



Epidemiologisches Bulletin

28. Juni 2018 / Nr. 26

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat auf ihrer 90. Sitzung am 5. Juni 2018 die Standardimpfung gegen Humane Papillomviren (HPV) für Jungen beschlossen. Hierzu erfolgten Diskussionen auf mehreren Sitzungen, wobei auch Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der obersten Gesundheitsbehörden der Bundesländer sowie betroffener Fachgesellschaften Berücksichtigung fanden. Die Empfehlung für die HPV-Impfung von Mädchen bleibt unverändert. Eine englischsprachige Version der wissenschaftlichen Begründung wird in Kürze im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht.

Empfehlung

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen HPV für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Eine Immunisierung sollte vor dem ersten Sexualkontakt erfolgen. Wie bei der HPV-Impfung für Mädchen sind im Alter von 9 bis 14 Jahren zwei Impfungen im Abstand von mindestens 5 Monaten notwendig. Wenn die erste HPV-Impfung im Alter von 15 Jahren oder älter verabreicht wird, sind insgesamt drei Impfungen notwendig. Eine Nachholimpfung sollte bis zum Alter von 17 Jahren erfolgen. Das Impfziel der HPV-Impfung von Mädchen und Jungen ist die Reduktion der Krankheitslast durch HPV-assoziierte Tumoren.

Wissenschaftliche Begründung

1. Einleitung

Infektionen mit HPV sind sowohl bei der Frau als auch beim Mann sehr verbreitet.¹ Es wird davon ausgegangen, dass HPV-Infektionen zu den häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen (STI) gehören. Die meisten sexuell aktiven Menschen infizieren sich mindestens einmal im Leben mit HPV. Zumeist handelt es sich dabei um transiente Infektionen, die nach 1 bis 2 Jahren nicht mehr nachweisbar sind.² Jedoch können HPV-Infektionen auch persistieren und über Krebsvorstufen zu Plattenepithelkarzinomen im Anogenitalbereich oder in der Mundhöhle und im Rachen führen.³⁻⁸ Bei Frauen dominiert das Zervixkarzinom, das zu nahezu 100 % mit HPV ursächlich in Verbindung gebracht wird.⁹ Obwohl es in Deutschland ein Screeningprogramm gibt, erkranken jedes Jahr in Deutschland etwa 4.600 Frauen neu an einem Zervixkarzinom, etwa 1.600 versterben jedes Jahr an diesem Krebsleiden.¹⁰ Zudem gibt es bei der Frau Karzinome der Vulva, der Vagina, des Anus sowie der Mundhöhle und des Rachens, die zu unterschiedlichen Anteilen HPV-bedingt sind.¹¹⁻¹⁴ Seit 2007 wird von der STIKO für Mädchen die Impfung gegen HPV mit dem Ziel empfohlen, die Krankheitslast durch das Zervixkarzinom und dessen Vorstufen zu reduzieren.¹⁵ Die Bereitschaft, sich impfen zu lassen, ist unter Mädchen nur mäßig ausgeprägt; so waren im Jahr 2014 lediglich 42,5 % der 17-jährigen Mädchen vollständig gegen HPV geimpft.¹⁶ Die Impfquote stieg im Jahr 2015 nur geringfügig an (44,6 % bei den 17-Jährigen).¹⁷

Bei Männern zählen das Penis- und Analkarzinom sowie Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Rachens zu den HPV-assoziierten Krebsarten.

Diese Woche 26/2018

Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
23. Woche 2018



Auch hier ist zu beachten, dass jeweils nur ein gewisser Anteil dieser Krebserkrankungen durch eine HPV-Infektion bedingt ist. Nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD)¹⁸ am Robert Koch-Institut (RKI) treten pro Jahr beim Mann etwa 600 Anal- und mindestens 250 Peniskarzinome sowie mindestens 750 Karzinome in der Mundhöhle bzw. im Rachen als Neuerkrankungen auf, die mit einer HPV-Infektion assoziiert sind (HPV-attributable Karzinome). Epidemiologische Studien aus Ländern mit einer hohen HPV-Impfquote der Mädchen (70–85%) – wie z. B. Australien – zeigen, dass durch Herdenprotektion die Inzidenz von HPV-Infektionen und HPV-assoziierten Läsionen im Anogenitalbereich bei HPV-ungeimpften Jungen bzw. Männern signifikant gesenkt werden kann.¹⁹ Da die HPV-Impfquote bei Mädchen in Deutschland unter 50% liegt, ist davon auszugehen, dass in absehbarer Zukunft hierzulande keine solide Herdenprotektion aufgebaut werden kann. Zudem profitieren Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben, nicht von der HPV-Mädchenimpfung. Somit musste die Ausdehnung der HPV-Impfung auf das männliche Geschlecht geprüft werden.

Die STIKO hat sich mit der Thematik der HPV-Jungenimpfung intensiv befasst. Die hier vorliegende wissenschaftliche Begründung stellt die Grundlage für die Entscheidung der STIKO zur HPV-Jungenimpfung dar. Auf Basis der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen wurden die Krankheitslast von HPV-assoziierten Tumoren beim Mann in Deutschland abgeschätzt, ein systematischer Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung beim Mann durchgeführt, mögliche epidemiologische Effekte der HPV-Jungenimpfung auf die HPV-Epidemiologie und auf HPV-assoziierte Krankheiten der Bevölkerung in Deutschland modelliert sowie eine gesundheitsökonomische Analyse durchgeführt. Des Weiteren wurden Aspekte der Umsetzbarkeit und Akzeptanz der HPV-Jungenimpfung sowie einer Evaluation der neuen Impfeempfehlung erörtert.

2. Erreger und Krankheitsbild

HPV ist weltweit verbreitet. Die Viren werden über direkten Kontakt von einem Menschen auf den anderen übertragen und infizieren insbesondere Plattenepithelien. Bei Infektionen mit HPV im Anogenitalbereich findet die Transmission durch Geschlechtsverkehr statt; über orogenitale Sexualpraktiken ist eine Transmission in die Mundhöhle oder den Oropharynx möglich. Durch die Verwendung von Kondomen kann eine HPV-Infektion nicht sicher verhindert werden.^{20,21} HPV dringen über Mikroverletzungen der Haut bzw. Schleimhaut ein und infizieren die Epithelzellen der Basalschicht.³

2.1 Ätiologie und Pathogenese

HPV sind unbehüllte DNA-Viren. Die DNA ist doppelsträngig und wird von einer Kapsel umgeben, die aus zwei verschiedenen Proteinen besteht: den Kapselproteinen L1 und L2, die beide immunologisch bedeutsam sind.²² Bisher konnten ca. 200 verschiedene HPV-Genotypen identifiziert werden. HPV werden in 5 Genera unterteilt: Alpha-,

Beta-, Gamma-, Mu- und Nu-HPV, wobei nur HPV aus dem Genus Alpha neben der Haut (kutane Typen) auch die Schleimhaut (mukosale Typen) infizieren können.²³ Auf Grundlage ihres onkogenen Potenzials werden HPV in sogenannte Hochrisiko (*high risk*; HR)- und Niedrigrisiko (*low risk*; LR)-Typen unterteilt. Bei persistierenden Infektionen mit HPV steigt das Risiko für eine zufällige Integration des Virusgenoms in das Erbgut infizierter Epithelzellen. Führt dies zu einer verstärkten Expression der Onkoproteine E6 und E7 von HR-Typen, kann dies zu einer malignen Entartung infizierter Epithelzellen führen, indem diese Proteine wachstumsregulatorische intrazelluläre Signalwege beeinflussen.²⁴ Wenn dieser Prozess fortschreitet, entstehen im betroffenen Epithelbereich Dysplasien und Läsionen, deren Folge die Ausbildung maligner Tumoren sein kann. In dieser Phase kommt es zur Hochregulation des Tumorsuppressorgens *p16^{INK4a}*, dessen immunhistochemischer Nachweis auch als Biomarker für fortgeschrittene Zellläsionen angesehen wird.²⁵ Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) stuft derzeit folgende 12 HR-HPV-Typen als sicher karzinogen ein: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59.²⁶ In HPV-attributablen Karzinomen lässt sich mehrheitlich DNA des HR-Typs 16 nachweisen; dieser HPV-Typ nimmt damit eine dominierende Rolle ein.

2.2 Krankheitsbilder, Risikofaktoren und Therapieoptionen beim Mann

HPV-Infektionen im anogenitalen Bereich sind sehr häufig und heilen zumeist symptomlos aus. Der natürliche Verlauf von HPV-Infektionen beim Mann ist bei weitem nicht so präzise beschrieben wie bei der Frau.²⁷ Bei persistierender HPV-Infektion kann es über Jahre hinweg zur Ausbildung von Zellläsionen (Dysplasien) und benignen sowie malignen Tumoren kommen.

2.2.1 Benigne anogenitale HPV-assoziierte Tumoren

Die häufigste HPV-assoziierte Erkrankung im äußeren anogenitalen Bereich stellen die Condylomata acuminata dar. Zu über 90% lassen sich diese sog. Feig- oder Genitalwarzen auf eine Infektion mit den LR-HPV-Typen 6 und 11 zurückführen.²⁸ Genitalwarzen bilden zunächst singuläre, dann beerartig angeordnete kleine Papeln, die im weiteren Verlauf papillomatös weiterwachsen. Die Therapie richtet sich nach der Anzahl der Läsionen bzw. der Größe und der Lokalisation des betroffenen Areals. Für die Selbsttherapie bei Erwachsenen steht die Möglichkeit einer äußeren Behandlung über mehrere Wochen mit Cremes, Salben oder Lösungen, die Wirkstoffe wie Podophyllotoxin 0,5%, Imiquimod 5% oder Sinecatechine 10% beinhalten, zur Verfügung. Alternativ können Genitalwarzen auch ablativ mittels Elektrokauterisation, Kürettage, Lasertherapie oder schichtweiser Abtragung operativ behandelt werden. Eine Behandlung kann auch vom Arzt/der Ärztin durch wiederholte Anwendung von Trichloressigsäure 80 bis 90% bzw. durch Kryotherapie durchgeführt werden.²⁹ Bei Diagnose und Therapie von Genitalwarzen sollte der anogenitale Bereich auf das Vorhandensein anderer HPV-assoziiierter intraepithelialer Neoplasien inspiziert werden.

2.2.2 Maligne anogenitale HPV-assoziierte Tumoren

Im anogenitalen Bereich können beim Mann das Peniskarzinom und das Analkarzinom durch eine persistierende HPV-Infektion ausgelöst werden.

Zumeist handelt es sich beim **Peniskarzinom** um ein Plattenepithelkarzinom. Es ist eine seltene Krebserkrankung, die vorwiegend Männer im höheren Alter betrifft. Neben Alter und HPV-Infektion (mit den HR-HPV-Typen 16 und 18)²⁶ zählen Tabakkonsum, häufig wechselnde Sexualpartner, chronische oder wiederkehrende Entzündungen am Penis, Lichttherapie mit ultravioletter Strahlung, unzureichende Hygiene sowie Phimose zu den Risikofaktoren für ein Peniskarzinom.^{30,31} Erkrankungen des Penis wie die Balanitis xerotica obliterans sind sporadisch mit einem Peniskarzinom assoziiert. Männer, bei denen als Kind eine Zirkumzision durchgeführt wurde, haben ein geringeres Risiko für die Entwicklung eines Peniskarzinoms.³² Das HPV-assoziierte Peniskarzinom entwickelt sich über präkanzeröse Vorstufen, die sogenannten penilen intraepithelialen Neoplasien (PIN; oder auch PeIN nach neuer WHO-Klassifikation), die je nach histologischem Befund in drei Schweregrade unterteilt werden: PIN I–III. PIN III werden auch als Plattenepithelkarzinome *in situ* definiert und präsentieren sich klinisch als **Erythroplasie Queyrat**, **peniler Morbus Bowen** oder **Bowenoide Papulose**.³³ Nach Diagnose einer PIN sollten zunächst konservative Therapieoptionen erwogen werden, dazu zählen topische Anwendung von Imiquimod 5% oder 5-Fluorouracil, Elektrokoagulation, Kürettage oder Lasertherapie.^{29,33} Da diese Therapieoptionen nur begrenzt effektiv sind, ist häufig eine operative Entfernung des betroffenen Areals unumgänglich, was zu einer kosmetischen und funktionellen Beeinträchtigung des Penis führen kann. Die Peniskarzinome werden in ihrer Ausprägung nach den TNM-Stadien (TNM – Tumor, *Nodus* [Lymphknoten], Metastasen) klassifiziert.³⁴ Bei niedriggradigen TNM-Stadien kann eine primäre Strahlentherapie eingesetzt werden, ggf. kombiniert mit topischer Anwendung von Imiquimod 5% und/oder 5-Fluorouracil. Bei höhergradigen TNM-Stadien wird initial eine chirurgische Resektion des Penistumors durchgeführt, gefolgt von Bestrahlung und Chemotherapie, die dem jeweiligen TNM-Stadium angepasst werden.

Analkarzinome sind in bis zu 80% der Fälle Plattenepithelkarzinome, in 15 bis 20% handelt es sich um Adenokarzinome.³⁵ Der Großteil derjenigen Analkarzinome, die vom Plattenepithel ausgehen, wird von den HR-HPV-Typen 16, 18 und 33 verursacht,³⁶ d. h. eine persistierende HPV-Infektion bedingt die Entwicklung einer epithelialen Dysplasie am Anus. Diese Läsionen, die sogenannten analen intraepithelialen Neoplasien (AIN, Grad I–III), stellen präkanzeröse Vorstufen dar, die sich, wenn sie nicht behandelt werden, zu Analkarzinomen weiterentwickeln können. Zur Behandlung von AIN kommen ablativ und minimalchirurgische Verfahren zum Einsatz wie Kürettage, Exzision, koagulierende Verfahren, Kryotherapie oder Laserbehandlung.²⁹ Risikofaktoren für das Auftreten von Analkarzi-

men stellen rezeptiver Analverkehr, Immundefizienz bzw. Immunsuppression (einschließlich HIV-Positivität), häufig wechselnde Sexualpartner und Tabakkonsum dar. Häufig handelt es sich bei der Erstdiagnose eines Analkarzinoms um einen Zufallsbefund. Ein organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm für das Analkarzinom existiert in Deutschland nicht.³⁷ AIN oder frühe Stadien des Analkarzinoms präsentieren sich als derbe verruköse Knötchen und sind relativ symptomarm. Die Klassifizierung des klinischen Status der Analkarzinome erfolgt anhand der TNM-Kriterien, nach denen sich auch die Therapie richtet.³⁴ Nur bei einem lokalen Befund und kleinem Tumor von < 1 cm (T₁, N₀) sollte dieser primär chirurgisch entfernt werden. Dabei hat die Funktionserhaltung des Anus sphinkters einen hohen Stellenwert.³⁸ Bei ausgedehnteren Befunden ist eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen. Eine radikale operative Resektion des Tumors und Entfernung der Lymphknoten ist nur bei ausgeprägten Befunden indiziert und macht zumeist die Anlage eines Kolostomas notwendig.

