

Die HPV-Impfung als Basisimpfung für Jungen

1 ZUSAMMENFASSUNG

Mit der vorliegenden Empfehlung soll die bestehende ergänzende Impfempfehlung für Jungen und junge Männer im Alter von 11 bis 19 Jahren in eine Basisimpfung gegen humane Papillomaviren (HPV) analog den Mädchen und jungen Frauen überführt werden. Dabei wird im Alter von 11 bis 14 Jahren (vor dem 15. Geburtstag) die Basisimpfung mit einem 2-Dosen-Schema und im Alter von 15 bis 19 Jahren eine Nachholimpfung für noch nicht geimpfte junge Männer mit einem 3-Dosen-Schema empfohlen. Die Impfempfehlung im Alter von 20 bis 26 Jahren (vor dem 27. Geburtstag) bleibt unverändert bestehen als eine ergänzende Impfung. Die adaptierte Empfehlung für die HPV-Impfung für Jungen und junge Männer als Basisimpfung ist mit der relevanten und zunehmenden Krankheitslast bei Männern begründet sowie mit dem Anliegen eines geschlechtsneutralen gleichberechtigten Zugangs zur Impfung. Dieser Ansatz ist übereinstimmend mit Empfehlungen in zahlreichen Ländern in Europa und den USA. Zudem wird damit für beide Geschlechter die Übertragung von HPV reduziert und damit der Schutz vor impfpräventablen HPV-Erkrankungen in der Bevölkerung erhöht. Für eine optimale Wirksamkeit sollte die Impfung möglichst vor Beginn der sexuellen Aktivität abgeschlossen sein und daher vorzugsweise im Alter zwischen 11 und 14 Jahren durchgeführt werden.

2 HINTERGRUND

Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) sind die häufigsten sexuell übertragenen Infektionen und können bei Männern und Frauen zu verschiedenen Krebserkrankungen (wie zum Beispiel Zervixkarzinom) sowie nicht-krebsartigen Erkrankungen (wie zum Beispiel Genitalwarzen) führen (siehe auch Kapitel 3).

HPV werden unterteilt in Typen, die mit hohem Risiko Krebserkrankungen auslösen können, und Typen mit niedrigem Risiko. Von Letzteren lösen einige Genitalwarzen (HPV-6 und -11) aus. Bei den Hochrisiko-Typen sind insbesondere die HPV-Typen 16 und 18 relevant: Sie können Krebserkrankungen und deren Vorstufen im Bereich von Zervix, Vagina, Vulva, Penis und Anus sowie im Mund-Rachenraum auslösen. Diese Krebserkrankungen werden zu einem unterschiedlich hohen Anteil durch HPV ausgelöst (HPV-Assoziation).

Seit dem Jahr 2008 besteht in der Schweiz eine Impfempfehlung zum Schutz vor HPV-assoziierten Erkrankungen. Zunächst wurde die Basisimpfung für Mädchen empfohlen zum Schutz vor Zervixkarzinom-Vorstufen und invasiven Krebsformen. In der Folge wurde dazu auch eine ergänzende Impfempfehlung für Frauen bis zum 27. Geburtstag ausgesprochen [1, 2].

Seit dem Jahr 2015 wird die HPV-Impfung in der Schweiz im Rahmen einer ergänzenden Impfempfehlung auch für Jungen empfohlen, um sie vor der auch bei Männern relevanten HPV-assoziierten Krankheitslast zu schützen [3]. Zudem be-

gründete diese Empfehlung auf einem indirekten Schutz für (noch) nicht oder unvollständig geimpfte Mädchen sowie dem Ziel, auch männliche Risikogruppen schützen zu können. Zunächst standen die Impfstoffe Cervarix® (bivalent) und Gardasil® (quadrivalent) zu Verfügung, die vor den wichtigsten kanzerogenen HPV-Typen 16 und 18 schützten. Gardasil® schützte zusätzlich vor den beiden HPV-Typen 6 und 11, die Genitalwarzen auslösen können. Seit 2019 steht der nonavalente Impfstoff Gardasil 9® in der Schweiz zur Verfügung, der vor fünf weiteren HPV-Typen schützt. Er kann somit den schon sehr hohen Schutz der vorherigen Impfstoffe von ca. 70 % je nach verursachendem HPV-Typ und je nach Krankheit auf bis zu 90 % steigern [4, 5]. Der nonavalente Impfstoff Gardasil 9® löste die beiden anderen ab und ist aktuell der einzige verfügbare Impfstoff in der Schweiz. Gemäss Krankenpflegeleistungsverordnung (KLV) finden die HPV-Impfungen in der Schweiz im Rahmen sogenannter kantonaler Impfprogramme statt, die je nach Kanton unterschiedlich geregelt sind und insbesondere auch die Informationsvermittlung und Qualität der Leistung gewährleisten sollen. Im Rahmen dieser kantonalen Programme können die Impfungen zu einer preislich akzeptablen Pauschale eingekauft und ohne Franchise angeboten werden. Die Durchimpfung mit einem 2-Dosen-Schema betrug in der Schweiz im Zeitraum 2020–2022 bei 16-jährigen Mädchen 71 % (95 % CI 68,2–72,9 %), bei gleichaltrigen Jungen 49 % (95 % CI 46,1–51,1 %). Im Vergleich zur letzten Erhebungsperiode (2017–2019) ist dies bei den Mädchen eine Zunahme um 12 %, bei den Jungen um 32 %. Die Notwendigkeit eines vermehrten Schutzes vor HPV-assoziierten Krankheiten sowohl bei Frauen als auch bei Männern wird durch das internationale Vorgehen unterstrichen: Im Verlauf der letzten zehn Jahre etablierten verschiedene Länder geschlechtsneutrale kostenfreie Impfprogramme für Mädchen und Jungen gegen HPV-assoziierte Erkrankungen (siehe auch Kapitel 8). Die EU-Kommission fordert in ihrem Krebs-Plan von 2022 bis zum Jahr 2030 eine signifikante Erhöhung der Durchimpfung gegen HPV bei Jungen und Männern. Die WHO hat im Jahr 2020 die «Cervical Cancer Elimination Initiative» lanciert, in der die Inzidenz von Zervixkarzinom bis 2030 und darüber hinaus mit Massnahmen weltweit signifikant reduziert werden soll. Hier kann auch die Impfung von Jungen im Rahmen des indirekten Schutzes auf Bevölkerungsebene beisteuern.

