

Screeningmöglichkeiten und Prävention – Aktuelles und Ausblick

HPV-induzierte Karzinome

Das HPV-Virus ist für die Entstehung verschiedener Tumorentitäten verantwortlich. Ein Screening gibt es nur bei HPV-assoziierten Erkrankungen der Zervix und teilweise beim Anal-Ca. Somit bleibt bei den anderen HPV-assoziierten Erkrankungen die Impfung als einziges Mittel, die Anzahl zu reduzieren. Ein nonavalenter Impfstoff mit erweitertem HPV Typenspektrum (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) befindet sich im Zulassungsverfahren und ist derzeit noch nicht verfügbar. In mehreren Ländern laufen aktuell Pilotprojekte zur Überprüfung der besten Screeningmöglichkeit für das Zervixkarzinom.



Dr. med. Isabella Bernasconi
Zürich



Dr. med. Gerald Gubler
Zürich



KD Dr. med. Stephanie von Orelli
Zürich

Le virus HPV est responsable du développement d'une variété d'entités tumorales. Un screening existe uniquement pour les pathologies associées au HPV au niveau du col utérin et pour certaines formes de cancers de l'anus. Ainsi, pour les autres maladies associées à ces virus, il ne reste que la vaccination pour en réduire le nombre. Un vaccin nonavalent (contre les sérotypes HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) se trouve actuellement en procédure d'homologation, mais n'est pas encore disponible. Dans plusieurs pays, des projets pilote étudiant les meilleures possibilités de screening pour le cancer de col utérin sont en cours.

Zylinderepithelzellen (squamous-columnar junction = SCJ) lokalisiert sind und sich in ihrem Genexpressionsmuster von dem anderen Zellen unterscheiden (3). Von 120 untersuchten Zervix-Ca und cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) wiesen alle 58 CIN2/3-Fälle und -Karzinome das Genexpressionsmuster von SCJ-Zellen auf. Bei CIN 1 waren hingegen 81% plattenepithelialen Ursprungs. Vulväre und vaginale intraepitheliale Neoplasien (VaIN und VIN) zeigten kein Expressionsmuster von SCJ-Zellen.

Vulvakarzinom

De Sanjose et al. wiesen unter 587 VIN und 1709 Vulva-Ca bei 86.7% der VIN (gemäss WHO Klassifikation von 2014 LSIL/HSIL) aber nur bei 25.1% der invasiven Karzinome HPV nach (4). Die Studie bestätigte, dass der Anteil HPV-positiver Tumore an allen Vulva-Ca geringer ist als bisher angenommen.

Der deutsche Arzt Harald zur Hausen stellte 1975 die Theorie auf, dass Warzenviren für die Entstehung des Zervixkarzinomes (Zervix-Ca) verantwortlich sind (1, 2) und erhielt 2008 dafür den Nobelpreis. Heute wissen wir, dass Humane Papillomaviren (HPV) für bis zu 99% aller Zervix-Ca, 74% aller Vaginalkarzinome (Vaginal-Ca) und 25% aller Vulvakarzinome (Vulva-Ca) verantwortlich sind. Ebenso sind sie für die meisten Analkarzinome (Anal-Ca), einen Teil der Peniskarzinome (Penis-Ca) und ca. 30% aller Kopf-Hals Karzinome verantwortlich. Weltweit sind ca. 5% aller Krebserkrankungen bei Frauen und Männern HPV-assoziiert (Tab.1).

HPV-assoziierte Erkrankungen

Zervixkarzinom

Pro Jahr erkranken in der Schweiz ca. 250 Frauen an einem Zervix-Ca. Weltweit ist es das vierthäufigste Karzinom bei Frauen. Die 270 000 Todesfälle jährlich, treten zu über 85% in Entwicklungsländern auf. Bisher war ungeklärt, warum Neoplasien der Vagina wesentlich seltener sind als die der Zervix trotz identischer HPV-Exposition. Die Arbeitsgruppe von Christopher Crum entdeckte in der Transformationszone erwachsener Frauen kubische Epithelzellen, die direkt an der Grenze zwischen Platten- und

