

HPV Infektionen bei HIV-Infizierten Diagnostik, Therapieoptionen und Impfung

Dr. med. Stefanie Sammet

HPV-Infektionen zählen zu den häufigsten sexuell übertragbaren Infektionserkrankungen. Für HIV+ Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), besteht ein erhöhtes Risiko für anogenitale Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV). Jährliche Screenings z. B. mittels Anoskop könnten helfen, Risikopatienten frühzeitig zu erkennen. Bei HIV-Infizierten persistieren HPV-Infektionen häufiger, die Karzinomrate für Penis- und Analkarzinome sowie für oropharyngeale Plattenepithelkarzinome ist deutlich höher als bei HIV-Negativen und die Läsionen sind häufiger therapierefraktär. Es gibt keine Therapie der ersten Wahl. Die vielseitigen Therapieoptionen gehen mit häufigen Rezidiven einher. Neu ist seit 2019 eine dreimalige HPV-Impfung, unter bestimmten Voraussetzungen, in Deutschland hinzugekommen.

Allgemeines

Humane Papillomaviren (HPV) infizieren Epithelzellen der Haut und Schleimhäute, ohne dass es zum Zelltod kommt. Die Infektiosität variiert stark und ist abhängig von der Virusmenge, der Art und Intensität des Kontaktes sowie vom Immunstatus. Bisher sind über 100 HPV-Genotypen bekannt, von denen

etwa 50 % Infektionen im anogenitalen Bereich verursachen. Man unterscheidet kutane von mukosalen HPV-Infektionen (siehe Tab 1). Eine symptomatische HPV-Infektion führt nach einer unbestimmten Latenzzeit in 80 % zu einer Spontanremission meist innerhalb eines Jahres, bedingt durch zelluläre Immunantworten des Wirtes. Hohe Rezidivraten bei Viruspersistenz durch Infektion der Basalzellen in den tiefen Schichten des Plattenepithels über Abrasionen und Mikrotraumen kann bei high-risk HPV-Typen (HRHPV) zur malignen Transformation führen (siehe Tab 1). Bekanntermaßen persistieren bei HIV-Infizierten HPV-Infektionen häufiger, was die höhere Karzinomgefahr erklärt (Konopnicki D 2016).

HPV assoziierte Dysplasie und Neoplasie im Analbereich

Klinisch findet man diese Veränderungen am häufigsten im Bereich der Linea dentata, der sogenannten Transformationszone, zwischen Platten- und Zylinderepithel.

Zytopathologisch wird je nach Dysplasieschweregrad in LSIL (low squamous intraepithelial lesion) und HSIL (high squamous intraepithelial lesion), ASCUS

(atypical squamous cells of undetermined significance) unterschieden. **Histopathomorphologisch** werden die Dysplasien bzw. Neoplasien in 3 Grade eingeteilt: Man spricht von AIN 1, 2 oder 3; dabei bedeutet Grad 1 milde, Grad 2 moderate und Grad 3 schwere Dysplasie und/oder in situ Carcinoma (Palesfsky JM 2002).

Risikofaktoren für Kondylome, Anal- und Zervixkarzinome

Insgesamt sind junge Erwachsene am häufigsten betroffen. Zu den Risikofaktoren zählen:

- Eigene Promiskuität und Partnerpromiskuität
- Rezeptiver (passiver) Analverkehr
- Genitoanale Begleitinfektionen
- Chronische Erkrankungen wie Fissuren, Fisteln, frühere Radiatio
- Nikotinabusus
- Schwangerschaft
- Immunsuppression, insbesondere die HIV-Infektion

Epidemiologie

Die HPV-Infektion ist die häufigste sexuell übertragbare Virusinfektion.

Die Durchseuchung ist extrem hoch. 75 % der Bevölkerung haben eine akute bzw. eine latente HPV-Infektion (Koutsky 1997). 4,5 % aller neuen Krebserkrankungen weltweit sind auf eine HPV-Infektion zurückzuführen (Plummer 2016). In 89 % der HPV-induzierten Karzinome werden die Genotypen 16/18/31/33/45/52/58 gefunden (Hartwig 2015).

HPV-Prävalenz

Allgemein

Die HPV-Prävalenz bei Jungen und Männern variiert weltweit und liegt bei 1 bis 65 % (Gross 2013, Smith 2011). In der Gruppe der HRHPV fand sich HPV 16 am häufigsten (1,3–34,8 %), während sich in der Gruppe der LRHPV HPV 6/11 in 1,0–36,3 % nachweisen ließ. Die HPV-Prävalenz von MSM ohne HIV-Infektion liegt bei 45 %, bei HIV-positiven MSM bei 65 % (Aar 2013). Studien in Deutschland bestätigen diese hohen analen HPV-Prävalenzen bei HIV-negativen MSM (ca. 42 %). Noch deutlich höhere Werte von über 91 % fanden sich bei HIV-positiven MSM im Alter zwischen 18 bis 80 Jahren (Goldstone 2011, Wieland 2015). Die Prävalenz für AIN 2/3 bei HIV- MSM liegt bei 5–10 %, bei HIV+ MSM jedoch bei bis zu 50 %. Dabei hatten 95 % der Patienten eine nachgewiesene anale HPV-Infektion (Palefsky 2005).

