HPV assoziierte Läsionen in der Dermatologie und Venerologie

C. Heller-Vitouch

Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Ambulatorium für Pilzerkrankungen und andere venero-dermatologische Infektionen, Wien-Hietzing

Österreichische Gesellschaft für STD und dermatologische Mikrobiologie, ÖGSTD

Humane Papillomviren (HPV)

- Unbehüllte Viren mit einem ringförmigen, doppelsträngigen DNA-Genom
- Bisher über 200 verschiedene HPV-Genotypen identifiziert
- Fünf Genera: Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu- und Nu-HPV
- nur HPV aus dem Genus Alpha infizieren neben der Haut (kutane Typen) auch die Schleimhaut (mukosale Typen)

Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin 27/2018

Humane Papillomviren (HPV)

- Auf Grundlage ihres onkogenen Potenzials HPV in sogenannte Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Typen unterteilt

- Persistierende Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Typen -> Risiko für zufällige Integration des Virusgenoms in das Erbgut infizierter Epithelzellen steigt -> verstärkte Expression der Onkoproteine E6 und E7 -> Inaktivierung von Tumorsuppressorproteinen -> Dysplasien und Läsionen, deren Folge die Ausbildung maligner Tumoren sein kann

- WHO stuft derzeit 12 Hochrisiko-HPV-Typen als sicher karzinogen ein: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

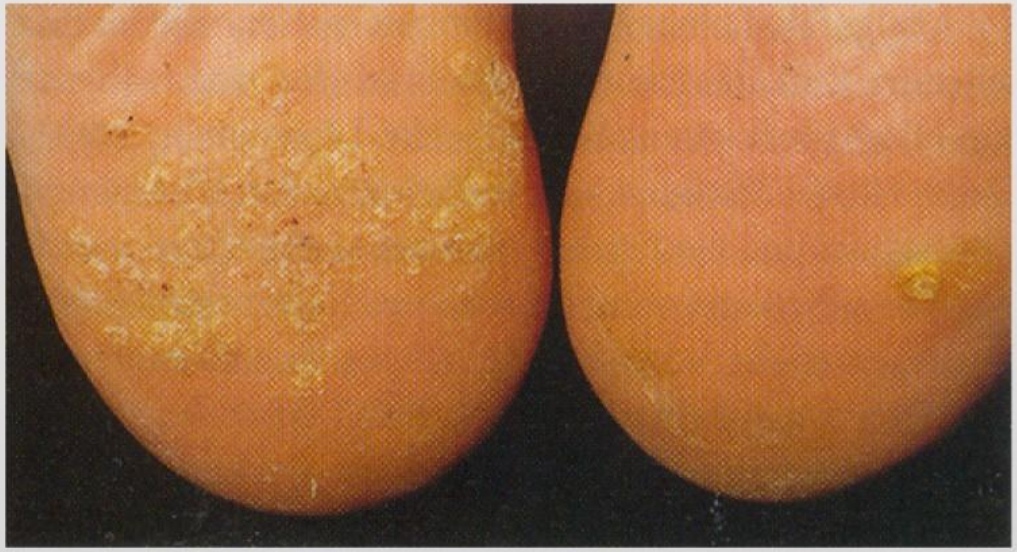
Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin 27/2018

Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV)

- Asymptomatisch
- Nicht-genitale Warzen (z.B. Fußwarzen)
- Genitalwarzen (Condylomata acuminata)
- Zervixdysplasien und Zervixkarzinom
- Orale, anale, vaginale und penile Infektionen

Beta-HPV

- Verrucae vulgares 2, 7, 22
- Plantarwarzen 1, 2, 4, 63
- Flache Warzen 3, 10, 8



Dermatologie/Venerologie, Fritsch 2004

Fitzpatrick, DiGM 2003

Epidemiologie und Infektionswege

- Direkter Kontakt
- Über Umwelt
  - Persistenz außerhalb des Körpers
  - Bovines Papillomavirus behält die Infektivität für Monate oder möglicherweise Jahre[1]
- 5 – 30% der Kinder und jungen Erwachsenen[2], 3-10% der Erwachsenen
- Persistenz für Jahre
- Spontane Regression
  - Kinder: ½ nach einem Jahr, etwa 2/3 nach 2 Jahren[3]
  - Erwachsenen: 5-10 Jahre nicht ungewöhnlich

[1]Jarrett W., Adv Viral Oncol 1986
[2]van Haalen FM, Br J Dermatol.2009
[3]Bruggink SC, Ann Fam Med 2013

