

1. Ergebnisse des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern

Tabelle 1\*: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienort(e)	Design	Studienperiode	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Alter bei Einschluss (median(range))	Dauer der Nachbeobachtung (median)	Impfstoff/ Komparator	Finanzierung der Studie	Interessenkonflikt	Anzahl Teilnehmer
Giuliano et al 2011 <sup>1</sup>	Multizentrisch (18 Länder)	RCT	2004 – heute (Einschluss bis 8/2008)	Heterosexuelle Männer: 16–23 Jahre; 1–5 bisherige Sexualpartner. MSM: 16–26 Jahre; bisher 1–5 männliche oder weibliche Sexualpartner	Anogenitale Warzen oder genitale Läsionen in Anamnese	20 Jahre (16–26)	2,9 Jahre	Cardasil/ Placebo	Merck; National Institutes of Health	Merck, GlaxoSmith-Kline, Qiagen, AstraZeneca	Geimpft: 2.032; Placebo: 2.033
Paiefsky et al 2011 <sup>2</sup>	Multizentrisch (7 Länder)	RCT (Substudie von Giuliano et al. 2011 <sup>1</sup> )	2004 – heute (Einschluss bis 8/2008)	MSM; 16–26 Jahre; bisher 1–5 männliche oder weibliche Sexualpartner; insertiver oder rezeptiver Analverkehr mit einem Mann im zurückliegenden Jahr	Anogenitale Warzen oder genitale Läsionen in Anamnese	22 Jahre (16–26)	2,2 Jahre	Cardasil/ Placebo	Merck; National Institutes of Health	Merck, GlaxoSmith-Kline, Qiagen, Pharmajet, Aura Biosciences, Roche, Gen-Probe	Geimpft: 301; Placebo: 301
Swedish et al 2012 <sup>3</sup>	USA	Kohortenstudie	2007–2011	MSM; 18 Jahre oder älter; biopsiebestätigte und behandelte hochgradige AIN in der Anamnese	< 3 Impfstoffdosen; hochgradige AIN bei Studienbeginn	40,4 Jahre (20,3–72,3)	Geimpfte: 489 Tage; Ungeimpfte: 722 Tage	Cardasil/ ungeimpft	NR	Merck, Qiagen, ASHA	Geimpft: 88 ungeimpft: 114
Coskuner et al 2014 <sup>4</sup>	Türkei	RCT (nicht placebo-kontrolliert)	2009–2013	Männer mit neu diagnostizierten Genitalwarzen; mind. 1 Jahr in der Region lebend	Genitalwarzen in Anamnese; chronische Erkrankungen; Immunsuppression (incl. HIV)	34 Jahre (+/- 7,6)	4 Jahre nach 1. Impfstoffdosis	Cardasil/ ungeimpft	NR	NR	Geimpft: 91; ungeimpft: 80
Swedish et al 2014 <sup>5</sup>	USA	Kohortenstudie	2007–2013 (geimpft bis 2010)	MSM; HIV-negativ; keine analen Kondylome in Anamnese oder seit mind. 12 Monaten	anale oder penile Kondylome bei Studienbeginn	42,2 Jahre (26,1–76)	Bis 4 Jahre (geimpft: median 880 Tage; ungeimpft: median 1.039 Tage)	Cardasil/ ungeimpft	Keine	Merck	Geimpft: 116; ungeimpft: 197
Kahn et al 2015 <sup>6</sup>	USA (5 Zentren)	Querschnittstudie (als retrospektive Kohorte ausgewertet)	2011–2012	HIV-positive Jugendliche	Schwere psychiatrische Erkrankungen; Intoxikation mit Alkohol oder Drogen	21,5 Jahre (12–24)	NA	Cardasil/ ungeimpft	National Institutes of Health	Merck	Geimpft: 23; ungeimpft: 48
NCT01461096 7,8	USA, Brasilien	RCT	2012–2015	HIV-positive Erwachsene	Anamnese für: Krebs, AIN, HPV-Impfung; Antikoagulation, Allergien, Drogen/Alkoholabhängigkeit, schwere Erkrankungen, immunmodulatorische Therapie; Hepatitis B/C	47 Jahre (intraquartile range: 41–53)	2,1 Jahre (median)	Cardasil/ Placebo	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Gilead, Bristol Meyer Squipp, GlaxoSmithKline	Geimpft: 236; Placebo: 236