2.2.3 Maligne oropharyngeale HPV-assoziierte Tumoren

Zu den HPV-assoziierten malignen Tumoren der Kopf-Hals-Region zählen insbesondere die Plattenepithelkarzinome des Oropharynx (oberer Rachenabschnitt, ICD-10 C10), der Tonsillen (C09) und des Zungengrundes (C01), die zusammenfassend als Oropharynxkarzinome bezeichnet werden.³⁹ Für diese drei Tumorlokalisationen konnte ein Zusammenhang zwischen HPV-Infektion (insbesondere HR-HPV-Typ 16) und Tumorentstehung mit ausreichender Evidenz dargelegt werden.⁴ In der Literatur werden daneben auch Karzinome in anderen Bereichen der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx als HPV-assoziiert beschrieben. Neben einer persistierenden HPV-Infektion (vorwiegend mit HPV 16) stellen Tabak- und Alkoholkonsum wesentliche Risikofaktoren für eine Krebserkrankung dar.⁴⁰ Es ist zu beachten, dass nur ein Teil aller Oropharynxkarzinome HPV-bedingt ist (s. dazu Kapitel 3.2, S. 238). Der Nachweis von HPV-DNA und ggf. der Expression von Biomarkern wie HPV E6/E7 mRNA-Transkripten oder des Tumorsuppressorgens *CDKN2A* (*p16^{INK4a}*) wird zunehmend in der Primärdiagnostik des Oropharynxkarzinoms eingesetzt, weil der Nachweis von HPV-Positivität erhebliche Implikationen für die Prognose hat. Mit der 8. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren werden p16-positive und -negative Oropharynxkarzinome in unterschiedliche Stadien eingeteilt,⁴¹ womit die routinemäßige Untersuchung dieser Tumoren bezüglich der HPV-Assoziation notwendig geworden ist. Jedoch ist diese Diagnostik nicht fester Bestandteil der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) für das Mundhöhlenkarzinom.⁴² Es wurde beobachtet, dass Patienten mit einem HPV-positiven Oropharynxkarzinom deutlich längere Überlebenszeiten aufweisen als jene mit HPV-negativen Tumoren.^{43,44,45} So ist das Sterberisiko für Patienten mit einem HPV-positiven Oropharynxkarzinom im Vergleich zu Patienten mit einem HPV-negativen Tumor um 58% reduziert.⁴⁶

Die Therapie des Oropharynxkarzinoms erfolgt Stadien-adaptiert sowohl primär chirurgisch als auch primär strahlentherapeutisch. Die chirurgischen Eingriffe und die nachfolgende Strahlentherapie führen mitunter zu weitreichender Zerstörung von Pharynx- und Larynxbereichen, so dass Schluck- und Sprechdysfunktionen und nachfolgende operative Rekonstruktionen häufig unausweichlich sind.

3. Epidemiologie

Etwa 16 % aller Krebserkrankungen weltweit sind infektionsbedingt; in entwickelten Ländern liegt dieser Anteil bei ca. 7 %, die Hälfte davon ist HPV-attributabel.⁴⁷ Die Entstehung eines Karzinoms als Folge einer persistierenden HPV-Infektion stellt ein seltenes Ereignis dar.³ Dies konnte anhand klinischer Beobachtungen von natürlich verlaufenden HPV-Infektionen an der Zervix der Frau beschrieben werden: Etwa 10 % der inzidenten HPV-Infektionen persistieren länger als 12 bis 24 Monate und bedingen so höhergradige zervikale Krebsvorstufen, sog. zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN III). Werden diese Läsionen nicht behandelt, können sich daraus in etwa 50 % der Fälle innerhalb von 10 bis 30 Jahren Zervixkarzinome ausbilden.⁵ Für HPV-Infektionen bei Männern können bisher keine entsprechenden Aussagen zur Tumorentwicklung bei persistierenden HPV-Infektionen getroffen werden. HPV-Positivität beim Oropharynxkarzinom⁴⁸ liegt häufiger bei jüngeren Patienten vor (im Vergleich zu Patienten mit HPV-negativen Tumoren) sowie beim Anal-, Penis- oder Oropharynxkarzinom häufiger bei Personen mit bekannten Risikofaktoren für eine persistierende HPV-Infektion, wie häufig wechselnde Sexualpartner, homosexuelle Sexualkontakte, praktizierter Oral- bzw. Analverkehr sowie Immunsuppression bzw. Immundefizienz (einschließlich HIV). Beim Oropharynxkarzinom stellen insbesondere Tabak- und Alkoholkonsum Risikofaktoren für die Entstehung von HPV-negativen Oropharynxkarzinomen dar.⁴⁹ Da HPV-Infektionen in der sexuell aktiven Bevölkerung sehr häufig sind, verursachen HPV-attributable Karzinome bei fehlender HPV-Impfprävention eine relevante Krankheitslast.^{3,47} Die IARC hat zuletzt im Juni 2017 ihre Klassifikation von karzinogenen HR-HPV-Typen aktualisiert und publiziert.²⁶ Eine Auflistung der HPV-Typen je nach Krebslokalisation findet sich in Tabelle 1.

Für die Beschreibung der HPV-assoziierten Krebs-epidemiologie ist es unabdingbar, den HPV-attributablen Anteil für jede Krebsart zu definieren. Weltweit wurde Tumorgewebe auf das Vorhandensein von HPV-DNA untersucht, teilweise auch auf das Vorliegen der Biomarker E6/E7 mRNA und/oder p16^{INK4a}.⁵⁰ Der Anteil HPV-assoziiierter Karzinome unterscheidet sich je nach geografischer Region. Nachfolgend wird Bezug auf Daten aus Europa genommen. Für Analkarzinome konnten in den verschiedenen Studien ähnliche HPV-Prävalenzen in Tumorgewebe ermittelt werden. So lag der Anteil HPV-assoziiierter Tumoren beim **Analkarzinom** in einer Metaanalyse bei 84,2 %¹³ und in einer internationalen Querschnittstudie bei 87,6 %.^{13,51} Für **Peniskarzinome** wurde in einer Metaanalyse eine HPV-Prävalenz von 46,7 % ermittelt;⁵² in einer größeren internationalen Querschnittstudie mit mehr als 1.000 Fällen aus den Jahren 1983 bis 2011 lag diese Fraktion bei 32,2 %.⁵³ Die Differenz zwischen diesen beiden Werten kann verschiedene Gründe haben. In die Metaanalyse von Miralles-Guri et al. flossen verschiedene kleinere Studien ein, bei denen unterschiedliche Labormethoden verwendet wurden. Zudem ist eine länderspezifische Variabilität für die HPV-assoziierte Fraktion beim Peniskarzinom beschrieben, und in den beiden Publikationen wurde z. T. Tumorgewebe aus unterschiedlichen Ländern untersucht. Des Weiteren hängt die HPV-Prävalenz auch von der Histologie des Peniskarzinoms ab. Schließlich wurden unterschiedliche Fixierungsmethoden (ggf. Unterschätzung in Paraffin-eingebetteten Proben) verwendet.

Besonders komplex stellt sich die Datenlage bzgl. der Bestimmung der HPV-assoziierten Fraktion bei den **Oropharynxkarzinomen** dar. Dies ist einerseits dadurch begründet, dass in den vorliegenden Studien Tumorgewebe von unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen untersucht wurde (z. T. wurden auch Proben von Larynxkarzinomen eingeschlossen) und andererseits aufgrund des Einsatzes verschiedener Nachweismethoden. So wurden in einigen Studien nur Nachweise von HPV-DNA durchgeführt, während in anderen die zusätzliche Testung der Biomarker E6/E7 mRNA und/oder p16^{INK4a} mit in die Bewertung einbezogen wurde. Des Weiteren unterscheidet sich der Anteil HPV-assoziiierter Oropharynxkarzinome global je nach geo-

Tabelle 1: Klassifikation der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) der WHO von karzinogenen HR-HPV-Typen, Stand 2017.²⁶

Lokalisation des Karzinoms	Von der IARC als karzinogen klassifizierte Hochrisiko-HPV-Typen:	
	Klassifikation mit ausreichender Evidenz	Klassifikation mit limitierter Evidenz
Mundhöhle	HPV 16	HPV 18
Tonsillen	HPV 16	-----
Pharynx	HPV 16	-----
Larynx	-----	HPV 16
Anus	HPV 16	HPV 18, 33
Penis	HPV 16	HPV 18
Vulva	HPV 16	HPV 18, 33
Vagina	HPV 16	-----
Cervix uteri	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	HPV 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82

grafischer Region, nach der Häufigkeit/Stärke von Tabak- und Alkoholkonsum und nach der Histologie des Tumors. Insbesondere die geografische Diversität ist auffällig: So zeigten Beobachtungsstudien, dass der Anteil von HPV-16 positiven oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen in den USA bei 60 %, in Europa bei 31 % und in Brasilien bei nur 4 % lag.⁵⁴ In zwei Metaanalysen werden HPV-Prävalenzen – bezogen auf Karzinome des Oropharynx – von 41,3 % (Europa) bzw. 45,8 % (weltweit) berichtet.^{50,55} In einer großen Querschnittstudie wurden in 22,3 % bzw. 15,9 % aller Karzinome des Oropharynx HPV-DNA bzw. HPV-DNA und Biomarker nachgewiesen.¹⁴

Für die Abschätzung der HPV-assoziierten Fraktionen der verschiedenen Krebserkrankungen wurden jeweils HPV-Prävalenzen aus Metaanalysen und Querschnittuntersuchungen (unter Nutzung von in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe) herangezogen; eine Übersicht gibt Tabelle 2.

3.1 Inzidenz und Prävalenz von HPV-Infektionen in der männlichen Bevölkerung

Inzidente HPV-Infektionen im anogenitalen Bereich sind beim Mann sehr häufig; ein großer Teil dieser inzidenten Infektionen heilt spontan aus (sog. *Clearance*). Ein systematischer Review aus dem Jahr 2006 zur anogenitalen HPV-Prävalenz beim Mann zeigte eine große Bandbreite der Prävalenzzahlen, was damit begründet wurde, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche Abstrichorte, Probengewinnungs- und HPV-Nachweisverfahren eingesetzt wurden.⁵⁶ In einem großen bevölkerungsbezogenen Survey in den USA ($n = 2.046$) konnte für den Zeitraum 2013 bis 2014 eine penile HPV-Prävalenz von 42,2 % (95 % Konfidenzintervall [KI] 38,3–46,1) und für HR-HPV-Typen von 23,4 % (95 % KI 21,3–25,6) festgestellt werden.⁵⁷ Dabei wurde beobachtet, dass die Prävalenz in den jüngeren Altersgruppen niedriger war als in den älteren. In der Altersgruppe der 14- bis 19-Jährigen lag sie signifikant niedriger als in den anderen Altersgruppen mit einer Prävalenz von 12,5 % (95 % KI 10,0–15,6) für alle HPV-Typen und von 7,3 % (5,4–9,9) für HR-HPV-Typen. Dies weist auf das Vorliegen von indirekten Effekten der seit 2006 in den USA implementierten HPV-Mädchenimpfung hin (s. Kapitel 9, S. 242). Auch in der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen

lag die Prävalenz für alle HPV-Typen unter 40 %; bei allen Männern > 24 Jahren lag die penile HPV-Prävalenz über alle Altersgruppen stabil bei über 45 % und für HR-HPV-Typen bei 23 % bis knapp 30 %. D.h. anders als bei den Frauen, die in ungeimpften Populationen einen HPV-Prävalenzgipfel im Alter von 15 bis 29 Jahren zeigen, weisen Männer unabhängig vom Alter eine hohe genitale HPV-Prävalenz auf.⁵⁸ Dies konnte auch in einer aktuellen Metaanalyse zu HPV-Inzidenzen im anogenitalen und oralen Bereich bestätigt werden.⁵⁹ In dieser Arbeit wird zudem deutlich, dass HPV 16 der häufigste Typ für inzidente und persistierende Infektionen ist, und dass die *Clearance*, d. h. spontane Ausheilung, einer inzidenten genitalen HPV-Infektion bei Männern häufiger auftritt als bei Frauen. Bezogen auf anale HPV-Infektionen liegt die Inzidenz bei MSM (HIV-positive und -negative) mit 21,3 bis 46,2/100 Personennjahre (PJ) hoch im Vergleich zu 7,9 bis 9,7/100 PJ bei heterosexuellen Männern (unabhängig vom HIV-Status). Die *Clearance* von analen HPV-Infektionen lag abhängig vom HPV-Typ zwischen 14,6 und 66,7/100 PJ innerhalb von 30 bis 39 Monaten. Dass MSM und HIV-Positivität mit hohen HR-HPV-Prävalenzen assoziiert sind, wurde in Studien aus Amerika⁶⁰ und Europa gezeigt. So lag in einer niederländischen Studie die anale HR-HPV-Prävalenz bei 461 HIV-negativen MSM bei 45 % und bei 317 HIV-positiven MSM bei 65 %.⁶¹ HPV 16 war bei 13 % der HIV-negativen MSM am Anus nachweisbar und bei 22 % der HIV-Infizierten. In Studien aus Deutschland wurden ähnlich hohe anale Prävalenzen bei 602 HIV-negativen MSM (medianes Alter 22 Jahre) von 42,4 %⁶² und noch deutlich höhere Werte bei 801 HIV-positiven MSM im Alter zwischen 18 bis 80 Jahre von 91,5 % gefunden.⁶³ Neben MSM und HIV-Positivität wurden häufig wechselnde Sexualpartner, eine hohe Anzahl an Sexualpartnern, Erkrankung mit anderen STI, Immundefizienz/Immunsuppression sowie Rauchen als Risikofaktoren für eine HPV-Infektion identifiziert.^{64,65}

Orale HPV-Prävalenzen wurden in einem systematischen Review beschrieben.⁶⁶ Die HPV-Prävalenzen unterschieden sich nicht zwischen Männern und Frauen. Unter über 4.000 gesunden Individuen konnte bei 4,5 % der Studienteilnehmer (95 % KI 3,9–5,1) HPV nachgewiesen werden, bei 3,5 % (95 % KI 3,0–4,1) war dies HPV 16. In einem weiteren sys-

Tabelle 2: HPV-Prävalenzen (Nachweis von HPV-DNA) in Karzinomen des Anus, des Penis sowie des Oropharynx. Tumorgewebeproben stammen von Patienten aus Europa.

