

Human Papillomavirus: Warum Knaben impfen?

Géraldine Blanchard Rohner, Marie Rohr, Klara Posfay Barbe

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Einführung

Infektionen durch humanes Papillomavirus (HPV) sind weitverbreitet und verursachen Epithelläsionen von Haut und genitalen sowie nicht-genitalen Schleimhäuten. Obwohl die meisten HPV-Infektion banal und selbstlimitierend sind, können persistierende Infektionen gewisser HPV-Stämme zu verschiedenartigen malignen Krankheitsbildern führen.

Das onkogene Potential des HPV wurde in den 1980-er beobachtet, als HPV-ADN bei der Mehrzahl Gebärmutterhalskrebsen gefunden wurde, und epidemiologische Studien bestätigten, dass diese Karzinome durch sexuelle Übertragung eines Dutzend HPV-Serotypen, insbesondere HPV 16 und HPV 18, verursacht wurden¹⁾.

In der Folge wurde nachgewiesen, dass HPV 16- und HPV 18-Infektionen (und weitere Hochrisiko-Serotypen) ebenfalls für eine Grosszahl ano-genitalen und Mundrachenkarzinome verantwortlich sind²⁾.

Gemäss der Studie von Parkin et al.³⁾ sind 100% der Gebärmutterhalskrebs, 40% der Peniskarzinome, 40% der Vulva- und Vaginalkarzinome, 90% der Anuskarzinome und 12% der Mundrachenkarzinome dem HPV zuzuschreiben (Abb. 1).

Obwohl das systematische zytologische Screening dem Auftreten eines Gebärmutterhalskarzinoms wirkungsvoll vorbeugen kann, handelt es sich um ein teures Vorgehen und bei vorkanzerösen Stadien ist die Behandlung aufwändig und invasiv (Chirurgie und Curettage). Zudem gibt es keine vorbeugende Screeningmethode für die übrigen HPV-assoziierten Karzinome.

Pathophysiologie der HPV-Infektion

Genitale HPV-Infektionen können als subklinische oder benigne Läsionen wie äussere oder anale Warzen (Kondylome), leichtgradige Dysplasien von Gebärmutterhals, Anus, Vulva, Vagina oder Penis auftreten. Die meisten

leichtgradigen Veränderungen heilen spontan innert 6 bis 12 Monaten. Bei gewissen Patienten kann die Infektion jedoch fortauern und wenn sie durch ein Hochrisiko-HPV bedingt sind zu einem invasiven Karzinom fortschreiten.

Epidemiologie

Genitale HPV-Infektionen werden durch sexuellen Kontakt übertragen. Man schätzt, dass ca. 80% der sexuell aktiven Frauen im Verlaufe ihres Lebens mindestens eine genitale HPV-Infektion durchmachen, davon die Hälfte bedingt durch ein Hochrisiko-HPV. Das Risiko ist während der ersten 2 Jahre sexueller Aktivität am grössten und steigt mit zunehmender Anzahl Sexualpartner. Die Infektion ist jedoch so häufig, dass das Risiko bereits nach dem ersten Geschlechtsakt erheblich zunimmt⁴⁾. Die am meisten von HPV-Infektionen betroffene Altersklasse sind die unter 25-jährigen.

Vorbeugen durch Impfen

Für die Prävention dieser sehr endemischen und potentiell letalen Infektionen spielt die Entwicklung von Impfstoffen zur Vorbeugung von Infektionen durch die meisten onkogenen HPV-Serotypen (insbesondere HPV 16 und HPV 18) eine wesentliche Rolle. Die Impfung schützt vor einer Neuinfektion und der Entwicklung einer Dysplasie, hat jedoch keine Wirkung auf präexistente Infektionen. Da Frauen ein erhöhtes Risiko haben, zu Beginn der sexuellen Aktivität eine invasive HPV-Infektion zu entwickeln, ist es wichtig vor dem ersten Geschlechtsverkehr zu impfen.

