

Aus der Universitätsklinik
für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde mit Poliklinik Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. H.-P. Zenner

**Klinische Ergebnisse in der Behandlung der
rezidivierenden respiratorischen
Papillomatose mit Microdebrider, intraläsionaler
Cidofovir-Injektion und Impfung mit Gardasil®**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dr. med. dent. Fabian Axel Schäfer
aus
Waiblingen

2013

Dekan: Professor Dr. I. B. **Autenrieth**

1. Berichtstatter: Professor Dr. Dr. h. c. mult. H.-P. **Zenner**

2. Berichtstatter: Professor Dr. T. **Iftner**

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1.1 Rezidivierende respiratorische Papillomatose	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 HPV Genom	4
1.1.4 Histologie einer HPV-Infektion	5
1.1.5 Infektionsweg	5
1.1.6. Klinisches Erscheinungsbild	7
1.1.7. Diagnostik der laryngealen HPV-Infektion	11
1.1.8. Therapie	12
1.1.8.1 Cyclooxygenase Typ 2 Hemmer	13
1.1.8.2 Indol-3-carbinol	14
1.1.8.3 Interferon α	14
1.1.8.4 H ₂ -Blocker	14
1.1.8.5 Cidofovir	15
1.2 Die Schutzimpfung gegen Humane Papillomaviren	17
1.3 Ziel und Fragestellung der Arbeit	19
Patienten und Methoden	20
2.1 Patienten	20
2.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung	21
2.3 Statistische Auswertung	22
Ergebnisse	23
3.1 Epidemiologie des Patientenkollektivs	23
3.1.1 Alter bei Erstdiagnose	24
3.1.2 Alter zum Zeitpunkt der Therapie	25
3.1.3 Lokalisation der laryngealen Papillomatose	26
3.1.4 Verteilung der HPV Typen	31
3.2 Therapie der laryngealen Papillomatose	33
3.2.1 Anzahl operativer Eingriffe	33

Inhaltsverzeichnis

3.2.2 Kaplan-Maier Analyse des gesamten Patientenkollektives	33
3.2.3 Kaplan-Maier Analyse der geimpften und nicht geimpften Patienten	35
3.2.4 Gesamtvergleich der geimpften und nicht geimpften Patienten	38
Diskussion	39
4.1 Diskussion der Patientencharakteristika	40
4.2 Diskussion des Tübinger Therpieregims der RRP	42
4.3 Die Verteilung der HPV Typen im untersuchten Kollektiv	44
4.4 Immunisierung mit Gardasil® bei RRP	46
4.5 Tracheobronchiale Ausbreitung der RRP	51
Schlussfolgerung und Zusammenfassung	53
Summary	55
Literaturverzeichnis	57
Lebenslauf	68
Danksagung	70
Erklärung	71

Einleitung

1.1 Rezidivierende respiratorische Papillomatose

Die rezidivierende respiratorische Papillomatose (RRP) beschreibt eine seltene und gutartige Erkrankung. Die warzenartig wachsenden Papillome werden durch eine Infektion mit Humanen Papillomaviren hervorgerufen. Obwohl die Papillome im gesamten oberen Aerodigestivtrakt auftreten können, ist der Kehlkopf die häufigste Lokalisation.

Die Morbidität dieser Erkrankung wird durch ihre hohe Rezidivneigung verursacht, die zu wiederholten Krankenhausaufenthalten führt. In einigen Fällen kann es zur Expansion oder zur Dissemination der Papillome in die unteren Atemwege kommen, dies hat eine Verringerung der Heilungschancen für die Patienten zur Folge.

1.1.1 Epidemiologie

Die rezidivierende Papillomatose des oberen Aerodigestivtrakt tritt entweder im Kindesalter oder im Erwachsenenalter auf. Die juvenile Form, definiert durch die Erstdiagnose bis zum 12. Lebensjahr, manifestiert sich meist zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr (Larson et al. 2010). Je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind, desto schwerer verläuft die Krankheit (Wiatrak et al. 2003 und 2004), Derkay et al. 2008 und Buchinsky et al. 2008). Andratschke et al. (2008) bezeichnen die juvenile Form deshalb als „aggressive Larynxpapillomatose“.

Ist der Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 16-20 Jahre, wird von der adulten Form der RRP gesprochen (Lindberg et al. 1986 und Capper et al. 1983). Das Manifestationsalter liegt dabei im Gipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Gallagher et al. 2009).

Die juvenile Form verteilt sich gleichmäßig auf weibliche und männliche Kinder. Im Erwachsenenalter überwiegen mit einem Verhältnis von 2:1 bis 4:1 die männlichen Patienten deutlich (Lindberg et al. 1989).

Bei Erwachsenen hat die RRP einen Anteil von 10% an allen laryngealen Tumoren, bzw. 84% an allen gutartigen Tumoren des Larynx (Strong et al. 1976 und Jones et al. 1984). Im Kindesalter handelt es sich bei diesem Krankheitsbild um den häufigsten benignen Tumor des Larynx (Wiatrak et al. 2004).

Die Krankheitsinzidenz beträgt bei Kinder 4,3 Fälle und bei Erwachsenen 1,8 Fälle auf 100.000 Personen (Derkay et al. 1995).

Da die Papillome zu zahlreichen Rezidiven neigen, benötigen die Patienten meist mehrere chirurgische Eingriffe. Für Kinder mit diesem Krankheitsbild sind bis zu 20 Eingriffe keine Seltenheit. In den ersten Krankheitsjahren sind durchschnittlich vier Operationen pro Jahr erforderlich (Armstrong et al. 1999). Wenn die Krankheit einen sehr aggressiven Verlauf nimmt (bei etwa 19% der RRP-Patienten), sind bis zu vierzig Eingriffe unumgänglich. Die Kosten, die dabei ein Patient verursacht werden auf 60.000 bis 470.000 US Dollar beziffert (Venkatetsan et al. 2012). In Amerika bedingt die RRP jährlich 15.000 chirurgische Eingriffe, was jährliche Kosten in Höhe von 150 Millionen US Dollar mit sich bringt (Derkay et al. 1995).

1.1.2 Ätiologie

Die RRP wird durch Humane Papillomaviren verursacht. Erstmals beschrieben wurde dieser Zusammenhang durch Sir Morrell Mackenzie (1837-1892) im Jahre 1871. In einem Selbstversuch inokulierte sich Ullman 1923 mit Humanen Papillomaviren infiziertes Gewebe aus dem Rachen eines 6 Jahre alten Jungen in seinen Oberarm. Nach dreieinhalb Monaten wuchsen mehrere kleine Warzen an dieser Stelle. Den Begriff der "juvenilen laryngealen Papillomatose" verwendete erstmals Chevalier Jackson (1865-1958). In den Jahren nach 1980 gelang der DNA Nachweis von Humanen Papillomaviren (Abramson et al. 1987 und Terry et al. 1987). Die Hypothese einer ursächlichen HPV-Infektion bestätigten letztlich Gissman et al. (1982) und Mounts et al. (1982).

Humane Papillomaviren (HPV) sind kleine und unbehüllte Doppelstrang DNA-Viren mit etwa 8.000 Basenpaaren. Sie gehören zur Familie Papillomaviridae.

Das 55 nm große, ikosaedrische Kapsid besteht aus dem L1-Hauptkapsidprotein und dem kleineren L2-Protein. Mittlerweile sind mehr als 200 Typen des Virus identifiziert, die nach ihrem onkogenen Potential als high-, intermediate- und low risk Viren klassifiziert werden (Munoz et al. 2003). HPV infizieren kutane und mukosale epitheliale Gewebe und sind artspezifisch. Klinisch können leichte Dysplasien, Warzen, benigne Kondylome und orale Papillome, seltener aber auch potenziell letale Erkrankungen wie z. B. die rezidivierende respiratorische Papillomatose hervorrufen werden.

Im Gegensatz zu den gutartigen Veränderungen kann eine HPV-Infektion auch mit schweren anogenitalen Erkrankungen wie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN), dem invasiven Zervixkarzinom sowie den vaginalen (VAIN), vulvären (VIN), analen (AIN) und penilen (PIN) Dysplasien assoziiert sein. Aus diesen Transformationen können Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome entstehen.

Die IARC (International Agency for Research on Cancer) teilt die HPV-Typen in 4 Risikogruppen ein (IARC und Schiffman et al. 2009) (Tabelle 1).

HPV Typ	HPV-Typ WHO (IARC)-Klassifikation	
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Gruppe 1	humankarzinogen
68	Gruppe 2A	wahrscheinlich karzinogen
26, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Gruppe 2B	möglicherweise karzinogen
6, 11, 42, 44, 54, 62, 72, 81, 83, 84, 90, 91	Gruppe 3	karzinogenes Potential fraglich

Tabelle 1: Einteilung der HPV Typen nach WHO (IARC)-Klassifikation.

Die high risk HPV Typen 16 und 18 sind im Zusammenhang mit der Entstehung von Zervixkarzinomen beschrieben (Bosch et al. 1995). Sie spielen auch in der Genese der oropharyngealen und laryngealen Karzinome eine wichtige Rolle (Stremlau et al. 1987 und Scheurlen et al. 1986).

Die HPV Typen 6 und 11 werden zu den low risk Viren gezählt. Bei ihnen ist eine maligne Entartung der befallenen Epithelzellen nicht üblich, jedoch auch nicht auszuschließen.

1.1.3 HPV Genom

Nach der zeitlichen Expression während des viralen Lebenszyklus teilt man das Genom in die kodierten Proteine early (E) und late (L) ein. Das gesamte Genom besteht aus den Genen E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1 und L2. Die Gene der Proteine L1 und L2 werden spät abgelesen und zum Aufbau des Viruskapsids benötigt. Die Gene E5, E6 und E7 kodieren für Onkoproteine, die mit den Proteinen der Wirtszelle interagieren und den Zellzyklus sowie die Zellfunktion stören. Dabei sind E6 und E7 die potentesten Onkogene, die die Tumorsuppressorgene p53 and pRb (Retinoplastomgen) als Ziel haben. Das Protein p53 besitzt die wichtige Funktion, die Reparaturmechanismen der DNA zu stimulieren und bei entarteten Zellen die Apoptose einzuleiten. Das Retinoplastomgen pRb bindet an die E2F Transkriptionseinheit, die die zelluläre Differenzierung und Proliferation kontrolliert (Munger et al. 1989). E6 und E7 führen zu einer beschleunigten Proliferation der infizierten Zellen. Durch eine bessere Bindung an pRb ist dieser Effekt bei high risk Viren stärker ausgeprägt als bei Low risk Viren. Im Gegensatz zu high risk Viren inaktivieren low risk Viren p53 nicht. (Torrente et al. 2011 und Barbosa et al. 1991)

Die Abbildung 1 zeigt das HPV Typ 16 Genom als Beispiel für die Organisation der viralen Gene.

