE*. 19. Juli 2011;6(7):e22427.
- 37) Cooper DL, Hernandez ND, Rollins L, Akintobi TH, McAllister C. HPV vaccine awareness and the association of trust in cancer information from physicians among males. *Vaccine*. Mai 2017;35(20):2661–7.
- 38) Cui Y, Baldwin SB, Wiley DJ, Fielding JE. Human Papillomavirus Vaccine Among Adult Women. *Am J Prev Med*. Dezember 2010;39(6):559–63.
- 39) Culp TD, Budgeon LR, Marinkovich MP, Meneguzzi G, Christensen ND. Keratinocyte-Secreted Laminin 5 Can Function as a Transient Receptor for Human Papillomaviruses by Binding Virions and Transferring Them to Adjacent Cells. *J Virol*. 15. September 2006;80(18):8940–50.
- 40) D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, u. a. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 10. Mai 2007;356(19):1944–56.
- 41) D'Urso J, Thompson-Robinson M, Chandler S. HPV Knowledge and Behaviors of Black College Students at a Historically Black University. *J Am Coll Health*. Januar 2007;56(2):159–63.
- 42) Dahlstrom KR, Adler-Storthz K, Etzel CJ, Liu Z, Dillon L, El-Naggar AK, u. a. Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. Juli 2003;9(7):2620–6.
- 43) Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, Kretzschmar MEE, Kaufmann AM, Deleré Y, u. a. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Eff Resour Alloc*. Dezember 2017;15(1):18.
- 44) Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen [Internet]. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland; 83; ISSN 1864-9645. DIMDI; 2009. Website:

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta234_bericht_de.pdf [abgerufen am 19. April 2020].

- 45)de Jong A, van Poelgeest MIE, van der Hulst JM, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJM, u. a. Human Papillomavirus Type 16-Positive Cervical Cancer Is Associated with Impaired CD4+ T-Cell Immunity against Early Antigens E2 and E6. *Cancer Res.* 1. August 2004;64(15):5449–55.
- 46)de Oliveira WR, Festa Neto C, Rady PL, Tyring SK. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003 Jul;17(4):394-8.
- 47)de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, u. a. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* November 2013;49(16):3450–61.
- 48)de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* Juni 2004;324(1):17–27.
- 49)Deleré Y, Remschmidt C, Leuschner J, Schuster M, Fesenfeld M, Schneider A, Wichmann O, Kaufmann AM. Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis.* 2014 Feb 19;14:87.
- 50)Deutsche Apothekerzeitung (DAZ). HPV Impfung: Fragliche Wirkung und viele Nebenwirkungen. 2008. Website: <https://www.deutsche-apothekerzeitung.de/daz-az/2008/daz-8-2008/hpv-impfung-fragliche-wirkung-und-viele-nebenwirkungen>. [Abgerufen am 28.04.2020]
- 51)Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen. Leitlinie der DGGG und OEGGG (Leitlinienklasse S2k, AWMF-Registernummer 032/042, Oktober 2018) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-042.html> [Abgerufen: 24.04.2020]
- 52)Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. Nationale Leitlinie der DGGG (Leitlinienklasse S2K, AWMF-Registernummer 015/059, August 2015) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html> [Abgerufen: 24.04.2020]
- 53)Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association: Human papillomavirus. *Rev Med Virol.* März 2015;25:2–23.
- 54)Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci.* 1. Mai 2006;110(5):525–41.