In der Schweiz wird nun der bisherige Unterschied in der Impfempfehlung zwischen Jungen und Mädchen angepasst: Allen Kindern und Jugendlichen zwischen 11 und 14 Jahren (vor dem 15. Geburtstag) wird unabhängig vom Geschlecht eine HPV-Impfung als Basisimpfung empfohlen.

3 KRANKHEITSLAST (NATIONAL UND INTERNATIONAL)

Die Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS) sammelt und publiziert auf Basis des Krebsregistrierungsgesetzes die in den verschiedenen kantonalen Registern gemeldeten Krebsfälle. Insbesondere Zervixkarzinome und Analkarzinome bei Frauen sowie Karzinome im Mund-Rachenraum bei Männern verursachen in der Schweiz eine relevante Krankheitslast. Aber auch bei Frauen nehmen die Fallzahlen der Mund-Rachenkarzinome zu, so wie die der Analkarzinome bei Männern (siehe Tabelle 1). Die Entwicklungen der Inzidenzen und Fallzahlen HPV-assoziiierter Krebserkrankungen beider Geschlechter in der Schweiz werden weiter unten im Text erläutert. Die Inzidenzen werden auch davon beeinflusst, ob effiziente Screeningmethoden zur Verfügung stehen und somit eine frühzeitige Diagnose möglich ist.

Die HPV-Assoziation (HPV als verursachender Auslöser) schwankt je nach Krebslokalisation sowie Erhebungspopulation zwischen ca. 20 % und 100 %. Die potenzielle Abdeckung der HPV-assoziierten Fälle durch den nonavalenten Impfstoff variiert je nach Quelle zwischen 75 und 100 % (siehe Tabelle 2) [6].

In den 2015 sowie 2018 vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) veröffentlichten Artikeln wird die internationale Krankheitslast HPV-assoziiierter Karzinome zum jeweiligen Zeitpunkt zusammengefasst [3–5]. Seitdem hat sich insbesondere bei den Männern die Krankheitslast von HPV-assoziierten Karzinomen verändert und die Surveillance wurde verbessert. Verschiedene Länder und Publikationen berichten über eine starke Zunahme der Inzidenzen insbesondere im Bereich des Oropharynx sowie bei Analkarzinomen bei Männern. In den USA berichten das *National Cancer Institute* sowie die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dass 2 % aller Krebserkrankungen bei Männern mittlerweile HPV-assoziiert sind. Von den zwischen 2015 und 2019 registrierten Krebserkrankungen in den USA waren jährlich 47 199 neue HPV-assoziierte Krebserkrankungen, in etwa die Hälfte davon

bei Männern (21 022). Gemäss den CDC ist seit 2009 die Inzidenz der Oropharyngeal-Karzinome bei Männern verursacht durch HPV-Typen 16 und 18 höher als jene von Zervixkarzinomen bei Frauen. Es handelt sich hierbei um das häufigste HPV-assoziierte Karzinom in den USA mit jährlich steigenden Fallzahlen. Die HPV-Assoziation der verschiedenen Karzinome bei Männern wird in den USA wie folgt eingeschätzt: Oropharynx: 70 %, Anus > 90 % (Fallzahlen ebenfalls jährlich steigend, höhere Inzidenzen als bei Frauen), Penis 60 % [7, 8].

In Österreich wurden im Jahr 2019 1211 neue Tumoren der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx registriert, etwa 70 % davon bei Männern. Diese stellen rund 3 % der jährlichen Krebsneuerkrankungen und -sterbefälle dar [9]. Simons et al. gehen in ihrer Analyse für die Niederlande von einer grösstenteils ähnlichen HPV-Assoziation der Karzinome wie die USA aus: 86 % bei Analkarzinomen, 56 % bei Peniskarzinomen und 29 % bei Oropharyngeal-Karzinomen. Sie berichten von 300 HPV-verursachten Karzinomen jährlich bei Männern, mit zunehmendem Trend [10]. Patel et al. gehen in Australien von einer HPV-Assoziation von Peniskarzinomen: 50 %, Analkarzinomen: 96 % und Oropharyngealkarzinomen: 43 % mit zunehmendem Assoziationstrend aus [11].

Auch in der Schweiz deuten neue – teils präliminäre – Daten auf ansteigende Fallzahlen hin. Die Daten der NKRS zeigen für die Periode 2015–2019 im Vergleich zur Periode 2005–2009 eine Zunahme um 40 % für Analkarzinome bei Männern (73 Fälle/Jahr versus 52 Fälle/Jahr) [12], bei Karzinomen des Zungengrundes, der Tonsillen sowie des Oropharynx eine Zunahme von 8 % (288 Fälle/Jahr versus 265 Fälle/Jahr) (persönliche Kommunikation des Institutes). Allerdings ist bei diesen absoluten Fallzahlen die demografische Entwicklung, insbesondere die Alterung der Bevölkerung, nicht berücksichtigt. Die altersstandardisierten Inzidenzen bleiben in diesem Zeitraum eher gleich bzw. nehmen leicht ab (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Altersstandardisierte Karzinom-Inzidenzraten und Fallzahlen Schweiz 2015–2019

Krebserkrankung (ICD-10-Code)	Männer	Frauen	Vergleich Periode 2005–2009: Jährliche Fallzahlen und Inzidenzen
Oropharynx, Tonsillen, Zungengrund (ICD-10: C01, C09-10)	288 Fälle/Jahr Inzidenz 5,39/100 000	110 Fälle/Jahr Inzidenz 1,85/100 000	Männer: 265 Fälle/Jahr Inzidenz 6,23/100 000 Frauen: 96 Fälle/Jahr Inzidenz 2,06/100 000
Anus und Analkanal (ICD-10 C21)	73 Fälle/Jahr Inzidenz 1,31/100 000	163 Fälle/Jahr Inzidenz 2,67/100 000	Männer: 52 Fälle/Jahr Inzidenz 1,19/100 000 Frauen: 128 Fälle/Jahr Inzidenz 2,50/100 000
Zervix (ICD-10 C53)	n. a.	258 Fälle/Jahr Inzidenz 5,06/100 000	248 Fälle/Jahr Inzidenz 5,40/100 000

Gemäss Daten der NKRS [teils persönliche Kommunikation nicht veröffentlichter Daten]. Die altersstandardisierten Raten sind im Gegensatz zu den absoluten Fallzahlen unabhängig von Veränderungen in der Bevölkerungsstruktur über die Zeit (insbesondere Alterung der Bevölkerung). Die altersstandardisierte Rate der Zervixkarzinome nahm seit der Periode 2005–2009 um 6 % ab. Die altersstandardisierte Rate der Karzinome an Oropharynx, Tonsillen, Zungengrund nahm seit der Periode 2005–2009 bei Männern um 13 % und bei Frauen um 10 % ab. Zu Penis-, Vulva- und Vaginal-Karzinomen liegen von der NKRS aufgrund der niedrigen Fallzahlen keine separaten Angaben vor.

