

HPV und dermatologische Erkrankungen

Häufigkeit, Präsentationen, Risiken, therapeutische Optionen

Humane Papillomaviren (HPV) sind menschen-spezifische Erreger, die zu gut- und bösartigen Haut- und Schleimhauttumoren führen. Die Bedeutung für die Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs wird zunehmend diskutiert. Für die Genese von Zervix- und Analkarzinomen besteht ein kausaler Zusammenhang, was für die Prävention und Behandlung neue Wege öffnet.

MARK DAVID ANLIKER



Mark David Anliker

Humane Papillomaviren (HPV) wurden erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts von G. Ciuffo entdeckt und im Zusammenhang mit Warzen und gutartigen Tumoren beschrieben. Papillomaviren kommen bei zahlreichen Säugetieren und Vögeln vor und sind artspezifische unbehüllte DNA-Viren. Inzwischen sind über 100 humane Typen bekannt, die in fünf Genera (Alpha, Beta, Gamma, Mu, Nu) eingeteilt werden; die wichtigsten sind in *Tabelle 1* aufgeführt (1, 2).

Benigne und maligne Formen sowie Häufigkeit

Inzwischen ist gut bekannt, dass einige HPV-Typen nicht nur benigne Warzen und Hautveränderungen verursachen, sondern auch zur malignen Umwandlung der Tumoren beitragen. Dies entsteht zum einen auf der Schleimhaut, zum Beispiel bei Kondylomen, zum anderen aber auch bei viralen Tumoren auf der Haut, wie sie vor allem bei Immunsuppression auftreten (3, 4). Nicht nur der Typ, sondern auch der Genus ist entscheidend. So scheinen Beta-HPV-Typen bei den Plattenepithelkarzinomen mitverantwortlich zu sein, so zum Beispiel bei Spinaliomen bei Nierentransplantatempfängern.

Die im Genitalbereich vorkommenden HPV-Typen werden in Hoch- (Zervixkarzinom) und Niedrigrisikotypen (vorwiegend bei CIN) eingeteilt. Viele HPV-Typen bewirken jedoch einen steten Übergang von der gutartigen Warze zu einem infiltrativen Karzinom (*Tabelle 1*). Die Inzidenz von anogenitalen Warzen mit HPV beträgt 169,5 pro 100 000 Personenjahre (5). Bei weiblichen Patienten werden sie in 71,7% aller Fälle von Gynäkologen dia-

gnostiziert, bei Männern am häufigsten von Dermatologen (44,8%).

Präsentation auf der Haut

Eine Reihe von HPV-Typen sind für die Entstehung sogenannter *Verrucae vulgares* (= Dornwarzen) verantwortlich, welche palmoplantar und an distalen Fingern auftreten. Hier sind die Durchblutung und Immunabwehr vermindert, wodurch Feuchtigkeit und Verletzungen zusätzliche Risiken bedeuten (*Abbildung 1*). Anders als die Läsionen am Finger werden *Verrucae planae* im Gesicht sowie jene dorsal an den Händen durch HPV 3, HPV 10 (u.a.m.) verursacht. Auch hier spielt eine lokal verminderte Abwehr, etwa durch Atopie, Kälte, Feuchtigkeit, Zyanose, UV-Licht, Immunsuppressiva oder HIV-Infektion, eine entscheidende Rolle für die Genese (*Abbildung 2*). Diese Warzen treten vermehrt bei Kindern auf.

Eine besondere Erscheinung der HPV-Infektion ist das *Ekzema verrucatum* respektive sind die *follikulären Warzen am Integument*, welche vor allem auf dem Boden eines atopischen Ekzems entstehen und diffus verteilt auftreten. In lichtexponierten Arealen spielt zudem der UV-A-Licht-induzierte DNA-Schaden eine entscheidende Rolle.