Krebserkrankung (ICD-10 Code)	Referenz/Studie	Probenanzahl aus Europa	HPV-Prävalenz in %
Analkarzinom (C21)	Metaanalyse, Einschluss von 13 Studien; De Vuyst et al., 2009 ⁵¹	696*	84,2%
	1 Studie mit Testung von in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe; Alemany et al., 2015 ¹³	169*	87,6%
Peniskarzinom (C60)	Metaanalyse, Einschluss von 10 Studien; Miralles-Guri et al., 2009 ⁵²	463	46,7%
	1 Studie mit Testung von in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe; Alemany et al., 2016 ⁵³	135	32,2%
Oropharynxkarzinome	Metaanalyse, Einschluss von 39 Studien; Abogunrin et al., 2014 ⁵⁵	Oropharynx: 894* Tonsille: 605* Zungengrund: 193*	41,3%*** 66,4% 47,2%
	1 Studie mit Testung von in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe; Castellsagué et al., 2016 ¹⁴	810**	22,3%

* Zahlen nicht nach Geschlecht differenzierbar

** Schließt verschiedene Sublokalisationen ein (z. B. Tonsille, Zungengrund, unspezifische Oropharynxlokalisationen, weicher Gaumen)

*** Im Folgenden wird im Sinne einer konservativen Schätzung der niedrigste prozentuale Anteil (41,3%) verwendet

tematischen Review wurde berichtet, dass die orale HPV 16 Inzidenz, d. h. die Rate der HPV 16 Neuinfektionen bezogen auf 12 Monate, bei gesunden Personen bei 4,8 % (95 % KI 3,2–7,3) liegt. Es heilten 43 bis 83 % der HPV 16 Infektionen innerhalb von 7 bis 22 Monaten aus. Auch für orale HPV-Infektionen stellen Homosexualität und Immundefizienz, insbesondere HIV-Positivität, Risikofaktoren dar. In einer Studie an 170 MSM wurde beobachtet, dass bei 9,2 % der HIV-negativen und bei 11,1 % der HIV-positiven MSM karzinogene HPV-Typen oral nachweisbar waren.⁶⁷

3.2 Epidemiologie von HPV-attributablen Karzinomen in der männlichen Bevölkerung

3.2.1 Peniskarzinom

An einem Peniskarzinom (C60) erkrankten – bezogen auf HPV-positive und HPV-negative Tumoren gemeinsam – im Jahr 2013 in Deutschland 776 Männer, 170 verstarben an diesem insgesamt seltenen Tumor. Die altersstandardisierte Inzidenz liegt in Deutschland bei 1,3/100.000 Einwohnern und war in den letzten Jahren stabil (Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenstand 7/2017). Zumeist sind Männer höheren Alters betroffen.⁶⁸ Die relative 5-Jahresüberlebensrate (5JÜR) liegt in Europa bei 68 %. Die Prognose ist stark vom Alter des Patienten und Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung abhängig.⁶⁹ Bisher ist unklar, in welchem Ausmaß der Nachweis von HPV bei einem Peniskarzinom mit einer besseren Prognose und höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist.⁷⁰ Bezogen auf die in Tabelle 2 (S. 237) dargelegten HPV-Prävalenzen in Tumorgewebe kann auf Grundlage der aktuellen Inzidenzschätzung angenommen werden, dass in Deutschland im Jahr 2013 zwischen 250 und 360 HPV-assoziierte Peniskarzinome neu diagnostiziert wurden.

3.2.2 Analkarzinom

Bezogen auf HPV-positive und HPV-negative Tumoren erkrankten in Deutschland jährlich etwa 650 Männer neu an einem Analkarzinom; 164 Männer verstarben im Jahr 2013 an diesem Tumor. Die altersstandardisierte Inzidenz des Analkarzinoms lag 2013 für Männer bei 1,3/100.000 Einwohner; für Frauen liegt diese etwas höher bei 1,8/100.000 mit etwa 1.100 Neuerkrankungsfällen pro Jahr – für beide Geschlechter mit ansteigender Tendenz.⁷¹ Damit handelt es sich beim Analkarzinom um eine seltene Krebsart. Die Inzidenzen liegen jedoch deutlich höher bei Personen mit einem erhöhten Risiko für eine persistierende HPV-Infektion und/oder für die Ausbildung von HPV-assoziierten malignen Tumoren, wie MSM, HIV-Infizierte oder anders Immunsupprimierte.⁶⁵ Aus Frankreich wird für HIV-positive MSM eine Inzidenz für das Analkarzinom von 95/100.000 PJ berichtet, im Vergleich zu 0,6/100.000 in der allgemeinen männlichen Bevölkerung.⁷² Bezogen auf die Gesamtbevölkerung wird die höchste Inzidenz für das Plattenepithelkarzinom des Anus seit den 2000er Jahren im Alter von 45 bis 64 Jahren in verschiedenen europäischen Ländern, wie auch Großbritannien, den USA und Australien beobachtet.⁷³ Die altersstandardisierte 5JÜR in

Europa lag in den 1990er Jahren bei 51 %⁷⁴, in einer aktuellen Auswertung des US-amerikanischen SEER Programms (SEER – *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) Krebsregisterdaten lag diese für beide Geschlechter zwischen 30 % und 80 %, abhängig von der Ausbreitung, der Größe und anatomischen Lage des Tumors.⁷⁵ Die HPV-Prävalenzen in analen Tumorgewebe wurden in den verschiedenen Studien einheitlich mit 84 %⁵¹ bis 88 %¹³ angegeben. Bezogen auf diese Prävalenzen kann abgeschätzt werden, dass jedes Jahr etwa 600 HPV-attributable Analkarzinome bei Männern in Deutschland auftreten.

3.2.3 Karzinome der Mundhöhle und des Rachens

Insgesamt erkrankten in Deutschland jedes Jahr etwa 9.450 Männer und 5.700 Frauen neu an einem Tumor in der Mundhöhle oder im Rachen (C00–C14).¹⁸ Bei den Männern entfallen 3.340 Fälle auf Oropharynxkarzinome (Tumoren des Zungengrundes (C01), der Tonsillen (C09) und des Oropharynx (C10)), die besonders häufig durch eine persistierende HPV-Infektion bedingt sein können. An anderen Lokalisationen des Mund-Rachen-Raums ist der Anteil HPV-bedingter Karzinome wahrscheinlich gering.⁷⁶ Es versterben jedes Jahr 1.590 Männer an einem Oropharynxkarzinom (nur C01, C09, C10). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, für HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome wurde jedoch ein jüngeres Erkrankungsalter beobachtet.⁴⁹ Die altersstandardisierte Inzidenz von Oropharynxkarzinomen liegt je nach Diagnose bei 1,6 für C01, bei 2,6 für C09 und bei 2,2 für C10 pro 100.000 Einwohner. Die relative 5JÜR liegt bezogen auf alle Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (C00–C14) bei 45 bis 46 %. Diese epidemiologischen Zahlen beziehen sich auf alle oropharyngealen Karzinome, unabhängig davon, ob sie HPV-positiv oder -negativ sind. Eine aktuelle Publikation auf Grundlage ausgewählter deutscher Krebsregisterdaten zeigt, dass die Überlebensaussichten bei Männern, die von mit HPV-assoziierten Mund-Rachenkarzinomen betroffen sind, mit einer 5JÜR von 45,4 % bessere Überlebensaussichten aufweisen, als Männer mit Tumoren, die nicht mit HPV in Verbindung gebracht werden können (5JÜR 40,8 %).⁷⁷ Deutliche Unterschiede sind auch innerhalb der Oropharynxkarzinome beschrieben: Männer mit Tumoren der Tonsillen (C09) haben deutlich bessere Überlebensaussichten (5JÜR 54,6 %) als Männer, die an Zungengrundtumoren (C01) erkrankt sind (5JÜR 44,5 %) oder bei denen ein Oropharynxkarzinom (C10) diagnostiziert wurde (5JÜR 36,3 %). Um den HPV-attributablen Anteil der Oropharynxkarzinome (C01, C09, C10) abschätzen zu können, muss auf HPV-Prävalenzen zurückgegriffen werden, die in internationalen Studien in Tumorgewebe bestimmt wurden. Legt man den in einer großen Querschnittstudie ermittelten Wert von 22,3 %¹⁴ HPV-Prävalenz zugrunde, kann abgeschätzt werden, dass in Deutschland im Jahr 2013 insgesamt 745 Männer neu an einem HPV-positiven Oropharynxkarzinom (C01, C09, C10) erkrankten. Bei Berücksichtigung des Wertes aus einer Metaanalyse (41,3 % HPV-Prävalenz⁵⁵, s. Tab. 2, S. 237) ergibt sich der Schätzer von 1.380 Männern, die neu an diesen Tumoren erkrankten. Hierbei handelt es sich um

Schätzungen, die je nach Auswahl der publizierten HPV-Prävalenzen insbesondere in Kopf-Hals-Tumorgeweben, den zugrundeliegenden Labormethoden, anhand der Auswahl der Tumorsublokalisationen, dem Vorkommen spezifischer histologischer Typen, sowie der Vollständigkeit der Registerdaten variieren können. So wurde kürzlich auf Basis der Fallzahlen des ZfKD eine mit 836 HPV-attributablen Oropharynxkarzinomen für Männer und Frauen niedrigere Schätzzahl publiziert.⁷⁸ Die in der Literatur berichteten HPV-Prävalenzen können aufgrund der Unsicherheit der Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland und da sich die Prognose der HPV-bedingten Oropharynxkarzinome deutlich von jener der HPV-negativen Tumoren unterscheidet nicht als attributabler Anteil für die Sterbefälle herangezogen werden (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Fallzahlen, Inzidenzen und Sterbefälle zu Anal-, Penis- und Oropharynxkarzinomen jeweils für HPV-positive und HPV-negative Tumoren gemeinsam. Daten zu Männern, Deutschland, 2013.¹⁸

Krebsart/ Tumor- lokalisation	Fallzahlen Tumoren (HPV-positiv & HPV-negativ)	Inzidenz Tumoren (HPV-positiv & HPV-negativ) pro 100.000	Sterbefälle Tumoren (HPV-positiv & HPV-negativ)
Anus (C21)	684	1,3	164
Penis (C60)	776	1,3	170
Zungengrund (C01)	825	1,6	393
Tonsillen (C09)	1.351	2,6	276
Oropharynx (C10)	1.164	2,2	921
Summe	4.800	-----	1.924

Das ZfKD berichtet, dass die Häufigkeit von Oropharynx- und Zungengrundkarzinomen bei Männern in Deutschland in den letzten Jahren weitgehend stabil ist; bei Tonsillenkarzinomen steigen die Inzidenzraten jedoch weiterhin an.¹⁸ Auch aus anderen Ländern in Nordamerika oder Europa wird dieser Trend berichtet, zum Teil sind die Inzidenzanstiege dort signifikant.⁷⁹⁻⁸¹ Einige Studien deuten darauf hin, dass es in Deutschland zu einem Anstieg des HPV-attributalen Anteils der Oropharynxkarzinome gekommen ist.^{82,83} Auch in den epidemiologischen Krebsregisterdaten lässt sich erkennen, dass die klassischen Raucher-assoziierten Krebserkrankungen der Atemwege und des Kehlkopfs bei Männern deutlich zurückgehen, während die Oropharynxkarzinome insgesamt (C01, C09, C10) diesem Trend nicht folgen.⁸⁴

3.3 Epidemiologie von *Condylomata acuminata* in der männlichen Bevölkerung

Die häufigsten HPV-assoziierten Läsionen im äußeren Genitoanalbereich stellen die *Condylomata acuminata* (Genitalwarzen) dar. Sie gelten als hochinfektiös; mit konsequentem Kondomgebrauch lässt sich die Transmission von HPV zwar reduzieren, jedoch nicht zuverlässig verhindern.²¹ Nach einer Inkubationszeit von 3 Wochen bis 8 Monaten kommt es zur Ausbildung der typischen Papeln im Genitoanalbereich. Zu über 90% werden die LR-HPV-Typen

6 und 11 für die Genitalwarzen verantwortlich gemacht.²⁸ Daten aus Deutschland zeigen, dass Genitalwarzen sehr häufig sind, mit einer Inzidenz von 170/100.000 PJ für beide Geschlechter und einem geschätzten Lebenszeitrisiko von 5 bis 10%.⁸⁵ Die Inzidenz liegt bei Frauen höher als bei Männern (191 versus 148/100.000 PJ). Die höchste Inzidenz von 457/100.00 PJ wird bei Männern im Alter von 25 bis 29 Jahren erreicht, danach sinkt die Inzidenz allmählich ab.

4. Impfziel

Das Ziel der HPV-Impfung von Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren ist die Reduktion der Krankheitslast durch HPV-assoziierte Tumoren.

5. HPV-Impfstoffe

Aktuell stehen in Deutschland zwei verschiedene HPV-Impfstoffe zur Verfügung. Der Impfstoff Cervarix[®] ist ein zweiseitiger Impfstoff gegen die HR-HPV-Typen 16 und 18 und ist seit September 2007 zur Anwendung ab einem Alter von 9 Jahren zur Prävention von prä-malignen anogenitalen Läsionen der Zervix, Vulva, Vagina und des Anus sowie von Zervix- und Analkarzinomen zugelassen. Der neunvalente Impfstoff Gardasil[®] 9 schützt gegen die Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58, ist seit Mitte 2016 zugelassen und folgt auf das viervalente Gardasil[®] (Zulassung September 2006). Gardasil[®] 9 ist zur aktiven Immunisierung von Personen ab einem Alter von 9 Jahren gegen Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome, die die Zervix, Vulva, Vagina und den Anus betreffen, und gegen Genitalwarzen zugelassen.

6. Wirksamkeit der HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern

Auf der Basis der SOP der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen wurde die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung bei Männern in einem systematischen Review aufgearbeitet.⁸⁶

6.1 Suchstrategie, Einschlusskriterien und Datenanalyse

Das Protokoll für den systematischen Review wurde im *Prospective Register for Systematic Reviews* (PROSPERO) hinterlegt (registration no. CRD42016038965). Der systematische Review wurde gemäß der PRISMA-Guideline (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses*) durchgeführt.⁸⁷ Es wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchsucht (letztes Suchdatum: 18. April 2017). Zusätzlich wurde das klinische Studienregister ClinicalTrials.gov nach unpublizierten und laufenden Studien durchsucht. Die Suche in elektronischen Datenbanken wurde durch eine manuelle Suche in den Abstraktbänden großer internationaler HPV-Kongresse (*EUROGIN 2016, International HPV Conference 2017*) sowie in den Quellenverzeichnissen aller identifizierten Studien und Übersichtsarbeiten ergänzt.

Eine Studie wurde in den systematischen Review eingeschlossen, wenn sie die Effektivität und/oder Sicherheit der HPV-Impfung bei Jungen/Männern jedweden Alters

untersuchte. Die Kontrollgruppe sollte Jungen/Männer umfassen, die entweder Placebo erhalten hatten oder ungeimpft waren oder eine andere Impfung als die HPV-Impfung erhalten hatten. Um eingeschlossen zu werden, musste eine Studie Daten zu mindestens einem der nachfolgend genannten klinischen Endpunkte enthalten: (1) inzidente orale Infektion mit einem HR-HPV-Typ; (2) inzidente anogenitale Infektion mit einem HR-HPV-Typ; (3) persistierende orale Infektion mit einem HR-HPV-Typ (> 6 Monate); (4) persistierende anogenitale Infektion mit einem HR-HPV-Typ (> 6 Monate); (5) Condylomata acuminata durch HPV 6 oder HPV 11; (6) anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) Grad II; (7) AIN Grad III oder Karzinom; (8) penile intraepitheliale Neoplasie (PIN) Grad II; (9) PIN Grad III oder Karzinom; (10) Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches, einschließlich Oropharynx, Larynx und Mundhöhle; (11) epitheliale Dysplasie als Vorstufe von (10); sowie (12) jedwedes schweres unerwünschtes Ereignis nach Impfung.

Die Analysen wurden in zwei Subgruppen durchgeführt: i) alle Studienteilnehmer, unabhängig vom HPV-Infektionsstatus bei Studienbeginn; ii) Studienteilnehmer, die bei Studienbeginn seronegativ und PCR-negativ für die relevanten HPV-Typen waren. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich Studiensetting, Publikationssprache oder Publikationsstatus vorgenommen.