Bei den die Männer betreffenden Krebsarten stehen keine Screening-Methoden zur Verfügung, die eine frühzeitige Diagnose und Therapie einzuleiten vermögen, wie dies beim Zervixkarzinom und dem dort etablierten Screening möglich ist. Verschiedene Risikogruppen sind besonders von HPV-assoziierten Krankheitslast betroffen. Hierzu gehören der männlichen Population zugehörige Gruppen wie zum Beispiel Männer, die mit Männern Sex haben (MSM) [13], die nicht von einem indirekten Schutz der Impfung bei Frauen profitieren.

4 IMMUNOGENITÄT UND KLINISCHE WIRKSAMKEIT DES IMPFSTOFFS

Gardasil 9® besteht aus virenähnlichen Partikeln (virus-like particles VLP), auch gereinigte L1-Proteine genannt. Der Impfstoff enthält VLP der HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58. Ausserdem enthält er ein Adjuvans. Im Vergleich zum Vorgänger-Impfstoff Gardasil® deckt Gardasil 9® fünf zusätzliche HPV-Typen ab. Die Menge an Antigen und Adjuvans ist etwas grösser. Der Impfstoff enthält keine HPV-Viren, ist nicht infektiös und nicht karzinogen. Der bivalente Impfstoff Cervarix® wurde in der Vergangenheit in der Schweiz wenig genutzt, war aber in anderen europäischen Ländern der primär genutzte Impfstoff im Rahmen der dortigen Impfprogramme. Die *hohe Immunogenität* und Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe wurde in verschiedenen Studien sowohl unter Studienbedingungen als auch in zahlreichen internationalen bevölkerungsbasierten Studien im Rahmen der Evaluation von Impfprogrammen nachgewiesen. Ein grosser Teil dieser Evidenz wurde bereits in den bestehenden BAG-Publikationen 2015 und 2018 zusammengetragen [3–5].

Die *hohe Wirksamkeit* gegen verschiedene klinische Outcomes (Genitalwarzen, HPV-Positivrate/persistierende Infektionen, zervikale Krebsvorstufen und Zervixkarzinome, anale präkanzeröse Veränderungen) konnte in den vergangenen Jahren in der Schweiz und anderen Ländern bei Frauen wie auch Männern bestätigt werden [11, 14–24]. Studien unter anderem aus Schweden, Schottland und dem UK konnten anhand grosser Kohortendaten aus Registern den Impact der HPV-Impfung auf Zervixkarzinom-Vorstufen sowie Zervixkarzinome zeigen [15, 25, 26]. Alle diese drei zitierten Studien zeigten eine deutliche Risikoreduktion für ein invasives Zervixkarzinom bei geimpften Frauen, welche negativ mit dem Impfalter korrelierte. Falcaro et al. analysierten 13,7 Millionen Follow-up-Jahre bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren im Rahmen des englischen HPV-Impfprogramms (bivalenter Impfstoff Cervarix® bis 2012, danach quadrivalenter Impfstoff Gardasil®) [26]. Es zeigte sich eine geschätzte Risikoreduktion der Zervixkarzinom-Raten – je nach Alter, zu dem die Impfung angeboten wurde – zwischen 34 % und 87 % (Risikoreduktion hochgradiger Krebsvorstufen [zervikale intraepitheliale Neoplasien Grad 3 = CIN3] 39 % bis 97 %). Je jünger die geimpfte Alterskohorte war und je höher die Durchimpfung, umso höher war der Effekt (jüngste Kohorte 12 bis 13 Jahre, älteste Kohorte 16 bis 18 Jahre). Als Kind geimpfte 20-jährige Frauen (bivalenter Impfstoff) zeigten bei einem Zervixkarzinom-Screening in Schottland im Vergleich zu nicht geimpften Frauen eine Reduktion der Prävalenz von CIN3 sowie höhergradiger kanzeröser Veränderungen um 89 % (95 % CI 81–94 %) [25]. Auch

Tabelle 2
Geschätzter Anteil der HPV-Assoziation von Krebserkrankungen in Europa sowie die jeweilige geschätzte Abdeckung durch den nonavalenten Impfstoff

Krebsart	Geschätzter Anteil HPV-assoziiert	Geschätzte Abdeckung der HPV-assoziierten Fälle durch den nonavalenten Impfstoff
Zervix	100 %	89 %
Anus	87 %	94 %
Vagina	70 %	87 %
Vulva	16 %	94 %
Penis	29 %	91 %
Oropharynx	20 %	98 %
Pharynx	25 %	86 %
Andere Hals-Nacken-Bereich	2–11 %	75–100 %
Frauen gesamt		90 %
Männer gesamt		94 %