Genital spielen die HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 51 bei der *bowenoiden Papulose* (6) und zahlreiche Typen bei den *Kondylomen* eine entscheidende Rolle. Die Präsentation dieser Läsionen reicht von einzelnen weichen, gelappten Tumoren bis hin zu Riesenkondylomen vom Typ Buschke-Löwenstein (durch HPV-Typen 6, 11 hervorgerufen). Die Vermehrung der Warzen wird durch das lokale feuchte Milieu sowie

Tabelle 1:

HPV-Typen und Präsentationen auf der Haut/Schleimhaut (vereinfacht)

Vulgäre Warzen	HPV-Typen 1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 75-77 (alle Genera)
Plane Warzen	HPV 60, 63, 65 (Alpha, Beta, Mu)
Maligne Plattenepithelkarzinome der Haut	HPV 3, 19, 28, 29, 41, 49 (Beta)
Kondylome	HPV 2, 6, 11, 27, 30, 40-42, 44, 45, 54, 55, 57, 61, 90
In situ CA: CIN, VIN, VAIN, PIN, PAIN	HPV 6, 11, 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 39, 40, u.a.m.
Zervixkarzinom	HPV 6, 11, 16, 18, 31, 45, 26, 33, 35, 39, 51, u.a.m.
Anal-, Vulva-, Penis-, Vaginalkarzinome	HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33

CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie
 VIN = intraepitheliale Neoplasie der Vulva
 VAIN = vaginale intraepitheliale Neoplasie
 PIN = intraepitheliale Neoplasie des Penis
 PAIN = perianale intraepitheliale Neoplasie

durch ungeschützten Sexualverkehr begünstigt (Abbildung 3). Besonders «reizdivfreudig» erscheinen die follikulären Kondylome in der Pubesgegend.

Präsentation in Tumoren

Die kausale Bedeutung der HPV beim Zervixkarzinom ist unbestritten und die Grundlage für die Vakzinierung gegen HPV 6, 11, 16, 18 bei jungen Frauen und Mädchen (7). Bei der malignen Entartung von perianalen Schleimhauttumoren und von genitoanalen Kondylomen scheinen vor allem die Typen 16 und 18 eine Rolle zu spielen. Sie können zur Einschätzung des Risikos nachgewiesen werden. Grösste Bedeutung hat aber auch die Unterscheidung zwischen benignen Tumoren, In-situ-Läsionen und malignen Tumoren. Der Tastbefund ist bei Malignität hart, bei In-situ-Karzinomen infiltriert und bei benignen Warzen weich. Ausgenommen sind die benignen Warzen an Händen und Füssen, die zu harter Verhornung führen. Die HPV-Typisierung kann bei diesen Befunden das therapeutische Vorgehen und die klinische Vorsicht (= lebenslange Nachsorge) mit sich ziehen (vgl. Abbildung 4).

Nachweismethoden

Der Nachweis von Papillomaviren kann indirekt durch eine sogenannte Essigprobe (= 10%-iger Umschlag während 10 Minuten) gelingen. Histopathologisch lassen sich virale Akanthome (v.a. Verrucae planae, vulgares und filiforme) an dem sogenannten zytopathischen Effekt mit Ballonierung und atypischen Nu-

kleoli der Keratinozyten im Statum granulosum erkennen. Die Typisierung der HPV, mitentscheidend für die Prognose bezüglich maligner Entartung, muss mit In-situ-Hybridisierung, PCR-Analyse und immunhistochemischen Färbungen erfolgen.

Risiken für die Tumorentwicklung

Die Risiken sind zunehmend Gegenstand der klinisch-pathologischen und immunologischen Forschung. Es wird hierbei klar, dass vor allem die zelluläre Immunabwehr eine entscheidende Bedeutung erlangt. Das Risiko für HPV-induzierte benigne oder maligne Tumoren, wird zum einen durch die Langzeitimmunsuppression erhöht, welche auf die zelluläre Antwort abzielt, beispielsweise bei Organtransplantation (mittels Cyclosporin, Azathioprin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil u.a.m.), bei HIV-Infektion und bei Autoimmunerkrankungen (mittels o.g. Medikamente sowie Cyclophosphamid). Zum anderen erhöhen sogar die vorübergehende Immunsuppression (mittels Chemotherapie) und die repetitive Immunsuppression (UV-Exposition, lokale Applikation von Steroiden, Tacrolimus) das Risiko für eine Tumorentwicklung. Anogenitale Warzen, In-situ-Karzinome und HPV-induzierte Spinaliome sind darüber hinaus sexuell übertragbar (Tabelle 2).

