

HPV-assoziierte anale Erkrankungen und lasertherapeutische Optionen

HPV-Associated Anal Diseases and Lasertherapeutic Options

Autor

U. Müller

Institut

Zentrum Lasermedizin, Elisabeth Klinik, Berlin

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-105091>
 Akt Dermatol 2016; 42: 247–251
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Ute Müller
 Departmentleiterin Proktologie
 Zentrum Lasermedizin
 Elisabeth Klinik
 Lützowstraße 24 – 26
 10785 Berlin
 ute.mueller@pgdiakonie.de

Zusammenfassung

▼
 Humane Papillomaviren (HPV) können häufige sexuell übertragbare Erkrankungen verursachen. Bis heute sind mehr als 180 genetische Subtypen bekannt. Ungefähr 50 können zu Infektionen im Anogenitalbereich führen. Diese werden bezüglich des Entartungsrisikos in Low-risk- und High-risk-Typen eingeteilt und führen zu unterschiedlichen Krankheitsbildern. Bei langer Persistenz bestimmter Typen können Karzinome und deren Vorstufen entstehen. Ziel ist es, auftretende Symptome rechtzeitig zu detektieren und zu behandeln, um die Karzinomentstehung oder andere Komplikationen zu vermeiden.

Condylomata acuminata

▼
 Condylomata acuminata (Synonyme: Kondylome, Feigwarzen) werden am häufigsten durch HPV 6 und 11 hervorgerufen, in Einzelfällen auch durch HPV 40, 42, 44, 54 oder 61. Die Viren werden vornehmlich durch Geschlechtsverkehr übertragen und setzen sich in kleinen Hautläsionen fest, wo sie durch Befall von Epithelzellen der Haut oder Schleimhaut deren unkontrollierte Proliferation auslösen, was dann zur Ausbildung von Warzen führt. Hier replizieren sich die Viren und werden in die Umgebung abgegeben.

In den USA und Europa wurden Warzen des Genitoanalbereiches bei 1% der sexuell aktiven Erwachsenen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr nachgewiesen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr. Latente HPV-Infektionen sind deutlich häufiger, allerdings verschwinden diese spontan bis zu 90% innerhalb von 18 Monaten. Der Anteil von HPV-Antikörperpositiven Personen wird auf 60% der Bevölkerung geschätzt [5].

In einer longitudinalen Studie haben Shew et al. gezeigt, dass HPV bereits vor dem ersten Geschlechtsverkehr in der Vagina nachgewiesen

werden können [2]. Wiener Urologen untersuchten die Vorhüte von Kindern, die beschnitten worden waren, auf die onkogenen HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Das mittlere Alter lag bei 5,5 Jahren. In 50 Proben fanden sich in sechs Fällen HPV 16. In zwei Fällen gelang der fokale Nachweis von p16, einem zellulären Protein, welches von fast allen HPV-infizierten hochgradigen Neoplasien und Karzinom-Zellen exprimiert wird. So kann bei diesen Kinder eine HPV-Infektion zumindest nicht ausgeschlossen werden. Offenbar spielen somit auch nicht-sexuelle Übertragungswege eine Rolle. Allerdings haben Ingram u. Mitarb. [5] in einer großen Studie gezeigt, dass 43% der Kinder sexuell missbraucht worden waren.

Die Übertragung der HPV-Infektion unter der Geburt von der Mutter auf das Neugeborene ist ebenfalls möglich und kann zu anogenitalen Warzen führen. Sehr selten kommt es auch zu Larynxpapillomen, die eine therapeutische Herausforderung darstellen.

Klinik

▼
 Einige Wochen nach dem Kontakt bilden sich grau-weißliche, manchmal rasenartige Warzen um den Anus, auch in den Analkanal hineinreichend. Die obere Begrenzung bildet zumeist die Linea dentata, jedoch sehen wir auch zunehmend einen Befall des Rektums, vornehmlich bei immungeschwächten Patienten.