Adaptiert von Hartwig et al. 2017 [6] sowie aus «Die HPV-Impfung ist wirksam und sicher» im BAG-Bulletin 03/2018 [5]

hier war der Effekt grösser, wenn die Mädchen früher geimpft wurden (Impfung mit 12 bis 13 Jahren: 86 % [95 %CI 75–92 %], versus 17 Jahren: 51 % [95 %CI 28–66 %]). Der *anhaltend hohe Schutz* von Gardasil 9® über 90 % konnte bisher für den Zeitraum von acht Jahren gezeigt werden. Dies unter anderem in einer Interim-Analyse anhand der Raten hochgradiger zervikaler Neoplasien durch impfverhütbare HPV-Typen [27]. Die Studie läuft über 14 Jahre. Für die Vorgänger-Impfstoffe liegen bereits Langzeitdaten von mehr als zehn Jahren vor [28]. Bei Männern konnte neben der direkten Evidenz für die Reduktion von Genitalwarzen sowie von analen Krebsvorstufen und analen HPV-Infektionen auch die Reduktion von persistierenden HPV-Infektionen sowie die Bildung von Antikörpern in der Mundhöhle nachgewiesen werden [29]. Der epidemiologische Nachweis einer Reduktion von Mund-Rachen-Karzinomen sowie weiterer HPV-assoziiierter Krebserkrankungen durch die Impfung auf Bevölkerungsebene bei Männern wird aufgrund der Karzinom-Entwicklung über mehrere Jahre noch Zeit brauchen, so wie es auch beim Zervixkarzinom bei Frauen der Fall war [30]. Die vorliegenden Daten zeigen, dass auch bei Männern ein grosser Anteil der HPV-assoziierten Karzinome durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht wird, für welche eine hohe Impfwirksamkeit bei Frauen nachgewiesen wurde, was auch die Wirksamkeit zur Prävention dieser Karzinome bei Männern vorhersagen sollte [10]. Zudem konnte die Evidenz für einen *indirekten Schutz*, d. h. die Verminderung der Übertragung der HPV-Infektion durch geimpfte Personen innerhalb der Bevölkerung, insbesondere anhand von Genitalwarzeninzidenzen bereits früh gezeigt und in verschiedenen neueren Studien bestätigt werden [11, 18, 31, 32].

Verschiedene Modellierungsstudien untersuchten den epidemiologischen Impact von Gardasil 9® (einschliesslich Wechsel innerhalb von bestehenden Impfprogrammen von dem quadrivalenten zum nonavalenten Impfstoff) in einem geschlechtsneutralen Ansatz sowie den Impact von Gardasil 9® spezifisch für Männer. Eine Schweizer Studie stellte die Wirksamkeit eines geschlechtsneutralen Impfprogrammes mit Gardasil 9® im Vergleich zu Gardasil® zur Verhinderung von zervikalen Dysplasien in den Mittelpunkt und beschrieb, dass über einen Zeithorizont von 100 Jahren und einer angenommenen Durchimpfungsrate von 80 % zusätzlich 24 % Zervixkarzinome (n=2979) sowie 36 % der hochgradigen Krebsvorstufen (zervikale intraepitheliale Neoplasien Grad 3) CIN3 (n=13 862) und 48 % CIN2 (n=15 000) verhindert werden könnten (kumulative Reduktion der Inzidenzrate). Dabei berücksichtigten die Autoren auch einen Impact des indirekten Schutzes durch geimpfte Jungen/Männer. Ausserdem würde dies zusätzliche 741 Gebärmutterhalskrebsbedingte Todesfälle über einen Zeithorizont von 100 Jahren verhindern. Eine erhebliche zusätzliche Verringerung der Belastung durch Gebärmutterhalskrebs und zervikale Krebsvorstufen wird auch dann noch beobachtet, wenn im Modell gewisse Variablen verändert werden. Zum Beispiel, wenn die Durchimpfungsrate erniedrigt und zwischen 30 % und 60 % variiert wird oder die Schutzdauer von lebenslang auf 20 Jahre verkürzt wird [33]. Eine belgische und eine spanische Studie kamen zu ähnlichen Ergebnissen [34, 35].

In einer italienischen Studie von Bosco et al. wird die HPV-Prävalenz in verschiedenen Gruppen bei Männern (Personen mit Symptomen, Personen mit risikoreichem Sexualverhalten, Personen mit positiver Partnerin) untersucht. Es zeigte sich, dass ca. 80 % der Männer mit Hochrisikotypen infiziert waren; gut 50 % wiesen multiple HPV-Typen auf. Der nonavalente Impfstoff Gardasil 9® hätte 65 % dieser HPV-Typen abdecken können. Ca. 85 % der Männer mit HPV-positiver Partnerin waren mit Hochrisiko-Typen infiziert, was im Sinne der Übertragung relevant ist [36].

Ein Review aus Australien aus dem Jahr 2018 fasst die erreichten Krankheitsinzidenzreduktionen der vorhergehenden zehn Jahre im Rahmen des geschlechtsneutralen HPV-Impfprogrammes bei sehr hohen Durchimpfungsraten zusammen. Die Ergebnisse wurden differenziert in den Impact des quadrivalenten beziehungsweise des nonavalenten HPV-Impfstoffs sowie in die Krankheitslast HPV-assoziiierter Karzinome bei Männern und Frauen [11]. Die Autoren schätzten beziehungsweise berechneten mit Modellen, dass zum damaligen Zeitpunkt der Ersatz des quadrivalenten durch den nonavalenten HPV-Impfstoff im australischen Impfprogramm potenziell zusätzlich 15 % der Gebärmutterhalskrebsfälle und 11 % der Analkrebsfälle hätte verhindern können. Ausgehend von den Inzidenzraten in Australien im Rahmen des damaligen zytologiebasierten Screeningprogramms wären mindestens 187 zusätzliche Fälle von HPV-assoziierten Krebserkrankungen im Anogenitalbereich pro Jahr vermeidbar. Patel et al. gingen 2018 davon aus, dass mit dem nonavalenten Impfstoff potenziell 90 % der Zervixkarzinome und so gut wie alle Analkarzinome verhinderbar gewesen wären [11].

5 UNERWÜNSCHTE IMPFERSCHENUNGEN

Bezüglich des Sicherheitsprofils ergeben sich durch diese Empfehlungsadaptation keine Änderungen. In verschiedenen Studien unter Alltagsbedingungen sowie mehreren systematischen Reviews hat sich die aus den ursprünglichen randomisierten Studien bekannte Evidenz bestätigt, dass Gardasil 9® eine sehr sichere Impfung ist und die möglichen unerwünschten Impferscheinungen meist mild bis moderat und von kurzer Dauer sind. Im Vergleich zu Gardasil® ist die Nebenwirkungsrate bei Gardasil 9® leicht höher [3–5, 17, 37].