GUIDELINES

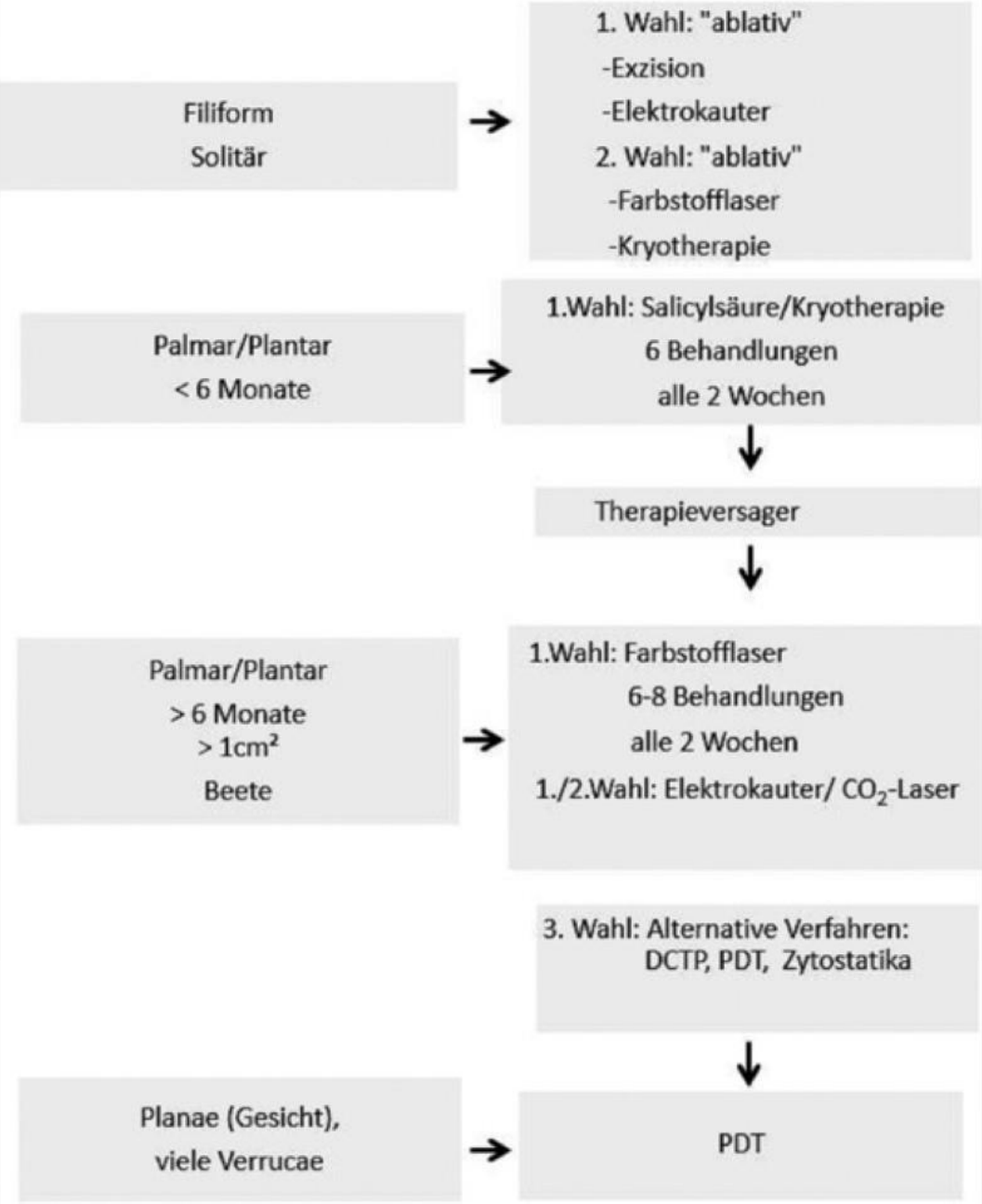
BJD
British Journal of Dermatology

British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014

J.C. Sterling,[1] S. Gibbs,[2] S.S. Haque Hussain,[1] M.F. Mohd Mustapa[3] and S.E. Handfield-Jones[4]

- Keine Therapie
- Interventionelle Therapie
  - Keine spezifische antivirale Therapie für HPV
  - Ziel, das infizierte Epithel zu beschädigen oder zu zerstören
  - Induktion von Zelltod und Antigen-Exposition und –Präsentation,
  - Dadurch potentielle Induktion einer Immunantwort

