

HPV-assoziierte Erkrankungen und Prävention

Update Humanes Papillomavirus 2024 – Teil 1

Das Humane Papillomavirus (HPV) ist die häufigste sexuell übertragene Infektion und sie ist meist nur vorübergehend. HPV-assoziierte Karzinome sind selten und betreffen auch Männer. Rachenkarzinome (v.a. bei Männern) und Analkarzinome (bei Frauen) haben zugenommen. Das Analkarzinom-Screening wird neu bei Männern mit HIV, die Sex mit Männern haben, und anderen Personen mit erhöhtem Risiko empfohlen. Eine wirksame Methode für das Rachenkarzinom-Screening existiert noch nicht.

Laura Kiener^{a,b}, Corina Schwendener^{a,b}, Bernhard Wingeier^{b,c}, Caesar Gallmann^{b,d}, Gisela Etter^{b,e}, Benedikt M. Huber^{b,f}, Barbara Bertisch^g, Karoline Aebi-Popp^{h,i}, David Haerry^j, André B. Kind^k, Brigitte Frey Tirri^l, Martina A. Broglie^m, Philip Tarr^{a,b}

^a Medizinische Universitätsklinik, Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital Baselland, Bruderholz, Universität Basel; ^b Nationales Forschungsprogramm NFP74 Impfskepsis; ^c Kinder und Jugendmedizin, Klinik Arlesheim; ^d Allg. Innere Medizin FMH, Au ZH; ^e FMH Allg. Innere Medizin, FA Homöopathie (SVHA), Präsidentin UNION Schweizerischer komplementärmedizinischer Ärzteorganisationen, Richterswil; ^f Zentrum für Integrative Pädiatrie, Klinik für Pädiatrie, HFR Fribourg – Kantonsspital, Fribourg; ^g checkin Zollhaus, Zürich; ^h Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern, Universität Bern; ⁱ Praxis im Frauenzentrum, Lindenhofspital, Bern; ^j Positivrat Schweiz, Bern; ^k Frauenklinik, Universitätsspital Basel; ^l Frauenklinik, Kantonsspital Baselland; ^m Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital Zürich

Einleitung

Bei jungen Schweizer Männern und Frauen ist die Wahrnehmung weit verbreitet: HPV betrifft Frauen und verursacht Gebärmutterhalskrebs [1]. HPV kann aber zahlreiche weitere Karzinome bei Frauen **und** Männern auslösen. Mit diesem Artikel möchten wir Haus- und Kinderärztinnen- und -ärzte bei der Beratung ihrer Patientinnen und Patienten über HPV-assoziierte Erkrankungen und Prävention unterstützen. Die meisten HPV-Infektionen sind vorübergehend und HPV-assoziierte Karzinome selten. Eine umfassende Sexualberatung der Adoleszenten schliesst Faktoren ein, die eine HPV-Infektion begünstigen oder vermindern können.

HPV: Übertragung, Persistenz, Progression

Wie wird HPV übertragen?

Meist via penetrativen Sex, aber auch via «nicht-penetrativen» Sex, also beim Liebespiel und engem Körperkontakt ohne Penetration wie beim Petting und intensivem Küssen: via Finger, Hände und auch Sex-Toys nach oral, anal und genital und umgekehrt – entsprechend wurde HPV in Studien auch bei manchen Personen nachgewiesen, die ange-

ben, noch nie Sex gehabt zu haben [2–4]. Durch Reibung zweier Körper entstehen Mikroläsionen in der (Schleim-)Haut, die dem Virus das Eindringen erlauben.

Gibt es nicht-sexuelle HPV-Übertragungen?

Diese galten bisher als vernachlässigbar, z. B. via gynäkologische Spektula, Untersuchungs-liegen, Vaginalsonden [5, 6] oder im Alltag (z.B. über gemeinsam verwendete Handtücher). Manchmal wird HPV von der Mutter auf das Kind übertragen (intra- oder peripartal, unabhängig vom Geburtsmodus) [7], führt aber nur sehr selten zu Problemen, wie z. B. der respiratorischen Papillomatose bei Säuglingen. Auch bei einigen Kleinkindern ist HPV nachweisbar [8]; ob dies später zu Erkrankungen beiträgt, ist unklar.

Wie häufig ist die sexuelle Übertragung von HPV?

HPV ist weltweit die häufigste sexuell übertragbare Infektion (STI) [9]: Die meisten Leute stecken sich in ihrem Leben irgendwann sexuell mit HPV an [10] – fast die Hälfte davon innert zwei Jahren nach Aufnahme der sexuellen Aktivität [11–14].