Aus den Studien wurden die Studiendaten extrahiert und die methodische Qualität der Studien bewertet. Die Autoren von drei Studien wurden kontaktiert, um zusätzliche Daten und Informationen zu erhalten.⁸⁸⁻⁹⁰

Zur Bewertung des Verzerrungsrisikos (*risk of bias*) in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde das *Cochrane risk of bias tool* verwendet⁹¹, während auf nicht-randomisierte Studien das ROBINS-I tool angewandt wurde.⁹² Die Qualität der Evidenz für jeden untersuchten Endpunkt wurde entsprechend der GRADE-(*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*-)Methodik bewertet.^{93,94}

Zur Auswertung wurden die extrahierten Daten in Tabellen zusammengefasst. Relative Risiken (RR), Odds Ratios, Risikodifferenzen und dazugehörige 95 % Konfidenzintervalle (95 % KI) wurden berechnet oder den Publikationen entnommen. Die Impfeffektivität (*vaccine efficacy/effectiveness*; VE) wurde als $(1-RR \times 100)$ berechnet. Da nur jeweils eine Studie pro Endpunkt und Studiendesign identifiziert wurde, konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

6.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien und Verzerrungsrisiko

In der systematischen Literatursuche wurden 5.196 Einträge in Datenbanken und Registern identifiziert und schließlich 7 Studien eingeschlossen. Es wurden 4 RCTs und 3 nicht-randomisierte Studien eingeschlossen, die insgesamt 5.294 Studienteilnehmer umfassten.^{88,89,95-98} Ein RCT war eine Teilstudie einer anderen Studie, berichtete aber an-

re Endpunkte.^{97,96} Tabelle 1* des Anhangs (s. www.rki.de/epidbull > 26/2018 Anhang) zeigt die wichtigsten Studiencharakteristika. Das Alter der Studienteilnehmer betrug 12 bis 76 Jahre. In allen 7 Studien wurde der viervalente Impfstoff (Gardasil®) verwendet. Keine der Studien berichtete Daten zu den Endpunkten Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches oder epitheliale Dysplasie als Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereiches.

Drei der eingeschlossenen RCTs hatten ein niedriges Verzerrungsrisiko, während der verbleibende RCT ein hohes Verzerrungsrisiko aufwies.⁹⁵ Alle 3 nicht-randomisierten Studien wiesen ein hohes Verzerrungsrisiko auf.

6.3 Impfeffektivität gegen HPV-Infektionen

In Tabelle 2* (s. Anhang; www.rki.de/epidbull > 26/2018 Anhang) sind die Daten zur VE gegen HPV-Infektionen, unabhängig vom HPV-Infektionsstatus bei Studienbeginn, zusammengefasst. Die VE gegen inzidente anogenitale Infektionen durch HPV 16 (28%)⁹⁶ und HPV 18 (33,9%)⁹⁶ war niedrig. Höhere Effektivitäten (bei überlappenden 95 % KI) bestanden gegen inzidente anale Infektionen (45,1% gegen HPV 16; 49,5% gegen HPV 18).⁹⁷ Die Schätzer der VE gegen persistierende anogenitale und anale Infektionen waren höher als diejenigen gegen inzidente Infektionen (46,9% bis 73,6%).^{96,97} Zwei RCTs berichteten außerdem VE-Daten für Studienteilnehmer, die bei Studienbeginn seronegativ und PCR-negativ für die relevanten HPV-Typen waren.^{96,97} Tabelle 3* des Anhangs (s. www.rki.de/epidbull > 26/2018 Anhang) zeigt, dass die VE-Schätzer für alle Endpunkte höher waren als jene, die bei der Analyse unabhängig vom HPV-Status bei Studienbeginn erhoben wurden (von 41,1% gegen inzidente anogenitale Infektionen mit HPV 16⁹⁶ bis 100% gegen inzidente und persistierende anale Infektionen mit HPV 18⁹⁷). Inzidente orale Infektionen mit HR-HPV-Typen wurden nur in einer Studie (nicht-randomisiert) untersucht, in der eine VE von 91% mit weitem 95 % KI gefunden wurde.⁸⁸ Gegen persistierende orale HPV-Infektionen betrug die VE 88%⁹⁰ (Tabelle 3*, im Anhang; s. www.rki.de/epidbull > 26/2018 Anhang).

6.4 Impfeffektivität gegen HPV-assoziierte Läsionen

Tabellen 4* und 5* im Anhang (s. www.rki.de/epidbull > 26/2018 Anhang) zeigen die VE-Schätzer gegen anogenitale HPV-assoziierte Läsionen. In zwei RCTs wurde die VE gegen Genitalwarzen untersucht. Ein RCT berichtete einen Schätzer von 67,2%,⁹⁶ während der andere RCT keinen protektiven Effekt der Impfung zeigte (VE = -26%).⁹⁵ Allerdings schloss der letztgenannte RCT ausschließlich Teilnehmer ein, die in der Vergangenheit bereits Genitalwarzen aufwiesen, und hatte ein hohes Verzerrungsrisiko. Sowohl ein RCT als auch eine nicht-randomisierte Studie berichteten Daten zu analen Genitalwarzen und wiesen ähnliche Studienschätzer auf (57,2% bzw. 55%).^{97,98}

Die VE gegen AIN Grad II betrug 61,9% in einem RCT⁹⁷ und 50% in einer nicht-randomisierten Studie.⁸⁹ Für den Endpunkt AIN Grad III lagen nur aus einem RCT Daten

vor, wobei eine nicht-signifikante VE von 46,8% berichtet wurde.⁹⁷ Daten zu PIN Grad II oder III wurden in nur einem RCT berichtet,⁹⁶ wobei aufgrund geringer Fallzahlen keine sinnvollen Studienschätzer kalkuliert werden konnten. In ähnlicher Weise konnten auch für die Endpunkte Analkarzinom bzw. Peniskarzinom keine VE-Schätzer berechnet werden, da in den eingeschlossenen Studien keine Fälle auftraten.^{96,97}

In Tabelle 5* (s. Anhang unter www.rki.de/epidbull > 26/2018 Anhang) sind die entsprechenden Daten für diejenigen Studienteilnehmer, die bei Studienbeginn HPV-negativ waren, dargestellt. In dieser Subgruppe waren die VE-Schätzer für die Prävention anogenitaler Läsionen höher als in der Gesamtgruppe, aber die Fallzahlen waren niedrig, so dass keine sinnvollen VE-Schätzer für AIN, PIN oder die entsprechenden Karzinome berechnet werden konnten.

6.5 Qualität der Evidenz zur Wirksamkeit nach GRADE

Für den Endpunkt Condylomata acuminata wurde die Evidenzqualität als „hoch“ bewertet, während sie für 4 weitere Endpunkte (inzidente anogenitale Infektion, persistierende orale Infektion, persistierende anogenitale Infektion, AIN Grad II) auf „moderat“ herabgestuft wurde. Die Evidenzqualität für den Endpunkt AIN Grad III wurde als „niedrig“ eingestuft. Für die Endpunkte inzidente orale Infektion und PIN Grad II bzw. III wurde die Evidenzqualität als „sehr niedrig“ bewertet (s. GRADE Evidenzprofil Tabelle 6* im Anhang unter www.rki.de/epidbull > 26/2018 Anhang).

6.6 Zusammenfassende Beurteilung der Wirksamkeit der HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern

Die Daten des systematischen Reviews zeigen, dass die HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern nur eine moderate Effektivität gegen genitale HPV-Infektionen und höhergradige AIN aufweist, wenn sie ohne Berücksichtigung des HPV-Infektionsstatus bei Impfung durchgeführt wird. Eine höhere VE wird beobachtet, wenn nur diejenigen Studienteilnehmer analysiert werden, die bei Impfung noch nicht mit HPV infiziert waren. Diese Ergebnisse entsprechen denjenigen aus Studien zur HPV-Impfung bei Frauen und favorisieren damit Impfstrategien, die HPV-naive Personen, d. h. Personen vor Beginn der sexuellen Aktivität, als primäre Zielgruppe der HPV-Impfung wählen. Gleichzeitig muss betont werden, dass derzeit aufgrund der langen Latenzzeit der Erkrankungen noch keine Aussagen zur Effektivität der Impfung gegen höhergradige penile intraepitheliale Läsionen oder Plattenepithelkarzinome getroffen werden können, was die Notwendigkeit weiterer Studien unterstreicht. Da in vielen Regionen der Welt, in denen Studien zur HPV-Impfeffektivität liefen und laufen, die HPV-Mädchenimpfung etabliert ist, wird es nicht mehr möglich sein, die tatsächliche Wirksamkeit der HPV-Jungenimpfung auf Bevölkerungsebene abschätzen zu können, da Herdenprotektion mit positiven Effekten auf die HPV-assoziierte Krankheitslast bei Jungen bzw. Männern beschrieben wird (s. Kapitel 9).

7. Sicherheit der HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern

7.1 Daten aus dem systematischen Review des RKI

In 2 der 3 in den systematischen Review eingeschlossenen RCTs wurden schwere unerwünschte Ereignisse nach Impfung untersucht.^{96,97} Keine der eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien enthielt Daten zu dem Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit der HPV-Impfung. Da der kleinere der beiden RCTs aus einer Subgruppe von Teilnehmern des größeren RCT bestand, wurde davon ausgegangen, dass alle schweren unerwünschten Ereignisse, die in dem kleineren RCT berichtet wurden, auch bereits in dem größeren RCT enthalten waren, so dass im Rahmen des systematischen Reviews nur die Daten aus dem letzteren analysiert wurden.^{96,97} Im Beobachtungszeitraum wurden in der geimpften Gruppe (2.020 Teilnehmer) insgesamt 8 Ereignisse registriert, während in der Placebogruppe (2.029 Teilnehmer) 11 Ereignisse auftraten. Hieraus wurde ein relatives Risiko für das Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses nach Impfung, verglichen mit Placebo, von 0,73 (95% KI: 0,25–1,99) berechnet, wobei von den Studienautoren keines der Ereignisse als durch die Impfung ausgelöst bewertet wurde. Die Evidenzqualität wurde als „moderat“ klassifiziert.

7.2 Daten aus der Postmarketing-Surveillance der HPV-Impfung bei Mädchen bzw. Frauen

Seit 2006 wurden weltweit mehr als 270 Mio. HPV-Impfstoffdosen appliziert. Seit 2007 führt das *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) der WHO eine Bewertung von Sicherheitsdaten zur HPV-Impfung durch. Der aktuellen Bewertung aus dem Jahr 2017⁹⁹ waren bereits Bewertungen in den Jahren 2007, 2008, 2009, 2013, 2014 und 2015 vorausgegangen. Basierend auf Sicherheitsdaten aus einer Vielzahl von Ländern wurden als unerwünschtes Ereignis nach HPV-Impfung nur das Risiko für Anaphylaxie mit ca. 1,7 pro 1 Mio. Impfstoffdosen, sowie Synkope als ein häufiges unerwünschtes Ereignis als Ausdruck von Angst bzw. Stress im Zusammenhang mit der Impfung beschrieben. Zusammenfassend bewertet GACVS die HPV-Impfstoffe als äußerst sicher. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass überwiegend Daten zur Sicherheit der HPV-Impfung bei Mädchen und Frauen bewertet wurden.

7.3 Zusammenfassende Beurteilung der Sicherheit der HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern

Der vom RKI in Abstimmung mit der STIKO-AG HPV durchgeführte systematische Review zeigte keine schweren unerwünschten Ereignisse nach HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern in den Zulassungsstudien. Aus den zwischen 2006 bis 2017 akkumulierten Daten aus der Postmarketing-Surveillance bei Frauen lässt sich schlussfolgern, dass kein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse nach HPV-Impfung besteht.

8. Schutzdauer der HPV-Impfstoffe

In einem vom RKI in Zusammenarbeit mit der STIKO-AG HPV 2014 durchgeführten systematischen Review zur Evidenz für die Dauer der Schutzwirkung der HPV-Impfung gegen die Typen 16 und 18 bei Mädchen bzw. Frauen zeigten sich keine Hinweise auf eine Abnahme des Impfschutzes über die Zeit.¹⁰⁰ Die Daten in dem systematischen Review bezogen sich auf 1 bzw. 2 RCTs mit einer Nachverfolgungsdauer von ≥ 5 Jahren nach Grundimmunisierung und den untersuchten Endpunkten inzidente und persistierende HPV-Infektionen sowie CIN II+ Läsionen. Entsprechend der GRADE-Methodik wurde die Qualität der Evidenz als „sehr niedrig“ beurteilt. Des Weiteren wurde in einer Studie gezeigt, dass die HPV 16- und HPV 18-Antikörper-Antworten nach Impfung mit dem zwei oder viervalenten Impfstoff über mehrere Jahre höher sind als nach einer Immuntantwort nach natürlicher Infektion.¹⁰¹ Zudem steigen die HPV 16- und HPV 18-Antikörper-Antworten wieder deutlich an, wenn mehrere Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung eine Auffrischimpfung (Booster) verabreicht wird.¹⁰² Es ist davon auszugehen, dass die HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern eine Schutzdauer hat, die mit derjenigen bei Mädchen bzw. Frauen vergleichbar ist.

9. Effekte der HPV-Mädchenimpfung auf die HPV-Epidemiologie bei Jungen bzw. Männern

Nach Einführung der generellen HPV-Mädchenimpfung im Jahr 2007 konnten innerhalb weniger Jahre indirekte Effekte bei nicht-geimpften Frauen und bei Männern, die den gleichen Alterskohorten wie die geimpften Frauen zugehörten, beobachtet werden. D. h. auch bei nicht-geimpften Frauen und Männern sank die Häufigkeit an Genitalwarzen (bedingt durch die LR-HPV-Typen 6 und 11) und die anogenitale Prävalenz von HR-HPV-Typen, die durch die Impfstoffe abgedeckt waren. Diese ersten Hinweise auf das Vorliegen einer sog. Herdenprotektion wurden in einer Metaanalyse aufgearbeitet, die Studien aus dem Zeitraum 2007 bis Februar 2014 einschloß.¹⁰³

Bezogen auf die Epidemiologie von Genitalwarzen liegen aus den letzten Jahren Studien aus Australien, den USA, Kanada und Europa vor. Besonders ausgeprägt ist die Reduktion von Genitalwarzen in der australischen Population, wo 2007 ein schulbasiertes HPV-Impfprogramm für Mädchen etabliert und rasch eine Impfquote von über 75 % erreicht wurde. Innerhalb von 5 Jahren konnte hier bei Mädchen und jungen Frauen eine Reduktion an Genitalwarzen um 89,9 % (95 % KI 84,4–93,4 %) bei den 12- bis 17-Jährigen und um 72,7 % (67,0–77,5 %) bei den 18- bis 26-Jährigen erzielt werden. Eine Reduktion wurde auch bei den 18- bis 26-jährigen Männern beobachtet und erreichte 38,3 % (27,7–47,2 %).¹⁰⁴ Aber auch in Ländern mit niedriger HPV-Impfquote, wie in den USA oder Deutschland, konnten indirekte Effekte der Herdenprotektion festgestellt werden, wenn auch weniger stark ausgeprägt.¹⁰⁵ In einer Studie aus Deutschland wurden Abrechnungsdaten von 4 gesetzlichen Krankenkassen (etwa 5 Millionen Versicherte im Alter von 11 bis 79 Jahren aus allen Regionen

Deutschlands) bezüglich der Diagnose von Genitalwarzen (ICD-10 G3.0) im Zeitraum 2005 bis 2010 ausgewertet. Es zeigte sich, dass trotz niedriger Impfquote von etwa 30 % in den ersten Jahren nach Beginn der HPV-Mädchenimpfung in Deutschland nach nur 2 Jahren (ab 2009) eine signifikante Reduktion von bis zu 60 % an Genitalwarzen bei jungen Frauen im Alter von 16 bis 20 Jahren erreicht wurde und die Inzidenzrate auf diesem niedrigen Niveau verharrte.¹⁰⁶ Daneben wurde auch bei Männern im Alter von 16 bis 18 Jahren ab 2009 eine signifikante Reduktion der Neuerkrankungen an Genitalwarzen um 50 % beobachtet. Diese Daten verdeutlichen, dass bzgl. Genitalwarzen indirekte Effekte schon bei niedrigen Impfquoten der Mädchen erzielt werden.