Zwei Impfstoffe, Cervarix® und Gardasil®, sind seit 2006 weltweit bewilligt und auf dem Markt. 2006 anerkannten US FDA und EMEA Gardasil® zur Prävention genitaler Läsionen durch HPV 6, 11, 16 und 18 (d. h. quadravalenter Impfstoff) bei 9- bis 26-jährigen Frauen. Cervarix® wurde 2007 durch die EMEA und 2009 durch die FDA zur Vorbeugung des Gebärmutterhalskarzinoms bei 9- bis 25-jährigen Frauen anerkannt (HPV 16 und 18, bivalenter Impfstoff). Seit 2009 anerkennt die

FDA Gardasil® zur Prävention von Genitalwarzen bei 9- bis 26-jährigen Knaben.

Der neue, kürzlich entwickelte nonavalente Impfstoff (Gardasil9®) sollte gegen 90% der für Gebärmutterhalskarzinom verantwortlichen HPV-Stämme schützen (Schutz gegen die Serotypen 16, 18 und 31, 33, 45, 52, 56, 58)⁵⁾. Dieser Impfstoff wird bislang in der Schweiz nicht empfohlen.

Schweizerische Empfehlungen

Die beiden Impfstoffe (bivalent und quadravalent) sind derzeit in der Schweiz verfügbar. Die ersten durch die Eidgenössische Impfkommision erlassenen Impfeempfehlungen gründen auf denjenigen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die ein Impfschema von 3 Impfungen für alle vorsah. Dieses Impfschema wurde 2012 angesichts der guten Impfantwort bei Mädchen und Knaben unter 15 Jahren abgeändert, mit der Empfehlung, in dieser Altersklasse nur 2 Impfungen vorzunehmen.

Diese Empfehlung wurden durch Swissmedic noch nicht offiziell anerkannt, das BAG und die Eidgenössische Impfkommision haben sich jedoch der europäischen Agentur sowie den kanadischen und USA-Agenturen für Medikamente angeschlossen, die ebenfalls dieses Zweidosenschema empfehlen⁹⁾⁻¹¹⁾. Die Impfung mit 3 Dosen wird für die über 15-jährigen beibehalten^{8), 6)}.

Für Knaben wird zur Vorbeugung von Anuskarzinom und assoziierten vorkanzerösen Läsionen, die im Wesentlichen durch die HPV-Stämme 16 und 18 hervorgerufen werden, sowie zur Prävention von genitalen Warzen, namentlich durch HPV 6 und HPV 11 verursacht, nur der quadrivalente Impfstoff empfohlen⁶⁾.

Weshalb diese Änderung der Empfehlungen?

HPV-Infektionen sind die häufigsten sexuell übertragenen Infektionen¹²⁾. Sie betreffen ohne Unterschied Männer und Frauen. Bis 2015 konzentrierte sich die Impfung auf Jugendliche und junge Frauen, da HPV für 100% der Gebärmutterhalskarzinome verantwortlich ist, davon 55-60% der Fälle durch HPV 16 und 10-15% der Fälle durch HPV 18¹³⁾⁻¹⁵⁾. In absoluten Zahlen sind diese Infektionen bei Frauen weltweit für jährlich ca. 500 000 Gebärmutterhalskarzinome und ca. 266 000 Todesfälle verantwortlich^{3), 16)}. Die übrigen mit HPV assoziierten Tumore, wovon gewisse

ausschliesslich männlich, werden durch dieselben HPV-Stämme verursacht, die für den Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind. Es wurde berichtet, dass 84-90% der Anuskarzinome (12 700 Fälle jährlich) durch HPV verursacht werden, wovon 88% durch HPV 16 und 18¹⁷⁾; zusätzlich sind ca. 40% der Peniskarzinome HPV-bedingt, insbesondere 35% der adenosquamosen, 80% der basaloïden und 100% der warzigen Karzinome¹⁸⁾.