AIN = anale intraepitheliale Neoplasie; MSM = Männer, die Sex mit Männern haben (men who have sex with men); NA = nicht anwendbar (not applicable); NR = nicht berichtet (not reported); PIN = penile, perineale oder perianale Neoplasie; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); \*Daten für andere Endpunkte bei kombinierter Analyse von Männern und Frauen vorhanden

Tabelle 2: \* Impfeffektivität gegen HPV-Infektionen bei Jungen/Männern, unabhängig vom HPV-Infektionsstatus bei Studienbeginn

Studie	Design	Anzahl der Ereignisse/Teilnehmer		Unadjustierter Schätzer (95%KI)	Konfounder-adjustierter Schätzer (95%KI)	VE (95%KI)
		Geimpft	Kontrolle			
<b>Inzidente anogenitale Infektion</b>						
<b>HPV-16</b>						
Giuliano et al 2011 <sup>1*</sup>	RCT	189/4.070,0 pyrs	259/4.014,2 pyrs	NR	NA	28,0% (12,9–40,7%)
<b>HPV-18</b>						
Giuliano et al 2011 <sup>1*</sup>	RCT	89/4.205,4 pyrs	133/4.151,5 pyrs	NR	NA	33,9% (13,0–50,1%)
<b>Persistierende anogenitale Infektion</b>						
<b>HPV-16</b>						
Giuliano et al 2011 <sup>1*</sup>	RCT	71/4.199,5 pyrs	131/4.112,7 pyrs	NR	NA	46,9% (28,6–60,8%)
<b>HPV-18</b>						
Giuliano et al 2011 <sup>1*</sup>	RCT	25/4.267,0 pyrs	56/4.210,1 pyrs	NR	NA	56,0% (28,8–73,7%)
<b>Inzidente anale Infektion</b>						
<b>HPV-16</b>						
Palefsky et al 2011 <sup>2*</sup>	RCT	40/615,7 pyrs	71/599,9 pyrs	NR	NA	45,1% (18,0–63,7%)
<b>HPV-18</b>						
Palefsky et al 2011 <sup>2*</sup>	RCT	20/651,2 pyrs	39/641,3 pyrs	NR	NA	49,5% (11,3–72,1%)
<b>Persistierende anale Infektion</b>						
<b>HPV-16</b>						
Palefsky et al 2011 <sup>2*</sup>	RCT	24/636,6 pyrs	51/622,3 pyrs	NR	NA	54% (23,9–72,9%)
<b>HPV-18</b>						
Palefsky et al 2011 <sup>2*</sup>	RCT	7/668,4 pyrs	26/656,3 pyrs	NR	NA	73,6% (37,5–90,3%)
<b>Inzidente orale Infektion</b>						
<b>HPV-16 und/oder HPV-18</b>						
Kahn et al 2015 <sup>6*</sup>	Retrospektive Kohorte (aus Querschnittstudie)	0/23	9/48	NR	NR	91% (-59–99,5%)
<b>Persistierende orale Infektion</b>						
NCT01461096 <sup>7#</sup>	RCT	1/236	8/236	0,12 (0,02–0,98) <sup>+</sup>	NR	88% (2–98%)

NA = nicht anwendbar (not applicable); NR = nicht berichtet (not reported); pyrs = Personenjahre (person-years); VE = Impfeffektivität (vaccine efficacy/effectiveness); + hazard ratio (95% KI); \* VE wie in der Primärstudie berichtet; # VE berechnet aus dem unadjustierten Schätzer

**Tabelle 3<sup>\*</sup>: Impfeffektivität gegen HPV-Infektionen bei Jungen/Männern, die bei Studienbeginn HPV-negativ waren**