TAB. 1 Neu diagnostizierte Krebserkrankungen in der Schweiz		
	Männer	Frauen
Oropharynx, Tonsillen, Zungengrund (ICD-10 C01, C09-10)	274 Fälle/Jahr ^a Inzidenz 6,2/100000 HPV-16/- 18: 12-50%	92 Fälle/Jahr ^a Inzidenz 1,9/100000 ^a HPV-16/- 18: 12-50% ^c
Anus und Anuskanal (ICD-10 C21)	57 Fälle/Jahr ^b Inzidenz 1,2/100000 ^b HPV-16/- 18: 81%	121 Fälle/Jahr ^b Inzidenz 2,3/100000 ^b HPV-16/- 18: 81% ^c
Zervix (ICD-10 C53)		252 Fälle ^b Inzidenz 5,3/100000 ^b HPV-16/- > 70% ^c
Total	331 Fälle/Jahr	465 Fälle/Jahr
Total HPV-16/-18 assoziiert, und somit theoretisch verhütbar durch Impfung	79-183 Fälle/Jahr	285-320 Fälle/Jahr

^aDaten von NICER (30); ^bDaten von NICER, verfügbar online (27); ^cDaten von De Martel et al (28). Schätzung Anteil HPV-16/- 18 basiert auf prozentualer Assoziation publiziert von Parkin et al. (29). Ausgangsdaten von (31, 32). Quelle: Ref. 33

Vaginalkarzinom

Das Vaginal-Ca ist selten. Von Alemany et al. publizierte die erste Studie, welche VaIN und Vaginal-Ca systematisch auf HPV untersuchte (5). HPV konnte in 74% aller Karzinome und in 96% aller VaIN II-III nachgewiesen werden, HPV16 war der häufigste HPV-Typ. Diese Studie belegt erstmalig mit ausreichender Validität, dass das seltene Vaginal-Ca und seine Vorstufen neben dem Zervix-Ca die einzige gynäkologisch-onkologische Tumorentität ist, deren Genese mehrheitlich durch HPV induziert ist.

HPV-assoziierte Erkrankungen sind nicht nur ein Frauenproblem

Mehr als 25% aller HPV-assoziierten Krebsarten betreffen auch Männer (6). Ein systematischer Review zeigte anhand der Eurostat-Bevölkerungsdaten (Europa) und der Tumorinzidenzen des IARC (weltweit), dass pro Jahr 17403 Karzinome bei Männern HPV assoziiert sind. Davon sind 15'497 durch HPV 16/18 verursacht. Es handelt sich vor allem um Anal-Ca und Karzinome des HNO-Bereiches.

Peniskarzinom

Das seltene Karzinom ist in 30% HPV-positiv. HPV 16 ist das am häufigsten nachgewiesene Virus (8).

Analkarzinom

Die jährliche Inzidenz in der Schweiz beträgt mit 190 Fällen weniger als 1% aller Krebserkrankungen, wovon 70% Frauen und 30% Män-