Häufiges Symptom ist ein ausgeprägter Juckreiz, manchmal auch Nässen und Blutungen, bei entzündlichen Veränderungen auch Geruchsbelästigung. Verwechslungen mit anderen Erkrankungen wie Marisken, Fibromen, dermalen Naevi, seborrhoischen Warzen, Mollusca contagiosa, Condylomata lata, Hämorrhoiden und Malignomen kommen gelegentlich vor (◉ **Abb. 1–3**).



Abb. 1 Ausgeprägte perianale Condylomata acuminata.



Abb. 2 Ausgeprägte perianale Condylomata acuminata.

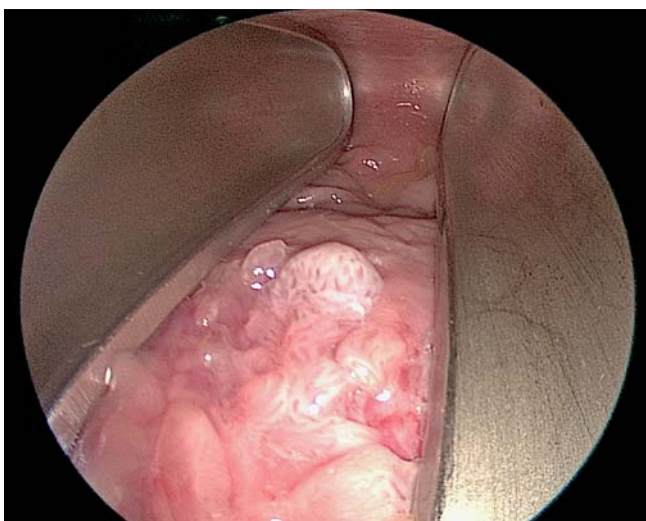


Abb. 3 Intraanale Condylomata acuminata.

Als Komplikation können sich auch seltener Fisteln ausbilden, auf deren Epithel dann ebenfalls Condylomata acuminata entstehen. Der wichtigste unabhängige Risikofaktor für eine HPV-Infektion ist die Anzahl der Sexualpartner während des Lebens. Wichtige Kofaktoren sind Nikotinabusus, Drogen, Multiparität, langjährige Einnahme von Sexualhormonen und immunsuppressive Medikamente, zum Beispiel nach Organtransplantationen. Auch Anogenitalrasuren haben einen begünstigenden Einfluss. Genitalwarzen können über Monate und Jahre persistieren. In bis zu 30% der Fälle heilen sie spontan ab. Spontanremissionen nach der Schwangerschaft und nach Absetzen immunsuppressiver Therapie weisen auf die besondere Bedeutung des zellulären Immunsystems bei der Kontrolle der HPV-Infektion hin [5]. Eine Sonderform ist der Buschke-Löwenstein-Tumor. Hierbei handelt es sich um ein Riesenkondylom, welches in ein Plattenepithelkarzinom übergehen kann, aber selten metastasiert. Rezidive sind häufig (● Abb. 4).

Diagnostik



Die Diagnose wird am häufigsten mittels Inspektion gestellt. Dazu gehört auch die Rektoskopie. Die häufig vertretene These, dass es dabei zu einer Verschleppung der Viren in den Analkanal kommt, verhindert eher die Detektion intraanaler Befunde und damit auch die Therapie. Bei Unsicherheiten muss eine histologische Untersuchung zur Abgrenzung gegenüber Malignomen erfolgen.

Bei lange bestehenden Kondylomen sind die typischen Koilozyten oft nicht mehr nachweisbar, aber eine Neoplasie kann damit beurteilt werden.

Es sollten bei Erwachsenen auf jeden Fall serologische Untersuchungen hinsichtlich Syphilis und HIV durchgeführt werden. Empfohlen werden von einigen Autoren auch serologische Untersuchungen hinsichtlich Hepatitis B und C sowie der Nukleinsäurenachweis hinsichtlich *Chlamydia trachomatis*.

