

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Analyse der Behandlungsergebnisse von Patienten mit juveniler  
und adulter rezidivierender respiratorischer Papillomatose.**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades  
Dr. med.  
(doctor medicinae)  
an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Vasiliki-Anna Papaioannou

aus

Thessaloniki, Griechenland

Magdeburg

2018

### Bibliographische Beschreibung:

Papaioannou, Vasiliki-Anna

Analyse der Behandlungsergebnisse von Patienten mit juveniler und adulter rezidivierender respiratorischer Papillomatose. 2018.

3 Abb., 39 Tab.

### **Kurzreferat**

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden die Behandlungsergebnisse und Rezidivraten von Patienten mit adulter oder juveniler rezidivierender respiratorischer Papillomatose (RRP) retrospektiv ausgewertet.

Alle Patienten, die im Zeitraum von 1983-2014 wegen einer RRP an der Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik Magdeburg behandelt wurden, wurden in diese Doktorarbeit eingeschlossen. Miteinander verglichen wurden die konventionelle und die lasergestützte Chirurgie bezüglich der Rezidivintervalle und der Komplikationen sowie der Effekt der Gardasil®-Impfung. Insgesamt bestand das Patientenkollektiv aus 106 Patienten, davon wurden zehn Patienten adjuvant mit Gardasil® behandelt.

Kinder mit RRP hatten lebenslang signifikant mehr Eingriffe als die erwachsenen Patienten. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivzeit oder in der Anzahl der Eingriffe pro Jahr bei der adulten (n=79) und bei der juvenilen (n=27) RRP. Die verschiedenen chirurgischen Methoden hatten auch keinen Einfluss auf die Rezidivzeiten oder die Anzahl der Eingriffe pro Jahr. Komplikationen traten sowohl nach der konventionellen Chirurgie als auch nach der Laserchirurgie auf, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ernste Komplikationen und die Notwendigkeit einer Tracheotomie wurden nach konventionellen chirurgischen Methoden beobachtet, betrafen jedoch nur Einzelfälle.

Durch die Gardasil®-Impfung konnte nach der Impfung bei allen zehn Patienten eine signifikante Reduktion der Rezidive und der Eingriffe pro Jahr erreicht werden.

### **Schlüsselwörter**

Rezidivierende respiratorische Papillomatose, Gardasil®, HPV, transorale Laser-Mirkochirurgie.

## Abkürzungsverzeichnis

ALA	Aminolävulinsäure
AORRP	Adult onset rezidivierende respiratorische Papillomatose
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD4 <sup>+</sup>	Cluster of differentiation 4
CD8 <sup>+</sup>	Cluster of differentiation 8
CMV	Cytomegalievirus
CO <sub>2</sub> -Laser	Kohlendioxid-Laser
COX	Cyclooxygenase
CT	Computer Tomographie
c-TNM	
DHE	Dihaematoporphyrin Äther
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
E1-7	Early Protein 1-7
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GERD	Gastroesophageal reflux disease
HCA	Hybrid Capture Assay
HPV	Humane Papillomaviren
HSV	Herpes-Simplex-Virus
H <sub>2</sub> -Blocker	Histamin-2-Blocker
IFN- $\alpha$	Alpha-Interferon
IL	Interleukin
JORRP	Juvenile onset rezidivierende respiratorische Papillomatose
KG	Körpergewicht
KTP-Laser	Kaliumtitanylphosphat-Laser
LCR	Long Control Region
L1-2	Late Protein 1-2
m-THPC	M-tetra (hydroxyphenyl) chlorin
NBI	Narrow Band Imaging
Nd: YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
p53	Protein 53
PCR	Polymerase chain reaction

PDGF	Plated derivated growth factor
PDT	Photodynamische Therapie
RRP	Rezidivierende respiratorische Papillomatose
T <sub>H</sub> -1,	T-Helper-1
T <sub>H</sub> -2	T-Helper-2
TNM	Tumor Nodus Metastase (Klassifikation von Malignomen)
c-TNM	klinische TNM
p-TNM	pathologische TNM nach chirurgischer Behandlung
U-Test	Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VLP	Virus-like Particles
$\chi^2$ -Test	Chi-Quadrat-Test

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Prolog</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologie</b>	<b>1</b>
<b>1.3. Ätiologie und Pathogenese</b>	<b>2</b>
<b>1.4. Humane Papillomaviren</b>	<b>4</b>
1.4.1. Einteilung	4
1.4.2. HPV- induzierte Krankheiten	5
1.4.3. Pathomechanismus	5
<b>1.5. Transmission</b>	<b>6</b>
<b>1.6. Klinisches Erscheinungsbild</b>	<b>8</b>
1.6.1. Symptome	8
1.6.2. Diagnostik	9
<b>1.7. Therapie</b>	<b>12</b>
1.7.1. Chirurgische Therapie	12
1.7.2. Adjuvante Methoden	14
1.7.2.1. alpha-Interferon	14
1.7.2.2. Cidofovir	15
1.7.2.3. Ribavirin	17
1.7.2.4. Mitomycin C	17
1.7.2.5. Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (Celecoxib®)	17
1.7.2.6. Bevacizumab (Avastin®)	17
1.7.2.7. Photodynamische Therapie (PDT)	18
1.7.2.8. Indol-3-carbinol	18
1.7.2.9. H <sub>2</sub> -Blocker	19
<b>1.8. HPV-Vakzination</b>	<b>19</b>
<b>1.9. Prognose</b>	<b>21</b>
<b>1.10. Staging System</b>	<b>22</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Material</b>	<b>24</b>
<b>2.2. Statistische Auswertung</b>	<b>25</b>
<b>3. Ziel der Arbeit</b>	<b>25</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>26</b>

<b>4.1. Epidemiologische Daten</b>	<b>26</b>
4.1.1. Alter bei der Erstdiagnose	26
4.1.2. Altersverteilung bei der Erstdiagnose bei JORPP	27
4.1.3. Altersverteilung bei der Erstdiagnose bei AORPP	27
<b>4.2. Lokalisation</b>	<b>28</b>
4.2.1. Supraglottischer Befall	28
4.2.2. Glottischer Befall	28
4.2.3. Subglottischer Befall	28
4.2.4. Tracheale Papillome	28
4.2.5. Bronchopulmonale Papillome	29
4.2.6. Verteilung der Papillome	29
4.2.7. Weitere Lokalisationen der Papillome	29
<b>4.3. Beschwerden</b>	<b>29</b>
<b>4.4. Tracheotomierate</b>	<b>30</b>
<b>4.5. Histologisches Ergebnis</b>	<b>30</b>
4.5.1. Erkrankungszeit bis zur Malignisierung	31
4.5.2. Papillome, Nikotin und Epitheldysplasien	32
<b>4.6. Chirurgische Behandlung</b>	<b>32</b>
4.6.1. Anzahl der Operationen	32
4.6.2. Beobachtungszeitraum	33
4.6.3. Eingriffe im untersuchten Zeitraum und chirurgische Methode	33
4.6.4. Rezidivintervalle	35
4.6.5. Rezidivintervalle und Eingriffe/Jahr für die verschiedenen chirurgischen Techniken	36
<b>4.7. Komplikationen nach chirurgischer Behandlung der Papillome</b>	<b>37</b>
4.7.1. Anzahl der Eingriffe und Komplikationen	38
4.7.2. Komplikationen nach konventioneller und Laserchirurgie	39
<b>4.8. Gardasil® Impfung</b>	<b>41</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>45</b>
<b>5.1. Patientencharakteristika</b>	<b>45</b>
<b>5.2. Papillomcharakteristika</b>	<b>46</b>
5.2.1 Lokalisation	46
5.2.2. Dysplasien	49
<b>5.3. Chirurgische Behandlung</b>	<b>51</b>
5.3.1. Operationszahlen	52
5.3.2. Komplikationen	53

<b>5.4. Gardasil®-Immunsierung</b>	<b>56</b>
<b>5.5. Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>Literatur</b>	<b>62</b>
<b>Danksagung</b>	<b>81</b>
<b>Ehrenerklärung</b>	<b>82</b>
<b>Bildungsweg</b>	<b>83</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Prolog

Die rezidivierende respiratorische Papillomatose (RRP) ist eine seltene chronische Erkrankung viraler Ätiologie, die durch das multiple, rezidivierende Auftreten von Plattenepithelpapillomen im Aerodigestivtrakt gekennzeichnet ist.

Die laryngeale Papillomatose wurde erstmalig von Sir Morell Mackenzie, einem britischen Arzt (1837-1892) Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben (siehe in Goon et al. 2008). 1923 konnte Ullmann, ein Dresdener Arzt, beweisen, dass die Papillomata infektiöser Genese waren, indem er Gewebe von Larynxpapillomen eines 6-jährigen Jungen in seinen Oberarm inokulierte. Nach 3 Monaten konnte er multiple, flächige Warzen an seinem Oberarm finden (Ullmann 1923).

Der Larynx ist die Prädilektionsstelle. Die Erstmanifestation kann sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter sein. Das Hauptsymptom ist die Dysphonie, aber Dyspnoe, Stridor, chronischer Husten und Schluckbeschwerden können ebenso auftreten.

Zur Behandlung der RRP gibt es bisher keine definitive Therapie. Obwohl es sich prinzipiell um eine gutartige Krankheit handelt, kann die RRP - insbesondere bei Kindern - einen aggressiven Verlauf zeigen und bei Ausbreitung im respiratorischen Trakt und möglicher Kanzerisierung sogar tödlich sein.

### 1.2. Epidemiologie

Die rezidivierende respiratorische Papillomatose (RRP) wird in eine juvenile (JORPP-juvenile onset RRP) und eine adulte Form (AORPP-adult onset RRP) unterteilt, je nach dem Manifestationsalter vor beziehungsweise nach dem 12. Lebensjahr (Larson und Derkay 2010).

Die RRP bei den juvenilen Patienten wird meistens zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr diagnostiziert, mit leichtem Überwiegen des männlichen Geschlechtes (Reeves et al. 2003, Armstrong et al. 1999). In der Literatur ist die Erstmanifestation im jüngeren Alter mit einem aggressiveren Verlauf, mit häufigeren Rezidiven, mit einer höheren Zahl an Operationen pro Jahr assoziiert und häufig mit einer distalen Ausbreitung verbunden (Buchinsky et al. 2008).

Die adulte RRP hat einen Inzidenzgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, und hier wird überwiegend das männliche Geschlecht bevorzugt (Lindeberg et al. 1990, Cohn et al. 1981). Dennoch ist eine Erstmanifestation in jedem Alter möglich (Omland, Akre et al. 2014).

Die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung sind trotz verschiedener Forschungsansätze bis heute ungeklärt. Die meisten Publikationen basieren auf älteren Daten aus Kanada und den USA. Derzeit liegen keine Daten für Deutschland vor: Es wird geschätzt, dass die Inzidenz der JORPP bei 1,7-4,3 pro 100.000 Kindern und der AORPP bei 1,8 pro 100.000 Erwachse-



ne liegt (Reeves et al. 2003, Armstrong et al. 2000, Lindeberg et al. 1990). Die Mehrheit der pädiatrischen RRP Patienten waren Erstgeborene, hatten junge Mütter und kamen aus Familien von niedrigem sozioökonomischem Status. Dennoch gibt es keine Korrelation zwischen dem sozioökonomischen Status und dem Schweregrad der Erkrankung (Larson et al. 2010, Kashima et al. 1993, Shah et al. 1998).

Aufgrund des rekurrenden Charakters der Papillomatose und der notwendigen häufigen Kontrollen und Operationen ist auch der ökonomische Aufwand der Erkrankung enorm. Eine amerikanische Studie von 2000 zeigte, bezogen auf das Nationalregister der RRP der USA, dass die durchschnittliche Dauer der Erkrankung 4,4 Jahre beträgt und die durchschnittliche Anzahl der Operationen bei 4,2 pro Jahr lag. Die jährlichen Ausgaben für die RRP wurden mit 40-123 Millionen Dollar eingeschätzt (Bishai et al. 2000).

### **1.3. Ätiologie und Pathogenese**

Inzwischen gilt es als bewiesen, dass bei der Larynxpapillomatose eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) vorliegt (Tab. 1). Die häufigsten HPV-Typen, die bei der RRP beteiligt sind, sind HPV-6 und HPV-11. Infektionen mit HPV-16, -18, -31, -33, -35, oder -39 sind seltener (Peñaloza-Plascencia et al. 2000, Nicollas et al. 2007).

Erstmalig versuchten 1982 Mounts et al., HPV-6-DNA im Gewebe von Larynxpapillomen mittels in-situ Hybridisierung zu detektieren. Dies gelang mit den damaligen technischen Mitteln nur in 20% der Präparate (2/8 in AORPP, 2/12 in JORPP) (Mounts et al. 1982).

Seitdem wurden neue Methoden zur Identifizierung von DNA entwickelt, zum Beispiel durch die PCR (Polymerase Chain Reaktion) und die direkte Hybridisierung mittels Hybrid Capture Assay (HCA), die eine höhere Sensitivität aufweisen und relativ leicht durchführbar sind.

Es gelang in einer großen Zahl von Studien, das HPV-Genom im histologischen Material zu identifizieren und zu klassifizieren. In den neueren Studien gelingt die Isolierung und Identifizierung der HPV-DNA fast immer (s. Tabelle 1).

Die genauen Faktoren, die das Papillomwachstum triggern, bleiben, wie beschrieben, noch unklar. Es wird geschätzt, dass bei circa 5% der gesunden Gesamtbevölkerung HPV-DNA im Larynx nachweisbar ist (Abramson et al. 1987, Bonagura et al. 2010), obwohl keine klinisch manifeste RRP vorliegt. Von diesen 5% entwickelt nur ein geringer Anteil Larynxpapillome.

Pignatari und Smith bewiesen außerdem, dass HPV-DNA in normal aussehender Larynxmukosa bei RRP Patienten bis zu 61% nachweisbar ist, ohne dass diese Stellen papillomatöse Veränderungen zeigten (Pignatari et al. 1992, Smith et al. 1993).

Tabelle 1: Die Verteilung der HPV-Subtypen in der RRP in verschiedenen Studien

Studie	Patientenanzahl	Rate HPV (%)	HPV Typen (%)
Mounds et al. (1982)	20	20%	20%: HPV-6
Gismmann et al.(1983)	14	50%	0%: HPV-6 50%: HPV-11
Gabott et al (1997)	47	98%	43%: HPV-6 55%: HPV-11
Peñaloza-Plascencia et al. (2000)	47	100%	19%: HPV-6 28%: HPV-11 13%: HPV-6/11 40%: andere HPV
Wiatrak et al. (2004)	58	100%	53,5%: HPV-6 39,7%: HPV-11 6,9%: HPV-6/11
Maloney et al. (2006)	15	100%	26,7%: HPV-6 26,7%: HPV-11 46,7%: HPV-6/11
Buchinski et al. (2008)	118	100%	60%: HPV-6 40%: HPV-11
Omland, Lie et al. (2014)	221	93,7%	60,2%: HPV-6 18,1%: HPV-11 15,4%: HPV-6/11

Es wird vermutet, dass bei RRP-Patienten ein Immundefekt und eine gestörte zelluläre Immunantwort vorliegen. Kinder mit RRP zeigten eine gestörte CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Rate und eine gestörte lymphozytäre Antwort zu mitogener Stimulation (Stern et al. 2007). Es wurde auch gefunden, dass bei Erwachsenen ein komplexer Immundefekt vorliegt. Es liegt eine gestörte Expression von Chemokinen vor, und die RRP-Patienten haben eine erhöhte T<sub>H</sub>2-Chemokin- und niedrigere T<sub>H</sub>1 Chemokin-Rate im peripheren Blut. Dieses polarisierte Chemokin-Mikromilieu führt zu dem Anziehen und Erhalten von immunsupprimierenden Immunozyten in den Papillomen. Des Weiteren wurden mehr IL-4 produzierende T-Zellen im peripheren Blut von RRP-Patienten gefunden, die eine antiinflammatorische Wirkung haben. Darüber hinaus ist die Funktion der natürlichen Killerzellen defekt, und sie können nicht aktiviert werden, so dass die Zytolyse der Papillome initiiert werden kann (Bonagura et al. 2010). Die

Rolle des gastroösophagealen Refluxes (GERD) und die Traumatisierung der Larynxmukosa werden ebenso als Triggerfaktoren diskutiert (Derkay und Wiatrak 2008).

Kashima beschrieb 1992, dass das Flimmerepithel des Aerodigestivtraktes protektiv gegen die Papillome wirkt und dass die Papillome vermehrt an Schleimhautstellen auftreten, wo das Flimmerepithel ins Plattenepithel übergeht (Kashima et al. 1992).

Das Flimmerepithel des Aerodigestivtraktes wird nach Verletzungen, mechanischen Reizen und Operationen von Plattenepithel ersetzt. Durch eine Operation werden zwar die Papillome lokal reseziert, aber die Resektionsstelle wird von Plattenepithel ersetzt. Kashima äußerte auch die Hypothese, dass HPV von klinisch gesund aussehenden benachbarten Stellen in die Plattenepithelstellen migrieren und erneute Herde provozieren kann (Kashima et al. 1992).

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung der JORPP stellt das Vorhandensein von Condylomata acuminata bei der Mutter (Wiatrak et al. 2010) sowie mehr als ein Sexualpartner und die höhere Frequenz an oralem Sex (Kashima et al. 1992) für die AORPP dar. Die Ko-Infektion mit EBV und CMV prädisponiert bei der AORPP zu einem aggressiveren Verlauf (Donne et al. 2010, Pou et al. 1995).

## **1.4. Humane Papillomaviren**

### **1.4.1. Einteilung**

Die humanen Papillomaviren gehören der Papillomavirida Familie an. Es sind 52 bis 55nm große, unbehüllte DNA-Viren, deren ringförmiges Genom circa 8.000 Basenpaare umfasst. Bisher wurden über 200 verschiedene Genotypen beschrieben. Sie sind wirtsspezifisch und werden deshalb z.B. in humane, Rinder-, Kaninchen- usw. Papillomaviren unterteilt (de Villiers et al. 2004).

Die phylogenetische Einteilung der HPV erfolgt nach dem Homologiegrad der DNA. Folgende Gattungen werden unterschieden:  $\alpha$  (Alpha)-,  $\beta$  (Beta)-,  $\gamma$  (Gamma)-,  $\mu$  (Mu)- und  $\nu$  (Nu)-Papillomavirus.

Eine weitere Eiteilung erfolgt anhand ihrer Gewebetropik in:

- kutane (z.B. Typ 1-4) und
- mukosale HPV (z.B. Typen 6,11,16,18,31,33,52).

Anhand des onkogenen Risikopotentials werden die HPVs in:

- 'low risk'- fraglich karzinogen (6, 11, 42, 44, 54, 62, 72, 81, 83, 84, 90, 91),
- 'intermediate risk'- möglicherweise karzinogen (26, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97) und
- 'high risk' - humankarzinogen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) unterteilt (Wieland und Pfister 2009).

### 1.4.2. HPV- induzierte Krankheiten

Die HPV stellt eine sehr große Gruppe von Viren mit mindestens 174 komplett analysierten Subtypen, und neue Viren werden ständig entdeckt. HPVs können ein sehr breites Spektrum von benignen bis malignen Läsionen verursachen (Bzhalava et al. 2013).

1. Kutane HPVs (Typen 1-4) können verschiedene Hautläsionen verursachen, von benignen kutanen Warzen, bis aktinische Keratosen, Keratoakanthomata, Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome (Bzhalava et al. 2013).
2. Mukosale HPV-Typen sind mit einer Reihe von Schleimhautläsionen, insbesondere im Anogenitalbereich, verbunden. Das Krankheitsspektrum variiert von benignen Läsionen, wie die anogenitalen Warzen oder intraepitheliale ‚low-grade‘ Neoplasien, bis zu malignen Läsionen. Das Zervixkarzinom ist die zweithäufigste Todesursache bei Frauen mit nahezu 260.000 Toten jährlich weltweit. Die ursächliche Rolle der ‚high-risk‘ HPV-Typen 16 und 18 in der Pathogenese des Zervixkarzinoms ist durch viele Studien bestätigt. Die Assoziation der HPV mit dem Vulvar-, Penis-, Anal-/ Perianalkarzinom gilt auch als gesichert (Garland et al. 2007, Chow et al. 2010).
3. Für die Kopf-Hals-Region ist es heute bekannt, dass vorwiegend die HPV-6 und -11 verantwortlich für die RRP sind. Das sind die gleichen Subtypen, die bei den Condylomata acuminata zu finden sind (Bzhalava et al. 2013, Mammas et al. 2014). Je nach dem HPV-Subtyp kann der Schweregrad der Larynxpapillomatose variieren. Bei HPV-11 sind meistens jüngere Patienten betroffen, die Rezidivrate ist erhöht, eine Tracheotomie ist häufiger notwendig und ebenso eine distale Beteiligung vermehrt zu finden (Buchinski et al. 2008). Dennoch stellt der Befall mit HPV-11 kein erhöhtes Risiko zur Kanzerisierung dar (Omland, Lie et al. 2014).
4. Oropharyngeale Karzinome haben eine ätiologische Assoziation zu HPV, insbesondere HPV-16. Es wird ebenso die ätiologische Beziehung der supraglottischen Karzinome zu den HPV diskutiert, was aufgrund der anatomischen Nähe zum Oropharynx plausibel ist. Die Inzidenz der HPV-positiven oropharyngealen Karzinome wird mit 25-80% geschätzt (Zaravinos 2014), und es wird erwartet, dass sie in der Zukunft steigt.

### 1.4.3. Pathomechanismus

Die HPV dringen in das Plattenepithel durch Schleimhaut- und Hautläsionen ein und werden dort ausschließlich in die Zellen der Basalschicht aufgenommen. Es sind keine speziellen Rezeptoren für die Aufnahme in die Zelle notwendig, und das Genom der HPV kann sich entweder in episomaler Form im Nukleus der Wirtszellen befinden (wie in der RRP üblich) oder es kann im Genom der Wirtszellen integriert sein. Die Integration der HPV-DNA wird meistens in hochgradigen Dysplasien beobachtet, ohne dass dies ein absolutes Malignitätskriterium ist (Major et al. 2005).

Nach der Infektion der Basalzellen kann es zu:

1. einer latenten Infektion kommen. Das Virus verbleibt sozusagen in der Zelle. Dennoch werden die Virusgene nicht exprimiert und die Zelle nicht geschädigt. Dieses Stadium kann Monate bis Jahre dauern.
2. einer persistierenden Infektion kommen. Die Virusgene werden quasi exprimiert, neue Viren freigesetzt und benachbarte Zellen infiziert. Dennoch wird die Apoptose der Zellen nicht induziert, und die Infektion verläuft subklinisch.
3. einer aktiven Infektion kommen. Die Virusgene werden exprimiert, das Virus vermehrt sich, die Apoptose wird induziert, und neue Zellen werden infiziert. Dabei erhöht sich die Viruslast der Patienten, und es kommt zu klinisch relevanten Symptomen (Chow et al. 2010).

Das Genom der HPV kodiert acht Proteine, dabei handelt es sich um sechs 'early' (E) und zwei 'late' (L) Proteine. Die 'late' Proteine L1 und L2 werden in einer späteren Phase der reproduktiven Infektion exprimiert und sind Strukturproteine des Viruskapsids. Zusätzlich enthält das Genom eine 'long-control region' (LCR), die sich am Ende des Genoms befindet. Die LCR sowie die Proteine E1, E2, E4, E5, E6 und E7 sind für die Regulation verschiedener Transkriptionsprozesse in HPV-infizierten Zellen verantwortlich (Chow et al. 2010).

Die Interaktion der HPV-DNA mit den infizierten Zellen ist komplex. Die zentrale Rolle in der Tumorentwicklung spielen die E6 und E7 Proteine der HPV. Das E6 Protein wird mit dem tumorsuppressiven Protein p53 verbunden, und dieses wird inaktiviert. Das p53-Protein ist zuständig für die Regulation des Zellzyklus, die Apoptose und die DNA-Regeneration. Das E7 Protein verbindet sich mit dem Retinoblastom, das inaktiviert wird. Dessen Produkt nimmt in der Regulation des Zellzyklus teil, und wirkt tumorsuppressiv (Chow et al. 2010).

Die Expression des EGFR (epithelial growth factor receptor) und des PDGF (platelet derived growth factor) wird durch das HPV in den infizierten Zellen induziert.

Es wurde gefunden, dass das 'high-risk' E6-Protein zu einer schnelleren Degradation des p53 führt, wobei das 'low-risk' E6 Protein weniger suffizient die Funktion des p53 aufheben kann (Donne et al. 2008).

Das Ergebnis ist eine vermehrte lokale Proliferation der Basalzellen und eine abnorme Reifung der Basalzellen. Dies führt zu einer Akkumulation von Epithelzellen, die klinisch als basale Hyperplasie und Papillomatose imponiert.

Im Falle einer malignen Entartung kommt es zu der Infiltration der Basalmembran und Bildung von invasiven Karzinomen (Gaylis und Hayden 1991).