Studie	Design	Anzahl der Ereignisse/Teilnehmer		Unadjustierter Schätzer (95 %KI)	Konfounder-adjustierter Schätzer (95 %KI)	VE (95 %KI)
		Geimpft	Kontrolle			
<b>Inzidente anogenitale Infektion</b>						
<b>HPV-16</b>						
Giuliano et al. (2011) <sup>*</sup>	RCT	62/2.337,7 pyrs	103/2.287,8 pyrs	NR	NA	41,1 % (18,5 – 57,7 %)
<b>HPV-18</b>						
Giuliano et al. (2011) <sup>*</sup>	RCT	25/2.441,3 pyrs	66/2.440,6 pyrs	NR	NA	62,1 % (39,2 – 77,1 %)
<b>Persistierende anogenitale Infektion</b>						
<b>HPV-16</b>						
Giuliano et al. (2011) <sup>*</sup>	RCT	9/2.382,4 pyrs	41/2.312,9 pyrs	NR	NA	78,7 % (55,5 – 90,9 %)
<b>HPV-18</b>						
Giuliano et al. (2011) <sup>*</sup>	RCT	1/2.461,9 pyrs	25/2.453,5 pyrs	NR	NA	96 % (75,6 – 99,9 %)
<b>Inzidente anale Infektion</b>						
<b>HPV-16</b>						
Palefsky et al. (2011) <sup>*</sup>	RCT	6/326 pyrs	25/322,8 pyrs	NR	NA	76,2 % (40,7 – 92 %)
<b>HPV-18</b>						
Palefsky et al. (2011) <sup>*</sup>	RCT	0/346,3 pyrs	16/375,1 pyrs	NR	NA	100 % (71,9 – 100 %)
<b>Persistierende anale Infektion</b>						
<b>HPV-16</b>						
Palefsky et al. (2011) <sup>*</sup>	RCT	1/331,5 pyrs	16/329,9 pyrs	NR	NA	93,8 % (60,0 – 99,9 %)
<b>HPV-18</b>						
Palefsky et al. (2011) <sup>*</sup>	RCT	0/346,3 pyrs	10/376,2 pyrs	NR	NA	100 % (51,5 – 100 %)

NA = nicht anwendbar (not applicable); NR = nicht berichtet (not reported); pyrs = Personenjahre (person-years); VE = Impfeffektivität (vaccine efficacy/effectiveness); <sup>\*</sup>VE wie in der Primärstudie berichtet

Tabelle 4: \*Impfektivität gegen HPV-assoziierte anogenitale Läsionen bei Jungen/Männern, unabhängig vom HPV-Infektionsstatus bei Studienbeginn

Studie	Design	Anzahl der Ereignisse/Teilnehmer		Unadjustierter Schätzer (95 %KI)	Konfounder-adjustierter Schätzer (95 %KI)	VE (95 %KI)
		Geimpft	Kontrolle			
<b>Condylomata acuminata genital</b>						
Giuliano et al 2011 <sup>1*</sup>	RCT	24/4.635,4 pyrs	72/4.558,8 pyrs	NR	NA	67,2 % (47,3–80,3 %)
Coskuner et al 2014 <sup>4*</sup>	RCT	45/91	35/80	1,26 (0,69–2,30)	NR	-26 % (-130–31 %)
<b>anal</b>						
Palefsky et al 2011 <sup>2*</sup>	RCT	13/651,3 pyrs	31/664,2 pyrs	NR	NA	57,2 % (15,9–79,5 %)
Swedish & Goldstone 2014 <sup>3§</sup>	Kohortenstudie	10/269,3 pyrs	37/604,3 pyrs	0,49 (0,24–0,98)	0,45 (0,22–0,92)	55 % (8–78 %)
<b>Anale intraepitheliale Neoplasie Grad 2</b>						
Palefsky et al 2011 <sup>2*</sup>	RCT	11/668 pyrs	29/671,5 pyrs	NR	NA	61,9 % (21,4–82,8 %)
Swedish et al 2012 <sup>3#§</sup>	Kohortenstudie	12/117,6 pyrs	35/222,8 pyrs	0,52 (0,27–1,0)	0,50 (0,26–0,98)	50 % (2–74 %)
<b>Anale intraepitheliale Neoplasie Grad 3</b>						
Palefsky et al 2011 <sup>2*</sup>	RCT	10/665,9 pyrs	19/672,8 pyrs	NR	NA	46,8 % (-20–77,9 %)
<b>Analkarzinom</b>						
Palefsky et al 2011 <sup>2</sup>	RCT	0/678,4 pyrs	0/694,8 pyrs	NR	NA	–
<b>Penile, perineale oder perianale Neoplasie Grad 2 oder 3</b>						
Giuliano et al 2011 <sup>1*</sup>	RCT	3/4.663,1 pyrs	2/4.628,6 pyrs	NR	NA	-48,9 % (-1.682,6–82,9 %)
<b>Peniles, perineales oder perianales Karzinom</b>						
Giuliano et al 2011 <sup>1</sup>	RCT	0/4.670,6 pyrs	0/4.630,5 pyrs	NR	NA	–