- 55)Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci. 1. Juni 1983;80(12):3812–5.
- 56)Egawa K, Honda Y, Inaba Y, Kojo Y, Ono T, de Villiers E-M. Multiple plantar epidermoid cysts harboring carcinoembryonic antigen and human papillomavirus DNA sequences. J Am Acad Dermatol. März 1994;30(3):494–6.
- 57)Egawa K. Do Human Papillomaviruses Target Epidermal Stem Cells? Dermatology. 2003;207(3):251–4.
- 58)Elston DM, Parker LU, Tuthill RJ. Epidermoid cyst of the scalp containing human papillomavirus. J Cutan Pathol. April 1993;20(2):184–6.
- 59) Forslund O, Iftner T, Andersson K, Lindelöf B, Hradil E, Nordin P, u. a. Cutaneous Human Papillomaviruses Found in Sun-Exposed Skin: *Beta-papillomavirus* Species 2 Predominates in Squamous Cell Carcinoma. J Infect Dis. 15. September 2007;196(6):876–83.
- 60)Fredericks; BD, Balkin A, Daniel HW, Schonrock: J, Ward B, Frazer IH. Transmission of Human Papillomaviruses from Mother to Child. Aust N Z J Obstet Gynaecol. Februar 1993;33(1):30–2.
- 61)Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, Capobianchi MR, Del Porto P. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. Front Immunol. 18. Februar 2020;11:188.
- 62)Garg A, Nyitray AG, Roberts JR, Shungu N, Ruggiero KJ, Chandler J, Damgacioglu H, Zhu Y, Brownstein NC, Sterba KR, Deshmukh AA, Sonawane K. Consumption of Health-Related Videos and Human Papillomavirus Awareness: Cross-Sectional Analyses of a US National Survey and YouTube From the Urban-Rural Context. J Med Internet Res. 2024 Jan 15;26:e49749. doi: 10.2196/49749. PMID: 38224476; PMCID: PMC10825763.
- 63)Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee J-H, u. a. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1. August 2008;17(8):2036–43.
- 64)Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, u. a. EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection: EUROGIN 2014 roadmap. Int J Cancer. 15. Juni 2015;136(12):2752–60.
- 65)Gottschling M, Stamatakis A, Nindl I, Stockfleth E, Alonso A, Bravo IG. Multiple Evolutionary Mechanisms Drive Papillomavirus Diversification. Mol Biol Evol. 13. Februar 2007;24(5):1242–58.

- 66)Gross G, Ikenberg H, Gissmann L, Hagedorn M. Papillomavirus Infection of the Anogenital Region: Correlation Between Histology, Clinical Picture, and Virus Type. Proposal of a New Nomenclature. *J Invest Dermatol*. August 1985;85(2):147–52.
- 67)Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*. 2018 Jul 18;16(1):110.
- 68)Harro CD, Pang Y-YS, Roden RBS, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, u. a. Safety and Immunogenicity Trial in Adult Volunteers of a Human Papillomavirus 16 L1 Virus-Like Particle Vaccine. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 21. Februar 2001;93(4):284–92.
- 69)Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, u. a. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*. Juli 2000;61(3):289–97.
- 70)Hellman K, Hellström AC, Pettersson BF. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years' experience. Time trends of age, stage, and histopathology distribution. *Cancer Med*2014;3: 284–292.
- 71)Henle W, Henle G. Evidence for a relation of Epstein-Barr virus to Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. *Bibl Haematol*. 1970;(36):706–13.
- 72)Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, u. a. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 3. Dezember 2003;95(23):1772–83.
- 73)Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, u. a. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. Dezember 2008;8(1):76.
- 74)Holsinger FC, Ferris RL. Transoral Endoscopic Head and Neck Surgery and Its Role Within the Multidisciplinary Treatment Paradigm of Oropharynx Cancer: Robotics, Lasers, and Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 10;33(29):3285-92.
- 75)Horn L-C, Schierle K, Schmidt D, Ulrich U, Liebmann A, Wittekind C. Aktuelle TNM/FIGO-Stadieneinteilung für das Zervix- und Endometriumkarzinom sowie maligne Müller-Mischtumoren: Fakten und Hintergründe. *Pathol*. Mai 2011;32(3):239–43.
- 76)IPSOS. EU HPV Consumer Awareness Study. Update report including Denmark and Sweden. 13. März 2019.
Website:<https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/publication/documents/2019-03/eu-hpv-consumer-awareness-study.pdf> [Abgerufen am 18.04.2020]
- 77)Jabłońska S, Majewski S, Obalek S, Orth G. Cutaneous warts. *Clin Dermatol*. Juni 1997;15(3):309–19.