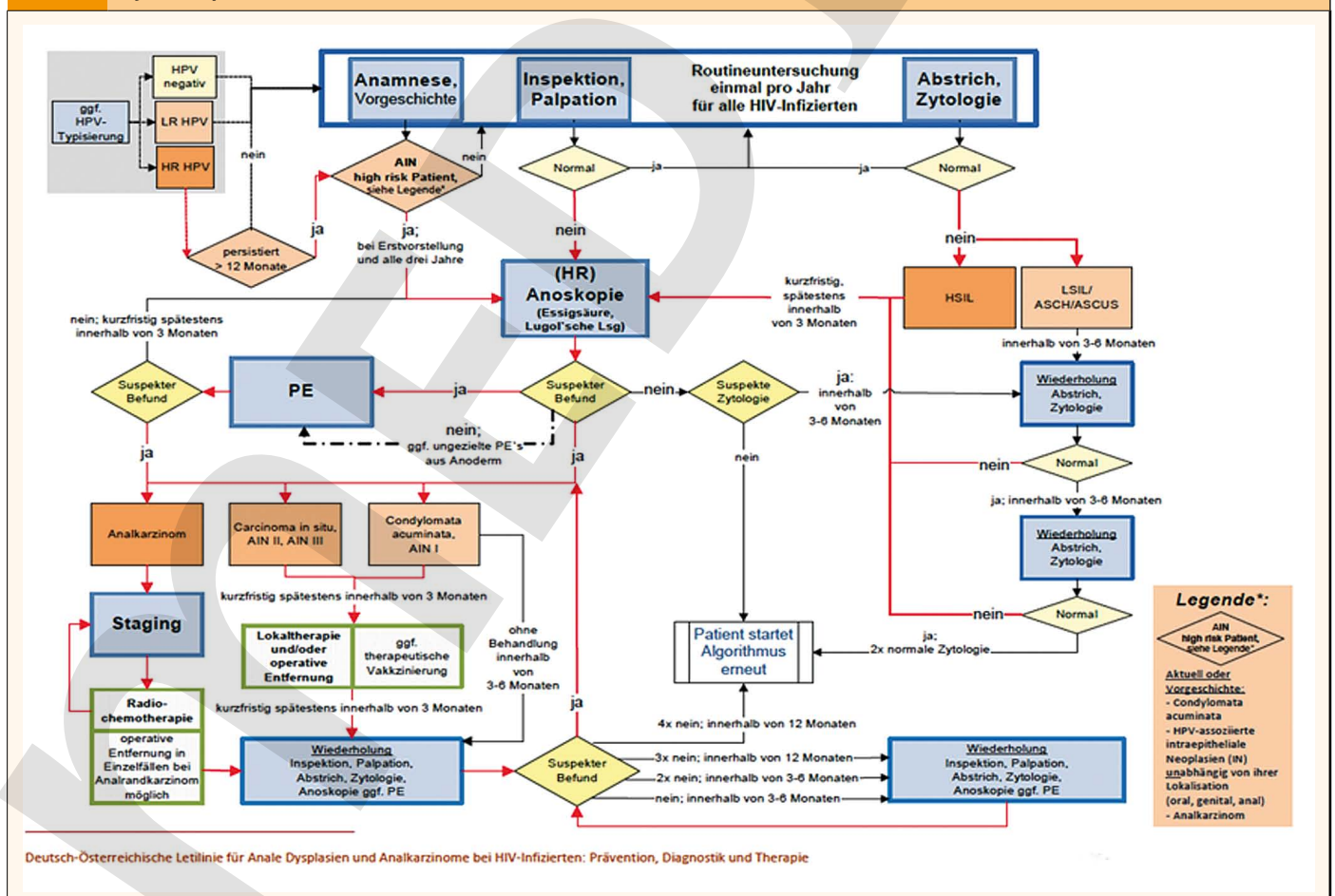
ner sind. Es gibt eine Zunahme der Inzidenz bei Risikogruppen, wie immunsupprimierte, HIV-positive und organtransplantierte Patienten, welche deutlich häufiger an einem Anal-Ca erkranken. Man unterscheidet das HPV 16-assoziierte Anal-Ca vom Perianal-Ca, welches nur in 30-80% mit HPV assoziiert ist (9-11). Das Anal-Ca entwickelt sich wie das Zervix-Ca aus Vorstufen (AIN) in der Transformationszone. Die Progressionsraten variieren zwischen 2-9% und bis zu 50% bei Immunsupprimierten. Zur Klassifikation wird das Bethesda System verwendet.

Karzinome der Hals-Kopf-Region (HNSCC)

Weltweit erkranken jährlich mehr als 650 000 Menschen an Plattenepithelkarzinomen der HNO-Region (head and neck squamous cell cancer HNSCC) mit einer Mortalität von 350 000 pro Jahr. In den letzten Jahren zeigte sich eine Zunahme der Plattenepithelkarzinome des Zungengrundes und der Tonsillen bei unter 50-Jährigen ohne Alkohol- oder Nikotinabusus. Die genaue Rolle von HPV bei der Genese der HNSCC wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert (12). Eine Metaanalyse zeigte, dass die Assoziation von HPV 16 mit Tonsillenkarzinomen am deutlichsten, für Karzinome des Oropharynx moderat und für Tumore der Mundhöhle und des Larynx nur gering war (13). In einer 2014 erschienenen Metaanalyse wurde die Anzahl der HPV-Assoziationen bei insgesamt 12'163 HNSCC-Fällen untersucht (14). Bei 30% konnte HPV nachgewiesen werden. Am häufigsten waren mit 53.9% Tonsillenkarzinome HPV-assoziiert. HPV-assoziierte Tumore haben ein besseres Outcome.