## 1.5. Transmission

Der genaue Infektionsweg für die RRP ist nicht komplett geklärt (Derkey and Wiatrak 2008). Die verschiedene Verteilung der HPV-Typen in der JORRP und AORRP sprechen für ver-

schiedene Infektionswege im Kindes- und Erwachsenenalter. HPV-11-assoziierte RRP haben eine höhere Prävalenz im Kindesalter, und die HPV-6 sind die häufigsten Erreger bei der AORRP (Omland, Akre et al. 2014).

a. Perinatale Transmission:

Die HPV, als sexuell übertragbare Erreger, können vertikal bei der Passage durch den infizierten Geburtskanal auf die Kinder übertragen werden. Dafür sprechen mehrere Faktoren. Eine Infektion der Mutter mit Condylomata acuminata erhöht das Erkrankungsrisiko der Kinder über 230fach (Silvenberg et al. 2003). Die Erstgebärenden und eine Geburtsdauer von mehr als 10 Stunden, wodurch der Kontakt des Foetus mit dem infizierten Geburtskanal länger ist, stellt auch ein Risikofaktor für die JORRP dar (Gerein et al. 2007, Silvenberg et al. 2003).

Das junge Alter der Mutter (<20 Jahre alt) stellt ein erhöhtes Infektionsrisiko mit HPV für die Kinder dar. Die Prävalenz der HPV ist höher im jungen Alter, und es ist wahrscheinlicher, dass bei jungen Müttern eine primäre Infektion vorliegt, was mit einer erhöhten Viruslast und konsekutiv mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden ist (Gerein et al. 2007, Shah et al. 1998).

Dennoch scheint die vertikale Transmission nicht der einzige Infektionsweg zu sein. Kinder, die mit Kaiserschnitt geboren sind, erkranken auch an RRP.

Folgende Mechanismen werden diskutiert: a) die aufsteigende Infektion durch einen vorzeitigen Blasensprung b) durch infiziertes Sperma bei der Befruchtung, c) hämatogen transplazentar. Das HPV-Genom wurde im Fruchtwasser und im Nabelschnurblut detektiert (Tseng et al. 1998).

b. Transmission im Erwachsenenalter:

Im Erwachsenenalter erfolgt die HPV-Transmission am ehesten Mund-zu-Mund beziehungsweise orogenital. Die adulten RRP-Patienten haben eine höhere Anzahl an sexuellen Partnern (Kashima et al. 1992, Ruiz et al. 2014). Dazu würde auch der Fakt sprechen, dass weitere HPV-assoziierte Pathologien in der Kopf-Hals-Region, wie das Oropharynxkarzinom, ebenso gehäuft mit mehreren sexuellen Partnern und häufigerem Oralverkehr verbunden sind. 2014 verglichen Ruiz et al. die möglichen Risikofaktoren zwischen adulten RRP Patienten und einer Kontrollgruppe. Sie konnten feststellen, dass die RRP-Patienten statistisch signifikant mehr vaginale oder anale Sexualpraktiken lebenslang hatten (durchschnittlich 15 Partner verglichen zu 10 in der Kontrollgruppe). Der Anteil an Oralverkehr war zwar höher für die AORRP-Gruppe, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war aber statistisch nicht signifikant. Die Arbeitsgruppe kam auch zum Schluss, dass die HPV-Transmission am ehesten von Mund-zu-Mund und nicht orogenital erfolgt. (Ruiz et al. 2014). Passend dazu sind die Ergebnisse in der früheren Studie von Kashima et al. aus dem Jahr 1992. Hier hatten die AORRP Patienten statistisch signifikant mehr Partner als die Kontrollgruppe (mehr

als 2 Partner in 70% in der AORRP Gruppe und in 42% in der Kontrollgruppe) und häufigerem Oralverkehr (Kashima et al. 1992).

Es wurde die Hypothese geäußert, dass die HPV-Infektion perinatal erfolgt und die Erkrankung sich erst im Erwachsenenalter manifestiert (Kashima et al. 1992). Dagegen spricht aber das Fehlen der Risikofaktoren der JORRP (Erstgeborene, junge Mütter und vaginale Geburt) bei den adulten Patienten (Ruiz et al. 2014). Die verschiedene Verteilung der HPV-Typen in den zwei Altersgruppen spricht ebenso gegen diese Hypothese (Omland, Akre et al. 2014).

### Prävention der HPV Infektion mittels Kaiserschnitt

Es wurde viel über die mögliche Prävention der Übertragung der HPV-Infektion durch den Kaiserschnitt diskutiert (Derkay 1995). In vielen Arbeiten wurde bewiesen, dass die Transmission der HPV sowohl nach vaginaler Geburt als auch nach Kaiserschnitt möglich ist.

Gerein et al. berichteten in einem Patientenkollektiv von 25 juvenilen RRP-Patienten, dass 8% der RRP-Patienten mittels Kaiserschnitt geboren waren (Gerein et al. 2007). Bandyopadhyay et al. untersuchten Abstriche der Zervixschleimhaut auf HPV-DNA von 135 Schwangeren und Abstriche der buccalen Schleimhaut der Neugeborenen direkt nach der Geburt. 38 Schwangere und 14 Neugeborene (alle von HPV-positiven Müttern geboren) hatten positive Abstriche. Elf dieser Kinder wurden mittels Kaiserschnitt geboren (Bandyopadhyay et al. 2003).

Nur ein geringer Anteil der HPV-positiven Kinder erkrankt an einer HPV Infektion. Park et al. führten eine Studie bei 291 Schwangeren und Ihre Kinder durch. Sie nahmen Abstriche aus der Zervixschleimhaut der Schwangeren und aus der buccalen Schleimhaut der Neugeborenen direkt nach der Geburt und 6 Monate später. 18,9% der Schwangeren und 3,4% der Neugeborenen direkt nach der Geburt waren HPV-positiv. Die Abstriche aller positiven Neugeborenen waren negativ in den Kontrollabstrichen 6 Monate später. Es scheinen weitere, noch nicht geklärte Faktoren eine Rolle zu spielen, die zu der Persistenz der HPV-Präsenz und der Manifestation von HPV-bedingten Erkrankungen führt, wie möglicherweise der Immunstatus der Kinder (Smith et al. 1993, Bandyopadhyay et al. 2003, Park et al. 2012).

Zusammenfassend ist es noch nicht definitiv bewiesen, dass ein Kaiserschnitt protektiv für die Übertragung der HPV wirken kann und wird generell für die Vermeidung der Papillomatose nicht empfohlen (Derkay 1995, Kosko und Derkay 1996).

## **1.6. Klinisches Erscheinungsbild**

### **1.6.1. Symptome**

Das häufigste Symptom bei der RRP ist, wie bei einer Larynxpathologie zu erwarten, die Heiserkeit. Weniger häufig können bei der RRP Dyspnoe, inspiratorischer Stridor, Dysphagie, Reizhusten, Fremdkörpergefühl, rezidivierende Infekte der Atemwege, Gedeihstörung,

oder sogar eine akute lebensbedrohliche Luftnot auftreten. Aufgrund der Seltenheit der RRP werden die Beschwerden meistens zunächst als Asthma, Bronchitis, Pseudokrapp, GERD oder Allergien fehlgedeutet, und dadurch wird die Diagnosestellung verzögert (Shapiro et al. 1996, Blackledge et al. 2000).

Die Stimmlippen sind die am häufigsten betroffene 'Stelle', die bei der Erstdiagnose befallen sind (Kashima et al. 1993); dennoch kann die Papillomatose die oberen und unteren Atemwege sowie den oberen Digestivtrakt betreffen. Weitere extralaryngeale Lokalisationen sind die Mundhöhle, die Trachea, die Bronchien, das Lungenparenchym, der Ösophagus und der Nasopharynx (Venkatesan et al. 2012).

Die distale Ausbreitung der Papillomatose in die Trachea wird in der Literatur mit 10-26% angegeben (Schraff et al. 2004, Weiss und Kashima 1983, Soldatski et al. 2005, Zawadzka-Glos et al. 2004), die bronchiale Ausbreitung von 1,8-6% (Schraff et al. 2004, Soldatski et al. 2005, Zawadzka-Glos et al. 2004).

Eine bronchiale Ausbreitung ist immer eine ernstzunehmende Komplikation, da keine spezifische Therapie vorhanden ist. Sie kann mit den Symptomen einer restriktiven pulmonalen Erkrankung, rezidivierenden Pneumonien oder Hämoptysen imponieren. Die Morbidität ist bei einer bronchialen Ausbreitung hoch (25%-75%). CT-morphologisch kann das Lungenparenchym multiple Atelektasen, multiple periphere nicht kalzifizierte Knoten oder bei fortgeschrittener Erkrankung Läsionen mit zentraler Kavitation aufweisen (Soldatski et al. 2005, Zawadzka-Glos et al. 2004, Blackledge et al. 2000).

In wenigen Fallberichten wurde ebenso der isolierte Befall der Trachea mit Larynxaussparung beobachtet (Xue et al. 2010, Yildirim et al. 2015, Komatsu et al. 2007). Es ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden, dass der Hauptrisikofaktor für die distale Ausbreitung der Papillome die Tracheotomie ist. Der genaue Mechanismus ist nicht bekannt, es wird aber vermutet, dass Papillome aus dem subglottischen Raum in die unteren Atemwege disseminiert werden. Die Traumatisierung des Trachealepithels wird auch als ätiologischer Faktor diskutiert (Orji et al. 2013).

Soldatski deutete auch auf die mögliche Dissemination der Papillome auf die unteren Atemwege durch eine Langzeitintubation hin (Soldatski et al. 2005).

### **1.6.2. Diagnostik**

Die erste Untersuchung ist die Larynxendoskopie mit Videostroboskopie, die entweder mit starren oder flexiblen Endoskopen stattfindet. Die Papillome imponieren als glasige, multinoduläre Wucherungen mit himbeerartiger Oberfläche, die aus dem Schleimhautniveau herausragen. Sie können entweder rosig oder blass erscheinen und flächenhaft oder breitbasig gestielt die Larynxmukosa bedecken.



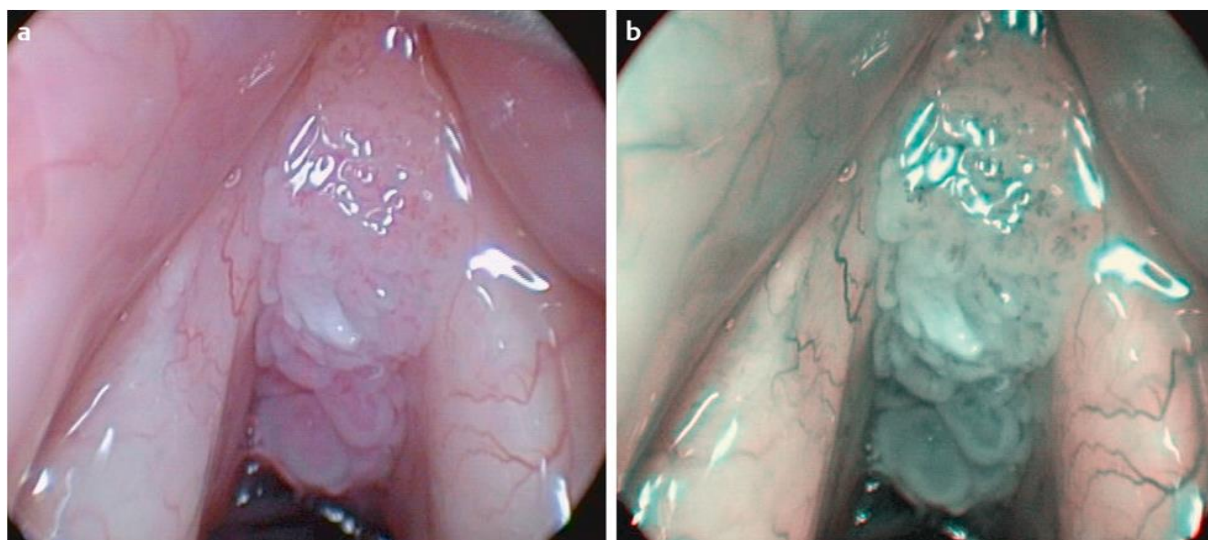
Der nächste Schritt ist die Mikrolaryngoskopie zur Entfernung der Papillomrasen, Sicherung der Atemwege und Gewinnen einer Biopsie. Dabei ist auch eine Epipharyngoskopie mit Ösophagoskopie und Tracheoskopie notwendig, um eine Ausbreitung an andere Stellen auszuschließen. Die definitive Diagnosestellung erfolgt mit der histologischen Sicherung der Papillome (Derkay und Darrow 2006).

#### Visuelle Zusatzverfahren

Das Narrow Band Imaging (NBI) ist eine Bildverbesserungstechnik zur optischen Konturanhebung von Blutgefäßen und Schleimhautstrukturen. Sie basiert auf schmalbandigem Licht, das aus nur zwei Wellenlängen besteht: blaues Licht mit 415 nm und grünes Licht mit 540 nm. Das NBI-Licht wird vom Hämoglobin in den Blutgefäßen absorbiert, von der Schleimhaut jedoch reflektiert. Dies ermöglicht maximalen Kontrast der Gefäße und der umgebenden Schleimhaut. Die kürzere Wellenlänge des NBI-Lichts kann nur in die Oberfläche der Mukosa eindringen und wird dort von Kapillargefäßen absorbiert (Qi et al. 2014). Das langwellige 540 nm NBI-Licht dringt tiefer ein und wird von Blutgefäßen absorbiert, die tiefer innerhalb der Schleimhautschicht liegen. Die Kapillargefäße der Mukosa imponieren dunkel und die Gefäße der Submukosa grünlich. Die papillomatösen Läsionen können mittels NBI-Licht besser als mit Weißlicht visualisiert werden. Dieses kann am flexiblen und am starren Endoskop sowohl bei wachen Patienten als auch intraoperativ verwendet werden.

Die Papillome imponieren mit Hilfe vom NBI-Licht als Läsionen mit typischen braunen Dots und vermehrtem intraepitheliale papillärem kapillärem Muster. In einer Studie von Tjon Pian Gi 2012 wurde nachgewiesen, dass bei der zusätzlichen Anwendung vom NBI-Licht eine bessere Sensitivität von 97%, im Vergleich zu 80% nur mit Weißlicht, bei der Visualisierung der Papillome erreicht wird (Tjon Pian Gi, Halmos et al. 2012).

Abb. 1: Papillome im Bereich der vorderen Kommissur in Weißlicht (links) und NBI-Licht (rechts) (Quelle: Arens et al. 2015)



Intraoperativ kann die Visualisierung von Papillomen mit Hilfe der Chromoendoskopie (Caro et al. 2014) erleichtert werden. Diese Technik wird in der Gastroenterologie häufig verwendet. Dabei werden spezielle Farben (z.B. Indigocarmin) an der laryngealen Schleimhaut instilliert, und es kommt zur Kontrastierung zwischen der normalen Mukosa und den verschiedenen Pathologien. Caro et al. stellen fest, dass durch die Chromoendoskopie die Papillome besser abgrenzbar sind, kleine Läsionen können ebenso identifiziert werden und nach der operativen Abtragung sind auch Residuen leichter zu entdecken (Caro et al. 2014).

Die Autofluoreszenz als eine weitere Methode zur Verbesserung der Visualisierung der Papillome beschrieb Leunig et al. 2000. Nach Anwendung von speziellen Lichtquellen mit Licht aus dem blauen Spektrum (Wellenlänge von 375–440 nm) werden fluoreszierende Farbstoffe im Larynx angeregt und sichtbar gemacht. Die gesunde Kehlkopfschleimhaut erscheint leuchtend grün und die Papillome rötlich. Hiermit ist die Bestimmung der Flächenausdehnung und Grenzen der papillomatösen Läsionen leichter. Nach inhalativer oder lokaler Applikation von Aminolävulinsäure (ALA) beobachtete er, dass die Papillome unter Fluoreszenz rötlich erscheinen, wobei die normale Mukosa bläulich ist. Dies erlaubte die einfachere Identifizierung der Papillome intraoperativ bei 10 Patienten. Die Aminolävulinsäure kann auch in der photodynamischen Therapie als lokales photosensibilisierendes Agens zur alternativen Behandlung der Papillomatose angewendet werden (Leunig et al. 2000).

Abb. 2: Papillom der linken Stimmlippe a. in Weißlicht, b. nach Autofluoreszenz mit Autofluoreszenzverlust der papillomatösen Läsion, c. nach induzierter Fluoreszenz nach topischer Applikation von Aminolävulinsäure. (Quelle: Arens 2005).

a.

b.

c.



## 1.7. Therapie

### 1.7.1. Chirurgische Therapie

Die vorsichtige chirurgische Exstirpation der Papillomherde, ohne die normale Mukosa zu verletzen, stellt den goldenen Standard bei der Behandlung der Papillomatose dar. Vorrangig sind die obstruktionsfreie Erhaltung der Atemwege und die Regression der Erkrankung. Auf eine gute Stimmrehabilitation muss ebenso geachtet werden.

Verschiedene Techniken zur Ablation der Papillome werden verwendet.

Die **klassisch-chirurgische Exstirpation** mit der Anwendung von kalten Instrumenten nach Kleinsasser wurde heutzutage von den Laser-Techniken ersetzt.

Dennoch wird die klassische kalte Exstirpation mit Mikroinstrumenten unter mikroskopischer Kontrolle immer noch von manchen Autoren bevorzugt.

Es erlaubt die akkurate und minimal-invasive Exzision von Papillomen und kann in manchen Fällen angewendet werden, um Narben der Stimmlippen zu vermeiden (Uloza et al. 1999).

Insbesondere bei adulten Patienten mit solitären Papillomen und Befall der vorderen Kommissur stellt die kalte Abtragung der Papillome eine gute Variante bei der chirurgischen Therapie der RRP dar (Derkay und Wiatrak 2008). Preuss et al. verglichen 2007 194 Patienten, die entweder konventionell oder mit CO<sub>2</sub>-Laser operiert wurden und kamen zu dem Schluss, dass die Synechiebildung bei der Lasertherapie bei 6,3% lag- und bei der kalten Abtragung bei 16,1% (Preuss et al. 2007). In einer Studie von Hermann et al. 2012 wurden die Komplikationen nach kalter chirurgischer Abtragung und CO<sub>2</sub>-Laser verglichen. Er stellte fest, dass das Auftreten einer laryngealen Stenose häufiger in der Gruppe der Lasertherapie war (44,4% zu 4,9%) (Hermann et al. 2012).

Durch den **Kohlendioxidlaser** wird das Licht in thermale Energie konvertiert. Aufgrund seiner Wellenlänge hat der CO<sub>2</sub>-Laser eine große Affinität zu Wasser und das bedeutet, dass er sehr gut von der Larynxmukosa absorbiert wird, da sie zu mehr als 90% aus Wasser besteht. Die Eindringtiefe beträgt nur 0.02 bis 0.03 mm und der Laserstrahl wird in der Mukosa nicht reflektiert, transmittiert oder gestreut. Alle CO<sub>2</sub>-Laser werden ohne Kontakt mit dem Zielgewebe benutzt. Im fokussierten Modus kann der Laser als chirurgisches Skalpell eingesetzt werden. In der nicht fokussierten Arbeitsweise trägt er durch Verdampfen oberflächliche Zellschichten ab (Ablation) und kann Blutgefäße, die einen kleineren Durchmesser als der Laserstrahl haben, verschweißen. Die Vorteile des CO<sub>2</sub>-Lasers sind die Schnittgenauigkeit, die minimale Traumatisierung, die Abwesenheit von posttraumatischen Ödemen und die geringe Schmerzhaftigkeit (Werner et al. 2002).

Dedo et al. berichteten 2001 über eine regelmäßige Behandlung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser alle 2 Monate bei 244 Patienten; damit konnte eine Remission in 37%, eine Clearance in 6% und eine Abheilung in 17% der Patienten erreicht werden (Dedo et al. 2001).

Castillo et al. erreichten 2010 41,3% Abheilung nach dem CO<sub>2</sub>-Laser in einem Patientenkollektiv von 26 Patienten. Es ist heutzutage auch möglich, den Laserstrahl durch ein flexibles Endoskop anzuwenden und Papillome in örtlicher Anästhesie zu vaporisieren. In einer Studie von Halum et al. 2006 konnte bewiesen werden, dass die Anwendung vom CO<sub>2</sub>-Laser durch ein flexibles Endoskop sehr gut von den Patienten toleriert wurde (Castillo et al. 2010, Halum et al. 2006).

Die Hauptnachteile der Laseranwendung haben mit der Sicherheit zu tun. Es kann zu Verletzung von ungeschützten Schleimhautstellen kommen oder im Extremfall zu einer Explosion oder Feuer in den Atemwegen.

Des Weiteren konnte Kashima et al. 1989 beweisen, dass das HPV-Genom im Laserdampf nachweisbar war, was intraoperativ ein Absaugungssystem notwendig macht, da sonst die Dissemination der Papillome an nicht-infizierte Stellen und an die unteren Atemwege möglich war (Kashima et al. 1991).

Weitere Komplikationen, die durch die Anwendung des CO<sub>2</sub>-Lasers in der RRP beobachtet wurden, waren Synechien in der vorderen und hinteren Kommissur, Fixation der Aryknorpel, subglottische Stenosen und Narben der Stimmlippen (Crockett et al. 1987, Ossoff et al. 1991, Saleh 1992).

Ein weiteres Lasersystem, das angewendet werden kann, ist der **Nd: YAG Laser** (Janda et al. 2004), der tiefer ins Gewebe eindringt, hauptsächlich vom Hämoglobin resorbiert wird und sehr gut für Koagulation von Papillomen geeignet ist. Alternativ können KTP-Laser, Argon-Plasma-Laser oder 585nm-pulsed-dyed Laser angewendet werden.

Der **pulsed-dyed Laser** wird vom Oxyhämoglobin in den Erythrozyten resorbiert, und die Schädigung beschränkt sich auf die Gefäße und den perivaskulären Raum. Es kann auch durch ein flexibles System angewendet werden, und seine Anwendung ist leicht und sicher. Mouadeb et al. und Rees et al. berichteten über Anwendungen des pulsed-dye Lasers in Lokalanästhesie ambulant und konnten feststellen, dass es zu einer geringen Anzahl von Komplikationen, wie Narbenbildung, Synechien und Schmerzen kam (Bower et al. 1998, Mouadeb et al. 2007, McMillan et al. 1998, Rees et al. 2006).

Der **KTP-Laser** ist ein photoangiolytischer Laser, der ebenso angewendet werden kann. Er wird auch wie der pulsed-dyed-Laser hauptsächlich vom Oxyhämoglobin resorbiert und eignet sich für die Behandlung von Gefäßanomalien. In der RRP wurde er in Kombination mit Bevacizumab-Injektionen angewendet. Dieses ist ein monoklonarer Antikörper, der antiangiogenetisch wirkt. Zunächst wird das Bevacizumab ins papillomatöse Gewebe injiziert, und danach erfolgt die Behandlung mit dem KTP-Laser (Zeitels et al. 2011).

Es wurde berichtet, dass der KTP-Laser synergistisch mit dem Bevacizumab wirkt und bessere Ergebnisse erreicht werden können. Hier fehlen aber auch größere Studien.

Ein anderes System, das heutzutage bei der Papillomatose häufig angewendet wird, ist der **Microdebrider**. Er erlaubt die rotatorische Dissektion von Papillomen und wird in der HNO-Chirurgie häufig bei den Nasennebenhöhlenoperationen, der Nasenmuschelplastik und der Adenotomie angewendet. Pasquale et al. konnten 2003 beweisen, dass durch den Microdebrider eine kürzere Operationszeit, weniger Kosten und eine schnellere Stimmrehabilitation erreicht werden können (Pasquale et al. 2003). Darüber hinaus erlaubt der Microdebrider eine schnelle und präzise Resektion, ist sicher und bedarf nicht der Anwendung von speziellen Tuben (Patel et al. 2003).

Die **Coblation** (Radiofrequenz-Ablation) wurde auch als chirurgische Methode probiert (Timms et al. 2007, Rachmanidou et al. 2011). Es wurde über geringe Schädigung des gesunden Gewebes und über eine geringe perioperative Blutung berichtet, aber weitere Kontrollen müssen erfolgen.

### **1.7.2. Adjuvante Methoden**

Obwohl die Mehrheit der Patienten hauptsächlich operativ behandelt wird, braucht ein Teil der Patienten eine adjuvante Therapie. Eine Mitbeteiligung der unteren Atemwege, häufige operationspflichtige Rezidive und Obstruktion der Atemwege machen die Anwendung von zusätzlichen Therapien notwendig.

#### **1.7.2.1. alpha-Interferon**

Alpha-Interferon war eine der ersten adjuvanten Therapien für die RRP, die schon in den 80er Jahren genutzt wurde.

Interferone gehören zu der Familie der Zytokine. Es handelt sich um eine Familie von Proteinen, deren Gemeinsamkeit in ihren antiviralen, antiproliferativen und immunmodulatorischen Wirkungen liegt. Man unterscheidet drei verschiedene Klassen von Interferonen, alpha-, beta- und gamma-Interferon, die sich strukturell, biochemisch, und in ihren Eigenschaften unterscheiden. Das alpha-Interferon wird vorwiegend von Leukozyten synthetisiert. Seine Wirksamkeit wird durch Bindung an spezifische Membranrezeptoren entfacht (Walther und Herberhold 1993).

In einer früheren multizentrischen kontrollierten Studie (Healy et al. 1988) wurden 123 Patienten kontrolliert, die entweder nur operiert wurden oder operiert und gleichzeitig mit Interferon behandelt wurden. Sie bekamen intravenöses alpha-Interferon täglich für eine Woche und dann dreimal wöchentlich für ein Jahr. Die Patienten wurden regelmäßig für 12 Monate kontrolliert und gegebenenfalls erneut operativ behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass die IFN- $\alpha$  Gruppe eine niedrigere Papillomwachstumsrate für die ersten 6 Monate der Behandlung aufwies. Für die Monate 6-12 der Behandlung war kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate zwischen den beiden Gruppen nachweisbar.