Der Bericht (Stand 2017) des *Global Advisory Committee* (GACVS) der WHO zur Impfstoffsicherheit berichtet, dass die HPV-Impfung als sehr sicher eingestuft wird und kein kausaler Zusammenhang insbesondere mit dem Guillain-Barré-Syndrom gefunden werden konnte. Dies auf der damaligen Grundlage von weltweit 270 Millionen verabreichten Impfdosen, Durchführung verschiedener internationaler Untersuchungen zu potenziellen Risiken und Durchsicht der zur Verfügung stehenden Daten [38]. Neuere Studien bestätigen das Sicherheitsprofil [39].

6 KOSTEN-WIRKSAMKEIT EINER GESCHLECHTS-NEUTRALEN HPV-IMPfung

Verschiedene Länder haben Kosten-Effektivitätsanalysen für eine geschlechtsneutrale HPV-Impfung durchgeführt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass je nach Grundannahmen sowie länderspezifischen Faktoren wie Krankheitsinzidenzen, Durchimpfungsraten oder Impfpreisen die Studienergebnisse voneinander abweichen können und somit nicht immer direkt auf andere Länder übertragen werden können. Die Studien kommen aber trotzdem hinsichtlich der Kosteneffizienz des geschlechtsneutralen Ansatzes auf sehr ähnliche Ergebnisse. Eine in Spanien durchgeführte Studie betont, dass alle relevanten Krebslokalisationen (insbesondere auch Oropharyngeal-Karzinome) und der Impfstoffpreis berücksichtigt werden müssen, um die Kosteneffizienz eines geschlechtsneutralen Impfprogrammes zu untersuchen. Die Studie unterstreicht auch die ethischen Aspekte eines geschlechtsneutralen Impfansatzes [40]. Die geschlechtsneutrale Impfung wird als die Strategie mit den meisten Benefits beschrieben. Die geschlechtsneutrale Impfung mit Gardasil 9® zeigte im Vergleich zur alleinigen Impfung von Mädchen eine ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) von 34 040 €/QALY (*Quality Adjusted Life Years*). Bereits eine frühere Kosteneffektivitätsanalyse in Spanien beschrieb den geschlechtsneutralen Ansatz von Gardasil 9® unter Einbezug der die Männer betreffenden HPV-assoziierten Erkrankungen neben dem grossen indirekten Schutz für die Frauen als potenziell kosteneffektiv [34]. Eine Modellierungsstudie in Frankreich konnte für verschiedene Szenarien einen hohen *Public Health Impact* sowie die Kosteneffektivität einer geschlechtsneutralen HPV-Impfung aufzeigen. Dies bereits bei der Berechnung mit der damaligen tiefen Durchimpfungsrate bei Mädchen in Frankreich (26 %) sowie einer höheren Rate von 60 %. Die Impfkostenpreise waren dabei im Vergleich zur spanischen Analyse höher (Frankreich: Impfdosis 117 €, Verimpfung 28 € [total 145 €]; Spanien: Impfdosis 45 €, Verimpfung 6 € [total 51 €]) [41]. Gemäss dieser Studie führte die geschlechtsneutrale Impfung

über einen Zeithorizont von 100 Jahren zu einer Vermeidung von zusätzlichen 9519 Zervixkarzinomen (3037 Todesfällen); 6901 Analkarzinomen (1166 Todesfällen) und 1 284 077 Genitalwarzen im Vergleich mit der alleinigen Impfung von Mädchen. Dies bei einer ICER von 24 763 €/QALY. Wenn alle HPV-assoziierten Krankheiten berücksichtigt wurden, lag die ICER bei 15 184 €/QALY. Mit einer höheren Impfrate (60 %) würde der geschlechtsneutrale Ansatz zusätzlich 17 430 anogenitale Krebserkrankungen (4334 Todesfälle) verhindern sowie über zwei Millionen Genitalwarzen im Vergleich zur alleinigen Impfung bei Mädchen. Die ICER wäre bei diesem Szenario bei 40 401 €/QALY. Die Krankheitslast und die Kosten von Genitalwarzen sowie die Annahme eines Herdenschutzes wurden bei den Analysen berücksichtigt.

Eine holländische Studie kam bei verschiedenen Szenarien ebenfalls zum Schluss, dass eine geschlechtsneutrale Impfung kosteneffizient ist. Die Niederlande hatten eine eher moderate Durchimpfung bei den Mädchen (45 %), der Impfstoffpreis wurde auf 50 € pro Dosis angenommen. Auch hier wurden Herdenschutzeffekte angenommen. Die Berechnungen basieren bei dieser Studie auf dem bivalenten Impfstoff, der in den Niederlanden seit 2008 Teil des nationalen Impfprogrammes ist [10].

Auch eine Studie in Belgien kam zum Schluss der Kosteneffektivität bei geschlechtsneutraler Impfung mit Gardasil 9® [35]. Weitere teils schon früher publizierte Studien (teils noch auf Basis des quadrivalenten Impfstoffes) aus Kanada, Österreich, UK, Schweden, Australia und Deutschland sowie zwei *Systematic Reviews* berichten von einem kosteneffektiven Ansatz bei dem Einbezug von Jungen (geschlechtsneutrale Impfung) [42–50].

Gemäss eines Positionspapiers des *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) aus dem Jahr 2020 ist je nach Grundvoraussetzungen der geschlechtsneutrale Ansatz kosteneffizient, insbesondere wenn die Durchimpfung bei Mädchen nicht sehr hoch ist und wenn auch die Krankheitslast bei Jungen und Männern als Teil des *Public Health* Ansatzes berücksichtigt wird [51].

Der Impfstoffpreis schwankt je nach Land in den Publikationen stark und scheint meist unter dem Preis in der Schweiz zu liegen. Eine chinesische Publikation kann aber insbesondere aufgrund der dort sehr hohen Impfstoffpreise auch für eine Mädchen-fokussierte Impfung für Gardasil 9® keine Kosten-Effizienz zeigen [52].

Zusammenfassend zeigen internationale Daten in sehr unterschiedlichen Settings und Grundbedingungen die beste Kosten-Effizienz für ein geschlechtsneutrales Impfprogramm.