ABB. 1

Algorithmus zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Condylomata acuminata, analen intraepithelialen Dys-/Neoplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten



TAB. 2	Die Entscheidung, auch Jungen und Männer zu impfen, beruht auf folgenden Tatsachen:
	• HPV-assoziierte Krankheiten betreffen auch Männer
	• MSM (men who have sex with men) sind deutlich häufiger von Condylomen, AIN und Analkarzinomen betroffen
	• Der tetravalente Impfstoff gegen HPV ist auch bei jungen Männern sicher und kann Genitalwarzen und AIN verhindern
	• Ein hoher Impfeffekt konnte oropharyngeal nachgewiesen werden (26)
	• MSM profitieren weniger von einer Impfung, welche lediglich Frauen betrifft

Screening (Sekundärprävention)

Zervix-Karzinom

Seit der Einführung des Pap-Tests in den 60er Jahren in der Schweiz, hat die Inzidenz um etwa 50% abgenommen (BAG, Schweiz). Aufgrund fehlender Screeningprogramme in Entwicklungsländern ist die Rate der Zervix-Ca gleichgeblieben bzw. bei fehlender Behandlung und Information der Bevölkerung sogar angestiegen. Die Sensitivität eines einzelnen Zervixabstriches beträgt im Schnitt ca. 51% (15).

Anal-Karzinom

Wie das Zervix-Ca ist auch das Anal-Ca durch Vorsorgeuntersuchungen potentiell zu verhindern. International gibt es kein einheitliches Screening, da bisher keine randomisierte Studie die Effektivität einer Screeninguntersuchung evaluierte. Abzuwarten sind die Resultate der laufenden SPANC- und ANCHOR-Studien (16,17). Jedoch gibt es seit 2013 eine deutsch-österreichische Leitlinie der AWMF zur Prävention, Diagnostik und Therapie analer Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-infizierten (18), welche die klinische Inspektion, die digitale rektale Untersuchung und auch die Durchführung einer Analytologie und im Falle eines pathologischen Befundes oder bei besonders hohem Risiko, zusätzlich die HR-Anoskopie mit Kolposkopie und Biopsie empfiehlt (Abb. 1). Mehrere Studien, weisen auf ein gehäuftes Vorkommen von AIN bei vorhandenem CIN hin und empfehlen dann ein Screening auf AIN (19-21).

Vulva- und Vaginal-Karzinom

Aufgrund der Seltenheit gibt es kein Screeningprogramm. Bei immunsupprimierten Frauen mit einer Zervixdysplasie sollte aber immer aktiv nach vaginalen, vulvären und analen Läsionen gesucht werden.

Penis-Karzinom

Das Penis-Ca ist insgesamt so selten, dass gezielte Früherkennungsprogramme nicht sinnvoll erscheinen.

HNO-Tumore

Zurzeit gibt es keine verlässliche Screeningmethode im Oropharynx (22). In einer Fall-Kontroll-Studie mit 96650 Teilnehmern wurde der Zusammenhang zwischen dem Nachweis verschiedener HPV-Typen und dem Auftreten von HNSCC untersucht (23). Dabei wurden Mundspülungen auf HPV getestet. 132 Fälle entwickelten nach 3.9 Jahren ein HNSCC. Der Nachweis von HPV 16 korrelierte mit dem Auftreten von HNSCC des Oropharynx, HPV 5 korrelierte mit dem Auftreten von HNSCC der Mundhöhle und des Larynx. Diese Studie beweist zum ersten Mal, dass Jahre vor der HNSCC-Manifestierung HPV 16 nachgewiesen werden kann und eröffnet somit die Möglichkeit der Früherkennung.

Impfung (Primärprävention)

Ein Screening gibt es nur bei HPV-assoziierten Erkrankungen der Zervix und teilweise beim Anal-Ca. Somit bleibt die Impfung bei den anderen HPV-assoziierten Erkrankungen das einzige Mittel, um die Anzahl der Erkrankungen zu reduzieren.

Seit 2007 wird in der Schweiz die Impfung gegen Humane Papillomaviren bei Mädchen empfohlen. Die FUTURE-II-Studie zu Gardasil® und die PATRICIA-Studie zu Cervarix® konnten einen nahezu 100%-igen Schutz vor HPV16/18-positiven CIN III und Adeno-Ca in situ der Zervix belegen (24, 25). Seit dem 1.7.2016 werden die Kosten der Impfung für Jungen und Männer im Alter zwischen 11 und 26 Jahren im Rahmen des Impfprogrammes übernommen (Tab.2)

Analkarzinom

Die Arzneimittelzulassungsbehörde hat 2010 die Indikation für den tetravalenten Impfstoff auf die Prävention von Analkarzinomen und assoziierten Vorstufen bei 9- bis 26-jährigen Kindern bzw. Frauen und Männern erweitert.

