

Genitale Infektionen mit Humanen Papillomviren (HPV)

Christina Schellenbacher, Reinhard Kirnbauer

Genitale HPV-Infektionen gehören zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die Infektion verläuft in der Mehrzahl der Fälle subklinisch und selbstlimitiert (wird mittels zellulärer Immunmechanismen eliminiert). Sogenannte niedrig-Risiko (lr) HPV Typen verursachen benigne Genitalwarzen/Condylomata acuminata. Persistierende Infektionen mit etwa 13 hoch-Risiko (hr) HPV können intraepitheliale Neoplasien der Zervix uteri (CIN), des Anus (AIN), der Vulva (VIN), der Vagina (VaIN) und des Penis (PIN) verursachen. Unbehandelt können aus diesen Vorläuferläsionen nach langjährigem Verlauf invasive Karzinome entstehen. In Zervixkarzinomen finden sich am häufigsten DNA von HPV16 (50%) und HPV18 (20%), sowie in absteigender Häufigkeit HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Analkarzinome, die in hoch-Risiko PatientInnen* (MSM, rezeptiver Analverkehr, viele Sexualpartner, HIV, chronische Immunsuppression) prävalent sind (Inzidenz HIV Negative 3/100.000 PY (Patientenjahre), MSM HIV-negativ 37/100.000 PY, MSM HIV-positiv 70-90/100.000 PY) und die steigende Anzahl von oropharyngealen Karzinomen sind zu 90% bzw. 85% mit HPV assoziiert (v.a. HPV16).

Basisdiagnostik und Screening

- klinische Untersuchung des gesamten äußeren Genitales, der Perianalregion, des Meatus urethrae, der Mundhöhle und des Oropharynx
- gynäkologische Untersuchung (zervikale Zytologie) bei Frauen (ab 30 LJ optional HPV Typisierung)
- digital-rektale Untersuchung und Proktoskopie / Anoskopie oder high-resolution anoscopy (HRA) bei perianalen HPV Läsionen oder Risikopatienten (siehe oben) zeitgleich bzw. nach Sanierung
- bei Läsionen unklarer Dignität Biopsie (+ optional HPV Test z.B. hybrid capture 2 u.a.)
- Screening nach weiteren STDs

Anogenitale Warzen (AGW; Condylomata acuminata)

zu 90% durch HPV6 und 11 verursacht, weiters HPV42, 43, 44; Koinfektionen mit hrHPV möglich

1, Diagnostik

- erfolgt primär klinisch
- die Histopathologie ist empfohlen bei diagnostischer Unsicherheit, fehlendem Therapie-Ansprechen, atypischer Präsentation (blutend, ulzerierend, ..), Tumor > 1cm zum Ausschluss einer Neoplasie bzw. eines verrukösen Karzinoms (Buschke-Löwenstein Tumor)
- HIV⁺: die Indikation zur histopathologischen Untersuchung soll aufgrund des hohen Anteils von Dysplasien großzügig gestellt werden
- der HPV-Nachweis ist zur Diagnosestellung nicht notwendig, hrHPV⁺ kann aber Hinweis auf intraepitheliale Neoplasie geben
- der Essigsäure-Test: 3-5% Essigsäure mit Tupfer aufbringen, führt innerhalb einiger Minuten zur Weissfärbung – ‚acteto-whitening‘ (allerdings nicht spezifisch, auch positiv z.B. bei Candida-Infektion, Ekzem etc.). Hat Relevanz für die Darstellung der Ausdehnung und Detektion von subklinischen Läsionen, insbesondere flache Condylome der Zervix.