Des Weiteren kam es zu Komplikationen wie Fieber, Übelkeit, Fatigue, Arthralgien, Cephalgie und Erhöhung der Transaminasen, Leukopenie und Thrombozytopenie.

Es gibt Publikationen über Fälle, bei denen Kinder sehr gut auf die systemische Interferontherapie ansprachen. Es gibt ebenso vereinzelte Publikationen über die gute Wirksamkeit bei intraläsionaler Applikation von alpha-Interferon (Walther und Herberhold 1993). Dennoch ist die Evidenzlage bezüglich der Wirksamkeit des  $\alpha$ -Interferons noch nicht abschließend abgeklärt.

#### **1.7.2.2. Cidofovir**

Cidofovir ist ein Nukleosidanalogen, das nach intrazellulärer Aktivierung virustatisch als potenter Inhibitor der viralen DNA-Polymerase wirkt. Cidofovir ist fähig, zeit- und konzentrationsabhängig eine Zellapoptose zu induzieren. Seit 1997 ist Cidofovir in Deutschland zur intravenösen Behandlung der CMV-Retinitis bei HIV-Patienten zugelassen. Der Wirkmechanismus des Cidofovirs bei den HPV ist nicht komplett abgeklärt; die CMV benutzen eine viral kodierte DNA-Polymerase, und die HPV induzieren die DNA-Polymerase der Wirtszellen. Man vermutet die Induktion der Apoptose oder die Aktivierung der Reaktion der Wirtszellen (Zabawski und Cockerell 1998). Cidofovir kann intraläsional, nach Laserabtragung von Papillomen, inhalativ oder intravenös angewendet werden. Die Dosierungen bei der lokalen Applikation variieren stark in den verschiedenen Studien (in Konzentrationen von 2,5 mg/ml bis 7,5 mg/ml, von 1-5ml, in Abständen von 4-12 Wochen) (Clamp und Saunders 2013). Cutsem et al. waren die Ersten 1995, die die erfolgreiche intraläsionale Anwendung von Cidofovir beschrieben (Cutsem et al. 1995). Später, 1997, berichteten Snoeck et al. über die Besserung bei 14 von 17 Patienten, die intraläsional Cidofovir bekamen (Snoeck et al. 1997). Cidofovir kann auch nach Verneblung inhalativ adjuvant bei RRP Patienten angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit pulmonaler Beteiligung, so dass die betroffenen Läsionen in der Lunge erreicht werden können. Hier gibt es noch keine festen Therapieschemata. Alternativ wurde Cidofovir in Fällen von pulmonaler Beteiligung auch intravenös appliziert, in einer Dosierung von 5mg/kg/KG (Dancey et al. 2000, de Bilderling et al. 2005, Van Valckenborgh et al. 2001).

In der Studie von Snoeck et al. konnte eine komplette Regredienz bei 10 von 17 Patienten erreicht werden. Bei vier Patienten konnte eine partielle Regredienz gezeigt werden. Zwei Patienten zeigten keine Differenzen und in nur einem Fall war eine Progredienz der Papillomatose nachweisbar (Snoeck et al. 1997).

Naiman et al. berichteten über eine komplette Regredienz bei 8 von 26 Patienten, wobei die übrigen 18 Patienten ein verlängertes rezidivfreies Intervall aufwiesen (Naiman et al. 2003).

Lee und Rosen konnten in einem Patientenkollektiv von 16 Patienten eine komplette Regredienz in 10 Fällen erreichen, sowie eine partielle Antwort bei 2 Patienten. Hier kam es zwar zu Rezidiven, die Rezidivintervalle waren aber verlängert (Lee und Rosen 2004).

Es gibt eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie über die Wirksamkeit des Cidofovirs (McMurray et al. 2008). In dieser Studie wurden 19 pädiatrische und adulte Patienten eingeschlossen, und es konnte nachgewiesen werden, dass nach den Injektionen beide Gruppen einen verbesserten Voice-Handicap-Index zeigten und verminderte Derkay-scores zeigten. Es bestand trotzdem keine signifikante Differenz zwischen der Placebo- und der Cidofovir-Gruppe. Kritisiert wurde diese Studie aufgrund der sehr niedrigen Cidofovirkonzentration (0,3-0,75mg/ml und in 3 Patienten 5 mg/ml) (McMurray et al. 2008, Derkay et al. 2013).

In den verschiedenen Studien konnten Nebenwirkungen festgestellt werden: bei der intravenösen Verabreichung konnte eine Nephrotoxizität mit Steigerung von Creatinin und Proteinurie, eine passagere Leukopenie neben Alopezie, Kopfschmerzen, Ausschlag, Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle beobachtet werden (Derkay et al. 2013).

Bei der inhalativen Applikation wurde ein Fall von Hämoptysen (Giles et al. 2006) beschrieben, die nach Reduktion der Dosierung regredient waren. Es wird die letzten Jahre über die potentielle Karzinogenität des Cidofovirs diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass es nach lokaler Applikation von Cidofovir, zu Dysplasien im Injektionsbereich kam (Donne et al. 2008). Da aber die RRP ein potentielles Entartungsrisiko hat, bleibt es unklar, ob die Dysplasien ausschließlich auf das Cidofovir zurückzuführen sind (Broekema und Dikkers 2008). Die Rate an Dysplasien in der RRP scheint unabhängig von der Anwendung von Cidofovir zu sein (Gupta et al. 2010, Derkay et al. 2013, Moore et al. 2013).

Aufgrund von potentiellen Nebenwirkungen wird die Anwendung von Cidofovir kritisch gesehen, denn es kann nephrotoxisch und karzinogen wirken. Experimente an Ratten konnten die hohe Karzinogenität des Cidofovirs nachweisen. 40,5% der Tiere entwickelten Karzinome nach Anwendung der analogen Dosierung für Menschen mit CMV-Retinitis (Inglis 2005). Nach mehreren Berichten von Nebenwirkungen nach ‚off-label‘ Anwendung von Cidofovir warnte die Firma vor den möglichen Komplikationen bei Anwendung bei nicht zugelassener Indikation. (siehe unter: Gilead: <https://www.hpra.ie/docs/default-source/Safety-Notices/dhcp-gilead-12-01-11.pdf?sfvrsn=0>).

Dieser Wirkstoff wird dennoch weiterhin benutzt. Derkay et al. führten 2013 eine Umfrage bei 82 Chirurgen durch, die insgesamt 1248 RRP-Patienten die letzten 10 Jahre mit Cidofovir behandelten. Sie berichteten über eine passagere Niereninsuffizienz in 1% nach intravenöser Anwendung des Medikamentes und über 1,7% Kanzerisierung in der AORRP und in der JORRP. Diese Zahlen sind in Übereinstimmung mit der Literatur bezüglich der spontanen Kanzerisierungsrate der RRP. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Anwendung des Cidofovirs nur auf Patienten mit persistierender Erkrankung und insuffizienten operativen Ergebnissen beschränkt werden sollte (Derkay et al. 2013).

Tjon Pian Gi et al. führten auch eine retrospektive Analyse über die Komplikationen nach Anwendung von Cidofovir bei insgesamt 635 Patienten durch. Gravierende Komplikationen wie Nephrotoxizität, Proteinurie, Neutropenie oder Malignisierung wurden nicht beobachtet. Die Autoren beschrieben die Sicherheit des Medikaments und empfahlen Laborkontrollen der Nierenwerte vor und nach Gabe des Cidofovirs. (Tjon Pian Gi et al. 2013, Tjon Pian Gi, Dietz et al. 2012).

#### **1.7.2.3. Ribavirin**

Ribavirin ist ein antivirales Mittel, das bei Säuglingen zur Behandlung des respiratorischen Synzytialvirus benutzt wird. McGlennen et al. 1993 verabreichten das Medikament bei vier Patienten adjuvant und es konnte eine Regredienz der Erkrankung erreicht werden. Die Dosierung betrug 23 mg/kg dreimal täglich, und Nebenwirkungen wurden nur bei einem Patienten beobachtet (Hämoglobin-Abfall). Dennoch sind weitere Studien notwendig, um die Wirksamkeit zu prüfen (McGlennen et al. 1993).

#### **1.7.2.4. Mitomycin C**

Mitomycin C ist ein Antibiotikum und wurde 1958 aus *Streptomyces caespitosus* isoliert. Es ist wirksam gegenüber gram-positiven Bakterien und einigen Viren. Heute wird es nur noch als Zytostatikum eingesetzt. Es wurde gefunden, wenn Mitomycin C lokal appliziert wird, hat es eine Antifibroblastenaktivität und kann die lokale Narbenbildung vermindern. Hamza et al. 2005 applizierten es lokal nach laserchirurgischer Abtragung und konnten bei 8 von 10 Patienten eine klinische Remission erreichen. Dennoch sind weitere Kontrollen notwendig (Hamza et al. 2005).

#### **1.7.2.5. Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (Celecoxib®)**

Es wurde gefunden, dass die HPV-infizierten Zellen vermehrt den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) und somit Cyclooxygenase-2 und Prostaglandin E2 exprimieren. Es wurde deswegen vermutet, dass COX-2-Inhibitoren eine gute Wirkung bei der Papillomatose haben können. Die Ergebnisse bei der Anwendung des Celecoxib® oral sind ermutigend, jedoch ist die Evidenzlage nicht abschließend abgeklärt (Lucs et al. 2002, Limsukon et al. 2009).

#### **1.7.2.6. Bevacizumab (Avastin®)**

Bevacizumab (Handelsname Avastin®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der eine Affinität zu Isoformen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) hat und ihre Aktivitäten verhindert. Bisher wurde es zur Behandlung der diabetischen Retinopathie, der Makuladegeneration und anderen ophthalmologischen Krankheiten als antiangiogenetischer Faktor benutzt. In einer retrospektiven Analyse von 2005 konnten Rahbar et al. eine starke Expression von VEGF-A-mRNA an den Epithelien der Papillome sowie von VEGFR-1 und VEGFR-2-mRNAs an den Endothelzellen der subepithelialen Blutgefäße bei RRP-Patienten feststellen (Rahbar et al. 2005). Dies lässt vermuten, dass VEGF in der Pathogenese der RRP eine Rolle spielt und die Anwendung von Bevacizumab als VEGF-Inhibitor ein mögli-



cher Therapieansatz zur Rezidivhemmung der RRP darstellt. Bevacizumab wurde zuerst intraläsional bei Erwachsenen von Zeitels et al. 2011 in Kombination mit angiolytischem 532-nm KTP-Laser zur Behandlung von Papillomen benutzt. Es konnte eine komplette Regredienz bei 3 von 20 Patienten nachgewiesen werden sowie eine partielle Regredienz bei 16 Patienten. Ein Patient hat auf die Therapie nicht angesprochen. Seitdem wurde in vereinzelt Publikationen über die guten Therapieergebnisse und Sicherheit des intraläsionalen Avastin® berichtet. 2014 publizierten Mohr et al. einen Artikel über die systematische Anwendung von Bevacizumab bei 5 Patienten mit bronchialer Beteiligung. In allen Fällen konnte eine Regression erreicht werden (Zeitels et al. 2011, Mohr et al. 2014).

#### **1.7.2.7. Photodynamische Therapie (PDT)**

Die PDT ist eine minimal invasive, wenig toxische Behandlungsmethode für die laryngeale Papillomatose.

Ein photosensibilisierendes Agens, eine Lichtquelle und Sauerstoff werden dafür gebraucht. Es kommt zum Energieaustausch zwischen dem sichtbaren Licht und dem photosensibilisierenden Agens, und dies führt zur Bildung von zellzerstörenden reaktiven Sauerstoff-Spezies. Es kommt zum Zelltod durch Apoptose oder Nekrose, und betroffen ist nur das erkrankte Gewebe mit wenig kollateralem Schaden.

Die meist benutzten photosensibilisierenden Stoffe gehören zu drei chemischen Gruppen Chlorophyll, Porphyrine und Farbstoffe und können lokal oder systemisch angewendet werden. Die standard-photosensibilisierenden Substanzen, die in der Therapie der RRP benutzt werden sind Dihaematoporphyrin Äther (DHE), Aminolävulinsäure (ALA) und M-tetra (hydroxyphenyl) chlorin (m-THPC).

Als Aktivator werden meistens Laserlichtstrahlen benutzt, dennoch wird in der letzten Zeit vermehrt die Technologie der Photodioden und des LED-Lichtes benutzt. Die neuen Lichtquellen erlauben die Lichtexposition des erkrankten Gewebes für längere Zeit, was zu besseren Ergebnissen führen kann. Die Applikation des photosensibilisierenden Agens ist auch lokal möglich (zum Beispiel die Aminolevulinsäure), so dass die systemischen Nebenwirkungen durch die intravenöse Applikation vermieden werden können. Die photodynamische Therapie scheint eine sichere und komplikationsarme Therapieoption darzustellen (Zhou et al. 2014, Feyh et al. 1992, Lieder et al. 2014).

#### **1.7.2.8. Indol-3-carbinol**

Indol-3-carbinol ist ein Ernährungsergänzungsmittel; es kann in großen Konzentrationen in Kreuzblütlern gefunden werden, wie Broccoli, Kohl und Blumenkohl. Es kann den Östrogenmetabolismus durch die Induktion der p-450-Aktivität verändern; dies führt zu einer Steigerung der 2-Hydroxyöstrogen, was zu einer Veränderung der Zellproliferation und der DNA-Synthese führt. Es konnte in Tiermodellen nachgewiesen werden, dass die 2-

Hydroxyöstrogen das Wachstum von östrogen-abhängigen Tumoren inhibieren können (Bradlow et al. 2008).

Da der virale Lebenszyklus mit der epithelialen Differenzierung stark verbunden ist, wurde die Hypothese geäußert, dass Indol-3-carbinol positiv auf die RRP wirken kann. Rosen et al. verabreichten Indol-3-Carbinol bei 33 Patienten adjuvant zu der chirurgischen Therapie und konnten entweder eine komplette Remission oder eine Verlangsamung des erneuten Papillomwachstums bei 21 Patienten feststellen. Bei 12 Patienten ist keine Änderung des Krankheitsverlaufs aufgetreten (Rosen et al. 2004). Indol-3-Carbinol ist als Ernährungsergänzungsmittel sicher und praktisch ohne Nebenwirkungen, und kann sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern supportiv verwendet werden (Rosen et al. 2004).

#### **1.7.2.9. H<sub>2</sub>-Blocker**

1999 beschrieb Borkowski et al. zuerst die Korrelation zwischen gastroösophagealen Reflux und RRP. Er konnte zeigen, dass die Kontrolle des Refluxes zu einer Größenreduktion der Papillome führen konnte. Die Hypothese war, dass die latente HPV-Infektion der laryngealen Schleimhaut durch den Reflux aktiviert werden kann (Borkowski et al. 1999). Der chronische Kontakt der Mukosa mit den Magensäuren führt zur chronischen Entzündung und somit zur Anfälligkeit des Gewebes. Es kommt zur Expression der HPV-DNA und klinischen Manifestation von Papillomen (McKenna und Brodsky 2005).

Holland et al. haben 2002 zwanzig RRP Patienten in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe wurde mit H<sub>2</sub>-Blockern behandelt, die andere Gruppe erhielt keine H<sub>2</sub>-Blocker. Er konnte zeigen, dass die H<sub>2</sub>-Blocker-Gruppe weniger postoperative Komplikationen wie Narben, Synechien und subglottische Stenosen hatte (Holland et al. 2002).

Pignatari et al. konnten 2007 in einer Gruppe von 10 RRP-Patienten nachweisen, dass 50% der RRP-Patienten pathologische pH-Werte im Bereich des distalen Ösophagussphinkters zeigten und 90% im proximalen Ösophagussphinkter (Pignatari et al. 2007). Zusammenfassend scheint eine adjuvante systemische Therapie mit H<sub>2</sub>-Blockern bei RRP von Vorteil zu sein.

#### **1.8. HPV-Vakzination**

Es wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass die RRP-Patienten eine gestörte Immunantwort gegen eine HPV-Infektion haben. Stern et al. konnte beweisen, dass die Kinder mit JORPP eine gestörte CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Rate und eine gestörte lymphozytäre Antwort zur mitogenen Stimulation haben (Stern et al. 2007).

Aaltonen et al. konnten 2001 keine Differenz in der anti-HPV-Antikörperbildung zwischen RRP-Patienten und nicht-RRP-Patienten feststellen. Maloney et al. untersuchte 16 RRP-Kinder, und keines davon hatte detektierbare Antikörper gegen HPV. Bonagura et al. berich-

teten 2010 über einen komplexen Immundefekt der adulten RRP-Patienten (Aaltonen et al. 2001, Maloney et al. 2006, Bonagura et al. 2010).

Es ist nachvollziehbar, dass eine Immuntherapie die Immunantwort der RRP-Patienten positiv beeinflussen und den Verlauf der Krankheit lindern soll.

Zwei Vakzine gegen HPV-Infektionen sind seit 2006 zugelassen und in Deutschland verfügbar. Das eine Produkt der Firma Sanofi-Pasteur ist der Impfstoff Gardasil®. Es handelt sich um einen quadrivalenten Impfstoff, der gegen HPV-6 und -11 sowie HPV-16 und -18 gerichtet ist. Nach der Zulassung für Europa durch die europäische Arzneimittel Agentur wurde der Impfstoff im Oktober 2006 eingeführt. Der zweite Impfstoff Cervarix® wurde von der Firma GlaxoSmithKline entwickelt. Er ist gegen die Typen HPV-16 und -18 wirksam. Cervarix® ist seit Oktober 2007 in Deutschland erhältlich. Beide Impfstoffe werden als Boosterung dreimal intramuskulär appliziert, zu Beginn, nach 1-2 Monaten und nach 6 Monaten (Albers et al. 2010). Die Impfung gilt heutzutage als sicher und wird generell für alle Mädchen und Jungen ab dem neunten Lebensjahr empfohlen. Die Nebenwirkungen der Impfung korrelieren hauptsächlich mit lokalen Nebenreaktionen wie Schwellung, Rötung, Schmerz, Juckreiz, Blutung (10%). Systemische Reaktionen wurden ebenso beschrieben wie Fieber (10%), Kopfschmerzen und Übelkeit (de Vincenzo 2014). Schwerwiegende Reaktionen wurden nur in Einzelfällen beobachtet, wie Bronchospasmus, Gastroenteritis, Kopfschmerz mit Bluthochdruck, oder vaginale Blutung. Es wurde ebenso über weitere schwerwiegende Komplikationen nach der Gardasil®-Impfung berichtet und dazu gehören: Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Schlaganfall, venöse Thromboembolie, Appendizitis, Krampfanfälle, Synkope, allergische Reaktionen und Anaphylaxie. Dennoch sind die zuletzt erwähnten schwerwiegenden Komplikationen extrem selten (AWMF: S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien, Stand 12.2013). Die immunogene Komponente des Impfstoffes stellen sogenannte „virus-like particles“ (VLP) dar, die aus dem HPV-Kapsidprotein L1 aufgebaut sind. VLP können humane Zellen weder infizieren noch replizieren. Der Wirkmechanismus von Gardasil® beruht auf der Induktion von Anti-L1-Antikörpern, die im Falle einer Übertragung von HPV-6, -11, -16 oder -18 eine Infektion der Epithelzellen durch Bindung an das Viruskapsid verhindern (Breitburd und Coursaget 1999).

In mehreren Studien wurden die Titer der beschriebenen Antikörper bestimmt, um die Immunogenität der Vakzine Gardasil® zu bewerten. Es wurden sowohl junge Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren als auch Mädchen und Jungen von 9 bis 15 Jahren rekrutiert. Bei allen Probanden zeigte sich einen Monat nach der dritten Impfung eine Serokonversionsrate von über 99% für alle vier HPV-Typen (Villa 2007). Die nachgewiesenen Antikörpertiter lagen im Bereich von mehr als dem Hundertfachen über denen, die nach einer natürlichen Infektion mit einem der vier HPV-Typen gemessen wurden. Dennoch wurde bisher gefunden, dass die quadrivalente Impfung keinen Einfluss auf schon bestehende anogenitale Erkrankungen hat

(AWMF 2013, Garland et al. 2007). In einer Studie von 2012 (Joura et al. 2012) wurde aber bewiesen, dass Frauen, die wegen einer anogenitalen Erkrankung operiert wurden und adjuvant mit Gardasil® geimpft wurden, ein vermindertes Risiko zeigten, nochmals an HPV-assoziierten anogenitalen Veränderungen zu erkranken. Es wird seit Jahren über die adjuvante Verabreichung der Vakzine bei der RRP (Freed und Derkay 2006) diskutiert. Dennoch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der fehlenden Evidenzlage über die Wirksamkeit in der RRP ist Gardasil® noch nicht für die RRP zugelassen. Es wurden aber Einzelfälle und kleinere Studien publiziert, die einen potenziellen Nutzen der Impfung bei der RRP beweisen (Mudry et al. 2011, Pawlita und Gissmann 2009).

### **1.9. Prognose**

Die Prognose der RRP ist sehr variabel und kann nicht vorhergesagt werden. Sie kann einen aggressiven Verlauf nehmen, was bei der JORPP meistens der Fall ist, oder zu einer spontanen Remission kommen. Die Regredienz der Erkrankung ist in jedem Stadium möglich und ihre Dauer ist sehr unterschiedlich. Manchmal sind multiple Eingriffe notwendig, um freie Atemwege zu erhalten. Bei Kindern liegt die durchschnittliche Operationszahl bei 4,4 Eingriffen pro Jahr ab dem Zeitpunkt der Diagnose (Armstrong et al. 1999). Entscheidend für die Prognose sind die maligne Transformation und die Ausbreitung in die unteren Atemwege, die sehr häufig fatal ist. Die Kanzerisierung ist eine sehr seltene Komplikation; Dedo et al. beschrieb 2001 vier Kanzerisierungsfälle bei 244 Patienten (1,6%), und Klozar et al. 1997 1,7% in einem Patientenkollektiv von 178 Patienten. Omland et al. berichtete über eine Kanzerisierungsrate von 3,7% bei 221 Patienten sowie über mittelgradige Dysplasien in 17,6% der RRP-Patienten. Bei 2,7% der Kanzerisierungsfälle handelte es sich um ein Karzinom des Larynx und bei 0,9% um ein Lungenkarzinom (Omland, Lie et al. 2014). Als Risikofaktoren für die maligne Transformation werden die vorherige Bestrahlung (Majoros et al. 1964), der Zigarettenkonsum und der HPV-Typ angesehen (Wiatrak et al. 2004). Majoros et al. berichtete über eine Malignisierungsrate von 14% in einem Patientenkollektiv von 43 Patienten mit JORPP. Alle Fälle wurden zur Behandlung der Papillomatose vor der Entwicklung des Karzinoms bestrahlt.

Der Zigarettenkonsum ist der Hauptrisikofaktor bei mehreren Malignomen des Aerodigestivtraktes und scheint die Funktion des p53-Proteins zu beeinflussen.

Die Kanzerisierung der RRP wurde vorwiegend mit dem HPV-11 verbunden (Lele et al. 2002, Pou et al. 1995, Lindeberg et al. 1995), dennoch konnte eine Infektion mit dem HPV-6 auch in manchen Fällen festgestellt werden (Katsenos et al. 2011, Pou et al. 1995).

Erstaunlicherweise konnten Omland et al. in sechs Fällen von Malignisierung kein HPV-Genom nachweisen. Ähnliche Ergebnisse beschrieb auch Lee et al. 2008: bei 4 von 6 Patienten war im Zeitpunkt der Malignisierung kein HPV-Genom nachweisbar (Lee et al. 2008).

Das hat am ehesten mit der Integration des HPV-Genoms in die DNA der Wirtszellen zu tun. Dies führt zu einer Minderung der Viruslast, aber zu einer vermehrten Expression von E6 (HPV-kodierte early protein 6) (Donne et al. 2010).

### **1.10. Staging System**

Die Literatur ist sich nicht einig hinsichtlich der Klassifizierung der Papillome. Armstrong et al. beschrieb die RRP als aggressiv, wenn 10 oder mehr Operationen lebenslang notwendig waren oder mehr als 3 pro Jahr. Andere Autoren beschrieben den Krankheitsverlauf als aggressiv, wenn die Ausbreitung der Papillomherde in die unteren Atemwege nachweisbar waren (Derkay und Wiatrak 2008, Ruparella et al. 2003, Silvenberg et al. 2004).

Ein weltweit akzeptiertes Staging System gibt es für die Papillomatose nicht. Das meist benutzte heutzutage ist das Staging System von Derkay et al.. Es basiert auf den Symptomen der Patienten, der Lokalisation der Papillome, der Stimmqualität und dem zeitlichen Abstand zwischen den Operationen (Abb. 3).

Abb. 3: Staging System nach Derkay et al. 1998 zur Einschätzung des Schweregrades der RRP (Derkay et al. 1998).

