

**ULRIKE WIELAND, KÖLN**

# HPV – Infektion: Virologische Aspekte

*Humane Papillomviren sind weit verbreitet. Sie infizieren mehrschichtige Plattenepithelien, wobei die meisten Infektionen meist transient sind. Risikofaktoren für persistierende Infektionen, die zu Karzinomen führen können, sind unter anderem Rauchen und Immunsuppression. Für die virologische HPV-Diagnostik stehen verschiedene Testsysteme zur Verfügung, die den morphologischen HPV-Nachweis sinnvoll ergänzen können.*

Humane Papillomviren (HPV) sind unbehüllte DNA-Viren mit einem Durchmesser von 55 nm. Das zirkuläre doppelsträngige HPV-Genom umfasst circa 8.000 Basenpaare und kodiert für sechs frühe Proteine (E1, E2, etc., E steht für early) und für zwei spät im viralen Vermehrungszyklus exprimierte Proteine (L1 und L2, L steht für late). Die frühen Proteine sind für die virale DNA-Replikation (E1, E2), für die Transkription der viralen Gene (E2, E4) und für die Virusfreisetzung (E4) notwendig. L1 und L2 sind die Haupt- bzw. Neben-Kapsid-Proteine. E5, E6 und E7 bestimmter HPV-Typen (Tab. 1) können als Onkoproteine wirken, indem sie z.B. zelluläre Tumorsuppressor-Proteine wie p53 (E6) oder pRB (E7) inaktivieren oder die zelluläre DNA-Synthese und die Transkription aktivieren (Moody et al. 2010). Momentan kennt man 170 komplett klassifizierte HPV-Typen (Bernard et al. 2010; [www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser)) sowie zahlreiche partielle HPV-Sequenzen, die voraussichtlich weitere HPV-

Typen repräsentieren. HPV-Typen sind Genotypen, wobei verschiedene Typen sich in mindestens 10% ihrer Haupt-Kapsid (L1) Gensequenz unterscheiden.

## HPV-REPLIKATION UND PATHOGENESE

HPV infizieren mehrschichtige Plattenepithelien von Haut und Schleimhaut. Phylogenetisch lassen sich HPV in fünf Genera einteilen (alpha, beta, gamma, mu und nu), wobei alphaHPV vorwiegend den Anogenital-Trakt des Menschen infizieren, während die HPV-Typen der restlichen vier Genera die Haut bevorzugen (kutane Tropismus). HPV gelangen über Mikroläsionen der Haut und Schleimhaut an die Basalmembran des zu infizierenden mehrschichtigen Plattenepithels und binden zunächst mit ihrem L1-Kapsidprotein an die Basalmembran. Dies führt zu einer Konformationsänderung des Kapsids und über weitere Zwischenschritte schließlich zu einer Infektion der Basalzellen des mehrschichtigen Plattenepithels (Kines et al.

2009). Die initialen Schritte der HPV-Infektion geschehen somit an der Basalmembran, und nicht wie bei anderen Viren an der Zell- bzw. Epitheloberfläche.

Die HPV-DNA Replikation und die HPV-Protein Expression sind eng an den Differenzierungsgrad der infizierten Keratinozyten gekoppelt. Nach der Primärinfektion findet man in den Basalzellen (Stratum basale) nur wenige virale Genome sowie eine schwache Transkription der frühen Gene E1, E2 und E5. In den darüber liegenden Zellen (unteres Stratum spinosum) werden alle frühen Gene exprimiert (E1, E2, E4, E5, E6, E7). Im oberen Stratum spinosum setzt die vegetative DNA Replikation ein und man findet viele virale Genome. Neben den frühen Genen werden jetzt auch die Kapsidproteine L1 und L2 synthetisiert und der Zusammenbau neuer Viruspartikel (Assembly) beginnt. Im Stratum granulosum liegen reife, infektiöse Virionen vor, die in der obersten Zelllage (bei der Haut Stratum corneum) mit abschilfernden Zellen freigesetzt werden (Howley&Lowy, 2007). AlphaHPV, die vorwiegend den Anogenitaltrakt infizieren (genitale/mukosale HPV-Typen), lassen sich bezüglich ihres onkogenen Potenzials in Niedrig- (low risk, LR) und in Hochrisiko- (high risk, HR) Typen einteilen (ermittelt für das Zervixkarzinom-Risiko) (Munoz et al. 2003). Unter den Hochrisiko-HPV-Typen (Tab. 1) spielt HPV16 eine besondere Rolle, da sein Krebsrisiko etwa 1 Log-Stufe über dem der restlichen HR-HPV-Typen liegt, und da man HPV16 häufig auch in HPV-assoziierten Karzinomen jenseits des Zervixkarzinoms findet (Abb. 1, Tab. 2) (Bouvard et al. 2009, IARC 2011). Neben dem Zervixkarzi-

Karzinogenitäts- Gruppe	Definition	HPV-Typen
<b>1</b>	<b>karzinogen für den Menschen</b>	HPV16*, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
<b>2A</b>	wahrscheinlich karzinogen für den Menschen	HPV68
<b>2B</b>	möglicherweise karzinogen für den Menschen	HPV26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97

\* Für HPV16 ist das Krebsrisiko vermutlich 1 Log-Stufe höher als für die restlichen Hochrisiko-HPV-Typen.

**Tab. 1** Das onkogene Potential verschiedener Hochrisiko-HPV-Typen gemäß der Klassifikation der „International Agency for Research on Cancer“ (Bouvard et al. 2009; IARC, 2011).

nom können HR-HPVs, und insbesondere HPV16, auch andere anogenitale Karzinome wie Vulva-, Vagina-, Penis-, und Analkarzinome, sowie oropharyngeale Karzinome induzieren (Abb. 1, Tab. 2) (de Martel et al. 2012, Wu et al. 2012, Schiller & Lowy 2012). Mukosale Niedrigrisiko-HPV-Typen, wie z.B. HPV6 oder HPV11, findet man in Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) oder in niedrig-gradigen anogenitalen Dysplasien, aber in der Regel nicht oder nur sehr selten in hochgradigen Dysplasien oder Karzinomen (Munoz et al. 2003, Bouvard et al. 2009, IARC 2011).

**HPV-EPIDEMIOLOGIE**

AlphaHPVs werden durch Sexualkontakte übertragen. Die große Mehrheit (>80%, in manchen Studien bis 100%) sexuell aktiver Menschen infiziert sich im Laufe des Lebens mit zahlreichen HPV-Typen, aber die meisten Infektionen sind transient (und asymptomatisch bzw. folgenlos) und nach 6-18 Monaten nicht mehr nachweisbar (Schiffman et al. 2007, Stanley et al. 2010; Weaver et al. 2011). Bei jungen Frauen liegt die zervikale HPV-Prävalenz in verschiedenen Studien und in verschiedenen geographischen Regionen zwischen 10 und 52% und nimmt mit zunehmenden Alter für HR-HPV auf unter 10% ab (Cuzick et al. 2006, Stanley et al. 2010, Wheeler et al. 2013). Im Gegensatz zu Frauen, ist bei Männern aller Altersstufen die genitale HPV-Prävalenz in den meisten Studien über 30% (-50%) und nimmt mit zunehmendem Alter kaum ab. Anogenitale HPV-Infektionen sind demgemäß bei gesunden, sexuell aktiven Männern sehr häufig und die meisten Infektionen sind transient. Die hohe Prävalenz wird mit häufigen Reinfektionen erklärt (Smith et al. 2011, Giuliano et al. 2011). Orale HPV-Infektionen findet man bei gesunden Frauen und Männern

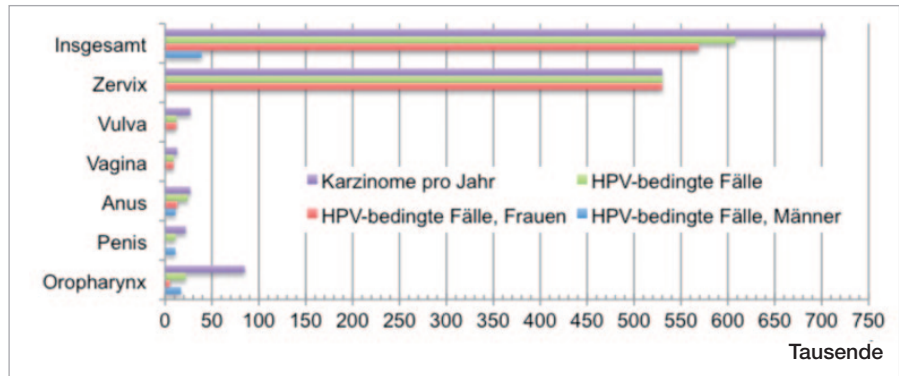


Abb. 1 Weltweite jährliche Anzahl und Verteilung HPV-bedingter Karzinome (Angaben für das Jahr 2008 nach de Martel et al. Lancet Oncology 13, 2012).

Karzinom	Wu et al. 2012 (USA)	de Martel et al. 2012 (Global)
Cervix	96% (95-97%)	100%
Vagina	64% (43-82%)	70%
Vulva	51% (37-65%)	43%
Penis	36% (26-47%)	50%
Anal	93% (86-97%)	88%
Oropharynx*	63% (50-75%)	25,6% (13-56%)

\* inklusive Tonsillen und Zungenbasis

Tab. 2 HPV-Prävalenz in verschiedenen Karzinomen in zwei aktuellen Studien.

in 4-7%, wobei bei 1,3-3,7% HR-HPV-DNA nachgewiesen wurde, mit HPV16 als dem häufigsten Typ (0,6-1%). Risikofaktoren für orale HPV-Infektionen sind Rauchen und Sexualkontakte (Kreimer et al. 2011, Gillison et al. 2012).

Circa 10-15% der genital HPV-infizierten Frauen bauen keine erfolgreiche (zelluläre) Immunität gegen HPV auf und eliminieren die Viren nicht. Personen mit persistierenden HR-HPV-Infektionen haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung anogenitaler Karzinome und deren Vorstufen, den hochgradigen Dysplasien, wie CIN Grad 2 und Grad 3 oder AIN2 und AIN3 (CIN bzw. AIN steht für zervikale bzw. anale intraepitheliale Neoplasie) (Schiffman et al. 2007, Stanley et al. 2010). Persistierende HR-HPV-Infektionen können zum Teil innerhalb weniger Monate zu Dysplasien führen, aber die Karzinom-Entstehung (Invasion) erfolgt bei Immunkompe-

tenten erst nach einer langen präkanzerösen Phase von mehreren Jahren (Schiffman et al. 2007).

