
1 Einleitung

Humane Papillomaviren gehören zu den unbehüllten, doppelsträngigen DNA-Viren und sind in der Lage Epithelzellen der Haut und Schleimhäute zu infizieren. HPV-Infektionen sind nicht nur mit der Entstehung von Zervixkarzinomen assoziiert, sondern spielen auch eine signifikante Rolle in der Ausbildung von oropharyngealen und ano-genitalen Krebsarten. In vielen Fällen kommt es aber auch zu HPV-Infektionen, die unbemerkt verlaufen und wieder ausheilen. Die Prävalenz einer HPV-Infektion ist demnach schwer zu schätzen und mit einer hohen Dunkelziffer verbunden; weltweit wird von einer HPV-Durchseuchung von bis zu 35% ausgegangen, wobei in Deutschland schätzungsweise 8 bis 15% der Gesamtbevölkerung – größtenteils junge Menschen – infiziert sind. Besonders das signifikant erhöhte Risiko der Entstehung und Progression von tumorösen Veränderungen der Zervix wird in den Bemühungen um ausreichende sexuelle Aufklärung besonders in den Vordergrund gestellt. Auch der schulische Sexualkundeunterricht versucht frühzeitig ein adäquates Risikobewusstsein hinsichtlich einer HPV-Infektion und den damit assoziierten Erkrankungen zu vermitteln.

1.1 Viren

Ein Virus ist definitionsgemäß eine infektiöse organische Struktur, die keinen eigenen Stoffwechsel besitzt und daher zur Vermehrung eine Wirtszelle benötigt. Das Wort „Virus“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „Gift“. Als Wirte können Menschen, Tiere, aber auch Pflanzen dienen. Generell bestehen Viruspartikel neben ihrem Genom (RNA oder DNA) noch aus einer Proteinkapsel, dem Kapsid, welches die Nukleinsäuren umschließt und als Schutzmantel dient. Im Gegensatz zu unbehüllten Viren, besitzen behüllte Viren zudem eine protektive Lipidmembran zum Schutz der viralen Partikel außerhalb einer Wirtszelle. Viren haben unterschiedliche Formen und auch Größen, wobei sie alle äußerst kleine Partikel sind – ihre Größe entspricht in etwa 1/1000 der Größe von Bakterien.

Die Klassifizierung der Viren erfolgt basierend auf dem Virusgenom, wobei zwischen RNA- und DNA-Viren unterschieden wird (Abb. 1).

Eine weitere Klassifikation erfolgt basierend auf dem Virusgenom, wobei zwischen RNA- und DNA-Viren unterschieden wird (Abb. 1).

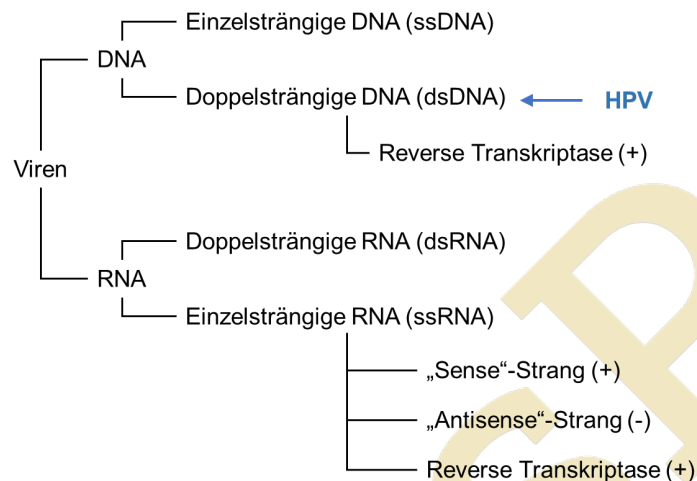


Abbildung 1: Übersicht der Baltimore-Klassifikation von Viren anhand ihres Genoms. DNA-Viren werden in einzelsträngige („single stranded“, ss) oder doppelsträngige („double stranded“, ds) DNA-Viren unterteilt; dsDNA-Viren mit reverser Transkriptase-Aktivität replizieren ihr Genom auf Basis einer RNA-Zwischenstufe. RNA-Viren können ebenfalls in doppelsträngige (ds) oder einzelsträngige (ss) Subtypen untergliedert werden. Im Falle von letzteren werden weiterhin „Sense“-Strang (Plus-Strang, protein-kodierend) und „Antisense“-Strang (Minus-Strang, nicht-proteinkodierend) ssRNA-Viren unterschieden. Eine weitere Unterklasse bilden Plus-Strang ssRNA-Viren, deren Replikation über eine DNA-Zwischenstufe nach reverser Transkription verläuft.

Die Klassifizierung der Viren erfolgt basierend auf dem Virusgenom, wobei zwischen RNA- und DNA-Viren unterschieden wird (Abb. 1).

das virale Genom freigelegt wird. Dieses dient der zellulären Transkriptions- und Translationsmaschinerie als Matrize zur Herstellung der jeweiligen Virusproteine, welche sich zu neuen Viruspartikel zusammenlagern können. Durch das Zerstören der Wirtszelle werden diese freigesetzt und können weitere Zellen des Organismus infizieren. Einige Viren sind allerdings auch in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren und neuronale Zellen zu befallen; in diesem Fall ist das Übertreten von T-Zellen aus der Peripherie in das Gehirn stark reguliert. Neben lytischen Viren, welche die Wirtszelle direkt zerstören, gibt es außerdem lysogene Viren, die in der Lage sind, ihre Erbinformationen in das Genom der Wirtszelle zu inserieren und sich auf diese Weise einer Erkennung des Immunsystems entziehen. Solche Viren bleiben zunächst inaktiv, werden aber durch bestimmte äußere Reize, z. B. Sekundärinfektionen, reaktiviert und wechseln in den lytischen Zyklus. Bekannte Beispiele sind hierbei das HI-Virus sowie humane Herpesviren, die eine teils jahrelange Latenzzeit ohne deutliche Symptome besitzen.