Bei analem Fluor sollte eine Abstrichdiagnostik auf *Neisseria gonorrhoeae*, Mykoplasmen und Trichomonaden durchgeführt werden sowie der Nachweis von HSV durch direkte Immunfluoreszenz, PCR oder Zellkultur.

Essigsäuretest

Der Essigsäuretest wird intraanal mit 3%-iger Essigsäure durchgeführt, auf der perianalen Haut mit 5%-iger Essigsäure. Nach 5-minütiger Einwirkzeit lassen sich mit einer geeigneten Lichtquelle weißliche Areale, am besten mit einer Vergrößerung – zum Beispiel über einen Videoturm – detektieren. Hiermit können auch subklinische Läsionen sichtbar gemacht werden. Dies ist bedeutungsvoll für die Planung der zu exzidierenden Haut.

Therapie



Die Tatsache, dass eine Vielzahl von Therapieoptionen existiert, zeigt, dass keine zu 100% wirksam ist. Als Eigentherapie werden Podophyllotoxin-Lösung und -Creme, Imiquimod-Creme 5%, auch als Off-Label-Therapie, Imiquimod-Analzäpfchen 2,5%, Wartec-Creme oder Veregen-Salbe empfohlen, als ärztliche Therapie Trichloressigsäure, Kryotherapie, Elektrochirurgie, Kürettage oder Laser. Allen Behandlungen gemeinsam sind deutliche Lokalreaktionen wie Entzündung, Ödembildung, Erosion,

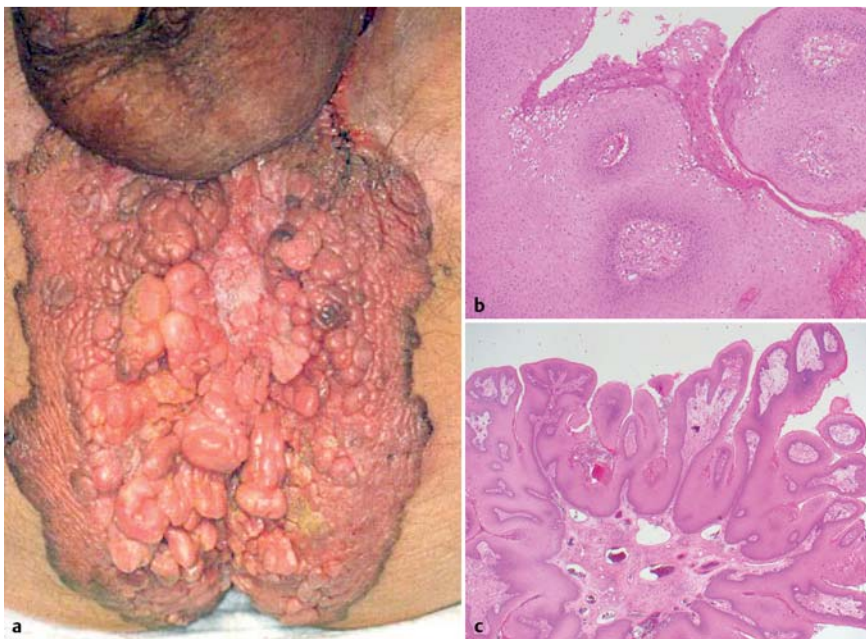


Abb. 4 a Buschke-Löwenstein-Tumor.
b, c Buschke-Löwenstein mit typischen Koilozyten.

Brennen, Juckreiz und Schmerzen sowie – abhängig von der Befundausdehnung – große Wundflächen.

Unabhängig von der Therapie kann HPV-DNS latent im Gewebe verbleiben und dann zu Rezidiven führen. Ziel jeder Therapie ist es, die sichtbaren Befunde zu entfernen und damit eine Reduktion der Virusanzahl zu erreichen, damit die Betroffenen leichter Antikörper bilden. Die durch eine natürliche Infektion erworbene Immunität soll aber nicht so wirksam sein wie die durch eine Impfung hervorgerufene.

