HPV-Impfung: ergänzende Impfpflicht für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren

Seit 2007 wird in der Schweiz die Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) als Basisimpfung für Mädchen und junge Frauen empfohlen um Gebärmutterhalskrebs und weiteren durch HPV verursachten Krankheiten vorzubeugen. Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse empfehlen das BAG und die EKIF die Impfung nun auch für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren, vorzugsweise zwischen 11 und 14 Jahren, vor Beginn der sexuellen Aktivität. Die Impfung wird als ergänzende Impfung zur Prävention von HPV-assoziierten Krebserkrankungen und zur Prävention von Genitalwarzen empfohlen.

EINLEITUNG

Seit 2007 wird in der Schweiz die Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) als Basisimpfung für alle Mädchen empfohlen, um die Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs und weitere durch HPV verursachte Krankheiten zu verringern [1;2].

HPV sind kausal jedoch auch mit anderen Krebserkrankungen sowie mit Genitalwarzen assoziiert, die beide Geschlechter betreffen. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) haben vor diesem Hintergrund eine detaillierte Bewertung der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorgenommen, für welche der Analyseverfahren der EKIF angewendet wurde [3]. Auf Basis ihrer Evaluation empfehlen EKIF und BAG die HPV-Impfung nun auch als ergänzende Impfung für Jungen und Männer.

EPIDEMIOLOGIE

Allgemein

Die HPV-Infektion ist eine der häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen und betrifft besonders junge Altersgruppen beider Geschlechter: Ungefähr die Hälfte der Neuinfektionen tritt bei 15- bis 24-Jährigen auf [4]. In den meisten Fällen eliminiert das Immunsystem das Virus innerhalb von sechs bis zwölf Monaten. Besonders häufige Manifestationen sind Genitalwarzen. In seltenen Fällen löst eine persistierende HPV-Infektion Krebs aus [5–8].

Tumorerkrankungen, die bisher mit HPV kausal in Zusammenhang ge-

bracht werden konnten, sind neben Gebärmutterhalskrebs (zu 100 % HPV-assoziiert) auch Analkarzinome (zu 88 % HPV-assoziiert), Oropharyngealkarzinome (zu 13–56 % HPV-assoziiert) sowie Penis-, Vulva- und Vaginalkarzinome (zu 43–70 % HPV-assoziiert) [9]. Bei all diesen Tumoren scheint besonders HPV-16 an der Entwicklung der Neoplasie beteiligt zu sein [5;9–12]; über 80 % aller Analkrebserkrankungen werden durch ausschliesslich HPV-16 und -18 ausgelöst, deren Antigene im Impfstoff enthalten sind [9; 12; 13]. Tabelle 1 zeigt die prozentualen Anteile

dieser Krebserkrankungen, welche mit HPV-16 und -18 assoziiert sind.

Die Gesamtkrankheitslast HPV-assoziiierter Tumore bei Frauen und Männern beträgt schätzungsweise 5 % aller Krebserkrankungen weltweit, wobei die Hauptkrankheitslast bei den Frauen liegt [12]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Inzidenz der HPV-assoziierten Tumore bei beiden Geschlechtern zunimmt [14–16]. Die europäischen altersstandardisierten Inzidenzraten der HPV-assoziierten Krebserkrankungen vergleichen sich wie folgt: Gebärmutterhalskrebs <15/100 000, Vulvakarzinome 1–1,5/100 000, Vaginalkarzinome <1/100 000, Analkrebs 0,5–1,5/100 000, Peniskarzinome <1/100 000 [12]. Bei den Oropharyngealkarzinomen handelt es sich vor allem um Karzinome des Oropharynx, des Zungengrunds und der Tonsillen, welche zu einem variablen Anteil HPV-assoziiert sind.

Ausser für Gebärmutterhalskrebs gibt es für andere HPV-assoziierte Krebserkrankungen noch keine routinemässigen Vorsorgeuntersuchungen.

Krankheitslast HPV-assoziiierter Krebserkrankungen in der Schweiz

Tabelle 1 enthält die absoluten Fallzahlen und Inzidenzraten für HPV-

Tabelle 1

Durchschnittliche jährliche Anzahl und Inzidenz (pro 100 000 Personenjahre, altersstandardisiert) neu diagnostizierter Krebserkrankungen in der Schweiz (Periode 2007–2011, NICER [17]) sowie der Anteil HPV-16/-18-induzierter Krebsfälle (geschätzt, basierend auf international erhobenen Daten [9; 12]). Separate Angaben zu Penis-, Vulva- und Vaginalkarzinomen werden von NICER aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht publiziert.

	Männer	Frauen
Oropharynx, Tonsillen, Zungengrund (ICD-10 C01, C09-10)	274 Fälle/Jahr ^a Inzidenz 6,2/100 000 ^a HPV-16/-18: 12–50% ^c	92 Fälle/Jahr ^a Inzidenz 1,9/100 000 ^a HPV-16/-18: 12–50% ^c
Anus und Anuskanal (ICD-10 C21)	57 Fälle/Jahr ^b Inzidenz 1,2/100 000 ^b HPV-16/-18: 81% ^c	121 Fälle/Jahr ^b Inzidenz 2,3/100 000 ^b HPV-16/-18: 81% ^c
Zervix (ICD-10 C53)		252 Fälle ^b Inzidenz 5,3/100 000 ^b HPV-16/-18: >70% ^c
Total	331 Fälle/Jahr	465 Fälle/Jahr
Total HPV-16/-18 assoziiert, und somit theoretisch verhütbar durch Impfung	79–183 Fälle/Jahr	285–320 Fälle/Jahr

^a Daten von NICER [18]

^b Daten von NICER, verfügbar online [17]

^c Daten von De Martel et al [9], Schätzung Anteil HPV-16/-18 basiert auf prozentualer Assoziation publiziert von Parkin et al [12]. Ausgangsdaten von [13;19].

assoziierte Krebserkrankungen. Diese gibt für die Schweiz das Nationale Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung (NICER) heraus [17]. Es wird deutlich, dass HPV auch in der Schweiz bei Männern eine signifikante Rolle bei der Entwicklung von Neoplasien spielt, obwohl insgesamt HPV-assoziierte Krebserkrankungen bei Männern weniger häufig sind als bei Frauen.