1.2 Das humane Papillomavirus

Das humane Papillomavirus (HPV) ist ein DNA-Virus, das die Haut und die Schleimhäute infiziert. Es ist die Ursache für die meisten Gebärmutterhalskrebserkrankungen und für einige Arten von Kopf- und Halskrebserkrankungen. Das Virus ist in der Bevölkerung weit verbreitet und wird durch direkten Kontakt mit der Haut oder den Schleimhäuten übertragen. Die Infektion führt zu einer Latenzphase, in der das Virus im Zellkern der Wirtszelle persistiert. In einigen Fällen kann das Virus in den Zellzyklus der Wirtszelle integrieren und so zu einer dauerhaften Infektion führen. Die Integration des Virus in das Genom der Wirtszelle ist ein wichtiger Schritt in der Pathogenese von HPV-assoziierten Krebsarten. In diesem Fall wird das Virus nicht mehr durch die Wirtszelle freigesetzt, sondern die Erbinformationen des Virus werden in das Genom der Wirtszelle eingebaut. Dies ermöglicht es dem Virus, sich über die Zellteilung zu vererben und so eine dauerhafte Infektion zu etablieren. Die Integration des Virus in das Genom der Wirtszelle ist ein wichtiger Schritt in der Pathogenese von HPV-assoziierten Krebsarten. In diesem Fall wird das Virus nicht mehr durch die Wirtszelle freigesetzt, sondern die Erbinformationen des Virus werden in das Genom der Wirtszelle eingebaut. Dies ermöglicht es dem Virus, sich über die Zellteilung zu vererben und so eine dauerhafte Infektion zu etablieren.

bekannt, die weiterhin in fünf Genera unterteilt werden können: Alpha- (α -), Beta- (β -), Gamma (γ -), Mu- (μ -) und Nu- (ν -)HPV. Eine Infektion der Schleimhäute erfolgt jedoch nur durch HPV des Genus Alpha. Basierend auf ihrem onkogenen Potential werden HP-Viren in Hochrisiko („high-risk“) und Niedrigrisiko-Typen („low-risk“) eingeteilt (Tabelle 1). Hierbei werden elf Subtypen zu den sogenannten „low-risk“ HP-Viren gezählt, wobei besonders die HPV-Typen 6 und 11 an der Ausbildung von gutartigen *Condylomata acuminata* involviert sind. Zwölf HPV-Subtypen werden als „high-risk“-Varianten klassifiziert, die besonders hohes onkogenes Potential aufweisen und vor allem für die Entstehung maligner Tumore verantwortlich sind. HPV-Typ 16 scheint die größte Rolle zu spielen, da sich in HPV-bedingten Karzinomen mehrheitlich DNA dieses Hochrisikotyps nachweisen lässt. Bei fünf weiteren Typen wird ein Zusammenhang mit der Ausbildung von

Tabelle 1: Liste der HPV-Typen, eingeteilt anhand ihres karzinogenen Potentials in Niedrigrisikovarianten („low-risk“), Hochrisikovarianten („high-risk“) und Varianten mit unbekannter Beteiligung

Klassifikation	HPV-Subtypen		
Niedrigrisiko („low-risk“)	6	11	40
	42	43	44
	54	61	70
	72	81	
Hochrisiko („high-risk“)	16	18	31
	33	35	39
	45	51	52
	56	58	59
Unbekannte Beteiligung	26	53	68
	73	82	

Das Kapsid von HPV besteht aus den beiden Proteinen, „late protein 1“ (L1) und „late protein 2“ (L2), welche in einem Verhältnis von 30:1 auftreten. L1 bestimmt hierbei den Aufbau des ikosaedrischen Kapsids und ist für die Immunogenität der unterschiedlichen HPV-Subtypen verantwortlich. Fünf L1-Proteine bilden dabei ein Kapsomer und 72 Kapsomere ein Kapsid. Das DNA-basierte Genom, welches in den Viruskapsiden verpackt vorliegt, umfasst circa 8000 Basenpaare. Reife HPV-Viren haben einen Durchmesser von ungefähr 55 nm (Abb. 2).

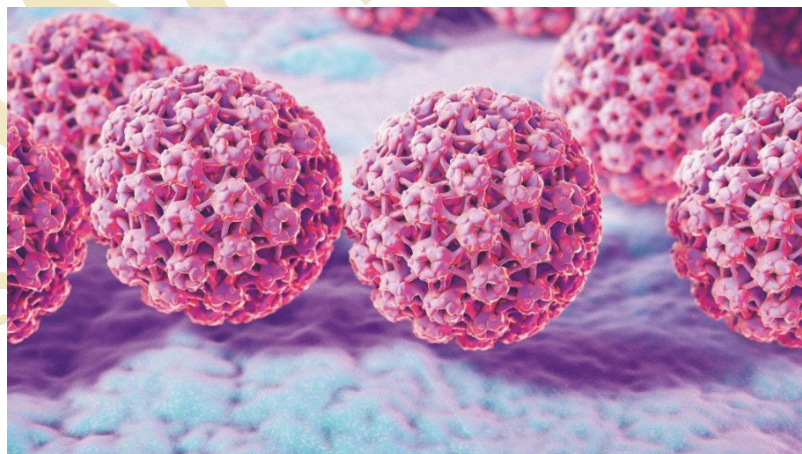


Abbildung 2: 3-D-Render-Darstellung des humanen Papillomavirus

HPV infiziert ausschließlich Schleimhäute bzw. Epithelzellen der Haut und wird durch den direkten Hautkontakt weitergegeben, wobei unterschiedliche Veränderungen der Haut bzw. der Schleimhaut hervorgerufen werden können. Eine Zusammenfassung der unterschiedlichen HPV-assoziierten Erkrankungen kann Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Assoziation von HPV-Typen mit der Ausbildung verschiedener Erkrankungen

Erkrankung	HPV-Subtypen	Anmerkungen
Hautwarzen	1, 2, 3, 4, 7, 10, 26, 27, 28, 29, 38, 41, 49, 57, 63, 65, 75, 76, 77, 80, 92, 95, 96	Viele EV-assoziierte Viren wurden mit niedriger Frequenz ebenfalls in Warzen von immungeschwächten Menschen nachgewiesen
<i>Epidermodysplasia verruciformis</i> (EV)	2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 38, 46, 47, 50	
Rezidivierende respiratorische Papillomatose (RRP)	6, 11	
Fokale epitheliale Hyperplasie (Morbus Heck)	13, 32	
Konjunktivale Papillome	6, 11, 16	
Genitalwarzen (<i>Condylomata acuminata</i>)	6, 11, 30, 42, 43, 45, 51, 5, 54, 55, 56, 62, 70, 84, 87, 90, 91	
Zervikale, vaginale, vulväre, anale und intraepitheliale Neoplasien	2, 6, 7, 11, 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 91, 94, 97, 101, 102, 103, 106	Viele genital-assoziierte Papillomaviren konnten mit benignen und malignen Läsionen der Mukosa des aerodigestiven Traktes in Verbindung gebracht werden. HPV 2, 7, 27 und 57 sind zudem in der Lage die Epidermis außerhalb des Genitalbereiches zu infizieren
Zervixkarzinom („high-risk“-Typen) Daten aus	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	Die hier gelisteten HPV-Typen sind für 93,5% der Krebserkrankungen verantwortlich. Die Subtypen 30, 53, 67 und 69, die eine phylogenetische Ähnlichkeit zu den „high-risk“-Typen aufweisen, wurden in der Studie nicht berücksichtigt