\*rekurrente Läsionen; <sup>§</sup>103/313 Teilnehmer mit rekurrenten Läsionen; <sup>#</sup>alle Teilnehmer mit höhergradiger AIN in der Anamnese (Daten für 24 Monate follow-up Periode); NA = nicht anwendbar (not applicable); NR = nicht berichtet (not reported); pyrs = Personenjahre (person-years); <sup>§</sup>VE wie in der Primärstudie berichtet; <sup>#</sup>VE berechnet aus dem unadjustierten Schätzer; <sup>§</sup>VE berechnet aus dem konfounder-adjustierten Schätzer

Tabelle 5\*: Impfeffektivität gegen HPV-assoziierte anogenitale Läsionen bei Jungen/Männern, die bei Studienbeginn HPV-negativ waren

Studie	Design	Anzahl der Ereignisse/Teilnehmer		Unadjustierter Schätzer (95 %KI)	Konfounder-adjustierter Schätzer (95 %KI)	VE (95 %KI)
		Geimpft	Kontrolle			
<b>Condylomata acuminata</b>						
<i>genital</i>						
Giuliano et al. (2011)*	RCT	3/2.830,9 pyrs	28/2.813,9 pyrs	NR	NA	89,4% (65,5–97,9%)
<i>anal</i>						
Palefsky et al. (2011)*	RCT	0/386,8 pyrs	6/418,2 pyrs	NR	NA	100% (8,2–100%)
<b>Anale intraepitheliale Neoplasie Grad 2</b>						
Palefsky et al. (2011)*	RCT	2/384,5 pyrs	9/418,6 pyrs	NR	NA	75,8% (-16,9–97,5%)
<b>Anale intraepitheliale Neoplasie Grad 3</b>						
Palefsky et al. (2011)*	RCT	2/385,4 pyrs	6/419,7 pyrs	NR	NA	63,7 (-103–96,4%)
<b>Analkarzinom</b>						
Palefsky et al. (2011)	RCT	0/386,8 pyrs	0/421,1 pyrs	NR	NA	–
<b>Penile, perineale oder perianale Neoplasie Grad 2 oder 3</b>						
Giuliano et al 2011*	RCT	0/2.833,3 pyrs	1/2.824,7 pyrs	NR	NA	100% (-3.788,2–100%)
<b>Peniles, perineales oder perianales Karzinom</b>						
Giuliano et al 2011	RCT	0/2.833,3 pyrs	0/2.826,2 pyrs	NR	NA	–

NA = nicht anwendbar (not applicable); NR = nicht berichtet (not reported); pyrs = Personenjahre (person-years); VE= Impfeffektivität (vaccine efficacy/effectiveness); \* VE wie in der Primärstudie berichtet