HPV-Infektion des Analkanals bei HIV+ Menschen

HIV+ Patienten, die nach HSIL-Abstrichen oder bioptisch gesicherten AIN 2/3 zunächst unbehandelt blieben, zeigten eine Progression zu einem Analkarzinom innerhalb von 8 bis 64 Monaten (Kreuter 2010, Berry 2014, Cachay 2015). Das Risiko ein Analkarzinom zu entwickeln, ist für MSM mit HIV-Infektion gegenüber HIV-negativen Männern 80-fach erhöht (Silverberg 2012).

Diagnostik

Alle HIV+ Patienten sollten einmal jährlich auf proktologische Erkrankungen hin befragt werden. Dabei sind neben der Inspektion die Durchführung einer intraanal Zytologie (Analpap) empfehlenswert. Bei LSIL sollte eine

Wiederholung des Analpaps innerhalb der nächsten 6 Monate durchgeführt werden. Bei zytologischen (z.B. HSIL, ASCUS) oder sichtbaren bzw. palpablen Auffälligkeiten wird eine zeitnahe HRA (high resolution anoscopy) ggf. mit Probiopsie zur Diagnosesicherung empfohlen. Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der jeweiligen Klinik bzw. nach dem histologischen Ergebnis (Esser 2015). In die Gruppe der Hochrisikopatienten fallen HIV+ Personen, die entweder in der Vorgeschichte Kondylome oder HPV-assoziierte IN hatten oder eine länger als 1 Jahr persistierende HRHPV-Infektion nachweislich haben.



Analkarzinom

Therapieoptionen für HPV assoziierte Infektionen im anogenitalen Bereich

Es gibt keine definitive Empfehlung für die Therapie der ersten Wahl. Entscheidend ist die klinische bzw. die histologische Diagnosesicherung. Zum Einsatz können die Applikation von Trichlooessigsäure (50–90 %), Kryotherapie, Laserung oder Elektrokaustik, die Küretteage, der Scherenschlag oder die Exzision ärztlicherseits kommen.

Als topische Therapien, vom Patienten durchgeführt, kommen Imiquimod 5 % Creme oder Zäpfchen, Podophyllin Lösung oder Polyphenon E Creme in Frage. Für HPV-assoziierte Präkanzerosen sind alle topischen Therapien OFF Label! Insgesamt ist die Therapie unbefriedigend trotz der Fülle an Optionen. Eine Kombinationstherapie aus ablativen Maßnahmen und Imiquimod zur Nachbehandlung ist möglich (Tab 2). Regelmäßige proktologische Kontrollen sind zwingend erforderlich.

Bisher konnte nicht gezeigt werden, dass die präventiven Vakzine auch therapeutisch gegen HPV-assoziierte Läsionen wirksam sind. Dennoch berichten einige Gynäkologen und HIV-Proktologen in Publikationen über niedrigere Rezidivraten bei Therapie-be-

gleitenden Impfungen. Die ACTG 5298 Studie konnte dahingegen keinen Effekt finden (Wilkin 2016).

HPV Impfung

Ziel: Schutz vor HPV-induzierten Infektionen und deren Folgeerkrankungen wie z.B. AIN und Analkarzinomen. Auf dem Markt sind aktuell zwei verschiedene Impfstoffe erhältlich, die gegen zwei bzw. neun verschiedene HPV-Typen gerichtet sind:

- **Cervarix®** der Firma GSK, seit 2006 auf dem Markt, ist ein bi-valenter adjuvantierter Impfstoff (HPV 16 und 18).
- **Gardasil® 9**, ein neun-valenter Impfstoff der Firma MSD seit 2014/15 auf dem Markt, ist das Nachfolgeprodukt von Gardasil® (quadri-valent: HPV 6, 11, 16, 18) und enthält 9 verschiedene HPV-Typen: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

Impfschema bei Erwachsenen

Dieser Impfstoff wird i. m. appliziert. Es werden 3 Dosen im Abstand von 0, 1–3 Mo und 6–12 Mo, innerhalb eines Jahres, gegeben. Die Dauer der Schutzwirkung wird noch in Studien untersucht. Bei dieser Impfung handelt es sich nicht um eine therapeutische Impfung. Die Kostenübernahme muss vorher von Fall zu Fall individuell geklärt werden.