Infektiologie-Serie

Infektionen und Immunabwehr sind in der Praxis wichtige Themen. Sie bieten hervorragende Gelegenheiten zu interdisziplinärer Zusammenarbeit, Überprüfung von gängigen Konzepten und Integration komplementärmedizinischer Sichtweisen. Philip Tarr ist Internist und Infektiologe am Kantonsspital Baselland und leitet das Nationale Forschungsprojekt NFP74 zu Impfskepsis. Ihm liegt viel an einer patientenzentrierten Medizin und an praxisrelevanten Artikeln, die wir in der Folge in *Primary and Hospital Care* regelmässig publizieren werden.



Schützen Kondome vor einer sexuellen HPV-Übertragung?

Nur teilweise; Schutzwirkung bei konsequentem Einsatz etwa 60–70% [15, 16].

Was passiert nach der HPV-Ansteckung?

Die Ärztin soll über HPV, wie über andere STIs [17], neutral, nicht stigmatisierend kommunizieren und aufklären: HPV ist häufig, meist asymptomatisch und heilt meist spontan und folgenlos ab [9, 18, 19]. HPV *persistiert* bei weniger als 10% der infizierten Personen [20] (Abb. 1; übliche Definition: ≥ 2 positive HPV-Tests über ≥ 6 Monate [9]).

Wie lange dauert die HPV-Infektion?

Die mediane Dauer variiert von 6 Wochen [21] bis 6–8 Monate [12, 13]; onkogene HPV-Typen könnten teils auch länger (>1 Jahr) persistieren [14, 22], v.a. oral und mit zunehmendem Alter. Eine persistierende Infektion mit onkogenen HPV-Typen ist der stärkste Risikofaktor für HPV-assoziierte gynäkologische Krebserkrankungen [10].

Wer hat mich angesteckt?

Es ist nicht möglich festzustellen, wer wen angesteckt hat [10, 23, 24]. HPV zu haben bedeutet auch nicht, dass eine Person oder ihr Partner Sex ausserhalb der Beziehung hat [10]. Der HPV-Nachweis muss nicht mit *kürzlicher* sexueller Ansteckung zusammenhängen, sondern kann auch durch *persistierende* oder durch *latente* HPV-Infektion bedingt sein, die selbst Jahre später (vermutlich wegen nachlassender Immunität) reaktiviert werden kann [20, 25].

Soll sich mein Partner auf HPV testen lassen?

Nein. Sexualpartner von HPV-positiven Frauen tendieren dazu, auch HPV-positiv zu sein [10, 26]. Es existiert keine standardisierte Abstrichmethode und keine antivirale Therapie, daher hätte ein HPV-Nachweis keine Konsequenz.

Soll ich HPV-Antikörper messen?

Nein, dies wird nicht empfohlen [27]. Ein klar «schützender» Antikörpertiter ist nicht klar definiert und die Titerhöhe ist hinsichtlich des Schutzes schwer zu beurteilen [28]. Daher: Antikörper (gegen die HPV-Hüllproteine) eignen sich *nicht* zur Feststellung, ob jemand immun oder anfällig für bestimmte HPV-Typen ist, ob eine HPV-Infektion vorliegt oder nicht, ob sie akut oder chronisch ist, wer wen angesteckt hat und entsprechend nicht zur Ermittlung des Impfbedarfs. Noch unklar ist, ob wir künftig Antikörper gegen die Onkoproteine der wichtigsten onkogenen HPV-Typen messen könnten zur Früherkennung von Rachen- oder Analkrebs [29–31].

Wie lange dauert es von der HPV-Infektion bis zum Zervixkarzinom?

Meist über 20 Jahre. Selten, z. B. bei Immunsuppression nur 5–10 Jahre [9]. Davor bilden sich über viele Jahre Dysplasien (Abb. 1). Auch die meisten Dysplasien heilen spontan aus; dies ist umso wahrscheinlicher, je jünger die betroffenen Frauen sind.

Gibt es Risikofaktoren für anogenitale HPV-Akquisition, Persistenz und Progression zu Dysplasie und Krebs?

Das Ansteckungsrisiko steigt mit der Zahl der Sexualpartner, bei frühem erstem Sex, mit anderen STIs in der Anamnese, bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) [32–35], aber auch bei Frauen, die Sex mit Frauen haben [36, 37]. Rauchen erhöht dosisabhängig das Risiko von positivem HPV-Nachweis (1,6–2-fach) [38] und die HPV-Viruslast in den Abstrichen, vermutlich via negative lokale (z.B. immunschwächende) Effekte, aber auch via mehr sexuellem Risikoverhalten bei Rauchern. Rauchen beschleunigt die Karzinogenese und verschlechtert die Prognose bei HPV-assoziierten Karzinomen [39–44]. Chlamydiose könnte die HPV-bedingte dysplastische Progression beschleunigen [45]. Ungeklärt ist, ob hormonelle Verhütung, v.a. bei längerer Dauer [46, 47] HPV-Infektionen und Zervixdysplasien fördert [38, 48], oder sogar davor schützt [49, 50]. Der Einfluss des genitalen Mikrobioms auf HPV-Infektion, Persistenz und Dysplasie-Progression ist noch unklar [51, 52]. Die Zirkumzision des Mannes senkt zwar das Ansteckungsrisiko für HIV, bezüglich HPV ist der Effekt unklar. Auch wurden keine klaren Einflüsse des HLA-Typs gezeigt [53, 54].