Therapeutischer Algorithmus I



- Rezidivrate: 15 – 40%

JDDG, September 2016, Pages 892-900

Komplikationen

- Schwere Immundefizienz (Organ- oder Knochenmarkstransplantierte, Lymphom, idiopathische CD4 Lymphozytopenie, HIV Infektion): Große therapieresistente Warzen, prologierte Verläufe

Epidermodysplasia verrucciformis (EV)

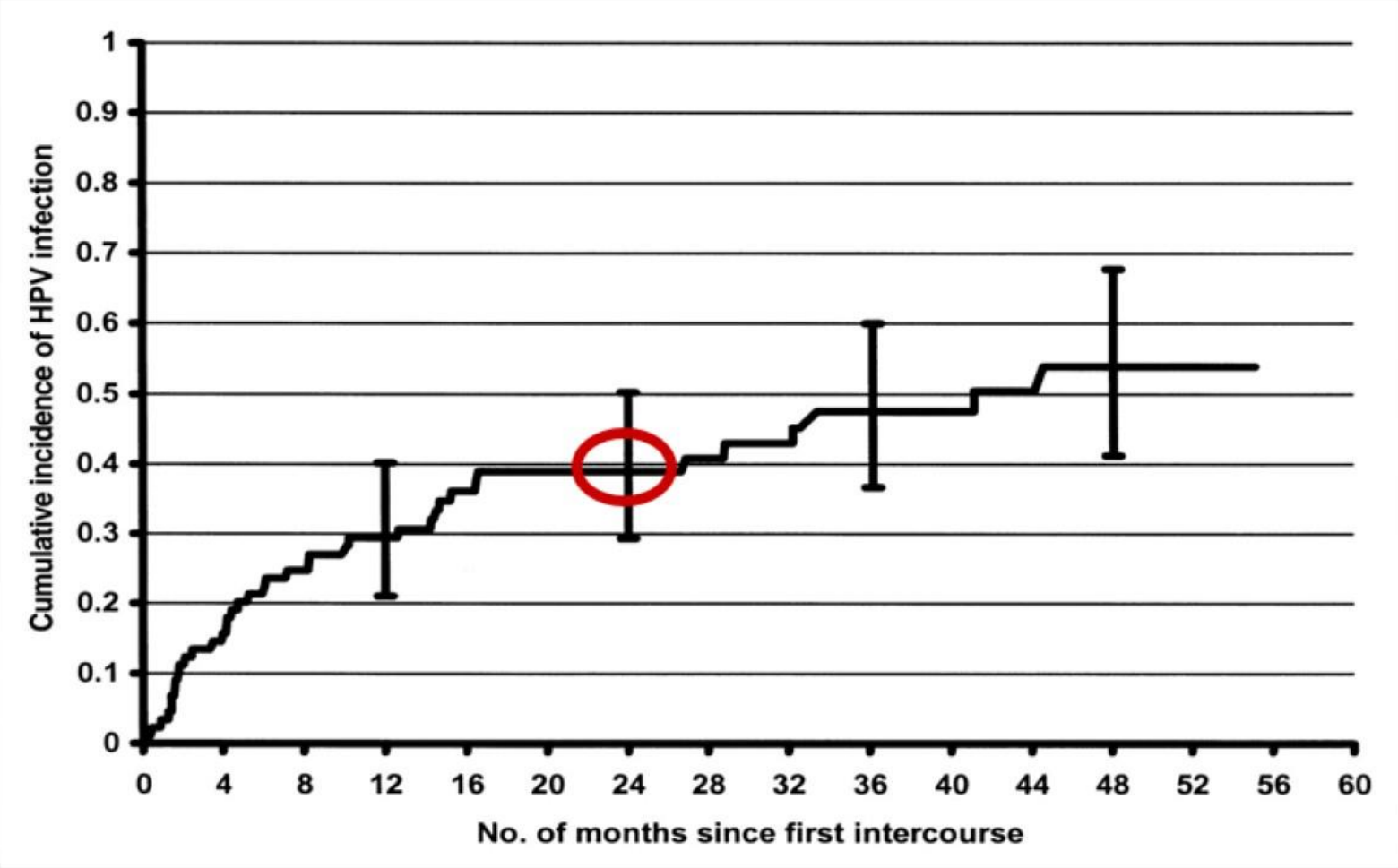
- Schuppende Maculae und Papeln, pityriasiforme Läsionen
- Kongenital (8-10%), Kindheit (50-70%), Pubertät (10-25%).
- Lewandowsky-Lutz Syndrom (1922), “tree man illness”
- Selten, autosomal rezessiv
- 25-30% maligne Hauttumore <30a, v.a. in UV-exponierten Arealen
- Beta HPV 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21-25, 36, 38, 47, 50