Studien, die für eine HPV Impfung sprechen

Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien konnten die Effektivität der HPV-Impfung bei Männern nachweisen. In Untersuchungen kam es in der geimpften Studiengruppe zu signifikant niedrigeren Raten von Kondylomen (Guiliano 2011) bzw. zu einer signifikanten Reduktion der analen AIN bei MSM (Palefsky 2011).

Empfehlung der STIKO

Die Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert-Koch-Institut (RKI) empfiehlt zur Reduktion der Krankheitslast durch HPV-assoziierte Tumore eine generelle HPV-Impfung aller Jungen und Mädchen im Alter von 9–14 Jahren (AG 2019, RKI 2018). Diese Empfehlung

berücksichtigt nicht bereits sexuell aktive Menschen (Alter > 17 Jahre) bzw. Hochrisikogruppen (v.a. MSM).

Zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der HPV-Impfung nimmt die STIKO am RKI ausführlich Stellung (AG): Personen, älter als 17 Jahre können ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren, jedoch ist die Wirksamkeit der Impfung bei nicht HPV-naiven Personen reduziert. Es liegt in der ärztlichen Verantwortung, nach individueller Prüfung der Impfindikation PatientInnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen. Die Kostenübernahme muss individuell geklärt werden.

Unter <http://www.impfkontrolle.de/>

kann man für einzelne Krankenkassen die Erstattung überprüfen.

In internationalen Leitlinien für HIV-infizierte MSM wird die HPV-Impfung empfohlen. Die Leitlinien der Europäischen AIDS-Gesellschaft (EACS) und der britischen HIV-Gesellschaft (BHIVA) empfehlen eine Impfung mit drei Dosen des neunvalenten Impfstoffs für alle HIV-positiven Personen bis zum Alter von 26 Jahren bzw. bei MSM bis 40 Jahren (EACS 2019, BHIVA 2015). In den US-amerikanischen generellen Impfeempfehlungen der CDC (Center of Disease Control) ist die HPV-Impfung für MSM bis zum Alter von 26 Jahren empfohlen (Kim 2019).

Fallbeispiel

Ein 38-jähriger HIV+ MSM unter ART stellt sich im Januar 2019 wegen peri- und intraanaler Condylomata acuminata in unserer proktologischen Sprechstunde vor. Nach Diagnosesicherung wurde eine Lokalthherapie mit Imiquimod in Creme- und Zäpfchenform seitens des Patienten durchgeführt. Nach Klärung der Kostenübernahme bei der zuständigen Krankenkasse erhielt der Patient die 3-malige HPV-Impfung (Gardasil®9). Der Patient ist seit Dezember 2019 symptomfrei.

Fazit

1. Die STIKO empfiehlt die HPV-Impfung seit 2019 offiziell für Kinder und Jugendliche, d.h., dies könnte das Ziel, Herdenimmunität zu erreichen, ein Stück näherbringen! Die Durchimpfungsrate liegt in Deutschland bei 40 %, Ziel sollte > 85 % sein (Zepp 2016). Personen, älter als 17 Jahre, können ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren, jedoch

ist die Wirksamkeit der Impfung bei nicht HPV-naiven Personen reduziert.

2. Die durchgeführte HPV-Impfung ersetzt nicht die klinische Kontrolle. Regelmäßige proktologische Kontrollen und/oder Analpaps bleiben zwingend erforderlich.

3. HIV+ Personen sollten nach Möglichkeit mit stabilem Immunstatus (CD4 > 200/µl (> 12 %), VL<50cp/ml) geimpft werden.

4. Für HPV-assoziierte Präkanzerosen sind alle topischen Therapien OFF Label!
5. Insgesamt bleibt die Therapie HPV-assoziiierter Infektionen schwierig trotz der Fülle an Optionen. Eine Kombinationstherapie aus ablativen Maßnahmen und Imiquimod zur Nachbehandlung ist möglich.

Tabelle 1: HPV assoziierte Erkrankungen

	Genotyp	können verursachen
Kutane HPV	überwiegend 1, 2	Verrucae vulgares, planae, palmares
Mucosale HPV		
low risk (LRHPV)	6, 11	Condylomata acuminata
high risk (HRHPV)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Cervix Carzinom Anal-Carzinom Vulva-Carzinom Oropharyngeale Carzinome Intraepitheliale Neoplasien = Präkanzerosen AIN, CIN, VIN, PIN Bowenoide Papulose

Tabelle 2: Therapieoptionen für Condylomata acc. Off Label use lokaler Therapien: bei HIV+, bei AIN!

durch den Arzt	durch den Patienten
Trichloressigsäure 50–90%	Imiquimod 5% Creme
Kryotherapie	Imiquimod 5% Suppositorien
Laserung	Podophyllin (Condylox®, Wartec®)
Elektrokauter	Polyphenon E (Veregen® Creme)
Kürettage/Scherenschlag	
Exzision	