Erhöht eine Immunsuppression das Risiko für HPV-assoziierte Krankheiten?

Ja. Bei schwerer iatrogener Immunsuppression (z.B. Organtransplantation [55] oder HIV [56–58]) können HPV-Persistenz und Dysplasien deutlich gehäuft vorkommen. Bei MSM mit HIV sind die Analkrebs-Trends in der Schweiz und anderswo seit über zehn Jahren rückläufig, am ehesten bedingt durch

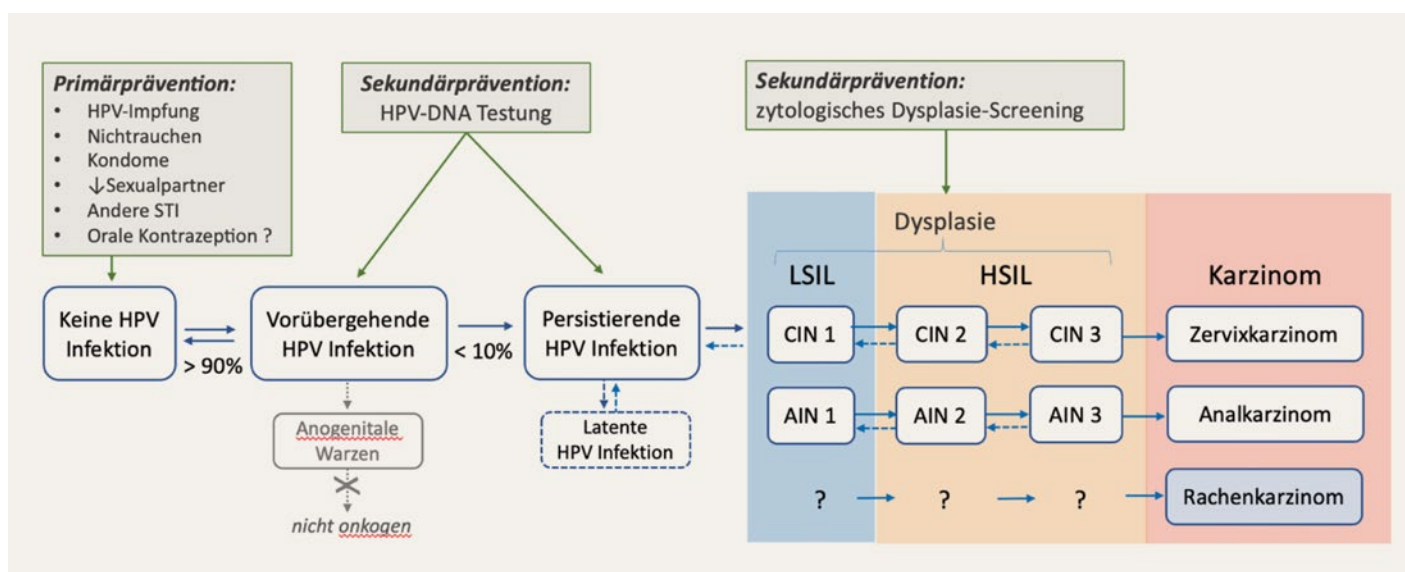


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf, Primär- und Sekundärprävention von HPV-Infektionen. LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion), CIN (cervical intraepithelial neoplasia), AIN (anal intraepithelial neoplasia). Neben diesen squamösen Veränderungen gibt es die glandulären Veränderungen [131, 132], also AGC-NOS und AGC-FN (atypical glandular cells – not otherwise specified bzw. favor neoplastic) und AIS (adenocarcinoma in situ), die seltener sind und wir hier daher nicht darstellen.

wirksame antiretrovirale HIV-Therapien [57, 59].

Was sind Risikofaktoren speziell für eine orale, onkogene HPV-Infektion?

Männliches Geschlecht, Rauchen, intensives (Zungen-)Küssen [21, 60–63] und die Anzahl der genitalen und oralen Sexualpartnerinnen und -partner [21, 60, 64, 65].

Welche Typen von HPV gibt es?