- 78)Johnson LW. Communal showers and the risk of plantar warts. *J Fam Pract.* Februar 1995;40(2):136–8.
- 79)Kaderli R, Schnüriger B, Brügger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis.* August 2014;29(8):899–908.
- 80)Kashima HK, Kesis T, Mounts P, Shah K. Polymerase Chain Reaction Identification of Human Papillomavirus DNA in CO₂ Laser Plume from Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Neck Surg.* Februar 1991;104(2):191–5.
- 81)Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Versichertenbefragung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsbefragung. 2008. Website: https://www.kbv.de/media/sp/Versichertenbefragung_2006-08-15_1_.pdf [Abgerufen am 18.05.2020]
- 82)Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt (KVSA). Diagnosestatistiken. Die 100 häufigsten Diagnosen in Praxen der Hautärzte. 2020. Website: „<https://www.kvsa.de/praxis/verordnungsmanagement/praxisbesonderheiten/diagnosestatistiken/hautaerzte.html>“ [Abgerufen am 14.05.2020]
- 83)Kim K, Lambert PF. E1 Protein of Bovine Papillomavirus 1 Is Not Required for the Maintenance of Viral Plasmid DNA Replication. *Virology.* Februar 2002;293(1):10–4.
- 84)Kim S. HPV Vaccine, Is It Really Harmful? *J Korean Med Sci.* 2014;29(6):749.
- 85)Klingelhutz AJ, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses: Lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. *Virology.* März 2012;424(2):77–98.
- 86)Klug SJ, Hetzer M, Blettner M. Screening for breast and cervical cancer in a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. *Eur J Public Health.* 1. Februar 2005;15(1):70–7.
- 87)Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, Silbermins D, Sturgis EM, Tsue TT, Weiss J, Yom SS, Holsinger FC. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 10;37(20):1753-1774.
- 88)Kraut AA, Schink T, Schulze-Rath R, Mikolajczyk RT, Garbe E. Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010 Dec 23;10:360.
- 89)Kuitto K, Pickel S, Neumann H. Frauen und Gebärmutterhalskrebsvorsorge in Mecklenburg-Vorpommern – Verhalten, Wissen und Einstellungen. Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsumfrage im Rahmen des Pilotprojektes „Gesundheitspolitik und Krebsprävention – Modellfall Cervixkarzinom. Eine Pilotstudie zu den Voraussetzungen und Erfolgsaussichten der Einführung der HPV-Impfung zur Prävention des

Gebärmutterhalskrebses in Mecklenburg-Vorpommern“. Universität Greifswald. Juni 2009;

- 90) Kuitto K, Pickel S, Neumann M, Jahn D, Metelmann HR. Attitudinal and socio-structural determinants of cervical cancer screening and HPV vaccination uptake: a quantitative multivariate analysis. *J Public Health*. 2010; 18: 179-188
- 91) Kuznetsov AV, Müller RA, Ruzicka T, Herzinger T, Kuznetsov L. Knowledge of sexually transmitted HPV infection, genitoanal warts, cancer and their prevention among young females after vaccine introduction in Germany: HPV knowledge among young German females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Dezember 2013;27(12):1527–34.
- 92) Kuznetsov L, Reitmaier-Weber C, Ruzicka T, Kuznetsov A. Awareness of Human Papillomavirus Infection, Genitoanal Warts and Cancer in a Dermatological Outpatient Clinic Setting. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):218–22.
- 93) Landry ML, Fong CK. Nucleic acid hybridization in the diagnosis of viral infections. *Clin Lab Med*. September 1985;5(3):513–29.
- 94) Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, Jacob Y, Favre M. The EVER Proteins as a Natural Barrier against Papillomaviruses: a New Insight into the Pathogenesis of Human Papillomavirus Infections. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1. Juni 2009;73(2):348–70.
- 95) Lazarczyk M, Pons C, Mendoza J-A, Cassonnet P, Jacob Y, Favre M. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J Exp Med*. 21. Januar 2008;205(1):35–42.
- 96) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.01 (Konsultationsfassung), 2019, AWMF Registernummer: 007/100OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/> [Abgerufen am 18.04.2020]
- 97) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Abgerufen: 24.04.2020]
- 98) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms, Langversion 1.01 Konsultationsfassung, 2020, AWMF Registernummer: 043-042OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/peniskarzinom/>, [Abgerufen: 24.04.2020]
- 99) Lenselink CH, Schmeink CE, Melchers WJ, Massuger LF, Hendriks JC, van Hamont D, Bekkers RL. Young adults and acceptance of the human papillomavirus vaccine. *Public Health*. 2008 Dec;122(12):1295-301.