PATIENT INITIALS: \_\_\_\_\_ DATE OF SURGERY: \_\_\_\_\_ SURGEON: \_\_\_\_\_  
 PATIENT ID # \_\_\_\_\_ INSTITUTION \_\_\_\_\_

1. How long since the last papilloma surgery? \_\_\_\_\_ days, \_\_\_\_\_ weeks, \_\_\_\_\_ months  
 \_\_\_\_\_ years, \_\_\_\_\_ do not know  
 \_\_\_\_\_ this is the child's first surgery
2. Counting today's surgery, how many papilloma surgeries in the past 12 months? \_\_\_\_\_
3. Describe the patient's voice today:  
 normal\_\_ (0), abnormal\_\_ (1), aphonic\_\_ (2)
4. Describe the patient's stridor today:  
 absent\_\_ (0), present with activity\_\_ (1), present at rest\_\_ (2)
5. Describe the urgency of today's intervention:  
 scheduled\_\_ (0), elective\_\_ (1), urgent\_\_ (2), emergent\_\_ (3)
6. Describe today's level of respiratory distress:  
 none\_\_ (0), mild\_\_ (1), severe\_\_ (2), extreme\_\_ (3)

Total score for questions 3-6= \_\_\_\_\_

**FOR EACH SITE, SCORE AS 0=NONE, 1=SURFACE LESION, 2=RAISED LESION, 3=BULKY LESION**

**LARYNX:**

**Epiglottis**

**Lingual surface** \_\_\_\_\_ **Laryngeal surface** \_\_\_\_\_

**Aryepiglottic folds:** **Right** \_\_\_\_\_ **Left** \_\_\_\_\_

**False vocal cords:** **Right** \_\_\_\_\_ **Left** \_\_\_\_\_

**True vocal cords:** **Right** \_\_\_\_\_ **Left** \_\_\_\_\_

**Arytenoids:** **Right** \_\_\_\_\_ **Left** \_\_\_\_\_

**Anterior commissure** \_\_\_\_\_

**Posterior commissure** \_\_\_\_\_

**Subglottis** \_\_\_\_\_

**TRACHEA:**

**Upper one third** \_\_\_\_\_

**Middle one third** \_\_\_\_\_

**Lower one third** \_\_\_\_\_

**Bronchi:** **Right** \_\_\_\_\_ **Left** \_\_\_\_\_

**Tracheotomy stoma** \_\_\_\_\_

**OTHER:**

**Nose** \_\_\_\_\_

**Palate** \_\_\_\_\_

**Pharynx** \_\_\_\_\_

**Esophagus** \_\_\_\_\_

**Lungs** \_\_\_\_\_

**Other** \_\_\_\_\_

---

**TOTAL SCORE ALL SITES:** \_\_\_\_\_

**TOTAL CLINICAL SCORE:** \_\_\_\_\_

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Material

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von Patienten erhoben, die im Zeitraum von 1983 bis 2014 in der Klinik für Hals- Nasen- Ohren Heilkunde der Universitätsklinik Magdeburg mit der Diagnose Larynxpapillomatose stationär behandelt wurden. Die Akten der Patienten mit der Diagnose Larynxpapillomatose wurden mit dem Kode H14 im Archiv klassifiziert. Diese Akten wurden ausgesucht und eingesehen. Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen die Larynxpapillome histologisch gesichert wurden. Patienten, die nachgewiesene Papillome nur an anderen Stellen des Aerodigestivtraktes hatten, wurden nicht miteingeschlossen. Die Patientenanzahl betrug 106 Patienten. Entsprechend wurden auch die Ambulanz- und Phoniatrieakten der o.g. Patienten eingesehen, um den weiteren Verlauf der Krankheit zu bewerten. Diese Akten waren von 2003 bis 2014 verfügbar, da die Aufbewahrungsfrist von Ambulanzakten 10 Jahre beträgt.

Folgende Charakteristika wurden erfasst:

1. Geschlecht,
2. Geburtsdatum,
3. Raucherstatus,
4. Symptome,
5. Lokalisation der Papillome,
6. Datum der Erstdiagnose,
7. Operationsdatum für den ersten Eingriff und für jeden Rezidiveingriff,
8. Operationsmethode bei jedem Eingriff (ob konventionelle oder laserchirurgische Abtragung),
9. Histologiebefunde (Vorhandensein von Dysplasien oder Karzinomen),
10. Komplikationen,
11. Adjuvante Therapien,
12. Tracheotomie,
13. Datum der letzten Untersuchung.

Insgesamt 10 Patienten wurden mit der Gardasil® Impfung behandelt. Bei diesen Patienten wurden separat die Rezidivintervalle vor der Impfung und nach Abschluss der Impfung ausgewertet. Die Beobachtungszeit betrug bei den geimpften Patienten durchschnittlich 26,2 Monate. Alle Daten sind im Rahmen des Arzt-Patienten-Verhältnisses und retrospektiv erhoben worden. Die Daten der Patienten bleiben streng anonym. Nach Beratung mit unserer Ethikkommission ist hier ein Ethikantrag nicht notwendig.

## 2.2. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung der Software IBM SPSS Statistics, Version 22. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden für qualitative Daten (Geschlecht, Lokalisation der Papillome, Beschwerden, Komplikationen) Häufigkeiten berechnet und diese als absolute und Prozentzahlen dargestellt. Für quantitative Daten (Erstdiagnosealter, Anzahl der Eingriffe, Behandlungszeiten, Rezidivzeiten) wurden Lage- und Verhältnisparameter (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) bestimmt. Diese beschreibenden Analysen erfolgten sowohl insgesamt als auch für Untergruppen. Da für die quantitativen Untersuchungsgrößen in den betrachteten Patientengruppen keine Normalverteilung vorlag, wurden bei den Vergleichsanalysen nichtparametrische Tests (Mann-Whitney-U- beziehungsweise Kruskal-Wallis-H-Test) verwendet. Die Abhängigkeit qualitativer Variablen voneinander (beispielweise Komplikationen und Operationstechnik) wurde mittels Kontingenztafelanalysen untersucht, wobei der Chi-Quadrat-Test nach Pearson Anwendung fand. Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=0.05$  angenommen.

## 3. Ziel der Arbeit

Bei der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose handelt es sich um eine chronische, potenziell lebensbedrohliche Krankheit. Die Therapie der RRP benötigt, aufgrund ihrer Rezidivhäufigkeit, die lebenslange Nachsorge und Kontrolle, und ihre Behandlung verursacht wirtschaftlich enorme Kosten. Obwohl neue chirurgische und adjuvante Behandlungsverfahren entwickelt wurden, gibt es bisher keine definitive Therapie für die RRP.

Ziel der o.g. Arbeit war es, die kalte und Laser-Chirurgie bezüglich der Rezidivintervalle und der Komplikationen zu vergleichen sowie den Nutzen der adjuvanten Behandlung mit der Gardasil®-Impfung zu überprüfen. Bezüglich der Gardasil® Impfung gibt es heutzutage nur wenige Berichte, die den potenziellen Vorteil beschreiben.

Weitere Patientencharakteristika, wie das Alter und das Geschlecht sowie die Lokalisation der Papillome, die Kanzerisierung, die Anzahl der Operationen und die Rezidivintervalle wurden ebenso analysiert, was zu einem besseren Verständnis der Erkrankung führen könnte. Die Ergebnisse aus unserer Klinik wurden abschließend mit den Ergebnissen aus der Literatur verglichen und interpretiert.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Epidemiologische Daten

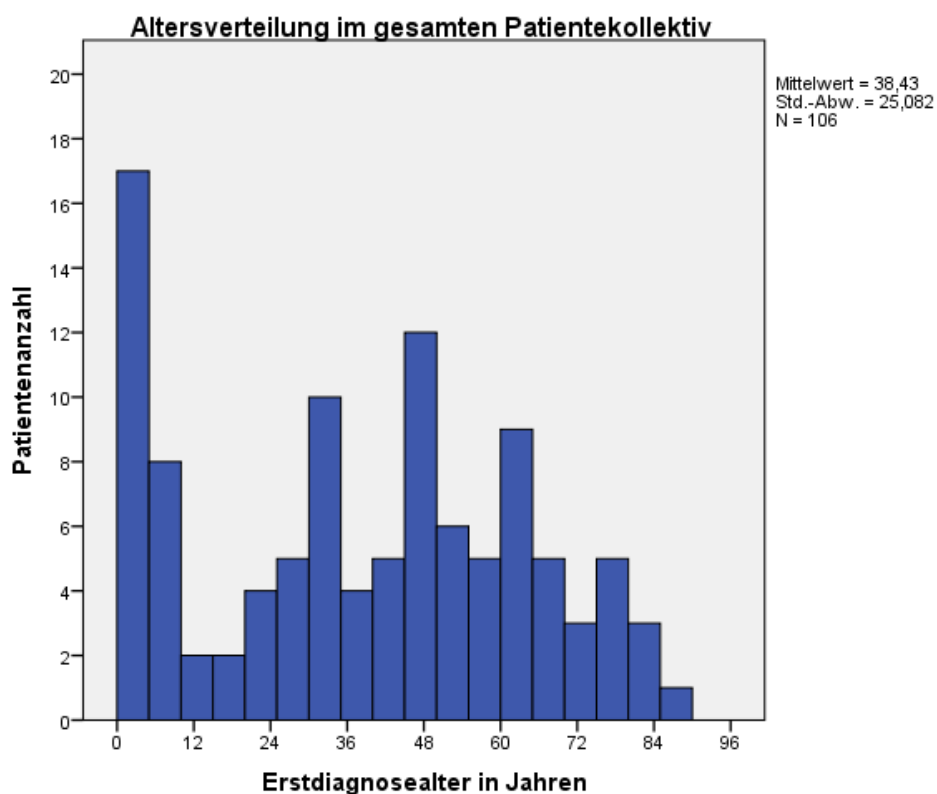
Insgesamt bestand unser Patientenkollektiv aus 106 Patienten (67 männlich, 39 weiblich). Die männlichen Patienten betragen 63,2% und die weiblichen 36,8% des Patientenkollektivs. 48 von diesen Patienten hatten Vorbehandlungen in anderen Kliniken, 58 wurden in der Universitätsklinik Magdeburg erstmalig diagnostiziert und behandelt.

#### 4.1.1. Alter bei der Erstdiagnose

Der jüngste Patient war drei Monate und der älteste 86 Jahre alt.

Tabelle 2: Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Insgesamt
Patientenanzahl (Prozent)	67 (63,2%)	39 (36,8%)	106 (100%)
Mittelwert (Alter in Jahren)	41,23	33,61	38,43
Median (Alter in Jahren)	46,95	33,34	41,16
Minimum (Alter in Monaten)	10,4	3	3
Maximum (Alter in Jahren)	86,30	83,35	86,30



#### 4.1.2. Altersverteilung bei der Erstdiagnose bei JORPP

27 Patienten waren jünger als 12 Jahre bei der Erstdiagnose (JORPP), bei 79 war die Erstmanifestation im Erwachsenenalter. Die Erstdiagnose war entweder im untersuchten Zeitraum oder das Alter wurde aus anamnestischen Angaben berechnet. Der jüngste kindliche Patient war drei Monate alt und der älteste 11,6 Jahre alt. Von den insgesamt 27 Kindern, die behandelt wurden, waren 12 weiblich (44,4%) und 15 männlich (55,6%) (siehe Tab. 3).

Tabelle 3: Altersverteilung bei der Erstdiagnose bei der juvenilen Papillomatose

	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>	<b>Insgesamt</b>
Patientenanzahl (Prozent)	15 (55,6%)	12 (44,4%)	27 (100%)
Mittelwert (Alter in Jahren)	4,91	4,16	4,58
Standardabweichung (Alter in Jahren)	2,97	3,09	2,99
Median (Alter in Jahren)	3,97	4,07	3,97
Minimum (Alter in Monaten)	10,4	3	3
Maximum (Alter in Jahren)	11,63	10	11,63

#### 4.1.3. Altersverteilung bei der Erstdiagnose bei AORPP

Der Mittelwert liegt bei den Erwachsenen bei 50,05 Jahren, der jüngste Patient war 16,8 Jahre alt und der älteste 86,3 Jahre alt. Von den insgesamt 79 erwachsenen behandelten Patienten waren 52 männlich (65,8%) und 27 (34,2%) weiblich (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Erstdiagnosealter in der adulten Papillomatose

	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>	<b>Insgesamt</b>
Patientenanzahl (Prozent)	52 (65,8%)	27 (34,2%)	79 (100%)
Mittelwert (Alter in Jahren)	51,71	46,70	50,05
Standardabweichung (Alter in Jahren)	16,56	19,48	17,65
Median (Alter in Jahren)	51,13	46,33	49,42
Minimum (Alter in Jahren)	16,79	19	16,79
Maximum (Alter in Jahren)	86,30	83,35	86,30

## 4.2. Lokalisation

Die Papillome wurden je nach ihrer Lokalisation in supraglottisch, glottisch, subglottisch, tracheal und bronchopulmonal unterteilt.

### 4.2.1. Supraglottischer Befall

Tabelle 5: Supraglottische Papillome in der JORRP und AORRP

	JORRP		AORRP		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ja	18	66,7%	35	44,3%	53	50%
nein	9	33,3%	44	55,7%	53	50%
Gesamtsumme	27	100%	79	100%	106	100%

### 4.2.2. Glottischer Befall

Tabelle 6: Glottische Papillome in der JORRP und AORRP

	JORRP		AORRP		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ja	26	96,3%	70	88,6%	96	90,6%
nein	1	3,7%	9	11,4%	10	9,4%
Gesamtsumme	27	100%	79	100%	106	100%

### 4.2.3. Subglottischer Befall

Tabelle 7: Subglottische Papillome in der JORRP und AORRP

	JORRP		AORRP		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Pro-
ja	17	63%	18	22,8%	35	33%
nein	10	37%	61	77,2%	71	67%
Gesamtsumme	27	100%	79	100%	106	100%

### 4.2.4. Tracheale Papillome

Tabelle 8: Tracheale Papillome in der JORRP und AORRP

	JORRP		AORRP		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ja	3	11,1%	2	2,5%	5	4,7%
nein	24	88,9%	77	97,5%	101	95,3%
Gesamtsumme	27	100%	79	100%	106	100%

#### 4.2.5. Bronchopulmonale Papillome

Erwähnenswert ist, dass keiner von den 106 Patienten nachweisbare bronchopulmonale Papillome hatte.

#### 4.2.6. Verteilung der Papillome

Tabelle 9: Verteilung der Papillome in der JORRP und AORRP

	JORRP	AORRP
Supraglottis	66,7%	44,3%
Glottis	96,3%	88,6%
Subglottis	63%	22,8%
Trachea	11,1%	2,5%
Bronchopulmonal	0%	0%

Die häufigste Lokalisation der Papillome ist die Glottis, gefolgt von der Supraglottis und der Subglottis, sowohl für juvenile als auch für adulte Papillomatose.

Von den 106 Patienten hatten 5 (4,7%) tracheale Papillome. Alle 5 Patienten waren tracheotomiert. Von diesen tracheotomierten Patienten wies aber keiner einen zusätzlichen bronchopulmonalen Befall auf.

#### 4.2.7. Weitere Lokalisationen der Papillome

Bei 9 Patienten (8,5%) konnten Papillome in extralaryngealen Stellen lokalisiert werden.

Die häufigste extralaryngeale Stelle war in unserem Kollektiv der Sinus piriformis (n=5).

Tabelle 10: Weitere extralaryngeale Lokalisationen der Papillome

	JORRP	AORRP	Gesamt	
	Patientenanzahl	Patientenanzahl	Anzahl	Prozent
Gaumen	1	0	1	0,9%
Tonsille	0	1	1	0,9%
Uvula	0	2	2	1,9%
Hypopharynx	1	4	5	4,7%
Gesamtsumme	2	7	9	8,5%

#### 4.3. Beschwerden

Die Mehrheit der Patienten hatte als erstes häufigstes Symptom die Heiserkeit, das zweithäufigste Symptom war die Dyspnoe gefolgt von der Dysphagie (Tab. 11).

Tabelle 11: Beschwerden in der JORRP und AORRP

	JORRP		AORRP		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Heiserkeit	19	70,4%	57	72,2%	76	71,7%
Dyspnoe	4	14,8%	6	7,6%	10	9,4%
Dysphagie	0	0%	8	10,1%	8	7,6%
Räusperzwang	0	0%	5	6,3%	5	4,7%
Stridor	4	14,8%	0	0%	4	3,8%
Zufallsbefund	0	0%	3	3,8%	3	2,8%
Gesamtsumme	27		79		106	100%

#### 4.4. Tracheotomierate

Von den 106 Patienten erhielten insgesamt 6 eine Tracheotomie (5,7%), davon 3 Kinder (11,1%) und 3 Erwachsene (3,8%).

Bei einem Patienten konnte das Tracheostoma 10 Tage später wieder verschlossen werden. Dieser Patient stellte sich notfallmäßig mit Dyspnoe vor. Bei frustraner Intubation erfolgte eine Tracheotomie in Lokalanästhesie und eine anschließende Mikrolaryngoskopie mit Reduktion der Papillomasse. Nach Eingang der Histologie erfolgten eine erneute komplette Abtragung der Papillome und der Verschluss des Tracheostomas (10 Tage nach der Tracheotomie). Dieser Patient hatte keinen Befall der unteren Atemwege.

Tabelle 12: Tracheotomie in der JORRP und AORRP

	JORRP		AORRP		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ja	3	11,1%	3	3,8%	6	5,7%
nein	24	88,9%	76	96,2%	100	94,3%
Gesamtsumme	27	100%	79	100%	106	100%

#### 4.5. Histologisches Ergebnis

Bei allen Patienten war ein plattenepitheliales Papillom nachweisbar. Wir unterteilten die Patienten weiter je nach Nachweis von Epitheldysplasien (Tab. 13).

Tabelle 13: Nachweis von Dysplasien in der JORRP und AORRP

	JORRP		AORRP		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
keine	18	66,7%	55	69,6%	73	68,9%
geringgradig	9	33,3%	11	13,9%	20	18,9%
mittelgradig	0	0%	7	8,9%	7	6,6%
Ca in situ	0	0%	3	3,8%	3	2,8%
invasives Ca	0	0%	3	3,8%	3	2,8%
Gesamtsumme	27		79		106	100%

Alle Kinder (100%) hatten keine oder geringgradige Dysplasien.

In 6 Fällen (7,6%) in der AORRP war eine Kanzerisierung der Papillome nachweisbar. In drei Fällen davon ging es um ein Carcinoma in situ. In drei Fällen war ein invasives Karzinom nachweisbar. In zwei Fällen handelte es sich dabei um ein glottisches Larynxkarzinom im Stadium pT2 cN0 cM0, in einem Fall um ein invasives glottisches Karzinom im Stadium pT1a cN0 cM0.

Alle Patienten mit Karzinomen wurden operativ versorgt und erhielten keine adjuvante Radiochemotherapie. Ein Patient mit Carcinoma in situ und zwei Patienten mit invasivem Karzinom wurden adjuvant mit Gardasil® geimpft.

#### 4.5.1. Erkrankungszeit bis zur Malignisierung

Die Erkrankungszeit bis zur Malignisierung der Papillome variierte stark bei den sechs Patienten (Tab. 14-15). Bei einem konnte bei der Erstdiagnose der Papillomatose gleichzeitig ein invasives Karzinom nachgewiesen werden, ein Patient erkrankte an einem Carcinoma in situ 180 Monate (15 Jahre) nach der Erstdiagnose der Papillomatose.

Tabelle 14: Zeit in Monaten zwischen Erstdiagnose und Malignisierung der Papillome

	Gesamt
Pat. 1	0
Pat. 2	4
Pat. 3	10
Pat. 4	10
Pat. 5	25
Pat. 6	180

Tabelle 15: Erkrankungszeit Zeit in Monaten zwischen Erstdiagnose und Malignisierung der Papillome

	<b>Gesamt</b>
Patientenanzahl	6
Mittelwert	38,16
Standardabweichung	63,98
Medianwert	10
Minimum	0
Maximum	180

#### 4.5.2. Papillome, Nikotin und Epitheldysplasien

Von den 106 Patienten waren 36 Raucher oder hatten eine positive Raucheranamnese.

Von den 6 Patienten mit der malignen Entartung der Papillome waren nur 2 Raucher oder hatten eine positive Raucheranamnese. Die 3 mit den invasiven Karzinomen und ein Patient mit dem Carcinoma in situ waren Nicht-Raucher.

Dysplasien	Raucher		Nicht Raucher		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
keine	24	32,9%	49	67,1%	73	68,9%
geringgradig	7	35%	13	65%	20	18,9%
mittelgradig	3	42,86%	4	57,14%	7	6,6%
Ca in situ	2	66,7%	1	33,3%	3	2,8%
invasives Ca	0	0%	3	100%	3	2,8%

#### 4.6. Chirurgische Behandlung

##### 4.6.1. Anzahl der Operationen

Insgesamt wurden 367 Eingriffe durchgeführt, 173 bei der kindlichen Papillomatose und 194 bei Erwachsenen. Die kindlichen Patienten hatten statistisch signifikant mehr Eingriffe im beobachteten Intervall als die erwachsenen Patienten.

Tabelle 17: Anzahl der Eingriffe pro Patient in der JORRP und AORRP

	JORRP	AORRP	Gesamt	U-Test
Patientenanzahl	27	79	106	<b>&lt;0,001</b>
Mittelwert	6,41	2,46	3,46	
Medianwert	4	2	2	
Standardabweichung	5,52	2,07	3,7	
Minimum	1	1	1	
Maximum	20	11	20	
Summe	173	194	367	

#### 4.6.2. Beobachtungszeitraum

Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 76,8 Monaten für die juvenile und bei 45,21 Monaten für die adulte Papillomatose mit einer Standardabweichung von 76,11 beziehungsweise 82,22 Monaten und war für die juvenile Papillomatose signifikant länger als für die adulte Papillomatose.

Tabelle 18: Beobachtungszeitraum in Monaten für die JORRP, AORRP und gesamt

	JORRP	AORRP	Gesamt	U-Test
Patientenanzahl	27	79	106	<b>0,003</b>
Mittelwert	76,80	45,21	53,26	
Medianwert	56,08	7,7	13,45	
Standardabweichung	76,11	82,22	81,53	
Minimum	0	0	0	
Maximum	262,28	382,46	382,46	

#### 4.6.3. Eingriffe im untersuchten Zeitraum und chirurgische Methode

Insgesamt wurden 367 Eingriffe durchgeführt, davon 95 laserchirurgische Eingriffe und 272 kalte Abtragungen.

Von den 106 Patienten wurden 62 ausschließlich mit kalten Instrumenten behandelt, und 28 Patienten ausschließlich laserchirurgisch operiert. 16 Patienten wurden im Wechsel mit beiden Methoden operiert.



Tabelle 19: Anzahl der Eingriffe pro Patient der JORRP und AORRP

	<b>kalt</b>	<b>Laser</b>	<b>beides</b>	<b>Kruskal-Wallis-Test</b>
Patientenanzahl	62	28	16	<b>&lt;0,001</b>
Mittelwert (Eingriffe/Patient)	3,18	2,36	6,50	
Medianwert (Eingriffe/Patient)	2	2	6	
Standardabweichung (Eingriffe/Patient)	3,97	1,64	3,86	
Minimum (Eingriffe/Patient)	1	1	2	
Maximum (Eingriffe/Patient)	20	8	13	
Gesamteingriffe in jeder Gruppe	197	66	104	

Tabelle 20: Differenzen in der Anzahl der Eingriffe zwischen kalt-laser-beide Methoden

<b>Operationstechniken</b>	<b>Kruskal-Wallis-Test mit alpha-Korrektur</b>
Kalt-Laser	1,000
Kalt-beides	<b>&lt;0,001</b>
Laser-beides	<b>0,001</b>

In der Gesamtpopulation hatten die Patienten, die mit beiden Methoden operiert wurden, signifikant mehr Eingriffe lebenslang verglichen mit Patienten, die nur konventionell oder nur laserchirurgisch operiert wurden.

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Eingriffe zwischen der Laser- und konventionell operierten Gruppe.

Tabelle 21: Beobachtungszeitraum in Monaten für die verschiedenen Operationsmethoden

	<b>kalt</b>	<b>Laser</b>	<b>beides</b>	<b>Kruskal-Wallis-Test</b>
Patientenanzahl	62	28	16	<b>&lt;0,001</b>
Mittelwert	47,85	23,8	125,7	
Standardabweichung	76,08	43,4	103,74	
Medianwert	5,6	10,4	109,6	
Minimum	0	0	1	
Maximum	371	228	382,5	

Tabelle 22: Vergleich des Behandlungszeitraums je nach der OP-Technik

Operationstechniken	Kruskal-Wallis-Test mit alpha-Korrektur
Kalt-Laser	1,000
Kalt-beides	<b>0,001</b>
Laser-beides	<b>0,001</b>

Die Patienten, die mit beiden Methoden operiert wurden, sind meist längerfristig behandelt worden und hatten mehrere Eingriffe im untersuchten Zeitraum. Die verschiedenen Operationsmethoden kamen bei diesen Patienten in Frage, da sie von verschiedenen Operateuren behandelt wurden und da die laserchirurgische Technik ab 1990 in der Klinik angewendet wurde.

#### 4.6.4. Rezidivintervalle

39 der 106 Patienten (37%) wurden nur einmalig in der HNO-Universitätsklinik operiert. 9 davon hatten multiple Papillome und 30 ein solitäres Papillom. Bei 21 Patienten davon ist keine Verlaufsuntersuchung nach der Operation dokumentiert. 18 Patienten davon stellten sich ambulant zur Kontrolle vor und waren rezidivfrei für einen Zeitraum von 10 bis 4990 Tagen (median 49 Tage). Von diesen 18 Patienten, hatten 15 ein solitäres Papillom und 3 multiple Papillome.

67 Patienten wurden mehr als einmal in der Klinik operiert. Bei diesen 67 Patienten betrug die mediane Zeit zwischen den Rezidiven 239 Tage (Tab. 24), und die mediane Anzahl an Eingriffen/Jahr betrug 2 (Tab.25).