**HPV-ASSOZIIERTE KARZINOME**

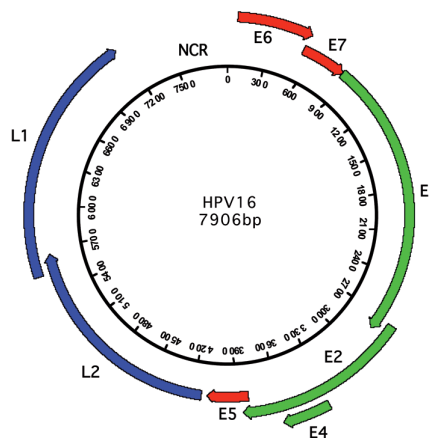
Circa 5% aller menschlichen Karzinome sind HPV-bedingt (Schiller & Lowy 2012). Für die USA rechnet man momentan mit fast 35.000 HPV-bedingten Karzinomen pro Jahr (13.446 bei Männern und 21.342 bei Frauen) (Jemal et al. 2013). So gut wie alle Zervixkarzinome, circa 90% der Analkarzinome, 60-70% der Vaginal-Karzinome, 40-50% der Vulva- und der Penis-Karzinome, sowie 13 bis über 50% der Oropharynx-Karzinome (inklusive Tonsillen- und Zungenbasis-Karzinome) sind HR-HPV-bedingt (Wu et al. 2012, de Martel et al. 2012, Schiller & Lowy, 2012) (Abb. 1, Tab. 2). Das Zervixkarzinom ist das häufigste HPV-bedingte Karzinom und weltweit gesehen mit 450.000-530.000 Neuer-

krankungen pro Jahr die zweithäufigste (nach Brustkrebs) Krebsart bei Frauen (Abb. 1) (Forouzanfar et al. 2011, de Martel et al. 2012). In Deutschland gibt es trotz eines von den Krankenkassen finanzierten Screening-Angebots (Pap-Screening) 4.600-4.900 neu diagnostizierte Zervixkarzinome und über 1.500 Sterbefälle (infolge Zervixkarzinom) pro Jahr (Robert Koch-Institut, 2012). Die Zervixkarzinom-Inzidenzrate liegt in Deutschland bei 11,6 pro 100.000 Frauen pro Jahr und damit im europaweiten Vergleich in der oberen (schlechteren) Hälfte (Robert Koch-Institut, 2012). Im Vergleich zum Zervixkarzinom sind andere HPV-bedingte Karzinome seltener (Abb. 1). Für das Analkarzinom beispielsweise liegt die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung bei 1-2 Neuerkrankungen pro 100.000 pro Jahr (Clark et al. 2004).

### RISIKOFAKTOREN

Wichtige Risikofaktoren für persistierende HPV-Infektionen, für HPV-bedingte Dysplasien und für HPV-assoziierte Karzinome sind Rauchen und Immunsuppression (Tota et al. 2011). So haben Raucher, im Vergleich zu Nichtrauchern, ein über zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervix- oder eines Analkarzinoms (Plummer et al. 2003, Nordenvall et al. 2011). Bei HIV-infizierten Männern und Frauen sind genitale und anale HPV-Infektionen, oft mit multiplen Typen, sehr häufig (>50% bis >90%) und dementsprechend findet man bei diesen Patienten anogenitale Dysplasien und Karzinome wesentlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung (Kreuter & Wieland, 2009, Shiels et al. 2011, Silverberg et al. 2012). 35-52% HIV-positiver Männer mit gleichgeschlechtlichen Kontakten haben hochgradige anale Dysplasien (AIN2/3) und die Analkarzinom-Inzidenz liegt bei diesen Patienten bei über 100 Neuerkrankungen pro

100.000 pro Jahr (Palefsky et al. 2005, Kreuter et al. 2010, Silverberg et al. 2012). Im Gegensatz zu anderen erregerbedingten Neoplasien HIV-infizierter Patienten, wie z.B. dem Kaposi-Sarkom (Humanes Herpesvirus 8), hat die (erfolgreiche) antiretrovirale Therapie keinen relevanten Einfluss auf die hohen Analkarzinom-Inzidenzraten HIV-positiver Patienten (Shiels et al. 2011, Silverberg et al. 2012).



**Abb. 2** HPV16-Genom. Die HPV-Oncogene E5, E6 und E7 sind rot dargestellt. L1 und L2 (blau) sind die Haupt- und Nebenkapsidprotein-Gene. NCR, nicht codierende Region.

### HPV-TYP UND KARZINOMRISIKO

In allen HPV-bedingten Karzinomen ist HPV16 der am häufigsten vorkommende HPV-Typ, gefolgt von HPV18. So findet man weltweit gesehen in 71% (Europa 73%) aller Zervixkarzinome HPV16 (61%) oder HPV18 (10%). In Adenokarzinomen der Zervix ist der Anteil von HPV18 (32%) und HPV45 (12%) größer als in Plattenepithelkarzinomen der Zervix (8% und 5%), und der von HPV16 kleiner (50% vs 62%) (de Sanjose et al. 2010). In HPV-positiven Vulva-, Vagina-, Penis- und Analkarzinomen dominiert ebenfalls HPV16 (Gross & Pfister 2004, de Vuyst et al. 2009), wobei man in Analkarzinomen HIV-positiver Patienten regelmäßig auch andere HR-HPV-Typen findet (Kreuter et al. 2010, Abramowitz et al. 2011). Auch in HPV-bedingten oro-

pharyngealen Karzinomen dominiert HPV16 (Klussmann et al. 2009, Chaturvedi et al., 2011).

### CONDYLOMATA ACUMINATA

Die häufigsten HPV-bedingten Läsionen sind Condyломata acuminata (Feigwarzen, Genitalwarzen). Circa 1% aller sexuell aktiven Erwachsenen hat zu einem bestimmten Zeitpunkt Condylome. In Deutschland rechnet man mit über 100.000 (bis 500.000) Diagnosen pro Jahr. Die Inzidenzrate für Condylome liegt in Deutschland bei 170 pro 100.000 pro Jahr und bei jungen Menschen (unter 30 Jahren) in Großstädten bei 700-900 pro 100.000 pro Jahr. Das geschätzte Lebenszeitrisiko für Genitalwarzen wird (für HIV-negative Personen) auf 10% geschätzt, für HIV-positive Patienten ist es wesentlich höher. Bei 54% von 640 HIV-positiven Männern wurden innerhalb von 8 Jahren Condylome diagnostiziert, vorwiegend anale Condylome (bei 51%), gefolgt von penilen (bei 9%) und oralen (bei 3%) Läsionen. Rezidive sind bei HIV-positiven Patienten wesentlich häufiger als bei Immunkompetenten. Mehr als 90% der Condyломata acuminata sind HPV6 oder HPV11-bedingt, aber man findet in Condyломata auch andere LR-HPV-Typen wie z.B. HPV40, 41, 42, 44 und 61. Dies gilt insbesondere für HIV-infizierte Patienten (Kraut et al. 2010, Wieland & Kreuter 2011, Hartwig et al. 2012).

### HPV-DIAGNOSTIK

Anogenitale HPV-Infektionen lassen sich klinisch (Inspektion, Kolposkopie, Anoskopie), morphologisch (Zytologie, Histologie) oder durch direkten und indirekten Nachweis von HPV (Nachweis viraler Nukleinsäuren, Immunhistochemie, Immunzytochemie) diagnostizieren. Da nur ein geringer Anteil (<50%) der HPV-infizierten Antikörper gegen HPV bildet (Michael et al. 2008), spielt die HPV-

Serologie für die Diagnostik von HPV-Infektionen keine Rolle. Das Ziel der HPV-Diagnostik im klinischen Alltag sollte nicht der Nachweis jeglicher HPV-Mengen sein, sondern der Nachweis von klinisch relevanten HPV-Mengen, die mit (therapiebedürftigen) Läsionen, wie z.B. CIN2/3+ assoziiert sind (Meijer et al. 2009, Kinney et al. 2010).

HPV-DNA lässt sich aus Genitalabstrichen mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR, DNA-Amplifikation) oder mittels Hybrid Capture Test (Signal-Amplifikation) nachweisen. Vorteile des Hybrid Capture Tests im Vergleich zur PCR sind die leichtere, standardisierte Durchführbarkeit, die Robustheit des Tests, die etwas höhere klinische Spezifität (wegen höherer analytischer Nachweisgrenze) und die niedrigeren Testkosten. Vorteile der PCR sind die mögliche sehr hohe analytische Sensitivität (bei niedrigerer klinischer Spezifität), die damit einhergehende bessere Nachweisbarkeit von HPV-Persistenz, und die Möglichkeit einer umfassenden HPV-Typisierung. Tests zum Nachweis von HR-HPV-Onkogen (E6/E7) mRNA haben im Vergleich zu HPV-DNA-Testen eine höhere Spezifität (für die Erkennung von CIN2+/CIN3+), bei etwas geringerer Sensitivität (Szarewski et al. 2008, Burger et al. 2011).

Mittels Immunhistochemie oder Immunzytologie ist der Nachweis von HPV-Proteinen oder der Nachweis von zellulären Proteinen, deren Expression durch die HPV-Infektion verändert wird, möglich. Ein weit verbreiteter Test für letztere Option ist der Nachweis des p16-Proteins in histologischen (Biopsien) oder zytologischen (Abstriche) Proben. Das zelluläre Protein p16INK4a ist ein cyklin-abhängiger Kinase-Inhibitor, dessen normale Funktion die Kontrolle des Zellzyklus ist. In HPV-transformierten Zellen wird p16 überexprimiert, da die Expression des HPV-Onkoproteins E7 zu einer Inakti-

vierung des Tumorsuppressorproteins pRB führt. Dadurch entfällt die negative Feedback-Kontrolle von pRB auf die p16-Expression und das p16-Protein wird überexprimiert. Mit ansteigendem Dysplasiegrad nimmt die p16-Expression zu und umfasst bei hochgradigen Dysplasien/Carcinoma in situ die gesamte Epithel-höhe (Klaes et al. 2001). Die p16-Immun-histochemie ist auch zur Diagnostik nicht-zervikaler Dysplasien, wie z.B. peniler intraepithelialer Neoplasien (PIN) geeignet (Kreuter et al. 2008). Eine Weiterentwicklung des p16-Nachweises ist die p16/Ki-67 Doppelfärbung. Ki-67 ist ein zellulärer Proliferationsmarker. Die Doppelfärbung erlaubt unter anderem die Beurteilung/Triage nicht eindeutiger oder verdächtiger Histologien oder Zytologien. In dysplastischen Zellen sind beide Marker positiv und man sieht rot angefärbte Zellkerne (Ki-67) und braunes Zytoplasma (p16). Bei HR-HPV-DNA-positiven Frauen mit normalem Zytologie-Befund lässt sich durch die Doppel-Färbung ausschließen, dass dysplastische Zellen vorliegen (Petry et al. 2011, Reuschenbach et al. 2012).