Die Laserung erfolgt mit dem CO₂-Laser (10600nm), abhängig von der Größe der Befunde mit 10 bis 50 Watt im Dauerstrichbetrieb. Es kommt zu einer Vaporisation von Gewebe. Wegen der Rauchentwicklung ist eine suffiziente Absaugung erforderlich. In der Luft können lebende Viruspartikel nachgewiesen werden, die aber nicht zu einer Infektion des Personals führen. Schutzkleidung und Mundschutz sind erforderlich.

Ziehen die Condylomata acuminata in den Analkanal hinein, ist auch eine Koagulation mittels Nd:YAG-Laser möglich. Hier kann ein flexibler Lichtleiter eingesetzt werden, um schlecht zugängliche Stellen zu erreichen. Der Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 1064nm hat aber eine höhere Eindringtiefe und somit ein höheres Narbenrisiko, sodass er intraanal keinesfalls für eine zirkuläre Laserung eingesetzt werden sollte, damit es nicht zu einer Schrumpfung mit konsekutiver Stenose kommt.

Die Laserbehandlung hat den Vorteil, dass während der Behandlung bereits kleinere Gefäße durch die Thermik verschlossen werden und es so weniger zu Blutungen kommt. Zudem sind die resultierenden Wundflächen durch die Gewebeschrumpfung etwas kleiner als der Originalbefund.

Postoperativ kommt es, abhängig von der Wundfläche, zu Schmerzen, die eine feste Schmerztherapie über einige Tage erfordern. Bei Bedarf kommen auch Opiate zum Einsatz.

Während der Abheilungsphase sind regelmäßige Befundkontrollen erforderlich, weil sich schnell Rezidive ausbilden können. Die Antikörperbildung, die ja auch nach einer natürlichen Infektion – nicht nur nach einer Impfung – einsetzt, verläuft verzögert. Letztendlich führt die Behandlung zu einer Reduktion der Viruslast, sodass die Antikörperbildung einfacher erfolgen kann. Im

Umkehrschluss bedeutet dies, dass immungeschwächte Patienten häufiger betroffen sind und langwierigere Verläufe haben.

Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN), perianale intraepitheliale Neoplasie (PAIN) und Analkarzinom

Die Neoplasien werden meist durch HPV 16, 18 und 58 hervorgerufen und gelten als Vorläufer des invasiven Analkarzinoms. Die Entität liegt in der Normalbevölkerung bei etwa 2%, wobei Frauen etwas häufiger als Männer befallen sind.

Eine Ausnahme bilden aber HIV-infizierte Patienten. Seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) ist es nicht zuletzt durch eine signifikante Senkung der Mortalität und damit verlängerte Überlebenszeit zu einem Anstieg der Inzidenz von Analkarzinomen gekommen. Die Kombination von HIV und HPV führt durch die Unterdrückung von Tumorsuppressorgenen, z. B. p53, zu einem Anstieg der analen Dysplasien und Karzinome. Kreuter et al. [6] fanden bei 19% der HIV-Infizierten eine AIN/PAIN und in 86% einen HPV 16-, 18- oder 58- und 83-Nachweis. Auch unter einer HAART scheint sich die Rate der AIN/PAIN nicht zu verringern.

Wegen des hohen Entartungsrisikos sind bei dieser Patientengruppe sowie bei Immunsupprimierten häufige Kontrollen und Biopsien erforderlich.

Die Begriffe Präkanzerose, Leukoplakie, Morbus Bowen und bowenoide Papulose sind durch den Begriff der analen und intraanal Neoplasie ersetzt worden und basieren ausschließlich auf einer histomorphologischen Klassifikation [3].