Fitzpatrick, DiGM 2003

Anogenitale HPV Infektion

- Die meisten sexuell aktiven Menschen infizieren sich mindestens einmal im Leben, meist bald nach Aufnahme der sexuellen Aktivität, mit HPV

Cumulative incidence of human papillomavirus (HPV) infection from time of first sexual intercourse (n = 94) among women in Washington State, 1990-2000



Winer, R. L. et al. Am. J. Epidemiol. 2003 157:218-226; doi:10.1093/aje/kwf180

American Journal of EPIDEMIOLOGY

Anogenitale HPV Infektion

- Die meisten sexuell aktiven Menschen infizieren sich mindestens einmal im Leben, meist bald nach Aufnahme der sexuellen Aktivität, mit HPV

- Risikofaktoren:
  - Hohe Anzahl von Sexualpartnern (des Partners/der Partnerin)
  - Oral- und Analverkehr
  - Immunsuppression bzw. Immundefizienz

Anogenitale HPV Infektion

- Viele HPV-Infektionen verlaufen subklinisch

- Niedrigrisiko-HPV:
  - 1-2% der sexuell aktiven Erwachsenen Condylomata acuminata
  - Lebenszeitrisiko 5-10%

Dermatologie/Venerologie, Fritsch 2004

Anogenitale HPV Infektion

- Viele HPV-Infektionen verlaufen subklinisch

- Hochrisiko-HPV:
  - bevölkerungsbasierte Erhebung (2010/2011): Deutschland 35% der Frauen im Alter von 20-25 Jahren mit einem Hochrisiko-HPV-Typ infiziert
  - Meist transiente Infektion (1-2a)
  - In ca. 5-10% Persistenz
  - höhergradige zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN III),
  - wenn unbehandelt, in ca. 30-50% der Fälle ein Zervixkarzinom
  - Männer: Peniskarzinom, Analkarzinom
  - Karzinome Mundhöhle und Rachen

Analkarzinom

- 1-2% der gastrointestinalen Karzinome
- MSM:
  - 71.9% HPV positive, 50.6% high-risk types
  - 29,9% AIN, 12,4% high grade AIN

Salat A, Kirnbauer R. Et al., 23rd International Papillomavirus Conference, Prag 2006

HPV-Transmissionsrate

- mittlere HPV-Übertragungsrate von 40%
- bei 11 sexuellen Akten 100% Übertragung m zu f
- Schätzung für HSV und HIV - 1 : 1000