#### INDIKATIONEN ZUR DIAGNOSTIK

Anerkannte Indikationen für die genitale HPV-Diagnostik bei Frauen sind Kontrolluntersuchungen (zusammen mit Zytologie/Histologie) 6 und 12 Monate nach CIN- oder Zervixkarzinom-Therapie, die Entscheidungshilfe (Triage) bei unklaren zytologischen Befunden sowie die Risikoabschätzung/Triage bei niedrig-gradigen Dysplasien (Chan et al. 2009, Arbyn et al. 2012, Wentzensen et al. 2012).

Momentan wird auch für Deutschland (zum Teil kontrovers) diskutiert, das gegenwärtige Zytologie-basierte Pap-Screening durch ein primäres HPV-Screening mit verlängerten Screening-Intervallen (alle 3-5 Jahre bei negativem HPV-Test) bei Frauen ab 30 Jahren (bei jüngeren

Frauen wäre die HPV-Prävalenz zu hoch) zu ersetzen (IQWiG, 2011). Dies würde bedeuten, dass zunächst ein HPV-DNA Test durchgeführt wird, und ein nachfolgender Zytologie-Test nur, wenn bei der Patientin HR-HPV-DNA nachweisbar ist. Vorteile des HPV-Testes gegenüber der Zytologie sind eine deutlich höhere Sensitivität für die Erkennung hochgradiger Dysplasien (95-100% vs 43-58%), ein sehr hoher negativer prädiktiver Wert (fast 100%), eine bessere Reproduzierbarkeit, eine geringere Subjektivität bei der Auswertung sowie eine geringere Abhängigkeit von der Qualität des Probenmaterials. Nachteile des HPV-Tests im Vergleich zur Zytologie sind die geringere Spezifität für die Erkennung hochgradiger Dysplasien, der niedrigere positive prädiktive Wert (12% vs 91%), eine mögliche Überdiagnostik regredierender CIN2-Läsionen bei jüngeren Frauen, sowie eine mögliche Verunsicherung der Patientinnen durch den Nachweis onkogener Viren (Cuzick et al. 2006, Mayrand et al. 2007, Lazcano-Ponce et al. 2011, de Kok et al. 2012, Rijkaart et al. 2012, Arbyn et al. 2012). In den Niederlanden wurde ein organisiertes primäres HPV-Screening mit Zytologie-Triage bei positivem HR-HPV Nachweis für Frauen zwischen 30 und 60 Jahren im Jahr 2011 eingeführt, wobei für Frauen mit negativen HR-HPV-Befunden nur 5 Screening-Untersuchungen mit 30, 35, 40, 50 und 60 Jahren notwendig sind (HPV Today, 2011). Nicht sinnvoll ist ein HPV-Test bei (asymptomatischen) Männern, bei jungen Frauen (<30 Jahre) im Rahmen der Krebsvorsorge sowie für die Entscheidung ob gegen HPV geimpft werden soll (Cuzick et al. 2006, Gross et al. 2010).

*Literatur bei Verfasserin*

*Prof. Ulrike Wieland  
Institut für Virologie der Uniklinik Köln  
Nationales Referenzzentrum für Papillom-  
und Polyomaviren  
Fürst-Pückler-Straße 56, 50935 Köln  
E-Mail: [ulrike.wieland@uni-koeln.de](mailto:ulrike.wieland@uni-koeln.de)*

STEFAN ESSER, ESSEN, FÜR DIE LEITLINIENGRUPPE

# Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten – Prävention, Diagnostik und Therapie\*

*Erstmals wird von der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) eine Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie von analen Dysplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten unter aktiver Beteiligung verschiedener anderer Fachgesellschaften entwickelt, die bei der Mitgliederversammlung während des Deutsch-österreichischen AIDS-Kongresses abgestimmt werden soll. Somit wird es hierzu für Menschen mit HIV-Infektion nur eine gemeinsame Leitlinie geben und nicht verschiedene von unterschiedlichen Fachgesellschaften.*

## HINTERGRUND

Hintergrund ist die hohe Inzidenz und Prävalenz von persistierenden genitoanalen Infektionen mit verschiedenen Humanen Papilloma Viren (HPV)-Typen bei HIV-Infizierten. HPV wird von HIV-Infizierten seltener eradiziert und kontrolliert. Sowohl low-risk (LR) HPV-Typen, die Feigwarzen (Condylomata acuminata) verursachen, als auch high-risk (HR) HPV-Typen, die mit einer malignen Transformation und der Entwicklung von intraepithelialen Neoplasien bis hin zum infiltrierend wachsenden Karzinom einhergehen können, werden bei HIV-Infizierten gehäuft nachgewiesen. Condylomata acuminata, intraepitheliale Neoplasien und Analkarzinome finden sich bei HIV-Infizierten deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Die Übergänge von persistierenden HPV-Infektionen über intraepitheliale Neoplasien hin zu Analkarzinomen können sich bei HIV-Infizierten rascher vollziehen. Ein schlechter Immunstatus begünstigt die Persistenz von HPV-Infektionen, das Auftreten assoziierter klinischer Läsionen und die maligne Transformation. Dennoch haben der breite Einsatz der antiretroviralen Therapie und die damit meist verbundene Immunrekonstitution zu keiner Abnahme der Inzidenz von Analkarzinomen geführt. Im Gegenteil,

in einigen Kohorten wird noch immer ein weiterer Anstieg beschrieben. Das Analkarzinom gehört bei HIV-Infizierten inzwischen zu den häufigsten nicht AIDS-definierenden Neoplasien

## BEDEUTUNG DER FRÜHERKENNUNG

Da zwischen der Entwicklung eines Analkarzinoms und dem Auftreten von Feigwarzen und analen intraepithelialen Neoplasien einige Zeit vergehen kann, kommt der Früherkennung HPV-assoziiert Läsionen besondere Bedeutung zu. Die gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen von Frauen haben zu einem deutlichen Rückgang von Zervixkarzinomen geführt. Vor deren Einführung gab es wenig Evidenz für die heute unstrittige Effektivität der Vorsorgeuntersuchungen zur Vermeidung von Zervixkarzinomen. Zwischen Zervixkarzinomen und Analkarzinomen bestehen zahlreiche Ähnlichkeiten: HPV-Assoziation, Entwicklung in der Transformationszone, Risikofaktoren wie Promiskuität, Immunsuppression und Rauchen. In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise, dass genitoanale Vorsorgeuntersuchungen bei HIV-Infizierten zur Früherkennung von Vorläuferläsionen beitragen und damit die Inzidenz von Analkarzinomen reduzieren könnten.

Auch wenn für das Analkarzinom noch keine ausreichende Evidenz für die Effektivität der Vorsorgeuntersuchungen vorliegt, erscheint ein Analogieschluss zwischen Anal- und Zervixkarzinom gerechtfertigt. Deshalb hat sich die DAIG für die Entwicklung einer geeigneten Leitlinie für HIV-Infizierte unter Einbeziehung relevanter Fachgesellschaften entschieden.

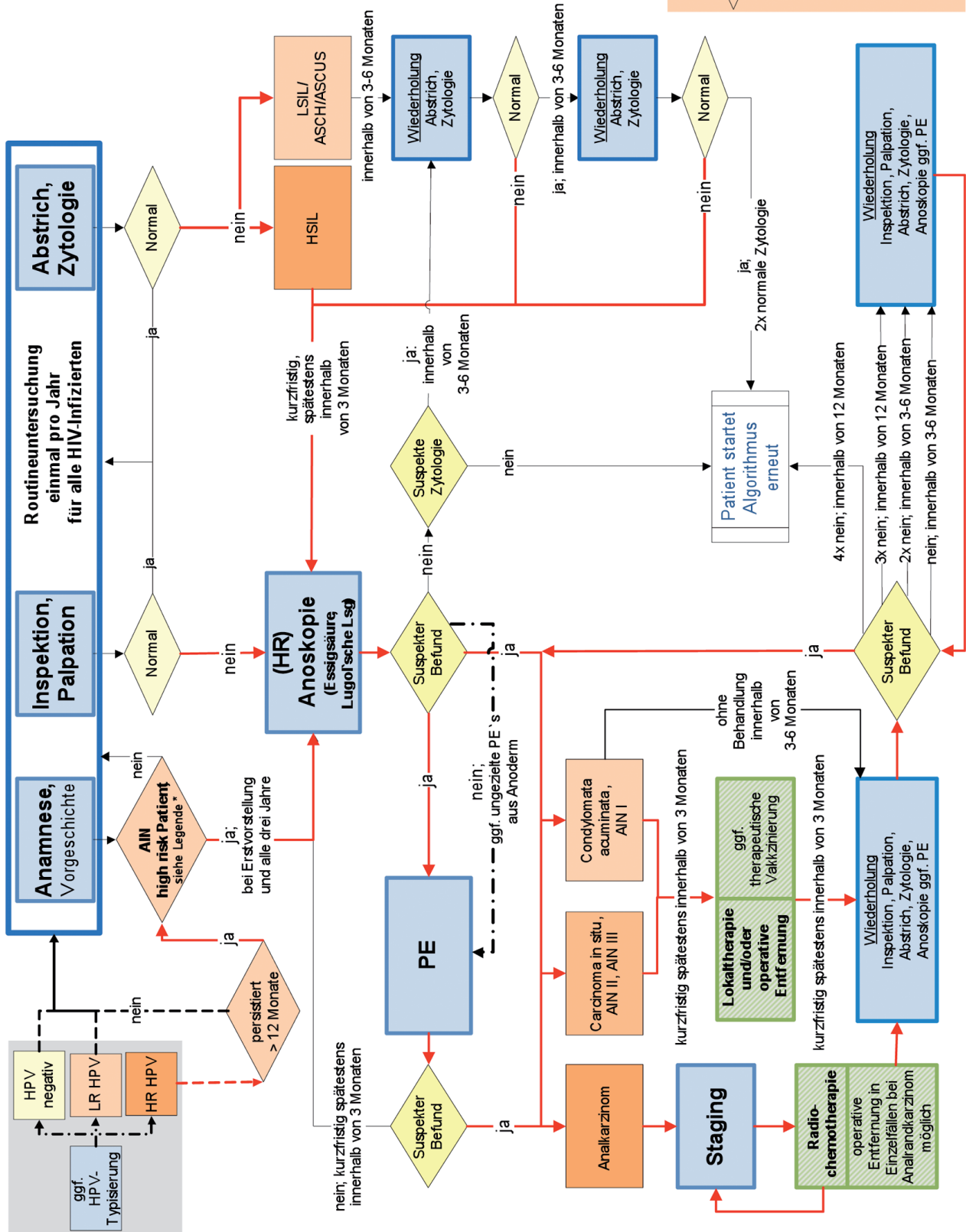
## DIAGNOSTIK

Ein Algorithmus zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Condylomata acuminata, analen intraepithelialen Dys/Neoplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten wird derzeit entwickelt. Der aktuelle Zwischenstand wird in diesem Artikel präsentiert.