1.3 Übertragung des humanen Papillomavirus

Die Übertragung des humanen Papillomavirus (HPV) erfolgt durch direkten Kontakt der Haut mit einer infizierten Person. Die Viren dringen über Mikroverletzungen der Haut bzw. der Schleimhäute in den Körper ein und infizieren die Epithelzellen der Basalzellschicht; eine Übertragung ist hierbei sowohl bei einer akuten als auch einer persistierenden Infektion möglich. In seltenen Fällen kann HPV zudem während der Geburt von der Mutter auf das neugeborene Kind übertragen werden. Bei dieser Verhütungsmethode erfolgt daher lediglich eine etwa dreißigprozentige Reduktion der Infektionswahrscheinlichkeit. Die Viren dringen über Mikroverletzungen der Haut bzw. der Schleimhäute in den Körper ein und infizieren die Epithelzellen der Basalzellschicht; eine Übertragung ist hierbei sowohl bei einer akuten als auch einer persistierenden Infektion möglich. In seltenen Fällen kann HPV zudem während der Geburt von der Mutter auf das neugeborene Kind übertragen werden.

1.4 Epidemiologie

Eine sehr hohe HPV-Prävalenz findet sich bei Frauen unter 25 Jahren. Einer US-amerikanischen Studie aus dem Jahr 2006 zufolge konnte bei 20% der 18- bis 25-jährigen Frauen

eine Infektion mit HPV-Hochrisiko-Typen nachgewiesen werden, wobei es sich bei 7,8% um HPV 16 oder 18 handelte. Die Niedrigrisiko-Typen HPV 6 und 11 wurden jedoch nur bei 2,2% der Studienteilnehmerinnen detektiert. In Deutschland zeigt sich ein ähnliches Bild: bei Frauen bis 26 Jahren konnte in 23% der HPV-Typ 16, in 9,7% HPV 18, in 8,5% HPV 6 und in 2,5% der HPV-Subtyp 11 nachgewiesen werden. Eine Infektion muss weiterhin nicht zwingend nur auf einem HPV-Typen basieren, Ko-Infektionen unterschiedlicher Subtypen sind möglich.

Die Ausbreitung von HPV ist ein zentraler Aspekt der Sexualität, wobei die Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung mit zunehmendem Alter ansteigt. Die Prävalenz von HPV-Hochrisiko-Typen ist in Deutschland bei Frauen bis 26 Jahren mit 23% vergleichbar. In Deutschland zeigt sich ein ähnliches Bild: bei Frauen bis 26 Jahren konnte in 23% der HPV-Typ 16, in 9,7% HPV 18, in 8,5% HPV 6 und in 2,5% der HPV-Subtyp 11 nachgewiesen werden. Eine Infektion muss weiterhin nicht zwingend nur auf einem HPV-Typen basieren, Ko-Infektionen unterschiedlicher Subtypen sind möglich.

Es wäre möglich, dass diese Frauen ihre Sexualität nicht frei ausleben konnten, beispielsweise durch das Aufwachsen in Gesellschaften mit geringer sexueller Selbstbestimmung, so dass nur wenige Sexualkontakte erfolgt sind. Da diese Studien bereits Anfang der 2000er Jahre durchgeführt wurden, ist es fraglich, ob mittlerweile die damals junge Kohorte mit erhöhter Prävalenz die Ergebnisse verändern und sich die Prävalenz inzwischen auf höhere Altersgruppe auswirken würde. Interessanterweise wurde ein erneuter Anstieg der Prävalenz bei Frauen in der Menopause gefunden; über die Gründe hierfür können allerdings nur Vermutungen angestellt werden. Es könnte sich etwa um die Reaktivierung einer Infektion handeln, unter Einbeziehung der Demografie allerdings auch um einen Partner:innenwechsel in diesem Alter.

Ebenfalls beobachtet wurde, dass Männer eine kürzere Infektionsdauer von meist unter einem Jahr aufweisen.

1.5 Pathogenese

Die Pathogenese von HPV wurde hauptsächlich im Zusammenhang mit der Entstehung des Zervixkarzinoms untersucht, da es sich hierbei um die am häufigsten festgestellte Spätfolge einer HPV-Infektion handelt. Dennoch wurden auch Untersuchungen zur Pathogenese anderer Karzinome in Bereichen der Vulva, der Vagina, des Penis und des Mund-Rachen-Bereich durchgeführt. Oftmals bleiben die Infektionen unbemerkt und führen – je nach Virussubtyp – zu milden bis mäßigen Dysplasien oder aber zur Ausbildung von Warzen im Genitalbereich. In beiden Fällen wird eine aktive Virusproduktion bzw. -vermehrung beobachtet. Im Fall von weiblichen Infizierten konnte eine Elimination des HP-Virus durch die körpereigene Immunantwort bei über 70% nachgewiesen werden; auch Neoplasien können eine spontane Regression zeigen. Aus diesem Grund sind immunsupprimierte Frauen einem höheren Risiko hinsichtlich der Krebsentstehung durch HPV ausgesetzt.

Oberflächen der Zervix durch HPV-Infektion. Zu beachten ist jedoch, dass nur die E6- und E7-Proteine der „high-risk“-HPV-Typen eine maligne Transformation der Wirtszelle auslösen können. Ebenfalls zu beachten ist, dass die Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung auch vom betroffenen Gewebe abhängig zu sein scheint, da Zervix- und Analkarzinome weitaus häufiger als andere auftreten.