Es gibt mehr als 200 HPV-Typen [66]. Typ 16 und 18 sind die wichtigsten und häufigsten onkogenen HPV-Typen [67, 68]. Beim Oropharynxkarzinom sind Typ 16 und Typ 33 (in Gardasil-9 enthalten) am häufigsten.

HPV-assoziierte Krankheiten

Zusammengefasst treten alle anderen HPV-assoziierten Karzinome in der Schweiz mittlerweile häufiger auf als das Zervixkarzinom (Abb. 2) [69–71].

Erkläre mir kurz die Einteilung der Dysplasien.

Die meisten Dysplasien sind von blossen Auge nicht sichtbar. *Zytologisch* (sogenanntes Bethesda-System) erfolgt die Einteilung in ASCUS (atypische Plattenepithelien unklarer Signifikanz), LSIL und HSIL (*low bzw. high grade squamous intraepithelial lesion*) [72]. *Histologisch* wird einerseits in «leichtgradige» und «hochgradige» Veränderungen und andererseits in das dreistufige «-IN» (intraepitheliale Neoplasie) eingeteilt, also in CIN (Zervix), VIN (Vulva), VAIN (Vagina), AIN (Anal). Die Zahlen 1–3 zeigen dabei den histologischen Dysplasie-Schweregrad (Abb. 1).

Welche Karzinome sind bei Frauen relevant?

Heute werden in der Schweiz jährlich ca. 258 neue Zervixkarzinome diagnostiziert [73]. 99% gelten als HPV-assoziiert (Synonym: HPV-positiv; d.h. im operativ entfernten Gewebe ist HPV nachweisbar [74]). Vaginalkarzinome sind sehr selten (jährlich ca. 24 Fälle, HPV-Nachweis bei 74%). Vulva-Karzinome sind eher selten, nehmen aber stark zu (jährlich ca. 130 Fälle; HPV-Nachweis bei 29%) [73, 74].

Und bei Männern?

Insgesamt betreffen ca. 20–30% der HPV-assoziierten Karzinome Männer, v.a. Anal- und Rachenkarzinome. Penis-Karzinome (ca. 25 Fälle/Jahr) sind insgesamt selten.

HPV-positive Vulva- und Rachenkarzinome nehmen zu, woran liegt das?

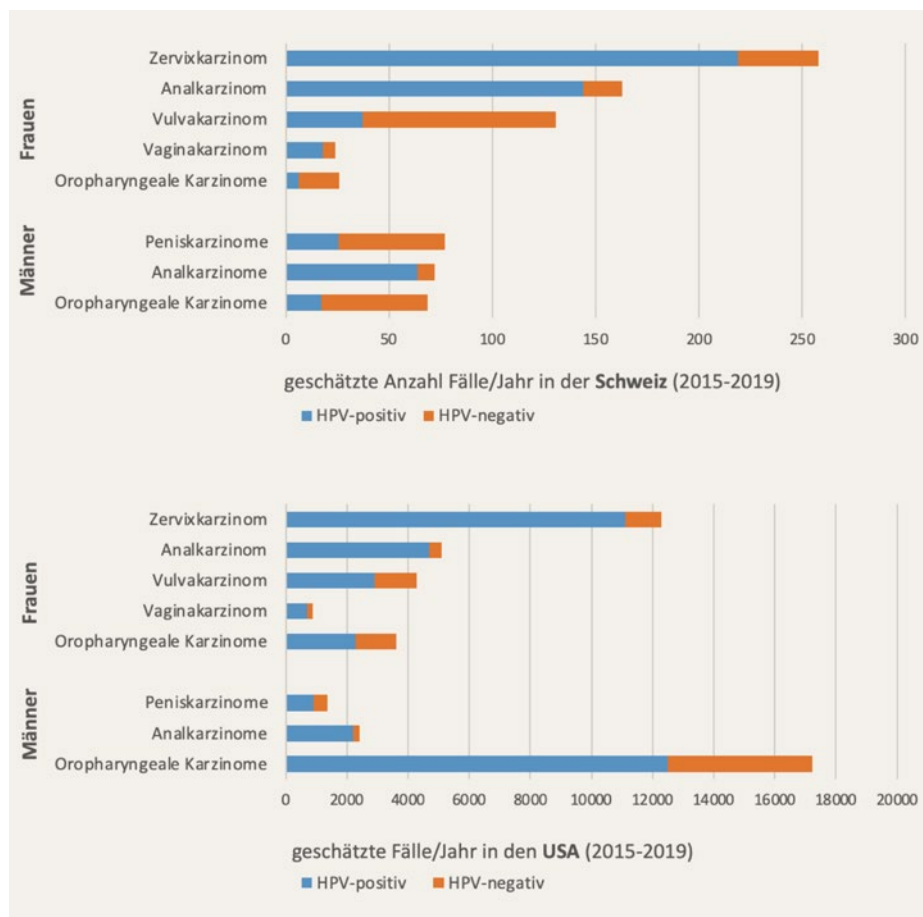


Abbildung 2: Geschätzte Anzahl HPV-assoziierte Karzinome pro Jahr. **Oben,** Schweiz 2015–2019 adaptiert nach [73, 74], **unten,** USA 2015–2019, adaptiert nach [70, 71], jeweils mit dem Anteil der HPV-positiven und HPV-negativen Karzinomen.