HIV-infizierte Männer, vor allem MSM, sollten analog zu HIV-infizierten Frauen proktologisch überwacht werden. Alle HIV-Infizierten mit genitoanal oder oralen Feigwarzen, intraepithelialen Dys/Neoplasien oder Karzinomen in der Vorgeschichte sind Hochrisiko-Patienten für die Entwicklung eines Analkarzinoms. Sorgfältige genitoanale Inspektionen und regelmäßige proktologische Untersuchungen mittels (High Resolution) Anoskop/Kolposkop mit zytologischen Abstrichen und rechtzeitiger gezielter Probeentnahme können fatalem Tumorstadium vorbeugen und verstümmelnde Operationen (Rektumamputation, Anus praeter) vermeiden. Rektales Palpieren und äußerliche Inspektionen der Anogenitalregion sind als Vorsorge für HIV-Infizierte alleine nicht ausreichend. Wenn ein Analkarzinom tastbar wird, ist es meist bereits schon weit fortgeschritten.

\*Stand Mai 2013

Abb. 1 Algorithmus zur Prävention Diagnostik und Therapie von Condylomata acuminata-analen intraepithelialen DysNeoplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten



**Legende\*:**

AIN high risk Patient, siehe Legende \*

Aktueller Vorgeschichte

- Condylomata acuminata
- HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasien (IN) unabhängig von ihrer Lokalisation (oral, genital, anal)
- Analkarzinom

## SCREENING

Für welche HIV-infizierten Patienten wie oft zytologische, kolposkopische und proktoskopische Untersuchungen zusätzlich zu den routinemäßig durchgeführten genitoanal Palpationen und Inspektionen notwendig sind, wird im neu entwickelten Algorithmus der deutsch-österreichischen Leitlinie empfohlen.

Allen HIV-Infizierten sollten im Rahmen der jährlichen Inspektion und Palpation Analabstriche für zytologische Untersuchungen angeboten werden. Hochrisiko-Patienten für die Entwicklung eines Analkarzinoms wird zusätzlich eine Anoskopie mit geeigneten Gewebefärbungen (Essigsäure, Lugol'sche Lösung) und ggf. mit gezielter Probebiopsie empfohlen. Grundsätzlich sollten alle klinisch auffälligen HPV-assoziierten Befunde umgehend behandelt werden. Die Art der Therapie unterscheidet sich nicht von den Methoden bei HIV-negativen Patienten. Da sich die Übergänge von einer persistierenden HPV-Infektion über intraepitheliale Neoplasien hin zu einem Analkarzinom bei HIV-Infizierten rascher vollziehen können, sollten die erforderlichen Maßnahmen zeitnah eingeleitet werden.

## HISTOLOGIE

Die Diagnose Feigwarzen oder Analkarzinom kann oft klinisch gestellt werden, während der Grad einer intraepithelialen Neoplasie histologisch bestätigt werden muss. Probebiopsien zum Ausschluss von Malignität sind vor Therapiebeginn zu empfehlen. Bei Therapieresistenz, Frührezidiven sowie raschem oder vermutetem infiltrierendem Wachstum sind sie dringend indiziert.

Histologisch werden Condylomata acuminata, intraepitheliale Neoplasien nach Schweregrad I-III (IN) und invasiv wachsende Karzinome voneinander unterschieden. Vorab wird die anatomische Lokalisation angegeben. Somit entspricht ein

AIN III einem analen Carcinoma in situ. Daneben kann auch der HPV-Subtyp bestimmt werden, um zwischen High-risk/Low-risk-Typen zu unterscheiden. Dies ist derzeit in der Gynäkologie bei unklaren zytologischen Befunden hilfreich. Die Subtypenbestimmung ist sonst noch keine Routinediagnostik und spielt bei Therapieentscheidungen eine untergeordnete Rolle.

## ZYTOLOGIE

Darüber hinaus stehen zytologische Abstrichuntersuchungen als weitere Screeningmethode für Zervix- und Analkarzinome und deren Vorstufen zur Verfügung. Während die Zytologieergebnisse der Zervixabstriche nach Papanicolaou eingeteilt werden, folgt die Klassifikation bei Analabstrichen meist dem Bethesda System. Dieses unterscheidet zwischen normalen Befunden, Inflammation und verschiedenen Atypien: Atypical squamous cells (ASC: -US (undetermined significance), -H (cannot exclude HSIL), atypical glandular cells (ACG), low-grade oder high-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL oder HSIL). Sensitivität und Spezifität der Analabstriche sind mit der Zervixzytologie vergleichbar. Jeder wiederholt auffällige oder höhergradige (HSIL) zytologische Befund sollte zeitnah eine Kolposkopie oder eine Proktoskopie nach sich ziehen.

## ANOSKOPIE

Die „High Resolution Anoscopy/Colposcopy“ als Goldstandard für die Früherkennung HPV-assoziiierter Läsionen wird in spezialisierten Zentren angeboten und verbessert die Treffsicherheit bei der genitalen, peri- und intraanal Inspektion für notwendige Probebiopsien, besonders nach Applikation von Essigsäure (3-prozentig Schleimhäute, 5-prozentig Haut) und zusätzlicher Färbung mit Lugol'scher Lösung.

## THERAPIE

Alle Behandlungen sind bisher unbefriedigend und gehen mit einer hohen Rezidivrate einher. HPV-Impfungen und Immunstimulierende oder modulierende Therapien sind bei CD4-Zellzahlen von unter 350 Zellen/ $\mu$ l fragwürdig. Die Verhältnismäßigkeit operativer Maßnahmen sollte kritisch abgewogen werden, da die persistierende HPV-Infektion damit meistens nicht geheilt wird. Ein histologisch und klinisch eindeutig diagnostiziertes intraanales Carcinoma in situ muss weder zwingend großflächig exzidiert noch zeitnah mit einer Radiochemotherapie behandelt werden. Ablative Verfahren wie elektrokaustische Abtragungen von analen intraepithelialen Neoplasien waren in einer Vergleichsstudie an HIV-positiven MSM einer lokalen Chemotherapie mit Fluorouracil und einer Behandlung mit Imiquimod überlegen.

Je früher ein Analkarzinom diagnostiziert wird, desto erfolgreicher ist eine Radiochemotherapie. Die Radiochemotherapie sollte den Immunstatus des HIV-Infizierten und Interaktionen mit der antiretroviralen Therapie (ART) berücksichtigen. Ggf. muss die ART umgesetzt oder pausiert werden.

Wir hoffen, dass die Empfehlungen der Leitlinie auf breite Akzeptanz stoßen und deren Umsetzung in den klinischen Alltag die Versorgung und Früherkennung HPV-assoziiierter Erkrankungen bei Menschen mit HIV-Infektion verbessern.

*Dr. med. Stefan Esser*  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstrasse 55 · 45122 Essen  
E-Mail: [stefan.esser@uk-essen.de](mailto:stefan.esser@uk-essen.de)

### Leitliniengruppe:

N. Brockmeyer (DDG), O. Degen (DGI), G. Elderling (DAIG), St. Esser (DSTIG), A. Gingelmaier (DGGG), A. Jessen (DAGNÄ), H. Knechten (NAGNÄ), A. Kreuter (DAIG), F. A. Mosthaf (DGHO), M. Oette (DGVS), N. Postel (Vir+), M.-L. Sautter (DAIG), A. Schafberger (DAH), H. Schalk (ÖAIG), H.-J. Stellbrink (DAIG), J. Swoboda (DGZ), Jan Thoden (KAAD), U. Wieland (GfV), Beratendes Mitglied (ohne Mitgliederbeschluss nachnominert): J. Jongen (DGK)

ARNE B. JESSEN UND HEIKO JESSEN, BERLIN

# HPV-Impfung bei Männern

*HPV-Infektionen und HPV-assoziierte Erkrankungen sind insbesondere bei Männern, die Sex mit Männern haben, häufig. Die Impfung gegen HPV, die nachweislich auch bei Männern entsprechende Infektionen verhindert, könnte auch einen präventiven Effekt beim Analkarzinom haben.*

Die meisten HPV-Infektionen sind sowohl bei Frauen als auch bei Männern vorübergehend und asymptomatisch. Als wichtigster Risikofaktor für eine externe genitale HPV-Infektion erweist sich die Zahl der Sexualpartner. Die Mehrzahl der HPV-Infektionen treten bei jungen Frauen unter 25 auf. Im Vergleich dazu kommen die HPV-Infektionen bei Männern gleichwertig in allen Altersgruppen vor und das Risiko einer neuen Infektion bleibt über die Zeit stabil.

Nur ein kleiner Anteil von HPV-Infektionen persistiert über längere Zeit und kann sich dabei zu nicht-kanzerösen oder kanzerösen Läsionen entwickeln. Das HPV-bedingte Analkarzinom, das Oropharynx-Karzinom sowie gutartige Läsionen, wie Genitalwarzen und rezidivierende respiratorische Papillomatosen können bei beiden Geschlechtern auftreten. Penile intraepitheliale Neoplasie (PIN) ist die einzige Männer-spezifische HPV-bedingte Erkrankung, die sich in

weniger als einem Prozent der Fälle zum Peniskarzinom entwickelt. Die Subtypen HPV-16 und HPV-18 sind für rund 90% aller HPV-bedingten Krebsarten bei Männern verantwortlich (Abb. 1).