* Patient, Partner– sofern nicht als weiblich oder männlich benannt – und Arzt sind im folgenden Text als PatientIn, PartnerIn und Arzt / Ärztin zu verstehen

2, Therapie externer AGW

- Patient soll über den natürlichen Erkrankungsverlauf (Bestehen, Zunahme, spontane Regression und Rezidive, und allgemeine Einflüsse wie Nikotinkonsum, lokale Minitraumata wie z.B. Rasur) informiert werden
- Zuwarten ist daher möglich, insbesondere bei Kindern und präpubertären Jugendlichen
- Patient und Arzt legen die Therapie fest nach Lokalisation, Größe und Anzahl der AGW, Präferenz des Patienten, Begleiterkrankungen
- großflächige, disseminierte oder Malignom-suspekte AGW sollen in einem Referenzzentrum abgeklärt und behandelt werden
- behandelt wird nur die klinisch manifeste Läsion, nicht die Virusinfektion
- keine definitiven Daten zeigen die Überlegenheit einer Behandlungsart
- klinische Kontrollen zur Beurteilung von Erfolg und NW der Therapie sowie zur Nachsorge (Rezidive) sollen angeboten werden (bei Abschluss der Behandlung sowie bei Erscheinungsfreiheit nach 3-6 Monaten für 1 Jahr)
- HIV*: aufgrund der hohen Rezidivneigung und der häufigen koexistierenden intraepithelialen Neoplasien wird eine lebenslange Nachsorge bezüglich Anal- und Zervixkarzinoms über ein Referenzzentrum empfohlen

A, Topische Therapie (Patienten-appliziert)

Imiquimod 5% Creme

(TLR7 Agonist, immunmodulatorisch über Interferon- / Zytokininduktion wirksam)

Anwendung: 1x tgl, 3 x / Woche (6-10 h, danach abwaschen), für maximal 16 Wochen

für Analkanal (auch nach ablativer Therapie) als Zäpfchen rezeptierbar (Off-label)

Schwangerschaft: begrenzte Daten

Podophyllotoxin 0,5% Lösung

(antimitotisch wirksam)

Anwendung: 2 x tgl über 3 Tage mit anschließend 4 Tage Therapiepause, für maximal 4 Wochen

Schwangerschaft: kontraindiziert

Sinecatechine/Polyphenone 10% Salbe

(Grüntee Extrakt, antiproliferativ)

Anwendung: 3 x tgl, max 16 Wochen

Schwangerschaft: Sicherheit unbekannt

B, Ablative / destruktive Therapie (durch den Arzt; in der Schwangerschaft möglich)

Kryotherapie: z.B. flüssiger Stickstoff, meist keine Lokalanästhesie nötig, 2x einfrieren mit ca 3mm großem Hof

Scherenschlag, Shave-Exzision, Curretage

Elektrokauter, CO2 Laser (cave Schutz des Personals wegen Aerosolbildung)

Trichloressigsäure 80-90% betupfen

C, Alternative Therapien

Podophyllotoxin 0,15% Creme (in Österreich nicht zugelassen), Imiquimod 3,75% Creme (off-label), 5-Fluorouracil Creme (off-label), Interferon alpha (topisch / intraläsional) (off-label)

3, Therapie urethraler, vaginaler, intraanaler, zervikaler AGW

- destruktive Verfahren (cave Urethralstrikturen)
- Behandlung durch Fachkollegen

4, Key Messages für die Information von Patienten mit AGW

- AGW sind eine häufige und gutartig Erkrankungen bei oft starker psychosozialer Beeinträchtigung
- Frauen mit AGW müssen nicht öfter zum zytologischen Zervixscreening
- Durch die mögliche lange Inkubationszeit von AGW kann der Zeitpunkt der Akquirierung nicht definitiv bestimmt werden
- Behandlung von AGW „heilt“ nicht die HPV Infektion
- Andere STD sollten ausgeschlossen werden
- Sex Partner können von klinischer Untersuchung und STD Check profitieren
- Ein HPV Test bei erscheinungsfreiem Sexpartner wird nicht empfohlen
- Die sexuelle Aktivität mit neuen Partnern soll bis zur Läsionsfreiheit vermieden werden, jedoch ist auch danach eine Ansteckung möglich (Verwendung von Condomen für zumindest weitere 6 Monate nach Erscheinungsfreiheit empfohlen)
- Kondome können Transmission vermindern, aber nicht vollständig schützen
- HPV Impfstoffe schützen effizient gegen noch nicht erworbene HPV Typen
- HPV Impfstoffe sind bei bestehenden AGW oder Neoplasien nicht therapeutisch wirksam

Intraepitheliale Neoplasien (CIN, VIN, VaIN, PIN, AIN)