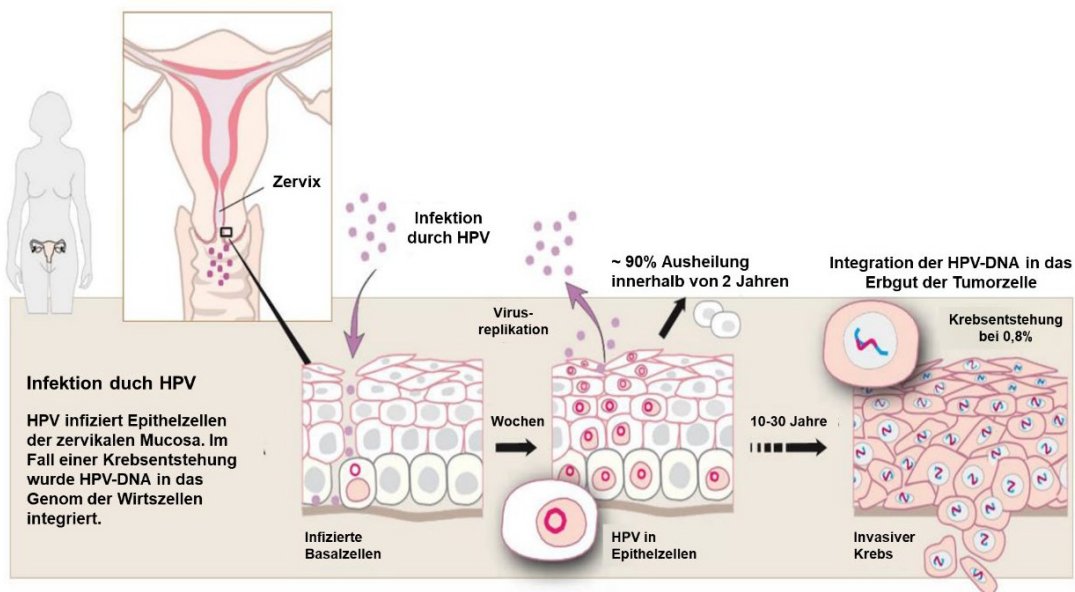


Abbildung 3: Pathogenese des HP-Virus am Beispiel des Zervixkarzinoms, verändert nach

1.6 Durch HPV ausgelöste Erkrankungen

1.6.1 Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist die am häufigsten diskutierte Krebsart im Zusammenhang mit HPV. In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 4.800 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Fast alle (>95%) sind dabei HPV-positiv, wobei HPV 16 in über der Hälfte der Karzinome und HPV 18 in bis zu einem Viertel nachweisbar ist. In einer deutschen Studie zwischen 1996 und 1998 wurden bei 4.761 Frauen 105 Karzinome gefunden, bei denen in 55,3% der Fälle HPV 16, in 6,4% HPV 18, in 8,5% HPV 45 und in 6,4% HPV 31 nachgewiesen werden konnte. Entsprechend der Dauer der Pathogenese steigt die Häufigkeit der Erkrankung

zwischen 35 und 55 Jahren und danach wieder ab 60 Jahren. Der erste Gipfel wird mit ersten sexuellen Kontakten und wechselnden Partner: innen in der Jugend erklärt, der zweite Gipfel mit latenter Viruslast im Körper oder einem Partnerschaftswechsel

1.6.2 Vaginalkarzinom

Das Vaginalkarzinom ist ein relativ seltenes Malignom mit einer Inzidenz von etwa 0,4 pro 100.000 Frauen jährlich. Anders als das Zervixkarzinom hat diese Erkrankung erst einen Peak zwischen dem 60. und dem 80. Lebensjahr, jedoch erkranken zunehmend auch jüngere Frauen. Ebenfalls hat sich die Inzidenz innerhalb des letzten Vierteljahrhunderts nahezu vervierfacht. In fast 100% der Fälle wurde in vaginalen Neoplasien HPV gefunden. Bei den invasiven Karzinomen lag die Rate bei fast 70%, und ähnlich wie beim Zervixkarzinom wurden die HPV-Typen 16 und 18 gehäuft vorgefunden.

1.6.3 Vulvakarzinom

Das Vulvakarzinom tritt etwas häufiger als das Vaginalkarzinom auf; in den USA beispielsweise liegt die Inzidenz bei 2,6 Frauen pro 100.000 pro Jahr. Die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie (Vorstufe des Vulvakarzinoms) hat sich in den letzten Jahrzehnten vervierfacht, während die Anzahl der invasiven Karzinome um den Faktor 1,5 gestiegen ist. Es werden zwei distinkte Typen des

Vulvakarzinoms entschieden: Einerseits das Plattenepithelkarzinom, welches mit einem *Lichen sclerosus* einhergeht, und andererseits das HPV-induzierte Karzinom. Letzteres weist ähnlich wie die bereits beschriebenen Karzinome die HPV-Typen 16 (76%) und 18 (42%) auf. Ebenfalls zeigte sich, dass jüngere Frauen eher HPV-positiv waren als ältere (77% vs. 41%).

1.6.4 Peniskarzinom

Das Peniskarzinom ist im Vergleich zu gynäkologischen Erkrankungen, die mit HPV in Zusammenhang gebracht werden, in Industrieländern äußerst selten – mit einer Inzidenz von 0,5-1,1 pro 100.000 Männern. In den USA wurden bei etwa 1.250 Fällen 310 Todesfälle registriert. Bei Betrachtung der entsprechenden Statistiken von Entwicklungsländern wird deutlich, dass das Peniskarzinom hier mit nahezu 10% aller Krebserkrankungen einen signifikanten Anteil ausmacht. In bis zu 80% der Fälle werden ebenfalls die Hochrisiko-HPV-Subtypen 16 und 18 gefunden. Peniskarzinome sind ähnlich der Vulvakarzinome in zwei Typen einteilbar. Einerseits die verhornten und verrukösen Plattenepithelkarzinome des Penis, die mit entzündlichen Gewebsveränderungen und *Lichen sclerosus et atrophicus* einhergehen, und andererseits die warzenförmigen Karzinome, die durch HPV entstehen.