## HPV-ASSOZIIERTE KRANKHEITEN

Obwohl die allgemeine Inzidenz von HPV-assoziierten Krebserkrankungen bei Männern relativ gering ist, erweist sich die durchschnittliche jährliche Zunahme der Inzidenz des Analkarzinoms als fast doppelt so hoch wie bei Frauen. Die Inzidenz von HPV-bedingten Oropharynx-Karzinomen ist bei Männern ebenfalls erhöht und steigt weiter an, während sie bei Frauen stabil bleibt. Bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), besteht ein besonders hohes Risiko für eine HPV-Infektion und HPV-bedingte Krankheiten. Die Infektion verläuft bei dieser Personengruppe oft mit mehreren HPV-Genotypen gleichzeitig und eine potenzielle Eradikation

benötigt wesentlich mehr Zeit. Das Auftreten von Analkarzinom bei MSM ist über 30mal häufiger als bei heterosexuellen Männern. Somit kann das Auftreten von Analkarzinomen unter den MSM ähnlich hoch eingeschätzt werden wie das Auftreten von Gebärmutterhalskrebs bei Frauen vor der Einführung des Screening-Programms zur Gebärmutterhalskrebsvorsorge.

Nicht-kanzerogene HPV-bedingte Läsionen, wie zum Beispiel Genitalwarzen, kommen wesentlich häufiger vor als HPV-assoziierte Krebserkrankungen und treten bei Männern ähnlich häufig auf wie bei den Frauen (Abb. 2). Die ge-

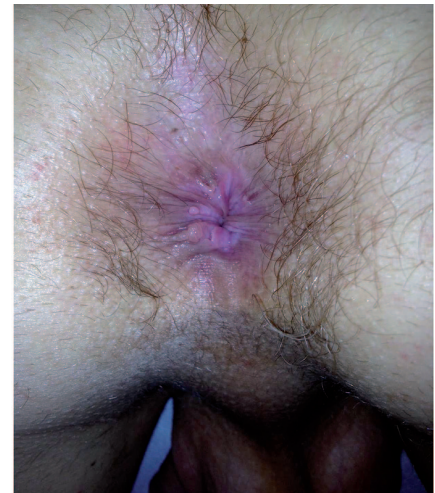


Abb. 2 Typische anale Condylome

schätzte Inzidenz von Anogenitalwarzen bei MSM ist jedoch fast zehnmal so hoch wie in der allgemeinen Bevölkerung. Die HPV-Typen 6 und 11 sind für mehr als 90% der Genitalwarzen verantwortlich.

## STUDIENLAGE

Die Effektivität der Impfung gegen das Humane Papilloma Virus (HPV) bei Männern wurde nur für den tetravalenten Impfstoff (gegen Typen 6, 11, 16 und 18; Gardasil®) im Rahmen einer internationalen Studie untersucht, an der sich neben unserer Praxis in Berlin auch Stefan Esser, Essen, und Knud Schewe, Hamburg, beteiligten. Hierbei erhielten

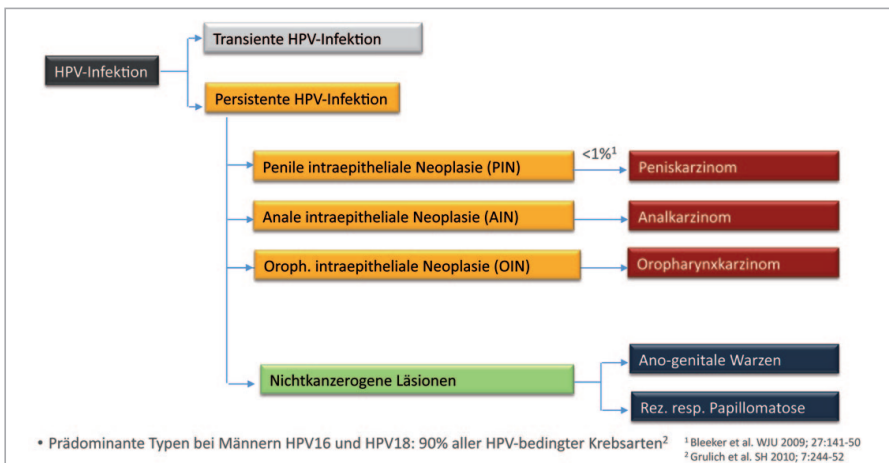
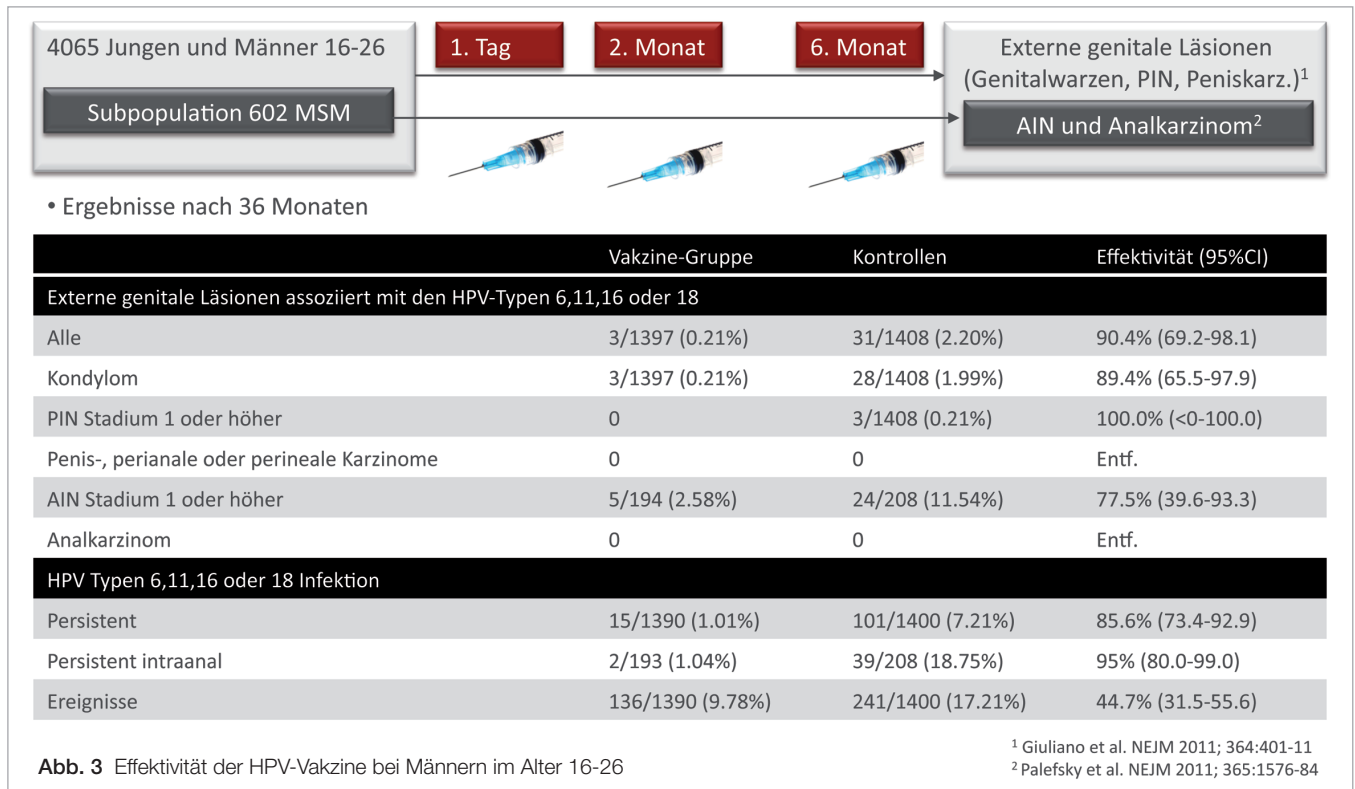


Abb. 1 Verlauf der HPV-Infektion bei Männern





**Abb. 3** Effektivität der HPV-Vakzine bei Männern im Alter 16-26

4065 Jungen und Männer im Alter von 16-26 Jahren jeweils drei Dosen des Impfstoffes/Placebos und wurden drei Jahre lang beobachtet. Im Hinblick auf die Entwicklung von extragenitalen Läsionen (genitale Warzen, penile Intraepitheliale Neoplasie (PIN) oder Peniskarzinom) zeigte sich der Impfstoff als hoch-effektiv. 90% der verhinderten extragenitalen Läsionen waren dabei Genitalwarzen (Abb. 3).

Auch in einer weiteren Substudie mit 602 MSM, in der die Effektivität des Impfstoffes gegen anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) und Analkarzinom beurteilt wurde, war die Erfolgsrate sehr hoch. Zu beachten ist jedoch, dass keine Fälle von Penis-, Perineal-, Perianal- oder Analkarzinom beobachtet wurden, was im Einklang mit der geringen Inzidenz dieser Krebsarten, deren Entwicklungszeiten und der vergleichsweise kurzen Beobachtungszeit steht. Ob die Effektivität des Impfstoffes gegen persistierende Infektionen und präkanzeröse Läsionen auch deren Effektivität gegen anogenitale Kar-

zinome einschließt, ist weiterhin offen. Dieser Ansatz wurde auch bei der Entwicklung des Impfprogramms für Frauen angewendet, nachdem eine präventive Wirkung gegen hochgradige intraepitheliale Neoplasien der Zervix, die durch eine Progression zu Gebärmutterhalskrebs führen können, beobachtet wurde. Die Zuverlässigkeit solcher Schlüsse könnte bei Männern weniger sicher sein, da der Verlauf der HPV-assoziierten Erkrankungen bei Männern zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ausreichend erforscht ist. Wir konnten in unserer Studie eine tendenzielle Reduzierung von PIN bei den Impfstoffempfängern beobachten, was jedoch aufgrund der geringen absoluten Fallzahl statistisch nicht belegt werden konnte.

### PRÄVENTIVER EFFEKT

Wie bei Gebärmutterhalskrebs ist eine persistierende HPV-Infektion wahrscheinlich ein notwendiger Vorläufer für die Entwicklung einer invasiven Erkrankung bei Männern. Es wird eine Schutz-

wirkung des Impfstoffes gegen anale Intraepitheliale Neoplasien (AIN) unter den MSM-Studienteilnehmern erwartet, da eine hocheffektive Prävention gegen persistierende Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Typen im analen Epithel erreicht wurde (95% Senkung der Infektionsrate). Eine ebenso gute Wirksamkeit wurde beim Schutz gegen persistierende externe genitale Infektionen an Penis, Hoden, perinealen oder perianalen Bereichen in der gesamten Studienkohorte gesehen (86%). Somit wäre eine anschließende Reduktion in PIN und Peniskarzinom in unserer Follow-up Studie zu erwarten. Die Wirksamkeit einer HPV-Impfung gegen die HPV-bedingten Läsionen im Oropharynx-Bereich wurde bisher in klinischen Studien noch nicht untersucht. Sollte die HPV-Infektion im oropharyngealen Epithel ähnlich wie in den anogenitalen Regionen verlaufen, könnte eine HPV-Impfung auch gegen diese Läsionen schützen. Auf der Populationsebene würde die Reduktion von HPV-Reservoirs im Genitalbereich durch eine be-

völkerungsweite Impfung wahrscheinlich die HPV-Infektionsrate im Oropharynx senken.