Burchell AN, et al., Am J Epidemiol. 2006 Mar 15;163(6):534-43. Epub 2006 Jan 18

Übertragung

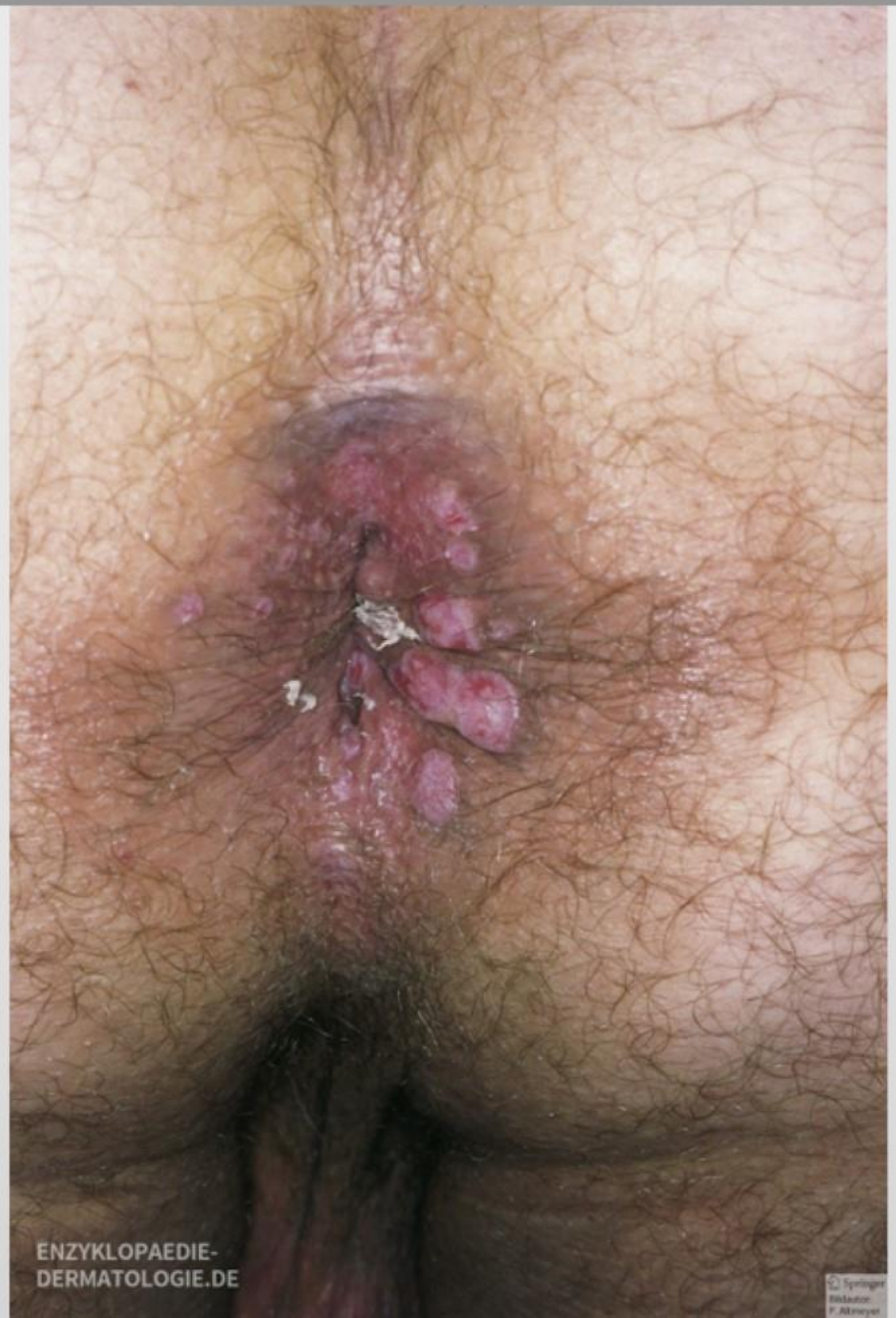
- Von Mensch zu Mensch bei Sexualkontakt
- Sehr engen Körperkontakt
- Selten Schmierinfektion
- Selten peripartal

Inkubationszeit

- geschätzte Dauer zwischen HPV-Infektion und Ausbildung von Genitalwarzen meist 2-3 Monate (2 Wochen bis viele Monate)
- Dauer zwischen persistierender Infektion mit Hochrisiko-HPV-Typen und hochgradiger zervikaler Dysplasie geschätzt 3-6 Jahre
- Hochgradige Dysplasie und invasives Karzinom geschätzt ca. 10 bis über 30 Jahre
- Für Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Typen bei Männern liegen bisher keine entsprechenden Daten zur Tumorentwicklung bei persistierenden HPV-Infektionen vor.