- Imponieren klinisch als Erythroplasie (Queyrat), Leukoplakie, Bowenoide Papel oder Verruca plana (Cervix) mit ähnlicher Histologie
- Bowenoide Papeln bei jüngeren Patienten ev. selbstlimitiert
- Therapie: Exzision, Destruktion (engmaschige Kontrollen wegen fehlender histologischer Kontrolle), ev. Versuch Imiquimod (off label)

Buschke-Löwenstein Tumor

- Klinisch Riesencondylome, oft Fistelbildung, Tiefenausdehnung oft erst in der Bildgebung sichtbar
- Verruköses hochdifferenziertes Karzinom, keine Metastasen, nur lokale Invasion, histologisch ähnlich Condyloma, kann fokal karzinomatös entarten
- Therapie: weite radikale Exzision, oft Rezidive die letztlich zum Tod führen können. Versuch mit Interferon-alpha Langzeittherapie oder zytotoxischer Chemotherapie

HPV Impfstoffe

Spaltimpfstoffe auf Basis des HPV Hauptkapsidproteins L1, das spontan Virus-ähnliche Partikel (VLP) bildet. Prophylaktische Impfung schützt effizient gegen die im Impfstoff enthaltenen HPV Typen. Der 4-fach Impfstoff Gardasil® enthält VLP der hrHPV6, 11; 16, 18; der 9-fach Impfstoff Gardasil 9® hrHPV6, 11; 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 und schützen somit gegen 70% bzw 90% der Zervixkarzinome und 90% der Genitalwarzen.

- Die HPV Impfung ist seit 2014 Teil des kostenfreien Impfplans in Österreich für Mädchen und Buben im Alter von 9-12 Jahren mit 2 Teilimpfungen Monat 0, 6 (-12). Nach dem vollendeten 15. Lebensjahr werden 3 Teilimpfungen Monat 0, 2, 6 verabreicht. Empfohlen ist die Impfung weiters für junge, nicht/unvollständig im Rahmen der Routineimpfung geimpfte Frauen bis zum Alter von 26 Jahren und Männer bis zum Alter von 21^{1*} Jahren. Ebenso soll die HPV Impfung MSM und immunkompromittierten (u.a. HIV infizierten) Frauen und Männern bis 26 Jahren empfohlen werden. Impfeempfehlungen bis zum Alter von 45 Jahren und darüber hinaus wurden für sexuell aktive MSM ausgesprochen⁴. *Nach Aufnahme der sexuellen Aktivität ist mit Zunahme der Anzahl der Sexualpartner von einer Abnahme des Nutzens der Impfung auszugehen, der mögliche Benefit muss individuell bewertet werden.*
- HPV Impfung möglichst vor Aufnahme der sexuellen Aktivität
- Die HPV Impfung ist nicht therapeutisch gegen bestehende Infektionen oder Läsionen wirksam
- Eine HPV Testung vor der HPV Impfung ist nicht sinnvoll
- In der Schwangerschaft ist die Impfung nicht empfohlen

* Männer bis zum 26. Lebensjahr können unter Aufklärung des reduzierten Nutzens in zunehmendem Alter geimpft werden

1 Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. MMWR. Recommendations and Reports / Vol. 64 / No. 3., Jun. 2015

2 S2k Leitlinie „HPV assoziierte Läsionen der äusseren Genitalregion und des Anus-Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri-und intraanal Haut, AWMF-Registernummer: 082-008. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

3 Human Papillomavirus Vaccination Guidelines Update: American Cancer Society Guideline Endorsement. CA Cancer J Clin 2016

4 Joint Committee on Vaccination and immunization: JCVI statement on HPV vaccination of men who have sex with men, Nov. 2015.

5 Kreuter et al. High-Grade Dysplasia in Anogenital Warts of HIV-positive Men. JAMA Dermatol. 2016

Anhang Handelsnahmen:

Imiquimod 5% Creme

Imiquimod 3,75% Creme

Podophyllotoxin 0,5% Lösung

Sinecatechine/Polyphenone 10% Salbe

5-Fluorouracil

Aldara

Zyclara

Condylox

Veregen

Actikerall, Verrumal