HNO-Tumore und Penis-Karzinom

Inwieweit eine Vakzination mit den zur Verfügung stehenden Impfstoffen einen Schutz gegen HNSCC und gegen Penis-Ca bietet, ist noch unklar. Wegen der geringen Fallzahl muss dies noch in gross angelegten Studien untersucht werden.

Zukunft

Die FDA hat im Dezember 2014 in den USA die Marktzulassung für Gardasil 9®, welcher zusätzlich 5 weitere HPV-Typen (31, 33, 45, 52 und 58) enthält, erteilt. Diese zusätzlichen 5 Virustypen sind für ca. 20% der Zervix-Ca verantwortlich, somit soll er bis zu 90% aller Zervix-Ca verhindern. Die theoretisch vermeidbaren Fälle von HPV-Erkrankungen in der Schweiz sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Der Impfstoff ist zur Prävention von Zervix- Vulva- Vaginal- und Anal-Ca indiziert. Inwiefern sich die Impfung auch auf die HNO-Karzinome auswirken

TAB. 3	Gardasil 9: sehr hohe Abdeckung HPV-bedingter Erkrankungen					
	Gebärmutterhalskrebs	Gebärmutterhalskrebsvorstufen*	Analkrebs	Mundrachenkrebs	Vaginalkrebs Vulvakrebs Peniskrebs	Genitalwarzen
Anzahl Fälle in CH	250	5000	150	75	?	25000
Verhinderbare Fälle durch alte Impfstoffe	183 (73%)	2'300 (46%)	138 (92%)	71 (94%)	? (73-84%)	22'500 (90%)**
Verhinderbare Fälle durch Gardasil 9	223 (89%)	4 100 (82%)	141 (94%)	74 (98%)	? (87-94%)	22 500 (90%)

*CIN2+ **nur Gardasil 1. Hartwig et al. Infectious Agents and Cancer 2017;12:19; 2. Hartwig et al. Papillomavirus Research 2015;1:90-100; 3. BAG Bulletin 10: 2. März 2015; 4. BAG Bulletin 43, 25. Oktober 2010; 5. Aubin et al. Clinical Infectious Diseases 2008;47:610-5

wird, wird sich in künftigen Studien noch zeigen. Gardasil 9[®] ist von der Swissmedic seit 2017 zugelassen, derzeit aber in der Schweiz nicht verfügbar. Es können noch keine Angaben zum Zeitpunkt der Einführung von Gardasil 9[®] in der Schweiz gemacht werden.

Im Moment laufen in verschiedenen Ländern Pilotprojekte zum Zervixkarzinom-Screening. Es ist bislang unklar, ob ein drei- oder ein fünfjähriges Screening-Intervall, die Co-Testung oder die alleinige HPV-Testung besser sind. Zudem sind auch der beste HPV-Test und das optimale obere Screening-Alter nicht identifiziert.

Take-Home Message

- ◆ HPV-induzierte Karzinome sind nicht nur ein Frauenproblem
- ◆ Es gibt bislang kein internationales Screening auf andere HPV-assoziierte Krebserkrankungen als das Zervix-Ca.
- ◆ Ca. 30% der HNSCC (Tonsillenkzinome sogar ca. 54%), ca. 75% der Vaginal-Ca und über 99% der Zervix-Ca sind HPV-bedingt.
- ◆ Die SCJ-Zellen der Zervix sind besonders anfällig für die HPV-induzierte Karzinogenese. Fast alle CIN III und Zervixkarzinome stammen von diesen Zellen ab. Dies erklärt die deutlich höhere Häufigkeit des Zervixkarzinoms im Vergleich zu anderen HPV-Tumoren.
- ◆ Bei globaler Betrachtung verursacht bei Frauen das Zervixkarzinom nach Brustkrebs den höchsten Verlust an Lebenserwartung und die höchste Morbidität im Vergleich zu anderen malignen Krankheiten. Ohne Prävention ist vor allem in der dritten Welt mit einem Anstieg der Inzidenz und Mortalität zu rechnen.