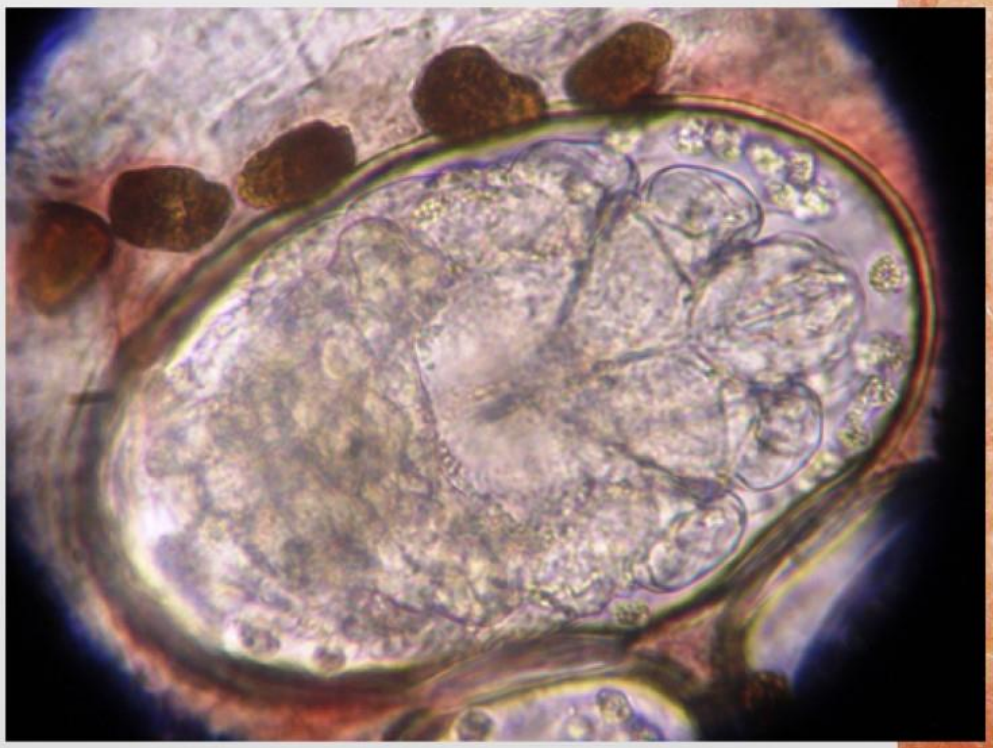
Differentialdiagnosen

Condylomata lata

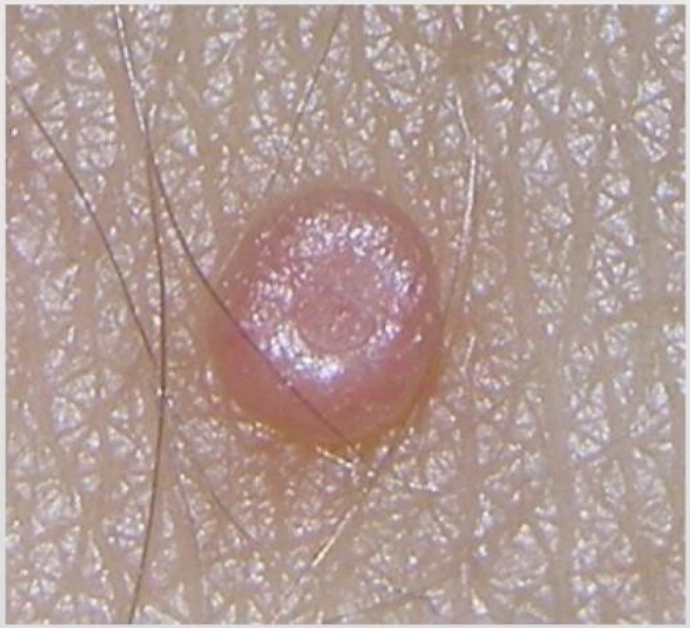


Pearly penile papules, Hirsuties coronae glandis

Ektope Talgdrüsen: Fordyces spots



Sarcoptes scabiei



Mollusca contagiosa

Therapie

- Selbsttherapie bei Erwachsenen
  - Podophyllotoxin 0,5%
  - Imiquimod 5%
  - Sinecatechine 10%

- Ablative Verfahren
  - Elektrokauterisation
  - Kürettage
  - Lasertherapie
  - Kryotherapie

HPV: from detection to vaccine

HPV linked to cervical Cancer 1982 (Harald zur Hausen)

FDA approved 2006:
Quadrivalent vaccine (6, 11, 16, 18)

FDA approved 2009:
Bivalent vaccine (16,18)

FDA approved 2014:
Nonavalent vaccine (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)

Impfung

- Virus-like Particles:
Äußere L1 Protein Hülle, kein genetisches Material

- Induziert eine stark protektive Immunantwort

- Antikörper-Titer übertrifft jenen der natürlichen Infektion

Impfplan Österreich 2019

HPV - Humane Papillomaviren

Kostenfreies Impfprogramm und Kinderimpfung

Die 9-valente Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV9, Gardasil 9) ist im kostenfreien Impfprogramm für Mädchen und Buben enthalten und wird **ab dem vollendeten 9. Lebensjahr bis zum vollendeten 12. Lebensjahr** nach dem **Schema 0/6-12 Monate (1+1)** geimpft. Die Impfung erfolgt auch im Rahmen von Schulimpfungen (vorzugsweise in der 4. Schulklasse). Außerdem bieten die **Bundesländer an den öffentlichen Impfstellen** für Kinder **bis zum vollendeten 15. Lebensjahr** Catch-up Impfungen **zum vergünstigten Selbstkostenpreis** an. Für die Inanspruchnahme im kostenfreien Impfprogramm und auch im Catch-up-Impfprogramm gilt das Alter zum Zeitpunkt der 1. Teilimpfung.