- 100) Li S, Labrecque S, Gauzzi MC, Cuddihy AR, Wong AH, Pellegrini S, u. a. The human papilloma virus (HPV)-18 E6 oncoprotein physically associates with Tyk2 and impairs Jak-STAT activation by interferon- α . *Oncogene*. Oktober 1999;18(42):5727–37.
- 101) Lin W, Wang Y, Liu Z, Chen B, Yuan S, Wu B, u. a. Inequalities in Awareness and Attitude towards HPV and Its Vaccine between Local and Migrant Residents Who Participated in Cervical Cancer Screening in Shenzhen, China. *Cancer Res Treat*. 15. Januar 2020;52(1):207–17.
- 102) Liu W, Gong J, Xu H, Zhang D, Xia N, Li H, u. a. Good performance of p16/Ki-67 dual-stain cytology for detection and post-treatment surveillance of high-grade CIN/VAIN in a prospective, cross-sectional study. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 10. April 2020; Website: <http://doi.wiley.com/10.1002/dc.24427>. [Abgerufen am 15.04.2020]
- 103) Lockwood L, Ju X, Sethi S, Hedges J, Jamieson L. Knowledge and Awareness of HPV, the HPV Vaccine and Cancer-Related HPV Types among Indigenous Australians. *Int J Environ Res Public Health*. 2024 Mar 6;21(3):307. doi: 10.3390/ijerph21030307. PMID: 38541306; PMCID: PMC10970159.
- 104) Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJC, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina—Population-based case–control study in Denmark. *Int J Cancer*. 15. Juni 2008;122(12):2827–34.
- 105) Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology*. Juni 2011;414(2):153–63.
- 106) Marlow LAV, Zimet GD, McCaffery KJ, Ostini R, Waller J. Knowledge of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccination: An international comparison. *Vaccine*. Januar 2013;31(5):763–9.
- 107) Marschall J, Hildebrandt-Heene S, Sydow H, Nolting H-D. Schwerpunkt: Gender und Gesundheit. Rebscher H, Herausgeber. Heidelberg: medhochzwei Verlag GmbH; 2016. 175 S. (Gesundheitsreport).
- 108) Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, u. a. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Eisele DW, Herausgeber. *Head Neck*. Mai 2013;35(5):747–55.
- 109) Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsague X, Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol*. 1. Oktober 2009;62(10):870–8.
- 110) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, u. a. Epidemiologic classification of human papillomavirus types

associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 6. Februar 2003;348(6):518–27.