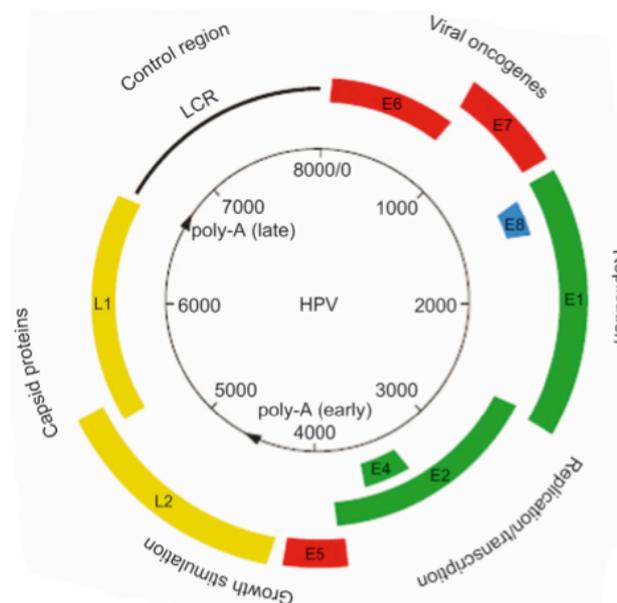


Abb. 1

HPV 16 Genom. Ca. 8000 Basenpaare umfassen 8 Gene:

E1, E2, E4, E5, E6, E7 (early) und L1 und L2 (late) (Kroupis et al. 2011).

Das Viruspartikel bindet an die Oberflächenrezeptoren der Basalzellen im Epithelgewebe. Nach dem Eindringen in die Zelle erfolgt der Transport zum Zellkern. Dort findet die Replikation der viralen DNA statt. Das Humane Papillomavirus kann sowohl eine aktive Infektion mit Virusvermehrung, als auch eine inaktive Infektion ohne Virusvermehrung verursachen (Aaltonen et al. 2002). Die aktive Infektion führt dabei jedoch nicht zur Lyse der Zellen. Die virushaltigen Keratinozyten schuppen sich vielmehr ab (Breitburd et al. 1996).

Aaltonen et al. (2002) kamen durch eine Literaturrecherche über HPV-Infektionen im Larynx zu dem Ergebnis, dass sich HPV DNA zu 20% in normaler Mukosa, zu 8-54% in laryngealen Karzinomen, zu 45% in verrukösen Karzinomen und zu 83-100% bei der laryngealen Papillomatose nachweisen lässt.

1.1.4 Histologie einer HPV-Infektion

Das histopathologische Bild ist durch eine gestörte Verhornung mit Parakeratosen, ausbleibender Reifung der Superfizialzellen und Bildung von Papillomen gekennzeichnet. Die Basalzellschicht ist hyperplastisch (Abramson et al. 1987). In der Superfizialschicht kommen vermehrt kernhaltige Zellen vor. Die zelluläre Differenzierung ist anormal, und es findet sich eine veränderte Expression und Produktion von Keratinen. Die Papillomatose findet sich häufig an der Grenze zwischen Plattenepithel und Flimmerepithel (Andratschke et al. 2008).

1.1.5 Infektionsweg

Humane Papillomaviren gehören zu den am häufigsten sexuell übertragbaren Krankheitserregern. Die Infektionsrate mit HPV beträgt bei Frauen unter 30 Jahren 10-25% und bei Frauen über 30 Jahren 5-8% (de Sanjosé et al. 2007 und Iftner et al. 2010). Die Prävalenz erhöht sich bei Gruppen mit geringer Schulbildung und niedrigerem sozioökonomischen Stand nochmals deutlich (Dunne et al. 2007).

Der genaue Übertragungsmechanismus der RRP ist bisher nicht bekannt. Da das humane Papillomavirus in der einfachen Zellkultur nicht vermehrbar ist, sind Untersu-

chungen zur Pathogenese der Papillomatose schwierig durchzuführen. Das größte Reservoir dieser Viren, vor allem der Typen 6, 11, 16 und 18 liegt im anogenitalen Bereich. Deshalb findet sich hier die wichtigste Quelle einer Infektion des Respirationstraktes.

Die juvenile Form der RRP wird in engem Zusammenhang mit einer HPV-Infektion des mütterlichen Genitaltrakts während der Schwangerschaft oder der Geburt gesehen. Retrospektive und prospektive Studien belegen die vertikale Infektion von Kindern durch ihre Mütter (Smith et al. 1993 und Puranen et al. 1996). Silverberg et al. (2003) zeigten durch die Untersuchung von mehr als 3.000 Kindern, dass ein 231-fach höheres Risiko einer RRP für das Kind besteht, wenn die Mutter während der Schwangerschaft an einer aktiven HPV-Infektion leidet. Kashima et al. (1992) fanden heraus, dass die juvenile Papillomatose vor allem die Kinder von Erstgebärenden betrifft, die vaginal entbunden werden. Die Autoren erklären ihre Ergebnisse mit der verlängerten Dauer der Virusexposition aufgrund der längeren Geburtsphase bei Erstgebärenden.

Tenti et al. (1999) konnten das Humane Papillomavirus bei 30% aller Säuglinge HPV positiver Mütter im Nasen-Rachen Sekret nachweisen. Jedoch nur wenige dieser Säuglinge entwickelten eine manifeste Papillomatose. Die RRP ist verglichen mit einer aktiven HPV-Infektion bei schwangeren Frauen eine sehr seltene Erkrankung: Es erkrankt etwa 1 Kind von 400 HPV infizierten Schwangeren (Shah et al. 1998). Die Immunität des Kindes, die Dauer der Virusexposition, die Viruslast sowie lokale Traumata (z.B. während einer Intubation) scheinen sekundäre Krankheitsfaktoren zu sein (Tenti et al. 1999, Kashima et al. 1992, Shah et al. 1998 und Larson et al. 2010). Kasuistiken zu neonatalen Papillomen machen in einigen Fällen eine Infektion in utero wahrscheinlich. Kürzlich veröffentlichten Rombaldi et al. (2008) eine Studie, in der gezeigt wird, dass etwa 12% der Neugeborenen mit einer HPV-Infektion transplazental infiziert wurden.

Da ein sicherer Infektionsschutz durch eine Sectio nicht möglich ist und auch die Risiken und die berechneten Kosten hoch sind, hat sich die prophylaktische Sectio im Falle einer genitalen Infektion der Mutter mit HPV nicht durchsetzen können (Kosko et al. 1996).

Die adulte Form der RRP wird auf oralen Sexualverkehr zurückgeführt. Die Patienten, die an dieser Krankheit leiden haben mehr Sexualpartner und häufiger Oralsex (Kashima et al. 1992).

Humane Papillomaviren können eine latente Infektion der Zellen der Basalschicht verursachen. Die Schleimhaut erscheint dabei klinisch gesund (Steinberg et al. 1983, Smith et al. 1993 und Rihkaren et al. 1993). Deshalb stellen Larson et al. (2010) die These auf, dass die adulte Krankheitsform möglicherweise eine Reaktivierung einer Infektion während der Geburt darstellt.

Stern et al. (2007) kommen nach der Untersuchung des Immunsystems von Kindern, die an einer RRP erkrankten zum Ergebnis eines erniedrigten CD4/CD8 Quotienten. Weiter zeigte sich bei den betroffenen Patienten ein vermindertes Ansprechen von Lymphozyten auf mitogene Stimulation. Ein inadäquates zelluläres Immunsystem könnte die Ursache der Erkrankung darstellen.

1.1.6 Klinisches Erscheinungsbild

Die Hauptsymptome der RRP sind zunehmende Heiserkeit, Dyspnoe und ein Stridorgeräusch (Long et al. 2003). Es können chronischer Husten, rezidivierende Lungentzündungen und kindliche Gedeihstörungen hinzukommen. Diese Symptome verleiten zur Fehldiagnose Asthma bronchiale oder eines Krupp-Syndroms. Auch die Laryngomalazie, eine subglottische Stenose oder eine Stimmlippenparese sind mögliche Ursachen eines Stridors bei Kindern und somit Differentialdiagnosen. Die durchschnittliche Dauer vom erstmaligen Auftreten der Symptome bis zu Diagnosestellung beträgt zwischen 1 und 8 Jahren (Alkotob et al. 2004).

Die richtige Diagnose wird oftmals erst im Rahmen eines akuten Notfalls gestellt (Derkay 2001). Aus diesem Grund sollte die RRP als wichtige Differenzialdiagnose der oben genannten Symptomtrias beachtet werden.

Der Verlauf dieser Erkrankung ist schwer vorherzusagen: Während manche Patienten im Zuge der Therapie gesund werden, nimmt die Infektion bei anderen Fällen

einen rezidivierenden Verlauf welcher wiederholte operative Interventionen über Jahre erfordert (Derkay 2001). Uloza et al. (2000) beschreiben eine Rezidivrate von 71,9% bei der juvenilen Papillomatose und von 22,8% bei der adulten Form. Dabei beträgt das Intervall zwischen den Rezidiven 1-10 Monate bei der juvenilen Form und 1-5 Monate bei den Erwachsenen. Aaltonen et al. (2002) sehen ein junges Alter bei Erkrankungsbeginn und die Lokalisation der Papillome im anterioren Drittel als Risikofaktoren für einen chronischen Krankheitsverlauf an.

Läsionen im distalen Abschnitt der Trachea, der Bronchien und ein Befall des Lungenparenchyms treten bei etwa 5% bzw. bei 1% der Patienten auf (McKay et al. 2003 und Restrepo et al. 2003). Eine Tracheotomie ist bei einigen Kindern die letzte Möglichkeit, die Obstruktion der Atemwege zu behandeln (Blackledge et al. 2000). Trotz aggressiver, medikamentöser und chirurgischer Therapie führt der Lungenbefall meist zum Tod des Patienten (Silver et al. 2003).

Die maligne Entartung der Papillome wird in der Literatur mit 3% bis 7% der Patienten angegeben (Gaylis et al. 1991 und Lie et al. 1994), wobei das Rauchen von Zigaretten als ein potenter Kofaktor der malignen Entartung angesehen wird (Kashima et al. 1992). Für gewöhnlich liegt in diesem Fall eine HPV Typ 11 Infektion vor (Katzenos et al. 2011 und Cook et al. 2000).

