

Humane Papillomaviren (HPV): Infektion

Screening und Impfung

Unterscheidung von High Risk (HPV-HR) versus Low Risk (HPV-LR)

Epidemiologie

Das Zervixcarcinom ist eine der häufigsten tumorbedingten Todesursachen für Frauen weltweit. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes sterben jährlich etwa 350'000 Frauen an dieser Krebserkrankung. Ziel der Krebsvorsorgeuntersuchung ist die Erkennung von Krebsvorstufen und damit die Verhinderung der Entstehung eines invasiven Karzinoms.

Die Infektion der Cervix uteri mit bestimmten Humanpapilloviren (HPV) ist in essentieller Voraussetzung für die Entstehung des Gebärmutterhalskrebses.

Die Entstehung eines Cervixcarcinoms ist aber nicht der Regelfall, sondern dieser die seltene Folge einer cervikalen HPV – Infektion. Meist handelt es sich aber um transitierte Infektionen, die ohne jegliche klinische Symptomatik in ca. 80 % aller Fälle binnen 18 Monate folglos ausheilen. In Europa sind genitale HPV-Infektionen in der Altersgruppe zwischen 18 und 25 mit einer Infektionsrate von ca. 20 % am häufigsten.

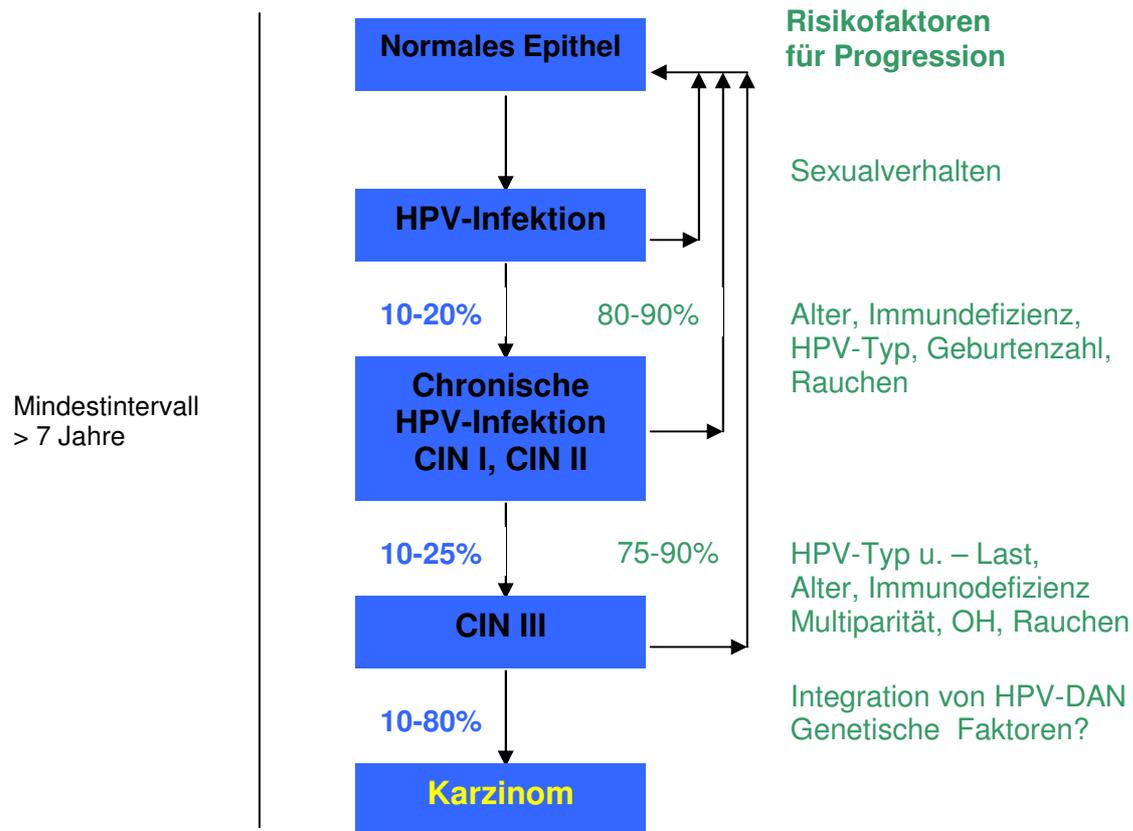
Die Prävalenz fällt in Deutschland ab auf ca. **10 % bei den 30 – 25-jährigen** und auf weniger als **5 % bei den Frauen zwischen 40. und 50. Lebensjahr**.

