

Humanes Papillomavirus –bisherige Erfolge und künftige Herausforderungen

F. Bally, C. Duc, Zentralinstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten

Einleitung

Bis heute wurden über 100 Arten des humanen Papillomavirus (HPV), einem RNA-Virus, das ganz spezifisch für den Menschen ist, identifiziert. Eine Infektion mit dem HPV ruft Läsionen der Haut oder der Schleimhaut hervor. Die Art der Läsionen hängt von der Art des HPV ab: zum Beispiel HPV-Typ 1 und 2 für gemeine Warzen, Typ 6 und 11 für Condylome und Typ 16 und 18 für die Mehrzahl der Krebse des Gebärmutterhalses. Das Spektrum der Neoplasien, die durch onkogene Papillomaviren hervorgerufen werden (Hochrisikotypen, meist die HPV-Typen 16 und 18), ist gross und umfasst die rezidivierende Papillomatose der Atemwege, bestimmte anogenitale Krebse beim Mann (Penis, Anus) und bei der Frau (Zervix, Vagina, Vulva und Anus) und bestimmte nicht keratinisierende Karzinome des Oropharynx [1,2]. Die Übertragung der Viren erfolgt über einen engen Kontakt über die Haut (bei Warzen) oder sexuell (genital, anal oder möglicherweise oral bei Condylomen, Plattenepitheldysplasie und Karzinomen). Mehr als 80% der Frauen haben im Laufe des Lebens eine Genitalinfektion mit HPV, was diese Infektion zur häufigsten sexuell übertragbaren Infektion macht. Die Mehrzahl dieser Infektionen heilt jedoch spontan. Nur ein kleiner Teil der Infektionen und damit das Risiko der Entwicklung einer Plattenepitheldysplasie, eines Carcinoma in situ und schliesslich eines invasiven Krebses bleiben bestehen.



Abbildung 1: Hochgradige Plattenepitheldysplasie: Plattenepithelzellen mit vergrössertem hyperchromatischen Zellkern mit unregelmässigen Konturen und mit umgekehrtem Kern-Zytoplasma-Verhältnis

Primärprävention

Die wiederholte Verwendung eines Kondoms bei jungen Frauen von Beginn der sexuellen Aktivität an über ein Jahr reduziert das Infektionsrisiko um 70%. [3]

In der Schweiz sind zwei Impfstoffe gegen das Papillomavirus erhältlich, das vierwertige Gardasil (HPV 6, 11, 16, 18) und das zweiwertige Cervarix (HPV 16, 18); die beiden Impfstoffe haben wenig Nebenwirkungen, insbesondere lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Der Impfstoff wird im Wallis von den schulmedizinischen Diensten an Mädchen im Alter von 11 bis 14 Jahren verabreicht. Wenn die erste Dosis vor dem Alter von 15 Jahren verabreicht wird, reichen zwei Impfungen im Abstand von 6 Monaten aus, ansonsten sind drei Dosen zum Zeitpunkt 0, 1-2 und 6 Monate erforderlich [4]. Ein Nachholen ist möglich und wird bis zum Alter von 26 Jahren empfohlen. Der Impfstoff hat nur dann einen Effekt, wenn er vor einer HPV-Infektion verabreicht wird, also idealerweise vor dem Alter des Beginns sexueller Aktivität. Die Wirksamkeit der beiden Impfstoffe gegen den Hochrisikovirustyp 16 und 18 wurde (nach 5 Jahren) nachgewiesen und zeigt sich in einer starken Verringerung präkanzeröser Läsionen (high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)), einer Reduktion der Zahl abnormer Abstriche, Kolposkopien und Konisationen. Es wird eine Wirkung auf die Inzidenz des Zervixkarzinoms erwartet, da Plattenepitheldysplasien durch HPV eine zwangsläufige Etappe bei der Entstehung von 99% dieser Art von Krebs sind.

Mehrere Länder (USA, Kanada, Österreich und Australien) haben begonnen, Jungen zu impfen, um Krebs bei Männern zu verhindern, insbesondere das Analkarzinom bei Männern, die homosexuellen Verkehr

haben. Die Langzeitwirkung der beiden verfügbaren Impfstoffe ist noch nicht bekannt, und möglicherweise sind Auffrischungen erforderlich. Da die Zahl der onkogenen HPV-Typen (mit hohem Risiko) sich auf mehr als 10 erhöht hat und die Impfstoffe nur gegen die Typen 16 und 18 schützen, müssen Programme zum Gebärmutterhalskrebs-Screening weitergeführt werden.