Genitalwarzen

Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) betreffen beide Geschlechter gleich häufig und werden oft belastend und reduzieren die Lebensqualität [21]. Zwar heilt unbehandelt ungefähr ein Drittel der Genitalwarzen bei immunkompetenten Personen nach ein bis zwei Jahren ab, da man aber nicht weiss, welche von selber abheilen und welche nicht, ist eine Behandlung in der Regel notwendig [22; 23]. Die Behandlung von Warzen ist oft langwierig und schmerzhaft, sei es mit topischen Anwendungen oder lokalen chirurgischen Massnahmen. Da das Virus dabei nicht eliminiert wird, kommt es oft zu Rezidiven. Bis zum erfolgreichen Abschluss einer Behandlung sind in der Regel zwei bis sechs Arztbesuche indiziert [24; 25]. Die Kosten für eine erfolgreiche Behandlung liegen je nach Land zwischen CHF 180 und 500 [25–27].

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass die Inzidenz von Genitalwarzen in industrialisierten Ländern in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen hat, besonders in jungen Altersgruppen [28–30]. Leider existieren für die Schweiz keine verlässlichen Angaben. Aufgrund von Daten vergleichbarer Länder ist davon auszugehen, dass es in der Schweiz zu ca. 25 000 Fällen pro Jahr kommt [26].

Krankheitslast in Risikogruppen

Das Risiko für persistierende HPV-Infektionen und deren Folgeerkrankungen ist bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), gegenüber

Männern, die ausschliesslich Sexualverkehr mit Frauen haben, deutlich erhöht. HIV-positive MSM sind noch stärker betroffen. So liegt die Prävalenz analer HPV-Infektionen bei MSM viermal höher als bei Männern, die ausschliesslich Sex mit Frauen haben [31], bei HIV-positiven MSM scheinen die Raten bis doppelt so hoch zu sein wie bei HIV-negativen MSM [32; 33]. Die Prävalenz höhergradiger analer Krebsvorstufen (AIN 2–3) beträgt bei HIV-negativen MSM gemäss Literatur 5–10 %, bei HIV-positiven MSM bis zu 50 % [34; 35]. Die Inzidenz von Analkrebs bei MSM ist mit 45,9/100 000 (HIV-positiv) bzw. 5,1/100 000 (HIV-negativ) stark erhöht [36]. Auch die Raten von Genitalwarzen sind bei MSM gegenüber der allgemeinen männlichen Bevölkerung um das Vierfache grösser [37; 38]. MSM werden deshalb von einem Impfschutz stark profitieren, besonders wenn die Impfung vor Beginn der sexuellen Aktivität erfolgt.

HPV-IMPfung BEI JUNGEN UND MÄNNERN

Impfstoff

Es sind aktuell zwei Impfstoffe gegen HPV verfügbar. Der tetravalente Impfstoff (Gardasil®) schützt vor einer Infektion durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 und ist vom Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic auch für Jungen und Männer im Alter von 9 bis 26 Jahren zum Schutz vor Genitalwarzen zugelassen [39]. Die Arzneimittelzulassungsbehörde der USA, die Food and Drug Administration, hat 2010 die Indikation für den tetravalenten Impfstoff auf die Prävention von Analkarzinomen und assoziierten Vorstufen bei 9- bis 26-jährigen Kindern bzw. Frauen und Männern erweitert [40].

Der bivalente Wirkstoff (Cervarix®) schützt nicht gegen die HPV-Typen 6 und 11, welche für über 90 % der Genitalwarzen verantwortlich sind. Zudem gibt es derzeit keine Wirksamkeitsstudien bei Jungen oder Männern. Es wurde aber nachgewiesen, dass der bivalente Impfstoff bei Männern ebenfalls sicher und immunogen ist [41]. Zum aktuellen Zeitpunkt ist er jedoch international für Männer nicht zugelassen [42].

Immunogenität, Wirksamkeit, Sicherheit bei Jungen und Männern

Die HPV-Impfung bewirkt bei Jungen und jungen Männern eine mindestens gleich gute Antikörperantwort wie bei gleichaltrigen Mädchen bzw. jungen Frauen.

Eine randomisierte kontrollierte multizentrische Studie (RCT) sowie eine unkontrollierte Interventionsstudie mit dem tetravalenten Impfstoff zeigte, dass die Immunogenität nach drei Impfdosen bei Jungen jener von gleichaltrigen Mädchen (9 beziehungsweise 10 bis 15 Jahre, sexuell unerfahren) entspricht. Die Höhe der durchschnittlichen Antikörpertiter ist bei 10- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen besser im Vergleich zu denen der 16- bis 23-Jährigen [43; 44].

Die Serokonversionsrate einen Monat nach einer kompletten Impfserie liegt gemäss den Studien bei allen gleich hoch (fast 100 %) [43–45].

Studien zum 2-Dosen-Schema schliessen bisher nur Mädchen ein. Ausgehend von der Beobachtung, dass die Immunantwort von Jungen ebenso gut ist wie die der Mädchen, kann ein 2-Dosen-Schema per Analogie auch für Jungen unter 15 Jahren in Betracht gezogen werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat ein 2-Dosen-Schema für gesunde Kinder im Alter von 9 bis 13 Jahren bereits zugelassen, Deutschland, Österreich, Grossbritannien und Kanada nutzen es [46]. Dieses 2-Dosen-Schema wird für Mädchen im Alter von 11 bis 14 Jahren in der Schweiz seit 2012 empfohlen, obwohl es zum jetzigen Zeitpunkt nicht von Swissmedic zugelassen ist.

Der tetravalente Impfstoff bei jungen Männern zeigt eine gute Wirksamkeit gegen Genitalwarzen.

Bei jungen Frauen konnten grosse multizentrische RCT mit dem tetravalenten Impfstoff eine Wirksamkeit von 99 % gegen Genitalwarzen zeigen (Impfung im Alter von 16 bis 26 Jahren, 17 622 Teilnehmerinnen, Beobachtungsdauer vier Jahre) [47; 48]. Bevölkerungsbasierte Studien in Australien haben diese Wirksamkeit bei jungen Frauen bestätigt [49; 50].