Auch bezüglich der anogenitalen Prävalenz von HR-HPV-Typen konnten bei ungeimpften Frauen und Männern indirekte Effekte beschrieben werden. Entsprechende Daten zu Männern liegen aus Australien und den USA vor. In einer australischen Studie aus den Jahren 2005 bis 2015 wurden Urin und/oder urethrale Abstriche von Männern auf HPV untersucht und eine signifikante Reduktion der HPV-Prävalenz festgestellt: Bezogen auf die Vor-Impfära (2005 bis 2007) lag die Prävalenz der HR-HPV-Typen 16 und 18 bei in Australien geborenen Männern bei 9 % (95 % KI 5–15 %) und bezogen auf die Mädchenimpfära (2008 bis 2015) bei 4 % (3–7 %) ($p = 0,049$); für die LR-HPV-Typen lagen diese Werte bei 10 % (6–17 %) und 2 % (1–4 %) ($p < 0,0001$).¹⁹ Eine weitere Studie aus Australien zeigte bei ungeimpften heterosexuellen Männern im Alter unter 25 Jahren eine um 78 % niedrigere penile HPV-Prävalenz – bezogen auf die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 – als bei Männern im höheren Alter. Diese Daten verdeutlichen, dass auch bzgl. der anogenitalen Prävalenz von HR-HPV-Typen Herdenprotektionseffekte vorliegen.

10. Modellierung und gesundheitsökonomische Analyse der HPV-Impfung für Jungen bzw. Männer in Deutschland

Zur Abschätzung der epidemiologischen und ökonomischen Folgen der Einführung einer Jungenimpfung in Deutschland wurden in einer Kooperation zwischen dem RKI, der AG HPV der STIKO und der Universität Bielefeld sowie dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig ein epidemiologisches Modell erarbeitet und eine darauf aufbauende gesundheitsökonomische Evaluation durchgeführt. Im Folgenden werden in zusammengefasster Form die Modellstruktur, Annahmen bzw. Inputparameter sowie die Ergebnisse dieser Analyse vorgestellt. Ein detaillierter Projektbericht wird auf den Internetseiten des RKI verfügbar gemacht.

10.1 Modellstruktur

Das hier beschriebene Modell stellt die Weiterentwicklung eines bereits existierenden Modells dar, welches von derselben Arbeitsgruppe entwickelt wurde.^{107,108}

Die Modellstruktur berücksichtigt die Transmissionsdynamik von HPV und basiert auf einem deterministischen

SIRS-Ansatz. In dieser Struktur lässt sich die Modell-Population in verschiedene Personengruppen unterteilen, und zwar in suszeptible (S), infizierte (I) und resistente (R) Personen. Dabei kann eine Person von der einen Gruppe, z. B. der suszeptiblen, in eine andere Gruppe, z. B. die infizierte, wechseln und umgekehrt, wobei ein Teil der infizierten Personen eine zeitlich begrenzte Immunität entwickelt. HPV-geimpfte Personen werden der resistenten Gruppe zugeteilt.

Die epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen wurden ab 2017 für einen Zeitraum von 100 Jahren untersucht. Dieser Zeitraum wurde gewählt, um auch langfristige Effekte der HPV-Impfung berücksichtigen zu können. Da keine gesicherten Aussagen über die Bevölkerungsstruktur in den nächsten 100 Jahren getroffen werden können, erfolgt die Modellierung auf Basis einer künstlichen, d. h. stabilen Bevölkerung. Jedes Jahr kommen durch Geburten eine Million Menschen neu hinzu, und auf Basis der Mortalitätsrate, die vom Statistischen Bundesamt angegeben wird, verstirbt eine feste Anzahl Menschen pro Jahr.

Ziel der Modellierung war es, ein möglichst realistisches Szenario zu untersuchen. Deswegen wurden die Auswirkungen der zusätzlichen HPV-Jungenimpfung bei schon bestehender HPV-Mädchenimpfung untersucht. Auch das zytologiebasierte Zervixkarzinom-Screening wurde in dem Modell berücksichtigt. Da im Jahr 2017 der Wechsel des polyvalenten HPV-Impfstoffs Gardasil® zum neunvalenten Gardasil®9 erfolgte, wurde diese Änderung der Impfpraxis ebenfalls in das Modell aufgenommen.

10.2 Annahmen/Inputdaten

Wesentliche Annahmen bzw. Inputparameter zum Ausgangsmodell, wie bereits auch zur Modellstruktur, sind in den entsprechenden Publikationen dargelegt.^{107,108} Da im Jahr 2014 die HPV-Impfempfehlung für Mädchen geändert wurde (Impfung schon ab dem Alter von 9 Jahren sowie 2-Dosen-Impfschema bei erster Impfung vor dem 15. Geburtstag), wurden sowohl das 2- als auch das 3-Dosen-Impfschema im Modell berücksichtigt. Hinsichtlich des Spektrums HPV-bedingter Erkrankungen gingen in das Modell das Zervixkarzinom und dessen Vorstufen, HPV-assoziierte Karzinome der Vulva, Vagina, des Penis, Anus und des Oropharynx (Inzidenz-basierter Ansatz) sowie Condylomata acuminata (Genitalwarzen) ein. Der Anteil der HPV-attributablen Karzinome stützt sich (bezogen auf die Basisfallanalyse) auf die Ergebnisse der Metaanalysen (beschrieben in Tabelle 2). Für die Basisfallanalyse wurde angenommen, dass 17 % der Mädchen mit Cervarix® und 83 % mit Gardasil®9 geimpft werden; die Jungen erhalten zu 100 % Gardasil®9. Die VE wurde in systematischen Reviews bestimmt und lag bei Frauen (98–100 %)¹⁰⁰ höher als bei Männern (79 %–90 %) (siehe Kapitel 6.3). In der Basisfallanalyse wurde eine stabile Schutzdauer von 20 Jahren angenommen, danach kommt es zu einem allmählichen Nachlassen des Schutzes (10 % pro Jahr). Die im Modell verwendeten Impfquoten basieren auf den Daten der

KV-Impfsurveillance am RKI für das Jahr 2015 (44,6 % bei 17-jährigen Mädchen¹⁷). Um die mit zunehmenden Alter steigende Impfquote der einzelnen Geburtskohorten abbilden zu können, wurde ein linearer Anstieg der Impfquote ab dem Alter von 9 Jahren (ab 2015) bzw. 12 Jahren (von 2007 bis 2014) bis zum Erreichen der kumulativen Impfquote von 44,6 % angenommen. Außerdem wurde davon ausgegangen, dass bei Jungen eine Impfquote von 50 % der Mädchenimpfquote von 44,6 % erreicht wird, d. h. die Basisfallanalyse basiert auf der Annahme, dass 22,3 % der 17-jährigen Jungen geimpft sind.

Die gesundheitsökonomische Evaluation erfolgte über eine Kosten-Nutzwert-Analyse, d. h. es werden die Kosten pro zusätzlichem „in vollständiger Gesundheit verbrachtes Lebensjahr“ (*quality-adjusted life year*; QALY) bestimmt. Dabei werden einmal die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) alleine (GKV-Perspektive) und einmal die gesamtgesellschaftlichen Kosten (gesellschaftliche Perspektive) analysiert. Für die zukünftigen Kosten und Gesundheitseffekte wurde eine Diskontierungsrate von 3 % verwendet. Je nach Perspektive wurden ausschließlich direkte Kosten wie Impfstoffpreise oder Behandlungskosten der HPV-assoziierten Erkrankungen oder zusätzlich auch indirekte Kosten (z. B. Produktionsausfallkosten durch Abwesenheit vom Arbeitsplatz) berücksichtigt.

Die Analysen der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen der HPV-Jungenimpfung erfolgten inkrementell, d. h. die Jungenimpfung wird grundsätzlich mit dem Szenario der bereits existierenden HPV-Mädchenimpfung verglichen.

In Sensitivitätsanalysen wurden die Annahmen der Basisfallanalyse einzeln variiert (z. B. höhere Impfquoten für beide Geschlechter oder bessere VE bei den Jungen bzw. Männern).

10.3 Ergebnisse der epidemiologischen Modellierung

Unter den Annahmen der Basisfallanalyse – wie unter 10.2 aufgeführt – könnten in den kommenden 100 Jahren zusätzlich 22.122 Zervixkarzinome und 25.226 andere HPV-assoziierte Karzinome (bei Männern und Frauen) verhindert werden, wenn neben den Mädchen (Impfquote von 44,6 %) 22,3 % der Jungen gegen HPV geimpft würden. Darüber hinaus könnten in 100 Jahren zusätzlich 5.834 Zervixkarzinom-Sterbefälle und 10.279 Sterbefälle aufgrund anderer HPV-assoziierte Karzinome durch eine HPV-Jungenimpfung verhindert werden. Die Anzahl verhinderbarer Krebs- und Sterbefälle würde ansteigen, wenn die Impfquote bei den Jungen höher, d. h. im Alter von 17 Jahren über 22,3 %, liegen oder wenn für Männer die gleiche VE wie für Frauen angenommen werden würde. Auf Grundlage der Basisfallanalyse wurden *numbers needed to vaccinate* (NNV) geschätzt. Für die Verhinderung eines Zervixkarzinom-Erkrankungsfalls müssten 527 Jungen gegen HPV geimpft werden (NNV: 527). Die NNV für die Verhinderung eines HPV-assoziierten Krebsfalls (bei Frauen und Männern) beträgt 246 bzw. 724 für die Verhinderung

eines Todesfalls durch ein HPV-assoziiertes Karzinom – jeweils bezogen auf die HPV-Impfung von Jungen. Für die Verhinderung eines Falls von Genitalwarzen (bei Frauen und Männern) müssten 64 Jungen geimpft werden.

10.4 Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Analyse

Bei der Bewertung der gesundheitsökonomischen Auswirkungen der HPV-Jungenimpfung wurden zwei Perspektiven betrachtet: die Perspektive der Krankenkassen, in die die direkten Gesundheits- und Krankheitskosten (d. h. Impfkosten und Behandlungskosten bei Erkrankung) eingehen, sowie die Perspektive der Gesellschaft, die zusätzlich indirekte Kosten, die durch Arbeitsausfall verursacht werden, berücksichtigt. Unter den Annahmen der Basisfallanalyse mit einem angenommenen Impfstoffpreis pro Dosis von 13,40 € für Cervarix® und 138,27 € für Gardasil®9 müssten Krankenkassen 29.913 € pro QALY ausgeben; aus der Perspektive der Gesellschaft wären es 26.177 € pro QALY. D. h. die *incremental cost-effectiveness ratios* (ICERs), definiert als Kosten in € pro QALY, liegen bei etwa 30.000 € bzw. 26.000 €. In den Sensitivitätsanalysen wurde festgestellt, dass die Höhe des HPV-Impfstoffpreises, die Änderung der Diskontierungsrate sowie die Höhe der Mädchen-Impfquote den stärksten Einfluss auf die gesundheitsökonomischen Analyseergebnisse haben. Bei einer Halbierung des Impfstoffpreises würden die ICER deutlich unter 10.000 € liegen. Mit zunehmender HPV-Impfquote bei Mädchen kommen die Effekte der Herdenprotektion deutlicher zum Tragen, so dass das ICER bei hohen Mädchen-Impfquoten erheblich zunimmt und bei einer Mädchen-Impfquote von mindestens 80 % Werte über 200.000 € pro QALY erreicht.

Es ist zu beachten, dass in der vorliegenden Modellierung die epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen von Frühgeburtlichkeit aufgrund HPV-bedingter Konisationen nicht berücksichtigt wurden.^{109,110}

10.5 Fazit

Das dynamische Transmissionsmodell zeigt, dass in der Basisfallanalyse die HPV-Impfung von Jungen zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast von HPV-assoziierten Tumoren bei beiden Geschlechtern führt. Wenn es zu einem Anstieg der HPV-Impfquote bei den Mädchen von über 60 % käme, würden die epidemiologischen Effekte der HPV-Jungenimpfung deutlich geringer ausfallen. Die gesundheitsökonomische Analyse zeigt, dass neben der Mädchenimpfquote v. a. der Impfstoffpreis einen starken Einfluss auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis der zusätzlichen Jungenimpfung gegen HPV hat.

11. Implementierung und Umsetzbarkeit der HPV-Jungenimpfung

11.1 Dosierung sowie Art der Anwendung

Cervarix® wird entsprechend der Fachinformation im Alter von 9 bis 14 Jahren in einem 2-Dosen-Schema verabreicht. Die zweite Impfstoffdosis kann im Abstand von 5 bis 13 Monaten nach der ersten Dosis gegeben werden.

Erfolgt die Gabe der zweiten Dosis in einem Abstand von weniger als 5 Monaten nach der ersten Dosis, sollte eine dritte Dosis gegeben werden. Erfolgt die Grundimmunisierung im Alter von 15 Jahren oder älter – d. h. wird die erste Impfstoffdosis im Alter von 15 Jahren oder älter gegeben – wird Cervarix® nach einem 3-Dosen-Schema im Monat 0-1-6 verabreicht. Die Injektion erfolgt intramuskulär in den *M. deltoideus*, zur subkutanen Gabe liegen keine Daten vor. Wird Cervarix® gleichzeitig mit einem weiteren injizierbaren Impfstoff verabreicht, sollte immer der eine Impfstoff in den rechten und der andere in den linken *M. deltoideus* appliziert werden.

Gardasil®9 wird laut Fachinformation ebenfalls im Alter von 9 bis 14 Jahren in einem 2-Dosen-Schema verabreicht. Die zweite Impfstoffdosis kann im Abstand von 5 bis 13 Monaten nach der ersten Dosis gegeben werden. Erfolgt die Gabe der zweiten Dosis in einem Abstand von weniger als 5 Monaten nach der ersten Dosis, sollte eine dritte Dosis gegeben werden. Erfolgt die Grundimmunisierung im Alter von 15 Jahren oder älter – d. h. wird die erste Impfstoffdosis im Alter von 15 Jahren oder älter gegeben – wird Gardasil®9 nach einem 3-Dosen-Schema im Monat 0-2-6 verabreicht. Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten und die dritte frühestens drei Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle 3 Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden. Gardasil®9 ist nur intramuskulär zu verabreichen, bevorzugt in den *M. deltoideus*.