Australische Daten

Durchimpfungsrate ca. 70-75%

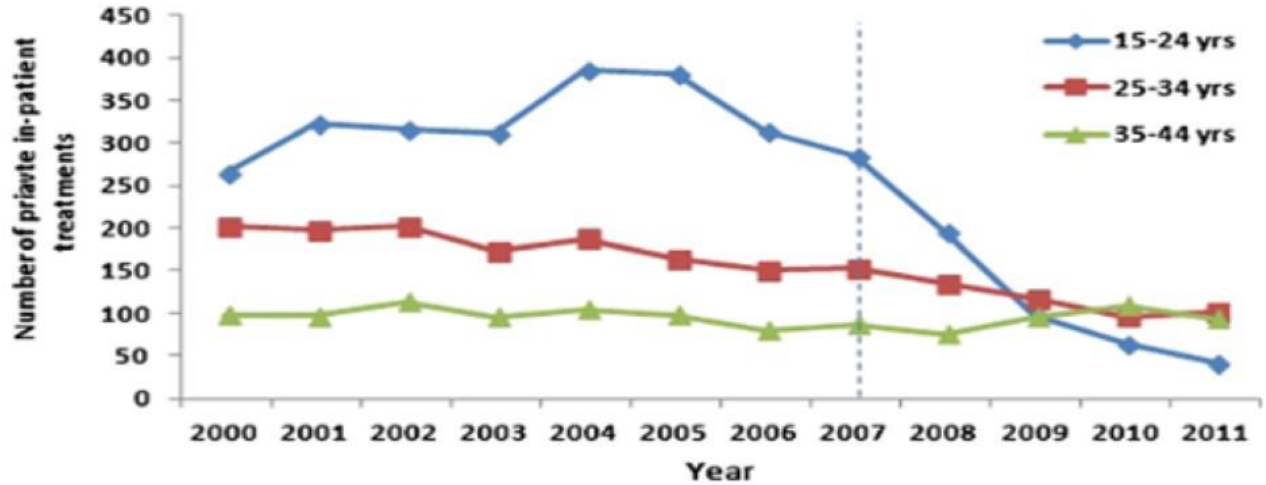


Figure 1 Numbers of in-patient treatments for vulval/vaginal warts in women by age-group, 2000–2011.

Euro Surveill. 2018;23(41)