Eine multizentrische Phase III RCT von Giuliano et al. (4065 HIV-negative Männer aus 18 Ländern, Alter 16

Tabelle 2

Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs bei Männern [51;52]

		PPP	ITT
Wirksamkeit gegen externe genitale Läsionen		90.4% [95% CI 69.2–98.1]	65.5% [95% CI 45.8–78.6]
Wirksamkeit gegen persistierende HPV-6/11/16/18 Infektionen im Anogenitalbereich	Alle Männer	85.6% [97.5% CI 73.4–92.9%]	47.8% [95% CI 36–57.6%]
	MSM	94.9 [95% CI 80.4–99.4%]	59.4 [95% CI 43–71.4%]
Wirksamkeit gegen AIN Grad 2 oder 3 (MSM)		74.9% [95% CI 8.8–95.4%]	54.2% [95% CI 18–75.3%]

bis 26 Jahre, 85 % heterosexuell, Beobachtungsdauer 2,9 Jahre) hat die Wirksamkeit bei jungen Männern untersucht [51]. Die Intention-to-treat Population (ITT) hat mindestens eine Dosis Impfstoff oder Placebo erhalten und kam zu mindestens einer Folgeuntersuchung. Die Per-Protokoll Population (PPP) war zusätzlich seronegativ und PCR-negativ für die HPV-Impftypen bei Studienstart und PCR-negativ bis sieben Monate danach um die Teilnehmer aus der Analyse ausschliessen zu können, die sich vor Abschluss der Impfserie infizierten.

Um die Wirksamkeit bei MSM zu untersuchen, fand eine Teilstudie mit der MSM-Population der RCT statt [52]. Hierbei handelt es sich um 602 HIV-negative MSM zwischen 16 und 26 Jahren, die auch über den Zeitraum von 2,9 Jahren beobachtet wurden.

Es zeigte sich, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs bei Männern je nach Studienpopulation zwischen 90.4 % (PPP) und 65.5 % (ITT) für externe genitale Läsionen lag. 75 % dieser Läsionen waren Genitalwarzen, bei dem Rest handelte es sich um penile, perianale und perineale intraepitheliale Neoplasien. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Der tetravalente Impfstoff zeigt bei jungen Männern eine gute Wirksamkeit gegen persistierende Infektionen.

Persistierende HPV-Infektionen über die Dauer von sechs Monaten oder länger werden als guter Prädiktor für eine spätere Krankheitsentwicklung angesehen.

In der oben beschriebenen Studie von Giuliano et al. wurde gezeigt, dass der tetravalente Impfstoff bezüglich persistierender HPV-Infektio-

nen im Anogenitalbereich gut wirkt. Die Wirksamkeit ist abhängig von der analysierten Studienpopulation und dem Sexualverhalten und lag zwischen 85.6 % (PPP) und 47.8 % (ITT) bei allen Männern [51] und zwischen 94.9 % (PPP) und 59.4 % (ITT) bei MSM [52] (Tabelle 2).

Der tetravalente Impfstoff zeigt bei MSM eine gute Wirksamkeit gegen anale intraepitheliale Neoplasien (AIN).

In der MSM-Teilstudie der oben genannten RCT konnte je nach Studienpopulation eine signifikante Wirksamkeit von 74.9 % (PPP) und 54.2 % (ITT) gegen AIN 2 oder 3, ausgelöst durch HPV 6, 11, 16 und 18, beobachtet werden, siehe auch Tabelle 2. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen sind die Konfidenzintervalle jedoch ausgesprochen gross. Es traten keine Analkarzinome auf.

Bisher liegen bei Männern noch keine klinischen Wirksamkeitsdaten bezüglich Peniskarzinomen und Krebserkrankungen im Oropharyngealbereich sowie deren Krebsvorstufen vor.

Es gibt allerdings eine Subanalyse einer RCT (5840 Frauen), in welcher gezeigt wird, dass der bivalente Impfstoff einen Effekt auf orale Infektionen mit HPV-16 und -18 hat: In der Kontrollgruppe gab es 15 Fälle oraler HPV-16/18 Infektionen, in der geimpften Gruppe einen Fall, dies entspricht einer Wirksamkeit der Impfung von 93.3 % [95 % CI 63–100 %] [53].

Dauer der Wirksamkeit

Im Rahmen der oben erwähnten Phase-III-Studie von Giuliano et al. liegen bisher Daten zur Dauer der Wirksamkeit der HPV-Impfung bei Jungen/Männern über einen Zeitraum von 2.9

Jahren vor [51]. Weitere Daten zur Dauer des Impfschutzes sollen folgen: An der Studie teilnehmende Männer werden bis mindestens zehn Jahre nach Impfung beobachtet.

Bei Jungen und Mädchen, welche im Alter von 9 bis 15 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff geimpft wurden, sind hohe Antikörpertiter gegen HPV-6, -11, -16, -18 mindestens acht Jahre lang vorhanden [54]. Da auch anschliessend hohe Antikörpertiter nachweisbar sind, kann davon ausgegangen werden, dass der Schutz länger halten wird. Weitere Daten werden 9 und 14 Jahre nach Impfung erwartet.

Bei Frauen gibt es bisher publizierte Wirksamkeitsdaten der Impfstoffe über einen Zeitraum von bis zu neun Jahren (Immunogenität, persistierende Infektionen, zervikale Läsionen) [55–59]. Auf Basis der lange andauernden hohen Antikörpertiter wird davon ausgegangen, dass der Schutz mindestens 20 Jahre hält.

Der Herdenschutz durch die Impfung der Mädchen ist abhängig von der Durchimpfungsrate und schliesst MSM nicht ein.

In Australien besteht seit 2007 in den Schulen ein subventioniertes nationales Impfprogramm für 12- und 13-jährige Mädchen. Die aktuelle Durchimpfung (= geimpfter Anteil der Zielbevölkerung) der Mädchen beträgt dort ca. 70 % und es konnte ein Rückgang der Häufigkeit von Genitalwarzen bei jungen ungeimpften heterosexuellen Männern um bis zu 85 % erreicht werden [49;50;60]. In den australischen Studien zeigten sich jedoch keine Effekte bei heterosexuellen Frauen und Männern jenseits des Impfaltes (≥30 Jahre), bei Gruppen, die nicht für die Impfung in Frage kamen («non-residents»), und bei MSM.

Nach Modellrechnungen wäre der indirekte Schutz für die nicht geimpfte Bevölkerung bei niedrigeren Durchimpfungsraten kleiner [61; 62]. Die Durchimpfungsrate bei 16-jährigen Mädchen beträgt in der Schweiz aktuell 51 % (Durchschnitt 2011 – 2013) – mit grossen regionalen Unterschieden [63]. Solange in der Schweiz die Durchimpfungsrate bei Mädchen nicht signifikant steigt, ist nur ein geringer indirekter Schutz für die Jungen/Männer zu erwarten [62].

MSM profitieren nicht von einem Herdenschutz durch die Impfung von Frauen, da sie, teilweise ausschliesslich, Kontakt mit anderen, nicht geimpften Männern haben. Wie bereits erläutert, sind MSM jedoch besonders von HPV-assoziierten Krebserkrankungen betroffen.