Behandlungsoptionen

Die Behandlung ist abhängig von Körperregion, Beeinträchtigung, Aus-

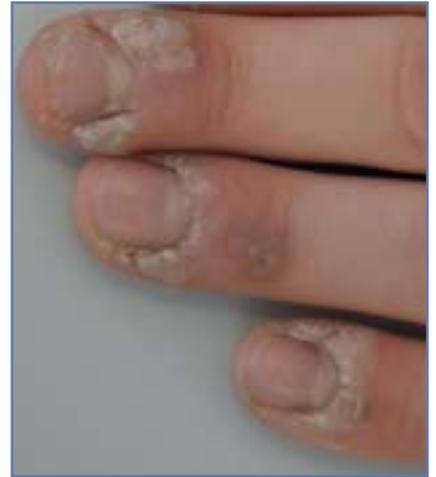


Abbildung 1: Vulgäre Warzen (Verrucae vulgares) periungual



Abbildung 2: Plane Warzen (Verrucae planae) frontal



Abbildung 3: Ausgedehnte Condylomata acuminata am Penischaft



Abbildung 4: HPV-16-induzierte Präkanzerose mit M. Bowen perianal (unten links)

Tabelle 2:

Risiko für HPV-Infektionen

- ▲ **Immunsuppression bei Organtransplantierten** (Cyclosporin, Azathioprin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil u.a.m.),
- ▲ **HIV-Infektion**, CVID, SCID, Schwächung der zellulären Immunantwort (inkl. Atopie)
- ▲ **Immunsuppression bei Autoimmunerkrankungen** (o.g. und Cyclophosphamid)
- ▲ **vorübergehende Immunsuppression** (Chemotherapie)
- ▲ **repetitive Immunsuppression** (UV-Exposition, lokale Applikation von Steroiden, Tacrolimus)
- ▲ **lokoregionäre Faktoren** (Zyanose, rheologische Faktoren, feuchtes Milieu, Hyperhidrose, Kälte)
- ▲ **ungeschützter Sexualverkehr**

prägung und Risiko einer Entartung. Im Prinzip können HPV-induzierte Erkrankungen folgendermassen behandelt werden:

- ▲ Verbesserung der Rheologie (mittels Wechselbäder, Oxigenierung des Bluts)
- ▲ Verminderung der Immunsuppression
- ▲ lokale passive oder aktive Generierung einer Immunantwort (mittels Kryotherapie, ätzenden Mitteln, toxischen Substanzen respektive Imiquimod)
- ▲ ablative Methoden (mittels Laser, Elektrokauter, Elektroschlinge; zusätzlich Konuslaser bei Zervixläsionen) (8, 9)
- ▲ Chirurgie
- ▲ fotodynamische Therapie
- ▲ Röntgenbestrahlung und
- ▲ lokale Immunumstimmungstherapie (mittels Kontaktsensibilisierung mit z.B. Diphencypron).

Bei sexuell übertragbaren HPV-Infektion ist die Minimierung des Übertragungsrisikos für den Heilungserfolg ausschlaggebend.

Therapie bei Warzen

Für die Behandlung vulgärer Warzen gibt es eine Fülle von evidenzbasierten Behandlungen (mittels Salicylvaseline, Trichloressigsäure, Bleomycin intraläsional) und überlieferten Methoden bis hin zur Suggestionstherapie.

Anogenitale Warzen rezidivieren leicht aufgrund des feuchten Milieus und der schlechten Zugänglichkeit lokaler Therapien. Vor allem die ablativen Methoden und die Chirurgie haben sich therapeutisch bewährt, wobei operativ ein Sicherheitsabstand von mehreren Millimeter gewählt wird, um neue Warzen in der Zirkumferenz zu verhindern. Etwaige Rezi-

diven zeigen sich nach vier Wochen, und eine Wiederholung der Massnahme ist nicht selten notwendig.