1.6.5 Analkarzinom

Ein Analkarzinom ist ein Krebs, der im Enddarm oder im Mastdarm entsteht. Es ist eine Art von Plattenepithelkarzinom, das aus den flachen Zellen des Enddarms entsteht. Die meisten Analkarzinome sind mit HPV verbunden, insbesondere mit den Hochrisiko-Subtypen 16 und 18. Die Inzidenz von Analkarzinomen ist in Industrieländern in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. In den USA wurden bei etwa 10.000 Fällen 5.000 Todesfälle registriert. Bei Betrachtung der entsprechenden Statistiken von Entwicklungsländern wird deutlich, dass das Analkarzinom hier mit nahezu 10% aller Krebserkrankungen einen signifikanten Anteil ausmacht. In bis zu 80% der Fälle werden ebenfalls die Hochrisiko-HPV-Subtypen 16 und 18 gefunden. Analkarzinome sind in zwei Typen einteilbar. Einerseits die verhornten und verrukösen Plattenepithelkarzinome des Anus, die mit entzündlichen Gewebsveränderungen und *Lichen sclerosus et atrophicus* einhergehen, und andererseits die warzenförmigen Karzinome, die durch HPV entstehen.

1.6.6 Genitalwarzen

Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) sind die am häufigsten auftretenden gutartigen Tumoren des äußeren Genitalbereiches. Generell können sie allerdings auch in Regionen der Vagina, des *Mons pubis*, der Portio, des Penis, der Urethra, des Anus sowie des Mundbereiches auftreten. Die Papeln sind dabei unterschiedlich groß und können unterschiedlich gefärbt sein. Genitalwarzen sind immer HPV-bedingt und in über 90% der Fälle mit „low-risk“-HPV-Subtypen (HPV 6 und HPV 11) assoziiert. Histologisch unterscheiden sich die Warzen nicht, egal ob diese durch HPV 6 oder 11 bedingt sind. Im Inneren der Genitalwarzen befinden sich infektiöse Viruspartikel in einer so großen Menge, so dass eine hohe Wahrscheinlichkeit einer sexuellen Übertragung auf den/die Partner:in besteht. Zwischen Infektion und Ausbildung der Genitalwarzen können zwischen drei Wochen und acht Monaten vergehen. Dieser Zeitraum verläuft häufig komplikations- und symptomarm. Spontanremissionen innerhalb von vier Monaten werden in etwa 30% der Fälle beobachtet. Der genaue Mechanismus ist bisher noch nicht ausreichend erforscht, derzeit wird eine spontane Heilung allerdings mit der zellvermittelten Immunität in Verbindung gebracht.

1.6.7 Weitere extragenitale Läsionen

- Larynxpapillomatose

Die Larynxpapillomatose ist eine gutartige, aber rezidivierende Erkrankung des Kehlkopfes, die durch HPV-Infektion verursacht wird. Sie tritt vorwiegend bei Kindern auf, kann aber auch bei Erwachsenen vorkommen. Die Erkrankung ist durch das Wachstum von Papillomen im Kehlkopf gekennzeichnet, die zu Stimmstörungen und Atemwegsproblemen führen können. Die Ursache der Erkrankung ist eine Infektion mit HPV-Subtypen 6 und 11. Die Erkrankung ist durch eine hohe Rezidivrate gekennzeichnet, die durch eine unzureichende Immunantwort verursacht wird. Die Behandlung besteht in der Entfernung der Papillome durch Lasertherapie oder Kryotherapie. In schweren Fällen kann eine Tracheostomie erforderlich sein. Die Prognose ist in der Regel gut, da die Erkrankung in der Regel gutartig verläuft und keine Metastasen bildet.

... (faded text) ...

- Karzinome im Hals-Rachen-Bereich

Von allen Tumorerkrankungen stehen die Kopf-Hals-Karzinome weltweit an der sechsten Stelle, wobei etwa 650.000 Neoplasien pro Jahr angegeben werden, die Hälfte der Erkrankungen verläuft tödlich. Die geschätzte Inzidenz für Deutschland liegt bei ca. 15 pro 100.000 jedes Jahr. Interessanterweise nehmen Larynxkarzinome ab, Oropharynxkarzinome jedoch zu. Die Rate an HPV-positiven Karzinomen wird insgesamt auf 25% geschätzt. Besonders bei Oropharynxkarzinomen wurde eine Assoziation mit „high-risk“-Subtypen entdeckt, in 90% der Fälle handelt es sich um HPV 16. Ein Nachweis von HPV 16-L1-Antikörpern und dem Nachweis der HPV 16 DNA wird mit einem erhöhten Risiko für ein Oropharynxkarzinom assoziiert.

- Kondylome in Harnröhre und Blase

... (faded text) ...

1.7 Impfung

Die Impfung ist eine Primärprävention gegen eine HPV-Infektion bzw. das Zervixkarzinom, während das Screening-Programm eine Sekundärprävention darstellt. Die Impfung verhindert aktiv eine Infektion mit HPV 16 und 18, das Screening erkennt erst zytologische Veränderungen nach Infektion und Inkubationszeit.

1.7.1 Impfstoffe

In Europa sind von der „European Medicines Agency“ drei Totimpfstoffe gegen HPV für Jungen und Mädchen zugelassen: der bivalente Impfstoff Cervarix, der quadrivalente Impfstoff Gardasil/Silgard, sowie dessen Weiterentwicklung das nonavalente Vakzin Gardasil 9. Eine Impfung ist ab dem Alter von neun Jahren ohne Altersbegrenzung zugelassen. In Deutschland stehen aktuell die bivalente sowie die nonavalente Impfung zur Verfügung. Der bivalente HPV-Impfstoff enthält die aufgereinigten L1-Kapsid-Proteine von HPV 16 und 18, der nonavalente Impfstoff beinhaltet zusätzlich noch die HPV-Typen 6, 11, 31, 33, 45, 52 und 58. Basierend auf einer Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) wird die Impfung für Jungen und Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren angeboten. Spätestens zum 17. Geburtstag sollen versäumte Impfungen nachgeholt werden.

1.7.2 Wirkprinzip der Impfung

Das Wirkprinzip der Totimpfstoffe entspricht dem „virus-like particles“ (VLP) - Prinzip, es handelt sich also um leere Virushüllen, die keine virale DNA beinhalten. Eine Infektion nach der Vakzinierung kann demnach nicht erfolgen, dennoch wird eine Immunantwort initiiert und die Bildung HPV-spezifischer Antikörper stimuliert. Die verfügbaren Impfstoffe basieren auf rekombinanten und aufgereinigten L1-Kapsidproteinen, die heterolog in entsprechenden Expressionssystemen in großen Mengen hergestellt werden können. Nach der Aufreinigung der Kapsidmonomere lagern sich spontan virale Partikel zusammen, die allerdings nicht replikativ und demnach nicht infektiös sind. Der bivalente Impfstoff enthält jeweils 20 µg VLPs der HPV-Typen 16 und 18. Damit können höhere Antikörpertiter im Vergleich zum quadrivalenten Impfstoff induziert werden; einen besseren Impfschutz konnte man jedoch dadurch nicht nachweisen. Beide Impfstoffe enthalten zudem Adjuvantien,

welche die Stimulation des Immunsystems verbessern sollen. Beim bivalenten Impfstoff handelt es sich um AS04 (3-O-Desacyl-4'-monophosphoryl-Lipid A). Bei den quadri- und nonavalenten Impfstoffen ist das amorphe Aluminiumhydroxyphosphatsulfat als Adjuvans hinzugegeben.