Abkürzungen

AIN anale intraepitheliale Neoplasie

ART antiretrovirale Therapie

ASCUS atypical squamous cells of undetermined significance

BHIVA britische HIV Gesellschaft

CDC Center of Disease Control

CIN cervikale intraepitheliale Neoplasie

EACS Europäische AIDS-Gesellschaft

HPV humanes Papillomavirus

HRHPV high risk HPV

HSIL high grade squamous intraepithelial lesion

IN intraepitheliale Neoplasie

LRHPV low risk HPV

LSIL low grade squamous intraepithelial lesion

MSM Männer, die Sex mit Männern haben

PIN penile intraepitheliale Neoplasie

RKI Robert-Koch-Institut

STIKO Ständige Impfkommision

VIN vulväre intraepitheliale Neoplasie

Literatur

1. AG, HPV der ständigen Impfkommision (STIKO). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-impfung für Jungen im Alter von 9-24 Jahren. *Epid. Bull* 2018; 26:233-250/ DOI 10.17886/EpiBull-2018-032.1
2. Berry JM et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV -infected men who have sex with men. *Int J Cancer* 2014;134(5):1147-55
3. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. <https://www.bhiva.org/file/NriBJHDVKGwzZ/2015-Vaccination-Guidelines.pdf>
4. Cachay E et al. Five-year cumulative incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients according to baseline anal cytology results: an inception cohort analysis. *HIV Med* 2015;16(3):191-5
5. EACS Leitlinien Version 10.0, November 2019, S.79 http://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_german.pdf
6. Esser S, et al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Dec;13(12):1302-19
7. Goldstone S et al. Prevalence of anal risk factors for human papillomavirus (HPV)infection among HIV-seronegative men who have sex with men. *J Infect Dis* 2011;203(1):66-74
8. Gross et al. 2013: S3 Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien
9. Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in mlaes. *N Engl J Med* 2011; 363:401-11
10. Hartwig et al. Papillomavirus research 2015:1:90-100
11. Kim DK et al. Advisory Committee in Immunization Practices. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older; United State 2018. *Ann Intern Med* 2018; 168(3):210-220
12. Konopnicki D. HIV Glasgow UK 2016: HPV-associated malignancies in HIV
13. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997 May 5;102(5A):3-8
14. Kreuter A et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol* 2010; 162 (6): 1269-77. Epub 2010/02/27
15. Palefsky et al. Anal intraepithelia neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005 Sep 2; 19(13):1407-14
16. Palefsky JM. Is high-grade dysplasia on anal Pap a high-grade problem? *AIDSClin Care* 2002 May;14(5):44-5
17. Palefsky JM et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85
18. Plummer M et al. *Lancet Glob Health* 2016; Sep 4/60):e609-16
19. RKI, STIKO Impfkalendar 2019/2020; *Epid. Bull* 2019 (34); 313-64
20. Silverberg MJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America *Clin Infect Dis* 2012; 54 (7):1026-34. Epub 2012/02/01
21. Smith et al, Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *Adolesc Health* 2011; 48 (6) 540-52. Epub 2011/05/18
22. Van Aar et al. Anal and penile high-risk human papillomavirus (HPV) infection among negative and HIV-infected MSM. *AIDS* 2013; 27(18):2921-31
23. Wieland U et al. Smoking and anal highrisk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol* 2015;305(7):689-96
24. Wilkin T. CROI 2016 Boston USA, ACTG A5398: A Phase 3 Trial of the quadrivalent HPV Vaccine in older HIV+ adults #161
25. Zepp F. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016. 164:972-3

Autorin dieser Ausgabe



Dr. med. Stefanie Sammet

Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Infektiologie

HPSTD Ambulanz

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum Essen

Unsere Experten

Chemsex-Beratung: Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka
Diabetologie/Endokrinologie: Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Gynäkologie:** PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz, PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth
Immunologie: Dr. med. Hans Heiken **Infektiologie:** Dr. med. Silke Heldwein, Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen, PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH
Lipidologie: Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann, Dr. med. Nazifa Qurishi **Virologie:** Patrick Braun - Dipl. biol., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



Die Auswahl der Themengebiete lag in der alleinigen Verantwortung des Autors. Die Firmen, die InXfo unterstützen, haben hierauf keinen Einfluss genommen und übernehmen für die Inhalte keine Verantwortung. Die Therapieleitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften zu den jeweiligen Erkrankungen und die Fachinformationen sind bei der Auswahl von Arzneimitteln auf jeden Fall zu beachten.

Herausgeber: InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg

Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf

Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

Foto: Ursula Karner