7 CHANCENGLEICHER ZUGANG, UMSETZBARKEIT

Die Impfung für Jungen ist bereits im Rahmen der seit 2015 bestehenden ergänzenden Impfempfehlung für Jungen ab 11 Jahren empfohlen und wird im Rahmen der kantonalen Impfprogramme kostenlos über öffentliche Dienste als auch über niedergelassene Ärztinnen und Ärzte angeboten. Falls kantonal etabliert, findet dies im Rahmen von Schulimpfprogrammen der schulärztlichen Dienste statt. Allerdings gibt es hier weiterhin Unterschiede in der kantonalen Umsetzung. Der formelle Unterschied zwischen der Kategorie der ergänzenden Impfung bei Jungen und der Basisimpfung bei Mädchen kann den Eindruck erwecken, dass die Impfung bei Jungen weniger relevant ist als die Impfung bei Mädchen. Berichte aus der Praxis bestätigen die Vermutung, dass auch von Seiten der niedergelassenen beratenden Ärzteschaft der Schwerpunkt mehr bei der Empfehlung für die Mädchen gelegt wird. Die HPV-Impfung wird grösstenteils als «Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs» wahrgenommen. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Durchimpfungszahlen wider: Gemäss dem kantonalen Durchimpfungsmonitoring lag die Durchimpfung mit zwei Impfdosen für die gesamte Schweiz im Jahr 2021 bei Mädchen bei 71 %, bei Jungen bei 49 %. Der Unterschied der Durchimpfungsraten zwischen den Kantonen ist teilweise beträchtlich, dies nicht nur bei den Jungen, sondern auch bei den Mädchen (beide Geschlechter über 50 % Differenz zwischen den höchsten und tiefsten Durchimpfungsraten). Es müssen in Zukunft gemeinsame Anstrengungen erbracht werden, damit alle Kinder und Jugendlichen in der Schweiz die gleichen Zugangsmöglichkeiten zur HPV-Impfung haben. Auch der Informationsstand zu HPV-assoziierten Erkrankungen und HPV als Auslöser von Krebserkrankungen bei Männern ist in der Gesellschaft gering [53]. Mit dem Wechsel zur Basisimpfung und der entsprechenden verstärkten Anpassung der Kommunikation sowie der Informationsmaterialien soll dem geschlechtsneutralen Ansatz und der Relevanz für beide Geschlechter Rechnung getragen werden. Die Schweiz entspricht mit diesem Schritt dem auch international geforderten geschlechtsneutralen gleichberechtigten Zugang zur Impfung [54, 55].

Tabelle 3
Übersicht der Impfempfehlungen HPV

HPV-Impfung			
Zielgruppe	Kinder und Jugendliche		Junge Erwachsene
Impfung	Basisimpfung	Nachholimpfung	Ergänzende Impfung
Alter	11–14 Jahre (erste Dosis vor dem 15. Geburtstag)	15–19 Jahre	20–26 Jahre (erste Dosis vor dem 27. Geburtstag)
Anzahl Dosen total	2 DS (Zeitpunkte 0, 6 Monate)	3 DS (Zeitpunkte 0, 2, 6 Monate)	3 DS (Zeitpunkte 0, 2, 6 Monate)

Für Personen mit einer Immunschwäche ab 11 Jahren sind drei Impfdosen zu den Zeitpunkten 0, 2 und 6 Monaten indiziert. DS: Dosen-Schema

8 INTERNATIONALE SITUATION EMPFEHLUNGEN

Bereits zum Zeitpunkt der BAG-Publikation im 2015 – als die Empfehlung zur Basisimpfung für Mädchen und der ergänzenden Impfung für Jungen in der Schweiz galt – hatten Länder wie die USA, Kanada, Österreich und Australien geschlechtsneutrale kostenfreie Impfprogramme etabliert [3].

In Deutschland ist die geschlechtsneutrale Grundimpfung mit einem 2-Dosen-Schema seit 2018 empfohlen [56].

Gemäss der Publikation von Patel et al. aus dem Jahr 2018 hatten zum damaligen Zeitpunkt 22 Länder ein geschlechtsneutrales HPV-Impfprogramm für Kinder etabliert oder hatten geplant, dies umzusetzen (in Europa: Österreich, Kroatien, Tschechien, Deutschland, Italien, Liechtenstein, Norwegen, UK) [11]. Mittlerweile hat sich die Zahl weiter erhöht, so gibt es zum Beispiel seit den letzten Jahren auch eine geschlechtsneutrale Impfempfehlung in Spanien, in den Niederlanden und in Frankreich [57].

International wird somit kein Unterschied zwischen den Empfehlungen einer HPV-Impfung bei Jungen und Mädchen gemacht und sie wird in vielen Ländern im Rahmen eines kostenfreien Kinder-Impfprogramms geschlechtsneutral angeboten.

9 ZUSAMMENFASSUNG DER EMPFEHLUNG VON BAG UND EKIF

Das BAG und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) empfehlen Jungen im Alter von 11 bis 14 Jahren (vor dem 15. Geburtstag) die HPV-Impfung neu analog zu Mädchen als Basisimpfung (Tabelle 3). Diese Basisimpfung löst die ergänzende Impfempfehlung bei Jungen in diesem Alter ab. Der Wechsel der Empfehlungskategorie erfolgt auf den Prämissen, dass

- Jungen/Männer eine relevante HPV-assoziierte Krankheitslast mit zunehmender Tendenz haben,
- ein wechselseitiger Schutz auf Bevölkerungsebene zwischen den Geschlechtern durch Schutz vor Übertragung und nicht nur ein individueller Schutz initiiert wird,
- dieser Ansatz auch den frühzeitigen Schutz von Risikogruppen besser gewährleisten kann,
- die Impfung für Jungen bereits Teil der kantonalen Impfprogramme ist und die Kosten übernommen werden, somit diese Anpassung mit relativ wenig Aufwand umsetzbar ist,
- dieser Ansatz dem international schon länger praktizierten Vorgehen entspricht und in Konsens mit den Zielen internationaler Gesundheitsbehörden ist.

Die Definition der Basisimpfung ist gemäss Impfplan wie folgt: (...) *Empfohlene Basisimpfungen, die unerlässlich für die individuelle und öffentliche Gesundheit sind und einen für das Wohlbefinden der Bevölkerung unerlässlichen Schutz bieten* (...). Diese Definition ist auch für die HPV-Impfung bei Jungen erfüllt.