Effektiv ist auch die Applikation von Imiquimod, einem Molekül, welches die Toll-like-Rezeptoren 7 aktiviert und eine TH-1 gewichtete Immunantwort generiert (10). Ein imiquimodgetränkte Tampon kann zum Beispiel im Analkanal eingesetzt werden.

Bei ausgedehnten Befunden kann auch die fotodynamische Therapie erfolgreich sein, bei welcher sich Deltaaminolävulinäure in infizierten Epithelien anreichert und durch monochromatisches Rotlicht aktiviert wird, dann durch Energiefreisetzung Sauerstoffradikale anreichert, was zum Sterben der betroffenen Zellen führt (11). Der Vorteil hierbei ist, dass klinisch unauffällige infizierte Zellen mitbehandelt werden. Diese Therapie ist zwar raffiniert, aber zuweilen recht schmerzhaft und reicht nur bis in eine Tiefe von 2 mm.

Eine aktive Immunantwort kann auch durch lokale oder systemische subkutane Applikation von Interferon alpha erzeugt werden (12).

Wichtigste Therapie bei multiplen und Hochrisikowarzen sowie bei den In-situ- und karzinomatösen Tumoren sind die ablativen Verfahren. Bei infiltrativem Wachstum ist eine chirurgische Intervention zur histopathologischen Kontrolle der Exzisionsränder vor allem in der Tiefe vorteilhaft. Bei unsicheren Fällen soll unbedingt biopsiert werden.

Prävention

Die Erkenntnisse über die «guten» und die «bösen» HPV-Typen nehmen Einfluss auf die Inhalte der laufenden Präventionstrategien, das heisst auf die HPV-Impfungsmassnahmen bei jungen Mäd-

chen und Frauen sowie auf die Informationskampagnen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten. Daneben rückt die Schlüsselrolle der Immunlage und der Immunisierung bei der Entstehung von HPV-induzierten Veränderungen auf Haut und Schleimhaut aus dermatologischer Sicht ins Zentrum. ▲

Dr. med. Mark David Anliker
 Fachbereichsleiter/Leitender Arzt
 Dermatologie/Allergologie
 Kantonsspital St. Gallen
 9007 St. Gallen
 E-Mail: mark.anliker@kssg.ch

Quellen:

1. Hengge UR: Papilloma virus diseases. *Hautarzt* 2004; 55: 841–54.
2. Pfister H: HPV and skin neoplasia. *Hautarzt* 2008; 59: 26–30.
3. Potthoff A, Brockmeyer NH: HIV-associated tumors. *Hautarzt* 2006; 57: 988; 990–93.
4. Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD: Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 385–93.
5. Kraut AA, Schink T, et al.: Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 360 ff.
6. Pala S, Poleva I, Vocatura A: The presence of HPV types 6/11, 16/18, 31/33/51 in Bowenoid papulosis demonstrated by in situ hybridisation. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 823–824.
7. Gross G: Bedeutung der prophylaktischen HPV-Vakzine für die Dermatologie und Venerologie. *Hautarzt* 2007; 58: 507–14.
8. Collet-Villette AM, Gaudy-Marqueste C, et al.: Carbon dioxide laser therapy for anogenital warts in children. *Ann Dermatol Venerol* 2007; 13: 829–32.
9. Crosano FD: Management of pre-invasive disease of the cervix. *Semin Surg Oncol* 199; 16: 222–27.
10. Gotovtseva EP, Kapadia AS, et al.: Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Sex transm Dis* 2008; 35: 346–51.
11. Nucci V, Torchia D, Cappugi P: Treatment of condylomata acuminata with photodynamic therapy: report of 14 cases and review. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Suppl. 3: 280–82.
12. Brockmeyer NH, Poffhoff A, et al.: Treatment of condylomata acuminata with pegylated interferon alfa-2b in HIV-infected patients. *Eur J Med Res* 2006; 11(1): 27–32.