1.7.3 Impfschema

Sowohl der bivalente als auch der nonavalente Impfstoff beruht auf einem Zwei-Dosen-Impfschema, bei dem ein Abstand von etwa fünf Monaten zwischen den Impfungen vorgesehen ist. Bei Nachholimpfungen oder bei Nichteinhalten der fünf Monate wird eine dritte Dosis empfohlen; eine Unterlegenheit des Zwei-Dosen-Schemas gegenüber einem Drei-Dosen-Schema konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Impfnebenwirkungen zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede, gleiches gilt für die 5-Jahres-Mortalität. Für keinen der Impfstoffe gibt es spezifische Gegenanzeigen, ausgenommen bekannter Überempfindlichkeiten bzw. Allergie gegen einen Inhaltsstoff der Impfung. Während der Schwangerschaft sollte von einer Impfung abgesehen werden, in der Stillzeit kann jedoch eine Impfung erfolgen. Eine weitere Kontraindikation ist starkes Fieber, beim Bestehen von leichten Infektionen sollte ebenfalls zunächst von einer Vakzinierung abgesehen werden.

1.7.4 Impfangebote und -empfehlung in Deutschland

Schulkinder werden hauptsächlich im Rahmen von Impfprogrammen an Schulen geimpft, wodurch eine Impfquote von 70% erreicht werden soll. Dies führte zu einer Reduktion der Ausbildung von Genitalwarzen um 90% innerhalb von nur vier Jahren. Im Vergleich dazu hatte eine Kontrollgruppe höheren Alters eine unveränderte Inzidenz. Auch bei Männern konnte eine Reduktion der Bildung von

Genitalwarzen beobachtet werden, auch wenn diese selbst nicht geimpft wurden. Dieses Phänomen wird als Sekundäreffekt der Herdenimmunität aufgrund der hohen Immunitätsrate betrachtet. Die Häufigkeit von Präkanzerosen der Zervix ist ebenfalls reduziert in einer Population mit hoher Impftrate.

1.7.5 Status der Impfung in Deutschland

Die HPV-Schutzimpfung ist seit dem Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes am 1. April 2007 eine Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenkassen. Dies gilt bei bestehender Empfehlung der STIKO und einer Kostenübernahme durch den G-BA. Jedoch kann eine Verweigerung der Kostenübernahme erfolgen, wenn eine Impfung entgegen der STIKO-Empfehlung erfolgen soll; einzelne Bundesländer können von der Empfehlung des Bundes abweichen. Bei eventuellen Impfschäden kann zudem der Versorgungsanspruch entfallen, wenn eine Abweichung der Impfeempfehlungen festgestellt werden kann. Daten aus dem Jahr 2021 zeigen eine vollständige Impfung von 50,4% der 14-jährigen Mädchen und von 25,5% der gleichaltrigen Jungen. Jeweils 63,3% (Mädchen) und 37,2% (Jungen) erhielten zu diesem Zeitpunkt eine Impfdosis und wurden deshalb als teilweise vakziniert eingestuft (Abbildung 4).

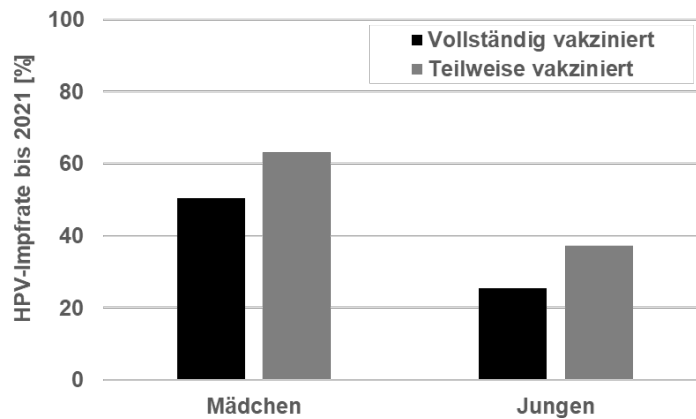


Abbildung 4: Anzahl der HPV-Impfungen in Deutschland bis 2021 [%]. Eine Auswertung kassenärztlicher Daten von 14-jährigen Versicherten erlaubte die Unterscheidung von vollständig geimpften Personen, die beide Dosen eines zugelassenen HPV-Impfstoffes erhielten (schwarz), sowie von teilweise vakzinierten Jungen und Mädchen, denen bis zu diesem Zeitpunkt lediglich eine Dosis verabreicht wurde (grau) ¹.

Im Jahr 2019 wurde eine Stellungnahme einiger Organisationen zur HPV-Impfung herausgegeben, darunter die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V., die Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung (ÄGGF), der Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF), der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ), der Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (BVÖGD), die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ), die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU), die Deutsche Krebsstiftung, das Gesundheitsnetz Rhein-Neckar e. V., die Hessische Krebsgesellschaft e. V., die LebensBlicke – Stiftung Früherkennung Darmkrebs, die preventa Stiftung sowie das Robert Koch-Institut (RKI). Die unterzeichnenden Organisationen haben betont, „dass der aktuelle Stand der

Wissenschaft deutlich zeigt, dass die Impfung sehr wirksam vor den HPV-bedingten Krebserkrankungen und ein Impfstoff zusätzlich vor Anogenitalwarzen schützt“. Die Organisationen appellieren hierbei an Kinder und Jugendliche sich impfen zu lassen, informieren über die äußerst geringe Impfquote in Deutschland und betonen außerdem, dass sich die Zahl der Geimpften für eine kostenlose und sehr sichere Impfung auf einem zu geringen Stand befindet.

1.8 Testung auf HPV und Testangebot

Deutschland nimmt mit dem seit 1971 bestehenden Programm zur gesetzlichen Früherkennung des Zervixkarzinoms eine Vorreiterposition ein, als eines der ersten Länder, welche die Notwendigkeit eines Screenings gesetzlich festgeschrieben und damit zur flächendeckenden Aufgabe des Gesundheitssystems gemacht hat.