Für eine mögliche Krebsentstehung ist die Persistenz der HPV-Infektionen entscheidend.

Prototypen diese sogenannte Hochrisiko HPV (HR-HPV) sind die **Typen 16 und 18**, die 1983 und 1984 erstmalig in invasiven Cervixcarcinomen entdeckt wurden.

Die vier Hochrisikotypen **HPV 16, HPV 18, HPV 45 und HPV 31** sind in ca. 80 % aller invasiven Carcinome assoziiert. HPV 16 allein lässt sich allein bei der Hälfte aller Carcinome nachweisen, während die verbleibenden 20 HR – Typen deutlich selten an der Carcinomgenese beteiligt sind.

Faktoren für die Entstehung des Cervixcarcinoms



Kofaktoren zur Entstehung von präkanzeröse Veränderungen sind

- Multiparität (mehr als 5 Geburten),
- Langzeiteinnahme von Ovulationshemmer,
- Zigarettenabusus,
- ein Lebensalter über 30 Jahre und
- Immundefizienz.

Die chronische Infektion mit onkogenen Humanpapilloviren kann aber auch ohne Kofaktoren als alleinige Ursache zur Entstehung eines Gebärmutterhalskrebses führen. Nahezu alle invasiven Carcinome und alle obligaten Präkanzerose sind mit HPV – assoziiert. Die durchschnittliche Latenz zwischen initiale HPV – Infektionen und invasives Carcinom beträgt 15 – 30 Jahre.

Genotypisierung

- Sinn** Der Nachweis von humanen Papillomaviren (HPV) im Zervixabstrich zusätzlich zur gynäkologischen Zytologie ist als Untersuchungsverfahren in der Krebsvorsorge etabliert.
- Risiko** HPV, von denen über 80 verschiedene Typen bekannt sind, sind die am häufigsten übertragenen humanotropen Viren. Die Infektion verläuft meist transitorisch: Lediglich bei 10% der infizierten Frauen kommt es zu einer längeren Viruspersistenz, die bei einem Teil der Betroffenen zur Entstehung einer zervikalen Präkanzerose führt. Infektionen mit den onkogenen High Risk Typen der HPV (HPV-HR) gelten als Voraussetzung für die Entstehung des Cervixcarcinoms.

Testumfang und Klassifikation der HPV-Typen

HPV-HR

16 18 26 31 33 35 39 45 51 52 53 56 58 59 66 68 73° 82

HPV-LR

6 11 40 42 54 55* 61 62* 64* 67* 70 71* 72 81 83* 84 IS39
CP6108

° HPV-HR gemäss Muñoz et al., 2003

* HPV- with unknown risk gemäss Coutlée et. Al., 2006

HPV-Test zur Abklärung unklarer cytologischen Befunde

Minimale atypische Abstriche sind meistens nicht neoplastisch bedingt, umgekehrt fanden sich aber in mehreren Untersuchungen viele hochgradige Krebsvorstufen bei solch minimal auffälligen Befunden. Der Einsatz des HPV-Test zur sogenannten Triage, als so der nicht invasiven Auslese bei unklaren cytologischen Befunden wird in den internationalen Richtlinien als „State of die Art“ empfohlen.

Allerdings nur für minimale Atypien. Diese entsprechen nach der deutschen Nomenklatur ehestens einem **Pap II W oder Pap III D**.

Bei minimalen Atypien eine **Pap II** mit V.a. HPV . HPV-Impfung.

- Indikationen**
- Identifikation von Patientinnen
 - mit einem Risiko für die Entwicklung einer HSIL (CIN2/3)
 - mit ASC-US / ASC- H (fragliche Dysplasie), die einer weiteren Abklärung bedürfen
 - über 30 mit einem sehr geringen Dysplasierisiko
 - Unterscheidung
 - persistierender Infektionen von Neuinfektionen mit einem anderen HPV-Typ
 - eines Rezidives von einer Neuinfektion nach Konisation durch vorgängige und nachträgliche Testung
- Vorteile**
- Parallele Bestimmung von anderen sexuell übertragenen Infektionen (Herpes simplex 1 / 2, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum)
 - Tägliche Testdurchführung

- Material**
- Abstriche
 - Biopsien (auch in Paraffin eingebettet)

Die HPV-Tests und Impfungen werden in unserer Praxis durchgeführt.