- 111) Nationale Lenkungsgruppe Impfen (NaLI). Impfquoten 2017. 2020. Website: <https://www.nali-impfen.de/monitoring-daten/impfquoten/> ALLGEMEINE IMPFQUOTE DEUTSCHLAND. [Abgerufen am 10.05.2020]
- 112) Navarro-Illana P, Diez-Domingo J, Navarro-Illana E, Tuells J, Alemán S, Puig-Barberá J. “Knowledge and attitudes of Spanish adolescent girls towards human papillomavirus infection: where to intervene to improve vaccination coverage”. *BMC Public Health.* Dezember 2014;14(1):490.
- 113) Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, u. a. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* November 2014;15(12):1319–31.
- 114) Nees M, Geoghegan JM, Hyman T, Frank S, Miller L, Woodworth CD. Papillomavirus Type 16 Oncogenes Downregulate Expression of Interferon-Responsive Genes and Upregulate Proliferation-Associated and NF- B-Responsive Genes in Cervical Keratinocytes. *J Virol.* 1. Mai 2001;75(9):4283–96.
- 115) Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine.* Mai 2018;36(19):2529–44.
- 116) Nichols AJ, Gonzalez A, Clark ES, Khan WN, Rosen AC, Guzman W, u. a. Combined Systemic and Intratumoral Administration of Human Papillomavirus Vaccine to Treat Multiple Cutaneous Basaloid Squamous Cell Carcinomas. *JAMA Dermatol.* 1. August 2018;154(8):927.
- 117) Nicol AF, Andrade CV, Russomano FB, Rodrigues LLS, Oliveira NS, Provance Jr DW. HPV vaccines: a controversial issue? *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(5):e5060.
- 118) Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, u. a. Risk Factors for Anogenital Human Papillomavirus Infection in Men. *J Infect Dis.* 15. Oktober 2007;196(8):1137–45.
- 119) Ortiz RR, Smith A, Coyne-Beasley T. A systematic literature review to examine the potential for social media to impact HPV vaccine uptake and awareness, knowledge, and attitudes about HPV and HPV vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 3. August 2019;15(7–8):1465–75.
- 120) Osterberg EC, Gaither TW, Awad MA, Truesdale MD, Allen I, Sutcliffe S, u. a. Correlation between pubic hair grooming and STIs: results from a nationally representative probability sample. *Sex Transm Infect.* Mai 2017;93(3):162–6.

- 121) Ostrow RS, Zachow KR, Niimura M, Okagaki T, Muller S, Bender M, Faras AJ. Detection of papillomavirus DNA in human semen. *Science*. 1986 Feb 14;231(4739):731-3.
- 122) Papanikolaou G. New Cancer Diagnosis. In: Proceedings of the third Race Betterment Conference. January 2-6 1928. 528-534.
- 123) Patel AS, Karagas MR, Pawlita M, Waterboer T, Nelson HH. Cutaneous human papillomavirus infection, the EVER2 gene and incidence of squamous cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer*. 15. Mai 2008;122(10):2377–9.
- 124) Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, u. a. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance* [Internet]. 11. Oktober 2018; 23(41). Website: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737> [Abgerufen am 04.04.2020]
- 125) Petry KU, Luyten A, Justus A, Iftner A, Strehlke S, Schulze-Rath R, u. a. Prevalence of low-risk HPV types and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84 -results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infect Dis*. 21. Dezember 2012;12(1):367.
- 126) Pierce Campbell CM, Kreimer AR, Lin H-Y, Fulp W, O'Keefe MT, Ingles DJ, u. a. Long-term Persistence of Oral Human Papillomavirus Type 16: The HPV Infection in Men (HIM) Study. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 1. März 2015;8(3):190–6.
- 127) Preston SM, Darrow WW. Are Men Being Left Behind (Or Catching Up)? Differences in HPV Awareness, Knowledge, and Attitudes Between Diverse College Men and Women. *Am J Mens Health*. Dezember 2019;13(6):155798831988377.
- 128) Pyeon D, Pearce SM, Lank SM, Ahlquist P, Lambert PF. Establishment of Human Papillomavirus Infection Requires Cell Cycle Progression. *Münger K, Herausgeber. PLoS Pathog*. 27. Februar 2009;5(2):e1000318.
- 129) Quint KD, Genders RE, de Koning MN, Borgogna C, Gariglio M, Bouwes Bavinck JN, u. a. Human *Beta-papillomavirus* infection and keratinocyte carcinomas: *Beta-papillomavirus* and skin cancer. *J Pathol*. Januar 2015;235(2):342–54.
- 130) Ramoz N, Rueda L-A, Bouadjar B, Montoya L-S, Orth G, Favre M. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet*. Dezember 2002;32(4):579–81.
- 131) Raptis D, Schneider I, Matzel KE, Ott O, Fietkau R, Hohenberger W. The Differential Diagnosis and Interdisciplinary Treatment of Anal Carcinoma. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. Website: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0243> [Abgerufen am 17.04.2020]