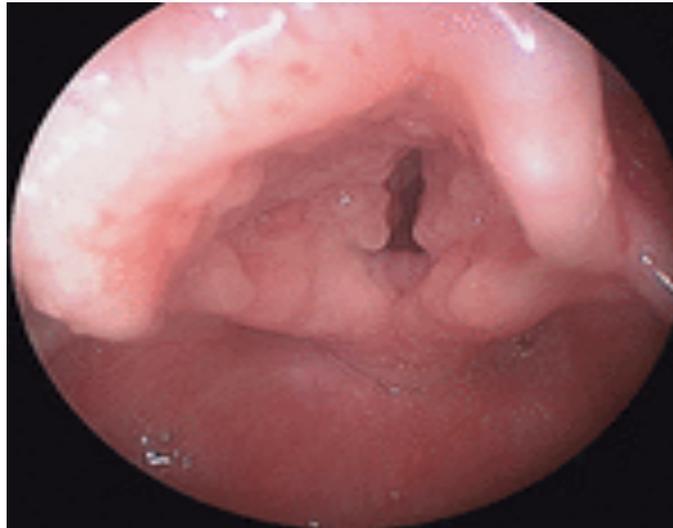


Abb. 2
Klinisches Bild einer Larynxpapillomatose (Larson et al. 2010).

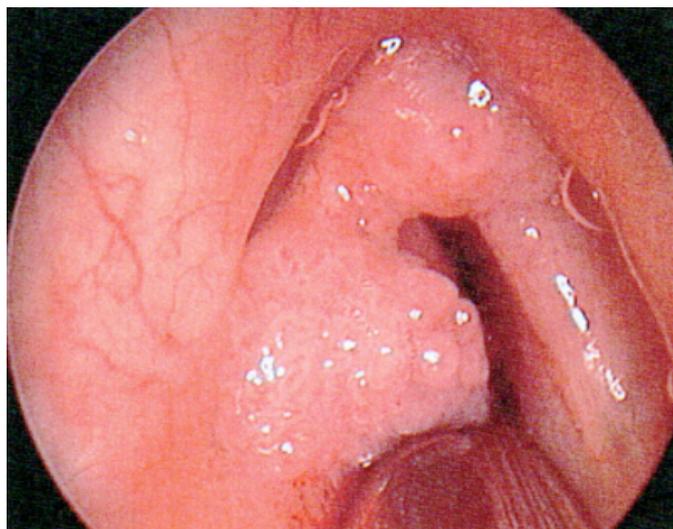


Abb. 3
Larynxpapillomatose mit Verlegung der Glottisebene (Andratschke et al. 2008).

Eine laryngeale Infektion mit Humanen Papillomaviren kann drei verschiedene Verläufe nehmen:

Die erste und klinisch bedeutsamste Form ist die RRP. Charakteristisch sind wiederkehrende, exophytisch wachsende und warzenartige Läsionen. Die Papillome treten am häufigsten auf der laryngealen Epiglottisfläche, im Ventrikel des Larynx, an den Stimmlippen sowie an der Carina auf (Kashima et al. 1993). Sie sind rosa bis weiß und können flächig der Oberfläche aufsitzen oder gestielt sein.

In der zweiten Verlaufsform dieser Erkrankung fehlen die klinischen Zeichen einer Papillomatose trotz Infektion. So lässt sich HPV DNA auch in makroskopisch gesunder Schleimhaut nachweisen. Millar et al. (2001) zeigten in einer Metaanalyse, dass bis zu 10% klinisch unauffälliger Mundschleimhaut high risk HPV besiedelt sind. An post mortem entnommenen Schleimhautbiopsien des Larynx ergaben von Nunez et al. (1994) durchgeführte PCR Untersuchungen einen positiven Nachweis von HPV DNA in 25% der Fälle. Diese latenten HPV-Infektionen können zu Rezidiven der Erkrankung führen.

Drittens lässt sich HPV DNA in präkanzerösen Dysplasien, sowie in Larynxkarzinomen nachweisen, ohne dass zuvor eine RRP bestand. Snow et al. (2010) kommen zu dem Schluss, dass 3 bis 40% der Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich HPV positiv sind. Die Metaanalyse der Literatur über HPV Nachweise mittels PCR und in situ Hybridisierung in Larynxkarzinomen ergibt eine Prävalenz von 34,5% (Termine et al. 2008).

Die maligne Entartung der RRP wird in der Literatur mit 3% bis 7% der Patienten angegeben (Gaylis et al. 1991 und Lie et al. 1994). Dabei wird bei Erwachsenen häufig von karzinogenen Kofaktoren, wie Tabakrauchen oder Strahlenexposition berichtet (Lin et al. 2010, Cook et al. 2000, Guillou et al. 1991, Lindeberg et al. 1989, DiLorenzo et al. 1992 und Rady et al. 1998). Bei Kindern kann es nach einem langen und schweren Krankheitsverlauf zu einer karzinogenen Entartung kommen.

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen einer Papillomavirus Infektion und der Entstehung von Karzinomen wurden die high risk HPV Typen 16 und 18 (zusammen mit weiteren) von der IARC (International Agency for Research on Cancer) als Institution

der WHO, als Karzinogene für den Menschen klassifiziert (Cogliano et al. 2005). Dies verdeutlicht die Dringlichkeit einer adäquaten Therapie der RRP.

Nach Diagnosestellung einer malignen Entartung weicht die Behandlung der RRP den Therapieleitlinien für Kopf-Hals Tumoren, die auf den allgemeingültigen onkologischen Prinzipien beruhen.

1.1.7 Diagnostik der RRP

Bei klinischem Verdacht auf eine Papillomatose steht die Untersuchung mit starren und flexiblen Endoskopen an erster Stelle. Dabei können die Papillome optisch gesichert, sowie das Ausmaß der Atemwegsobstruktion beurteilt werden.

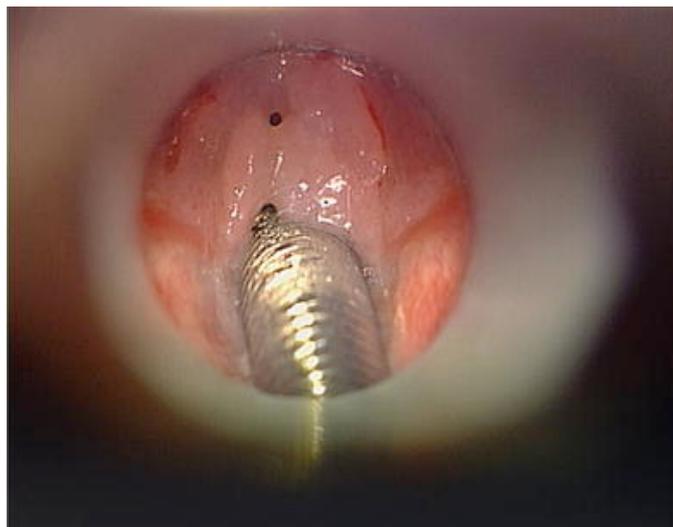


Abb. 4

Endoskopisches Bild einer ausgeprägten Larynxpapillomatose bei einem Kind (Pudszuhn et al. 2007).

Leunig et al. (2000) zeigten, dass die Papillome nach der Inhalation von 5-Aminolävulinsäure rötlich fluoreszieren, während die gesunde Mucosa bläulich erscheint. Diese Technik ermöglicht auch kleinere, makroskopisch nicht erkennbare Papillome zu diagnostizieren und zu behandeln.

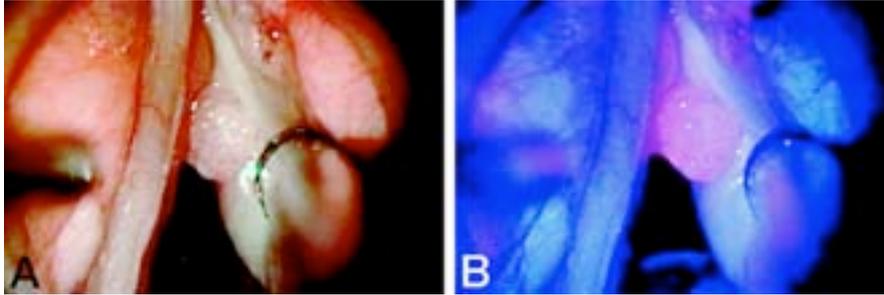


Abb. 5

Verbesserte Differenzierung der Larynxpapillomatose von gesundem Gewebe mittels Protoporphyrin IX Fluoreszenz. (Leunig et al. 2000).

A. Weißlichtbefund **B.** Fluoreszenzbefund

Eine Biopsie mit molekularer Untersuchung (in situ Hybridisierung und PCR) des Gewebes kann die virale DNA im infizierten Gewebe nachweisen und so die Diagnose bestätigen. Bei bekannter trachealer Mitbeteiligung hilft eine Bronchoskopie, eine Computertomographie oder ein HR-MRT des Thorax eine pulmonale Beteiligung rechtzeitig zu erkennen.

1.1.8 Therapie

Die Behandlungsziele sind neben der Viruselimination und der Heilung des Patienten die Reduktion der Papillome, die Sicherung der Atemwege, die Verbesserung der Symptome, die Prävention der Krankheitsausbreitung und die Verringerung der Klinikaufenthalte (Gallagher et al. 2009 und Derkay et al. 2008).

Goldstandard ist die chirurgische Abtragung der Papillome im Rahmen einer Stütz-laryngoskopie. Es wird so radikal als möglich vorgegangen, jedoch sind gesunde Strukturen zu schonen, damit mögliche Komplikationen wie Segelbildungen, Dysphonie und überschießende Narbenbildung mit resultierender Stenosierung der Atemwege vermieden werden.

Nach Derkay (1995) ist der CO₂-Laser in der Abtragung der Papillome den kalten Instrumenten überlegen. Dieses Vorgehen ist erstmals in den 1970er-Jahren be-

schrieben. Neben dem CO₂-Laser werden auch der Argon-Laser, Flash-pump-Farbstofflaser, 585-nm-Pulsed-dye-Lasers, Nd:YAG-Laser und der KTP-Laser eingesetzt.

Zunehmend mehr Arbeitsgruppen ersetzen den CO₂-Laser durch die Behandlung mittels Shaver oder Microdebrider. Pasquale et al. (2003) listen die größere Behandlungssicherheit, die verkürzte Arbeitszeit und damit verbunden auch die niedrigeren Kosten als Vorteile der Microdebrideranwendung auf. Im postoperativen Verlauf zeigt sich eine deutlichere Verbesserung der Stimmqualität.

Technisch bedingt führt ein gerader Laserstrahl an Stellen, die unter sich vorwölbenden Strukturen verborgen sind zu mehr Schäden an gesundem Gewebe, als der gebogene Microdebrider. Der Vorteil, dass erkranktes Gewebe abgesaugt und somit vom Patient entfernt wird, darf nicht unterschätzt werden. Auch die Studien von Schraff et al. (2004) und Patel et al. (2003) belegen die Überlegenheit des Microdebriders. So ist die Ablation der Papillome mit einem Microdebrider heute die Behandlungsmethode der Wahl (Lee et al. 2005).

Etwa 20% der Patienten benötigen zusätzlich zur chirurgischen Behandlung eine adjuvant medikamentöse Therapie (Schraff et al. 2004). Als Indikationen werden mehr als 4 Operationen im Jahr, schnelles Wachstum der Papillome mit Verlegung der Atemwege und die Streuung der Papillome in die tieferen Atemwege genannt (Derkay 1995 und Stamataki et al. 2007).