Es ist wahrscheinlich, dass auch Frauen durch die Impfung von Männern von einem Herdenschutz profitieren würden, besonders in Gegenden mit einer moderaten Durchimpfung. Hierzu wurde ein statistisches Modell entwickelt, welches den zusätzlichen Nutzen einer Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff von sowohl 12-jährigen Jungen als auch Mädchen mit der alleinigen Impfung von 12-jährigen Mädchen verglich. Es basiert auf europäischen Inzidenzraten und einer angenommenen Durchimpfung von 70 % [64]. Die Studie schlussfolgerte, dass durch eine geschlechtsneutrale Impfung erhebliche Vorteile beim Rückgang von HPV-assoziierten Krankheiten für beide Geschlechter zu erwarten wären. Diese sind sehr abhängig von der Durchimpfung bei den Mädchen.

Der tetravalente HPV-Impfstoff zeigt ein gutes Sicherheitsprofil, sowohl auf klinischer Studienebene wie auch in der Überwachung nach dem Verkauf.

Sicherheitsdaten aus klinischen Zulassungsstudien beinhalten Daten von über 18000 Personen (Frauen und Männer, 9 bis 26 Jahre), die den tetravalenten Impfstoff oder Aluminium enthaltenden Kontrollstoff oder ein Placebo (Kochsalzlösung) erhielten [40]. Alle drei Gruppen rapportierten am häufigsten kurzzeitige Schmerzen an der Einstichstelle. Systemische Nebenwirkungen waren gleich häufig in der Impf- und in den Kontroll-/Placebogruppen, wo-

bei Kopfschmerzen am häufigsten auftraten: Bei Männern berichteten 12,3 % der Geimpften davon gegenüber 11,2 % aus der Kontroll-/Placebogruppe. Die Impfung kann nach dem Nadelstich zu Schwindel, Übelkeit oder einer kurzzeitigen Ohnmacht führen, welche sich durch eine liegende oder sitzende Position während rund 15 Minuten nach der Impfung vermeiden lässt. Schwere Nebenwirkungen, welche eventuell mit der Impfung in Verbindung standen, kamen selten vor und das gleich oft bei den Geimpften wie bei den Kontroll-/Placebogruppen.

Im Rahmen der Phase III RCT von Giuliano et al. bestehen Sicherheitsdaten für Männer über einen Zeitraum von 2,9 Jahren und in einer Langzeitstudie bis acht Jahre nach der Impfung [51; 54]. Betreffend statistisch signifikanter Nebenwirkungen wurde nur von kurzzeitigen Schmerzen an der Einstichstelle berichtet. In einer anderen multizentrischen Studie zur Sicherheit und Immunogenität der Impfung bei 112 HIV-positiven Männern wurden ebenfalls keine schweren Nebenwirkungen (Grad 3, 4, oder 5) der Impfung beobachtet [65].

Auch weitere bevölkerungsbasierte Studien nach der Zulassung des tetravalenten Impfstoffs zeigen ein gutes Sicherheitsprofil, die meisten Daten gibt es für Frauen. Eine Studie fand vergleichbare Raten von 16 Autoimmunkrankheiten bei geimpften versus nicht-geimpften Frauen [66]. Auch in Dänemark und Schweden berichtet eine Studie nach beinahe 700 000 Impfdosen von keinem erhöhten Risiko für Autoimmun- oder neurologische Erkrankungen nach der HPV-Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff [67].

Zur Überwachung nach dem Verkauf hat der Globale Beratende Ausschuss für Impfstoffsicherheit (GACVS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen detaillierten Bericht zur Sicherheit der HPV-Impfung im Juni 2013 herausgegeben. Dieser Bericht berücksichtigt auch erste Daten aus Australien, wo Jungen seit Februar 2013 in das Nationale Impfprogramm aufgenommen wurden. Nach weltweit 175 Millionen verabreichten Impfdosen bleibt die HPV-Impfung eine der sichersten Impfungen. Kein erhöhtes Risiko wurde gefunden für venöse Throm-

boembolien, Schlaganfall oder Guillain-Barré-Syndrom [68]. Im Februar 2014 publizierte der GACVS seine Beurteilung bezüglich verschiedener Berichte zur Sicherheit der Impfung. Diese kommen hauptsächlich aus Frankreich und haben sich auf einen möglichen Zusammenhang mit Multipler Sklerose bezogen. Ein solcher wurde nicht gefunden [69; 70].

Der HPV-Impfstoff zeigt keine Interaktionen mit anderen Impfstoffen. Den Impfstoff kann man gleichzeitig mit anderen Impfungen verabreichen, es sollten jedoch separate Spritzen und Einstichstellen genutzt werden [71].

Ein HPV-Test vor einer Impfung ist nicht sinnvoll.

Ein HPV-Test vor der Impfung (HPV-DNA-Tests oder HPV-Antikörperbestimmung), um die Indikation für eine Impfung zu beurteilen, wird nicht als sinnvoll erachtet [72]. Dies aus folgenden Gründen: 1. Es gibt keine anerkannten HPV-DNA-Tests für Gewebe ausser für die Gebärmutterhalsschleimhaut. 2. Nicht alle bereits infizierten Personen entwickeln messbare Antikörper. Es gibt keinen Antikörpertiter, der sichere Rückschlüsse auf eine frühere Infektion zulässt, und keinen akzeptierten Standardwert für den klinischen Gebrauch, welcher mit dauerhaftem Schutz korreliert.

Impfstrategie

Ziele der Prävention

Das Ziel der HPV-Impfempfehlung für Jungen und Männer ist, ihnen die Möglichkeit zu geben, sich vor HPV-assoziierten Krebserkrankungen und Genitalwarzen zu schützen.

Strategie

Die Impfung gegen HPV wird 11- bis 26-jährigen Jungen und Männern unter Verwendung eines Impfstoffs, welcher die für den Grossteil der Krebserkrankungen und Genitalwarzen verantwortlichen Typen 6, 11, 16 und 18 enthält, als ergänzende Empfehlung besteht jeweils für Impfungen, die einen optimalen individuellen Schutz bieten und für Personen bestimmt sind, die sich gegen klar definierte Risiken schützen wollen. Durch die HPV-Impfung bei Männern können in der Schweiz

jedes Jahr sowohl einige schwerwiegende Krebsfälle verhindert werden als auch eine grosse Zahl von Genitalwarzen.