- 132) Remschmidt C, Walter D, Schmich P, Wetzstein M, Deleré Y, Wichmann O. Knowledge, attitude, and uptake related to human papillomavirus vaccination among young women in Germany recruited via a social media site. *Hum Vaccines Immunother.* 2. September 2014;10(9):2527–35.
- 133) Rieck T, Feig M, Deleré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine.* September 2014;32(43):5564–9.
- 134) Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 4. Januar 2018 / Nr. 1. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und public health. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. Januar 2018; Website: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/01_18.pdf?__blob=publicationFile [Abgerufen am 21.04.2020]
- 135) Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber Humane Papillomaviren. 28.06.2018. Website: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP_V.html#doc11064408bodyText5 [Abgerufen am 17.03.2020]
- 136) Roden R, Wu T-C. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer.* Oktober 2006;6(10):753–63.
- 137) Rübben A, Krones R, Schwetschenau B, Gkussendorf-Conkn E-I. Common warts from immunocompetent patients show the same distribution of human papillomavirus types as common warts from immunocompromised patients. *Br J Dermatol.* 1993;128(3):264–70.
- 138) S2k Leitlinie HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut AWMF-Registernummer: 082-008; Stand 08.11.2017. Website: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0081_S2k_HP_V_assoziierte_anogenitale_Läsionen_2017-11.pdf [Abgerufen am 15.04.2020]
- 139) Samkange-Zeeb F, Pöttgen S, Zeeb H. Higher Risk Perception of HIV than of Chlamydia and HPV among Secondary School Students in Two German Cities. *Medeiros R, Herausgeber. PLoS ONE.* 24. April 2013;8(4):e61636.
- 140) Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Cecilia Rodriguez A, u. a. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* Juni 2005;337(1):76–84.
- 141) Schiffman M, Rodriguez AC, Chen Z, Wacholder S, Herrero R, Hildesheim A, u. a. A Population-Based Prospective Study of Carcinogenic Human Papillomavirus Variant Lineages, Viral Persistence, and Cervical Neoplasia. *Cancer Res.* 15. April 2010;70(8):3159–69.