11.2 Koadministration mit anderen Impfstoffen

Laut Fachinformation kann Cervarix® gleichzeitig mit einem Kombinations-Auffrischimpfstoff gegen Diphtherie (d), Tetanus (T) und Pertussis (azellulär = ap), mit oder ohne inaktivierten Poliomyelitis (IPV) (Tdpa-, Tdpa-IPV-Impfstoffe) verabreicht werden, ohne dass es zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf eine der in beiden Impfstoffen enthaltenen Komponenten kommt. Ebenfalls kann Cervarix® gleichzeitig mit einem kombinierten Hepatitis A (inaktiviert) und Hepatitis B (rDNA) Impfstoff (Twinrix®) oder gleichzeitig mit einem Hepatitis B (rDNA) Impfstoff (Engerix-B®) verabreicht werden.

Gardasil®9 kann laut Fachinformation zeitgleich verabreicht werden mit einem Auffrischimpfstoff gegen Diphtherie (d) und Tetanus (T), der entweder mit Pertussis [azellulär, aus Komponenten] (ap) und/oder Poliomyelitis [inaktiviert] (IPV) kombiniert ist (Tdap-, Td-IPV-, Tdap-IPV-Impfstoffe).

11.3 Kontraindikationen

Cervarix® und Gardasil®9 sollten laut Fachinformation nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen die im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Wirkstoffe oder in der Fachinformation genannte sonstige Impfstoff-Bestandteile. Zusätzlich sollten Personen mit Überempfindlichkeit nach früherer Verabreichung von Gardasil®9 oder Gardasil®/Silgard® keine weitere Impfstoffdosis Gardasil®9 erhalten. Bei einer bestehenden Schwangerschaft sollte eine Impfung gegen HPV verschoben werden.

12. Akzeptanz einer HPV-Jungenimpfung und Aspekte der Gleichbehandlung der Geschlechter

12.1 Akzeptanz

Eine Impfquote von 45 % (vollständige Impfserie bei 17-jährigen Mädchen, 2015)¹¹⁷ signalisiert, dass die generelle HPV-Mädchenimpfung in Deutschland nicht gut akzeptiert ist. In einer Facebook-basierten Umfrage unter jungen Frauen mit Wohnsitz in Deutschland im Alter von 18 bis 25 Jahren gaben ungeimpfte Frauen als häufigsten Grund für eine Nicht-Impfung Sicherheitsbedenken und Angst vor Nebenwirkungen an.¹¹¹ Wichtigster Faktor, sich gegen HPV impfen zu lassen, war für diese Frauen die Empfehlung durch behandelnde Ärzte/Ärztinnen. Die Wichtigkeit der Empfehlung durch Ärzte/Ärztinnen wurde auch in zwei Erhebungen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)^{112,113} sowie in weiteren Studien aus Ländern ohne HPV-Schulimpfprogramm gezeigt.^{114,115} Eine Studie aus Kanada wies nach, dass sich die Akzeptanz der HPV-Impfung insgesamt erhöht, wenn die Impfung beiden Geschlechtern angeboten wird.¹¹⁶

Um eine hohe Akzeptanz der Jungen-(als auch der Mädchen-)Impfung zu erreichen, sollten Sicherheitsbedenken gegenüber der HPV-Impfung in den entsprechenden Impfgruppen bzw. unter den Eltern adressiert werden und impfende Ärzte/Ärztinnen daran erinnert werden, den entsprechenden Altersgruppen die Impfung aktiv anzubieten.

12.2 Gleichbehandlung der Geschlechter

Im Sinne der Geschlechtergerechtigkeit ermöglicht eine HPV-Jungenimpfung Jungen und Männern den Aufbau eines eigenen Impfschutzes vor einer HPV-Infektion bzw. möglichen Folgeerkrankungen wie Genitalwarzen und Karzinomen, unabhängig von der Höhe der Mädchen-Impfquoten. Des Weiteren wird mit einer geschlechterunabhängigen HPV-Impfung die gesellschaftliche Verantwortung für eine Reduktion der HPV-Krankheitslast in Deutschland auf beide Geschlechter verteilt. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass MSM, eine Personengruppe mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine HPV-Infektion, von einer durch die Mädchenimpfung induzierten Herdenprotektion nicht oder nur gering profitieren, da die sexuellen Kontakte ausschließlich oder fast ausschließlich unter Männern stattfinden. Eine HPV-Impfung bereits im Jugendalter ermöglicht dagegen für (spätere) MSM ebenfalls einen HPV-Schutz vor Beginn der sexuellen Aktivität.

12.3 Implementierung der allgemeinen HPV-Impfung

In Anlehnung an die HPV-Impfempfehlung für Mädchen sollte die HPV-Impfung bei Jungen ebenfalls im Alter von 9 bis 14 Jahren durchgeführt werden. Ziel ist es, die HPV-Impfserie möglichst vor den ersten sexuellen Kontakten abzuschließen. Eine Nachholimpfung sollte bis zum Alter von 17 Jahren erfolgen. Die HPV-Impfung sollte ungeimpften bzw. nicht vollständig geimpften Jungen möglichst bei jedem Arztbesuch angeboten werden. Insbesondere die Inanspruchnahme der J1-Vorsorgeuntersuchung bietet sich

für die Durchführung der HPV-Impfung an. Eine Analyse von Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) hatte gezeigt, dass die Inanspruchnahme der J1-Vorsorgeuntersuchung (12 bis 14 Jahre) bei 12-jährigen Mädchen mit einer 7-fach höheren Wahrscheinlichkeit einherging, mindestens eine HPV-Impfstoffdosis erhalten zu haben.¹¹⁷ Dazu könnte die Einführung eines verbindlichen Einladungsverfahrens und Rückmeldeverfahrens für die J1-Vorsorgeuntersuchung hilfreich sein: So konnte in Rheinland-Pfalz die J1-Beteiligung durch dieses Verfahren um 25 % gesteigert werden.¹¹⁸ Eine weitere Option für ein Impfangebot stellt die U11 (9 bis 10 Jahre) dar, jedoch wird diese Vorsorgeuntersuchung nicht von allen Krankenkassen erstattet und daher nicht flächendeckend angeboten.

Um möglichst hohe HPV-Impfquoten zu erzielen, ist zu erwägen, deutschlandweit Schulimpfprogramme zu implementieren, um möglichst auch jene Kinder zu erreichen, die im Alter von 9 bis 14 Jahren keinen Arzt/keine Ärztin besucht bzw. nicht an der J1-Untersuchung teilgenommen haben oder denen von dem Arzt/der Ärztin die HPV-Impfung bisher nicht empfohlen wurde. Schulimpfprogramme existieren vor allem in den angelsächsischen und nordischen Ländern und führen dort in der Regel zu hohen Impfquoten von > 70 %, so z. B. in Australien (2016: Mädchen 79 %, Jungen 73 %)¹¹⁹, in Kanada (2013: Mädchen 73 %)¹²⁰, in Großbritannien (2015/16: Mädchen 85,3 %)¹²¹, in Norwegen (2017: Mädchen 83 %)¹²² und in Schweden (2016: Mädchen 73–77 %)¹²³. In Ländern ohne Schulimpfprogramm werden dagegen bisher niedrigere Impfquoten beobachtet, so z. B. in den USA (2016: Mädchen 50 %, Jungen 38 %)¹²⁴, der Schweiz (2011 bis 2013: Mädchen 51 %)¹²⁵ und in Frankreich (2010: Mädchen 55 %)¹²⁶. Eine Ausnahme davon ist Dänemark, welches initial nach Einführung der Impfung ohne Schulimpfprogramm ebenfalls Impfquoten von > 70 % erreichen konnte.¹²⁷ In einer kanadischen Studie unter 35.000 Mädchen, die die Schulklassen 5 bis 9 besuchten, wurde in der Provinz Ontario die HPV-Impfung entweder als Schulimpfung angeboten oder die Mädchen mussten für die Impfung eine *Public Health Clinic* innerhalb der Gemeinde aufsuchen.¹²⁸ Die Impfquoten für eine vollständige HPV-Impfung lag bei Mädchen, die ihre HPV-Impfungen in der Schule erhalten hatten, bei 75 % (95 % KI 74,7 %–75,8 %) und bei Mädchen, die in einer *Public Health Clinic* geimpft worden waren, bei 36 % (95 % KI 35,3 %–37,2 %); d. h. die Impfquoten lagen signifikant höher, wenn die Mädchen im Rahmen eines Schulimpfprogramms gegen HPV geimpft wurden. Zusätzlich wurden signifikant niedrigere Impfquoten bei Mädchen aus Familien mit geringem sozioökonomischen Status und Impfangebot in einer *Public Health Clinic* beobachtet als bei aus diesen Familien stammenden Mädchen, denen eine Schulimpfung angeboten wurde. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Schulimpfprogramme neben höheren Impfquoten möglicherweise auch Ungleichheiten im Zugang zur medizinischen Versorgung für Bevölkerungsgruppen mit niedrigem sozioökonomischem Status ausgleichen können.

Diese Ergebnisse zum Potenzial der J1-Vorsorgeuntersuchung sowie die hohen Impfquoten in Ländern mit schulbasierten Impfprogrammen legen nahe, dass strukturelle Änderungen in Deutschland notwendig sind, um bei Mädchen und Jungen hohe Impfquoten über 70 % zu erreichen.

12.4 Begleitung der Ärztinnen und Ärzte in der praktischen Umsetzung der HPV-Impfempfehlung

Zwei Befragungen der BZgA zum Impfverhalten aus den Jahren 2011¹¹² und 2014¹¹³ ergaben, dass Ärzte/Ärztinnen eine Schlüsselrolle bei der Umsetzung von Impfempfehlungen in Deutschland spielen. Die wichtige Rolle der Ärzteschaft als zentrale Informationsquelle für oder gegen eine HPV-Impfentscheidung zeigte sich auch in der o.g. Facebook-basierten Befragung von jungen Frauen zur HPV-Impfung.¹¹¹ Studien aus den USA, wo HPV-Impfungen ebenfalls von niedergelassenen Ärzten/Ärztinnen durchgeführt werden und bisherige Impfquoten vergleichbar mit den deutschen Impfquoten sind, identifizierten verschiedene Kommunikationsmaßnahmen, die Ärzte/Ärztinnen im HPV-Impfgespräch erfolversprechend unterstützen können. Hierzu gehörten u. a. die Nutzung von grafischem Informationsmaterial zur Verdeutlichung des HPV-Impfnutzens¹²⁹, die Risikokommunikation mit Vergleichszahlen aus dem Alltag¹³⁰ und weitere spezifische Kommunikationsstrategien. *Public Health England* hat zusätzlich gute Erfahrungen mit der Bereitstellung von kurzen Infoblättern (*Factsheets*) zur jeweiligen Impfung gemacht. Es wäre daher wünschenswert, wenn die Einführung der HPV-Jungenimpfung mit entsprechendem Informationsmaterial für die Ärzteschaft unterstützt werden würde, so z. B. mit einem vom RKI entwickelten Infoblatt zu HPV für Ärzte/Ärztinnen und einem grafisch aufbereiteten Informationsblatt, welches als Gesprächsgrundlage für das Impfgespräch des Arztes/der Ärztin mit den Eltern und Kindern bzw. Jugendlichen genutzt werden könnte.

Des Weiteren ergab die Befragung von Eltern in der BZgA-Studie von 2013, dass von 63 % Informationsbroschüren und Faltblätter als Informationsquelle zum Impfen genutzt werden.¹¹³ Eine enge Begleitung der HPV-Impfempfehlung durch BZgA-Material für Eltern und Kinder/Jugendliche und ggf. eine Impfkampagne für beide Geschlechter wäre daher eine sinnvolle Ergänzung des RKI-Informationsmaterials für Ärzte/Ärztinnen.

12.5 Evaluation der Impfempfehlung

Einziges Instrument zur Erhebung von umfassenden bundesweiten Impfquoten zu einem anderen Zeitpunkt als der Schuleingangsuntersuchung ist in Deutschland aktuell die KV-Impfsurveillance.¹¹⁷ Über diese Surveillance können Impfquoten bei gesetzlich Versicherten erhoben werden, welche einen Anteil von ca. 85 % der Gesamtbevölkerung ausmachen. Die bundesweite „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) des RKI, die als kombinierte Quer- und Längsschnitterhebung angelegt ist, sowie das Gesundheitsmonitoring des RKI in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland könnten zu-

dem zukünftig für eine Beschreibung der Zusammenhänge zwischen der Inanspruchnahme der HPV-Impfung und Einflussfaktoren wie dem sozioökonomischen Status und Migrationshintergrund oder dem Aufsuchen fachärztlicher Praxen genutzt werden.¹³¹

In Deutschland existiert keine Meldepflicht für HPV-Infektionen. Um die HPV-Impfempfehlung zu evaluieren und Effekte auf Bevölkerungsebene untersuchen zu können, könnte der Aufbau eines Sentinel-Systems zur Erfassung von HPV-Prävalenzen in Vorstufen und invasive Krebserkrankungen sowie von Genitalwarzen sinnvoll sein. Hierfür kämen unter Einbeziehung der Landeskrebsregister z. B. gynäkologische, dermatologische, urologische und HNO-Praxen sowie Schwerpunktpraxen, Pathologie- und Zytologielabore und ggf. Kliniken aus den entsprechenden Disziplinen für die Diagnostik und Behandlung in Betracht.

Daten zur Sicherheit des Impfstoffes nach Einführung einer allgemeinen HPV-Jungenimpfung werden über die passive Surveillance des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) erfasst. Derzeit ist nach der bereits seit 2007 empfohlenen HPV-Mädchenimpfung keine intensiviertere Surveillance von unerwünschten Wirkungen geplant. Es sollte untersucht werden, ob mit den Daten der KV-Impfsurveillance eine zusätzliche Analyse zu möglichen unerwünschten Wirkungen durchgeführt werden kann, jedoch sollte die Aussagekraft möglicher Analysen aufgrund der Struktur der KV-Daten erst noch detaillierter geprüft werden.

13. Abschließende Bewertung

Da HPV-Infektionen in der sexuell aktiven Bevölkerung sehr häufig sind, stellen HPV-attributable Karzinome bei fehlender HPV-Impfprävention eine relevante Krankheitslast dar. Basierend auf Querschnittstudien bzw. Metaanalysen kann in Deutschland bei Männern pro Jahr von 1.600 bis 2.300 HPV-bedingten Anal-, Penis- und Oropharynx-Karzinomen ausgegangen werden. Hinzu kommen die häufigen HPV-bedingten Genitalwarzen. Die Daten des systematischen Reviews zeigen, dass die HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern eine hohe Effektivität gegen genitale HPV-Infektionen und höhergradige AIN aufweist, wenn die Studienteilnehmer bei Impfung noch nicht mit HPV infiziert waren. Diese Ergebnisse lassen eine Impfstrategie favorisieren, die auf HPV-naive Personen vor dem ersten Geschlechtsverkehr ausgerichtet ist. Der systematische Review zeigte außerdem keine schweren unerwünschten Ereignisse nach HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern in den Zulassungsstudien. Auch aus den zwischen 2006 und 2017 akkumulierten Daten aus der Postmarketing-Surveillance bei Frauen lässt sich schlussfolgern, dass kein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse nach HPV-Impfung besteht. Die Modellierung der HPV-Jungenimpfung zeigt, dass bei Zugrundelegung der aktuellen Impfquoten der Mädchen die HPV-Impfung von Jungen zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast von HPV-assoziierten Tumoren in beiden Geschlechtern führt. So könnten in den kommenden 100 Jahren zusätzlich 22.122

Zervixkarzinome und 25.226 andere HPV-assoziierte Karzinome (bei Männern und Frauen) verhindert werden, die NNV für die Verhinderung eines HPV-assoziierten Krebsfalls (bei Frauen und Männern) beträgt 246 Jungen. Im Sinne der Geschlechtergerechtigkeit ermöglicht eine HPV-Jungenimpfung Jungen und Männern den Aufbau eines eigenen Impfschutzes vor einer HPV-Infektion bzw. Genitalwarzen und Karzinomen, unabhängig von der Höhe der Mädchenimpfquoten. Des Weiteren kann so die gesellschaftliche Verantwortung für eine Reduktion der HPV-Krankheitslast in Deutschland auf beide Geschlechter verteilt werden. Schließlich erlaubt eine HPV-Impfung (späteren) MSM, einer Personengruppe mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine HPV-Infektion, bereits im Jungentalter einen HPV-Schutz vor den ersten sexuellen Kontakten aufzubauen.