**IMMUNOGENITÄT**

Die Wirksamkeit von HPV-Impfstoffen wurde bislang nicht bei Knaben und ganz jungen Männern getestet, die die Zielgruppe für ein prophylaktisches HPV-Impfprogramm darstellen. Deshalb ist nur eine Schätzung durch die Messung der Immunogenität (Antikörpertiter nach der Impfung) möglich, was zuvor auch für junge Frauen akzeptiert wurde. Man kam zu dem Ergebnis, dass die Immunogenität des tetravalenten Impfstoffs bei sexuell naiven Jungen im Alter von 9-15 Jahren ähnlich hoch ist wie bei gleichaltrigen Mädchen oder bei Männern im Alter 16-26 Jahre.

**SICHERHEIT**

In den klinischen Studien für männliche Teilnehmer im Alter von 9-26 Jahren war ein ähnliches Sicherheits-Profil für den tetravalenten Impfstoff zu beobachten wie bei Mädchen und jungen Frauen.

Nach der weltweiten Markteinführung des tetravalenten Impfstoffes für Frauen wurden mehr als 65 Millionen Menschen geimpft. Dabei konnten keine Sicherheitsprobleme festgestellt werden. Aus diesem Grund ist zu erwarten, dass die Impfung der Männer ein ähnlich gutes Sicherheits-Profil aufweist.

**IMPFPROGRAMME**

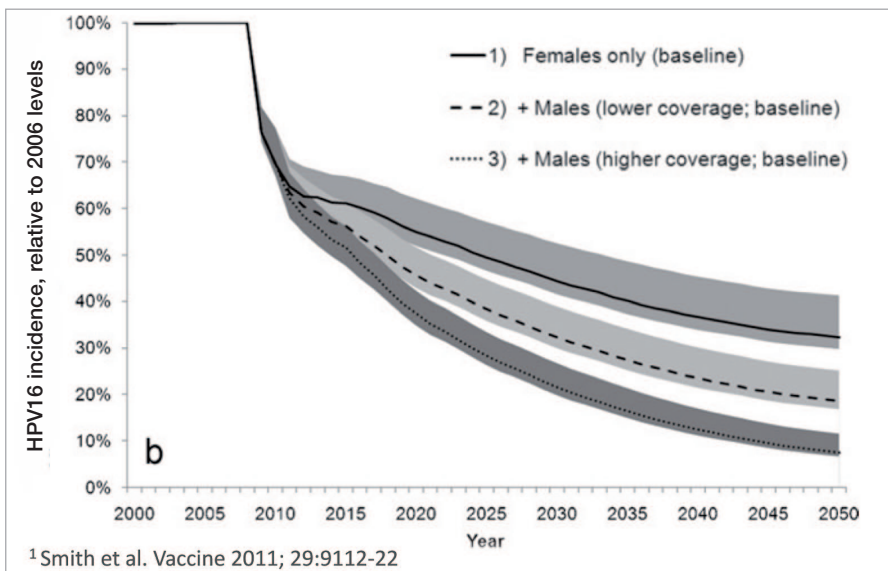
Eine Einführung des Impfprogramms für Männer sollte durch den Effekt der Herdenimmunität neben einem direkten Vorteil für die männlichen Empfänger auch zu Vorteilen bei den ungeimpften Angehörigen beider Geschlechter führen. Nach der Einführung der Populations-basierten HPV-Impfung bei Mädchen und jungen Frauen war eine solche Entwicklung der Herdenimmunität zu beobachten. Als deren Folge kam es z.B. in Australien zwischen 2004 und 2009 zu einer Reduktion von 59% bei den Neudiagnosen von Genitalwarzen bei Frauen bzw. zu einer Reduktion von 39% unter den gleichaltrigen heterosexuellen Männern. Bei den MSM konnte kein Rück-

gang beobachtet werden.

Ob eine Routine-Impfung von Jungen zu weiteren Vorteilen auf der Populationsebene führen würde, wird derzeit intensiv diskutiert. Man schätzt, dass in Australien die Abdeckung mit dem Impfprogramm bei Mädchen im Alter von 12-13 Jahren im Jahr 2011 bei 73% liegt. Mittels mathematischer Modelle konnte ermittelt werden, dass die Einführung eines Männer-Impfprogramms mit einer ähnlichen Impfquote bis 2050 zusätzlich 24% der neuen HPV-Infektionen verhindern könnte (Abb. 4). Dieses Modell berücksichtigt jedoch nicht die HPV-Übertragung unter den MSM, was mit einer Überschätzung der Reduktion der männlichen Krebserkrankungen durch ein exklusives Frauen-Programm resultieren könnte.

**KOSTEN**

Um die Kosten-Effektivität von verschiedenen männlichen und weiblichen HPV-Impf-Szenarien zu beurteilen, kamen verschiedene mathematische Modelle zur Anwendung. In vielen Länder verwendete man dabei einen Grenzwert von 50.000 US\$ (oder Äquivalent in der Landeswährung) pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (eine Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit). Die wichtigsten Faktoren, die sich auf die Kosten-Effektivität auswirken, sind die Impfquote, die Effektivität der Impfung und die Dauer der induzierten Immunität bei Frauen. Andere wichtige Faktoren beinhalten Kosten des Impfstoffes und der Implementierung des Impfprogramms. Mehrere ältere Modelle für die Kosten-Effektivität des Impfprogramms für Männer, die sich nur auf die Reduktion der Zervixkarzinom-Rate bezogen, haben sich als nicht kosteneffektiv erwiesen. Erst die neueren Modelle berücksichtigen die direkten Vorteile für Männer. Eine solche Analyse ging erfolg-



**Abb. 4** Anstieg der Herdenimmunität nach dem Einführen des Frauen-Impfprogramms in Australien. 59% Reduktion der Neudiagnosen von Kondylomen bei Frauen (2007-2007) und 39% Reduktion der Neudiagnosen von Kondylomen bei Männern (2007-2009). Bei ähnlicher Abdeckungsrate bei Männer-Impfprogramm bis 2050 kann man eine weitere Reduktion um 24% erwarten. MSM nicht berücksichtigt

reich dem australischen nationalen Impfprogramm für Jungen voraus.

Ohne allgemein finanzierte Impfprogramme für Jungen bleibt die Frage offen, wer geimpft werden sollte. Auf der individuellen Ebene könnte man davon ausgehen, dass bisher sexuell inaktive Jungen zu impfen wären. Eine ähnliche Empfehlung wird in den aktuellen Leitlinien unterschiedlicher Arbeitsgruppen immer mehr gefordert. Allerdings sollte man in diesem Rahmen keine signifikanten Populations-basierte Vorteile erwarten.

### IMPfung FÜR MSM?

Die Impfung scheint besonders zwingend für MSM, die auch am wenigsten von den Impfprogrammen für Frauen profitieren und dem erhöhten Risiko einer HPV-Infektion und Erkrankung ausgesetzt sind. Solch ein gezieltes Vorgehen wurde in den USA im Sinne der Prävention von Genitalwarzen und Anal Krebs als kosteneffektiv beurteilt. Allerdings könnte die Umsetzung einer solchen Strategie sehr komplex werden. Beispielsweise könnte das Erreichen der MSM vor oder in einem frühen Stadium der sexuellen Aktivität problematisch sein. Bei einer Befragung von MSM an

einer sexuellen Gesundheitsklinik zeigte sich, dass die Mehrzahl der Probanden zwar offen für den Erhalt der HPV Impfung wären, über ihre sexuelle Orientierung würden sie allerdings erst offen sprechen, wenn sie älter als 20 Jahre sind. In diesem Alter wurde aber bei den MSM bereits ein Median von 15 Sexualpartner beobachtet.

Der Erfolg einer HPV-Impfung bei Männern (entweder einer gezielten oder bevölkerungsbreiten) wird weitgehend durch den Grad des Wissens über HPV-bedingte Krankheiten und das Vorhandensein einer Impfung bei den heranwachsenden Jungen, Eltern und den Leistungserbringern im Gesundheitswesen bestimmt. Im Vergleich zu Frauen haben Jungen und Männer in der Regel schlechtere Kenntnis über HPV. Interessanterweise ist der Zusammenhang zwischen HPV und Gebärmutterhalskrebs bei den Befragten bekannter als seine Verbindung mit Genitalwarzen. Deshalb wären zwingend Maßnahmen erforderlich, die über das gesamte komplexe Bild von HPV informieren.

Das Bewusstsein über HPV und die verfügbaren Impfstoffe ist bei MSM höher als bei heterosexuellen Männern. Fol-

## HPV-Impfprogramme für Jungen und Männer

Seit Februar 2013 wird in Australien als erstem Land weltweit ein kostenloser HPV-Impfstoff durch Schul-basierte Programme sowohl für Mädchen als auch für Jungen im Alter von 12-13 Jahren verabreicht. In mehreren anderen Ländern, darunter auch in den europäischen Staaten, ist der Impfstoff ebenfalls für Jungen zugelassen. Als erstes Bundesland in Deutschland empfiehlt Sachsen seit Januar 2013 über die bundesweit geltenden Impfempfehlungen hinaus die Impfung für junge Männer im Alter von 12 bis 17 Jahren. Die Umsetzung orientiert sich an der europäischen Zulassung des Impfstoffes.

lich zeigt eine HPV-Impfung bei MSM eine höhere Akzeptanz. Da diese Zielgruppe jedoch, wie bereits erwähnt, schwer zu erreichen ist, sind weitere Kommunikations- und Bildungsmaßnahmen erforderlich. Strategien in diese Richtung müssen dabei auch soziale Überlegungen berücksichtigen, um erfolgreich zu sein.