Analog zu anderen Neoplasien und Lokalisationen wie Cervix uteri, vulvären, vaginalen und penilen werden 3 Grade unterschieden:

AIN/PAIN I	leichte Dysplasie im unteren Epidermidrittel
AIN/PAIN II	mittelgradige Dysplasie in der unteren und mittleren Epidermis
AIN/PAIN III	hochgradige Dysplasie in der gesamten Epidermis

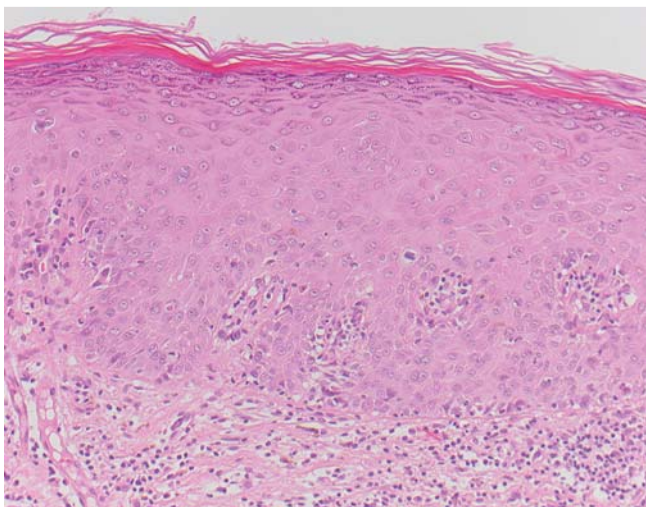


Abb. 5 AIN/PAIN I.

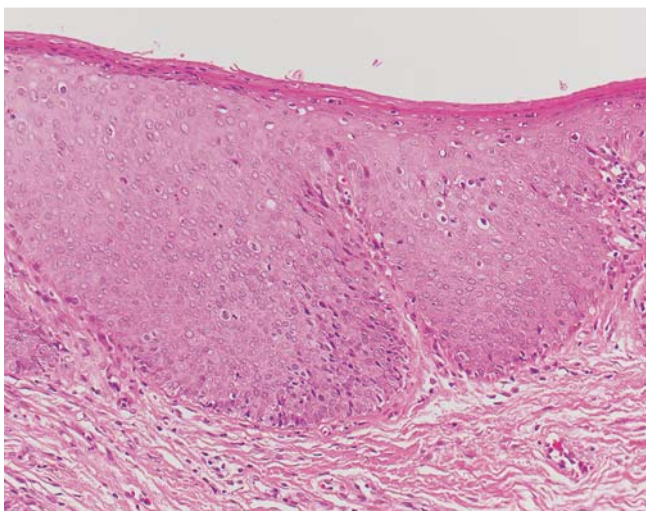


Abb. 6 AIN/PAIN II.

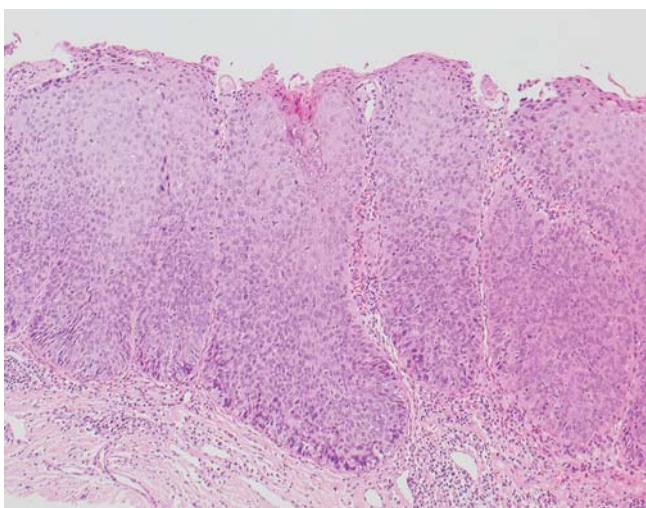


Abb. 7 AIN/PAIN III.

AIN und PAIN der Grade I und II können sich spontan zurückbilden oder in Stufe III übergehen und schließlich ein invasives Karzinom ausbilden (● Abb. 5–7).