Somit reiht sich die HPV-Impfung, wie auch zum Beispiel die Hepatitis-B-Impfung, in die Impfungen für Kinder/Jugendliche ein. Das Impfschema beinhaltet zwei Dosen mit dem nonavalenten Impfstoff im Abstand von sechs Monaten. Diese Basisimpfung kann bis zum Alter von 19 Jahren nachgeholt werden, allerdings sind ab dem 15. Geburtstag drei Impfdosen empfohlen (zu den Zeitpunkten 0, 2 und 6 Monaten). Für Männer ab 20 Jahren bis einen Tag vor dem 27. Geburtstag wird die HPV-Impfung als ergänzende Impfung mit einem 3-Dosen-Schema empfohlen, analog zu der Empfehlung bei Frauen. Das 3-Dosen-Schema gilt auch für Personen mit Immunschwäche (Tabelle 3).

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Prävention und Gesundheitsversorgung
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Referenzen

- ¹ Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen EKIF. HPV Humane Papillomaviren, Empfehlung zur Impfung. Richtlinien und Empfehlungen 2008.
- ² Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen EKIF. BAG Bulletin: Kostenübernahme der HPV-Impfung bei jungen Frauen im Alter von 20 bis 26 Jahren im Rahmen der ergänzenden Impfungen. Bull BAG 2010(51):1201.
- ³ Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen EKIF. HPV-Impfung: ergänzende Impfpflicht für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren. Bull BAG 2015(10):141–9.
- ⁴ Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen EKIF. HPV-Impfung: Empfehlungen des BAG und der EKIF zum neuen Impfstoff Gardasil 9. Bull BAG;2018(43):10–15.
- ⁵ Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen EKIF. Die HPV-Impfung ist wirksam und sicher. Bull BAG;2018(3):16–24.
- ⁶ Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, Sanjosé S de. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious agents and cancer* 2017;12:19. 10.1186/s13027-017-0129-6.
- ⁷ National Cancer Institute; 2023 [2023 Apr 19]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>.
- ⁸ HPV and Cancer: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2023 [2023 Apr 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>.
- ⁹ Impfplan Österreich: Bundesministerium Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz; 2023 [2023 Apr 19]. Available from: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html>.
- ¹⁰ Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Vaccine* 2020;38(30):4687–94. 10.1016/j.vaccine.2020.05.031.
- ¹¹ Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro surveillance* 2018;23(41). 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.
- ¹² Krebsinzidenz: Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS); 2023 [2023 Apr 19]. Available from: <https://www.nkrs.ch/de/stat/>.
- ¹³ Lin A, Ong KJ, Hobbelen P, King E, Mesher D, Edmunds WJ et al. Impact and Cost-effectiveness of Selective Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017;64(5):580–8. 10.1093/cid/ciw845.
- ¹⁴ Jacot-Guillarmod M, Pasquier J, Greub G, Bongiovanni M, Ahtari C, Sahli R. Impact of HPV vaccination with Gardasil® in Switzerland. *BMC infectious diseases* 2017;17(1):790. 10.1186/s12879-017-2867-x.
- ¹⁵ Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *The New England journal of medicine* 2020;383(14):1340–8. 10.1056/NEJMoa1917338.
- ¹⁶ Chow EPF, Carter A, Vickers T, Fairley CK, McNulty A, Guy RJ et al. Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2004–18. *The Lancet. Infectious diseases* 2021;21(12):1747–56. 10.1016/S1473-3099(21)00071-2.
- ¹⁷ Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;2019(11). 10.1002/14651858.CD013479.
- ¹⁸ Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine* 2018;36(15):1917–20. 10.1016/j.vaccine.2018.02.097.
- ¹⁹ Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394(10197):497–509. 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
- ²⁰ Jeannot E, Viviano M, Pree C de, Amadane M, Kabengele E, Vassilakos P et al. Prevalence of Vaccine Type Infections in Vaccinated and Non-Vaccinated Young Women: HPV-IMPACT, a Self-Sampling Study. *International journal of environmental research and public health* 2018;15(7). 10.3390/ijerph15071447.
- ²¹ Dominiak-Felden G, Gobbo C, Simondon F. Evaluating the Early Benefit of Quadrivalent HPV Vaccine on Genital Warts in Belgium: A Cohort Study. *PloS one* 2015;10(7):e0132404. 10.1371/journal.pone.0132404.
- ²² Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *British journal of cancer* 2014;111(9):1824–30. 10.1038/bjc.2014.479.
- ²³ Widdice LE, Bernstein DI, Franco EL, Ding L, Brown DR, Ermel AC et al. Decline in vaccine-type human papillomavirus prevalence in young men from a Midwest metropolitan area of the United States over the six years after vaccine introduction. *Vaccine* 2019;37(45):6832–41. 10.1016/j.vaccine.2019.08.052.
- ²⁴ Meites E, Winer RL, Newcomb ME, Gorbach PM, Querec TD, Rudd J et al. Vaccine Effectiveness Against Prevalent Anal and Oral Human Papillomavirus Infection Among Men Who Have Sex With Men-United States, 2016–2018. *The Journal of infectious diseases* 2020; 222(12):2052–60. 10.1093/infdis/jiaa306.
- ²⁵ Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2019;365:l1161. 10.1136/bmj.l1161.
- ²⁶ Falcão M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet* 2021;398(10316):2084–92. 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
- ²⁷ Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Munk C, Berger S, Dzabic M et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2021;17(4):943–9. 10.1080/21645515.2020.1839292.
- ²⁸ Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clinical infectious diseases* 2018;66(3):339–45. 10.1093/cid/cix797.
- ²⁹ Parker KH, Kemp TJ, Isaacs-Soriano K, Abrahamsen M, Pan Y, Lazcano-Ponce E et al. HPV-specific antibodies at the oral cavity up to 30 months after the start of vaccination with the quadrivalent HPV vaccine among mid-adult aged men. *Vaccine* 2019;37(21):2864–9. 10.1016/j.vaccine.2019.03.064.
- ³⁰ Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines* 2021;9(12). 10.3390/vaccines9121413.