Dr. med. Isabella Bernasconi¹, isabella.bernasconi@triemli.zuerich.ch

Dr. med. Gerald Gubler²

KD Dr. med. Stephanie von Orelli¹

Stadtspital Triemli, ¹ Frauenklinik, ² EBSQ Coloproctology
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich

✚ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel.

Messages à retenir

- ◆ Les carcinomes induits par les virus HPV ne sont pas uniquement «un problème de femmes».
- ◆ A ce jour, il n'existe aucun screening international pour d'autres maladies cancéreuses associées au virus HPV que celles du col utérin.
- ◆ Env. 30% des HNSCC (cancers épidermoïdes de la sphère ORL – dont pour le cancer des amygdales même env. 54%), env. 75% des cancers du vagin et plus que 99% des cancers du col utérin sont causés par le HPV.
- ◆ Les cellules de la zone de jonction du col utérin sont particulièrement sensibles pour une carcinogenèse induite par les virus du groupe HPV. Quasi la totalité des CIN III et des cancers du col débutent dans ces cellules. Ceci explique la fréquence élevée de ce type de cancer par rapport à d'autres tumeurs induites par le HPV.
- ◆ En faisant une analyse globale, le cancer du col utérin, après le cancer du sein, provoque la plus grande perte d'espérance de vie des femmes et montre la plus grande morbidité par rapport à d'autres maladies malignes. Sans une quelconque prévention, on doit s'attendre à une augmentation de l'incidence et de la mortalité, surtout dans le tiers monde.

Literatur:

1. Sripa B et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*-multiple pathways to cancer. *Trend Parasitol* 2012;28(10):395-407
2. zu Hausen H. *Infections Causing Human Cancer*. 1st ed. Weinheim:Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA. 2006
3. Herfs M et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109(26):10516-21
4. de Sanjose S 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
5. Alemany L et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: A worldwide study in 597 samples. *Eur J Ca* 2014;50:2846-54
6. Hu D, Goldie S. The economic burden of noncervical human papillomavirus disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(5):500 e1-7
7. Hartwig S et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30
8. Alemany et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol* 2016;69(5):953-61
9. Frisch M et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999;59:753-7
10. De Vuyst H 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;124:1626-36
11. Hillman RJ et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes in an Australian sample of anal cancers. *Int J Cancer* 2014;135:996-1001
12. Syrjänen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 7):vii243-vii245
13. Hobbs CG et al. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2006;31(4):259-66
14. Ndiaye C 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
15. McCrory DC et al., Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999(5):1-6
16. Machalek DA et al. The Study of the Prevention of Anal Cancer (SPANC): design and methods of a three-year prospective cohort study. *BMC Public Health* 2013;13:946
17. The Anchor Study. 2015. Available from: URL: <https://anchorstudy.org/>
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S2k-Leitlinie: Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-007.html (last accessed on 10 April 2015)
19. Heráclio Sde et al. Prevalence of HPV-induced lesions in the anal canal among women with cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3: cross-sectional study. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015;37(10):480-5
20. Santoso JT et al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):578-82
21. Scholefield JH et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. *Lancet* 1989;2:765-9
22. Fakhry C et al. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal "pap-test equivalent" in high-risk populations. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(9):1378-84
23. Agalliu I et al. Associations of Oral alpha-, beta-, and gamma-Human Papillomavirus Types With Risk of Incident Head and Neck Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Jan 21. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5504
24. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27
25. Lehtinen M et al. for the HPV PATRICIA Study Group Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89-9
26. Kreimer AR. Prospects for prevention of HPV-driven oropharynx cancer. *Oral Oncol* 2014;50(6):555-9
27. NICER Cancer Incidence Switzerland. www.nicer.org/en/statistics-atlas/cancer-incidence/ accessed 01 08 2014
28. Martel de C et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607-15
29. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S11-S25
30. Pers Kommunikation A. Feller. www.nicer.org. NICER 2014
31. Vuyst de H 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;124:1626-36
32. Kreimer AR et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-75
33. BAG, HPV-Impfung für Jungen und Männer Artikel im BAG-Bulletin; <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-spezifische-erreger-krankheiten/hpv/hpv-impfung-jungen-maenner.pdf>. download.pdf/hpv-impfung-jungs.pdf