Da die Impfung am effektivsten ist, wenn sie vor Beginn der sexuellen Aktivität erfolgt, wird die Impfung, analog zu den Mädchen, den 11- bis 14-Jährigen empfohlen. Sie kann aber nach individueller Beurteilung auch für junge Männer noch Sinn machen. Jungen und junge Männer sollten über die Risiken einer HPV-Infektion und den Nutzen der Impfung aktiv informiert werden. Aus Gründen der Gleichberechtigung sollte der Zugang zu einer Impfung für jeden Jungen gewährleistet sein.

Unter den Impfeempfehlungskategorien gibt es auch die Kategorie für Risikogruppen. Mit der Impfeempfehlung für alle Jungen und jungen Männer von 11 bis 26 Jahren erübrigt sich eine spezifische Impfeempfehlung für die Risikogruppe der MSM. Eine solche wäre auch aufgrund der Unmöglichkeit, MSM vor Beginn der sexuellen Aktivität zu identifizieren, nicht sinnvoll. Die gleichen Überlegungen gelten für Menschen mit reduzierter Immunabwehr, z. B. unter immunsuppressiver Behandlung, welche ein erhöhtes Risiko für Komplikationen nach einer HPV-Infektion haben.

Spezifische Ziele

Für eine ergänzende Impfeempfehlung wird kein Durchimpfungsziel festgelegt.

Die Impfung von Mädchen und Frauen bleibt weiterhin essentiell. Da Frauen deutlich häufiger als Männer von HPV-assoziierten Krebserkrankungen, namentlich Gebärmutterhalskrebs, betroffen sind, ist die HPV-Impfung für alle 11- bis 14-jährigen Mädchen unverändert als Basisimpfung empfohlen, mit einer Nachholimpfung für alle 15- bis 19-jährigen Mädchen. Die Kategorie Basisimpfung gilt für Impfungen, die unerlässlich für die individuelle und öffentliche Gesundheit sind, d. h. durch die sich in der Schweiz jedes Jahr zahlreiche schwerwiegende Krankheiten vermeiden lassen, die bleibende Schäden oder den Tod nach sich ziehen können. Das Durchimpfungsziel bei den Mädchen liegt bei 80 %. Es bietet den Mädchen wahrscheinlich mehr

Schutz als eine Durchimpfungsrate von 50 % bei beiden Geschlechtern [62]. Eine niedrige bis mittlere Durchimpfung bei beiden Geschlechtern ist also nicht gut genug für einen effektiven Schutz der Bevölkerung vor HPV-assoziierten Erkrankungen, sondern eine hohe Durchimpfung, vor allem der Mädchen, bleibt das Hauptziel.

Für 20- bis 26-jährige Frauen wird die Impfung ausserdem als ergänzende Impfung empfohlen, auf Basis einer individuellen Empfehlung.

Kosteneffektivität des Einbezugs von Jungen

Unabhängige öffentlich zugängliche Kosteneffektivitätsanalysen für die Impfung der Jungen zusätzlich jener der Mädchen liegen in der Schweiz aktuell nicht vor.

Die Kosteneffektivität hängt von den Rahmenbedingungen ab: besonders von den Kosten des Impfstoffs, ob mit zwei oder drei Impfdosen geimpft wird, und Annahmen der statistischen Modelle (Wirksamkeitsdauer, Durchimpfung, Berücksichtigung des Screenings, Einbezug welcher HPV-assoziierten Erkrankungen, Grenzwert der Kosteneffektivität pro «quality-adjusted life-year», QALY). Da sich die Rahmenbedingungen in den vorhandenen Studien (meist aus den USA) grösstenteils sehr von der Schweiz unterscheiden, speziell indem sie in der Regel den Gebrauch von drei statt zwei Impfdosen annehmen, ist deren Übertragbarkeit auf die Schweiz schwierig.

Kostenschätzungen in den USA reichen von US \$20 000 bis \$40 000 pro zusätzliches QALY in Berechnungen, welche die Impfung beider Geschlechter eher unterstützen, bis \$75 000 bis \$250 000 pro QALY in den der Impfung von Jungen eher kritisch gegenüberstehenden Szenarien [72].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Impfung beider Geschlechter im Vergleich mit der Impfung von ausschliesslich Mädchen von Vorteil zu sein scheint, um HPV-Infektionen und der resultierenden Krankheitslast vorzubeugen, allerdings bei höheren Kosten.

Eine Studie untersuchte die Kosteneffektivität der HPV-Impfung bei

MSM in den USA (mit Berücksichtigung von Genitalwarzen und Analkarzinomen als HPV-assoziierte Erkrankungen) und kam zu dem Schluss, dass eine HPV-Impfung von MSM kosteneffektiv ist. Kosteneffektiv war die Impfung nicht nur bei den Jüngeren, sondern auch noch bei MSM in höherem Alter (d. h. zwischen 20 und 26 Jahren), die bereits gegenüber bestimmten relevanten HPV-Typen exponiert waren, mit Kosten von unter \$50 000 pro QALY [73].

Akzeptanz der Empfehlung

Gemäss Studien in den USA und Kanada wussten Eltern und Teenager nicht, dass die HPV-Impfung auch für Jungen zugelassen ist. Die Hälfte der Ungeimpften war bereit, sich impfen zu lassen, sobald sie informiert waren [74]. Als wichtig für die Impfakzeptanz erwiesen sich vor allem die Empfehlung durch den Arzt sowie die Meinung von Gleichaltrigen [75]. Die HPV-Impfung stiess auf grössere Akzeptanz, wenn sie für beide Geschlechter empfohlen wurde [76].

Das Risiko, sich mit HPV zu infizieren oder eine Folgekrankheit zu bekommen, wird als sehr gering eingestuft [74; 75]. Dies zeigt, dass es einen grossen Aufklärungsbedarf bezüglich HPV bei Jugendlichen gibt [77; 78].

Ein systematischer Review und eine Metaanalyse zur Akzeptanz der Impfeempfehlung bei Männern bestätigt, dass es bei ihnen eine moderate Bereitschaft für die Impfung gibt, dass bekannte Vorteile und ärztliche Empfehlung die wichtigsten Faktoren sind, welche die Impfakzeptanz beeinflussen, und dass die Kosten der Impfung und logistische Schwierigkeiten wichtige Hindernisse sind [79].

Umsetzbarkeit der Empfehlung

Da das HPV-Impfangebot für Mädchen bereits besteht, ist es einfach, die Impfung auf die Jungen auszuweiten. Die Impfungen können am gleichen Termin (Arzt bzw. Schularzt) wie die anderen Impfungen, die in diesem Alter empfohlen werden, durchgeführt werden, also der Auffrischimpfung gegen Diphtherie-Tetanus-Pertussis und die Impfung gegen Hepatitis B und Meningokokken C [2]. Ebenso sollte die HPV-bezo-

gene Impfaufklärung zusammen mit derjenigen der Hepatitis-B-Impfung stattfinden, und mit Präventionsbotschaften zu sexueller und reproduktiver Gesundheit kombiniert werden.