Es gibt keine Evidenz, dass HPV aggressiver geworden wäre. Inwiefern neben verändertem Sexualverhalten die individuelle Abwehr, Stress und Ernährung eine Rolle spielen, muss weiter erforscht werden [75–80].

Was ist mit dem Anal-Karzinom?

Analkarzinome sind selten (<1% aller Krebserkrankungen), aber zu ca. 88% HPV-assoziiert [74] und sie haben in den letzten 50 Jahren in zahlreichen westlichen Ländern deutlich zugenommen [81–90]. In der Schweiz scheint die Zunahme auf Frauen beschränkt [87]. Eine echte Zunahme wäre möglich aufgrund von steigendem Lebensalter, Immunsuppressiva, besseren Diagnosemethoden, erhöhter Awareness und z.T. Screening. Viele wissen nicht, dass Analkarzinome bei Frauen deutlich häufiger auftreten als bei Männern (Schweiz: ca. 160 bzw. 70 Fälle/Jahr) [73] (Abb. 2). Am häufigsten tritt Anal Krebs bei Männern mit HIV auf, die Sex mit Männern haben (MSM) [59, 91–93] und bei Frauen nach *genitalen* HPV-assoziierten Dysplasien/Krebserkrankungen und Immunsuppression [93]. Weitere Risikofaktoren sind

Analsex, Rauchen, die Zahl der Sexpartnerinnen und -partner und andere STI [29, 57, 94, 95].

Die Patientin mit Anal Krebs ist perplex, denn sie hat nie Anal sex gehabt.

Das BAG geht von 3% der Männer und 10% der Frauen aus, die Anal sex haben [96, 97], laut einer Schweizer Untersuchung von 2016 hatten allerdings etwa 50% der 24–26-jährigen Frauen oder Männer «jemals» Anal sex [98, 99]. Die Mehrheit der Frauen mit Anal Krebs gibt keinen Anal sex an [95]; analer Nachweis von HPV, anale Condylome und Anal Krebs können auch bei Personen auftreten, die nur Genitalsex angeben, v.a. wenn sie bereits genital HPV-infiziert sind – vermutlich können via Genitalsex akquirierte HPV-Viren nach anal gelangen und umgekehrt, z.B. über die Finger [100–103].

Und Rachenkarzinome?

Bisher gab es in der Schweiz noch mehr HPV-negative Rachenkarzinome, v.a. im Zusammenhang mit Alkohol und Rauchen (Abb. 2). Aktuell sind bei uns knapp über die Hälfte der

Rachenkarzinome HPV-assoziiert, in den USA sind es weit über die Hälfte. Zudem sind in den USA die HPV-positiven Rachenkarzinome mittlerweile deutlich häufiger als das Zervixkarzinom (Abb. 2) und sind bei 55–74-jährigen Männern mittlerweile fast so häufig wie das Kolorektalkarzinom [109]. Bei uns sind die HPV-positiven Rachenkarzinome noch selten (ca. 20 Fälle/Jahr), sie haben in den letzten 30 Jahren aber stark zugenommen (Abb. 3) [104–108].

Gehören Migrantinnen zu HPV-Risikogruppen?

Ja. Migrantinnen sind häufiger von sexueller Gewalt betroffen, die das HPV-Infektionsrisiko erhöht, und sie nehmen weniger häufig Vorsorgeuntersuchungen wahr [110, 111]. HPV-assoziierte Karzinome sind in ärmeren Ländern oft deutlich höher, denn Vorsorgeuntersuchungen, HPV-Impfprogramme, Zugang zu guter Sexuaufklärung und Kondomen sind teilweise kaum vorhanden [112].

Sind Anogenitalwarzen Krebsvorstufen?

Nein (siehe PHC 11/2022 [113]). Über 90% der Anogenitalwarzen werden durch die nicht-onkogenen HPV-Typen Typ 6 und 11 verursacht [114, 115]. Trotzdem können sie psychisch belastend sein und mühselige Therapien mit sich ziehen [116].