Tabelle 23: Rezidivfreiheit in Tagen bei Patienten, die einmalig in der Klinik operiert wurden

	Solitäre Papillome	Multiple Papillome	Gesamt
Patientenanzahl	30	9	39
Patientenanzahl mit dokumentierter Verlaufsuntersuchung ohne Rezidivnachweis	15	3	18
Mittelwert (Tage)	281	501	464,3
Medianwert (Tage)	51	45	49
Standardabweichung (Tage)	401,84	1284,51	1176,819
Minimum (Tage)	47	10	10
Maximum (Tage)	545	4990	4990

Tabelle 24: Rezidivintervalle in Tagen für die JORRP und AORRP bei Patienten mit multiplen Operationen für alle operativen Methoden

	JORRP	AORRP	Gesamt	U-Test  0,901
Patientenanzahl	24	43	67	
Mittelwert	427,14	402,52	411,3	
Medianwert	228	239	239	
Standardabweichung	580,14	415,58	476,79	
Minimum	53	16	16	
Maximum	2774	1620	2774	

Tabelle 25: Anzahl Eingriffe/Jahr für die JORRP und AORRP für alle operativen Methoden

	JORRP	AORRP	Gesamt	U-Test  0,732
Anzahl	24	43	67	
Mittelwert	1,76	1,85	1,82	
Medianwert	1,84	2	2	
Standardabweichung	1,13	1,06	1,08	
Minimum	0,21	0,16	0,16	
Maximum	5	4	5	

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Eingriffe/Jahr und in der Rezidivzeit zwischen der kindlichen und der adulten Papillomatose.

#### 4.6.5. Rezidivintervalle und Eingriffe/Jahr für die verschiedenen chirurgischen Techniken

Tabelle 26: Rezidivintervalle und Eingriffe/Jahr in der JORRP

	Rezidivintervalle in Tagen			Kruskal Wallis-Test	Eingriffe/Jahr			Kruskal Wallis-Test
	kalt	Laser	beides		kalt	Laser	beides	
Anzahl	16	2	6	0,633	16	2	6	0,756
Mittelwert	473,95	182,5	383,85		1,66	2	1,81	
Medianwert	195,38	182,5	277,42		2	2	1,39	
Minimum	53	62	68		0,2	2	0,67	
Maximum	2774	303	935		3	2	5	

Tabelle 27: Rezidivintervalle und Eingriffe/Jahr in der AORRP

	Rezidivintervalle in Tagen			Kruskal Wallis-Test	Eingriffe/Jahr			Kruskal Wallis-Test
	kalt	Laser	beides		kalt	Laser	beides	
Anzahl	16	17	10	0,761	16	17	10	0,596
Mittelwert	482,71	320,59	413,48		1,76	1,95	1,83	
Medianwert	273	276,50	171,42		2	2	2	
Minimum	40	56	16		0,30	0,44	0,16	
Maximum	1620	941	1508		4	4	4	

Tabelle 28: Rezidivintervalle und Eingriffe/Jahr in der Gesamtpopulation

	Rezidivintervalle in Tagen			Kruskal Wallis-Test	Eingriffe/Jahr			Kruskal Wallis-Test
	Kalt	Laser	beides		kalt	Laser	beides	
Anzahl	32	19	16	0,913	32	19	16	0,394
Mittelwert	478,33	306,06	402,37		1,67	1,68	1,79	
Medianwert	206,09	276,50	255,34		2	2	1,52	
Minimum	40	55,50	16		0,20	0,31	0,16	
Maximum	2774	940,57	1507		4	4	5	

Die Eingriffe/Jahr und die Rezidivintervalle weisen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der gewählten chirurgischen Methode für die JORRP, AORRP und in der Gesamtpopulation auf.

#### 4.7. Komplikationen nach chirurgischer Behandlung der Papillome

Von den 106 Patienten, die in der Universitätsklinik Magdeburg konventionell und laserchirurgisch operiert wurden, kam es bei 36 Patienten zu einer Komplikation (34%).

In 2 Fällen entwickelten sich aufgrund von Vernarbungen nach kalter Chirurgie Taschenfaltensystemen. Granulationspolypen mussten bei insgesamt 3 Patienten abgetragen werden, einmal nach laserchirurgischer Operation, einmal nach kalter Abtragung und einmal bei einem Patienten, der mit beiden Methoden operiert wurde.

Eine Hämoptoe nach einer Abtragung mit der Schere war bei einem Patienten mit doppelter Antikoagulation aufgetreten. Diese sistierte nach Inhalationen mit Adrenalin.

Ein Ödem nach einer laserchirurgischen Abtragung war einmalig im Bereich des Zungengrundes nachweisbar, das nach Gabe von inhalativen Kortikosteroiden komplett regredient war. Eine Zahnfraktur passierte einmal bei einem lockeren Zahn des Oberkiefers nach einer Laserabtragung. Bei diesem Patienten entwickelte sich zudem im späteren Verlauf eine Synechie im Bereich der vorderen Kommissur.

Ernste Komplikationen, wie subglottische und Trachealstenosen, ein subglottischer Verschluss oder eine Larynxeingangsstenose waren nur nach Abtragungen mit den kalten Instrumenten nachweisbar.

Von den insgesamt 95 laserchirurgischen Eingriffen kam es niemals zu einer Explosion oder Feuer in den Atemwegen.

Fünf Patienten waren langjährig tracheotomiert. Vier davon wurden ausschließlich mit kalten Instrumenten behandelt. Der 5. Patient wurde mehrfach mit konventionellen Methoden operiert und aufgrund der hochgradigen Obstruktion der Atemwege erfolgte die Tracheotomie. Im Verlauf entwickelte sich eine Synechie im Bereich der hinteren Kommissur mit Minderbeweglichkeit der Aryknorpel. Die Synechie wurde mehrfach mit der Schere durchtrennt, dennoch bildete sich diese wieder. Im weiteren Verlauf wurden tracheale und laryngeale Papillome sowohl laserchirurgisch als auch konventionell abgetragen. Das Stoma konnte nicht verschlossen werden.

Eine temporäre Tracheotomie erfolgte noch bei einem 6. Patienten. Es bestand der Verdacht auf einem Malignom und aufgrund der frustranen Intubation fand eine Nottracheotomie statt. Nach Vorliegen der Histologie, wurden die Papillome laserchirurgisch abgetragen, und das Tracheostoma konnte nach 10 Tagen wieder verschlossen werden.

16 Patienten wurden in der Klinik über einen langen Zeitraum und von verschiedenen Operateuren behandelt. Je nach Operateur wurden verschiedene Operationsmethoden angewendet, und diese 16 Patienten wurden im Wechsel mit laserchirurgischen oder konventionellen Methoden operiert. Bei 11 von 16 Patienten, die mit beiden Methoden operiert wurden, kam es zu Komplikationen. Bei 9 Patienten kam die Komplikation nach einer kalten Abtragung und bei 2 nach einer laserchirurgischen Abtragung.

#### **4.7.1. Anzahl der Eingriffe und Komplikationen**

Patienten, die einen aggressiveren Verlauf hatten und eine hohe Anzahl von chirurgischen Eingriffen hatten, zeigten mehr Komplikationen als Patienten, die eine geringere Anzahl von Operationen hatten (Tab. 29).

Der Mann-Whitney-Test zeigte, dass bei Vorliegen von Komplikationen die Anzahl der operativen Eingriffe signifikant höher war als bei Nicht-Vorliegen von Komplikationen ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 29: Anzahl der Eingriffe pro Patient, bei denen Komplikationen oder nicht auftraten

	Ohne Komplikation	Mit Komplikation	U-Test      <b>&lt;0,001</b>
Patientenanzahl	69	37	
Mittelwert	1,80	6,57	
Standardabweichung	1,13	4,74	
Medianwert	1,0	5,0	
Minimum	1	1	
Maximum	7	20	

#### 4.7.2. Komplikationen nach konventioneller und Laserchirurgie

Bei 68,7% (11/16) der Patienten, die mit beiden Methoden operiert wurden, kam es zu Komplikationen. Diese Patientengruppe hatte auch die höchste Anzahl von Eingriffen im beobachteten Zeitraum. Die Komplikationen wurden bei neun Patienten erstmalig nach einer konventionellen Operation und bei zwei Patienten nach Laseroperation beschrieben (siehe Tab. 30).

Tabelle 30: Komplikationen in der Gruppe, die mit beiden Methoden operiert wurde

Komplikation	Gesamt	Operationsmethode	Prozent (%)
Synechie hintere Kommissur	1	konventionell	6,3%
Granulationspolyp	1	laserchirurgisch	6,3%
Ausgeprägte Vernarbung Stimmlippen	1	konventionell	6,3%
Synechie vordere Kommissur	8	1=laserchirurgisch 7=konventionell	50%
keine	5		31,3%
Gesamtsumme	16		100%

Komplikationen, die ausschließlich auf die Mikrolaryngoskopie zurückzuführen sind, wie die Zahnfraktur oder das temporäre Ödem des Zungengrundes, werden in den Tabellen 30 und 31 nicht miterfasst. Es werden nur die Komplikationen erwähnt, die durch die Papillomresektion entstanden.

Tabelle 31: Komplikationen nach kalter oder laserchirurgischer Abtragung

Komplikation	Kalte Abtragung	%	Laser Abtragung	%	Gesamt	%	$\chi^2$ -Test        <b>0,12</b>
Blutung	1	1,6%	0	0%	1	1,1%	
Larynxeingangsstenose	1	1,6%	0	0%	1	1,1%	
Subglottische Stenose	1	1,6%	0	0%	1	1,1%	
Trachealstenose	1	1,6%	0	0%	1	1,1%	
Synechie vorne und Granulationspolyp	1	1,6%	0	0%	1	1,1%	
Subglottischer Verschluss	1	1,6%	0	0%	1	1,1%	
Taschenfaltenzysten	2	3,2%	0	0%	2	2,2%	
Synechie vorne und ausgeprägte Narben an den Stimmlippen	3	4,8%	0	0%	3	3,3%	
Synechie vordere Kommissur	7	11,3%	3	7,1%	10	10%	
Ausgeprägte Vernarbung Stimmlippen	2	3,2%	1	3,6%	3	3,3%	
Granulationspolyp	0	0%	1	3,6%	1	1,1%	
keine	42	67,7%	23	82,1%	65	72,2%	
Gesamtsumme (Patientenzahl)	62		28		90		

Bei 17,9% (5/28) der ausschließlich laserchirurgisch Operierten und bei 32,3% (20/62) der ausschließlich konventionell Operierten kam es zu Komplikationen. Die Komplikationsrate war für die Laserchirurgie niedriger als für die kalte Chirurgie, dieses Ergebnis ist aber statistisch nicht signifikant. Dennoch waren ernste Komplikationen, wie eine subglottische Stenose oder Verschluss, Larynxeingangsstenose oder Trachealstenose nur nach konventioneller Chirurgie nachweisbar.

#### 4.8. Gardasil® Impfung

Von den 106 behandelten Patienten wurden 10 Patienten adjuvant mit Gardasil® behandelt. Acht dieser Patienten gehörten in die Gruppe der AORRP und 2 in die JORRP Gruppe. Alle hatten mehrere Abtragungen vor der Impfung.

Die mittlere Zeit für ein Rezidiv betrug vor der Impfung 149 Tage.

Als Zeitpunkt der Impfung wurde der Tag der dritten Impfung definiert.

Die mittlere Beobachtungszeit nach der Impfung lag bei 26,2 Monaten.

Nach der Impfung hatten 5 von den 10 Patienten Rezidive, und bei 5 Patienten trat kein Rezidiv auf. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der Impfung betrug 688 Tage.

Tabelle 32: Rezidivintervalle, Eingriffe und Eingriffe/Jahr vor der Impfung bei 10 geimpften Patienten

	Rezidivintervalle (Tage) vor Impfung	Anzahl Eingriffe vor Impfung	Eingriffe/Jahr vor Impfung
Patientenanzahl	10	10	10
Mittelwert	149	4,2	2,34
Standardabweichung	65,69	1,9	0,76
Medianwert	160	3,5	1,99
Minimum	54	2	1,56
Maximum	233	8	4

Die Tabelle 33 zeigt die durchschnittlichen Rezidivintervalle vor der Impfung sowie die Rezidivintervalle nach der Impfung bzw. die rezidivfreie Zeit nach der Impfung (siehe Tab. 33).

Bei allen Patienten, bis auf Patienten 3 und 4, konnte eine Verlängerung der Rezidivintervalle erreicht werden. Der Patient 3 hatte einen Befall mit HPV-6, und beim Patienten 4 konnte kein HPV-Genom detektiert werden. Dieser hatte auch eine maligne Transformation der Papillome. Patient 3 war für nur 9 Monate nach der Impfung in unserer Klinik auf Grund eines Wohnortswechsels vorstellig.

Die Patienten 3 und 5 gehörten der Gruppe der JORRP und alle anderen der AORRP Gruppe an.

Fünf von den 10 Patienten, die keine Rezidive nach der Impfung aufwiesen, wurden 10 Monate bis 8 Jahre nach der Impfung beobachtet.



Tabelle 33

Patienten	HPV	Ein- griffe vor Imp- fung	Rezidiv- intervalle vor Gardasil® Impfung	Mittelwert der Ein- griffe/Jahr vor der Impfung	Ein- griffe nach Imp- fung	Rezidiv- intervalle nach Gardasil® Impfung	Mittelwert der Eingrif- fe/ Jahr nach Imp- fung	Beobach- tungszeit nach Imp- fung in Monaten
Patient 1	6	4	61 Tage	4	1	545 Tage	0,6	20 Monate
Patient 2 (invasives Ca)	16	5	135 Tage	2,7	1	375 Tage	0,97	12 Monate
Patient 3	6	2	82 Tage	2	2	81 Tage	2	9 Monate
Patient 4 (invasives Ca)	Nicht nach- weisbar	3	233 Tage	1,56	2	203 Tage	1,8	18 Monate
Patient 5	6	8	185 Tage	1,97	1	2236 Tage	0,16	66 Monate
Patient 6 (Ca in situ)	50, 11	7	132 Tage	2,77	0	–	0	84 Monate
Patient 7	16	3	54 Tage	3	0	–	0	15 Monate
Patient 8	16	3	208 Tage	1,75	0	–	0	10 Monate
Patient 9	6	3	199 Tage	1,83	0	–	0	12 Monate
Patient 10	6	4	200 Tage	1,83	0	–	0	16 Monate

Der Patient 2 hatte eine Kanzerisierung des glottischen Larynxepithels bei Papillomen (pT1a cN0 cM0) und einen Befall mit HPV-16. Nach Abschluss der Impfung wies er 12 Monate nach der Impfung ein Papillomrezidiv im Bereich der linken Glottis auf.

Der Patient 4 hatte in seiner Anamnese plattenepitheliale Papillome (HPV nicht nachgewiesen) mit Übergang in ein invasives glottisches Plattenepithelkarzinom des Larynx (pT2 cN0 cM0). Nach Abschluss der Impfung waren bei ihm zweimal Rezidive nachweisbar. Ein inva-

sives Karzinom konnte nicht nochmals nachgewiesen werden, sondern nur hochgradige Dysplasien mit Übergang in ein Carcinoma in situ.

Der Patient 6 hatte in seiner Anamnese ein Carcinoma in situ (HPV-50 und -11). Bei ihm erfolgten vor der Impfung 7 Abtragungen von Papillomen. Vor der Impfung wies er ein kleines Rezidiv supraglottisch auf. Nach Abschluss der Impfung war das kleine Papillom auf der laryngealen Fläche der Epiglottis nicht mehr nachweisbar. Des Weiteren war er bei seiner letzten Vorstellung 84 Monate nach der Impfung rezidivfrei.

Tabelle 34: Rezidivintervalle, Eingriffe und Eingriffe/Jahr nach der Impfung bei allen geimpften Patienten

	<b>Rezidivintervalle (Tage) nach Impfung</b>	<b>Anzahl Eingriffe nach Impfung</b>	<b>Eingriffe/Jahr nach Impfung</b>
Patientenanzahl	5	10	10
Mittelwert	688	0,7	0,59
Standardabweichung	883,04	0,82	0,79
Medianwert	375	0,5	0,08
Minimum	81	0	0
Maximum	2236	2	2

Tabelle 35: Rezidivzeit in Tagen bei nicht-geimpften und geimpften Patienten, bei denen Rezidive auftraten

	<b>Nicht geimpft</b>	<b>Geimpft nach Impfung</b>	<b>U-Test</b>
Patientenanzahl	57	5	
Mittelwert	446	688	
Standardabweichung	508,5	883,04	
Medianwert	243,9	375	
Minimum	16	81	
Maximum	2774	2236	

Tabelle 36: Gesamt-OP-Anzahl bei nicht-geimpften und geimpften Patienten nach Impfung

	Nicht geimpft	Geimpft	U-Test   <b>0,001</b>
Anzahl	57	10	
Mittelwert	4,9	0,7	
Standardabweichung	4,33	0,82	
Medianwert	3	0,5	
Minimum	1	0	
Maximum	20	2	

Tabelle 37: Anzahl Operationen/Jahr bei nicht-geimpften und geimpften Patienten nach der Impfung

	Nicht geimpft	Geimpft	U-Test   <b>&lt;0,001</b>
Anzahl	57	10	
Mittelwert	1,71	0,6	
Standardabweichung	1,09	0,79	
Medianwert	2	0,08	
Minimum	0,16	0	
Maximum	5	2	

Es kam zu signifikant weniger Eingriffen und Eingriffen/Jahr für die gesamte geimpfte Patientenzahl verglichen mit der nicht geimpften Gruppe, die mehr als einmal in der Klinik operiert wurde. Die geimpften Patienten, die Rezidive aufwiesen, hatten längere Rezidivintervalle verglichen mit Patienten, die nicht geimpft wurden (Tab. 35). Dennoch ist dieses Ergebnis aufgrund der kleinen Patientenzahl der geimpften Gruppe, die Rezidive hatte, nicht statistisch signifikant (Tab. 35).

## 5. Diskussion

Die rezidivierende respiratorische Papillomatose ist eine seltene chronische Krankheit, deren Behandlung sich als sehr schwierig gestalten kann. Die Erkrankung kann sogar letal verlaufen- aufgrund der potenziellen Kanzerisierung und der Gefahr der Ausbreitung in die unteren Atemwege. Die häufigen Rezidive, die häufigen operativen Abtragungen und die unbefriedigenden therapeutischen Ergebnisse können die Stimm- und Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen (Loizou et al. 2014).

Das Hauptkonzept bei der Behandlung der Papillomatose sind die regelmäßigen endoskopischen Kontrollen sowie die Ablation der Rezidive, häufig in Kombination mit verschiedenen adjuvanten Therapien.

Bisher hat sich keine adjuvante Therapie für die RRP definitiv bewährt, zum einen aufgrund der fehlenden Evidenzlage wegen zu geringer Fallzahlen. Zum anderen mussten manche effektive adjuvante Therapien aufgrund von ausgeprägten Nebenwirkungen verlassen werden (Cidofovir, alpha-Interferon).

Das Therapieregime der RRP in der Universitäts-HNO-Klinik Magdeburg sind die häufigen Kontrollen, mindestens alle 3 Monate, die häufige laserchirurgische Abtragung der Papillomherde und die Gardasil®-Impfung.

### 5.1. Patientencharakteristika

Unser Patientenkollektiv bestand aus 106 Patienten (39 weibliche und 67 männliche Patienten, medianes Alter 41 Jahre) davon 27 Kinder jünger als 12 Jahre alt und 79 Erwachsene. In beiden Gruppen zeigte sich eine höhere Manifestation beim männlichen Geschlecht. In der JORRP Gruppe waren 15 männliche Patienten (55,6%) und 12 weibliche (44,4%) und in der AORRP Gruppe 52 männliche (65,8%) und 27 weibliche (34,2%).

Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus anderen Studien, in denen ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechtes bei der JORRP nachgewiesen wurde und ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten in der AORRP bestand. In der Studie von Lindeberg et al. waren 1990 in einem Patientenkollektiv von 181 Patienten 57% der kindlichen Patienten männlich und 43% weiblich. In der Erwachsenenengruppe waren 75,4% der Patienten männlich und 24,6% weiblich. Ähnliche Ergebnisse beschrieb Omland et al. 2014. 62% der Patienten mit JORRP und 81% der Erwachsenen waren männlichen Geschlechts (Lindenberg et al. 1990, Omland, Akre et al. 2014).

Der Grund für das Überwiegen des männlichen Geschlechts in der AORRP ist nicht genau geklärt. In einer Studie aus den USA von 2012 wurde gezeigt, dass der oropharyngeale HPV-Befall deutlich höher für die Männer als für die Frauen ist (Gillison et al. 2012). Dies erhöht auch das Risiko der Manifestation einer HPV-bedingten Erkrankung bei Männern.

Des Weiteren zeigten Frauen eine höhere Serokonversionsrate und Antikörperbildung nach anogenitalen HPV-Infektionen als Männer, was theoretisch einen höheren Schutz gegen orale Infektionen haben könnte (Safaeian et al. 2010).

Der jüngste Patient in unserer Klinik war bei der Erstdiagnose 3 Monate alt und der älteste 86,3 Jahre alt. Das mediane Alter bei der Erstdiagnose der JORRP war 3,97 Jahre (3 Monate bis 11,6 Jahre alt) und bei der AORRP 49 Jahre (16,79 bis 86,3 Jahre alt).

Ähnliche Ergebnisse für die JORRP ließen sich in den Studien von Reeves 2003 nachweisen: bei 603 Kindern lag das mediane Alter bei 3,1 Jahren. In der Studie von Omland et al. lag das mediane Alter bei 4 Jahren (50 Patienten mit JORRP).

Buchinsky et al. beschrieben 2008 in einem Patientenkollektiv von 118 Kindern ein medianes Alter von drei Jahren (Spektrum: 1 Monat bis 13,1 Jahre) (Reeves et al. 2003, Omland, Akre et al. 2014, Buchinski et al. 2008).

In unserem Patientenkollektiv war das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose bei der AORRP etwas erhöht im Vergleich zu anderen Studien (medianes Alter 49,42). Omland et al. beschrieb bei 174 Erwachsenen ein medianes Alter von 34 Jahren, bei Abramson et al. 1987 waren 19 von 26 Erwachsenen mit RRP zwischen 20 und 30 Jahren alt. Unsere Ergebnisse stimmen mehr mit der Studie von Kashima et al. von 1992 überein. Dort wird das mediane Alter von 33 AORRP Patienten mit 49 Jahren angegeben (Omland, Akre et al. 2014, Abramson et al. 1987, Kashima et al. 1992).

## **5.2. Papillomcharakteristika**

### **5.2.1 Lokalisation**

1993 bewerteten Kashima et al. die Ergebnisse aus eigenen und fremden Studien und äußerten die Hypothese, dass die Papillome ein vorhersagbares Verteilungsmuster haben: Sie kommen an Transformationszonen vor, wo das Plattenepithel ins Flimmerepithel des respiratorischen Traktes übergeht. Das Flimmerepithel selbst wird nicht von den HPV infiziert, und es kommt dort nicht zur Manifestation von Papillomen. Die Ursache dafür ist immer noch nicht geklärt angesichts der Tatsache, dass die HPV keine speziellen Rezeptoren zum Eingang in die Wirtszelle benötigen. Man vermutet, dass lokale Faktoren eine Rolle spielen, wie das muköse Sekret, mit dem die Schleimhaut bedeckt ist (Kashima et al. 1993).

Solche Transformationszonen sind zum Beispiel an den Stimmlippen zu finden. Der freie Rand der Stimmlippen wird vom dicken Plattenepithel und die Oberfläche und Unterfläche vom dünnen Plattenepithel gedeckt. Dieses Plattenepithel geht in das Flimmerepithel im Bereich der Ventrikel an der Oberfläche der Stimmlippen und in das Flimmerepithel der Trachea an der Unterfläche der Stimmlippen über.

Ähnliche Stellen sind der Oberrand der laryngealen Epiglottisfläche, die Taschenfalten, der Nasopharynx, das Vestibulum nasi, die Gaumenrückfläche, die Karina und die Bronchiolen.

Nach Traumatisierung des Flimmerepithels, entweder nach Operationen und Verletzungen oder nach mechanischen oder chemischen Irritationen wie beim Reflux, wird das Flimmerepithel vom Plattenepithel ersetzt. Das erklärt auch partiell die Manifestation der Papillome in den unteren Atemwegen nach Tracheotomie. Das Trachealepithel wird wiederholt durch die Kanüle traumatisiert, mit der Folge, dass eine Plattenepithelmetaplasie in den unteren Anteilen der Trachea stattfindet. Dieses prädisponiert zur Manifestation der Papillome (Kashima et al. 1993).

1999 berichteten Armstrong et al. über ein Patientenkollektiv von 399 pädiatrischen Patienten, wo in 95,7% der Fälle der Larynx befallen war, gefolgt von der Trachea, dem Oropharynx, dem Nasopharynx, der Mundhöhle, dem Ösophagus und der Lunge (Armstrong et al. 1999).

2000 berichtete Blackledge et al. über 52 RRP Patienten mit multiplen Papillomen. Bei 48 von 52 Patienten war auch ein glottischer Befall und bei 20 von 52 ein supraglottischer Befall nachweisbar. Bei 11 Patienten war ein tracheobronchialer Befall und bei 4 Patienten waren pulmonale Papillome nachweisbar. Von den 15 Patienten mit dem Befall der unteren Atemwege waren 13 tracheotomiert (Blackledge et al. 2000).

2001 publizierte Dedo et al. eine retrospektive Arbeit von 244 Patienten. 93% davon hatten einen Befall des Larynx, 11,9% der Trachea, gefolgt von 2,9% im Nasopharynx und 2,5% in der Nasenhaupthöhle (Dedo et al. 2001).