In der Schweiz sind gemäss den im Bulletin des BAG 2015 publizierten NICER-Daten 79-183 Fälle/Jahr von Karzinomen bei Männern mit HPV 16/18 assoziiert⁷⁾. Bei Frauen wird die Zahl auf 285-320 Fälle/Jahr geschätzt.

Diese Viren sind ebenfalls für nicht krebsartige Veränderungen wie ano-genitale Kondylome bei beiden Geschlechtern (jährliche Inzidenz weltweit 160-289/100 000), mit einer medianen Inzidenz von 137/100 000 bei Männern und 120.5/100 000 bei Frauen verantwortlich¹⁹⁾ sowie für Veränderungen im ORL-Bereich (in 15-20% der Fälle von Lichen planus des Mundes assoziiert)²⁰⁾⁻²²⁾.

Erste Wirksamkeits-Studien

Zwei Phase III-Studien wurden 2011 über eine grosse Kohorte männlicher Patienten im Alter von 16-26 Jahren geführt. Die erste, eine multizentrische, 18 Länder und 4065 Patienten (wovon 85% heterosexuell) umfassende Studie evaluierte Wirksamkeit und Verträglichkeit des quadrivalenten Impfstoffes gegenüber Placebo. Es ergab sich eine vorbeugende Wirksamkeit des Impfstoffes von 84% (Protokollanalyse), entsprechend einer Wirksamkeit von 92% bei heterosexuellen und 79% bei homosexuellen Männern. Der Trägerstatus für die im Impfstoff enthaltenen HPV nahm um 86% ab²³⁾.

Eine weitere Studie untersuchte die Wirksamkeit dieses quadrivalenten Impfstoffes bei homosexuellen Männern und evaluierte die Abnahme der Analkarzinome um 78% (Per-Protocol-Analyse) sowie der latenten HPV-Infektionen um 92%²⁴⁾. Weitere Kohortenstudien sollten noch durchgeführt werden, um den genauen Einfluss dieser Impfung auf das Auftreten von HPV-assoziierten Karzinomen bei Männern und Frauen zu evaluieren.

Nebenwirkungen

HPV-Impfungen sind sicher: Es handelt sich um inaktivierte Impfstoffe, die lediglich die äussere Hülle des Virus enthalten. Sie können

deshalb immunsupprimierten Patienten ohne Risiko, die Krankheit zu entwickeln, verabreicht werden. Die Impfung wird sehr gut vertragen. Es wurden einzig die klassischerweise nach einer Impfung festgestellten Nebenwirkungen gemeldet, wie Rötung, Schmerzen oder Schwellung an der Impfstelle und gelegentlich Fieber. Alle diese unerwünschten Wirkungen bildeten sich in wenigen Tagen spontan zurück. Es ist ebenfalls festzuhalten, dass bei Jugendlichen auftretende Krankheiten (wie seltene Autoimmunkrankheiten, z. B. multiple Sklerose) seit dem Einführen der HPV-Impfung nicht zugenommen haben^{25), 26)}.

Rolle des Kinderarztes/ Schulgesundheitsdienstes

Es wurden mehrere Studien durchgeführt, um zu verstehen, welche Faktoren für die Eltern und Jugendlichen, insbesondere Knaben, ausschlaggebend waren sich gegen HPV impfen zu lassen.

Es geht aus diesen Studien hervor, dass der wichtigste Grund für das Nichtimpfen mangelnde Information zu diesen Krankheiten/ Impfung war^{27), 28)}. Demgegenüber wurde beobachtet, dass die wichtigste Motivation zur Impfung von den Empfehlungen durch Gesundheitspersonen abhing, von Informationen zu den Risiken bei nicht-HPV-Impfen sowie einer besseren Wahrnehmung der Vorteile dieser Impfung²⁹⁾.