Prävention

Die *Primärprävention* der HPV-Ansteckung beinhaltet die HPV-Impfung, die Rauchprävention sowie Sexuaufklärung (HPV-Infektion und Dysplasierisiko ist assoziiert mit der Zahl der Partnerinnen und Partner, Kondomgebrauch). Das Zervix-/Analkarzinom-Screening ist eine wirksame Methode der *Sekundärprävention*, also zur Früherkennung von bereits vorhandenen HPV-verursachten Krebsvorstufen. Falls diese Vorstufen fortgeschritten sind, können sie behandelt werden.

Wie wirksam schützt das Zervixkarzinom-Screening vor dem Zervixkarzinom?

In der Schweiz ist seit Einführung des PAP-Screenings in den 1960er Jahren die Zervixkarzinom-Inzidenz um >60% zurückgegangen [117].

Was sind die aktuellen Empfehlungen zum Zervixkarzinom-Screening?

Unabhängig vom HPV-Impfstatus empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) den Frauen aktuell [118]:

- Alter <21: kein Screening empfohlen, unabhängig vom Beginn der sexuellen Aktivität und anderen Risikofaktoren
- Alter 21 bis 30: Zervixzytologie (PAP-Abstrich) alle drei Jahre
- Alter 30–70: PAP-Abstrich oder HPV-DNA-Testung alle drei Jahre
- Alter über 70: Screening nur falls auffälliger Abstrich (letzte zehn Jahre) oder jemals höhergradige HPV-assoziierte Läsion. Das Zervixkarzinom-Risiko ist extrem gering, wenn vorher keine Dysplasien bestanden. Wichtig: Frauen Ü70 sollen weiter in gynäkologische Kontrollen gehen, aber nicht wegen dem Zervixkarzinom-Screening.
- Schwangerschaft: Screeningintervall gleich wie bei nicht schwangeren Frauen.

Hat also die HPV-DNA-Testung das PAP-Screening ersetzt?

Noch nicht. Die HPV-DNA-Testung ist sensitiver (90–95%) als der PAP-Abstrich (50–70%), aber weniger spezifisch [119–122]. Daher und aufgrund der hohen HPV-Prävalenz durch hohe sexuelle Aktivität wird die HPV-Testung im Alter von 21–30 Jahren nicht empfohlen, damit es nicht zu unnötigen Zusatzabklärungen (Kolposkopien) oder Überbehandlung kommt. Ab 30 Jahren ist die HPV-DNA-Testung sinnvoll. Für das Screening werden die Kosten (ca. 180 Taxpunkte) allerdings noch nicht übernommen, dies soll-

te sich jedoch bald ändern. Zur *Abklärung* von auffälligen PAP-Abstrichen wird die HPV-DNA-Testung bezahlt [118].

Hat das Zervixkarzinom-Screening auch Nachteile?

Ja, neben den Kosten sind potenzielle Risiken und psychische Belastungen zu erwähnen: unangenehme Untersuchungen, Kolposkopien, Biopsien, Warten auf Resultate, die nicht immer eindeutig sind, häufige Nachkontrollen, Sorgen um gesundheitliche Langzeitfolgen und Läsionen, die spontan verschwinden: Dysplasien werden bei HSIL (CIN3) mittels Konisation therapiert, obwohl sich mindestens 50% spontan zurückbilden würden [123]. Diese Überdiagnostik und Überbehandlung ist schwierig zu vermeiden, denn es gibt heute keinen Test, der vorausagen könnte, ob eine HPV-Infektion persistiert oder verschwindet und ob eine Dysplasie zum Karzinom fortschreitet oder nicht [10]. Dysplasie-bedingte Eingriffe an der Zervix können in künftigen Schwangerschaften das Risiko einer Frühgeburt erhöhen, aber eine HPV-Infektion per se reduziert nicht die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden oder die Schwangerschaft auszutragen [10].

Das PAP-Screening wird nur alle drei Jahre empfohlen. Bei vielen Frauen wird es aber jährlich durchgeführt [35].

Jährliches PAP-Screening bringt bezüglich Krebsprävention keinen Zusatznutzen und hat die erwähnten Nachteile. Dies moniert auch die SGGG und die *smarter medicine*-Initiative, die vor kurzem ihre Empfehlungen für ein Screening alle drei Jahren angepasst haben [118, 124]. In Ländern mit hohen HPV-Impfraten (z.B. England) wird das HPV-Screening nur noch alle fünf Jahre empfohlen [125] (siehe auch Teil 2 dieses Artikels).

Gibt es ein Screening für das Analkarzinom?