1.1.8.1 Cyclooxygenase Typ 2 Hemmer

Die Erforschung der Molekularbiologie der Papillome ergibt, dass der Epidermal growth factor receptor (EGFR) in infiziertem Gewebe deutlich höher exprimiert wird, als in gesunder Schleimhaut (Vambutas et al. 1993). Die beiden Signalkaskaden phospho-Akt und phospho-mitogen-activated protein kinase (oder MAPK) vermitteln die zellulären Effekte des EGFRs (Johnston et al. 1999, Zhang et al. 2000 und Wu et al. 2005). Das Enzym Cyclooxygenase-2 wird über diese Signalwege hochreguliert, wodurch es zu Prostaglandin E₂ Bildung in den Papillomen kommt (Zhang et al 2000 und Wu et al. 2005, 2007). Hieraus ergeben sich neue medikamentöse Therapieziele. Celecoxib, ein selectiver COX-2 inhibitor kann direkt in diese Prozesse eingreifen. Die Blockade der PGE₂ Biosynthese führt zur verstärkten Apoptose von HPV infizier-

ten Zellen (Wu et al. 2005).

1.1.8.2 Indol-3-carbinol

Indol-3-carbinol kommt in grünem Gemüse wie Brokkoli, Kohl und Blumenkohl vor. Über die Induktion der Cytochrom P450 Aktivität regt diese Substanz den Östrogenmetabolismus an und hemmt dadurch das Wachstum der Papillome (Newfield et al. 1993). Rosen et al. (2004) untersuchten die Effekte einer Indol-3-carbinol Behandlung der RRP bei Kindern und Erwachsenen. Im Ergebnis kam es bei 70% der Patienten zu einer partiellen oder kompletten Remission.

1.1.8.3 Interferon α

Interferone gehören zu den Zytokinen und werden im Körper auf verschiedenste Stimuli wie zum Beispiel auch bei Virusinfektionen gebildet. In der Behandlung der RRP wird Interferon α schon seit den 1980er Jahren eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus ist unbekannt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die virale Proteinsynthese gehemmt wird (Sen 1982).

Die Langzeitergebnisse der Therapie einer RRP mit Interferon α beschreiben Gerein et al. (2005). 63% der Patienten zeigten eine makroskopische Remission am Ende der Therapie. Jedoch waren nach einer mittleren Beobachtungszeit von 172 Monaten nur noch 43% der Patienten rezidivfrei. Es gab signifikante Unterschiede im Ansprechen der Therapie bezogen auf die verschiedenen HPV Subtypen. Während 64% der Patienten mit HPV Typ 6 auf Interferon α ansprachen, waren es nur 14% der Patienten mit einer HPV Typ 11 Infektion.

Während 1995 noch 9% (Derkay et al. 1995) der an Larynxpapillomatose erkrankten Kinder mit Interferon α behandelt wurden, hat sich diese Zahl auf unter 4% (Schraff et al. 2004) verringert. Dies mag mit dem breiten Nebenwirkungsspektrum dieser Medikamente zusammenhängen.

1.1.8.4 H₂-Blocker

Der Zusammenhang zwischen einer gastroösophagealen Refluxerkrankung und einer HPV-Infektion des Larynx wird in der Literatur vielfach beschrieben (McKenna et al. 2005, Borkowski et al. 1999 und Holland et al. 2002). McKenna et al. (2005) kommen zu dem Schluss, dass die chronische Entzündung der Larynxschleimhaut,

bedingt durch den Reflux von Säure und Enzymen eine latente HPV-Infektion aktivieren kann.

Vor allem die systemische Therapie mit H₂-Blockern wie Cimetidin als adjuvante Therapie bei der RRP zeigt klinische Erfolge (Harcourt et al. 1999).

Unter der Therapie mit hohen Dosen an Cimetidin kommt es zu einem Anstieg der Th1 Zellzahl und zu einem Abfall der Th2 Zellen. Den Th1 Zellen wird ein immunstimulatorischer Effekt zugesprochen, der eine Hemmung der intrazellulären Virusinfektion bewirkt. (Allen et al. 2000).

In einer Studie von Holland et al. (2002) wird deutlich, dass eine Antirefluxtherapie das Risiko der Narbenbildungen nach chirurgischer Abtragung erheblich reduziert.

1.1.8.5 Cidofovir

In der adjuvanten Therapie der RRP des Larynx ist Cidofovir eines der am häufigsten angewendeten Medikamente (Schraff et al. 2004). Cidofovir ist ein Cytosin analogon und blockiert die DNA-Replikation. In den USA ist dieses Medikament bisher nur zur intravenösen Behandlung der Cytomegalie Virus induzierten Retinitis bei AIDS-Patienten zugelassen. Der therapeutische Nutzen in der Behandlung der RRP mittels intraläsionaler Injektion ist jedoch vielfach belegt (Pransky et al. 2003, Mandell et al. 2004 und Co et al. 2004). Neumann et al. (2003) und Pudzuhn et al. (2007) erzielten durch chirurgische Laserabtragung und adjuvanter, intralesionaler Cidofovirinjektion eine deutliche Verringerung der Papillomatose und in Einzelfällen sogar komplette Remissionen.

Chadha et al. (2007) arbeiteten die Literatur über die Behandlung der RRP mit Cidofovir auf und kamen dabei zu dem Ergebnis, dass die Anwendung bei etwa 57% der Patienten zur Ausheilung führt. Bei 35% der Patienten kommt es zumindest zum partiellen Ansprechen des Medikamentes. Trotz dieser vielversprechenden Zahlen bemängeln die Autoren in der Diskussion der Ergebnisse die großen Unterschiede in der Literatur, was die Dosierung, die Häufigkeit und die Intervalllänge zwischen den einzelnen Cidofovirapplikationen betrifft.

Van Valckenborgh et al. (2001) veröffentlichten den ersten Fallbericht über eine systemisch durchgeführte Cidofovir-Therapie. Bei einem 8-jährigen Jungen, der an einer schweren HPV-Infektion des Larynx mit pulmonaler Mitbeteiligung litt, verabreich-

ten die Autoren über mehrere Wochen intravenös 5 mg/kg Körpergewicht Cidofovir. Im Verlauf kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Lungenbefalls, ohne dass unerwünschte Wirkungen des Medikamentes auftraten.

Eine weitere Möglichkeit der Cidofovirapplikation bei RRP beschreiben Ksiazek et al. (2011): Sie therapierten einen 4 Monate alten Jungen durch inhalative Cidofovirgaben. Nach sechs Wochen (40 mg pro Tag, 12 Tage Applikation, 2 Tage Pause) zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Erkrankung.

1.2 Die Schutzimpfung gegen Humane Papillomaviren

Immunologische Therapieansätze versprechen für die Zukunft in Prävention und Behandlung der RRP von großem Nutzen zu sein. Derzeit sind zwei Impfstoffe in der Prävention einer HPV-Infektion des Urogenitaltraktes zugelassen: Der bivalente Impfstoff Cervarix® (Firma Glaxo-Smith-Kline) ist gegen das L1 Kapsidprotein der HPV Typen 16 und 18 wirksam. Diese beiden high risk Virustypen spielen in der Pathogenese des Zervixkarzinoms die größte Rolle. Die beiden HPV Typen 6 und 11 werden von diesem Impfstoff nicht erfasst, gelten aber als Hauptverursacher der RRP.

Gardasil® (Firma Merck) ist ein tetravalenter Impfstoff und richtet sich gegen die HPV Typen 6, 11, 16 und 18. Der prophylaktische Nutzen von Gardasil® liegt bei 100% der von HPV Typ 16 und Typ 18 induzierten präkanzerösen Läsionen der Zervix und der hoch differenzierten vaginalen Neoplasien. Die Effektivität in der Vorbeugung der HPV Typ 6, 11, 16 und 18 assoziierten intraepithelialen Neoplasien der Zervix beträgt 95% (Villa 2007).

Obwohl jedes Individuum von einer HPV Impfung profitiert, ist es noch unklar welche Effekte in der Inzidenz der RRP zu erwarten sind.

Gardasil® wurde im Juni 2006 zunächst in den USA und im September 2006 von der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassen. Durch synthetisch hergestellte leere Virushüllen (Virus-like particles, VLP) kann eine humorale Immunantwort gegen das HPV Hüllprotein L1 aus dem Kapsid der vier Papillomavirustypen 6, 11, 16 und 18 induziert werden. Diese leeren Viruskapside enthalten keine Nukleinsäure. Sie sind daher nicht infektiös, jedoch hoch immunogen.

Zur Verträglichkeit der HPV Impfung lagen zum Zeitpunkt der Zulassung Daten aus mehreren klinischen Studien mit insgesamt über 20.000 Teilnehmerinnen vor. Tabelle 1 listet die bekannten unerwünschten Wirkungen einer Impfung mit Gardasil® auf.

Im Rahmen der Verlaufsbeobachtung nach Markteinführung wurden folgende seltene unerwünschte Wirkungen gemeldet: Immunthrombozytopenie, Lymphadenopathie,

Guillain-Barré-Syndrom, Schwindel, Synkopen, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgien, Myalgien, Abgeschlagenheit, Schüttelfrost, Müdigkeit und Unwohlsein (Rote Liste).

sehr häufig	>1/10	Fieber, Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle
Häufig	>1/100 bis <10/100	Juckreiz und Blutungen an der Injektionsstelle
selten	>1/10000 bis <10/10.000	Urtikaria
Sehr selten, Einzelfälle	>10/10.000	Bronchospasmus

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Gardasil. (Fachinfoservice der Roten Liste).

Aufgrund der Studiendaten wird die HPV Impfung im deutschen Health Technology Assessment, von der amerikanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel (FDA), dem Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und der Europäische Arzneimittelagentur als sicher und gut verträglich eingeschätzt.

Obwohl in der wissenschaftlichen Literatur die Indikation für eine Impfung für Patienten mit RRP seit Jahren diskutiert wird (Freed et al. 2006 und Pawlita et al. 2009), liegen bisher lediglich anekdotische Einzelberichte vor. Diese schildern jedoch vielversprechende Therapieerfolge, die durch eine Gardasil® Immunisierung erreicht wurden (Mudry et al. 2011 und Förster et al. 2008).

1.3 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Die rezidivierende respiratorische Papillomatose ist eine seltene Erkrankung, die Kinder, aber auch Erwachsene betrifft und durch die Proliferation benigner Plattenepithel-Papillome charakterisiert wird. Hervorgerufen wird diese Krankheit durch eine orale Infektion mit Humanen Papillomviren. Die Morbidität ist vor allem in der hohen Rezidivneigung begründet. Bei aggressiven Verlaufsformen, die eine Vielzahl von Papillomabtragungen im Abstand von wenigen Monaten oder gar Wochen erfordern sind bleibende Stimm- und Atemstörungen nahezu unvermeidbar.