2007 beschrieben Preuss et al. den Befall von 97% und 92% der Glottis für multiple beziehungsweise für solitäre Papillome, gefolgt von der Subglottis (38% und 2% für multiple und solitäre Papillome) und der Supraglottis (26% und 5%). Eine tracheale Beteiligung war in 14% der Fälle nachweisbar und eine pulmonale in 4% (Preuss et al. 2007).

Die Ergebnisse in unserer Klinik bezüglich der Lokalisation sind in Übereinstimmung mit den oben genannten Arbeiten.

In 96,3% in der JORRP und 88,6% in der AORRP waren Papillome in der Glottis nachweisbar. Die zweithäufigste Stelle ist die Supraglottis (66,7% für die JORRP und 44,3% für die AORRP), gefolgt von der Subglottis (63% für die JORRP und 22,8% für die AORRP). Extralaryngeale Manifestationen wurden im Hypopharynx, an der Uvula, am Gaumen und Tonsille detektiert.

In dem Zeitraum von 1983 bis 2014 waren in unserer Klinik bei 5 Patienten (4,7%) tracheale Papillome nachweisbar. Drei Patienten davon gehörten der JORRP Gruppe und 2 Patienten der AORRP Gruppe. Ein bronchopulmonaler Befall wurde nicht diagnostiziert.

Das Auftreten von Papillomen in den unteren Atemwegen war in unserer Studie niedriger als in anderen Studien (siehe Tab. 38). In der Studie von Zawadzka-Glos et al. ist die Rate des trachealen Befalls niedriger. Vier von 90 kindlichen Patienten (4,4%) hatten einen trachealen Befall und gleichzeitig auch einen bronchopulmonalen Befall. Alle Kinder waren tracheoto-

miert und 3 von den 4 kindlichen Patienten starben im Alter von 7, 9 und 13 Jahren aufgrund der chronischen respiratorischen Insuffizienz (Zawadzka-Glos et al. 2003).

Als Risikofaktoren für die Manifestation der RRP in den unteren Atemwegen gelten die Tracheotomie, eine prolongierte Intubation und eine Infektion mit HPV-11 (Zawadzka-Glos et al. 2003, Soldatski et al. 2005, Wiatrak et al. 2004).

Tabelle 38: Rate des bronchopulmonalen und trachealen Befalls in verschiedenen Studien.

Studie	Patientenanzahl	Trachealer Befall	Bronchopulmonaler Befall
Weiss et Kashima [1983]	39	26%	7,7%
Cole et al. [1989] *	58	13,79%	1,72%
Shapiro et al. [1996] *	35	20%	2,8%
Armstrong et al. [1999] *	299	30,8%	6,6%
Blackledge et al. [2000] **	52	21,1% **	7,6% **
Dedo et al. [2001] *	244	11,9%	1,2%
Zawadzka-Glos et al. [2003] *	90	4,4%	4,4%
Wiatrak et al. [2004] *	78	19,2%	7,6%
Soldatski et al. [2005] *	448	8,9%	1,8%
Preuss et al. [2007] ***	194	14%	4%
Papaioannou et al. [2017]	106	4,7%	0%

\*nur kindliche Patienten erfasst

\*\*Alter der Patienten nicht definiert, Befall der unteren Atemwege betraf nur pädiatrische Patienten

\*\*\*59 Patienten in der JORRP und 135 in der AORRP, Alter der Patienten mit trachealem oder bronchopulmonalem Befall nicht definiert

Die Ursache für die niedrige Manifestationsrate in den unteren Atemwegen ist wahrscheinlich die niedrige Tracheotomierate in unserem Patientenkollektiv (5,7%, N=6).

Alle 5 Patienten mit trachealen Papillomen hatten bereits ein Tracheostoma. Insgesamt mussten 6 Patienten im beobachteten Zeitraum tracheotomiert werden, wobei in einem Fall die Tracheotomie nach 10 Tagen wieder verschlossen werden konnte. Dieser Patient wies keinen Befall der unteren Atemwege auf.

Ein aggressiver Verlauf der Papillomatose ist mit einer Infektion mit HPV-11 verbunden. (Omland, Lie et al. 2014, Wiatrak et al. 2004, Soldatski et al. 2005). Bei Studien mit Patientenkollektiven, bei denen vorrangig eine Infektion mit HPV-11 vorlag, sind häufigere Rezidive und ein erhöhter Befall der unteren Atemwege beschrieben worden. Dies konnten wir in unserer Studie nicht beurteilen, weil eine HPV-Spezifizierung nicht erfolgte.

Eine bronchopulmonale Manifestation ist eine ernste Komplikation aufgrund des Mangels an suffizienter Therapie. Die pulmonale Metastasierung erfolgt nach Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels der Lunge. Dies kann nach mechanischer Irritation (invasive Bronchoskopie, Jet-Ventilation) oder bei vorbestehender Lungenerkrankung stattfinden. Die pulmonalen Filiae beginnen in der Regel mit kleinen papillomatösen Läsionen, die an Größe zunehmen und zu Kavitationen führen, die das gesunde Lungenparenchym destruieren (Silver et al. 2003). Die Kavitationen repräsentieren Stellen, in denen eine akute Infektion mit schneller Zellproliferation und potentiellm Entartungsrisiko vorliegt (Silver et al. 2003, Cook et al. 2000).

Die Patienten entwickeln rezidivierende Pneumonien, Atelektasen, inspiratorischen und expiratorischen Stridor. In der Computertomographie der Lunge imponiert die Papillomatose als Atelektasen oder multiple Zysten im Lungenparenchym. Eine suffiziente Therapie gibt es bisher nicht. Es wurden die Therapien mit intravenösem alpha-Interferon oder Aciclovir sowie Antimitotika und Methotrexat erprobt. Aggressive Therapien mit hochdosierten Medikamenten und chirurgischem Debulking werden empfohlen. Die Mortalität ist aber mit 25-75% sehr hoch (Zawadzka-Glos et al. 2003, Soldatski et al. 2005, Silver et al. 2004).

### **5.2.2. Dysplasien**

Die Malignisierung ist eine seltene Komplikation und ihre Rate variiert in der Literatur von 1-14%.

In unserem Patientenkollektiv kam es zu einer Kanzerisierung des Plattenepithels bei 5,7% der Gesamtpopulation. Davon waren 2,8% Carcinomata in situ und 2,8% invasive Karzinome. Bei 68,9% unserer Papillompatienten konnten keine Dysplasien nachgewiesen werden, bei 25,5% konnten leicht- bis mittelgradige Dysplasien festgestellt werden. Alle Kanzerisierungsfälle betrafen in unserer Patientenkohorte adulte Patienten (7,6% der AORRP) und waren im Larynx lokalisiert (glottisch und supraglottisch).

In manchen Studien werden sehr niedrige Kanzerisierungsraten von 1-2% beschrieben, wie in der Studie von Klozar et al., in der eine Malignisierungsrate von 1,7% nachgewiesen werden konnte (3 von 179 Patienten) (Klozar et al.1997).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam Dedo et al. 2001. In einem Patientenkollektiv von 244 Patienten gab es 4 Kanzerisierungsfälle (1,6%), 2 davon waren plattenepitheliale Karzinome und 2



verruköse Karzinome. Zwei Patienten davon waren Raucher und gleichzeitig Alkoholkonsumenten (Dedo et al. 2001).

Omland et al. berichteten 2014 über eine Kanzerisierungsrate von 3,6% bei 221 Patienten (8/221). Davon waren 2,7% der Karzinome im Larynx und 0,9% pulmonal lokalisiert. Hochgradige Dysplasien und Karzinome kamen bei insgesamt 39 von 221 Patienten vor (17,6%). Die höchste Anzahl an hochgradigen Dysplasien und Karzinomen betraf in dieser Studie männliche Patienten (35/170 männliche Patienten und 4/51 weibliche Patientinnen) und wurde mit der höheren Raucherrate beim männlichen Geschlecht begründet, weitere Informationen bezüglich des Raucherstatus bestanden nicht. Omland et al. beschrieben außerdem den fehlenden Nachweis des HPV-Genoms bei den Patienten mit Kanzerisierung des Plattenepithels. Der fehlende Nachweis des HPV-Genoms lässt sich am ehesten mit der Integration der HPV-DNA des Virus in die DNA der Wirtszelle erklären. Bei benignen Läsionen verbleibt das Virusgenom in episomaler Form im Nucleus der Wirtszelle und wird in die DNA nicht integriert (Omland, Lie et al. 2014).

Die weiteren Ko-Faktoren, die zur Kanzerisierung des Plattenepithels bei RRP-Patienten führen, sind nicht komplett abgeklärt.

Majoros et al. berichteten über eine Malignisierungsrate von 14% in einem Patientenkollektiv von 43 Kindern mit JORRP. Alle Kinder, die Karzinome entwickelten, hatten in ihrer Anamnese eine Radiatio im Halsbereich. Die Bestrahlung wurde in den 80er Jahren als Behandlungsmethode für die Papillomatose angewendet. Sie wurde nach Berichten von Malignisierungsfällen wieder verlassen (Majoros et al. 1964).

Preuss et al. beschrieben 2007 eine Kanzerisierungsrate von 5,7% (3/53) in der JORRP (davon 1,9% bronchiale Karzinome und 3,8% Karzinome in situ des Larynx) und 10,3% (14/135) Kanzerisierungsrate in der AORRP (davon 5,9% invasive Karzinome und 4,4% Carcinomata in situ, alle im Larynx lokalisiert). Alle erwachsenen Patienten in dieser Serie mit den invasiven Karzinomen waren starke Raucher (Preuss et al. 2007).

Pou et al. beschrieben 3 laryngeale Karzinome bei 29 Patienten mit RRP (10,34%). Keiner der Patienten hatte eine Raucher- oder Alkoholanamnese als Risikofaktor für ein Larynxkarzinom. Bei diesen 3 Patienten konnte ein Befall mit jeweils HPV-6, -11 und -16 festgestellt werden. Pou et al. äußerten die Hypothese, dass die HPV-Infektion selbst nicht für die Karzinommanifestation ausreicht. Sie vermuteten die Mitwirkung von weiteren Faktoren, wie möglicherweise die Ko-Infektion mit HSV, EBV oder CMV. Von den 3 Patienten mit der Kanzerisierung des Larynxepithels war bei einem Patienten eine Ko-Infektion mit HSV nachweisbar (Pou et al. 1995).

Lele et al. untersuchten 2002 die histologischen Präparate von 4 Patienten mit Kanzerisierung des respiratorischen Epithels bei RRP. Drei davon hatten Lungenkarzinome und einer davon ein Larynxkarzinom. Zwei Patienten waren Raucher. Die Untersuchungsgruppe konn-

te feststellen, dass bei allen 4 Patienten eine Infektion mit HPV-11 vorlag. Die Expression vom tumorsuppressiven p53-Protein in den karzinomatösen Zellen war erhöht, wobei die Expression von p53 in den Papillomläsionen erniedrigt war. Das mutierte p53 Protein hat eine längere Halbwertszeit, und dies wird durch die erhöhte Konzentration in den karzinomatösen Zellen reflektiert (Lele et al. 2002).

In einer früheren Studie von Rady et al. 1998 wurden histologische Präparate aus einem verstorbenen Patienten mit Lungenkarzinom bei RRP ohne Raucher- oder Bestrahlungsanamnese untersucht. Sie konnten ebenso einen Befall mit HPV-11 feststellen sowie die Integration des HPV-11-Genoms mit konsekutiver Mutation des p53-Gens (Rady et al. 1998). In unserer Studie waren zwei von drei Patienten mit Ca in situ des Larynx Raucher oder hatten eine Raucheranamnese. Keiner von den Patienten (0/3) mit den invasiven Karzinomen hatte eine positive Raucheranamnese oder Radiatio im Halsbereich.

Klassische Risikofaktoren für die Larynxkarzinome, wie der Alkohol- und Nikotin, scheinen das Risiko in unserer Serie, wie auch bei den drei Patienten in der Arbeit von Pou et al., zur Kanzerisierung oder zu Dysplasien nicht zu erhöhen (Pou et al. 1995).

Die Länge des Krankheitsverlaufs scheint auch das Risiko zur Malignisierung nicht zu erhöhen. Bei unseren 6 Patienten mit Kanzerisierung des Larynxepithels lag die mittlere Zeit zwischen Erstdiagnose und Malignisierung bei 38,16 Monaten. Bei 4 von 6 Patienten wurde ein Karzinom innerhalb von 10 Monaten nach der Erstdiagnose der Papillomatose festgestellt.

Ein möglicher Ko-Faktor ist der HPV-Subtyp und eine Infektion mit ‚high-risk‘ HPV-Typen oder HPV-11 (Gerein et al. 2005). Allerdings liegt uns der HPV-Status nicht vor. Außerdem ist unsere Patientenanzahl mit der Malignisierung bei Papillomatose zu gering, um generalisierte Aussagen zu treffen.

### **5.3. Chirurgische Behandlung**

Das Hauptprinzip bei der Therapie der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose sind die regelmäßigen endoskopischen Kontrollen kombiniert mit regelmäßigen chirurgischen Abtragungen der Papillomherde. Verschiedene Operationstechniken kommen zum Einsatz, wie zum Beispiel die klassische konventionelle Abtragung mit Hilfe von mikrochirurgischen Instrumenten nach Kleinsasser, die laserchirurgische Abtragung, der Microdebrider und die Coblation.

Die chirurgischen Abtragungen der Papillome erzielen nicht die Heilung der Krankheit, sondern die Linderung der Dyspnoe und der Dysphonie. Die Rezidivrate hängt eher vom Immunstatus der Patienten und vom HPV-Typ ab.

Komplikationen nach operativer Behandlung der Papillome sind in verschiedenen Arbeiten mit einer Rate von 6-46% beschrieben worden. Die Hauptkomplikation, die nach operativer Behandlung der Papillomatose auftritt, ist die Synechiebildung im Bereich der vorderen

Kommissur. Weitere Komplikationen, die in der Literatur beschrieben sind, sind glottische und subglottische Stenosen, ausgeprägte Vernarbungen der Stimmlippen, Synechien im Bereich der hinteren Kommissur, Granulationen und Stenosen des Tracheobronchialbaums.

### 5.3.1. Operationszahlen

In unserer Klinik erfolgten insgesamt 367 Eingriffe, davon 95 laserchirurgische Eingriffe und 272 konventionelle Abtragungen.

173 Eingriffe sind bei 27 juvenilen Patienten und 194 bei 79 Erwachsenen durchgeführt worden. Die Kinder hatten statistisch signifikant mehr Eingriffe im untersuchten Zeitraum verglichen mit adulten Patienten (Mediane Anzahl der Eingriffe pro Patient: 4 für die JORRP und 2 für die AORRP). Die Beobachtungszeit war ebenso signifikant länger für die JORRP verglichen mit der AORRP (medianer Beobachtungszeitraum 56 Monate für die JORRP und 7,7 Monate für die AORRP). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtanzahl der Operationen bei Patienten, die ausschließlich kalt oder laserchirurgisch operiert wurden. Die Gesamtanzahl der Eingriffe war erhöht für Patienten, die mit beiden Methoden operiert wurden. Der Behandlungszeitraum war auch länger. Diese Patienten waren für einen langen Zeitraum wegen der Papillomatose in Behandlung und wurden von verschiedenen Operateuren behandelt. Die vom Operateur jeweils bevorzugte Technik ist bei diesen Patienten zum Einsatz gekommen.

Die Rezidivzeiten und die Anzahl der Eingriffe/Jahr weisen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der angewendeten Operationsmethode auf. Die mediane Rezidivzeit beträgt für die JORRP 228 Tage und 239 Tage für die AORRP. Die mediane Anzahl der Eingriffe pro Jahr ist 1,84/Jahr für die JORRP und 2/Jahr für die AORRP.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs hängt mit dem Immunstatus des Patienten und mit dem HPV-Typ und der Pathogenität der HPV ab. In unserer Studie besteht kein Hinweis auf gehäufte Rezidive in Bezug auf die eine oder andere Operationsmethode. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch die Arbeiten von Mahnke et al. und Preuss et al. (Mahnke et al. 1998, Preuss et al. 2007). Es bestand hier keine Korrelation zwischen der Häufigkeit der Rezidive und der chirurgischen Methode.

Diese Zahlen sind in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten.

Klozar et al. beschrieb 4,9 Operationen pro Person für die JORRP und 3,5 Operationen pro Person für die multiple AORRP und 1,9 Operationen pro Person für die solitäre AORRP. Uloza et al. beschrieb einen Medianwert von 3,2 Operationen für die JORRP und 1,35 für die AORRP (Klozar et al. 1997, Uloza et al. 2000).

Andere Studien, in denen nur kindliche Patienten eingeschlossen wurden, beschreiben höhere Zahlen. Silvenberg beschrieb 2004 einen Medianwert von 5 Operationen, Armstrong

1999 einen Medianwert von 12 und Herrmann 2011 einen Medianwert von 8,84 Operationen pro Person (Silvenberg et al. 2004, Armstrong et al. 1999, Herrmann et al. 2011).

37% (n=39) der Patienten mit histologisch nachgewiesenen Papillomen des Larynx wurden nur einmalig in der Uniklinik operiert. 18 Patienten davon (17%) waren zur Kontrolluntersuchung vorstellig, ohne dass sie neue Papillomherde aufwiesen. Davon hatten 14,15% (n=15) ein solitäres Papillom und 2,83% (n=3) multiple Papillome, die nach einmaliger chirurgischer Abtragung nicht wiederauftraten. Die Papillomatose kann einen sehr variablen Verlauf haben und spontane Remissionen sind möglich (Larson et Derkay 2010). Es resultiert jetzt die Frage, warum die HPV-Infektion der Larynxmukosa bei 17% der Patienten nach einmaliger chirurgischer Abtragung latent blieb.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass bei Patienten mit kleinen, solitären, umschriebenen Papillomen nur eine begrenzte Infektion der Larynxschleimhaut besteht. Durch die chirurgische Abtragung der papillomatösen Läsionen kommt es zu einer Senkung der Viruslast und damit des Risikos der Infektion von gesunden benachbarten Zellen. Weiterhin denken wir, dass die drei Patienten mit den einmaligen multiplen Papillomen, möglicherweise einen passageren lokalen Immundefekt hatten, der zur Papillombildung führte. Nach chirurgischer Abtragung des papillomatösen HPV-infizierten Gewebes und nach Wiederherstellung einer kompetenten lokalen Immunantwort kam es zu keinem Rezidiv der Papillome.

### 5.3.2. Komplikationen

In unserer Klinik traten bei 36 Patienten (34%) Komplikationen auf, davon bei 20 Patienten nach konventioneller Abtragung, bei 5 Patienten nach laserchirurgischer Abtragung, bei 11 Patienten, die mit beiden Methoden operiert wurden. Die häufigste Komplikation war die Synechie an der vorderen Kommissur (20,75%, Gesamt=22, kalt=11, Laser=3, beide Methoden=8, entweder nur Synechie oder Synechie kombiniert mit einer anderen Komplikation) gefolgt von ausgeprägten Vernarbungen bei 7 Patienten (6,6%, kalt=5, Laser=1, beide Methoden=1).

In unserer Patientengruppe hatten die Patienten, bei denen Komplikationen auftraten, signifikant mehr Eingriffe als Patienten, bei denen keine Komplikation auftrat. Die Gruppe, die mit beiden Techniken operiert wurde, hatte Komplikationen in 68,7% und war ebenso die Gruppe, die insgesamt mehr Eingriffe als die Laser- oder die konventionell operierte Gruppe hatte.

Die konventionell operierte Gruppe hatte Komplikationen in 32,3%. Die Lasergruppe hatte die niedrigste Komplikationsrate mit 17,9%. Der Unterschied zwischen der Laser- und der konventionell operierten Gruppe ist statistisch nicht signifikant.

Schwere Komplikationen wie eine Larynxeingangsstenose, ein subglottischer Verschluss oder eine Larynxeingangsstenose waren nur nach Abtragung mit konventionellen Instrumen-

ten nachweisbar. Tracheotomien mussten nur bei konventionell operierten Patienten langjährig durchgeführt werden.

Diese Ergebnisse passen gut zu den Ergebnissen von der Arbeit von Preuss et al. 2007. In dieser Arbeit wurden 130 konventionell und 64 laserchirurgisch operierte Patienten verglichen. Die Hauptkomplikation waren die Synechien in der vorderen Kommissur bei 16,1% in der konventionellen und 6,3% in der Lasergruppe. In dieser Studie gab es signifikant weniger Komplikationen nach laserchirurgischer Behandlung aber in unserer Kohorte erreicht der Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden kein signifikantes Ergebnis. In beiden Studien kam es zu schweren Komplikationen nur nach konventioneller Behandlung (Preuss et al. 2007).

Die postoperativen Ergebnisse und die postoperativen Komplikationen variieren stark in den verschiedenen Arbeiten je nach der Operationsmethode. In manchen Studien scheint die konventionelle Chirurgie vorteilhaft bezüglich des postoperativen Ergebnisses zu sein, und in anderen ist die Laserchirurgie mit einer höheren Erfolgsrate verbunden. Hier muss man erwähnen, dass die postoperativen Ergebnisse und die späten Komplikationen stark von der Erfahrung und der Fähigkeit des Operateurs abhängig sind. Die Diskrepanzen in den unten genannten Studien sind auch teilweise dadurch zu erklären.

Perkins et al. berichteten 1998 über 50 pädiatrische Patienten, die in den Jahren 1980 bis 1995 laserchirurgisch behandelt wurden. Davon kam es bei 7 Patienten (14%) zu einer iatrogenen Stenose der Atemwege: 6% hatten eine Stenose im Bereich der Glottis, 2% subglottisch und 6% kombinierte Stenosen (supraglottisch, glottisch, tracheal und bronchial). Von den 50 Patienten mussten 6 (12%) tracheotomiert werden (Perkins et al. 1998)

In einer Arbeit von Uloza et al. 1999 werden 89 RRP-Patienten ausgewertet, die ausschließlich mit konventioneller Chirurgie operiert wurden. Er beschreibt Komplikationen nur in der Gruppe der juvenilen RRP, und zwar bei 10 der 32 kindlichen Patienten (32%). Die einzige Komplikation, die auftrat, waren Synechien im Bereich der vorderen Kommissur, die bei 8 Patienten asymptomatisch waren und nur bei 2 Patienten eine Dysphonie verursachten. Er empfahl ebenso die Abtragung der Papillome nur bei phonatorischer oder respiratorischer Verschlechterung (Uloza et al. 1999).

Dedo et al. werteten 2001 die Verläufe von 244 Patienten aus, die mittels CO<sub>2</sub>-Laser operiert wurden. Sie empfehlen die regelmäßige Abtragung von Papillomherden eventuell auch in 2 Sitzungen alle 2 Monate, bevor klinische Symptome auftreten. Nach diesem Vorgehen konnten sie eine Besserung bei 82,8% der Patienten erreichen, und 9,8% blieben gleich oder wurden schlechter. Als Komplikation erwähnten sie die Synechien im Bereich der vorderen Kommissur bei 27% der Patienten (Dedo et al. 2001)

Mesollela et al. beschrieben die Verläufe von 42 Patienten, die mittels CO<sub>2</sub>-Laser operiert wurden. Es kam bei 52,4% zu einer Dysphonie, in 11,9% zu Granulationen und in 11,1% zu

Synechien im Bereich der vorderen Kommissur. Keiner von den operierten Patienten musste tracheotomiert werden (Mesollela et al. 2006)

2012 beschrieben Herrmann et al. Komplikationen, die nach konventioneller und nach laserchirurgischer Abtragung bei 50 Patienten mit juveniler Larynxpapillomatose auftraten. Sie beschrieben Komplikationen bei 46% der kindlichen Patienten, wobei die 34% eine Synechie in der vorderen Kommissur entwickelten und 12% eine glottische Stenose. 66,6% der laserchirurgisch operierten und 41,5% der konventionell operierten Kinder entwickelten eine späte Komplikation. Die Gefahr für eine glottische Stenose ist in dieser Arbeit höher nach einer laserchirurgischen Behandlung (44,4%) im Vergleich zu einer konventionellen Operationstechnik (4,9%) (Herrmann et al. 2012).

Zu der chirurgischen Behandlung der Papillomatose gehört auch bei ausgedehntem Befall des Larynx die Tracheotomie. Diese ist aber mit der Disseminierung der Papillome in die unteren Atemwege verbunden und soll nur als Ultima Ratio erfolgen. Auch in diesen Fällen soll der schnelle Verschluss angestrebt werden. Eine Ausbreitung der Papillome in den Bronchialbaum ist generell mit einer schlechten Prognose und hoher Letalität mangels effektiver Therapie verbunden.

In unserem Patientenkollektiv waren langjährig tracheotomiert nur Patienten, die mit konventionellen Methoden operiert wurden. Fünf längerfristig tracheotomierte Patienten hatten eine tracheale Erkrankung. Ein sechster Patient wurde ebenso bei ursprünglichem Verdacht auf Malignom tracheotomiert. Nach Eingang der Histologie und chirurgischer Abtragung der Papillome konnte das Tracheostoma nach 10 Tagen verschlossen werden. Dieser Patient hatte keinen trachealen Befall.

Der Zusammenhang zwischen der Tracheotomie und der Dissemination der Papillome in die unteren Atemwege ist heutzutage gut etabliert. Nach einer Tracheotomie ist in der Literatur ein Befall der Trachea von 54% bis 96,2% und ein bronchopulmonaler Befall mit 2,7% bis 26,7% beschrieben (Soldatski et al. 2005, Cole et al. 1989, Blackledge et al. 2000, Dedo et al. 2001, Shapiro et al. 1996).