Zu den typischen Zellveränderungen zählen die Kernpolarität, der Kernpleomorphismus, Hyperchromatismus und die für die Virusinfektion typische Koilozytose (zytoplasmatischer Halo um den Kern als Ausdruck einer aktiven replikativen Infektion).

Alle Dysplasiegrade sind häufig HPV-assoziiert. Bei der AIN I und II werden auch kondylomtypische HPV 6 und 11 nachgewiesen, wobei für das Stadium III meist die onkogenen Typen 16, 18, 33, 35, 58 und weitere verantwortlich sind.

Morbus Bowen

Der Morbus Bowen stellt eine drittgradige Dysplasie dar. Als Prädisposition gilt ein reduzierter Immunstatus. In der Normalbevölkerung sind Frauen im höheren Lebensalter häufiger betroffen als Männer. HIV-infizierte Patienten sind deutlich jünger und bis zu 80-fach häufiger betroffen.

Es treten sowohl Solitärbefunde als auch multiple Herde auf. Man sieht scharf begrenzte, braunrote, manchmal pigmentierte und/oder geringgradig erhabene Läsionen, durchmischt von leukoplakalen Veränderungen. Sie können symptomlos sein. Manchmal klagten die Patienten über Jucken, Nässen, Brennen, Defäkationsschmerzen oder diskrete Blutungen.

Ein Übergang in ein Plattenepithelkarzinom ist bei langer Verlaufsdauer möglich.

Histologisch zeigt sich eine parakeratotische akantotische Epidermis mit starker Kernpolymorphie, zahlreichen Mitosen und dyskeratotischen Zellen. Im Papillarkörper manifestiert sich eine starke entzündliche Stomareaktion.

Therapie

▼
Dysplasien ersten und zweiten Grades können unter engmaschiger Kontrolle mit Imiquimod-Creme oder Fluoruracilsalbe sowie operativ entfernt werden [4]. Bei drittgradigen Läsionen sollte immer eine komplette Entfernung angestrebt werden, damit histologisch Invasionen ausgeschlossen werden können. Bei verdächtigen Befunden führen wir eine fotodynamische Diagnostik (Fluoreszenzdiagnostik) mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) durch (● Abb. 8).

5-ALA ist eine Vorstufe des Häm in der Porphyrinsynthese. Das über mehrere Schritte entstehende Porphobilinogen wird vom Mitochondrium ins Zytosol transportiert. Hier wird über weitere Zwischenstufen aus vier Molekülen Porphobilinogen das für die fotodynamische Therapie bedeutsame Protoporphyrin IX gebildet.

5-ALA reichert sich in Tumorzellen und dysplastischen Zellen vierfach stärker an als in gesunden Zellen und wird zu Protoporphyrin umgesetzt, welches rot fluoresziert. Dadurch gelingt eine bessere Abgrenzung gegenüber gesundem Gewebe. In der Diagnostik bedeutet dies eine größere Sicherheit, auch Befunde, die noch nicht mit bloßem Auge erkennbar sind, zu detektieren und ebenfalls zu behandeln. Zur Fluoreszenzdiagnostik mit 5-ALA werden Lichtquellen mit Wellenlängen um die 630 nm verwendet.

Für die PDT werden die suspekten Stellen nach einer vierstündigen Einwirkzeit mit 80–120 Joule pro cm² mit einem Laser der Wellenlänge 680 nm bestrahlt. Dabei wird die gesunde Umgebung abgedeckt, um die umgebende Haut nicht zu schädigen. Es kommt zu einer konsekutiven Apoptose. Die Abheilung kann bis zu drei Wochen dauern. Der Vorteil liegt in der Wiederholbar-

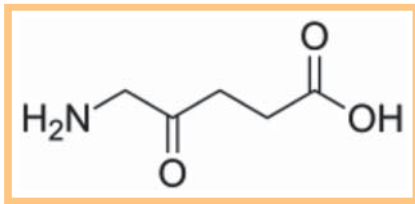


Abb. 8 Strukturformel von 5-ALA.

keit. Der Laserstrahl hat keine systemische Wirkung und wirkt nur da, wo er auftritt. Im Falle einer späteren Umwandlung einer Dysplasie in ein invasives Karzinom besteht immer noch die Option Strahlentherapie.