Somit lassen sich die bestehenden Strukturen der kantonalen Schulgesundheitsdienste bzw. Schulimpfprogramme auch zur Informationsvermittlung über HPV-Infektionen und zur erleichterten Impfung für Jungen einsetzen. Zur Information der niedergelassenen Ärzte sowie der Jungen und ihren Eltern sind oder werden die existierenden Kommunikationsmittel des BAG und der Kantone (Flyer, Homepages, Factsheets, Impfplan) adaptiert und erweitert. Kinderärzte/innen und Allgemeinärzte/innen bleiben am besten geeignet, um ihre Patienten/innen zu beraten.

Evaluationsfähigkeit der Empfehlung

Die Durchimpfungsraten werden in der Schweiz routinemässig bei Kindern (2, 8 und 16 Jahre alt) erfasst [63]. Allerdings gibt es für ergänzende Impfungen keine Ziele, wie z.B. das Erreichen von Durchimpfungsraten.

Studien über die Gründe des individuellen Impfscheiters und zur Effizienz des Zugangs zur Impfung könnten ebenfalls hilfreiche Daten liefern.

Zum aktuellen Zeitpunkt sind die Rahmenbedingungen/Voraussetzungen für die Überwachung der Auswirkungen der Impfung von Männern auf die Krankheitslast in der Schweiz nicht gegeben. Um dies zu erreichen, sollte bei potenziell HPV-assoziierten Krebserkrankungen grundsätzlich ein HPV-Nachweis angestrebt werden. Darüber hinaus sollte bei solchen Fällen der Impfstatus bekannt sein. Die Daten könnten durch die kantonalen Krebsregister und von NICER gesammelt werden; in Anlehnung an das sich im Aufbau befindende System bei Frauen.

Offene Fragen

Es existieren bisher keine Wirksamkeitsdaten der Impfung zur Verhinderung von HPV-assoziierten Krebserkrankungen und -Vorstufen im Oropharyngealbereich und am Penis. Wegen der geringen Fallzahlen braucht es hierfür grosse internationale Studien.

Die Dauer der Wirksamkeit der HPV-Impfung liegt bei Frauen bei

mindestens neun Jahren und ist wahrscheinlich sehr viel länger. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass sowohl für Frauen als auch Männer eventuell eine Auffrischimpfung notwendig wird.

Die Wirksamkeit des 2-Dosen-Impfschemas basiert momentan auf Basis der Immunogenität und bleibt daher eine offene Frage.

Bisherige Studien deuten nicht darauf hin, dass die Impfung gegen HPV-16 und -18 eine Verschiebung der HPV-Typen oder des Krankheitsbildes provoziert. Dies muss langfristig jedoch überwacht werden, zum Beispiel durch ein HPV-Typenmonitoring bei HPV-assoziierten Krebserkrankungen, die den Krebsregistern gemeldet werden.

Während eine hohe Durchimpfung bei Mädchen einen gewissen Herdenschutz für Jungen bietet [49; 50], ist bisher noch unklar, in welchem Ausmass eine Impfung von Jungen und Männern den Schutz der Frauen vor Gebärmutterhalskrebs erhöhen kann. Hierfür benötigt man mindestens Daten zur Durchimpfung der beiden Geschlechter und zur Inzidenz von HPV-assoziierten Krebserkrankungen.

Die Kosteneffektivität der HPV-Impfung bei Männern in der Schweiz kann aufgrund der aktuellen Datenlage nicht abschliessend beurteilt werden. Unabhängige Daten für die Schweiz existieren diesbezüglich nicht. Aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen in Ländern, für die es bereits Erhebungen gibt (Durchimpfungsraten, Kosten des Impfstoffes, Krankheitslast), ist die Interpretation dieser Daten für die Schweiz schwierig.

Gleichberechtigter Zugang aufgrund der Empfehlung

Mit der Erweiterung der Impfempfehlung auf Jungen und Männer sind Männer nicht mehr vom Nutzen der Impfung ausgeschlossen. Sie können sich vor den klar definierten Risiken einer HPV-Infektion schützen. Bisher lag jegliche Last des Schutzes vor HPV-assoziierten Infektionen auf den Schultern der Frauen. Dieser Ungleichheit wird nun entgegengewirkt. Die HPV-Impfung für Jungen und Männer erlaubt es, dass beide Geschlechter die Verantwortung für Themen wie die sexuelle und reproduktive Gesundheit tragen.

Diese ergänzende Impfempfehlung verpflichtet die Ärzteschaft dazu, ihre Patienten über die Impfung zu informieren. Jugendliche und Erwachsene sollten die Möglichkeit haben, auf Basis von umfassenden und leicht zugänglichen Informationsmaterialien eine fundierte Entscheidung zur HPV-Impfung zu treffen. Das BAG und die EKIF stellen zu diesem Zweck Aufklärungsmaterialien zur Verfügung, zugänglich über die Webseiten.

Alle Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren müssen über die Möglichkeit einer Impfung informiert werden. Insbesondere: a) Jungen möglichst vor Beginn der sexuellen Aktivität, b) MSM, da sie bei einer alleinigen Impfung von Mädchen nicht von einem möglichen Herdenschutz profitieren, jedoch einen überproportionalen Anteil der Krankheitslast tragen und c) Immunsupprimierte, da sie ebenfalls anfälliger sind für schwere Verläufe von HPV-assoziierten Krankheiten.

Um einen chancengleichen Zugang zur Impfung zu schaffen und aufrechtzuerhalten, ist gerade in der Altersgruppe der Jugendlichen, die mit individualmedizinischen Strukturen allein schwierig erreichbar sind, eine Zusammenarbeit zwischen Individualmedizin und den öffentlichen Gesundheitsdiensten zu fördern, z.B. durch Einbezug der Schulärztlichen Dienste.

Internationale Situation bezüglich Impfempfehlung

Aus den genannten Gründen haben Länder wie Österreich, Australien, USA und Kanada in den letzten Jahren ihre Empfehlungen für die HPV-Impfung auf Jungen und junge Männer erweitert.

USA: Das *Advisory Committee on Immunization Practices* empfiehlt eine HPV-Impfung für Jungen und Männer seit 2011 als Routineimpfung. Diese umfasst drei Impfdosen des tetravalenten Impfstoffs bei 11- bis 12-jährigen Jungen sowie eine Nachholimpfung für 13- bis 21-jährige Adoleszente/junge Männer. Für MSM und abwehrgeschwächte Männer ist die Impfung gemäss der allgemeinen Empfehlung vorgesehen sowie eine Nachholimpfung bis 26 Jahre [72].