Literatur

- Catalan Institute of Oncology (ICO), International Agency for Research on Cancer (IARC): HPV Information Centre 2018 [Available from: www.hpvcentre.net accessed 27 November 2017]
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al.: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890–907. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61416-0
- Bodily J, Laimins LA: Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol* 2011;19(1):33–9. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002
- Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al.: Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1772–83
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al.: Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(5):425–34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al.: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415–23. doi: 10.1086/315086
- Woodman CB, Collins S, Winter H, et al.: Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357(9271):1831–6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04956-4
- Munoz N, Mendez F, Posso H, et al.: Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190(12):2077–87. doi: 10.1086/425907
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12–9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
- Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors: Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe ed. Berlin: Robert Koch-Institut 2017
- de Sanjose S, Alemany L, Ordi J, et al.: Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;49(16):3450–61. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
- Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al.: Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014;50(16):2846–54. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.018
- Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al.: Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* 2015;136(1):98–107. doi: 10.1002/ijc.28963
- Castellsague X, Alemany L, Quer M, et al.: HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403
- Robert Koch-Institut: Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epid. Bull.* 2007;12:97–103
- Robert Koch-Institut: Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance: Impfquoten der Rotavirus-, Masern-, HPV- und Influenza-Impfung in Deutschland. *Epid. Bull.* 2017;1:1–12. DOI 10.17886/EpiBull-2017-001
- Rieck T, Feig M, Siedler A, et al.: Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. *Epid. Bull.* 2018;1:1–14. DOI 10.17886/EpiBull-2018-001.3
- Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Robert Koch-Institut; 2017 [Available from: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html accessed 11 September 2017]
- Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN, et al.: Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(1):68–77. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30116-5
- Manhart LE, Koutsky LA: Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29(11):725–35
- Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, et al.: Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis* 2010;202(3):445–51. doi: 10.1086/653708
- Hebner CM, Laimins LA: Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol* 2006;16(2):83–97. doi: 10.1002/rmv.488
- Doorbar J, Quint W, Banks L, et al.: The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083
- Viarisio D, Gissmann L, Tommasino M: Human papillomaviruses and carcinogenesis: well-established and novel models. *Curr Opin Virol* 2017;26:5–62. doi: 10.1016/j.coviro.2017.07.014
- Bussu F, Sali M, Gallus R, et al.: HPV infection in squamous cell carcinomas arising from different mucosal sites of the head and neck region. Is p16 immunohistochemistry a reliable surrogate marker? *Br J Cancer* 2013;108(5):1157–62. doi: 10.1038/bjc.2013.55
- WHO-IARC: IARC Monographs: List of classifications by cancer site 2017 [Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf> accessed 23 Januar 2018]
- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al.: Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(5):F24–33. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089
- Steben M, Garland SM: Genital warts. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(7):1063–73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.002
- Gross GE, Werner RN, Becker JC, et al.: S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“. AWMF 2018;AWMF-Registernummer: 082–008(www.awmf.org)
- Hakenberg OW, Minhas S, Necchi A, et al.: Oncology Guidelines: Penile Cancer. European Association of Urology 2016; <http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>
- Chaux A, Netto GJ, Rodriguez IM, et al.: Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol* 2013;31(4):861–7. doi: 10.1007/s00345-011-0802-0
- Larke NL, Thomas SL, dos Santos Silva I, et al.: Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22(8):1097–110. doi: 10.1007/s10552-011-9785-9
- Deen K, Burdon-Jones D: Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update. *Australas J Dermatol* 2017;58(2):86–92. doi: 10.1111/ajd.12466

34. Wittekind C, Meyer HJ: TNM: Klassifikation Maligner Tumoren, 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA 2013
35. Fenger C, Frisch M, Marti MC, et al.: Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, ed. WHO Classification of Tumours, Volume 2: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press 2000:145–155
36. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al.: US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djv086. doi: 10.1093/jnci/djv086
37. Hensel M, Goetzenich A, Lutz T, et al.: HIV and Cancer in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(8):117–22
38. Raptis D, Schneider I, Matzel KE, et al.: The differential diagnosis and interdisciplinary treatment of anal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(14):243–9
39. WHO-IARC: IARC Monographs on Biological Agents Volume 100B: A Review of Human Carcinogens 2012 [Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B.pdf> accessed 27 Januar 2016
40. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al.: Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407–20. doi: 10.1093/jnci/djn025
41. Wittekind C, editor: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage ed. Weinheim: Wiley-VCH 2017
42. Wolff KD, Bootz F, Beck J, et al.: Mundhöhlenkarzinom Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. AWMF Leitlinie 2012;007–100 OL(2)
43. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al.: Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30(5):F34–54. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.070
44. Mallen-St Clair J, Alani M, Wang MB, et al.: Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochim Biophys Acta* 2016;1866(2):141–50. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.07.005
45. O'Rourke MA, Ellison MV, Murray LJ, et al.: Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2012;48(12):1191–201. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.06.019
46. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al.: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217
47. de Martel 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(6):607–15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7
48. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al.: Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol* 2013;31(5):543–50. doi: 10.1200/JCO.2012.44.0164
49. Spence T, Bruce J, Yip KW, et al.: HPV Associated Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)* 2016;8(8) doi: 10.3390/cancers8080075
50. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al.: HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1319–31. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70471-1
51. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al.: 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(7):1626–36. doi: 10.1002/ijc.24116
52. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al.: Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009;62(10):870–8. doi: 10.1136/jcp.2008.063149
53. Alemany L, Cubilla A, Halec G, et al.: Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol* 2016;69(5):953–61. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.007
54. Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, et al.: Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int J Cancer* 2017;140(9):1968–75. doi: 10.1002/ijc.30608
55. Abogunrin S, Di Tanna GL, Keeping S, et al.: Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014;14:968. doi: 10.1186/1471-2407-14-968
56. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006;194(8):1044–57. doi: 10.1086/507432
57. Gargano JW, Unger ER, Liu G, et al.: Prevalence of Genital Human Papillomavirus in Males, United States, 2013–2014. *J Infect Dis* 2017;215(7):1070-79. doi: 10.1093/infdis/jix057
58. Kjaer SK, Bruegelmans G, Munk C, et al.: Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008;123(8):1864–70. doi: 10.1002/ijc.23712
59. Taylor S, Bunge E, Bakker M, et al.: The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 2016;16:293. doi: 10.1186/s12879-016-1633-9
60. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al.: 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* 2008;17(8):2036–43. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0151
61. van Aar F, Mooij SH, van der Sande MA, et al.: Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS* 2013;27(18):2921–31. doi: 10.1097/01.aids.0000432541.67409.3c
62. Goldstone S, Palefsky JM, Giuliano AR, et al.: Prevalence of and risk factors for human papillomavirus (HPV) infection among HIV-seronegative men who have sex with men. *J Infect Dis* 2011;203(1):66–74. doi: 10.1093/infdis/jiq016
63. Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, et al.: Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol* 2015;305(7):689–96. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.08.019
64. Nagata N, Watanabe K, Nishijima T, et al.: Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Risk Factors among HIV-positive Patients in Tokyo, Japan. *PLoS One* 2015;10(9):e0137434. doi: 10.1371/journal.pone.0137434
65. Denny LA, Franceschi S, de Sanjose S, et al.: Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F168–74. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.045
66. Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, et al.: Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37(6):386–91. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181c94a3b
67. Rollo F, Latini A, Pichi B, et al.: Prevalence and determinants of oral infection by Human Papillomavirus in HIV-infected and uninfected men who have sex with men. *PLoS One* 2017;12(9):e0184623. doi: 10.1371/journal.pone.0184623
68. Daubisse-Marliac L, Colonna M, Tretarre B, et al.: Long-term trends in incidence and survival of penile cancer in France. *Cancer Epidemiol* 2017;50(Pt A):125–31. doi: 10.1016/j.canep.2017.08.014
69. Trama A, Foschi R, Larranaga N, et al.: Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999–2007: Results from the EU-ROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015;51(15):2206–16. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.027
70. Diorio GJ, Giuliano AR: The Role of Human Papilloma Virus in Penile Carcinogenesis and Preneoplastic Lesions: A Potential Target for Vaccination and Treatment Strategies. *Urol Clin North Am* 2016;43(4):419–25. doi: 10.1016/j.ucl.2016.06.003
71. Zentrum für Krebsregisterdaten, editor. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert Koch-Institut 2016
72. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al.: Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4360–6. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5486
73. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, et al.: International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol* 2017;46(3):924–38. doi: 10.1093/ije/dyw276

74. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, et al.: Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol* 2006;7(2):132–40. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70471-X
75. National Cancer Institute: Cancer Stat Facts: Anal Cancer 2017 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html> accessed 27 Nov 2017
76. de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al.: Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141(4):664–70. doi: 10.1002/ijc.30716
77. Jansen L, Buttman-Schweiger N, Listl S, et al.: Differences in incidence and survival of oral cavity and pharyngeal cancers between Germany and the United States depend on the HPV-association of the cancer site. *Oral Oncol* 2018;76:8–15. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.11.015
78. Buttman-Schweiger N, Deleré Y, Klug SJ, et al.: Cancer incidence in Germany attributable to human papillomavirus in 2013. *BMC Cancer* 2017;17(1):682. doi: 10.1186/s12885-017-3678-6
79. Blomberg M, Nielsen A, Munk C, et al.: Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978–2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer* 2011;129(3):733–41. doi: 10.1002/ijc.25699
80. Habbous S, Chu KP, Lau H, et al.: Human papillomavirus in oropharyngeal cancer in Canada: analysis of 5 comprehensive cancer centres using multiple imputation. *CMAJ* 2017;189(32):E1030-E40. doi: 10.1503/cmaj.161379
81. Carlander AF, Gronhøj Larsen C, Jensen DH, et al.: Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer* 2017;70:75-82. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.015
82. Wurdemann N, Wagner S, Sharma SJ, et al.: Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2017;7:129. doi: 10.3389/fonc.2017.00129
83. Tinhofer I, Johrens K, Keilholz U, et al.: Contribution of human papillomavirus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. *Eur J Cancer* 2015;51(4):514–21. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.018
84. Zentrum für Krebsregisterdaten: Mundhöhlen-, Rachen- und Kehlkopfkrebs C00-14 und C32 – Erkrankungsdaten nach Lokalisation 2017 [Available from: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/Zusatzauswertungen/Grafiken_Online/kid_2017_c00-14_c32_lokalisierung.png?__blob=publicationFile%20und%20KiD2017 accessed 23 Januar 2018
85. Kraut AA, Schink T, Schulze-Rath R, et al.: Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2010;10:360. doi: 10.1186/1471-2334-10-360
86. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, et al.: Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Medicine* 2018;In press
87. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264–9, W64.
88. Kahn JA, Rudy BJ, Xu J, et al.: Behavioral, immunologic, and virologic correlates of oral human papillomavirus infection in HIV-infected youth. *Sex Transm Dis* 2015;42(5):246–52. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000264
89. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE: Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):891–8. doi: 10.1093/cid/cir1036
90. NCT01461096: Evaluating the effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine at preventing anal HPV infection in HIV-infected men and women clinicaltrials.gov [Available from: www.clinicaltrials.gov accessed 30 September 2016
91. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al.: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
92. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al.: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919
93. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al.: GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):380-2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.011
94. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924–6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
95. Coskuner ER, Ozkan TA, Karakose A, et al.: Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV Infection: a randomized study. *J Sex Med* 2014;11(11):2785–91. doi: 10.1111/jsm.12670
96. 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(5):401-11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537
97. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al.: HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17):1576–85. doi: 10.1056/NEJMoa1010971
98. Swedish KA, Goldstone SE: Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. *PLoS One* 2014;9(4):e93393. doi: 10.1371/journal.pone.0093393
99. World Health Organization, Global Advisory Committee on Vaccine Safety: Safety update of HPV vaccines 2017 [Available from: www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/june_2017/en/ accessed 27 November 2017
100. Deleré Y, Wichmann O, Klug SJ, et al.: The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(35–36):584–91. doi: 10.3238/arztebl.2014.0584
101. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al.: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95(11):1459–66. doi: 10.1038/sj.bjc.6603469
102. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al.: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.03.049
103. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al.: Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):565–80. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4
104. Smith MA, Liu B, McIntyre P, et al.: Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis* 2015;211(1):91–9. doi: 10.1093/infdis/jiu370
105. Perkins RB, Legler A, Hanchate A: Trends in Male and Female Genital Warts Among Adolescents in a Safety-Net Health Care System 2004-2013: Correlation With Introduction of Female and Male Human Papillomavirus Vaccination. *Sex Transm Dis* 2015;42(12):665–8. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000369
106. Thone K, Horn J, Mikolajczyk R: Evaluation of vaccination herd immunity effects for anogenital warts in a low coverage setting with human papillomavirus vaccine-an interrupted time series analysis from 2005 to 2010 using health insurance data. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):564. doi: 10.1186/s12879-017-2663-7
107. Horn J, Damm O, Kretzschmar M, et al.: Langfristige epidemiologische und ökonomische Auswirkungen der HPV-Impfung in Deutschland 2012 [Available from: www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene_Projekte/HPV-Impfung/Abchlussbericht.pdf?__blob=publicationFile
108. Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, et al.: Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Eff Resour Alloc* 2017;15:18. doi: 10.1186/s12962-017-0080-9
109. Soergel P, Makowski L, Schippert C, et al.: The cost efficiency of HPV vaccines is significantly underestimated due to omission of conisation-associated prematurity with neonatal mortality and morbidity. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(2):243–51. doi: 10.4161/hv.18519