Die Ablation der Papillome mit einem Microdebrider stellt heute die Behandlungsmethode der Wahl dar. Um die Rezidivrate zu senken empfehlen die meisten Arbeitsgruppen die lokale Applikation von Cidofovir. Die Datenlage der Ergebnisse einer Gardasil® Impfung beschränkt sich vor allem auf Einzelfallstudien, die den Erfolg einer Gardasilbehandlung der laryngealen Papillomatose vermuten lassen.

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht darin, die klinischen Ergebnisse in der Behandlung von 24 Patienten mit der Diagnose RRP nach dem Therapieregime des HNO Universitätsklinikums in Tübingen mit Microdebrider, intraläsionaler Cidofovir-Injektion und einer Impfung mit Gardasil® darzustellen. Hierfür werden die Patientendaten seit 1990 aufgearbeitet.

Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von 24 Patienten analysiert, die in den Jahren 1990 bis 2012 an der HNO Universitätsklinik in Tübingen mit der Diagnose „rezidivierenden respiratorischen Papillomatose“ behandelt wurden.

Neben der klinischen Untersuchung stand eine Mikrolaryngoskopie an erster Stelle in der Diagnostik.

Zur Typisierung der Humanen Papillomaviren wurde der INNO-LiPA HPV Genotyping Extra® Test (Firma Innogenetics) angewendet. Über die Amplifikation von Teilen der L1-Sequenz des HPV-Genoms mittels Polymerasekettenreaktion kann mit diesem Test der Genotyp von 28 HPV-Typen (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 70, 71, 73, 74 und 82) nachgewiesen werden.

Vor einer Gardasil® Impfung wurden den Patienten Blut abgenommen, um die Infektion durch den Nachweis von HPV Antikörpern zu sichern. Die Grundimmunisierung mit Gardasil® erfolgte intramuskulär mit 3 Einzeldosen nach dem Schema:

1. Impfung: Tag 0
2. Impfung: nach ca. 8 Wochen
3. Impfung: ca. 6 Monate nach der ersten Gabe.

Das Patientengut bestand aus insgesamt 11 weiblichen und 13 männlichen Patienten. 13 Patienten wurden mittels Gardasil® immunisiert und zusätzlich in einer separaten Gruppe ausgewertet.

4 Patienten gehörten nach der Definition von Larson et al. (2010) zur Untergruppe der juvenilen RRP. Sie waren jünger als 12 Jahre. (3 weibliche und 1 männlicher Patient). Demnach repräsentierten 20 Patienten die Gruppe der adulten Form der RRP (8 weiblich und 12 männlich).

2.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung

Um das unter Abschnitt 2.1 definierte Patientenkollektiv zu erfassen, wurden die Krankenunterlagen der Patienten, die mit sich mit einer RRP an der HNO Universitätsklinik Tübingen behandeln ließen auf folgende Punkte hin gesichtet: Name, Geschlecht und Geburtsdatum der Patienten, Diagnosedatum, HPV Typ, Lokalisation der RRP, Operationsdatum, Operationsmethode, adjuvante Therapiemaßnahmen. Das Datum der Diagnosestellung, die Lokalisation und die durchgeführte Therapie dienten der Charakterisierung der Rezidive. Die Immunisierung mit Gardasil® galt mit der dritten Impfdosis als abgeschlossen. Von diesem Datum aus wurden die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchung notiert und so der Zeitraum der Rezidivfreiheit bestimmt.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel und des statistischen Programms IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL).

Quantitative Größen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen beschreibend dargestellt. Zu ordinal und nominal skalierten Größen wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Je zwei Größen dieser Skalierung wurden in Kontingenztafeln gegenübergestellt.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidives wurde mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv und für die Gruppe der mit Gardasil® geimpften Patienten analysiert. Bei den nicht mit Gardasil® geimpften Patienten wurde die Zeit bis zu 1. Rezidiv betrachtet, bei den geimpften Patienten wurde das 1. Rezidiv nach abgeschlossener Immunisierung gewertet.

Ein Log-Rang-Test diente der Überprüfung, ob ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen besteht.

Es wurde zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt, die Ergebnisse haben folglich einen explorativen und beschreibenden Charakter.

Ergebnisse

3.1 Epidemiologie des Patientenkollektives

Das gesamte Patientenkollektiv bestand aus 24 Patienten. Davon waren 11 Patienten weiblich und 13 Patienten männlich. 13 Patienten wurden mit Gardasil® immunisiert.

			Impfung		Gesamt
			nein	ja	
Geschlecht	w	Anzahl	3	8	11
		% der Immunisierten	27,3%	61,5%	45,8%
	m	Anzahl	8	5	13
		% der Immunisierten	72,7%	38,5%	54,2%
Gesamt	Anzahl		11	13	24
	% der Immunisierten		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3: Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektives.

Tabelle 4 listet die Patienten aufgetrennt nach juveniler und adulter Form der RRP auf.

				Impfung		Gesamt
				nein	ja	
juvenile Form	Geschlecht	w	Anzahl	0	3	3
			% der Immunisierten	0,0%	100,0%	75,0%
		m	Anzahl	1	0	1
			% der Immunisierten	100,0%	0,0%	25,0%
	Gesamt		Anzahl	1	3	4
			% der Immunisierten	100,0%	100,0%	100,0%
adulte Form	Geschlecht	w	Anzahl	3	5	8
			% der Immunisierten	30,0%	50,0%	40,0%
		m	Anzahl	7	5	12
			% der Immunisierten	70,0%	50,0%	60,0%
	Gesamt		Anzahl	10	10	20
			% der Immunisierten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 4: Patientengruppen mit adulter und juveniler Form der RRP.

Ergebnisse

3.1.1 Alter bei Erstdiagnose

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Papillomatose des Larynx lag für das Gesamtkollektiv bei 40,79 Jahren \pm 23,75 Jahren. Die Tabelle 6 listet die juvenile und adulte Form der RRP separat auf.

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
Alter bei ED	24	40,79	23,747	2	73	21,60	45,04	60,18

Tabelle 5: Alter bei Erstdiagnose. In dieser Tabelle sind beide Untergruppen der RRP vertreten. Die Standardabweichung vom Mittelwert ist mit 23,75 Jahren entsprechend groß.

Krankheitsbild	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
juvenile Form Alter bei ED	4	2,97	1,462	2	5	1,89	2,50	4,52
adulte Form Alter bei ED	20	48,36	17,913	15	73	33,90	53,21	62,74

Tabelle 6: Alter bei Erstdiagnose. Die juvenile und adulte Form der RRP sind getrennt abgebildet.

Ergebnisse

3.1.2 Alter zum Zeitpunkt der Therapie

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten operativen Intervention lag für das Gesamtkollektiv bei 47,41 Jahren \pm 22,20 mit einem medianen Alter von 53,26 Jahren. In Tabelle 7 bezeichnet N die Anzahl der Patienten, die aufgrund von Rezidiven erneut operiert werden mussten. Die Altersverteilung ist in den entsprechenden Tabellenspalten wiedergegeben.

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
1. Operation	24	47,41	22,201	2	78	29,69	53,26	63,27
2. Operation	21	50,08	22,118	2	78	33,13	55,36	67,60
3. Operation	14	49,71	24,986	2	79	26,59	51,52	70,50
4. Operation	6	49,36	23,673	18	80	25,19	50,98	71,39
5. Operation	4	47,19	25,879	25	80	25,85	41,78	73,94
6. Operation	3	36,49	17,018	25	56	25,36	28,04	56,08
7. Operation	1	56,49		56	56			
8. Operation	1	59,03		59	59			

Tabelle 7: Alter bei Operation.

Ergebnisse

3.1.3 Lokalisation der laryngealen Papillomatose

Die Tabellen 8-16 stellen die Häufigkeiten der einzelnen Lokalisationen des ersten Rezidives der RRP dar. Beurteilt wurde nach dem Coltrera-Derkay-Staging System.

		Stimmlipe rechts befallen			
		Krankheitsbild			
			juvenile Form	adulte Form	Gesamt
Stimmlipe rechts befallen	nein	Anzahl	2	9	11
		% der Erkrankten	50,0%	45,0%	45,8%
	ja	Anzahl	2	11	13
		% der Erkrankten	50,0%	55,0%	54,2%
Gesamt		Anzahl	4	20	24
		% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 8: Kreuztabelle zur Darstellung des Befalls der rechten Stimmlipe.

		Stimmlipe links befallen			
		Krankheitsbild			
			juvenile Form	adulte Form	Gesamt
Stimmlipe links befallen	nein	Anzahl	1	5	6
		% der Erkrankten	25,0%	25,0%	25,0%
	ja	Anzahl	3	15	18
		% der Erkrankten	75,0%	75,0%	75,0%
Gesamt		Anzahl	4	20	24
		% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 9: Kreuztabelle zur Darstellung des Befalls der linken Stimmlipe.

Ergebnisse

Aryknorpelregion befallen					
		Krankheitsbild			
		juvenile Form	adulte Form	Gesamt	
Aryknorpelregion befallen	nein	Anzahl	2	19	21
		% der Erkrankten	50,0%	95,0%	87,5%
	ja	Anzahl	2	1	3
		% der Erkrankten	50,0%	5,0%	12,5%
Gesamt		Anzahl	4	20	24
		% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 10: Kreuztabelle zur Darstellung des Befalls der Aryknorpelregion.

Vordere Kommissur befallen					
		Krankheitsbild			
		juvenile Form	adulte Form	Gesamt	
Vordere Kommissur befallen	nein	Anzahl	2	13	15
		% der Erkrankten	50,0%	65,0%	62,5%
	ja	Anzahl	2	7	9
		% der Erkrankten	50,0%	35,0%	37,5%
Gesamt		Anzahl	4	20	24
		% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 11: Kreuztabelle zur Darstellung des Befalls der vorderen Kommissur.

Ergebnisse

Hintere Kommissur befallen					
		Krankheitsbild			
		juvenile Form	adulte Form	Gesamt	
Hintere Kommissur befallen	nein	Anzahl	4	19	23
		% der Erkrankten	100,0%	95,0%	95,8%
	ja	Anzahl	0	1	1
		% der Erkrankten	0,0%	5,0%	4,2%
Gesamt		Anzahl	4	20	24
		% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 12: Kreuztabelle zur Darstellung des Befalls der hinteren Kommissur.

Taschenfalte rechts befallen					
		Krankheitsbild			
		juvenile Form	adulte Form	Gesamt	
Taschenfalte rechts befallen	nein	Anzahl	2	19	21
		% der Erkrankten	50,0%	95,0%	87,5%
	ja	Anzahl	2	1	3
		% der Erkrankten	50,0%	5,0%	12,5%
Gesamt		Anzahl	4	20	24
		% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 13: Kreuztabelle zur Darstellung des Befalls der rechten Taschenfalte.