Kanada: Das *National Advisory Committee on Immunisation* empfiehlt in seinem Bericht von 2012 eine HPV-Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff für Jungen/Männer zwischen 9 und 26 Jahren zum Schutz vor Analkarzinomen und seinen Vorstufen sowie Anogenitalwarzen. Dabei sollte möglichst im Alter zwischen 9 und 13 Jahren und vor Beginn der sexuellen Aktivität geimpft werden, um den Effekt der Impfung zu maximieren. Es wird darauf hingewiesen, dass für diese Gruppe eine Impfung auch nach Beginn der sexuellen Aktivität von Nutzen sein kann [80].

Australien: Die *Australian Technical Advisory Group on Immunisation* empfiehlt seit 2013 den tetravalenten Impfstoff für Jungen/Männer zwischen 9 und 18 Jahren zum Schutz vor persistierenden Infektionen und anogenitalen Erkrankungen inklusive Genitalwarzen, die durch HPV-6, -11, -16 und -18 verursacht werden. Die Impfung sollte möglichst zwischen dem 11. und 13. Lebensjahr stattfinden. Männer über 18 Jahren können einen individuellen Nutzen haben, dies soll von Fall zu Fall entschieden werden. Die Impfung wird für MSM empfohlen, ohne eine spezifische Altersgruppe zu nennen. Ebenso wird immungeschwächten Männern und Frauen ohne Altersspezifizierung eine Impfung empfohlen [81]. Seit Februar 2013 impft man Jungen im Alter von 12 und 13 Jahren im Rahmen des subventionierten nationalen Impfprogramms in Schulen zusammen mit den Mädchen. Bis Ende 2014 werden Jungen im Alter von 14 und 15 Jahren ausserdem im Rahmen einer Nachholimpfung geimpft [82].

Österreich: In Österreich begann im Februar 2014 ein kostenfreies HPV-Impfprogramm für Mädchen und Jungen. Die Impfung im 2-Dosen-Schema wird für Kinder im Alter von 9 bis 12 Jahren empfohlen. Die Kosten der Impfung werden übernommen. Ziel ist die Herdenimmunität, erwähnt werden aber auch die persönliche Vorteile der Impfung [83].

UK: Gemäss den britischen Empfehlungen des *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* werden Jungen und Männer im nationalen HPV Immunisierungsprogramm derzeit nicht berücksichtigt [84].

Deutschland: Die Impfpfehlun-

gen der Ständigen Impfkommission von 2014 enthalten gegenwärtig keine Empfehlung zur Impfung von Jungen/Männern [85].

KOSTENÜBERNAHME

Die Modalitäten der Kostenvergütung der HPV-Impfung für Jungen und Männer sind Ausarbeitung. Eine Entscheidung wird in den nächsten Monaten erwartet. Sobald die Modalitäten geklärt sind, wird das BAG informieren.

SCHLUSSFOLGERUNGEN UND IMPFEMPFEHLUNGEN

Ausgehend von den Erkenntnissen,

- dass HPV-assoziierte Krankheiten Männer betreffen, wobei Krebserkrankungen zwar schwerwiegend, aber nicht häufig sind, und Genitalwarzen häufig, aber weniger schwerwiegend sind;
- dass der tetravalente Impfstoff gegen HPV auch bei jungen Männern sicher ist;
- dass erwiesen ist, dass der tetravalente Impfstoff gegen persistierende Infektionen mit den HPV-Typen 6, 11, 16, 18 im Anogenitalbereich wirkt;
- dass erwiesen ist, dass der tetravalente Impfstoff Genitalwarzen und anale intraepitheliale Neoplasien, ausgelöst durch die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen, verhindern kann;
- dass zurzeit für HPV-assoziierte Krebserkrankungen, die andere Organe als den Gebärmutterhals betreffen, keine alternativen präventiven Massnahmen, wie z. B. Screening, existieren;
- dass MSM, welche das höchste Risiko für persistierende HPV-Infektionen und deren Folgeerkrankungen haben, durch eine auf Frauen beschränkte Impfpfehlung völlig vom Nutzen der Impfung ausgeschlossen sind und durch eine spezifische Impfpfehlung für Risikogruppen nicht zeitgerecht erreichbar wären;

empfehlen die EKIF und das BAG die HPV-Impfung für Jungen und Männer als ergänzende Impfung zum individuellen Schutz vor Läsionen, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18

verursacht werden. Eine ergänzende Impfpfehlung verpflichtet die Ärzteschaft zu informieren und bietet somit allen die Möglichkeit zu einer informierten Entscheidung.

Impfschema

Die Impfung wird für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren empfohlen (bis zum Tag vor dem 27. Geburtstag), vorzugsweise zwischen 11 und 14 Jahren bzw. vor Beginn der sexuellen Aktivität. Analog zu den Empfehlungen bei Mädchen sollten gesunde 11- bis 14-jährige Jungen mit einem 2-Dosen-Schema (Off-label Verwendung) im Abstand von sechs Monaten geimpft werden. Ab dem 15. Geburtstag, und für alle, welche eine Immunschwäche haben, sind drei Impfdosen zu den Zeitpunkten 0, 1–2 und 6 Monate indiziert.

Die Modalitäten der Kostenvergütung für Knaben und Männer sind in Ausarbeitung. Eine Entscheidung wird in den nächsten Monaten erwartet. ■

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit (BAG):
www.bag.admin.ch

Autoren

Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen

Referenzen

1. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF), Arbeitsgruppe HPV-Impfung. Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV). Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit 2008.
2. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2014. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit 2014.
3. Eidgenössische Kommission für Impffragen. Analyserahmen. www.bag.admin.ch/ekif/04423/04425/index.html?lang=de. Bern 2004.
4. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013; 40:187–93.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). IARC Monographs on