110. Lawton B, Howe AS, Turner N, et al.: Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: A population based study. *Vaccine* 2018;36(1):134–40. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.020
111. Remschmidt C, Walter D, Schmich P, et al.: Knowledge, attitude, and uptake related to human papillomavirus vaccination among young women in Germany recruited via a social media site. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(9):2527–35. doi: 10.4161/21645515.2014.970920
112. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Elternbefragung zum Thema Impfen im Kindesalter 2011 [Available from: www.bzga.de/forschung/studien-untersuchungen/studien/impfen-und-hygiene/?sub=64 accessed 27 November 2017
113. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Einstellungen, Wissen und Verhalten der Allgemeinbevölkerung zum Infektionsschutz 2014 [Available from: www.bzga.de/forschung/studien-untersuchungen/studien/impfen-und-hygiene/?sub=96 accessed 27 November 2017
114. Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, et al.: Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine* 2012;30(24):3546–56. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.063
115. Sturm LA, Mays RM, Zimet GD: Parental beliefs and decision making about child and adolescent immunization: from polio to sexually transmitted infections. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26(6):441–52
116. Oteng B, Marra F, Lynd LD, et al.: Evaluating societal preferences for human papillomavirus vaccine and cervical smear test screening programme. *Sex Transm Infect* 2011;87(1):52–7. doi: 10.1136/sti.2009.041392
117. Rieck T, Feig M, Delere Y, et al.: Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine* 2014;32(43):5564–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.105
118. Thaiss H, Klein R, Schumann EC, et al.: Früherkennungsuntersuchungen als Instrument im Kinderschutz. Erste Erfahrungen der Länder bei der Implementation appellativer Verfahren. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;53(10):1029–47. doi: 10.1007/s00103-010-1134-8
119. National HPV Vaccination Program Register Australia: National (Australia) HPV 3 dose vaccination coverage for adolescents turning 15 years of age 2017 [www.hpvregister.org.au/research/coverage-data aufgerufen am 27 November 2017]
120. Statistics Canada: Childhood National Immunization Coverage Survey, 2013 [Available from: www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/150721/dq150721c-eng.htm accessed 27 November 2017.
121. Public Health England: HPV vaccine coverage data for vaccinations given from 1 September 2015 to 31 August 2016 by local authority and area team 2016 [Available from: www.gov.uk/government/statistics/annual-hpv-vaccine-coverage-2015-to-2016-by-local-authority-and-area-team accessed 27 November 2017
122. Folkehelseinstituttet: Statistikk for HPV-vaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet 2017 [Available from: www.fhi.no/hn/helseregistreg-og-registre/sysvak/dekningsstatistikk/ accessed 27 November 2017
123. Folkhälsomyndigheten: Statistik för HPV-vaccinationer 2016 [Available from: www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/vaccinationsstatistik/hpv/hpv-statistik-2016-till-webbsida.pdf accessed 27 November 2017
124. Walker TY, Elam-Evans LD, Singleton JA, et al.: National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13–17 Years – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(33):874–82. doi: 10.15585/mmwr.mm6633a2
125. Bundesamt für Gesundheit: Kantonales Durchimpfungsmonitoring Schweiz 2017 [Available from: www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/impfungen-prophylaxe/informationen-fachleute-gesundheitspersonal/durchimpfung.html accessed 27 November 2017
126. Thierry P, Lasserre A, Rossignol L, et al.: Human Papillomavirus vaccination in general practice in France, three years after the implementation of a targeted vaccine recommendation based on age and sexual history. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):528–33. doi: 10.1080/21645515.2015.1078042
127. Statens Serum Institut: Human papillomavirus-vaccine (HPV) færdigvaccineret, vaccinationstilslutning 2018 [Available from: www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning/VaccinationSurveillance.aspx?axis=Cohort&vaccination=6&sex=0&landsdel=100&show=&datype=Vaccination&extendedfilters=True#HeaderText accessed 12 Februar 2018
128. Musto R, Siever JE, Johnston JC, et al.: Social equity in Human Papillomavirus vaccination: a natural experiment in Calgary Canada. *BMC Public Health* 2013;13:640. doi: 10.1186/1471-2458-13-640
129. Cox DS, Cox AD, Sturm L, et al.: Behavioral interventions to increase HPV vaccination acceptability among mothers of young girls. *Health Psychol* 2010;29(1):29–39. doi: 10.1037/a0016942
130. Donahue K, Hendrix K, Sturm L, et al.: Provider Communication and Mothers' Willingness to Vaccinate Against Human Papillomavirus and Influenza: A Randomized Health Messaging Trial. *Acad Pediatr* 2017 doi: 10.1016/j.acap.2017.07.007
131. Poethko-Muller C, Buttmann-Schweiger N, KiGGS Study Group: [HPV vaccination coverage in German girls: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(7):869–77. doi: 10.1007/s00103-014-1987-3

Danksagung

Wir danken Dr. Heiko Jessen (Allgemein- und HIV-Schwerpunktpraxis, Berlin), Prof. Dr. Jens Peter Klußmann (HNO-Klinik, Uniklinik Köln), Oliver Damm (Arbeitsgruppe Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld), Dr. Klaus Kraywinkel (Zentrum für Krebsregisterdaten, RKI) und Nina Buttmann-Schweiger (Zentrum für Krebsregisterdaten, RKI) für kritische Hinweise und Kommentare zur wissenschaftlichen Begründung.

- AG HPV der Ständigen Impfkommission (STIKO): Prof. Dr. Stefanie Klug¹, PD Dr. Jörg Meerpohl¹, Dr. Martin Terhardt¹, Dr. Marianne Röbl-Mathieu¹, Prof. Dr. Marianne van der Sande¹, Prof. Dr. Fred Zepp¹, Dr. Anja Takla², Dr. Mirjam Wiese-Posselt², Dr. Thomas Harder², PD Dr. Ole Wichmann²

¹ Mitglied der STIKO

² Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention

Korrespondenz: TaklaA@rki.de

- Vorgeschlagene Zitierweise:

AG HPV der Ständigen Impfkommission (STIKO):

Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren.

Epid Bull 2018;26:233–250 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-032

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasien
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasien
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GACVS	<i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hochrisiko
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LR	Niedrigrisiko
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NNV	Numbers needed to vaccinate
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasien
PJ	Personenjahr
PROSPERO	<i>Prospective Register for Systematic Reviews</i>
QALY	<i>Quality adjusted life year</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SIRS	Suszeptibel – infiziert – resistent – suszeptibel
SOP	Standardvorgehensweise
STI	sexuell übertragbare Infektionen
STIKO	Ständige Impfkommission
TNM	Tumor, Nodus [Lymphknoten], Metastasen
VE	Impfeffektivität
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
5JÜR	5-Jahresüberlebensrate

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

23. Woche 2018 (Datenstand: 27. Juni 2018)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2018		2017	2018		2017	2018		2017	2018		2017
	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.
Baden-Württemberg	147	2.171	2.045	7	87	67	24	414	327	0	27	11
Bayern	169	2.837	2.680	5	102	115	32	620	594	2	26	28
Berlin	62	974	873	0	45	52	8	152	182	1	47	19
Brandenburg	45	670	635	1	21	20	6	148	163	0	3	6
Bremen	16	168	160	0	9	5	0	18	27	0	1	2
Hamburg	32	612	567	1	17	25	4	129	125	0	20	21
Hessen	86	1.560	1.395	1	22	17	17	277	252	1	27	10
Mecklenburg-Vorpommern	45	599	535	0	10	22	5	145	156	0	1	0
Niedersachsen	144	1.941	1.715	8	79	95	28	469	461	1	8	2
Nordrhein-Westfalen	393	5.839	6.934	12	110	123	59	936	974	0	13	17
Rheinland-Pfalz	97	1.328	1.297	1	42	48	20	275	226	0	9	9
Saarland	23	405	431	0	5	2	3	36	37	0	1	0
Sachsen	124	1.872	1.600	4	89	72	15	328	336	0	18	9
Sachsen-Anhalt	40	550	518	3	44	45	8	192	189	0	1	4
Schleswig-Holstein	61	776	704	1	27	36	5	124	158	0	0	1
Thüringen	41	765	680	1	32	30	20	245	198	0	3	5
Deutschland	1.525	23.069	22.774	45	741	775	254	4.508	4.406	5	205	144

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Gastroenteritis ⁺			Rotavirus-Gastroenteritis			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2018		2017	2018		2017	2018		2017	2018		2017	2018		2017
	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.
Baden-Württemberg	0	48	40	34	2.740	4.058	25	600	1.932	7	133	157	3	15	16
Bayern	4	117	142	72	5.430	5.205	45	1.106	3.818	9	269	260	2	29	43
Berlin	1	45	36	21	2.112	2.027	38	854	1.706	11	198	191	0	35	56
Brandenburg	2	54	46	24	1.812	1.725	15	868	2.438	1	34	60	0	16	31
Bremen	0	0	9	2	303	119	2	74	190	0	13	11	0	2	1
Hamburg	0	11	19	16	988	808	11	577	1.193	3	79	62	3	30	25
Hessen	2	82	64	30	2.081	2.126	28	539	1.707	4	87	89	0	27	35
Mecklenburg-Vorpommern	2	34	23	24	2.044	1.558	35	763	1.617	1	34	43	2	31	42
Niedersachsen	4	90	96	31	3.584	2.778	40	849	2.352	2	57	85	2	33	39
Nordrhein-Westfalen	11	194	201	82	8.490	10.762	63	1.867	4.470	12	198	238	5	75	74
Rheinland-Pfalz	1	52	42	46	2.300	3.333	17	375	996	2	53	56	1	8	9
Saarland	0	11	5	7	558	1.027	5	81	340	0	9	8	0	4	2
Sachsen	12	192	150	60	3.925	3.664	109	3.914	3.733	5	112	124	4	37	35
Sachsen-Anhalt	4	63	74	48	2.364	2.203	52	1.198	1.773	1	36	49	1	31	41
Schleswig-Holstein	0	21	25	12	1.431	1.011	23	488	899	1	36	37	0	2	10
Thüringen	2	94	100	45	2.294	2.093	53	2.207	2.172	0	30	22	1	35	9
Deutschland	45	1.108	1.072	555	42.465	44.503	561	16.361	31.346	59	1.378	1.492	24	410	468

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die die Referenzdefinition erfüllen, in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen sind und dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden (s. www.rki.de/falldefinitionen), **2. Kumulativwerte im laufenden Meldejahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

23. Woche 2018 (Datenstand: 27. Juni 2018)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Meningokokken, invasive Infektion			Tuberkulose		
	2018		2017	2018		2017	2018		2017	2018		2017	2018		2017
	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.
Baden-Württemberg	0	39	32	10	324	206	32	398	284	1	23	20	18	319	337
Bayern	2	44	51	40	603	376	24	475	430	0	20	25	29	355	384
Berlin	0	25	96	5	86	62	7	139	123	0	10	7	6	186	192
Brandenburg	1	14	15	1	36	41	1	42	26	0	8	5	4	82	65
Bremen	0	2	3	1	9	3	2	18	0	0	0	2	3	23	24
Hamburg	0	10	20	2	23	26	3	61	57	0	8	1	2	78	100
Hessen	0	31	50	13	196	144	15	243	153	1	11	11	14	302	264
Mecklenburg-Vorpommern	0	7	4	2	15	17	3	18	20	0	4	3	3	39	47
Niedersachsen	1	29	34	4	68	40	11	180	134	0	11	14	11	176	144
Nordrhein-Westfalen	4	155	108	14	266	143	37	574	365	1	44	20	33	552	563
Rheinland-Pfalz	0	17	16	18	140	77	2	110	93	0	9	13	4	102	123
Saarland	0	5	7	2	9	10	0	9	12	0	2	2	0	24	21
Sachsen	0	7	18	1	78	145	1	70	82	0	10	6	7	72	103
Sachsen-Anhalt	1	7	12	1	26	21	3	38	26	0	5	3	3	66	68
Schleswig-Holstein	2	6	11	2	48	56	6	105	106	0	9	7	2	61	68
Thüringen	0	6	4	0	8	2	4	36	26	0	3	3	0	44	58
Deutschland	11	404	481	116	1.935	1.370	151	2.516	1.937	3	177	142	139	2.482	2.561

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2018		2017	2018		2017	2018		2017	2018		2017	2018		2017
	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.	23.	1.–23.	1.–23.
Baden-Württemberg	7	61	41	0	28	25	0	0	0	12	383	671	84	1.998	1.792
Bayern	8	47	35	1	74	79	0	1	0	34	1.451	1.607	117	2.284	3.243
Berlin	0	19	41	0	7	17	0	0	0	8	200	394	20	688	977
Brandenburg	0	11	1	0	2	8	0	0	0	9	291	441	6	202	356
Bremen	0	0	2	0	3	2	0	0	0	2	23	49	5	153	275
Hamburg	1	10	7	1	5	9	0	0	0	4	185	294	6	205	217
Hessen	0	19	70	0	16	52	0	0	0	16	451	456	42	541	594
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	1	4	6	0	0	0	5	157	302	1	75	92
Niedersachsen	0	3	4	2	20	30	0	0	1	7	350	427	22	739	790
Nordrhein-Westfalen	12	142	476	1	49	80	0	4	4	31	927	1.499	93	1.831	2.398
Rheinland-Pfalz	0	6	13	2	16	15	0	0	1	15	279	366	12	322	361
Saarland	0	0	2	0	3	2	0	0	0	3	85	68	4	51	48
Sachsen	2	6	69	0	3	8	0	0	1	12	385	394	33	995	889
Sachsen-Anhalt	0	3	3	0	0	7	0	0	0	25	559	242	5	164	229
Schleswig-Holstein	0	2	5	0	12	11	0	1	0	8	226	193	18	363	423
Thüringen	0	1	5	1	2	3	0	0	5	7	454	382	10	220	248
Deutschland	30	330	774	9	244	354	0	6	12	198	6.408	7.786	478	10.833	12.934

* Es werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Gastroenteritis in der Statistik ausgewiesen.

Allgemeiner Hinweis: LK Prignitz, LK Teltow-Fläming und das Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin verwenden veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß § 11 Abs. 2 IfSG bewerten und übermitteln.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

23. Woche 2018 (Datenstand: 27. Juni 2018)

Krankheit	2018	2018	2017	2017
	23. Woche	1.–23. Woche	1.–23. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	6	300	266	717
Brucellose	2	15	15	41
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	9	14	33
<i>Clostridium-difficile</i> -Erkrankung, schwere Verlaufsform	64	1.306	1.382	2.806
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	16	43	72
Denguefieber	12	232	284	635
FSME	17	77	64	485
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	1	20	37	97
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	14	495	418	811
Hantavirus-Erkrankung	4	70	829	1.731
Hepatitis D	0	20	12	36
Hepatitis E	73	1.496	1.146	2.946
Influenza	13	270.347	93.818	95.976
Legionellose	37	449	333	1.282
Leptospirose	0	42	33	128
Listeriose	18	230	286	770
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), invasive Infektion	45	1.071	1.340	2.799
Ornithose	0	3	8	11
Paratyphus	0	4	18	44
Q-Fieber	4	42	43	107
Trichinellose	0	0	1	2
Tularämie	0	8	10	52
Typhus abdominalis	0	32	42	78

* Übermittelte Fälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
 Nordufer 20, 13353 Berlin
 Tel.: 030.18 754-0
 E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)
 Tel.: 030.18 754-23 24

E-Mail: Seedatj@rki.de

Dr. rer. nat. Astrid Milde-Busch (Vertretung)

► Redaktionsassistentz: Francesca Smolinski
 Tel.: 030.18 754-24 55

E-Mail: SmolinskiF@rki.de

Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Die Printversion wurde zum Jahresende 2016 eingestellt. Wir bieten einen E-Mail-Verteiler an, der wöchentlich auf unsere neuen Ausgaben hinweist. Gerne können Sie diesen kostenlosen Verteiler in Anspruch nehmen. Die Anmeldung findet über unsere Internetseite (s. u.) statt.

Die Ausgaben ab 1996 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de/epidbull

Hinweis: Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN (Online) 2569-5266