Ergebnisse

Taschenfalte links befallen					
		Krankheitsbild			
			juvenile Form	adulte Form	Gesamt
Taschenfalte links befallen	nein	Anzahl	3	18	21
		% der Erkrankten	75,0%	90,0%	87,5%
	ja	Anzahl	1	2	3
		% der Erkrankten	25,0%	10,0%	12,5%
Gesamt		Anzahl	4	20	24
		% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 14: Kreuztabelle zur Darstellung des Befalls der linken Taschenfalte.

Trachea befallen					
		Krankheitsbild			
			juvenile Form	adulte Form	Gesamt
Trachea befallen	nein	Anzahl	3	19	22
		% der Erkrankten	75,0%	95,0%	91,7%
	ja	Anzahl	1	1	2
		% der Erkrankten	25,0%	5,0%	8,3%
Gesamt		Anzahl	4	20	24
		% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 15: Kreuztabelle zur Darstellung des Befalls der Trachea.

Ergebnisse

Andere Lokalisationen blieben bei der Beobachtung des 1. Rezidives verschont (Tabelle 15). Im Verlauf entwickelten sich jedoch bei einer Patientin Papillome im Epipharynx (Weichgaumen). Ein anderer Patient erlitt eine generalisierte Streuung der Erkrankung mit ausgedehntem Lungenbefall, HPV Virämie im Blut und mit Befall des Endokards.

		Andere Lokalisation		
		Krankheitsbild		Gesamt
Andere Lokalisation	kein Befall	juvenile Form	adulte Form	
	Anzahl	4	20	24
	% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	4	20	24
	% der Erkrankten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 16: Kreuztabelle zur Darstellung des Befalls anderer Lokalisationen.

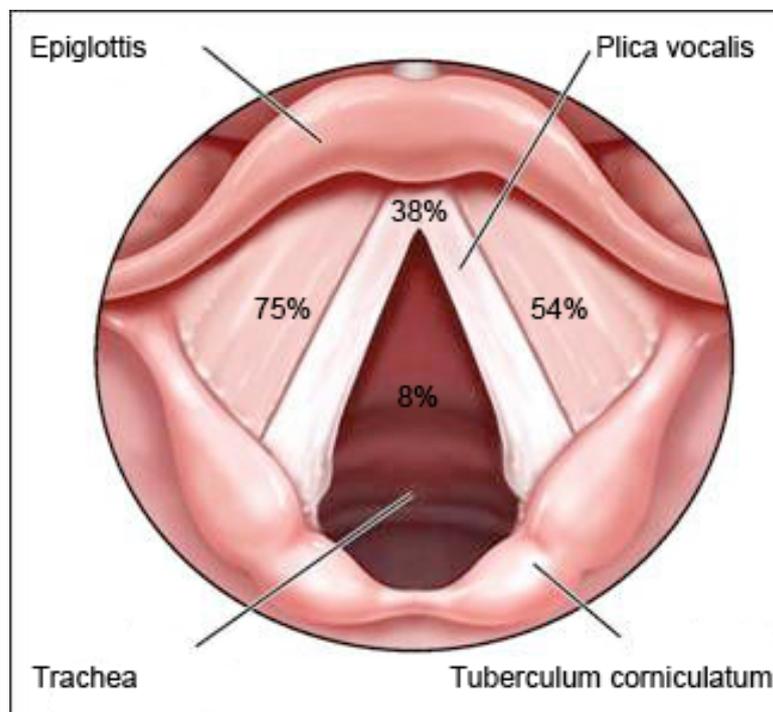


Abb. 5
Darstellung der Lokalisationen des 1. Rezidives im Larynx.

Ergebnisse

3.1.4 Verteilung der HPV Typen

Die Tabellen 17 und 18 listen die Häufigkeiten der unterschiedlichen Typen der Humanen Papillomaviren in unserem Patientenkollektiv auf.

Gesamt	Virus-typ	HPV-Typ		Impfung		Gesamt
				nein	ja	
		HPV-Typ 6	Anzahl	6	5	11
			% der Immunisierten	54,5%	38,5%	45,8%
		HPV-Typ 11	Anzahl	1	4	5
			% der Immunisierten	9,1%	30,8%	20,8%
		HPV-Typ 16	Anzahl	0	2	2
			% der Immunisierten	0,0%	15,4%	8,3%
		HPV-Typ 6/11	Anzahl	3	0	3
			% der Immunisierten	27,3%	0,0%	12,5%
		HPV-Typ 6/16	Anzahl	0	1	1
			% der Immunisierten	0,0%	7,7%	4,2%
		HPV-Typ 6/52	Anzahl	1	0	1
			% der Immunisierten	9,1%	0,0%	4,2%
		HPV-Typ 16/18	Anzahl	0	1	1
			% der Immunisierten	0,0%	7,7%	4,2%
	Gesamt		Anzahl	11	13	24
			% der Immunisierten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 17: Nachgewiesene HPV Typen im Gesamtkollektiv.

Ergebnisse

Krankheitsbild				Impfung		Gesamt
				nein	ja	
juvenile Form	Virus-typ	HPV-Typ 6	Anzahl	0	1	1
			% der Immunisierten	0,0%	33,3%	25,0%
		HPV-Typ 11	Anzahl	0	1	1
			% der Immunisierten	0,0%	33,3%	25,0%
		HPV-Typ 6/11	Anzahl	1	0	1
			% der Immunisierten	100,0%	0,0%	25,0%
		HPV-Typ 6/16	Anzahl	0	1	1
			% der Immunisierten	0,0%	33,3%	25,0%
	Gesamt		Anzahl	1	3	4
			% der Immunisierten	100,0%	100,0%	100,0%
adulte Form	Virus-typ	HPV-Typ 6	Anzahl	6	4	10
			% der Immunisierten	60,0%	40,0%	50,0%
		HPV-Typ 11	Anzahl	1	3	4
			% der Immunisierten	10,0%	30,0%	20,0%
		HPV-Typ 16	Anzahl	0	2	2
			% der Immunisierten	0,0%	20,0%	10,0%
		HPV-Typ 6/11	Anzahl	2	0	2
			% der Immunisierten	20,0%	0,0%	10,0%
		HPV-Typ 6/52	Anzahl	1	0	1
			% der Immunisierten	10,0%	0,0%	5,0%
	HPV-Typ 16/18	Anzahl	0	1	1	
		% der Immunisierten	0,0%	10,0%	5,0%	
Gesamt		Anzahl	10	10	20	
		% der Immunisierten	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 18: Nachgewiesene HPV Typen. Die juvenile und adulte Form der RRP sind getrennt abgebildet.

3.2 Therapie der laryngealen Papillomatose

3.2.1 Anzahl operativer Eingriffe

Die Tabellen 19 und 20 geben die Anzahl der operativen Eingriffe an, die auf Grund wiederkehrender Rezidive notwendig waren.

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
Anzahl OP	24	6,54	6,757	1	27	2,00	4,50	7,00

Tabelle 19: Anzahl der operativen Eingriffe des Gesamtkollektives.

Krankheitsbild		N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
juvenile Form	Anzahl OP	4	15,25	11,383	5	27	5,25	14,50	26,00
adulte Form	Anzahl OP	20	4,80	3,955	1	18	2,00	3,00	7,00

Tabelle 20: Anzahl der operativen Eingriffe. Die juvenile und adulte Form der RRP sind getrennt abgebildet.

3.2.2. Kaplan-Maier Analyse des gesamten Patientenkollektives

Das maximale Follow-up betrug 86 Monaten. 2 Patienten sind bereits innerhalb von einem Monat aus der weiteren Analyse ausgeschieden. 12 zensierte Patienten haben über den gesamten Beobachtungszeitraum, den sie zur Verfügung standen kein Rezidiv entwickelt. Sie sind dann aufgrund fehlender weiterer Nachbeobachtung ausgeschieden. In Tabelle 21 sind diese Ereignisse unter der Spalte Status mit „nein“ gekennzeichnet. In der Spalte Zeit steht die Anzahl der Monate, die diese Patienten in die Beobachtung und damit in die Berechnung eingingen.

Ergebnisse

Überlebenstabelle

Fall	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	0,000	ja	,958	,041	1	23
2	0,000	nein			1	22
3	1,000	ja			2	21
4	1,000	ja			3	20
5	1,000	ja			4	19
6	1,000	ja			5	18
7	1,000	ja	,741	,091	6	17
8	1,000	nein			6	16
9	2,000	ja	,694	,097	7	15
10	3,000	ja	,648	,101	8	14
11	6,000	nein			8	13
12	9,000	nein			8	12
13	11,000	nein			8	11
14	12,000	nein			8	10
15	14,000	nein			8	9
16	19,000	nein			8	8
17	22,000	ja	,567	,116	9	7
18	26,000	ja	,486	,125	10	6
19	26,000	nein			10	5
20	30,000	ja	,389	,132	11	4
21	52,000	nein			11	3
22	59,000	nein			11	2
23	71,000	nein			11	1
24	86,000	ja	0,000	0,000	12	0

Tabelle 21: Überlebenstabelle des gesamten Patientenkollektives.

Aus der Tabelle 21 wird ersichtlich, dass nach einem Monat 74,1% aller 24 Patienten rezidivfrei waren. Nach 3 Monaten waren es noch 64,8%. Anders ausgedrückt entwickelten 35,2% innerhalb von 3 Monaten ein Rezidiv der RRP und mussten erneut operiert werden. Die Kaplan-Maier Kurve in Abbildung 6 veranschaulicht dieses Ergebnis.

Ergebnisse

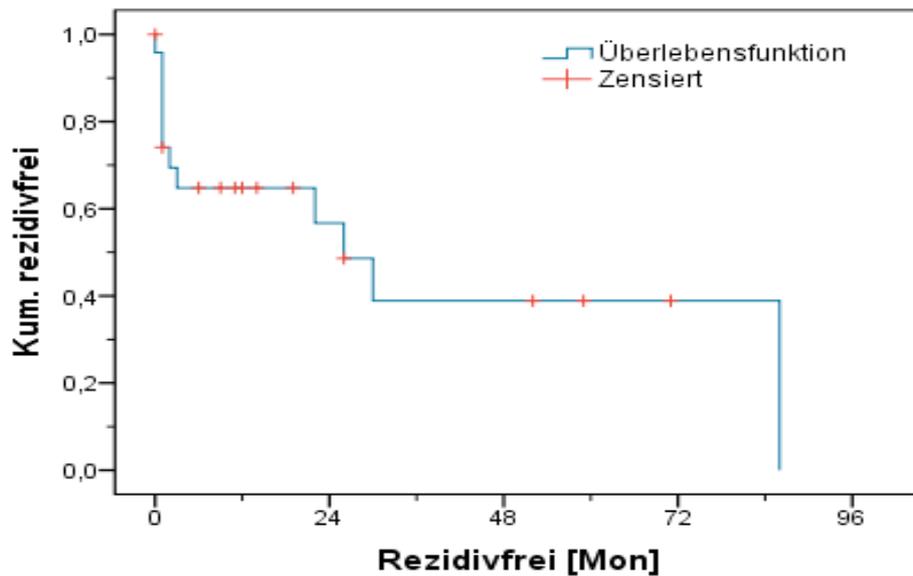


Abb. 6

Kaplan-Maier Analyse des gesamten Patientenkollektives zur Darstellung der rezidivfreien Zeit.