- the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90. Human Papillomaviruses. Lyon. France 2007.
6. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:21–31.
 7. Moreira ED, Jr., Giuliano AR, Palefsky J, et al. Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis* 2014; 210:192–9.
 8. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; 377:932–40.
 9. Martel de C., Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607–15.
 10. Borget I, Abramowitz L, Mathevet P. Economic burden of HPV-related cancers in France. *Vaccine* 2011; 29:5245–9.
 11. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsague X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012; 12:30.
 12. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S11–S25.
 13. Vuyst de H., Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:1626–36.
 14. Joseph DA, Miller JW, Wu X, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer* 2008; 113:2892–900.
 15. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29:4294–301.
 16. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978–2008. *Int J Cancer* 2012; 130:1168–73.
 17. NICER Cancer Incidence Switzerland. www.nicer.org/en/statistics-atlas/cancer-incidence/. accessed 01 08 2014.
 18. Pers Kommunikation A.Feller. www.nicer.org. NICER 2014.
 19. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:467–75.
 20. Hsueh PR. Human papillomavirus, genital warts, and vaccines. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42:101–6.
 21. Woodhall S, Ramsey T, Cai C, et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect* 2008; 84:161–6.
 22. Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:S3–14.
 23. Streit M. Warzen – klinische Bilder und Therapie. *Schweiz Med Forum* 2014; 14:634–9.
 24. Langley PC, White DJ, Drake SM. The costs of treating external genital warts in England and Wales: a treatment pattern analysis. *Int J STD AIDS* 2004; 15:501–8.
 25. Gianino MM, Delmonte S, Lovato E, et al. A retrospective analysis of the costs and management of genital warts in Italy. *BMC Infect Dis* 2013; 13:470.
 26. Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C, et al. The cost of managing genital warts in the UK. *Int J STD AIDS* 2012; 23:189–94.
 27. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2013; 13:75.
 28. Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999–2004. *Sex Transm Dis* 2008; 35:357–60.
 29. Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196:1447–54.
 30. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S35–S41.
 31. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011; 203:49–57.
 32. Parisi SG, Cruciani M, Scaggiante R, et al. Anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in HIV-infected subjects in northern Italy: a longitudinal cohort study among men who have sex with men. *BMC Infect Dis* 2011; 11:150.
 33. Gilbert M, Kwag M, Mei W, et al. Feasibility of incorporating self-collected rectal swabs into a community venue-based survey to measure the prevalence of HPV infection in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2011; 38:964–9.
 34. Palefsky JM, Holly EA, Efird JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19:1407–14.
 35. Dindo D WM. Human Papillomavirus und anale Dysplasien: Diagnose, Screening und Therapie. *Schweiz Med Forum* 2012; 12:282–5.
 36. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:487–500.
 37. Anic GM, Lee JH, Stockwell H, et al. Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis* 2011; 204:1886–92.
 38. Jin F, Prestage GP, Kippax SC, et al. Risk factors for genital and anal warts in a prospective cohort of HIV-negative homosexual men: the HIM study. *Sex Transm Dis* 2007; 34:488–93.
 39. Swissmedic. Fachinformation/information professionnelle Gardasil. www.swissmedicinfo.ch. accessed on 29.09.2014.
 40. Food and Drug Administration. Product approval-prescribing information (package insert). Gardasil (human papillomavirus quadrivalent types 6 11 16 18) vaccine recombinant, available at. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf. Merck & Co, Inc Silver Spring, MD Accessed 29 09 2014.
 41. Petaja T, Keranen H, Karppe T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. *J Adolesc Health* 2009; 44:33–40.
 42. Pers.Kommunikation. GlaxoSmithKline. GSK 2014.
 43. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:201–9.
 44. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118:2135–45.
 45. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19:261–7.
 46. European Medicines Agency (EMA). Gardasil authorisation. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp. accessed 02 09 2014.
 47. The FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c3493.

48. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:325–39.
49. Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87:544–7.
50. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346:f2032.
51. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364:401–11.
52. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365:1576–85.
53. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013; 8:e68329.
54. Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics* 2014; 134:657–65.
55. Roteli-Martins C, Naud P, De BP, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8.
56. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009; 27:5612–9.
57. Rowhani-Rahbar A, Alvarez FB, Bryan JT, et al. Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. *J Clin Virol* 2012; 53:239–43.
58. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10.
59. Kjaer SK. An evaluation of the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil® in previously vaccinated women. Lisbon, Portugal 2011; Abstract:PS 2–6.
60. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:39–44.
61. Smith MA, Lew JB, Walker RJ, Brotherton JM, Nickson C, Canfell K. The predicted impact of HPV vaccination on male infections and male HPV-related cancers in Australia. *Vaccine* 2011; 29:9112–22.
62. Smith MA, Canfell K, Brotherton JM, Lew JB, Barnabas RV. The predicted impact of vaccination on human papillomavirus infections in Australia. *Int J Cancer* 2008; 123:1854–63.
63. Bundesamt für Gesundheit. Durchimpfung. www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02133/index.html?lang=de. accessed 29 09 2014.
64. Marty R, Roze S, Bresse X, Largeron N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* 2013; 13:10.
65. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010; 202:1246–53.
66. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012; 271:193–203.
67. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347:f5906.
68. World Health Organisation. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Weekly epidemiological record No 9 2013; 88:309–12.
69. World Health Organisation. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Weekly epidemiological record No 7 2014 2013; 89:53.
70. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015; 313:54–61.
71. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014; 32:2670–4.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2014; 63:1–30.
73. Kim J. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:845–52.
74. Blumenthal J, Frey MK, Worley MJ, Jr., Tchabo NE, Soren K, Slomovitz BM. Adolescent Understanding and Acceptance of the HPV Vaccination in an Underserved Population in New York City. *J Oncol* 2012; 2012:904034.
75. Reiter PL, McRee AL, Kadis JA, Brewer NT. HPV vaccine and adolescent males. *Vaccine* 2011; 29:5595–602.
76. Oteng B, Marra F, Lynd LD, Ogilvie G, Patrick D, Marra CA. Evaluating societal preferences for human papillomavirus vaccine and cervical smear test screening programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87:52–7.
77. Stupiansky NW, Alexander AB, Zimet GD. Human papillomavirus vaccine and men: what are the obstacles and challenges? *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25:86–91.
78. Zimet GD, Rosenthal SL. HPV vaccine and males: issues and challenges. *Gynecol Oncol* 2010; 117:S26–S31.
79. Newman PA, Logie CH, Doukas N, Asakura K. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013; 89:568–74.
80. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. An Advisory Committee Statement (ACS). Canada Communicable Disease Report 2014; 38.
81. Australian Government, Department of Health. Human Papillomavirus. The Australian Immunisation Handbook, 10th Edition 2014; 231–42.
82. Australian Government, Department of Health. www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv. accessed 29 09 2014.
83. Bundesministerium für Gesundheit. www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan2014.pdf. Impfplan Österreich 2014.
84. Department of Health. Human Papillomavirus (HPV). Green book chapter 18a v2.1. United Kingdom 2014.
85. Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2014; 34.