Tabelle 6\*: GRADE Evidenzprofil

No of studies	Quality assessment							Effect			Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	No of patients	Relative (95% KI)	Absolute			
<b>incident oral infection with high-risk HPV type (assessed with: HPV-16 and/or HPV-18)</b>												
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	0/23 (0%)	7/142 (4.9%)	RR 0.40 (0.02 to 6.73)	30 fewer per 1.000 (from 48 fewer to 282 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								10%		60 fewer per 1.000 (from 98 fewer to 573 more)		
								20%		120 fewer per 1.000 (from 196 fewer to 1000 more)		
<b>incident anogenital infection with high-risk HPV type (assessed with: HPV-16)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	189/4.070 (4.6%) <sup>3</sup>	259/4.014 (6.5%) <sup>3</sup>	RR 0.72 (0.59 to 0.87)	18 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 26 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								1%		3 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 4 fewer)		
								10%		28 fewer per 1.000 (from 13 fewer to 41 fewer)		
<b>persisting oral infection with high-risk HPV type (follow-up mean 2.1 years)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	1/236 (0.42%)	8/236 (3.4%)	RR 0.12 (0.02 to 0.98)	30 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 33 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								1%		9 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 10 fewer)		
								6%		53 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 59 fewer)		
<b>persisting anogenital infection with high-risk HPV type (assessed with: HPV-16)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	71/4.199 (1.7%) <sup>3</sup>	131/4.112 (3.2%) <sup>3</sup>	RR 0.53 (0.39 to 0.71)	15 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								1%		5 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 6 fewer)		
								6%		28 fewer per 1.000 (from 17 fewer to 37 fewer)		
<b>condylomata acuminata</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious Imprecision	none	24/4.635 (0.52%) <sup>3</sup>	72/4.559 (1.6%) <sup>3</sup>	RR 0.33 (0.2 to 0.53)	11 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPOR-TANT
								5%		34 fewer per 1.000 (from 24 fewer to 40 fewer)		
								10%		67 fewer per 1.000 (from 47 fewer to 80 fewer)		
<b>anal intraepithelial neoplasia (AIN) grade 2</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	11/668 (1.6%) <sup>3</sup>	29/671 (4.3%) <sup>3</sup>	RR 0.38 (0.17 to 0.79)	27 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 36 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								1%		6 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 8 fewer)		
								8%		50 fewer per 1.000 (from 17 fewer to 66 fewer)		
<b>anal intraepithelial neoplasia (AIN) grade 3 or carcinoma</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>4</sup>	none	10/666 (1.5%) <sup>3</sup>	19/673 (2.8%) <sup>3</sup>	RR 0.53 (0.22 to 1.2)	13 fewer per 1000 (from 22 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ LOW	CRITICAL
								1%		5 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 2 more)		
								6%		28 fewer per 1.000 (from 47 fewer to 12 more)		

(Fortsetzung Tabelle 6)

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment					Effect			Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Vaccination against HPV	No of patients	Relative (95% KI)	Absolute		
<b>penile intraepithelial neoplasia grade 2 or 3</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>5</sup>	very serious <sup>4</sup>	none	3/4.663 (0.06%) <sup>3</sup>	2/4.628 (0.04%) <sup>3</sup>	RR 1.49 (0.17 to 17.8)	0 more per 1.000 (from 0 fewer to 7 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPOR-TANT
								0,5 %		2 more per 1.000 (from 4 fewer to 84 more)		
								1 %		5 more per 1.000 (from 8 fewer to 168 more)		
<b>squamous cell carcinoma of the head and neck region</b>												
0	No evidence available					none	–	–	–	–		IMPOR-TANT
								0 %		–		
<b>epithelial neoplasia related to squamous cell carcinoma of the head and neck region</b>												
0	No evidence available					none	–	–	–	–		IMPOR-TANT
								0 %		–		
<b>severe adverse events</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	8/2.020 (0.4%)	11/2.029 (0.54%)	RR 0.73 (0.25 to 1.99)	1 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								1 %		3 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 10 more)		
								5 %		13 fewer per 1.000 (from 38 fewer to 49 more)		

<sup>1</sup> estimate not adjusted for confounders; <sup>2</sup> wide 95% KI; <sup>3</sup> person-years as denominator; <sup>4</sup> very wide 95% KI including large benefits and risks; <sup>5</sup> outcome comprises penile, perineal and perianal neoplasia

**Literatur (Referenzen aus Tabelle 1<sup>1</sup>)**

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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):e933393
6. 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
7. NCT01461096: Evaluating the effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine at preventing anal HPV infection in HIV-infected men and women Secondary NCT01461096: Evaluating the effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine at preventing anal HPV infection in HIV-infected men and women [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
8. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes M, et al.: ACTG A5298: A phase 3 trial of the quadrivalent HPV vaccine in older HIV+ adults. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA 2016