Australische Daten

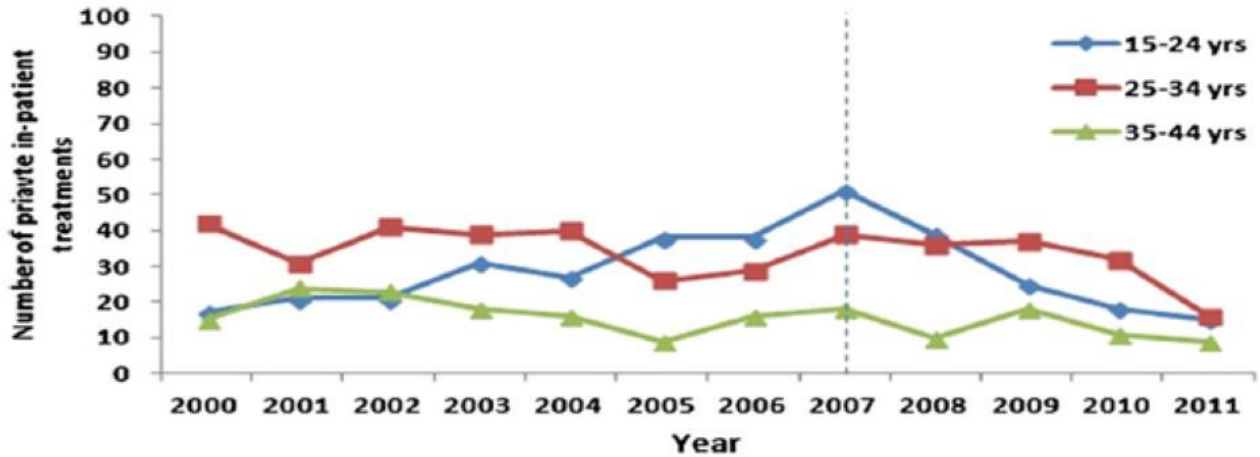
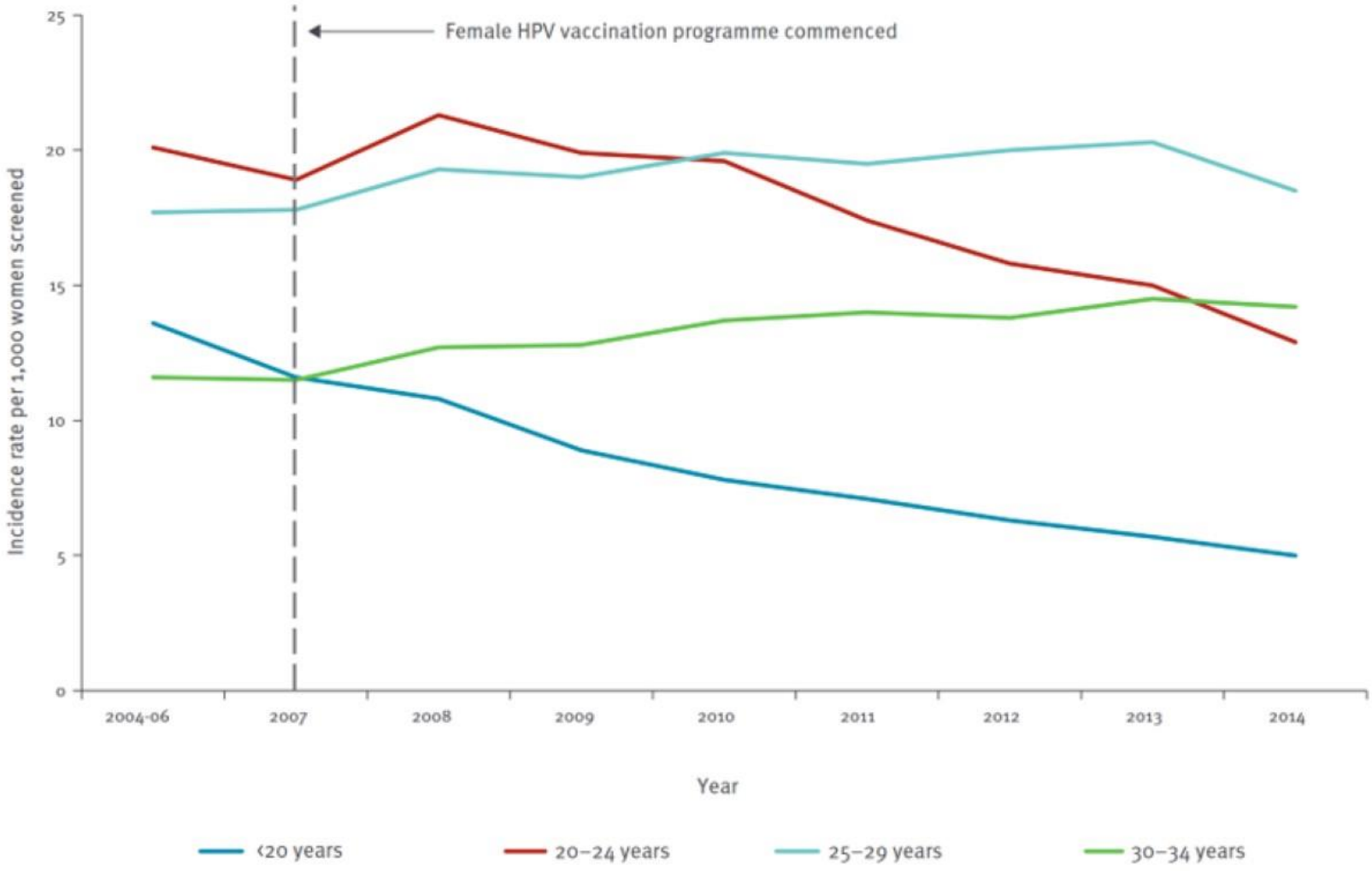


Figure 2 Numbers of in-patient treatments for penile warts in men by age-group, 2000–2011.

Euro Surveill. 2018;23(41)

FIGURE

Trends in high-grade cervical abnormalities in women by age group before and after commencement of the female HPV vaccination programme, Australia, 2004–2014



Euro Surveill. 2018;23(41)

REVIEW

The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?

Cyra Patel[1], Julia ML Brotherton[2,3], Alexis Pillsbury[1], Sanjay Jayasinghe[1,4], Basil Donovan[5,6], Kristine Macartney[1,4], Helen Marshall[7,8]

- Es wird erwartet, dass 9vHPV 90% der cervicalen und 96% der analen Karzinome verhindern wird
- With continued high coverage among both males and females, **elimination of vaccine-type HPV** disease seems achievable in Australia.

Euro Surveill. 2018;23(41)