Ja: Es wird noch wenig durchgeführt, ist neuerdings aber bei MSM mit HIV und anderen Personen mit erhöhtem Risiko empfohlen, z.B. Frauen mit oder nach hochgradigen HPV-bedingten Dysplasien oder Krebs und Personen mit Immunschwäche [127–129]. Eine beste Screening-Methode ist noch nicht etabliert. Neben der Analytologie gilt aktuell die Anoskopie (ähnlich wie eine Kolposkopie [120]) als Goldstandard. Die HPV-DNA-Testung wird bei MSM mit wechselnden Partnern meist positiv ausfallen [33, 34] und ist daher gemäss US-Empfehlungen nicht sinnvoll [10]. Die *Number Needed to Screen* ist anal v.a. bei MSM mit HIV günstig und vergleichbar mit dem PAP-Zervixscreening [59]:

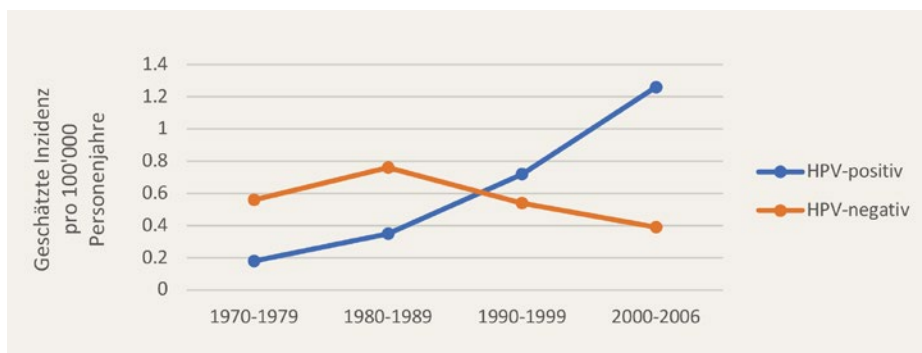


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf mit geschätzter Inzidenz (standardisiert) für HPV-positive und HPV-negative Tonsillenkzinome (gehören zu Oropharynxkarzinomen) pro 100 000 Personenjahre in Schweden seit 1970 [148].

Fortbildung

Anale HSIL könnten frühzeitig erkannt und Karzinome deutlich reduziert werden [130].

Gibt es ein Screening für Rachenkarzinome?

Ein orales HPV-Screening ist nicht etabliert, da bei diesen Tumoren keine Vorstufen bekannt sind (Kasten 1) [120].

Das Wichtigste für die Praxis

- HPV ist die häufigste sexuell übertragbare Infektion.
- Folgeerkrankungen betreffen Frauen und Männer: Zervix-, Vaginal-, Vulva, Anal- und Rachenkarzinome sowie Anogenitalwarzen.
- Die HPV-Primärprävention umfasst HPV-Impfung, Rauchprävention und sexuelles Verhalten (Zahl der Partnerinnen und Partner, sexuell übertragene Infektionen, Kondome, evtl. Antibabypille).
- Das Zervix-Dysplasie-Screening stellt Sekundärprävention bei bereits etablierter HPV-Infektion dar.
- Es gibt noch keine Screening-Programme, um die zunehmenden HPV-assoziierten Rachenkrebspatientinnen und -patienten zu reduzieren.
- Ein erhöhtes Risiko für HPV-assoziierte Analkarzinome besteht bei Immunsuppression, MSM mit HIV und Frauen bei St.n. genitalen hochgradigen HPV-bedingten Dysplasien oder Genitalkrebs – ihnen wird ein anales Screening empfohlen.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Die fünf wichtigsten Referenzen

104 Bundesamt für Statistik, Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS)
 Kinderkrebsregister (KiKR) [Internet]. Neuchâtel: Schweizerischer Krebsbericht 2021 [cited 2023 Dec 10]; Available from: <https://www.nkrs.ch/assets/files/publications/Krebsbericht2021/1177-2100-de.pdf>
 74 de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al.; RIS HPV TT, VVAP and Head and Neck study groups. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. JNCI Cancer Spectr. 2019 Jan;2(4):pk045.
 69 de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017 Aug;141(4):664–70.
 120 Dahlstrom KR, Day AT, Sturgis EM. Prevention and Screening of HPV Malignancies. Semin Radiat Oncol. 2021;31(4):297–308.
 130 Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al.; ANCHOR Investigators Group. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. N Engl J Med. 2022 Jun;386(24):2273–82.