1.8.1 Screening

Das eingeführte Screening-Programm sieht ab dem Alter von 20 Jahren eine Abstrichuntersuchung vor, die von den Krankenkassen erstattet wird. Die Teilnahme ist freiwillig, das Programm wurde aber zeitweise von bis zu 80% der Frauen in Anspruch genommen, was eine Senkung der Zervixkarzinom- abhängigen Mortalität und Inzidenz von 74% bzw. 73% bedingte. Das Screening ist jedoch keine Primärprävention, da lediglich bereits kanzerös veränderte Zellen erkannt werden können. Somit kann – im Gegensatz zur Impfung, welche als Primärprävention die Karzinogenese vorab unterbindet bzw. einschränkt – lediglich der weitere Verlauf der Karzinogenese beeinflusst werden. Auf das Früherkennungsprogramm hat die Impfung jedoch keine direkte Wirkung, da das Impfangebot sich an Mädchen richtet, welche noch keine Früherkennungsuntersuchungen in Anspruch nehmen. Das Screening-Programm sollte jedoch auch im Fall einer hohen Vakzinierungsrate nicht ausgesetzt oder reduziert werden, da die HPV-Impfung nur zwei onkogene HPV-Typen abdeckt. Aus diesem Grund besteht auch weiterhin das Risiko, trotz Impfung an einem Zervixkarzinom zu erkranken. Obwohl Screening-Angebote eine hohe Teilnahme verzeichnen, ist die Zervixkarzinom-Inzidenz bei jungen Frauen weiterhin hoch. Beispielsweise wurde in der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen eine Inzidenz von 10,3% in den Jahren 2000 bis 2009 beobachtet.

Das Screening und die Impfung sind daher komplementäre Faktoren, die nur zusammen das bestmögliche Potenzial ausschöpfen und die Entstehung lebensbedrohlicher Krebserkrankungen verhindern können. Da die Impfung eine Reduktion der Häufigkeit von HPV-Infektion hervorruft, wird in davon ausgegangen, dass auch die Anzahl an pathophysiologisch veränderten Abstrichen deutlich zurückgehen wird. Extrapolierten Daten betrachteten vor allem mittelschwere bis schwere Gewebeeränderungen (zervikale-intraepitheliale Neoplasie, CIN), die als CIN2+ zusammengefasst werden. So soll bei einer 50% Impfquote der Anteil an CIN2+-Anteil der Abstriche 34% auf 26% reduziert werden können; wird eine 90-prozentige Impfquote erreicht, soll der Wert sogar auf 10% sinken können. Ebenfalls wird die Qualität der subjektiven zytologischen Beurteilung beeinflusst. Daher sollten objektive Testverfahren wie z. B. der HPV-DNA-Nachweis bevorzugt werden.

In einer Modellrechnung zeigte sich für die USA und Kanada, dass die Impfung zusammen mit einem Screening mit Zytologie und HPV-Nachweis alle 3 Jahre für Frauen zwischen 20 und 65 Jahren die kosteneffektivste Strategie ist, während in Europa die Kombination aus Impfung und einem Screening alle 5 Jahre als kostengünstiger berechnet wurde. Eine spezielle Betrachtung der

ungeimpften Personen zeigt, dass eine relativ hohe Impfquote auch diese vor einer HPV-Infektion schützt, die Inzidenz eines Zervixkarzinoms allerdings doppelt so hoch ist im Vergleich zu geimpften Personen (basierend einer 50-prozentigen Impfquote); sollte eine 90-prozentige Impfquote erreicht werden, wird davon ausgegangen, dass die Zervixkarzinom-Inzidenz von Geimpften und Ungeimpften aufgrund der Herdenimmunität identisch wäre. Das Optimum wäre im Falle einer niedrigen Impfquote ein adaptives Screeningsystem, welches bei ungeimpften Frauen häufigere Testungen vorsieht, was jedoch an der praktischen Umsetzung scheitern würde. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass geimpfte Frauen sich für „ausreichend geschützt“ halten und das Screening nicht regelmäßig in Anspruch nehmen. Ein Zusammenhang zwischen Karzinommortalität und Einkommen wurde ebenfalls festgestellt. Die Verbreitung der HPV-Impfung und der Aufbau eines hinreichenden Screening-Schemas beinhaltet somit nicht nur rein medizinische Themen, sondern umfasst auch soziale bzw. sozioökonomische Aspekte.

1.8.2 Pap-Abstrich

Der „Pap-Abstrich“ (Papanicolaou-Test) ist der bekannteste Abstrich, der im Rahmen des gynäkologischen HPV-Screenings durchgeführt wird. Hierfür werden einzelne Zellen mit einem so genannten Szalay-Spatel von der Portio-Oberfläche bzw. mit einer Bürste aus dem Zervixkanal entnommen, die anschließend in einem entsprechenden Labor histologisch überprüft werden. Hierzu werden die Zellen fixiert und angefärbt, so dass anschließend eine Beurteilung auf Zellveränderungen, Krebsvorstufen oder Krebszellen erfolgen kann; die Klassifikation der Befunde richtet sich nach der Münchner Nomenklatur III (Tabelle 3). Neben der rein mikroskopischen Untersuchung der Zellen kann die Dünnschichtzytologie als erweiterte Diagnostikmethode durchgeführt werden. Hierbei werden nach Entnahme der Zellen der Gebärmutter Schleimhaut durch ein spezielles Entnahmebürstchen, Verunreinigungen wie Schleim, Blut und Immunzellen aus den Zellabstrichprobe entfernt.

Das Ziel der Dünnschichtzytologie ist es – ebenso wie beim „normalen“ Abstrich – mögliche Auffälligkeiten der Zellen des Gebärmutterhalses nachzuweisen; dazu gehören sowohl karzinogene Veränderungen als auch Auffälligkeiten, die auf ein erhöhtes Risiko zur Tumorentartung hindeuten.

Tabelle 3: Münchner Nomenklatur III (verkürzte Darstellung)

Klassifizierung	Bedeutung
Pap 0	Zellabstrich unzureichend
Pap I	Normalbefund, unauffällig
Pap II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert
Pap III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde
Pap IIID	Dysplasie-Befunde mit größerer Regressionsneigung
Pap IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms
Pap V	Malignome

Nach dem Abstrich werden die entnommenen Zellen zur Dünnschichtzytologie nicht direkt auf einem Glaträger ausgestrichen, sondern in einer Fixierflüssigkeit ausgewaschen, gereinigt und anschließend konserviert.