Sekundäre Prävention: Screening

Das Screening auf Läsionen des Gebärmutterhalses mittels Zytologie nach der von Papanicolaou entwickelten Methode, die in den 60er Jahren eingeführt wurde, ist das wirksamste bisher bekannte Screeningprogramm. In Finnland wurde das Präventionsprogramm in den 60er Jahren eingeführt und konsequent durchgeführt, und es hat dazu geführt, dass die Zahl der Zervixkarzinomfälle von 15 Fällen pro 100'000 Einwohnern auf ca. 5 Fälle gesunken ist, einer der niedrigsten Werte in Europa.[5] In der Schweiz wurden mit demselben Programm zwischen 2006 und 2010 5,3 Fälle von Zervixkarzinom pro 100'000 Einwohner und pro Jahr diagnostiziert (National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, Zürich). Die Sensitivität und Spezifität der Zytologie ist teilweise beschränkt, und es wird empfohlen diese Art von Abstrichen regelmässig zu wiederholen. Die Zytologie im flüssigen Milieu (Flüssig-Zytologie) verbessert die Qualität des Ablesens (bessere Empfindlichkeit, weniger nicht spezifische Resultate). Manche Resultate bleiben jedoch zweifelhaft (atypische Plattenepithelläsionen, atypische Drüsenläsionen) und führen zu Beunruhigung bei den Patientinnen und zu unnötigen Kosten. Die HPV-Typisierung mittels PCR, einer neuen sehr sensiblen und mit Zytologiematerial einfach durchzuführenden Methode, ermöglicht die Bestimmung von Hochrisiko-HPV; allerdings ist sie auch in Fällen von Infektionen ohne Läsion, die spontan heilen können, positiv. Heute lässt sich mit einer Kombination dieser beiden Methoden (Zytologie und PCR) der Nachweis dieser präkanzerösen Läsionen (hochgradige Plattenepithelläsionen) verbessern. [6]

Künftige Herausforderungen

Im Wallis erhielten im Jahr 2010 60% der Mädchen im Alter von 16 Jahren mindestens zwei Dosen des Impfstoffes gegen HPV. Folglich wird mittelfristig eine Abnahme der Plattenepitheldysplasien und langfristig eine Verringerung der Zahl der Zervixkarzinome erwartet. Auf das zytologische Gebärmutterhalskrebs-Screening lässt sich dennoch nicht verzichten: Die Mehrzahl der Fälle von Zervixkarzinom (60%), die heutzutage in den USA diagnostiziert werden, tritt bei Patientinnen auf, die sich keinem zytologischen Screening unterzogen haben.

Leistungen des ZIWS :

Zytologische Untersuchung : 22,85 bis 91,98 Tarmed-Punkte, je nach Resultaten

PCR-HPV (Typisierung): Position 3156, Tarif 180 Punkte BSV

Nachholen der Impfung gegen HPV bei Frauen :

- zwischen 15 und 19 Jahren (vor dem 20. Geburtstag) im Rahmen des kantonalen Nachholimpfprogrammes (bis 2017);
- empfohlen bis zum 26. Lebensjahr; die Kosten übernimmt die obligatorische Grundversicherung (keine Franchise).

Literatur

- [1] Jin XW et al. Cleve. Clin. J. Med. Jan.2013;80(1):49-60.
- [2] Vassilakos P et al. Rev. Médicale Suisse. 24.Oct.2012;8(359):2015-6, 2018-20.
- [3] Winer RL et al. N. Engl. J. Med. 22.Jun.2006;354(25):2645-54.
- [4] Plan de vaccination suisse 2014.
- [5] Syrjänen KJ et al. Expert Rev. Vaccines. Jan.2010;9(1):45-57.
- [6] Naucler P et al. N. Engl. J. Med. 18.Oct.2007;357(16):1589-97.

Kontaktpersonen

Zytologische Untersuchung : Abteilung für Histozytopathologie
Tel. 027 603 4774 (französisch), 027 603 4770 (deutsch)

Dr. med. Christophe Duc christophe.duc@hopitalvs.ch

PCR : Abteilung für Infektionskrankheiten

Tel. 027 603 4865

Dr. Alexis Dumoulin alexis.dumoulin@hopitalvs.ch

Impfung : Abteilung für Infektionskrankheiten.

Tel. 027 603 47 80.

Dr. med. Frank Bally frank.bally@hopitalvs.ch