- 142) Schneider A, Donnachie E, Tauscher M, Gerlach R, Maier W, Mielck A, u. a. Vergleich der ambulanten Versorgungskosten bei Patienten mit und ohne hausärztliche Steuerung*. ZFA - Z Für Allg. 2017;(07+08):297–304.
- 143) Shope RE, Hurst EW. INFECTIOUS PAPILLOMATOSIS OF RABBITS. J Exp Med. 1. November 1933;58(5):607–24.
- 144) Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. Oral Oncol. Mai 2014;50(5):387–403.
- 145) Sporkert M, Rübber A. Buschke-Löwenstein-Tumor. Hautarzt. März 2017;68(3):199–203.
- 146) Ständige Impfkommision: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut 2020/2021. Epid Bull 2020;34:1 – 68
- 147) Stary A. The Changing Spectrum of Sexually Transmitted Infections in Europe. Acta Derm Venereol. 2020;0.
- 148) Stumm C, Hahn D, Heberlein I, Doherr F, Hofmann W. Kenntnisstand zu Infektionen mit humanen Papillomaviren und deren Präventionsmöglichkeiten von 13- bis 21-jährigen Schülerinnen und Schülern aus Fulda, Hessen. Gesundheitswesen. Mai 2017;79(05):399–406.
- 149) Sun-Kuie T, Tew-Hongw H, Soo-Kim L-T. Is Genital Human Papillomavirus Infection Always Sexually Transmitted? Aust N Z J Obstet Gynaecol. August 1990;30(3):240–2.
- 150) Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children: HPV AND CHILDREN. APMIS. 15. Juni 2010;118(6–7):494–509.
- 151) Thomsen LT, Nygård M, Stensen S, Terning Hansen B, Arnheim Dahlström L, Liaw K-L, u. a. Awareness of human papillomavirus after introduction of HPV vaccination: a large population-based survey of Scandinavian women. Eur J Cancer Prev. März 2017;26(2):170–8.
- 152) Tommasino M. HPV and skin carcinogenesis. Papillomavirus Res. Juni 2019;7:129–31.
- 153) Torrone E, Papp J, Weinstock H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Chlamydia trachomatis genital infection among persons aged 14-39 years--United States, 2007-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 26. September 2014;63(38):834–8.
- 154) Trepte S, Verbeet M, Herausgeber. Allgemeinbildung in Deutschland: Erkenntnisse aus dem SPIEGEL-Studentenpisa-Test. 1. Aufl. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2010. 350 S.
- 155) Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, Bandaru S, Gopalan V, Mohamoud Y, Huyen Y, McBride AA. The Papillomavirus Episteme: a central

resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic Acids Res.* 2013 Jan;41(Database issue):D571-8..

- 156) Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Calisher CH, Carsten EB, Estes MK, Lemon SM, Maniloff J, Mayo MA, McGeoch DJ, Pringle CR and Wickner RB. *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee for the Taxonomy of Viruses*, Academic Press, New-York, San Diego. 2002;
- 157) Vera-Iglesias E, García-Arpa M, Sánchez-Caminero P, Romero-Aguilera G, Cortina de la Calle P. Focal Epithelial Hyperplasia. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* Januar 2007;98(9):621–3.
- 158) Villanueva S, Mosteiro-Miguéns DG, Domínguez-Martís EM, López-Ares D, Novío S. Knowledge, Attitudes, and Intentions towards Human Papillomavirus Vaccination among Nursing Students in Spain. *Int J Environ Res Public Health.* 15. November 2019;16(22):4507.
- 159) von Knebel Döberitz M. The causal role of human papillomavirus infections in non-anogenital cancers. It's time to ask for the *functional evidence* .: Editorial. *Int J Cancer.* 1. Juli 2016;139(1):9–11.
- 160) Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki A-B. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix: *Obstet Gynecol.* Dezember 2012;120(6):1465–71.
- 161) Weissenborn SJ, De Koning MNC, Wieland U, Quint WGV, Pfister HJ. Intrafamilial Transmission and Family-Specific Spectra of Cutaneous Betapapillomaviruses. *J Virol.* 15. Januar 2009;83(2):811–6.
- 162) Wheldon CW, Krakow M, Thompson EL, Moser RP. National Trends in Human Papillomavirus Awareness and Knowledge of Human Papillomavirus-Related Cancers. *Am J Prev Med.* April 2019;56(4):e117–23.
- 163) Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mbwangi G, Kreimer AR, Basu P, Kelly H, Drolet M, Brisson M, Watson-Jones D. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine.* 2020 Feb 5;38(6):1302-1314. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.017. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870572.
- 164) WHO-IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the identification of carcinogenic hazards to human (2017) Website: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications> [Abgerufen am 21.03.2020]
- 165) WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre): Human papillomavirus and related cancers in United Kingdom. Summary Report. 2010. Website: www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf [Abgerufen am 17.04.2020]