- ³¹ Righolt CH, Willows K, Kliever EV, Mahmud SM. Incidence of anogenital warts after the introduction of the quadrivalent HPV vaccine program in Manitoba, Canada. *PloS one* 2022;17(4):e0267646. 10.1371/journal.pone.0267646.
- ³² Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *The Lancet. Public health* 2016;1(1):e8-e17. 10.1016/S2468-2667(16)30001-9.
- ³³ Kind AB, Pavelyev A, Kothari S, El Mouaddin N, Schmidt A, Morais E et al. Assessing the epidemiological impact on cervical cancer of switching from 4-valent to 9-valent HPV vaccine within a gender-neutral vaccination programme in Switzerland. *BMC public health* 2020;20(1):671. 10.1186/s12889-020-08840-0.
- ³⁴ La Fuente J de, Hernandez Aguado JJ, San Martín M, Ramirez Boix P, Cedillo Gómez S, López N. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(7-8):1949–61. 10.1080/21645515.2018.1560770.
- ³⁵ Simoens S, Bento-Abreu A, Merckx B, Joubert S, Vermeersch S, Pavelyev A et al. Health Impact and Cost-Effectiveness of Implementing Gender-Neutral Vaccination With the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Belgium. *Frontiers in pharmacology* 2021;12:628434. 10.3389/fphar.2021.628434.
- ³⁶ Bosco L, Serra N, Fasciana T, Pistoia D, Vella M, Di Gregorio L et al. Potential impact of a nonavalent anti HPV vaccine in Italian men with and without clinical manifestations. *Scientific reports* 2021;11(1):4096. 10.1038/s41598-021-83639-6.
- ³⁷ Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC, Gonçalves AK. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of immunology research* 2017;2017:3736201. 10.1155/2017/3736201.
- ³⁸ Global Advisory Committee WHO. Weekly epidemiological report 2017, 92:13-20; 2017 [2023 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>.
- ³⁹ Hansen J, Yee A, Lewis N, Li S, Velicer C, Saddier P et al. Safety of 9-valent human papillomavirus vaccine administered to males and females in routine use. *Vaccine* 2023;41(11):1819–25. 10.1016/j.vaccine.2022.11.009.
- ⁴⁰ Linertová R, Guirado-Fuentes C, Mar-Medina J, Teljeur C. Cost-effectiveness and epidemiological impact of gender-neutral HPV vaccination in Spain. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2022;18(6):2127983. 10.1080/21645515.2022.2127983.
- ⁴¹ Majed L, Bresse X, El Mouaddin N, Schmidt A, Daniels VJ, Pavelyev A et al. Public health impact and cost-effectiveness of a nine-valent gender-neutral HPV vaccination program in France. *Vaccine* 2021;39(2):438–46. 10.1016/j.vaccine.2020.10.089.
- ⁴² Mahumud RA, Alam K, Keramat SA, Ormsby GM, Dunn J, Gow J. Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review. *PloS one* 2020;15(6):e0233499. 10.1371/journal.pone.0233499.
- ⁴³ Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszewska S, Underwood M et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC infectious diseases* 2019;19(1):552. 10.1186/s12879-019-4108-y.
- ⁴⁴ Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine* 2018;36(19):2529–44. 10.1016/j.vaccine.2018.03.024.
- ⁴⁵ Wolff E, Elfström KM, Haugen Cange H, Larsson S, Englund H, Sparén P et al. Cost-effectiveness of sex-neutral HPV-vaccination in Sweden, accounting for herd-immunity and sexual behaviour. *Vaccine* 2018;36(34):5160–5. 10.1016/j.vaccine.2018.07.018.
- ⁴⁶ Boiron L, Joura E, Largeron N, Prager B, Uhart M. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. *BMC infectious diseases* 2016;16:153. 10.1186/s12879-016-1483-5.
- ⁴⁷ Largeron N, Petry KU, Jacob J, Bianic F, Anger D, Uhart M. An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 2017;17(1):85–98. 10.1080/14737167.2016.1208087.
- ⁴⁸ Zhang L, Regan DG, Ong JJ, Gambhir M, Chow EPF, Zou H et al. Targeted human papillomavirus vaccination for young men who have sex with men in Australia yields significant population benefits and is cost-effective. *Vaccine* 2017;35(37):4923–9. 10.1016/j.vaccine.2017.07.078.
- ⁴⁹ Graham DM, Isaranuwachai W, Habbous S, Oliveira C de, Liu G, Siu LL et al. A cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination of boys for the prevention of oropharyngeal cancer. *Cancer* 2015;121(11):1785–92. 10.1002/cncr.29111.
- ⁵⁰ Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment. *The Lancet. Public health* 2020;5(11):e592-e603. 10.1016/S2468-2667(20)30209-7.
- ⁵¹ Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [2023 Apr 19]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-hpv-vaccination-eu-focus-boys-people-living-hiv-9vHPV-vaccine>.
- ⁵² Jiang Y, Ni W, Wu J. Cost-effectiveness and value-based prices of the 9-valent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in China: an economic modelling analysis. *BMJ open* 2019;9(11):e031186. 10.1136/bmjopen-2019-031186.
- ⁵³ Schwendener CL, Kiener LM, Jafflin K, Rouached S, Juillerat A, Meier V et al. HPV vaccine awareness, knowledge and information sources among youth in Switzerland: a mixed methods study. *BMJ open* 2022;12(1):e054419. 10.1136/bmjopen-2021-054419.
- ⁵⁴ Dykens JA, Peterson CE, Holt HK, Harper DM. Gender neutral HPV vaccination programs: Reconsidering policies to expand cancer prevention globally. *Frontiers in public health* 2023;11:1067299. 10.3389/fpubh.2023.1067299.
- ⁵⁵ Elst L, Albersen M. HPV Vaccination: Does It Have a Role in Preventing Penile Cancer and Other Preneoplastic Lesions? *Seminars in oncology nursing* 2022;38(3):151284. 10.1016/j.soncn.2022.151284.
- ⁵⁶ Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, Meerpohl JJ, Röhl-Mathieu M, Terhardt M et al. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2018;61(9):1170–86. 10.1007/s00103-018-2791-2.
- ⁵⁷ Dib F, Le Sage FV, Cohen R, Launay O. Recommendation of HPV vaccination to boys in France - An unhappy coincidence with the WHO call to pause the implementation of this vaccination in boys. *Vaccine* 2020;38(23):3919–21. 10.1016/j.vaccine.2020.04.017.