Ebenso ging aus einer in der Schweiz, bei Frauen zwischen 18 und 49 Jahren, durchgeführten Studie hervor, dass der Wille sich impfen zu lassen, in 27% der Fälle durch die Empfehlungen des Arztes und in 23% der Fälle der Schule bedingt war⁷⁾.

Schlussfolgerung

Als Kinderärzte müssen wir die HPV-Impfung allen Jugendlichen, Mädchen wie Knaben,

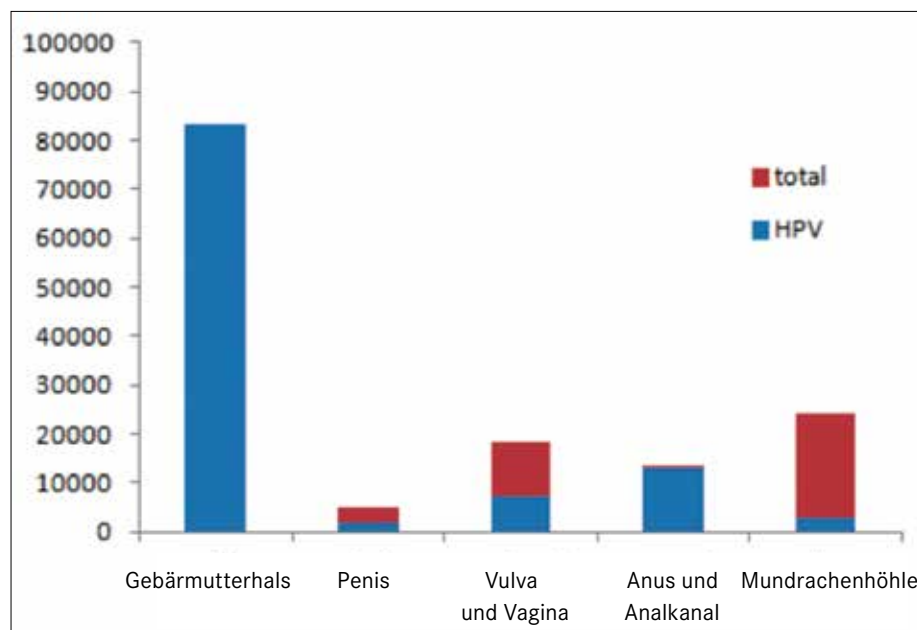


Abbildung 1: Jährliche gesamtthafte und HPV-zugeschriebene Inzidenz von Karzinomen in industrialisierten Ländern 2002 nach DM Parkin³⁾

	Anzahl Dosen	Schema
Basisimpfung		
Mädchen zwischen 11-14 Jahre	2 Dosen	0-6 Monate
Nachholimpfung		
Mädchen zwischen 15-19 Jahre	3 Dosen	0, (1)-2, 6 Monate
Ergänzende Impfung		
Frauen zwischen 20-26 Jahre (oder später)*	3 Dosen	0, (1)-2, 6 Monate
Knaben/Männer zwischen 11-26 Jahre	2 Dosen wenn 1. vor 15-jährig, danach 3 Dosen	0, (1)-2, 6 Monate

*Individuelle Indikation (Nutzen beschränkt bei vorangegangener Infektion, > 4-6 Sexualpartner)

Tabelle 1: Aktuelle Empfehlungen für HPV-Impfung in der Schweiz³⁰⁾

empfehlen, um HPV-assoziierte Karzinomen (Karzinome von Gebärmutterhals, Vulva und Vagina, Anus, Penis und Mundrachenhöhle) und Genitalwarzen vorzubeugen. Obwohl die Empfehlungen für die Grundimpfung beim 11- bis 14-jährigen Mädchen die HPV-Impfung einschliessen und gezielt Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt ansprechen, wird eine ergänzende Impfung bis ins Alter von 26 Jahren oder mehr, je nach individueller Indikation, empfohlen. Es ist festzuhalten, dass der Nutzen nach bereits stattgefundener HPV-Infektion (> 4-6 Sexualpartner) beschränkt ist. Die HPV-Impfung der Mädchen wird als notwendig für die individuelle und öffentliche Gesundheit betrachtet. Im Vergleich dazu haben Knaben wohl ebenso häufig Genitalwarzen wie Mädchen, die HPV-bedingten Karzinome sind jedoch geringer. Deshalb betrachten die derzeitigen Empfehlungen die HPV-Impfung für Knaben als ergänzende Impfung.