Die Ursachen dafür können verschieden sein. Zum einen wird das tracheale respiratorische Epithel durch die stetige Traumatisierung vom Plattenepithel ersetzt, was die Bildung von Papillomen erlaubt. Zum anderen können virusinfizierte Zellen in die unteren Atemwege verschleppt werden und dort die Infektion neuer Zellen hervorrufen.

Tucker beschrieb 1980 einen Fall einer kindlichen Papillomatose mit hochgradiger Obstruktion des Larynx und der oberen Trachea, der erfolgreich mittels doppeläufiger Tracheostomie behandelt wurde. Dabei wurde die Trachea getrennt, eine Knorpelspange reseziert und der proximale Stumpf auf die Halshaut angenäht. Damit sollte die obere von der unteren Trachea getrennt werden, so dass eine weitere Ausbreitung von virusinfizierten Zellen in die untere Trachea und Bronchien verhindert wird. Im Verlauf wurden die Papillommassen in mehreren

Sitzungen entfernt. Nach mehreren Monaten von Rezidivfreiheit erfolgten die Rekonstruktion der Trachea und der Verschluss des Tracheostomas. Diese Technik wurde auch in der Arbeit von Cole et al. 1989 bei 4 Patienten angewendet. Dennoch war die Heilung in nur einem Patienten 5 Jahre nach der doppelläufigen Tracheotomie möglich und alle anderen zeigten eine Progredienz der pulmonalen Krankheit (Tucker 1980, Cole et al. 1989).

Soldatski et al. berichteten in einer Studie von 448 Kindern über den möglichen Zusammenhang der Ausbreitung der Papillome in die unteren Atemwege und einer Langzeitintubation. Eine Ausbreitung in die unteren Atemwege nach Langzeitintubation ist ebenso in weiteren Arbeiten beschrieben worden (Soldatski et al. 2005). Der gleiche Mechanismus, der bei der Tracheotomie zur Ausbreitung der Papillome führt, ist hier auch zu vermuten.

In unserer Klinik wurden die kalte und Laser-Operationsmethode verwendet. Die Rezidivintervalle und die Anzahl der Eingriffe pro Jahr sind unabhängig von der gewählten Operationsmethode. Diese hängen eher vom Immunstatus der Patienten und der Pathogenität der jeweiligen HPV-Typen ab.

Komplikationen sind sowohl nach laserchirurgischer Therapie als auch nach konventionellen mikrolaryngochirurgischen Techniken aufgetreten. Obwohl kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtanzahl der Komplikationen erreicht wird, ist die Komplikationsrate bei der konventionellen Chirurgie höher verglichen zu der Laserchirurgie. Schwere Komplikationen und die Notwendigkeit einer Tracheotomie kamen nur nach konventioneller Behandlung vor.

#### **5.4. Gardasil®-Immunisierung**

Nach der Zulassung der Gardasil®-Impfung zur Prävention von HPV-bedingten anogenitalen Erkrankungen wurde spekuliert, ob die RRP-Patienten von der Impfung profitieren können. Die RRP-Patienten scheinen einen lokalen Immundefekt im Aerodigestivtrakt gegenüber den HPV zu haben.

Aaltonen konnte 2001 keine Unterschiede im Vorhandensein von HPV-Antikörpern im peripheren Blut von 57 adulten Patienten mit RRP und 60 gesunden Patienten feststellen (Aaltonen et al. 2001)

2006 konnte Maloney nur bei 3 von 15 Kindern mit Larynxpapillomen HPV-Antikörpern im peripheren Blut detektieren (Maloney et al. 2006)

Stern konnte 2007 beweisen, dass eine verminderte CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Rate sowie eine gestörte lymphozytäre Antwort zur mitogenen Stimulation bei JORRP-Patienten vorlag (Stern et al. 2007).

Bonagura et al. kamen 2010 zu dem Schluss, dass die RRP Patienten einen komplexen lokalen Immundefekt haben, der zur fehlerhaften Clearance von den HPV-infizierten Zellen führt. Selten aber weisen diese Patienten weitere chronische Infektionskrankheiten oder ei-

nen synchronen Befall mit genitalen Warzen auf, sodass von einer Toleranz gegenüber der HPV im Aerodigestivtrakt auszugehen ist. Trotz des Wachstums von Papillomen im oberen Aerodigestivtrakt wird keine effiziente Immunreaktion ausgelöst. Dabei spielen bestimmte T-Zell-Populationen, dendritische Zellen und Makrophagen eine inhibitorische Rolle bei der Aktivierung von Th-1-gesteuerten Immunantworten, die effektiv die HPV-Infektion bekämpfen können (Bonagura et al. 2010).

Die zell-vermittelte Zytotoxizität ist der effektivste Mechanismus im Menschen bei der Bekämpfung von Tumorzellen und virusinfizierten Zellen. Dazu spielen die natürlichen Killerzellen und die zytotoxischen T-Zellen die wichtigste Rolle.

Die RRP-Patienten sind offenkundig nicht in der Lage, sich effektiv gegenüber der HPV-Infektion zu verteidigen. Der Grund dafür ist, dass die HPV ausschließlich intraepithelial wirken. Nur minimale Mengen des Virus werden freigesetzt, eine Virämie erfolgt nicht und die Viren werden dem Immunsystem nicht exponiert. Es kommt zu keinem virusinduzierten Zelltod, phlogistisch wirksame Zytokinen werden nicht freigesetzt, und die lokale Entzündung wird nicht induziert. In dieser Weise bleiben die HPV praktisch ‚unsichtbar‘ für das Immunsystem (Stanley 2010).

Die HPV-Impfung besteht aus virus-like-particles (VLPs), die aus dem HPV-Kapsidprotein-L1 aufgebaut sind und zur Bildung von anti-L1-Antikörpern führen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Serokonversion bei 99,5% der Patienten einen Monat nach der Gabe der dritten Impfung nachweisbar war (Villa 2007, Garland et al. 2007).

Es wird angenommen, dass der Schutz durch die Impfung durch die Bildung von Antikörpern erfolgt. Die Schleimhäute werden vom mukösen Sekret bedeckt, das Antikörper beinhaltet. Diese neutralisieren die Viren und verhindern ihre Insertion in die Basalzellen des Plattenepithels. Dennoch ist die Impfung nicht in der Lage, zytotoxische Zellen zu induzieren, die effektiv virusinduzierte Zellen bekämpfen können (Stanley 2010).

Garland et al. haben 2007 nachgewiesen, dass die Impfung bei fast allen HPV-negativen Patienten einen effektiven Schutz gegenüber einer HPV-Infektion bieten kann. Patienten, die vor der Impfung HPV-positiv waren, erkrankten weiter an HPV-bedingten anogenitalen Veränderungen. Dennoch konnten sie beobachten, dass die anogenitalen Läsionen 2 Jahre nach der Impfung ein ‚Plateau‘ erreichten und stabil blieben, wobei in der Placebo-Gruppe die Läsionen progredient waren (Garland et al. 2007).

Joura et al. haben 2012 eine retrospektive Analyse von 1350 Frauen publiziert, die aufgrund von HPV-induzierten Zervixkrankheiten operiert wurden. 567 davon erhielten die quadrivalente Impfung und 763 einen Placebostoff. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die geimpfte Gruppe ein signifikant vermindertes Risiko an Erkrankungen an neuen Zervixneoplasien, -Dysplasien oder -Warzen hatte. Es kam zu einer Reduktion von 89% der Condylomata acuminata nach der kombinierten Behandlung mittels Operation und Impfung (Joura et al. 2012).



Analog zu den Ergebnissen von der Studie von Joura et al. 2012 wird auch bei der Larynxpapillomatose erwartet, dass eine kombinierte Therapie aus chirurgischer Ablation und Impfung zu einer Heilung der Krankheit führen kann. Die virusinfizierten Papillomzellen werden operativ abgetragen, und die Impfung induziert die Antikörperbildung. Diese sind im mukösen Sekret des Aerodigestivtraktes beinhaltet und können protektiv gegen eine Infektion neuer Zellen wirken.

Es bleibt dennoch noch unklar, ob die neue Papillombildung in der RRP an der Aktivierung latent infizierter Zellen, an der Migration infizierter Zellen oder an einer Neuinfektion liegt. Chow et al. beschrieben 2010 die mögliche Aktivierung der Expression von HPV-Proteinen und das neue Papillomwachstum im Rahmen des Abheilungsprozesses an benachbarten Stellen nach chirurgischer Abtragung von Papillomen (Chow et al. 2010).

Papillome wurden ebenso an entfernten Stellen des Aerodigestivtraktes beobachtet, und es bleibt unklar, ob dies mit einer neuen Infektion oder mit einer Migration von HPV-infizierten Zellen verbunden ist.

In unserer Patientengruppe erhielten insgesamt 10 Patienten eine Gardasil®-Impfung. Bei 5 Patienten war kein Rezidiv innerhalb des Beobachtungsintervalls nach der Impfung nachweisbar. Diese waren für einen Zeitraum von 10 bis 84 Monaten rezidivfrei.

Von den 5 Patienten, die Rezidive aufwiesen, konnte bei 3 eine Verlängerung der Rezidivintervalle erreicht werden. Bei 2 Patienten blieben die Rezidivintervalle gleich.

Die Operationsanzahl/Jahr und die Gesamteingriffe waren bei der geimpften Gruppe nach der Impfung signifikant vermindert, verglichen mit unseren übrigen Patienten, die Rezidive aufwiesen und nicht geimpft waren. Die Rezidivintervalle wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Hier besteht die Einschränkung, dass Rezidive bei nur 5 Patienten in der geimpften Gruppe vorkamen.

In der Literatur gibt es bisher 3 Studien mit dieser Fragestellung mit kleinen Patientenzahlen (Hočevár-Boltežar et al., Chirilă et al. 2014, Young et al. 2015).

Wenn man die Ergebnisse aus den 3 publizierten Studien und aus unserer Patientenserie kumulativ betrachtet, hatte die Impfung einen positiven Einfluss in 42 von den 54 geimpften Patienten (77,8%). Bei 22,2% der Patienten war kein Unterschied bezüglich der Rezidivhäufigkeit nachweisbar.

Hočevár-Boltežar et al. publizierten 2014 den Verlauf von 11 Patienten, die mittels Gardasil® und operativer Abtragung behandelt wurden. Davon hatte ein Patient eine komplette Antwort auf die Impfung und wies kein Papillomrezidiv auf, bei 3 hatte die Impfung keinen Einfluss auf die Rezidivintervalle, und diese blieben gleich oder kürzer, und 7 zeigten eine partielle Antwort und hatten signifikant längere Rezidivintervalle. Insgesamt konnte die Operationsanzahl/Jahr signifikant vermindert werden (Hočevár-Boltežar et al. 2014).

Chirilă et al. berichteten ebenso 2014 über die Verläufe von 13 Patienten, die mittels Cidofovir®-Injektionen und Gardasil® behandelt wurden. Sie konnten feststellen, dass es bei 85% der Patienten zu keinem Rezidiv im ersten Jahr nach der Impfung gekommen ist (Chirilă et al. 2014). Die Tabelle 39 zeigt nachfolgend die Studien im Vergleich.

Young et al. werteten ebenso die Krankheitsverläufe von 20 Patienten vor und nach der Impfung aus. Ein Teil von diesen Patienten erhielten für längere Zeit vor der Impfung weitere adjuvante Therapien, wie Cidofovir Injektionen oder Protonenpumpeninhibitoren. Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass die Impfung in der Mehrzahl der Patienten einen positiven Effekt hatte (Tabelle 39). Sie sind ebenso zu dem Ergebnis gekommen, dass die Männer besser auf die Impfung angesprochen haben, so dass sie noch die Hypothese äußerten, dass der Östrogenmetabolismus eine Rolle in der RRP spielen kann. Dies würde auch den positiven Effekt des Indol-3-carbinols erklären (Young et al. 2015).

Tabelle 39: Effekt der Gardasil®-Impfung in der RRP

Studie	Patientenanzahl	Kein Rezidiv	Längere Rezidivintervalle	Rezidivintervall ähnlich/kürzer	Beobachtungszeitraum
Hočevár-Boltežar et al. (2014)	11	1 (9,1%)	7 (63,6%)	3 (27,3%)	31 Monate
Chirilă et al. (2014)	13	11 (84,6%)	2 (16,4%)	0%	12 Monate
Young et al. (2015)	20	8 (40%)	5 (25%)	7 (35%)	Mindestens 12 Monate
Papaioannou et al. (2017)	10	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	26,2 Monate
Gesamtsumme	54	25 (46,3%)	17 (31,5%)	12 (22,2%)	

Weitere Publikationen, die über den positiven Effekt der Gardasil®-Impfung bei der RRP berichten, betreffen nur Einzelfälle:

2008 berichteten Förster et al. über eine Rezidivfreiheit von 10 Monaten nach Immunisierung eines 2-jährigen Jungen. 2009 beschrieben Pawlita et al. über die Immunisierung eines 66-jährigen Mannes, der 3 Monate nach der Impfung einen stabilen Zustand zeigte (Pawlita et al. 2009). Förster et al. beschrieben 2008 die komplette Remission der Papillome für 17 Monate nach Impfung eines 5-jährigen Mädchens (Förster et al. 2008).

In unserem Patientenkollektiv gibt es ein paar Einschränkungen bezüglich der Impfung.

Zum einen ist unsere Patientenanzahl gering, und zum zweiten ist der Beobachtungszeitraum nicht lang genug, wenn man in Betracht zieht, dass Rezidive auch nach mehreren Jahren auftreten können. Dennoch ist die RRP eine sehr seltene Krankheit und die bisherigen Publikationen darüber beschränken sich auf kleine Patientengruppen. Des Weiteren ist die Impfung nicht für die RRP zugelassen, und ihre Gabe ist 'off-label', so dass diese nicht als Standardtherapie bei allen Papillompatienten erfolgt.

Unsere Patientengruppe zeigt dennoch, dass die Impfung in der Papillomatose vorteilhaft sein kann. Es bleibt noch unklar, warum ein Teil der Patienten sehr gut auf die Impfung anspricht und keine neuen Rezidive aufweist, wobei andere Patienten keinen Vorteil von der Impfung haben.

Um den definitiven Nutzen der Impfung bei der Papillomatose überprüfen zu können, sind multizentrische, doppelt-blinde und randomisierte Studien erforderlich.

## 5.5. Zusammenfassung

Die rezidivierende respiratorische Papillomatose stellt eine seltene rezidivierende Krankheit viraler Ätiologie dar, die in jedem Alter vorkommen kann. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen und der gesamte Aerodigestivtrakt, insbesondere der Larynx und die Glottisebene können befallen werden. Die RRP kann einen sehr variablen Verlauf haben. Es kann sowohl zu einer spontanen Remission kommen als auch zu häufigen Rezidiven oder sogar zu einer Entartung der Papillome kommen.

Eine Obstruktion der oberen Atemwege bei ausgedehnten Rezidiven und die Notwendigkeit einer Tracheotomie ist ein potentiell Risiko der Krankheit. Eine Tracheotomie soll in jedem Fall vermieden werden. Diese stellt dem Hauptrisiko der Disseminierung in die unteren Atemwege dar - eine ernste Komplikation mit hoher Letalitätsrate mangels suffizienter Therapie. Wenn die Tracheotomie unvermeidbar ist, soll die endoskopische Abtragung der Papillome, gegebenenfalls in mehreren Sitzungen erfolgen, und der rasche Verschluss des Tracheostomas angestrebt werden.

Die Operationen sind mit Komplikationen - wie Synechien, Narben, Polypenbildung und Stenosen verbunden. Aus unseren Daten ergibt sich in Abhängigkeit von der chirurgischen Methode (kalt oder Laser) kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der allgemeinen Komplikationen oder in der Rezidivrate. Schwere Komplikationen und die Notwendigkeit einer Tracheotomie sind nur nach mehrfachen konventionellen Abtragungen beobachtet worden.

Aus diesen Gründen empfehlen wir die Wahl der chirurgischen Methode je nach der Erfahrung des Operateurs, der Lokalisation und der Ausdehnung der Papillome vorzunehmen. Bei gestielten, solitären Papillomen kann die konventionelle Abtragung als weniger aufwendig in Frage kommen. Bei kindlichen Papillomen, bei denen häufige Rezidive zu erwarten sind, oder bei großflächigen, ausgedehnten Papillomen ist die laserchirurgische Methode vorzuziehen. Eine definitive Therapie gibt es für die Papillomatose derzeit nicht. Die verschiedenen adjuvanten Therapien, die bisher verwendet wurden, haben sich aufgrund von Nebenwirkungen oder mangels suffizienter Evidenzlage bisher nicht bewährt.

Die Gardasil®-Impfung, als erste Immuntherapie für HPV-bedingte Erkrankungen, stellt eine gute adjuvante Option für die Papillomatose dar. Durch die Impfung wird die Antikörperbildung induziert und diese können protektiv gegen die Neubildung von Papillomen wirken. Idealerweise soll die Impfung mit der chirurgischen Abtragung von bereits bestehenden papillomatösen Läsionen erfolgen. In unserem Patientenkollektiv konnte mit der Impfung eine Remission bei 5 von 10 Patienten erreicht werden; insgesamt konnte mit dem Gardasil® eine signifikante Minderung der Anzahl der Eingriffe/Jahr erreicht werden.

Dennoch ist die Impfung noch 'off-label' für die Papillomatose. Dringend notwendig sind multizentrische Studien, um ihren Nutzen zu überprüfen.

## Literatur

1. Aaltonen LM, Heikki R, Antti V:  
Human Papillomavirus in Larynx. *Laryngoscope*. 112(4). 700-707 (2002)
2. Aaltonen LM, Auvinen E, Dillner J, Lehtinen M, Paavonen J, Rihkanen H:  
Poor antibody response against human papillomavirus in adult-onset laryngeal papillomatosis. *Journal of Medical Microbiology*. 50(5). 468-471 (2001)
3. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler BL:  
Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope*. 97(6). 678-685 (1987)
4. Albers AE, Hoffmann TK, Klusmann JP, Kaufmann AM:  
Prophylaktische und therapeutische Vakzinen gegen humane Papillomviren. *HNO*. 58(8). 778-790 (2010)
5. Arens C, Glanz H, Voigt-Zimmermann S:  
Gefäßveränderungen der Stimmlippen – Teil 2: Perpendikuläre Gefäßveränderungen. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 94(11). 738-744 (2015)
6. Arens C:  
Die Bedeutung der Autofluoreszenz in der Frühdiagnose des Larynxkarzinoms. Habilitationsschrift, Justus-Liebig-Universität Gießen; 2005.
7. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC:  
Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 125(7). 743-748 (1999)
8. Armstrong LR, Preston EJD, Reichert M, Philipps DL, Nisenbaum R, Todd NW, Jacobs IN, Inglis AF, Manning SC, Reeves WC:  
Incidence and Prevalence of Recurrent Respiratory Papillomatosis among Children in Atlanta and Seattle. *Clinical Infectious Diseases*. 31(1). 107-109 (2000)

## 9. AWMF:

S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien. Stand 12.2013. 082/002.

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-002I_Impfpr%C3%A4vention_HPV_assoziiertes_Neoplasien_2013-12.pdf)

[002I\\_Impfpr%C3%A4vention HPV assoziiertes Neoplasien 2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-002I_Impfpr%C3%A4vention_HPV_assoziiertes_Neoplasien_2013-12.pdf). Zugegriffen:

05.11.2017

## 10. Bandyopadhyay S, Sen S, Majumdar L, Chatterjee R:

Human Papillomavirus Infection among Indian Mothers and Their Infants. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 4(3). 179-184 (2003)

## 11. Bilderling G, Bodart E, Lawson G, Tuerlinckx D, Remacle M, Naesens L, Clercq Ed and Snoeck R:

Successful Use of Intralesional and Intravenous Cidofovir in Association With Indole-3-Carbinol in an 8-Year-Old Girl With Pulmonary Papillomatosis. Journal of Medical Virology. 75. 332-335 (2005)

## 12. Bishai D, Kashima H, Shah K:

The Cost of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 126(8). 935-939 (2000)

## 13. Blackledge FA, Anand VK:

Tracheobronchial extension of recurrent respiratory papillomatosis. Annals of Otolaryngology and Laryngology. 109 (9). 812-818 (2000)

## 14. Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, DeVoti JA, Lam F, Steinberg BM, Abramson AL:

Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus -6 and -11. APMIS. 118(6-7). 455-470 (2010)

## 15. Borkowski G, Sommer P, Stark T

Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. European Archives of Otorhinolaryngology. 256(7). 370-372 (1999)

## 16. Bower CM, Waner M, Flock S, Schaeffer R:

Flash pump dye laser treatment of laryngeal papillomas. Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology. 107(12). 1001-1005 (1998)

17. Bradlow HL:

Indole-3-carbinol as a Chemoprotective Agent in Breast and Prostate Cancer. *In Vivo*. 22(4). 441-446 (2008)

18. Breitburd F, Coursaget P:

Human papillomavirus vaccines. *Seminars in Cancer Biology*. 9(6). 431-445 (1999)

19. Broekema FI, Dikkers FG:

Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 265(8). 871-879 (2008)

20. Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, Choi SS, Conley SF, Myer CM 3rd, McClay JE, Campisi P, Wiatrak BJ, Sobol SE, Schweinfurth JM, Tsuji DH, Hu FZ, Rockette HE, Ehrlich GD, Post JC:

Age of Child, More than HPV Type, Is Associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLOS One*. 3(5): e2263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002263> (2008)  
Zugegriffen: 21.11.2017

21. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G:

A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*. 445(1-2). 224-231 (2013)

22. Caro DGR, Caro EPR, and Caro EAR:

Chromoendoscopy Associated With Endoscopic Laryngeal Surgery: A New Technique for Treating Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Journal of Voice*. 28(6). 822-829 (2014)

23. Castillo CG, Monerri García E, Duran MD, Sancho Mestre M, Gras JR:

Papillomas & laryngeal papillomatosis. Treatment with CO<sub>2</sub> laser surgery. Our experience over 15 years. *Acta Otorrinolaringologica Española*. 61(6). 422-427 (2010)

24. Chirilă M, Bolboaca SD:

Clinical efficiency of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 271(5). 1135-1142 (2014)

25. Chow LT, Broker TR and Steinberg BM:  
The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS*. 118(6-7). 422-449 (2010)
26. Clamp PJ, Saunders MW:  
Systematic review of intralesional Cidofovir dosing regimens in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 77(3). 323-328 (2013)
27. Cohn AM, Kos JT, Taber LH, Adam E:  
Recurring laryngeal papilloma. *American Journal of Otolaryngology*. 2(2). 129-132 (1981)
28. Cole RR, Myer CM and Cotton RT:  
Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Head & Neck*. 11(3). 226-230 (1989)
29. Cook JR, Hill DA, Humphrey PA, Pfeifer JD, El-Mofty SK:  
Squamous Cell Carcinoma Arising in Recurrent Respiratory Papillomatosis with Pulmonary Involvement: Emerging Common Pattern of Clinical Features and Human Papillomavirus Serotype Association. *Modern Pathology*. 13(8). 914-918 (2000)
30. Crockett DM, McCabe BF, Shive CJ:  
Complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 96(6). 639-644 (1987)
31. Dancey DR, Chamberlain DW, Kraijden M, Palefsky J, Alberti PW, Downey GP:  
Successful Treatment of Juvenile Laryngeal Papillomatosis-Related Multicystic Lung Disease with Cidofovir. *Chest*. 118(4). 1210-1214 (2000)
32. Dedo HH, Yu KCY:  
CO<sub>2</sub>-Laser Treatment in 244 Patients With Respiratory Papillomas. *Laryngoscope*. 111(9). 1639-1644 (2001)
33. Derkay CS, Darrow DH:  
Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 115(1). 1-11 (2006)



34. Derkay CS, Wiatrak B:  
Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review. *Laryngoscope*. 118(7). 1-12 (2008)
35. Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD:  
A Staging System for Assessing Severity of Disease and Response to Therapy in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 108(6). 935-937 (1998)
36. Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, Pransky SM, McMurray JS, Chadha NK, Froehlich P:  
Current Use of Intralesional Cidofovir for Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 123(3). 705-712 (2013)
37. Derkay CS:  
Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas. A preliminary report. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 121(12). 1386-1391 (1995)
38. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN:  
The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 74(1). 7-14 (2010)
39. Donne AJ, Rothera MP:  
Scientific and clinical aspects of the use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 72(7). 939-944 (2008)
40. Feyh J, Kastenbauer E:  
Die Behandlung der Larynxpapillomatose mit Hilfe der photodynamischen Lasertherapie. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 71(4). 190-192 (1992)
41. Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A:  
Juvenile Larynxpapillomatose-Impfung mit dem polyvalenten Impfstoff Gardasil®. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 87(11). 796-799 (2008)
42. Freed GL, Derkay CS:  
Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: Role of HPV vaccination. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 70(10). 1799-1803 (2006)