*Dr. med. Arne B. Jessen*

*Dr. med. Heiko Jessen*

*Praxis Jessen<sup>2</sup> + Kollegen*

*Motzstraße 19 · 10777 Berlin*

*E-Mail: [mail@praxis-jessen.de](mailto:mail@praxis-jessen.de)*

### Eigene Veröffentlichungen der Praxis Jessen

- 1 Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Vardas E, Aranda C, Jessen H, Ferris DG, Coutlee F, Marshall JB, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 Feb;19(2):261-7.
- 2 HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. *N Engl J Med.* 2011 Oct 27;365(17):1576-85.
- 3 Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. Moreira ED Jr, Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Aranda C, Jessen H, Hillman RJ, Ferris D, Coutlee F, Vardas E, Marshall JB, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. *Hum Vaccin.* 2011 Jul;7(7):768-75.

- 4 Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan KL, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. *N Engl J Med.* 2011 Feb 3;364(5):401-11.
- 5 Prevalence of and risk factors for human papillomavirus (HPV) infection among HIV-seronegative men who have sex with men. Goldstone S, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, Hillman RJ, Ferris DG, Coutlee F, Liaw KL, Marshall JB, Zhang X, Vuocolo S, Barr E, Haupt RM, Guris D, Garner EI. *J Infect Dis.* 2011 Jan 1;203(1):66-74.
- 6 External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Jessen H, Moi H, Ferris DG, Liaw KL, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Haupt RM, Garner EI, Guris D. *J Infect Dis.* 2011 Jan 1;203(1):58-65.

### Neue Veröffentlichungen

- 1 Incidence of potentially human papillomavirus-related neoplasms in the United States, 1978 to 2007. Kurdgelashvili G, Dores GM, Srour SA, Chaturvedi AK, Huycke MM, Devesa SS. *Cancer.* 2013 Apr 11.
- 2 Practising high-resolution anoscopy. Palefsky JM. *Sex Health.* 2012 Dec;9(6):580-6.
- 3 The epidemiology and natural history of anal human papillomavirus infection in men who have sex with men. Machalek DA, Grulich AE, Jin F, Templeton DJ, Poynten IM. *Sex Health.* 2012 Dec;9(6):527-37.
- 4 Why a special issue on anal cancer and what is in it? Fairley CK, Brotherton JM, Hillman R, Grulich AE. *Sex Health.* 2012 Dec;9(6):501-3.
- 5 Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. Georgousakis M, Jayasinghe S, Brotherton J, Gilroy N, Chiu C, Macartney K. *Lancet Infect Dis.* 2012 Aug;12(8):627-34.
- 6 Human papillomavirus oncogene mRNA testing for the detection of anal dysplasia in HIV-positive men who have sex with men. Silling S, Kreuter A, Hellmich M, Swoboda J, Pfister H, Wieland U. *J Clin Virol.* 2012 Apr; 53(4):325-31.

ARNE B. JESSEN UND HEIKO JESSEN, BERLIN

# HPV-Diagnostik und Screening in der Praxis

*HPV-Erkrankungen im anogenitalen Bereich sind bei MSM häufig. Die meisten davon kann man in der Praxis diagnostizieren und behandeln. Mit dem Analkarzinom-Screening kommt eine neue Aufgabe hinzu.*

Im Allgemeinen werden anogenitale HPV-Infektion eingeteilt in: Latente (asymptomatische), klinische oder subklinische Infektionen. Die meisten Fälle von HPV-Infektionen sind latent und vorübergehend. Diese können nur mittels eines PCR-Tests der viralen DNA nachgewiesen werden.

Klinische Läsionen, welche am häufigsten durch die HPV-Typen 6 und 11 verursacht werden, sind visuell erkennbar und präsentieren sich meist als anogenitale Kondylome (*Condylomata acuminata*). Diese werden je nach Größe und Verteilung lokal mit Kryotherapie, Imiquimod, Trichloressigsäure oder Grünteblätterextrakt behandelt. Bei massivem Befall wird chirurgisch per Laser/Elektrokauter abgetragen oder Koagulationstherapie angewandt.

Die subklinischen Läsionen, einschließlich der onkogenen HPV-Typen 16 und 18, werden durch das Aufbringen von Essigsäure-Lösung (3-5%) leichter visualisiert. Dieses Verfahren wird als Aceto-Whitening bezeichnet.

## PENISLÄSIONEN

Bei heterosexuellen Männern sind anogenitale HPV-Infektionen am häufigsten am Penis nachweisbar. Um eine optimale Probenentnahme gewährleisten zu können, wurden bisher verschiedene Methoden erprobt. Für das Sammeln der Zellen erwiesen sich dabei ein Abstrich mit Nagelplatte (emery board) an multiplen Hautstellen sowie ein feuchter Dacron-Abstrich als die diagnostisch sensitivsten Methoden. Zurzeit sind mehrere kommerzielle Kits

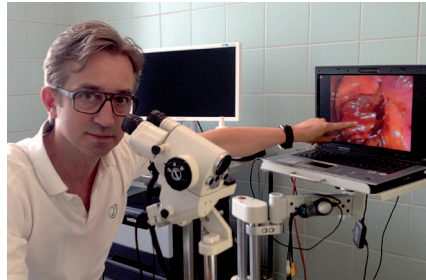


Abb. 5 Hochauflösende Anoskopie in der Praxis

für den Nachweis der HPV-DNA bei Frauen erhältlich, allerdings erfolgte bisher keine offizielle Zulassung für deren Gebrauch bei Männern.

## ANALKARZINOM-SCREENING

Aufgrund der vorhandenen Ergebnisse wird angenommen, dass ein Analkarzinom-Screeningprogramm, ähnlich aufgebaut wie das Zervixkarzinom-Screening-Programm, die Entstehung eines Analkarzinoms verhindern könnte. Ein solches Programm beinhaltet unter an-

derem folgende Schritte: anale Zytologie, weitere Untersuchung der Patienten mit abnormalen Ergebnissen mittels einer hochauflösenden Anoskopie (high resolution anoscopy, HRA) und darauffolgende Behandlung der mittels Biopsie nachgewiesenen analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) (Abb. 5 und 6).

Die Sensitivität der analen Zytologie im Vergleich zu den Biopsie-Befunden liegt bei 69-93%, deren Spezifität bei 32-59%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Zervixzytologie und Zervixbiopsie für die Prävention von Zervixkarzinomen.

Komparative methodische Untersuchungen an HIV-positiven MSM zeigten, dass eine HPV-Genotypisierung keine Vorteile gegenüber einem zytologischen Screening aufweist. Eine anale zytologische Untersuchung war auch ohne weitere HPV-Typisierung zur Erkennung einer Zellatypie ausreichend.

## NEUE LEITLINIEN

Die neuen Leitlinien zum Analkarzinom-Screening empfehlen für alle HIV-positiven

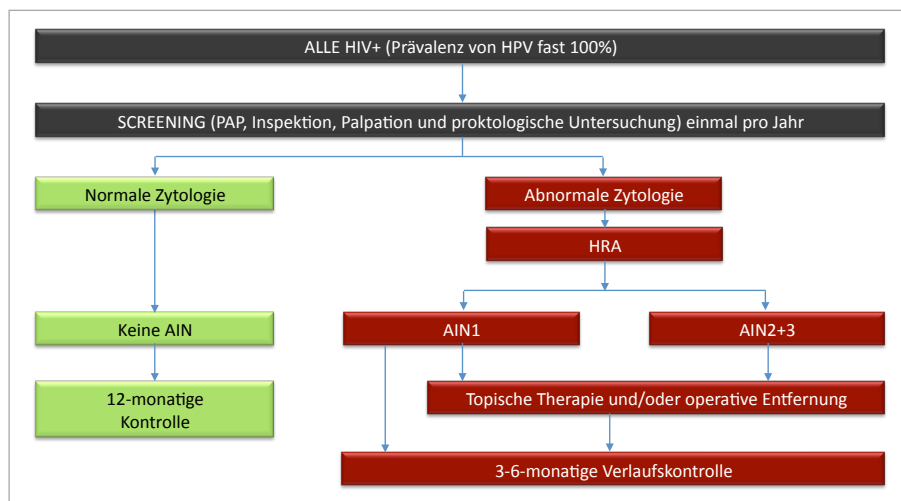


Abb. 6 Grob vereinfachter Screening Algorithmus für AIN/ANALKARZINOM bei HIV-Patienten in der Praxis Jessen<sup>2</sup>

tiven Männer eine jährliche anale Zytologie für alle HIV-positiven Patienten. Bei über 20% der getesteten HIV-positiven Männer mit HPV-Läsionen können Dysplasien histologisch gesichert werden. Unter den HIV-positiven MSM liegt der prädiktive Wert einer abnormalen analen Zytologie für die Vorhersage einer analen Dysplasie bei ca. 95%. Ziel einer analen Zytologie ist die Identifizierung der Patienten, die zelluläre Veränderungen in den Epithelzellen des Analkanals aufweisen. Alle Patienten mit einer Zellatypie sollten anschließend mit einer hochauflösenden Anoskopie untersucht werden.

#### PRAKTISCHES VORGEHEN

In unserer Praxis werden die Patienten von den Ärzten oder Mitarbeiter auf diese Vorsorge aufmerksam gemacht.

Insgesamt kennen nur wenige Patienten/Klienten im Vorfeld diese Möglichkeiten – große Öffentlichkeitsarbeit ist notwendig.

Die anale Zytologie erfordert keine besondere Vorbereitung des Patienten. Der Patient sollte jedoch mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung auf rezeptiven Analverkehr sowie auf Darmspülungen verzichten.

Die beste Methode für den zytologischen Analabstrich besteht im Einführen eines mit Wasser befeuchteten Dacron-Watteträgers in den Analkanal bis zur Übergangszone von Platten- zu Zylinderepithel (3-4 cm). Um die Zellen zu sammeln wird der Watteträger mit leichtem Druck drehend nach distal geführt. Erst anschließend wird der Patient digital mit Gleitmittel untersucht. Dabei sollte man insbesondere auf Verhärtungen im Anal-

kanal achten.

Im Unterschied zum analen Screening wird das penile HPV-Screening vor allem wegen einer hohen Prävalenz der penilen HPV-Infektion und einer im allgemein begrenzten Dauer der Infektion bei immuninkompetenten Männern nicht empfohlen. Zudem gibt es, anders als bei AIN und Analkarzinomen, nur wenig Daten über den Verlauf von penilen HPV-Infektionen und die Entwicklung von PIN oder Peniskarzinomen bei MSM oder HIV-Positiven. Im Gegensatz zu AIN kann die PIN nicht sicher zytologisch diagnostiziert werden. Deshalb bedarf jede verdächtige penile Läsion einer Biopsie.