1.8.3 HPV-Nachweis

Ein HPV-Test dient dem qualitativen Nachweis von HPV-DNA bzw. RNA-Zwischenstufen in den Zellen der Zervix sowie der quantitativen Bestimmung der Viruslast. Im Gegensatz zu den Methoden der Krebsvorsorgezytologie, welche auf bereits (prä-)tumoröse Zellveränderungen durch vorangegangene HPV-Infektionen prüfen, dient der HPV-Nachweis zur frühzeitigen Erkennung etwaiger Infektionen; ein Abstrich kann hierbei bereits kleinste Mengen viraler DNA nachweisen. Zudem kann direkt zwischen Hoch- oder Niedrigrisiko-Virustypen differenziert werden.

Beim HPV-Test wird die Zellprobe aus dem Gebärmutterhals entnommen und dann in einem Labor analysiert. Der HPV-Test ist in Deutschland empfohlen, wenn:

- bei Frauen ab 30 Jahren, die eine Zytologieuntersuchung durchführen lassen und eine HPV-Infektion festgestellt wird
- bei Frauen ab 30 Jahren, die eine Zytologieuntersuchung durchführen lassen und eine HPV-Infektion festgestellt wird, die mit einer Dysplasie verbunden ist

Zytologische Untersuchungen weisen zwar eine generell hohe Spezifität aus, haben allerdings nur eine begrenzte Sensitivität. Aus diesem Grund werden zur weiteren Einordnung zytologischer Befunde Zellmarker untersucht; hierbei wird zwischen Biomarkern und Prognosemarkern unterschieden. Zu ersteren zählen das Tumorsuppressor-Protein p16INK4A (p16) sowie das Proliferationsmarkerprotein Ki67, welches nur in teilungsaktiven Zellen stark exprimiert wird. Der sogenannte Ki67/p16-Nachweis identifiziert potenziell tumorös-veränderte Zellen und macht sich dabei die HPV-induzierten Veränderungen des Zellzyklus zu Nutze. HPV-infizierte Zellen stellen vermehrt das virale Protein E7 her, welches mit Zellzyklus-regulierenden Proteinen wechselwirkt und über weitere Signalwege und negative Feedback-Loops zur Überexpression von p16 führt. Eine gleichzeitig hohe Expression von sowohl p16 als auch Ki67 deutet demnach auf eine HPV-basierte Dysregulation des Zellzyklus und eine Dysplasie der Zellen mit der Tendenz zur Verschlechterung hin. Doppelpositive p16/Ki67-Färbungen werden zudem häufig mit Infektionen der HPV-Hochrisikotypen 16 und 18 assoziiert; prinzipiell können sich solche Ki67/p16-positiven Zellen jedoch auch zurückbilden.

1.8.4 HPV-Screening und Testangebote für Männer

Obwohl HPV-Infektionen in beiden Geschlechtern weit verbreitet sind, sind derzeit keine äquivalenten routinemäßigen Screening-Programme für Männer vorgesehen. Die Diagnostik beschränkt sich lediglich auf eine ärztliche Untersuchung des

männlichen Genital- und Analbereichs im Fall von Symptomen; sollten hierbei Auffälligkeiten entdeckt werden, werden diese weitergehend symptomatisch behandelt. Besonders problematisch bei diesen Ansätzen ist allerdings nicht nur das gesundheitliche Restrisiko für asymptomatische Patienten, sondern auch die kontinuierliche Übertragung des Virus auf Sexualpartner:innen. So konnten bereits sehr frühe Studien zeigen, dass eine HPV-Infektion bei Männern auch das Risiko von Gebärmutterhalskrebs bei Frauen erhöht. Auch gleichgeschlechtliche Sexualpartner haben hierbei ein erhöhtes Risiko für eine HPV-Infektion und somit die Entstehung von Genitalwarzen, Penis- und Analkarzinomen. Aufgrund der fehlenden Standardisierung eines HPV-Screenings für männliche Patienten gibt es entsprechend auch keine aussagekräftigen Daten über zuverlässigste Probenentnahmestelle, die Entnahmemethode und die Qualität der Entnahme bei Männern. Einzelne Studien wiesen darauf hin, dass eine höhere Nachweisrate für onkogene HPV-Subtypen durch eine Probenentnahme aus dem äußeren männlichen Genitalbereich erreicht werden kann im Vergleich zu Proben, die aus dem Analbereich entnommen wurden; der Penisschaft wurde hierbei als optimale anatomische Stelle für den HPV-Nachweis bestimmt. Eine weitere Untersuchung zeigte, dass Bürstenmaterial aus der distalen Harnröhre oder der äußeren Oberfläche des Penis, die validesten Ergebnisse hinsichtlich einer HPV- Infektion bei Männern liefern würde. Weiterhin wurde eine molekularbiologische Bestimmung auf HPV-DNA als zielführendste Strategie zum Nachweis des Virus bestimmt.

1.9. Ziele der Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, welchen Wissensstand Schüler:innen und Studierenden aus dem Raum Frankfurt am Main zum generellen Thema HPV, assoziierten Infektionen und der entsprechenden Impfung haben. Hierzu wurden speziell konzipierte Fragebögen an Schulen und Universitäten ausgegeben. Der Fokus der Auswertung lag dabei insbesondere auf der Beantwortung der Frage, inwieweit die Möglichkeit einer Impfung gegen HPV bekannt ist und auch, wie hoch die Akzeptanz bzw. Bereitschaft zur Impfung ist. Ebenfalls sollte evaluiert werden, ob es einen Geschlechterunterschied hinsichtlich des Wissensstands und der Bereitschaft zur Impfung gibt. Weiterhin wurde untersucht, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Antworten von Schüler:innen und Studierenden unterschiedlicher Studienfächer gibt. Auch potentielle Einflüsse der Corona-Pandemie auf die generelle Einstellung zu Impfungen wurden evaluiert.

! Die auf dieser Website gezeigten Beispiele dienen ausschließlich Demonstrationszwecken. Jegliche kommerzielle Nutzung, Vervielfältigung, Verbreitung oder Verwendung in anderen Arbeiten ist ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung untersagt. Alle Arbeiten sind geistiges Eigentum von WissPro und urheberrechtlich geschützt.