Referenzen

- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4): 244-65.
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008;113(10 Suppl): 3036-46. doi:10.1002/cncr.23764.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3030-44. doi:10.1002/ijc.21731.
- Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med* 2008; 43(4 Suppl): S5-25, S25.e1-41. doi:10.1016/j.jadohealth.2008.07.009.
- BAG Bulletin. Genotypen des humanen Papillomavirus in Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals in der Schweiz zu Beginn der kantonalen Impfprogramme: die CIN3+plus Studie. Februar 2017.
- BAG Bulletin HPV-Impfung: ergänzende Impfempfehlung für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren. März 2015.
- BAG Bulletin. Die HPV-Impfung in der Schweiz: Resultate einer nationalen Befragung im Jahr 2014. Juni 2015.
- World Health Organization. Electronic address: sageexecsec@who.int. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine* June 2017. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.069.
- Human papillomavirus vaccines. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
- Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html>.
- Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Information for Clinicians. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/index.html>.
- Bloem P, Ogbuanu I. Vaccination to prevent human papillomavirus infections: From promise to practice. *PLoS Med* 2017; 14(6): e1002325. doi:10.1371/journal.pmed.1002325.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-19. doi:10.1002/ajpa.10002. doi:10.1002/ajpa.10002.
- De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1048-56. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-27. doi:10.1056/NEJMoa021641.
- International Agency for Research on Cancer, WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F12-23. doi:10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
- Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001; 159(4): 1211-1218. doi:10.1016/S0002-9440(10)62506-0.
- Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 39. doi:10.1186/1471-2334-13-39.
- Mattila R, Rautava J, Syrjänen S. Human papillomavirus in oral atrophic lichen planus lesions. *Oral Oncol* 2012; 48(10): 980-4. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.04.009.
- Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2003; 192(3): 145-8. doi:10.1007/s00430-002-0161-y.
- Campisi G, Giovannelli L, Aricò P, et al. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98(6): 705-11. doi:10.1016/S1079210404002896.
- 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.
- 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.
- Siegrist C-A, Lewis EM, Eskola J, Evans SJW, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(11): 979-84. doi:10.1097/INF.0b013e318149dfe4.
- Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun* 2017; 79: 84-90. doi:10.1016/j.jaut.2017.01.005.
- Tan TQ, Gerbie MV. Perception, Awareness, and Acceptance of Human Papillomavirus Disease and Vaccine Among Parents of Boys Aged 9 to 18 Years. *Clin Pediatr (Phila)* 2017; 56(8):7 37-43. doi:10.1177/0009922816682788.
- Mohammed KA, Vivian E, Loux TM, Arnold LD. Factors Associated With Parents' Intent to Vaccinate Adolescents for Human Papillomavirus: Findings From the 2014 National Immunization Survey-Teen. *Prev Chronic Dis* 2017; 14: E45. doi:10.5888/pcd14.160314.
- Perez S, Tatar O, Gilca V, et al. Untangling the psychosocial predictors of HPV vaccination decision-making among parents of boys. *Vaccine* 2017; 35(36): 4713-21. doi:10.1016/j.vaccine.2017.07.043.
- BAG. Schweizerischer Impfplan 2017. Januar 2017.

Korrespondenzadresse

Dr. G. Blanchard Rohner

Cheffe de clinique d'immuno-vaccinologie
Département de l'Enfant et de l'Adolescent
Hôpitaux universitaires de Genève
geraldine.blanchardrohnner@hcuge.ch