3.2.3 Kaplan-Maier Analyse der geimpften und nicht geimpften Patienten

Die rezidivfreie Zeit wurde getrennt für die geimpften und nicht geimpften Patienten aufgelistet und mit einer Kaplan-Maier Kurve dargestellt (Abbildung 7).

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Impfung vor Rezidiv	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	11	10	1	9,1%
ja	13	2	11	84,6%
Gesamt	24	12	12	50,0%

Tabelle 22: Ergebnisse der Immunisierung mit Gardasil® bei RRP.

Ein Rezidiv der RRP entwickelten nach erfolgter Immunisierung mit Gardasil® nur 2 von 13 Patienten (Tabelle 22). Eine dieser Patientinnen war alio loco geimpft worden. Die zweite Patientin entwickelte Papillome am Weichgaumen. Der Larynx blieb von

Ergebnisse

einem Rezidiv verschont. In der Gruppe der nicht geimpften Patienten entwickelten in einem Zeitraum von 86 Monaten alle Patienten ein Rezidiv (Tabelle 22).

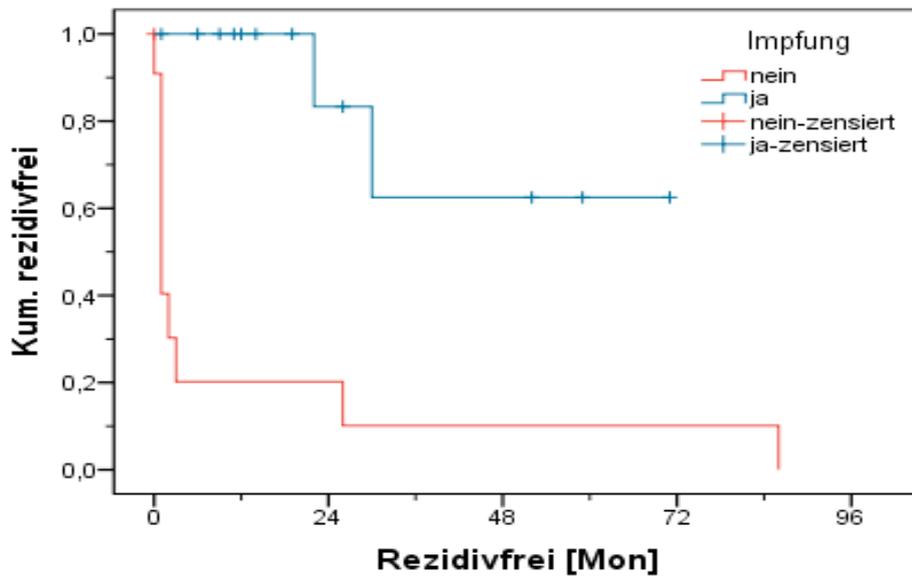


Abb. 7

Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit. Mit Gardasil® geimpfte Patienten und nicht geimpfte Patienten kommen getrennt zur Darstellung.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Impfung vor Rezidiv	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
nein	12,323	8,631	0,000	29,241	1,000	,308	,397	1,603
ja	54,292	9,459	35,751	72,832				
Gesamt	40,688	9,718	21,641	59,735	26,000	5,596	15,032	36,968

Tabelle 23: Statistische Ergebnisse im Überblick. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist. Der Median-Wert lag bei 26 Monaten. Die Hälfte aller Patienten hat zu dieser Zeit ein Rezidiv entwickelt.

Ergebnisse

Die mittlere Zeit bis zum 1. Rezidiv betrug für alle unsere Patienten 40,688 Monate (Standardfehler 9,718 Monate). Nicht geimpfte Patienten entwickelten schon nach 12,323 Monaten ein Rezidiv. Bei einer Impfung mit Gardasil® verlängerte sich diese Zeit statistisch deutlich auf 54,292 Monate (Tabelle 23).

Überlebenstabelle

Impfung vor Rezidiv	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Schätzer	Standardfehler			
nein	1	0,000	ja	,909	,087	1	10
	2	0,000	nein			1	9
	3	1,000	ja			2	8
	4	1,000	ja			3	7
	5	1,000	ja			4	6
	6	1,000	ja			5	5
	7	1,000	ja	,404	,155	6	4
	8	2,000	ja	,303	,146	7	3
	9	3,000	ja	,202	,127	8	2
	10	26,000	ja	,101	,096	9	1
	11	86,000	ja	0,000	0,000	10	0
ja	1	1,000	nein			0	12
	2	6,000	nein			0	11
	3	9,000	nein			0	10
	4	11,000	nein			0	9
	5	12,000	nein			0	8
	6	14,000	nein			0	7
	7	19,000	nein			0	6
	8	22,000	ja	,833	,152	1	5
	9	26,000	nein			1	4
	10	30,000	ja	,625	,213	2	3
	11	52,000	nein			2	2
	12	59,000	nein			2	1
	13	71,000	nein			2	0

Tabelle 24: Die beiden Kollektive sind getrennt dargestellt. In der 2. Spalte stehen die 11 nicht geimpften und 13 geimpften Patienten. Nach 86 Monaten haben alle nicht geimpften Patienten ein Rezidiv entwickelt.

Ergebnisse

3.2.4 Gesamtvergleich der geimpften und nicht geimpften Patienten

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidives ist bei den nicht geimpften Patienten signifikant kürzer als bei den geimpften Patienten (Log-Rag-Test, $p < 0,001$).

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	13,266	1	$P < 0,001$

Tabelle 25: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen.

Diskussion

Die rezidivierende laryngeale Papillomatose ist eine seltene und chronisch verlaufende Erkrankung des Larynx. Die häufigen Rezidive und die damit verbundenen chirurgischen Interventionen führen zu einer hohen Einbuße an Lebensqualität für die Patienten. Die oftmals unbefriedigenden Ergebnisse nach einer Operation treiben die Suche nach neuen Therapieoptionen voran. Adjuvant-medikamentöse Therapie-regime dieser Erkrankung fassten Gallagher et al. (2009) und Chadha et al. (2007) in kürzlich erschienen Artikeln zusammen. Die Nachteile liegen in der ausgeprägten Toxizität der verwendeten Medikamente und in den limitierten Effekten.

Da eine reduzierte humorale Immunabwehr HPV Reinfektionen begünstigt, stellten wir in der HNO Universitätsklinik Tübingen die These auf, dass einem Rezidiv der RRP durch eine aktive Immunisierung vorgebeugt werden könnte. Diese Arbeit präsentiert die klinische Ergebnisse in der Behandlung mit Microdebrider, intraläsionaler Cidofovir-Injektion und Impfung mit Gardasil®.

4.1 Diskussion der Patientencharakteristika

Unsere Patientengruppe ging mit einem kleinen Plus zugunsten des männlichen Geschlechts einher (11 weibliche und 13 männliche Patienten). Bei der adulten Form der RRP kommt diese Differenz mit 8 weiblichen und 12 männlichen Patienten deutlicher zum Vorschein. Lindberg et al. (1989) veröffentlichten eine Studie mit 231 Patienten. Im Ergebnis verteilte sich die juvenile Form gleichmäßig auf weibliche und männliche Kinder. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen überwogen bei Lindberg et al. (1989) im Erwachsenenalter die männlichen Patienten (bei einem Verhältnis von 2:1 bis 4:1).

Da sie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 12 Jahre waren sprechen wir bei 4 unserer Patienten (16,67%) von einer juvenilen Form der RRP. Dabei verläuft die Erkrankung bei einem Beginn im Kindesalter (insbesondere vor dem 3. Lebensjahr) aggressiver als bei einer Erstmanifestation im Erwachsenenalter (Reeves et al. 2003, Wiatrak et al. 2003 und 2004, Derkay et al. 2008 und Buchinsky et al. 2008).

Der älteste bekannte Patient war bei der Erstdiagnose 84 Jahre alt. Der jüngste Patient ist ein Neugeborenes (Derkay 1995). In unserem Patientenkollektiv lag das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 40,79 Jahren \pm 23,75 Jahren. Dabei reicht die Spannweite des Alters unserer Patienten vom 2. bis zum 74. Lebensjahr.

Die Ausbreitung der Papillome im oberen Aerodigestivtrakt wie sie bei einigen Patienten auftritt stellt ein großes Problem dar. Die Predilektionsstellen sind dabei die Grenzen zwischen Flimmerepithel und Plattenepithel (Kashima et al. 1993). Die Autoren nennen den Ventrikel des Larynx, die nasopharyngeale Oberfläche des Weichgaumens, den mittleren Bereich der laryngealen Epiglottisoberfläche, die Unterfläche der Stimmbänder und die Carina der Trachea als Orte, wo diese histologische Grenze der beiden Epithelgewebe auftritt. Wir ordneten die Lokalisationen der Rezidive nach dem Schema von Coltrera-Derkay (Abbildung 9) (Derkay et al. 1998). Dabei fanden sich 75% der Rezidive an der linken Stimmlippe, 54% an der rechten Stimmlippe und 38% im Bereich der anterioren Kommissur.

STAGING ASSESSMENT FOR RECURRENT LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

PATIENT INITIALS: _____ DATE OF SURGERY: _____ SURGEON: _____
PATIENT ID #: _____ INSTITUTION: _____

1. How long since the last papilloma surgery? _____ days, _____ weeks, _____ months, _____ years,
_____ don't know, _____ 1st surgery
2. Counting today's surgery, how many papilloma surgeries in the past 12 months? _____
3. Describe the patient's voice today: _____ aphonic, _____ abnormal, _____ normal, _____ other
4. Describe the patient's stridor today: _____ absent, _____ present with activity, _____ present at rest,
_____ don't know
5. Describe the urgency of today's intervention: _____ scheduled, _____ urgent, _____ emergent

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: _____

Abb. 9

Schema nach Coltrera-Derkay zur Beurteilung des Schweregrades der RRP (Derkay et al. 1998).

4.2 Diskussion des Tübinger Therapieregims der RRP

Die Grundlage der Therapie der RRP bildet die chirurgische Entfernung der Papillome. Insbesondere gilt dies im Hinblick auf die Sicherung der Atemwege der Patienten. Eine Vielzahl an Lasertechniken kommen dabei zum Einsatz: CO₂-Laser, Argon-Laser, Flash-pump-Farbstofflaser, 585-nm-Pulsed-dye-Lasers, Nd:YAG-Laser und der KTP-Laser). In der Behandlung unserer Patienten sind wir von der Lasertechnik abgekommen. Wir verwenden zum Abtragen der Papillome einen Microdebrider im Rahmen einer Mikrolarynkoskopie.