- 166) Wild F. Arzneimittelversorgung von Privatversicherten: Die Verordnung von neuen Wirkstoffen (Ausgabe 2008), WIP-Diskussionspapier 1/08, Wissenschaftliches Institut der PKV, Köln 2008.
- 167) Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, u. a. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med.* 22. Juni 2006;354(25):2645–54.
- 168) Wittekindt C, Klußmann JP, Wagner S. Oropharynxkarzinome: Wenn humane Papillomviren die Tumorauslöser sind. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(47): [10].
- 169) Yacobi E, Tennant C, Ferrante J, Pal N, Roetzheim R. University students' knowledge and awareness of HPV. *Prev Med.* 1999 Jun;28(6):535-41.
- 170) Yoshpe NS. Oral and laryngeal papilloma: A pediatric manifestation of sexually transmitted disease? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Januar 1995;31(1):77–83.
- 171) Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Kapitel 6: Krebsfrüherkennung. 29.11.2016. Website: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Fruherkennung/Kapitel6_Fruherkennung.pdf?__blob=publicationFile [Abgerufen am 10.05.2020]
- 172) Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut. 12.06.2020. Website:https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermuttererhalskrebs/gebraermutterhalskrebs_node.html [Abgerufen am 02.07.2020]
- 173) Zheng S, Adachi A, Shimizu M, Shibata S-I, Yasue S, Sakakibara A, u. a. Human papillomaviruses of the mucosal type are present in some cases of extragenital Bowen's disease. *Br J Dermatol.* Juni 2005;152(6):1243–7.
- 174) zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W, Dippold W, Dreger I. Human Papilloma Viruses and Cancer¹. In: Clemmesen J, Yohn DS, Herausgeber. *International Symposium on Comparative Leukemia Research* [Internet]. S. Karger AG; 1976. S. 569–71. Website: <https://www.karger.com/Article/FullText/399220> [Abgerufen am 22.03.2020]

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CIN	Cervicale intraepitheliale Neoplasie
DAZ	Deutsche Apothekerzeitung
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
HPV	Humanes Papillomavirus
HRA	<i>High Resolution Anoscopy</i> (hochauflösende Anoskopie)
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion (hochgradige intraepitheliale Läsion)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Internationale Agentur für Krebsforschung)
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness-ratio</i> (inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis)
ICO	<i>Catalan Institute of Oncology</i> (Katalanisches onkologisches Institut)
LSIL	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (niedriggradige intraepitheliale Läsion)
MSM	<i>Men who have sex with men</i> (Männer, die mit Männern Sex haben)
NALI	Nationale Lenkungsgruppe Impfen
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
PKV	Private Krankenversicherung
QUALY	<i>Quality adjusted lifeyear</i> (qualitätskorrigiertes Lebensjahr)

RKI	Robert-Koch Institut
STIKO	Ständige Impfkommission
VaIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VLP	<i>Virus-like particle</i> (virusartige Partikel)
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

9 DANKSAGUNG

Ich bedanke mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Markus Reinholz für die Vergabe des Themas dieser Arbeit sowie die freundliche Betreuung und Hilfestellung bei der Realisierung des Projektes.

Zudem danke ich Herrn Frederic Klein für die statistische Beratung.



Eidesstattliche Versicherung

Mastnik, Sebastian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
„Bewusstsein, Wissen und Präventionsverhalten in Hinblick auf Infektionen mit humanen
Papillomaviren (HPV) in einem Kollektiv ambulanter dermatologischer Patienten“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind,
als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München, 23.05.2025

Ort, Datum

Sebastian Mastnik

Unterschrift Sebastian Mastnik



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Ihr Name: Sebastian Mastnik

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

„Bewusstsein, Wissen und Präventionsverhalten in Hinblick auf Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) in einem Kollektiv ambulanter dermatologischer Patienten“

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 23.05.2025

Ort, Datum

Sebastian Mastnik

Unterschrift Sebastian Mastnik