Das anale Plattenepithelkarzinom ist keine primäre Domäne der Lasermedizin mehr. Hier gelten die therapeutischen Optionen der Leitlinien. In Palliativ-Situationen können wir lokal Tumorkleinerungen vornehmen oder intraanal Rekanalisationen, um einen Ileus zu vermeiden.

Zur Impfung

Derzeit sind in Deutschland zwei Impfstoffe auf dem Markt. Cervarix, wirksam gegen HPV 16 und 18, Gardasil, wirksam gegen HPV 16, 18 und 6 und 11, also auch gegen die Kondylomverursacher. Seit Mitte 2015 ist auch ein neuer Impfstoff gegen 9 Typen (zusätzlich 31, 33, 45, 52 und 58) in Europa zugelassen, aber noch nicht verfügbar.

Die STIKO (Ständige Impfkommission) empfiehlt in Anlehnung an die Weltgesundheitsorganisation die HPV-Impfung für Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren. Dies wäre sicher auch sinnvoll für Jungen, muss aber im Einzelfall bei der Krankenkasse beantragt werden. Bis zum Alter von 15 (Cervarix) bzw. 14 Jahren (Gardasil) sind inzwischen nur noch zwei Impfungen vorgesehen; für alle anderen drei. Auch der neue Nona-Impfstoff wird auf drei Dosen verteilt werden.

Bisherige Untersuchungen belegen die Wirksamkeit des Schutzes gegen bestimmte Virustypen, auch gegen ähnliche andere Typen [1]. Dies bedeutet aber keinen generellen Schutz vor malignen Anogenitalerkrankungen. Eine Senkung der Krebsrate ist auf lange Sicht aber sehr wahrscheinlich.

Über die Dauer des Impfschutzes lässt sich noch keine genaue Aussage treffen, weil die Nachbeobachtungszeit erst neun Jahre beträgt. Manche Autoren gehen von 20 Jahren und mehr aus, also deutlich länger als bei einer überstandenen natürlichen Infektion.

Ob eine Impfung auch bei bereits infizierten Patienten therapeutisch wirkt, ist noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Danksagung

Die histologischen Bilder wurden von Herrn Prof. Dr. Christoph Loddenkemper, Berlin, zur Verfügung gestellt.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

HPV-Associated Anal Diseases and Lasertherapeutic Options

Human papilloma virus can cause widespread sexually transmitted diseases. Up to date more than 180 types of human papilloma viruses are known. About fifty of them may cause anogenital infections.

Because of their different potential to malignant transformation they are subdivided in low and high risk types. The aim is to detect and treat clinical symptoms as early as possible to avoid the emergence of malignancy or other complications.

Literatur

- 1 Humane Papillomaviren und Krebs. dkfz 17.2.2014. <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/hpv2>
- 2 Shew ML, Weaver B, Tu W et al. High frequency of human papillomavirus detection in the vagina before first vaginal intercourse among females enrolled in a longitudinal cohort study. *J Infect Dis* 2013; 207: 1012–1015
- 3 Nast A, Wienert V. S1-Leitlinie: Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) und perianale intraepitheliale Neoplasie (PAIN). Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGR), Registriernummer 013-062. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-062.html>
- 4 Dindo D, Weber M. Humanes Papillomavirus und anale Dysplasien: Diagnose, Screening und Therapie. *Schweiz Med Forum* 2012; 12: 282–285
- 5 Salat A. Die HPV-Infektion im Analbereich. Wien: Springer Professional Media, Bereich Medizin; 2007
- 6 Kreuter A, Reimann G, Esser S et al. Screening und Therapie der analen intraepithelialen Neoplasie (AIN) und des Analkarzinoms bei HIV-Infektion. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1957–1962