*Dr. med. Arne B. Jessen*

*Dr. med. Heiko Jessen*

*Praxis Jessen<sup>2</sup> + Kollegen*

*Motzstraße 19 · 10777 Berlin*

*E-Mail: [mail@praxis-jessen.de](mailto:mail@praxis-jessen.de)*

Anzeige



**Danke**

für Ihr Engagement als Substitutionsärzte.  
Mehr Ärzte für Substitution. [www.bitte-substituieren-sie.de](http://www.bitte-substituieren-sie.de)

Mit Unterstützung von: Bundesärztekammer, Drogenbeauftragte der Bundesregierung und Gesundheitspolitikern der Fraktionen von CDU/CSU, SPD, FDP, B'90/Grüne, LINKE









SILKE TRIBIUS, HAMBURG UND MARKUS HOFFMANN, KIEL

# Humane Papillomviren – ein Risikofaktor für Oropharynxkarzinome

*Der kausale Zusammenhang zwischen Plattenepithelkarzinomen der Zervix uteri und humanen Papillomviren (HPV) ist hinreichend belegt und anerkannt. Zunehmend wird ein Zusammenhang zwischen HPV und Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich berichtet.*

HPV-Infektionen des Anogenitaltraktes gelten als sexuell übertragene Erkrankungen. Im Gegensatz dazu ist ein Zusammenhang zwischen Sexualverhalten und HPV-Infektionen im Kopf-Hals-Bereich nicht hinreichend untermauert. Neuerdings wird jedoch insbesondere ein Zusammenhang zwischen HPV und Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen des Gaumens und des Zungengrundes diskutiert, welche beide in der anatomischen Region des Oropharynx lokalisiert sind (im Folgenden *Oropharynxkarzinome, OPK*).

Mehr als 90% der Kopf-Hals-Karzinome sind Plattenepithelkarzinome. Sie stehen an sechster Stelle der häufigsten Tumorerkrankungen weltweit. Für Deutschland wurde die Inzidenz für 2008 mit 15.583 Neuerkrankungen und 6.100 Todesfällen geschätzt. Die karzinogene Wirkung des Tabakrauches und des Alkohols ist ein bekannter Risikofaktor und spielt bei circa 75% der Patienten eine kausale Rolle. Während die Inzidenz der klassischen, also nikotin- und alkoholassoziierten Kopf-Hals-Karzinome in vielen

Ländern sinkt, lassen viele epidemiologischen Studien vermuten, dass die ansteigende Häufigkeit der OPK zunehmend eine Assoziation mit einer HPV-Infektion widerspiegelt bei gleichzeitig abnehmendem Nikotinkonsum.

Der geschätzte Anteil der HPV-assoziierten OPK wird für Deutschland mit 30-40% angegeben. In den USA wurde ein Anstieg der Inzidenz der HPV-DNA-positiven OPK zwischen 1984 und 2004 mit 225% mit einem aktuellen Anteil von bis zu 70% der neu diagnostizierten OPK beobachtet.<sup>1</sup> Im gleichen Zeitraum sank die Inzidenz der HPV-DNA-negativen OPK um 50%. Die Autoren gehen davon aus, dass die Inzidenz der HPV-positiven OPK bis zum Jahr 2020 die der Zervixuteri-Karzinome der Frauen überschreitet und betonen die gesundheitspolitische sowie sozioökonomische Bedeutung dieser Infektion.

## EIGENE ENTITÄT

HPV-assoziierte OPK werden zunehmend als eigene Entität neben den HPV-negativen Kopf-Hals-Karzinomen gewer-

tet, da sich die Karzinome HPV-abhängig bestimmten Eigenschaften zuordnen lassen: Im Gegensatz zu Patienten mit klassischen OPK präsentieren sich Patienten mit HPV-positiven Karzinomen bei Diagnosestellung typischerweise mit großen, in der Bildgebung oft zystischen Halslymphknotenmetastasen bei dennoch relativ kleinen Primarien. In der Regel handelt es sich aufgrund des Halslymphknotenstatus insgesamt um lokal fortgeschrittene Tumorstadien (UICC Stadium III/IV). Patienten mit HPV-positiven OPK sind in der Regel jünger, was unter anderem auf ein risikobereiteres Sexualverhalten (steigende Anzahl oraler wie vaginaler Geschlechtspartner in einem jüngeren Alter)<sup>2</sup> zurückgeführt wird, sind meist männlich und kaukasischer Abstammung, wobei die Gründe hierfür unklar sind. Die Risikofaktoren für HPV-assoziierte OPK im Gegensatz zu HPV-negativen OPK sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

## MSM KEIN ADDITIVER RISIKOFAKTOR

Es ist bekannt, dass insbesondere Männer, die gleichgeschlechtliche Sexualpartner haben („men having sex with men“, MSM), stärker von durch HPV verursachten Erkrankungen des Anogenitalbereiches betroffen<sup>3,4</sup> sind. So treten gutartige Penis- oder Analkondylome und insbesondere auch Penis- und Analkarzinome überwiegend bei MSM auf, die regelmäßig ungeschützten Geschlechtsverkehr mit wechselnden Männern haben.

Tatsächlich sind hier wiederum überwiegend HIV-positive Personen betroffen,

HPV-positive Oropharynxkarzinome	HPV-negative Oropharynxkarzinome
Anzahl der oralen Sexualpartner	Nikotinkonsum
Anzahl der vaginalen Sexualpartner (Lebenszeit)	Alkoholkonsum
Jüngeres Alter bei erstem Sexualkontakt	Höheres Alter
Anogenitale Warzen	Schlechte orale Hygiene
Marihuana-Konsum	

**Tab. 1** Risikofaktoren für HPV-positive und HPV-negative Oropharynxkarzinome

was auch auf den weitaus geringeren Anteil weiblicher Patienten mit Analkarzinomen zutrifft. Eine Korrelation zwischen HPV-bedingten Oropharynxkarzinomen und MSM konnte in der Literatur bisher nicht beschrieben werden. Gerade das bisher Fehlen eines zu verzeichnenden Inzidenzanstieges HPV-positiver Oropharynxkarzinome in dieser Risikogruppe [(HIV-positive) MSM] scheint das stärkste Argument zu sein, bestimmte Sexualpraktiken nicht als alleinigen HPV-Übertragungsweg anzusehen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass sich HPV schon bei weniger intensiven Körperkontakten übertragen lässt und die individuelle Empfänglichkeit für eine solche Infektion weiteren (vielleicht immunologischen) Faktoren der verschiedenen Personen unterliegt.

Erkrankungsverlauf sowohl in der HPV-positiven als auch in der HPV-negativen Gruppe negativ beeinflusst. In Abhängigkeit von vier Risikofaktoren ist das Risiko der Patienten, an dem Tumor zu versterben, in die Kategorien niedrig, intermediär und hoch eingestuft worden: HPV-DNA-Status, Nikotinkonsum, T- und N-Stadium. Aus diesen Ergebnissen wurde abgeleitet, dass eine positive Nikotinanamnese und ein höheres N-Stadium zumindest teilweise dem besseren Ansprechen auf die Therapie der HPV-positiven Patienten entgegenwirken, wodurch das Mortalitätsrisiko der Patienten auf ein Niveau ansteigt, das dem von HPV-negativen Nichtraucherern entspricht.<sup>6</sup>

#### THERAPIESTANDARD

Die derzeitige Standardtherapie für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Karzinome ist multimodal und besteht aus einer Kombination aus **O p e r a t i o n**, **R a d i o ( c h e m o ) t h e r a p i e** (platinbasiert) oder **R a d i o ( i m m u n ) t h e r a p i e** (EGFR-Anti-

körper Cetuximab). Allerdings hat sich das Risiko für Nebenwirkungen mit der zunehmenden Intensivierung der Therapie, insbesondere der RCT und RIT, vervielfacht.<sup>7</sup> Vor allem bei Patienten mit HPV-bedingten OPK mit sehr guter Prognose wird die Wertigkeit einer solchen intensivierten Therapie mit den entsprechend zu erwartenden Langzeitkonsequenzen (z.B. Dysphagie, Xerostomie) auf die Lebensqualität nachvollziehbar kritisch hinterfragt. Deeskalationsstrategien werden derzeit in mehreren rando-

misierten Studien geprüft. Es ist zu hoffen, dass zukünftige Studien zur Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen, insbesondere von OPK, die von Ang und Mitarbeitern aufgezeigten Risikofaktoren berücksichtigen und entsprechend stratifizieren.

*Dr. med. Silke Tribius*

*Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg*

*PD Dr. med. Markus Hoffmann*

*Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie; Christian-Albrechts-Universität zu Kiel*

**Korrespondenz:**

*Dr. med. Silke Tribius*

*Martinstraße 52 · 20246 Hamburg*

*E-Mail: [tribius@uke.uni-hamburg.de](mailto:tribius@uke.uni-hamburg.de)*

- <sup>1</sup> Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:612-619.
- <sup>2</sup> D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199:1263-1269.
- <sup>3</sup> Tribius S, Hoffmann M. Human papillomavirus infection in head and neck cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(11):184-90.
- <sup>4</sup> Lu B, Viscidi RP, Lee JH, Wu Y, Villa LL, Lazcano-Ponce E, da Silva RJ, Baggio ML, Quiterio M, Salmerón J, Smith DC, Abrahamsen M, Papenfuss M, Stockwell HG, Giuliano AR. Human papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and 18 seroprevalence is associated with sexual practice and age: results from the multinational HPV Infection in Men Study (HIM Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 May;20(5):990-1002.
- <sup>5</sup> Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, Kjaer SK, Palefsky J. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30; Suppl 5:F24-33.
- <sup>6</sup> Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
- <sup>7</sup> Trotti A, Pajak TF, Gwede CK, Paulus R, Cooper J, Forastiere A, Ridge JA, Watkins-Bruner D, Garden AS, Ang KK, Curran W. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol* 2007;8:613-624.

Foto: R. Pauli



**Abb. 1** Multiple orale Condylome

#### BESSERE PROGNOSE

Studien haben das Überleben von Patienten mit HPV-positiven OPK mit HPV-negativen verglichen und festgestellt, dass Patienten mit HPV-positiven Karzinomen ein signifikant besseres Überleben zeigen, kürzlich zusammengefasst im Deutschen Ärzteblatt.<sup>5</sup> Der Überlebensvorteil liegt durchschnittlich bei 30%, was auf eine erhöhte Strahlen- und Chemosensibilität zurückgeführt wird. Ang und Mitarbeiter haben beschrieben, dass eine positive Raucheranamnese den