43. Gabbott M, Cossart YE, Kan A, Konopka M, Chan R, Rose BR:  
Human Papillomavirus and Host Variables as Predictors of Clinical Course in Patients with Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 35(12). 3098-103 (1997)
44. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA:  
Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *The New England Journal of Medicine*. 356(19). 1928-1943 (2007)
45. Gaylis B, Hayden RE:  
Recurrent Respiratory Papillomatosis: Progression to invasion and malignancy. *American Journal of Otolaryngology*. 12(2). 104-112 (1991)
46. Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Draf W, Schirren J.:  
Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 132(3). 392-394 (2005)
47. Gerein V, Schmandt S, Babkina N, Barysik N, Coerdts W, Pfister H:  
Human papilloma virus (HPV) associated gynecological alteration in mothers of children with recurrent respiratory papillomatosis during long-term observation. *Cancer Detection and Prevention*. 31(4). 276-281 (2007)
48. Gilead:  
Direct Healthcare Professional Communication regarding serious adverse reactions following off-label use of Vistide. 12.01.2011. <https://www.hpra.ie/docs/default-source/Safety-Notices/dhcp-gilead-12-01-11.pdf?sfvrsn=0>. Zugegriffen: 05.11.2017
49. Giles BL, Seifert B:  
Nebulized cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis: a case report. *Paediatric Respiratory Reviews*. 7(Suppl. 1). 330 (2006)

50. Gillison ML, Broutian T, Pickard RKL, Tong Z, Xiao W, Kahle L, Graubard BI, Chaturvedi AK.

Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 307(7). 693-703 (2012)

51. Gismann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnürch HG, zur Hausen H: Human papillomavirus types 6 and 11. DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*. 80(2). 560-563 (1983)

52. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H: Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 265(2). 147-151 (2008)

53. Gupta HT, Robinson RA, Murray RC, Karnell LH, Smith RJH, Hoffman HT: Degrees of Dysplasia and the Use of Cidofovir in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 120(4). 698-702 (2010)

54. Halum SL and Moberly AC: Patient Tolerance of the Flexible CO<sub>2</sub>-Laser for Office-based Laryngeal Surgery. *Journal of Voice*. 24(6). 750-754 (2010)

55. Hamza AH, Nasr MM, Deghady AA: The use of mitomycin-C for respiratory papillomas. *Saudi Medical Journal*. 26(11). 1737-1745 (2005)

56. Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL, Grundfast KM, Ruben RJ, Price KN: Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis with Human Leukocyte Interferon. *The New England Journal of Medicine*. 319(7). 401-407 (1988)

57. Hermann JS, Pontes P, Weckx LL, Fujita R, Avelino M, Pignatari SS: Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. *Revista Da Associação Médica Brasileira*. 58(2). 204-208 (2012)

58. Hočevár-Boltežar I, Maticic M, Sereg-Bahar M, Gale N, Poljak M, Kocjan B, Zargi M: Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 271(12). 3255-3262 (2014)

59. Holland BW, Koufman JA, Postma GN, McGuirt WFJr:  
Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope*. 112(11). 1926-1929 (2002)
60. Inglis AF Jr.:  
Cidofovir and the black box warning. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 114(11). 834-835 (2005)
61. Janda P, Leunig A, Sroka R, Betz CS, Rasp G:  
Preliminary report of endolaryngeal and endotracheal laser surgery of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis by Nd:YAG laser and a new fiber guidance instrument. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 131(1). 44-49 (2004)
62. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Singh HL, James MK, Haupt RM; FUTURE I and II Study Group.:  
Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 344:e1401. <https://doi.org/10.1136/bmj.e1401> (2012) Zugegriffen: 21.11.2017
63. Kashima HK, Kessis T, Mounts P, Shah K:  
Polymerase chain reaction identification of human papillomavirus DNA in CO<sub>2</sub> laser plume from recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 104(2). 191-195 (1991)
64. Kashima HK, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH:  
Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 102(8 Pt 1). 580-583 (1993)
65. Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L, Van Zandt S, Whitt S, Shah K.:  
A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 102(1). 9-13 (1992)
66. Katsenos S, Becker HD:  
Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Rare Chronic Disease, Difficult to Treat, with Potential to Lung Cancer Transformation: Apropos of Two Cases and a Brief Literature Review. *Case Reports in Oncology*. 4(1). 162-171 (2011)

67. Klozar J, Taudy M, Betka J, Kana R:  
Laryngeal Papilloma-Precancerous Condition?. *Acta Otolaryngologica Supplementum*. 527.  
100-102 (1997)
68. Komatsu T, Takahashi Y:  
Tracheal Papilloma with Exceptionally Longer Interval of Recurrence. *Asian Journal of surgery*. 30(1). 88-90 (2007)
69. Kosko JR, Derkay CS:  
Role of cesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis-Is there one?  
*International Journal of paediatric otorhinolaryngology*. 35(1). 31-38 (1996)
70. Larson D, Derkay CS:  
Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS*. 118(6-7). 450-454 (2010)
71. Lee AS and Rosen CA:  
Efficacy of Cidofovir Injection for the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis.  
*Journal of Voice*. 18(4). 551-556 (2004)
72. Lele SM, Pou AM:  
Molecular Events in the Progression of Recurrent Respiratory Papillomatosis to Carcinoma.  
*Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 126(10). 1184-1188 (2002)
73. Leunig A, Betz CS, Mehlmann M, Stepp H, Arbogast S, Grevers G, Baumgartner R:  
A Pilot Series Demonstrating Fluorescence Staining of Laryngeal Papilloma Using 5-Aminolevulinic Acid. *Laryngoscope*. 110(10 Pt 1). 1783-1785 (2000)
74. Lieder A, Khan MK, Lippert BM:  
Photodynamic therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *The Cochrane Database of systematic reviews*. 6. CD009810 (2014)
75. Limsukon A, Susanto I, Soo Hoo GW, Dubinett S, Batra RK:  
Regression of Recurrent Respiratory Papillomatosis With Celecoxib and Erlotinib Combination Therapy. *Chest*. 136(3). 924-926 (2009)

76. Lindeberg H, Elbrond O:  
Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 15(2). 125-131 (1990)
77. Loizou C, Laurell G, Lindquist D, Olofsson K:  
Voice and quality of life in patients with recurrent respiratory papillomatosis in a northern Sweden cohort. *Acta Oto-Laryngologica*. 134(4). 401-406 (2014)
78. Lucs A, Wu R, Mullooly V, Abramson A, Steinberg B:  
Constitutive Overexpression of the Oncogene Rac1 in the Airway of Recurrent Respiratory Papillomatosis Patients Is a Targetable Host-Susceptibility Factor. *Molecular Medicine*. 18. 244-249 (2012)
79. Mahnke CG, Werner JA, Fröhlich O, Lipert BM, Hofman H, Rudert HH:  
Klinische und molekularbiologische Untersuchungen zur laryngealen Papillomatose. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 77(1). 27-33 (1998)
80. Major T, Szarka K, Sziklai I, Gergely L, Czegledy J:  
The characteristics of human papillomavirus DNA in head and neck cancers and papillomas. *Journal of Clinical Pathology*. 58(1). 51-55 (2005)
81. Majoros M, Parkhill EM and Devine KD:  
Papilloma of the larynx in children. *American Journal of Surgery*. 108. 470- 475 (1964)
82. Maloney EM, Unger ER, Tucker RA, Swan D, Karem K, Todd NW, Reeves WC: Longitudinal Measures of Human Papillomavirus 6 and 11 Viral Loads and Antibody Response in Children With Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 132(7). 711-715 (2006)
83. Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA :  
Genomic diversity of human papillomaviruses (HPV) and clinical implications: An overview in adulthood and childhood Infection. *Infections, Genetics and Evolution*. 21. 220-226 (2014)
84. McGlennen RC, Adams GL, Lewis CM, Faras AJ, Ostrow RS:  
Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis. *Head & Neck*. 15(6). 504-512 (1993)

85. McKenna M, Brodsky L:  
Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 69(5). 597-605 (2005)
86. McMillan K, Shapshay SM:  
A 585-Nanometer Pulsed Dye Laser Treatment of Laryngeal Papillomas: Preliminary Report. *Laryngoscope*. 108(7). 968-972 (1998)
87. McMurray JS, Connor N, Ford CN:  
Cidofovir Efficacy in Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 117(7). 477-483 (2008)
88. Mesolella M, Motta G, Laguardia M, Galli V:  
Papillomatosis of the larynx: treatment with CO<sub>2</sub> laser. *B-ENT*. 2(2). 51-54 (2006)
89. Mohr M, Schliemann C, Biermann C, Schmidt LH, Kessler T, Schmidt J, Wiebe K, Müller KM, Hoffmann TK, Groll AH, Werner C, Kessler C, Wiewrodt R, Rudack C, Berdel WE:  
Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncology letters*. 8(5). 1912-1918 (2014)
90. Moore JE, Garcia A, Sanyal S, Saunders S, Portnoy JE, Hu A, Sataloff RT:  
Degrees of Dysplasia Based on Viral Typing in Patients With Cidofovir Use and Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Journal of Voice*. 27(6). 765-768 (2013)
91. Mouadeb DA, Belafsky PC:  
In-office laryngeal surgery with the 585nm pulsed dye laser (PDL). *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 137(3). 477-481 (2007)
92. Mounts P, Shah K, Kashima H:  
Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 79(17). 5425-5429 (1982)
93. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J:  
Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Archives of Disease in Childhood*. 96(5). 476-477 (2011)

94. Naiman AN, Ceruse P, Coulombe B, Froehlich P:  
Intralesional Cidofovir and Surgical Excision for Laryngeal Papillomatosis. *Laryngoscope*. 113(12). 2174-2181 (2003)
95. Nicollas R, Henry M, Triglia JM, Tamalet C:  
Case report: HPV type 6 and 16 co-infection in a 11-year-old girl presenting laryngeal papillomatosis. *Journal of Clinical Virology*. 40. 252-254 (2007)
96. Omland T, Akre H, Lie KA, Jebsen P, Sandvik L, Brøndbo K:  
Risk Factors for Aggressive Recurrent Respiratory Papillomatosis in Adults and Juveniles. *PLoS ONE*. 9(11): e113584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113584> (2014) Zugegriffen: 21.11.2017
97. Omland T, Lie KA, Akre H, Sandlie LE, Jebsen P, Sandvik L, Nymo DA, Bzhalava D, Dillner J, Brøndbo K:  
Recurrent Respiratory Papillomatosis: HPV Genotypes and Risk of High-Grade Laryngeal Neoplasia. *PLoS ONE*. 9(6): e99114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099114> (2014) Zugegriffen: 21.11.2017
98. Orji FT, Okorafor IA, Akpeh JO:  
Experience With Recurrent Respiratory Papillomatosis in a Developing Country: Impact of Tracheostomy. *World Journal of Surgery*. 37(2). 339-343 (2013)
99. Ossoff RH, Werkhaven JA, Dere H:  
Soft-tissue complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 101(11). 1162-1166 (1991)
100. Park H, Lee SW, Lee IH, Ryu HM, Cho AR, Kang YS, Hong SR, Kim SS, Seong SJ, Shin SM, Kim TJ:  
Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: Relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology Journal*. 9(80). <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-80> (2012) Zugegriffen: 21.11.2017
101. Pasquale K, Wiatrak B, Woolley A, Lewis L:  
Microdebrider Versus CO<sub>2</sub>-Laser Removal of Recurrent Respiratory Papillomas: A Prospective Analysis. *Laryngoscope*. 113(1). 139-143 (2003)



102. Patel N, Rowe M, Tunkel D:

Treatment of recurrent respiratory papillomatosis in children with the microdebrider. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 112(1). 7-10 (2003)

103. Pawlita M, Gissmann L:

Rekurrierende respiratorische Papillomatose. Indikation für HPV-Vakzination? *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 134. 100-102 (2009)

104. Peñaloza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martínez SE, Fierro-Velasco FJ, Peñaloza-González JM, Sánchez-Corona J :

Molecular Identification of 7 Human Papillomavirus Types in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 126(9). 1119-1123 (2000)

105. Perkins JA, Inglis AF Jr, Richardson MA:

Iatrogenic Airway Stenosis With Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 124(3). 281-287 (1998)

106. Pignatari S, Smith EM, Gay SD, Shive C, Turek LP:

Detection of human papillomavirus infection in diseased and nondiseased sites of the respiratory tract in recurrent respiratory papillomatosis patients by DNA hybridization. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 101(5). 408-412 (1992)

107. Pignatari SSN, Liriano RY, Avelino MA, Testa JR, Fujita R, De Marco EK:

Gastroesophageal Reflux in patients with Recurrent Laryngeal Papillomatosis. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 73(2). 210-214 (2007)

108. Pou AM, Rimell FL, Jordan JA et al:

Adult respiratory papillomatosis: human papillomavirus type and viral co-infections as predictors of prognosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 104(10). 758-762 (1995)

109. Preuss SF, Klussmann JP, Jungehülsing M, Eckel HE, Guntinas-Lichius O, Damm M:

Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngologica*. 127(11). 1196-1201 (2007)

110. Qi X, Yu D, Zhao X, Jin C, Sun C, Liu X, Cheng J, Zhang D:

Clinical experiences of NBI laryngoscope in diagnosis of laryngeal lesions. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 7(10). 3305-3312 (2014)

111. Rachmanidou A, Modayil PC:  
Coblation resection of paediatric laryngeal papilloma. *The Journal of Laryngology and Otology*. 125(8). 873-876 (2011)
112. Rady PL Schnadig VJ, Weiss RL, Hughes TK, Tying SK :  
Malignant Transformation of Recurrent Respiratory Papillomatosis Associated With Integrated Human Papillomavirus Type 11 DNA and Mutation of p53. *Laryngoscope*. 108(5). 735-740 (1998)
113. Rahbar R, Vargas SO, Folkman J, McGill TJ, Hbaly GB, Tan X, Brown LF:  
Role of vascular endothelial growth factor- A in recurrent respiratory papillomatosis. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 114(4). 289-295 (2005)
114. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER:  
National Registry for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 129(9). 976-982 (2003)
115. Rees CJ, Halum SL, Wijewickrama RC, Koufman JA, Postma GN:  
Patient tolerance of in-office pulsed dye laser treatments to the upper aerodigestive tract. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 134(6). 1023-1027 (2006)
116. Rosen CA, Bryson PC:  
Indole-3-Carbinol for Recurrent Respiratory Papillomatosis: Long-Term Results. *Journal of Voice*. 18(2). 248-253 (2004)
117. Ruiz R, Achlatis S, Verma A, Born H, Kapadia F, Fang Y, Pitman M, Sulica L, Branski RC, Amin MR:  
Risk Factors for Adult-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 124(10). 2338-2344 (2014)
118. Ruparelia S, Unger ER, Nisenbaum R, Derkay CS, Reeves WC:  
Predictors of remission in Juvenile- Onset recurrent respiratory papillomatosis. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 129(12). 1275-1278 (2003)

119. Safaeian M, Porras C, Schiffman M:  
Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *Journal of National Cancer Institute*. 102(21). 1653-1662 (2010)
120. Saleh EM:  
Complications of treatment of recurrent laryngeal papillomatosis with the carbon dioxide laser in children. *Journal of Laryngology and Otology*. 106(8). 715-718 (1992)
121. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L:  
American Society of Pediatric Otolaryngology Members' Experience With Recurrent Respiratory Papillomatosis and the Use of Adjuvant Therapy. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 130(9). 1039-1042 (2004)
122. Shah KV, Stern WF, Shah FK et al.:  
Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 17(5). 372-326 (1998)
123. Shapiro AM, Rimell FL, Shoemaker D et al:  
Tracheotomy in children with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: the Children's Hospital of Pittsburgh experience. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 105(1). 1-5 (1996)
124. Silver RD, Rimell FL, Adams GL, Derkay CS, Hester R:  
Diagnosis and management of pulmonary metastasis from recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. 129(6). 622-629 (2003)
125. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Ahdieh-Grant L, Shah KV:  
Clinical Course of Recurrent Respiratory Papillomatosis in Danish Children. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 130(6). 711-716 (2004)
126. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV:  
Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstetrics and Gynecology*. 101(4). 645-652 (2003)
127. Smith EM, Pignatari SS, Gray SD, Haugen TH, Turek LP:  
Human papilloma-virus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with recurrent respiratory papillomas using the polymerase chain reaction. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 119(5). 554-557 (1993)

128. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Ranst MV, Naesens L, De Clercq E, Feenstra L: Treatment of Severe Laryngeal Papillomatosis With Intralesional Injections of Cidofovir. *Journal of Medical Virology*. 54(3). 219-225 (1998)
129. Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM, Schepin NV: Tracheal, Bronchial, and Pulmonary Papillomatosis in Children. *Laryngoscope*. 115(10). 1848-1854 (2005)
130. Stanley MA: HPV-immune response to infection and vaccination. *Infectious Agents and Cancer*. 5(19). 1-6 (2010)
131. Stern Y, Felipovich A, Cotton RT, Segal K: Immunocompetency in children with recurrent respiratory papillomatosis: prospective study. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 116(3). 169-171 (2007)
132. Timms MS, Bruce IA, Patel NK: Radiofrequency ablation (coblation): a promising new technique for laryngeal papillomata. *The Journal of Laryngology and Otology*. 121(1). 28-30 (2007)
133. Tjon Pian Gi RE, Ilmarinen T, van den Heuvel ER, Aaltonen LM, Andersen J, Brunings JW, Chirila M, Dietz A, Ferran Vilà F, Friedrich G, de Gier HH, Golusinski W, Graupp M, Hantzakos A, Horcasitas R, Jackowska J, Koelmel JC, Lawson G, Lindner F, Remacle M, Sittel C, Weichbold V, Wierzbicka M, Dikkers FG. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 270(5). 1679-1687 (2013)
134. Tjon Pian Gi RE, Dietz A, Djukic V, Eckel HE, Friedrich G, Golusinski W, Hantzakos A, Lawson G, Remacle M, Rihkanen H, Dikkers FG: Treatment of recurrent respiratory papillomatosis and adverse reactions following off-label use of cidofovir (Vistide). *European Archives of Otorhinolaryngology*. 269(2). 361-362 (2012)
135. Tjon Pian Gi RE, Halmos GB, van Hemel BM, van den Heuvel ER, van der Laan BF, Plaat BE, Dikkers FG: Narrow Band Imaging is a New Technique in Visualization of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 122(8). 1826-1830 (2012)

136. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC:  
Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstetrics and Gynecology*. 91(1). 92-96 (1998)
137. Tucker HM:  
Double-barreled (diversionary) tracheostomy: Long-term results and reversibility. *Laryngoscope*. 103(2). 212-215 (1993)
138. Ullmann EV.  
On the Etiology of the Laryngeal Papilloma. *Acta Otolaryngologica*. 5. 317-334 (1923)
139. Uloza V et al.:  
The course of laryngeal papillomatosis treated by endolaryngeal microsurgery. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 257(9). 498-501 (2000)
140. Van Cutsem E, Snoeck R, Van Ranst M, Fiten P, Opdenakker G, Geboes K, Janssens J, Rutgeerts P, Vantrappen G, de Clercq E:  
Successful Treatment of a Squamous Papilloma of the Hypopharynx-Esophagus by Local Injections of (S)- 1 -(3-Hydroxy-2-Phosphonylmethoxypropyl Cytosine. *Journal of Medical Virology*. 45(2). 230-235 (1995)
141. Van Valckenborgh I, Wellens W, De Boeck K, Snoeck R, De Clercq E, Feenstra L:  
Systemic Cidofovir in Papillomatosis. *Clinical Infectious Diseases*. 32(3). 62-64 (2001)
142. Venkatesan NN, Pine HS, and Underbrink MP:  
Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 45(3). 671-699 (2012)
143. Villa LL:  
Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*. 11(Suppl. 2). 17-25 (2007)
144. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H:  
Classification of papillomaviruses. *Journal of Virology*. 324(1). 17-27 (2004)

145. de Vincenzo R, Conte C, Ricci C, Scambia G, Capelli G:  
Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. *International Journal of Women's Health*. 6. 999-1010 (2014)
146. Walther EK, Herberhold C:  
Behandlung der laryngotrachealen Papillomatose mit kombinierter Anwendung von Laserchirurgie und intraläsionaler Applikation von Interferon (Roferon®). *Laryngo-Rhino-Otologie*. 72(10). 485-491 (1993)
147. Weiss MD, Kashima HK:  
Tracheal involvement in laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*. 93(1). 45-48 (1983)
148. Werner JA, Dünne AA, Folz BJ, Lippert BM:  
Transoral Laser Microsurgery in Carcinomas of the Oral Cavity, Pharynx, and Larynx. *Cancer Control*. 9(5). 379-386 (2002)
149. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L:  
Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Longitudinal Study Comparing Severity Associated With Human Papilloma Viral Types 6 and 11 and Other Risk Factors in a Large Pediatric Population. *Laryngoscope*. 114 (11 Pt.2 Suppl.104). 1-23 (2004)
150. Wieland U, Pfister H:  
Papillomviren  
In: Neumeister B, Geiss HK, Braun R, Kimmig P: *Mikrobiologische Diagnostik*. 2. Auflage, pp. 794-804, Thieme 2009.
151. Xue Q, Wang J:  
Recurrent Respiratory Papillomatosis Arising in Trachea not Affecting Larynx. *Internal Medicine*. 49(15). 1649-1651 (2010)
152. Yildirim F, Türk FYM, Demircan S, Akyürek N, and Yurdakul AS:  
Tracheal Papilloma Treated with Cryotherapy and Interferon- $\alpha$ : A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Pulmonology*. 2015: 356796.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/356796> (2015) Zugegriffen: 21.11.2017

153. Young DL, Moore MM, Halstead LA:

The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. *Journal of Voice*. 29(2). 223-229 (2015)

154. Zaravinos A:

An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget*. 5(12). 3956-3969 (2014)

155. Zabawski EJ Jr, Cockerell CJ:

Topical and intralesional cidofovir: A review of pharmacology and therapeutic effects. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 11(5 Pt.1). 741-745 (1998)

156. Zawadzka-Glos L, Jakubowska A, Chmielik M, Bielicka A, Brzewski M:

Case report: Lower airway papillomatosis in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 67(10). 1117-1121 (2003)

157. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, Freeman MW, Halvorsen YD, Hillman RE:

Local Injection of Bevacizumab (Avastin) and Angiolytic KTP Laser Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis of the Vocal Folds: A Prospective Study. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 120(10). 627-634 (2011)

158. Zhou C, Sun B, Wang F, Dai Z, Han Z, Han J, Chen M, Shen Y:

Coblation plus photodynamic therapy (PDT) for the treatment of juvenile onset laryngeal papillomatosis: case reports. *World Journal of Surgical Oncology*. 12. 275-281 (2014)

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung der Promotion unterstützt haben.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. C. Arens für die Vergabe des Promotionsthemas und Betreuung während der Doktorarbeit danken.

Ein besonderer Dank geht an Fr. Dipl.-Math. A. Lux vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Universitätsklinik Magdeburg für die Beratung und Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten.

Zudem möchte ich Frau Prof. Dr. phil. S. Voigt-Zimmermann sowie allen Mitarbeitern der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätsklinik Magdeburg danken, die mir bei der Verwirklichung der Promotion geholfen haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die mich stets unterstützen.



## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Analyse der Behandlungsergebnisse von Patienten mit juveniler und adulter rezidivierender respiratorischer Papillomatose.**

in der Hals-Nasen-Ohren Klinik der Universitätsklinik Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. C. Arens  
und Fr. Dipl.-Math. Anke Lux

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

**Magdeburg, den 05.03.2018**

**Vasiliki-Anna Papaioannou**

## Bildungsweg

Name: Vasiliki-Anna Papaioannou  
 Anschrift: Sternstr. 30a, 39104, Magdeburg  
 Geboren: 19.06.1986, Thessaloniki, Griechenland  
 Tel.: +49 15208695214  
 Email: [vasiliki-anna.papaioannou@med.ovgu.de](mailto:vasiliki-anna.papaioannou@med.ovgu.de)

### Schulbildung

1992-1998 2. Grundschule Koufalia, Thessaloniki  
 1998-2001 Gymnasium Koufalia, Thessaloniki  
 2001-2004 Berufsslyzeum Koufalia, Thessaloniki,  
 naturwissenschaftliche Schwerpunktrichtung

### Hochschulbildung

08/2004 – 07/2010 Aristoteles Universität Thessaloniki  
 Studium der Humanmedizin  
 10/2009 - 05/2010 Universitätsklinik Göttingen  
 PJ in Chirurgie und Innere Medizin (im Rahmen des Erasmus  
 Austauschprogramms)

### Berufliche Tätigkeit

12/2010 - 04/2013 Klinikum Frankfurt (Oder)  
 HNO-Assistenzärztin  
 05/2013 – 10.2016 Universitätsklinik Magdeburg  
 HNO-Assistenzärztin  
 11/2016 – bis jetzt Universitätsklinik Magdeburg  
 HNO-Fachärztin

Weitere Kenntnisse

Sprachen: Griechisch - Muttersprache  
 Deutsch - fließend in Wort und Schrift  
 Englisch - fließend in Wort und Schrift  
 Französisch - Basiswissen

Vorträge

05/2014 85. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO  
*Retrospektive Studie über die Plattenepithelpapillome und ihre Behandlungsmethoden von 1983-2013*

06/2016 ELS Congress Genua  
*'Retrospective analysis of the outcomes of the surgical therapy and vaccination of patients with juvenile and adult recurrent respiratory papillomatosis'*

Publikationen

Deutsch:

V.-A. Papaioannou, A. Lux, S. Voigt-Zimmermann, C. Arens:  
 Behandlungsergebnisse bei rezidivierender respiratorischer Papillomatose, Retrospektive Analyse juveniler und adulter Fälle. HNO. 65(11). 923-932 (2017)

Englisch:

V.-A. Papaioannou, A. Lux, S. Voigt-Zimmermann, C. Arens:  
 Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis: Retrospective analysis of juvenile and adult cases. HNO. <https://doi.org/10.1007/s00106-017-0378-0> (2017)