HPV-negative Rachenkarzinome

- Assoziiert mit Rauchen und Alkohol [133, 134]
- Wo weniger geraucht wird, sinkt die Inzidenz (z.B. USA um 50% gesunkene Inzidenz in letzten 30 Jahren) [135].
- Schlechte Prognose: Diagnose erfolgt oft spät; hohe Morbidität und Mortalität durch lokoregionäre Rezidive oder Fernmetastasen

HPV-positive Rachenkarzinome [136]

- Epidemiologie: v.a. Männer, 45-60-jährig, die nicht rauchen oder exzessiv trinken
- Deutliche Zunahme in letzten 30 Jahren
 - In den 1990er Jahre waren 5% aller Rachenkarzinome HPV-assoziiert, heute sind es 20-30% [74, 85, 86, 137]
 - Gründe nicht vollständig klar: mehr Oralsex? [138]
 - Lebensrisiko bei Männern aktuell 0,7% (Frauen: 0,2%) [109]
- HPV-Typ 16 am häufigsten (>80%)
- Häufigste Lokalisationen: Zungengrund und Tonsillen [137]
- Bessere Prognose als HPV-negative Karzinome:
 - HPV+ Karzinome sprechen besser auf Therapie an
 - Patienten sind meist «gesünder» (jünger, weniger Noxen, weniger Noxen-assoziierte Komorbiditäten)

Orale HPV-Infektion

- In der Regel ohne Symptome
- Zunahme in letzten 30 Jahren, vermutlich wegen häufigerem Oralsex [139], Übertragung möglicherweise auch über Speichel und engen körperlichen Kontakt
- Prävalenz höher bei Männern (hetero ca. 6-7%; MSM ca. 12-13%) als Frauen (hetero: 1-2%; Frauen, die Sex mit Frauen haben, 3-4%) [140, 141]
- Prävalenz nimmt nach HPV-Impfung ab, selbst bei Ungeimpften (Herdenschutz) [63]
- Meist vorübergehende Infektion (mittlere Nachweisdauer etwa 6 Monate) [64, 142]
- Persistierende Infektion mit onkogenen HPV-Typen ist der wichtigste Risikofaktor für HPV-assoziierte Rachenkarzinome [65]

Symptome von Rachenkarzinomen

- Häufigstes Symptom ist ein schmerzloser Knoten am Hals, seltener pharyngeales Fremdkörpergefühl, Schluckbeschwerden, ausstrahlende Schmerzen ins Ohr, Gewichtsverlust
- Aber: Symptome oft erst spät → Diagnose oft erst bei lokal fortgeschrittenem Karzinom

Behandlung

- in Abhängigkeit vom Tumorstadium (Grösse des Primärtumors, Vorliegen von Lymphknotenmetastasen)
- Bei Tumorstadien (T1-2, N0-1): Operation inkl. Entfernung der Halslymphknoten (Neck Dissection) oder primäre Radiotherapie
- Bei fortgeschrittenen Tumorstadien (T3-4, N2-3): primäre Radiochemotherapie oder allenfalls Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie
- Bei Vorliegen von Fernmetastasen: palliativ intendierte Systemtherapie
- Prognose: bei HPV+ Karzinomen ist die Prognose trotz Vorliegen von Lymphknotenmetastasen gut, mögliche eingeschränkte Lebensqualität insbesondere durch Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen und schlechterer Schluckfunktion nach Behandlung

HPV-assoziierte Rachenkarzinome: Zukunft

- steigende Inzidenz: In den nächsten 10 Jahren wird eine Verdopplung der Inzidenz erwartet – 2045 werden sie bei Männern im mittleren Alter, die noch nicht von der HPV-Impfung profitieren konnten, zu den 3 häufigsten Karzinomen gehören [143].
- HPV-Impfung: ein positiver Einfluss auf die Inzidenz von Rachenkarzinomen wird ab 2060 erwartet [144-146].
- Screening [109, 120]: Noch nicht etabliert, Wirksamkeit nicht belegt [146]. Es gibt keine erkennbaren Vorläuferläsionen. Das Konzept der Dysplasie ist im ORL-Bereich nicht etabliert. Definition von Hochrisiko-Personen ist schwierig. Bei ihnen künftig allenfalls orale HPV-DNA-Testung (aus Mundspülflüssigkeit), Oropharynx-Bürstenzytologie [147], Serologie (Antikörper gegen HPV-Onkoproteine [29, 30]), im Blut zirkulierende HPV-DNA [109, 146].
 - Die *Number needed to screen* könnte bei >10'000 liegen und das Screening könnte - wie das Zervixkarzinomscreening - Ängste, Sorgen und unnötige Behandlungen bewirken

Kasten 1: HPV und Rachenkarzinome: das Wichtigste in Kürze.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Philip Tarr
 Medizinische Universitätsklinik
 Kantonsspital Baselland
 Gemeindeholzweg
 CH-4101 Bruderholz
[philip.tarr\[at\]unibas.ch](mailto:philip.tarr[at]unibas.ch)



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://phc.swisshealthweb.ch/de/article/doi/phc-d.2024.1324160658>