Humane Papillomaviren (HPV)

Kurzportrait

Die Einteilung der HPV in high- und low-risk Typen erfolgt nach kanzerogenem Potential. Low-risk HPV (6, 11, 40, 42, 54, 55, 59, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, IS39, CP6108) werden typischerweise in Kondylomen nachgewiesen. Sie fehlen zumeist in hochgradigen Dysplasien und Karzinomen. Mindestens ein high-risk HPV (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) wird praktisch allen Plattenepithelkarzinomen der Cervix uteri, und in absteigender Häufigkeit in schweren, mässigen und leichtgradigen Dysplasien des Plattenepithels nachgewiesen.

Zytologischer Befund	high risk HPV
Leichte-mässige Dysplasie (CIN I / II)	60 – 70 %
Schwere Dysplasie / CIS (CIN III)	>90 %
Plattenepithelkarzinome	99.8%
Adenokarzinome	>90%

Epidemiologie

50 – 75 % aller Frauen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit einem HPV. Der Häufigkeitsgipfel liegt mit einer Prävalenz von bis zu 40 % zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr. Der Nachweis eines HPV Hoch-Risiko-Typs bei Frauen über 30 bedeutet meist eine Persistenz eines Jahre vorher akquirierten Virus.

Übertragung

Die Übertragung geschieht durch einen infizierten Sexualpartner.

Verlauf

Die meisten Infektionen (80 – 90 %) heilen bei immunkompetenten Patientinnen innert 1 Jahr folgenlos aus. Bei ca. 20 % persistiert das Virus. Diese Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko, ein invasives Karzinom zu entwickeln.

Indikation

- ASCUS (PAP II W): Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
- ASC-H (PAP III): Atypical Squamous Cells of undetermined significance, cannot exclude High grade intraepithelial lesion
- Follow Up nach Konisation
- Frauen > 30 a zusammen mit dem zytologischen Abstrich. Ausnahme: Hoch-Risiko-Patientin (HIV+, Immunsuppression)

Interpretation

Zytologischer Befund	HPV-Test	Bedeutung
PAP II W / ASCUS	+	Weitere kurzfristige zytologische Kontrollen
PAP II W / ASCUS	-	Jährliches Kontrollintervall möglich
PAP III / ASC-H	+	Histologische Abklärung
PAP III / ASC-H	-	Weitere zytologische Kontrolle
St. n. Konisation	+	Verdacht auf Rezidiv
St. n. Konisation	-	Kein Rezidiv

Klinische Situation	HPV-Test	Bedeutung
Frauen > 30 a	+	Weitere kurzfristige zytologische Kontrollen
Frauen > 30 a	-	Screeningintervall von 1 Jahr möglich

Ausser dem PCR-Nachweis von HPV high risk- /low risk Gruppen ist mittels der kompletten Typisierung die Erfassung von Mischinfektionen und von seltenen Typen möglich.

Die erste **HPV-Impfung gegen 6, 11, 16 und 18 (Gardasil) wurde im Oktober 2006** in der EU zugelassen. Die höchste Effektivität und Kosteneffizienz ist langfristig bei Mädchen vor dem ersten Verkehr zu erwarten. Die Ergebnisse einiger Studien können aber zeigen dass bei bereits sexuell aktiven Frauen ein 100% Schutz vor neu oder Reinfektionen erreicht werden kann.

Allerdings darf von den Impfstoffen keinerlei therapeutische Effekte bei schon bestehender chronischer HPV-Infektionen, Condyloma accuminata oder Präkanzerose erwartet werden.

Alle die bis jetzt untersuchten HPV-Impfstoffe sind in deren Wirksamkeit außergewöhnlich gut. Die verschiedenen HPV 16, 18 und HPV 16 - 11, 16 – 18 Vakzinen in allen Untersuchungen nahezu 100%ig vor chronischen HPV-Infektionen assoziierte Präkanzerosen mit den in der Vakzinen enthaltenen HPV-Typen.

Zu erwartende Risikoreduktionen für Zervixcarcinom (CxCa):

	Keine Impfung	HPV -16/18-Vakzine
Lebensrisiko CxCa ohne Vorsorge	3-4 %	0,3 – 0,5 %
Lebensrisiko CxCa mit Vorsorge	0,3 – 0,5 %	0,05 %
Pap IV/V	30.000/Jahr	6.000/Jahr
Pap III/III D	200.000/Jahr	140.000/Jahr
Echte Vorstufe oder Krebs bei Pap III D	25 %	5 %

Für welchen Zeitraum der Impfschutz bestehen wird ist noch unklar. Das Intervall ist aber länger als 4 Jahre wahrscheinlich sind es 10 und mehrere Jahre, weil die Titer der neutralisierenden Antikörper in den laufenden Studien auch nach 5 Jahren auf sehr hohem Niveau stagnieren.