Diese Technik hat in unseren Augen zwei entscheidende Vorteile: Zum einen wird das erkrankte Gewebe direkt abgesaugt und so aus dem Körper des Patienten entfernt. Zum anderen erlaubt der gebogene Aufbau des Instrumentes ein präzises Arbeiten in unter sich gehenden Regionen. Gesundes Gewebe wird dadurch geschont. Bedenkt man, dass nach Armstrong et al. (1999) die Patienten mit einer RRP alleine im ersten Jahr nach der Diagnosestellung durchschnittlich 4,1-4,4 mal operiert werden, so erhält die Tatsache der schonenden Abtragung eine enorme Wichtigkeit.

Uloza et al. (2000) kommen zu einer Rezidivrate von 71,9% bei der juvenilen Papillomatose und von 22,8% bei der adulten Form. Das Intervall zwischen den Rezidiven beträgt 1-10 Monate bei der juvenilen Form und 1–5 Monate bei den Erwachsenen. In unseren Ergebnissen waren nach einem Monat 74,1% aller 24 Patienten rezidivfrei. Nach drei Monaten waren es noch 64,8%.

Unsere Patienten mussten im Mittel 6,54 mal operiert werden. Für Kinder ermittelten wir einen Mittelwert von 15,25 Operationen. Nach Armstrong et al. (1999) sind bei Kindern bis zu 20 Eingriffe keine Seltenheit. Alleine in den ersten Krankheitsjahren sind durchschnittlich 4 Operationen pro Jahr erforderlich (Armstrong et al. 1999).

Die Verwendung adjuvante Pharmaka wie zum Beispiel Interferon α oder das von uns verwendete Cidofovir ist für die Behandlung der RRP von großem Interesse. Cidofovir ist dabei eines der am häufigsten verwendete Medikamente (Schraff et al. 2004). Es handelt sich um ein Cytosinanalogen und blockiert die DNA-Replikation

der Viren.

Wir applizierten das Medikament nach der Abtragung der Papillome während einer mikrolaryngoskopischen Operation in intraläsionaler Form. In der Literatur existieren zudem einige Darstellungen, die von einer erfolgreichen inhalativen Cidofovir Kur berichten (Ksiazek et al. 2011).

Der therapeutische Nutzen in der Behandlung der RRP mittels intraläsionaler Injektion ist in vielen Studien belegt (Pransky et al. 2003, Mandell et al. 2004 und Co et al. 2004). Chadha et al. (2007) fassten die Literatur über die Behandlung der RRP mit Cidofovir zusammen und kamen zu dem Ergebnis, dass es bei mehr als 80% der Patienten entweder zur kompletten oder doch zumindest zur partiellen Ausheilung kommt.

Ein großer Vorteil der intraläsionalen Injektion besteht darin, dass lokal hohe Wirkspiegel erreicht werden, ohne dass der Plasmaspiegel des Medikamentes wesentlich ansteigt (Naiman et al. 2003). In der Verwendung dieses Medikamentes müssen die unerwünschten Wirkungen wie die Nephrotoxizität, Schädigung des Knochenmarks, Iritis und Uveitis immer im Blick behalten werden. Im Rahmen einer Cidofovirbehandlung sind Dysplasien beschrieben worden, bei denen es aber nicht klar ist, ob die Cidofovirbehandlung ursächlich ist, oder ob sie auf dem Boden der Papillomatose entstanden sind. An In-vitro-Versuchen mit Zelllinien konnte gezeigt werden, dass durch Cidofovir eine genetische Instabilität hervorgerufen wird, die eine maligne Progression fördern könnte (Donne et al. 2009). In diesem Zusammenhang ist es aber auch wichtig zu erwähnen, dass sich bei der RRP ohne eine Behandlung ebenfalls Dysplasien nachweisen lassen.

Gegenwärtig findet sich noch keine Studie, die die beschriebenen positiven Therapieergebnisse einer Cidofovir-Behandlung bei RRP statistisch in signifikanter Weise belegt. Die chirurgische Papillomabtragung mit intraläsionaler Cidofovir-Injektion auf der einen Seite und die chirurgische Papillomabtragung mit der Injektion eines Placebos auf der anderen Seite könnte die Grundlage eines solchen Studienprotokolls sein.

4.3 Die Verteilung der HPV Typen im untersuchten Kollektiv

Die RRP wird am häufigsten durch die Subtypen 6 und 11 verursacht. Auch in unserem Patientenkollektiv dominierten der HPV Typ 6 mit 11 Patienten (45,8%) und HPV Typ 11 mit 5 Fällen (20,8%). Die Verteilung der HPV Typen in unserer Studie entspricht den Ergebnissen der meisten Arbeitsgruppen, die HPV Typ 6 und 11 Isolationen in 50-100% nachweisen (Seedat et al. 2010, Obchinnikov et al. 2004, Gissmann et al. 1982, Mounts et al. 1982, Gabbott et al. 1997, Pou et al. 1995, Duggan et al. 1990 und Major et al. 2005). In der Häufigkeitsverteilung an zweiter Stelle stehen die Typen 16 und 18 (Corbitt et al. 1988, Smith et al. 1993 und Arndt et al. 1997).

Etwa 90% der anogenitalen Kondylome werden durch die HPV Typen 6 und 11 hervorgerufen, welche zu den low risk Viren gerechnet werden. In der Prävalenz von HPV DNA bei Plattenepithelkarzinomen an der Zervix dominiert HPV Typ 16 mit 46-63%, gefolgt von HPV Typ 18 mit 10-14% (Clifford et al. 2003). Orale HPV-Infektionen kommen bei Frauen seltener vor als Infektionen an der Zervix. Man findet man sie aber gehäuft bei Frauen, die gleichzeitig auch eine HPV-Infektion an der Zervix haben. Bei Frauen, die an einer simultanen Infektion leiden konnte in signifikanter Weise an beiden Lokalisationen der gleiche HPV Typ nachgewiesen werden. Dies impliziert, dass die Reservoirs für beide Infektionen eine gemeinsame Schnittmenge aufweisen (Fakhry et al. 2006). Diese Tatsache ist besonders vor dem Hintergrund interessant, dass manche Autoren HPV assoziierte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs als sexuell übertragbare Erkrankung bezeichnen (Klussmann et al. 2009).

Eine Infektion mit HPV Typ 11 zeigt klinisch einen aggressiveren Verlauf als eine Infektion mit HPV Typ 6 (Wiatrak et al. 2004). Patienten mit einer HPV Typ 11 Infektion haben höhere Zahlen an chirurgischen Interventionen, gehäuft Infektionen der Trachea sowie der Lunge und benötigen häufiger adjuvant-medikamentöse Therapien. Gerein et al. (2005) listen die Daten von 38 Patienten auf und weisen in 17 Fällen (44,7%) HPV Typ 6 und in 14 Fällen (36,8%) HPV Typ 11 nach. In dieser Untersuchung kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Patienten nach einer Infektion

mit HPV Typ 11 höhere Inzidenzen an Tracheotomien, malignen Transformationen und auch eine höhere Mortalität haben.

In unserem Patientenkollektiv beobachteten wir bei 3 Patienten Papillome im Bereich der Trachea. HPV Typ 11 bedingte in Übereinstimmung mit der Literatur mit 2 Fällen die Mehrzahl dieser komplizierten Krankheitsverläufe. Die Patienten wurden im Verlauf der Erkrankung alio loco tracheotomiert. Bei einem Patienten konnten wir an der Vorderwand der Trachea den HPV Typ 6 nachweisen.

4 Patienten (16,7%) waren mit einem high risk HPV Typ 16 infiziert. Davon hatten 2 Patienten eine Koinfektion mit HPV Typ 16: je einmal kombiniert mit HPV Typ 6 und HPV Typ 18. Im HNO-Bereich ist der HPV Typ 16 bei HPV-assoziierten Neoplasien der dominante Typ und wurde in 90% der Fälle nachgewiesen (Kreimer et al. 2005). Mit diesem Wissen nahmen wir die Patienten mit high risk HPV-Infektionen in ein engmaschiges Nachsorgeprogramm auf.

4.4 Immunisierung mit Gardasil® bei RRP

Die Entdeckung des Zusammenhangs zwischen einer HPV-Infektion und der Karzinogenese von zervikalen intraepithelialen Neoplasien sowie des Zervixkarzinoms führte zur Entwicklung hocheffektiver primärprophylaktischer HPV Impfstoffe. Mit dem Ziel die Inzidenz HPV-assoziiierter Erkrankungen zu senken nahm die Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts (STIKO) die HPV Impfung in ihre Impfempfehlungen auf.

Zur Zeit sind zwei HPV Impfstoffe auf dem Markt: Cervarix® (Firma: Glaxo-Smith-Kline) ist ein bivalenter Impfstoff, der sich gegen das L1 Protein des Kapsids von HPV Typ 16 und 18 richtet. Die HPV Typen 16 und 18 sind die häufigsten Viren, die ein Zervixkarzinom verursachen können. Von diesem Impfstoff werden aber die HPV Typen 6 und 11 nicht erfasst.

Der von uns verwendete Impfstoff quadrivalente Gardasil® (Firma: Sanofi Pasteur-MSD/Merck) basiert auf leeren Kapsiden, sogenannten virus-like particles (VLP), die aus dem nativ gefalteten HPV-Hauptstrukturprotein L1 von vier verschiedenen Viren bestehen und so eine Immunität gegen die HPV Typen 6, 11, 16 und 18 bedingt. Zahlreiche klinische Studien zeigten, dass dieser Impfstoff sicher ist und spezifische Antikörper gegen die Kapside der im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen induziert.

Aaltonen et al. (2001) wiesen nach, dass die Patienten mit einer adulten Form der Larynxpapillomatose eine schlechte Anti-HPV-Antikörperbildung haben. Einige Berichte deuten auch für die juveniler RRP auf eine immunologische HPV-spezifische Hyporeaktivität als Co-Faktor hin. Kinder mit RRP haben häufig keine nachweisbaren Antikörper gegen die HPV Typen 6 und/oder 11 (Maloney et al. 2006). Auch Stanley (2010) beschreibt diese zentrale Rolle der antikörperbildenden CD4 T-Zellen in der Immunantwort des Körpers auf eine HPV-Infektion. Im Blut gesunder Personen wurden signifikant häufiger spezifische CD4 Gedächtniszellen nachgewiesen, die gegen die HPV-Proteine E2 und E6 gerichtet sind, als bei Erkrankten. Gardasil® induziert im Organismus eine starke humorale Immunantwort, die bis zu 100-fach stärker als nach einer natürlichen Infektion. Vor allem die Ergebnisse gynäkologischer Arbeits-

gruppen legen nahe, dass durch die präventive HPV Impfung hohe Titer neutralisierender Antikörper auch in Individuen erreicht werden, die nur eine geringe natürliche Antikörperbildung auf die Infektion zeigen.

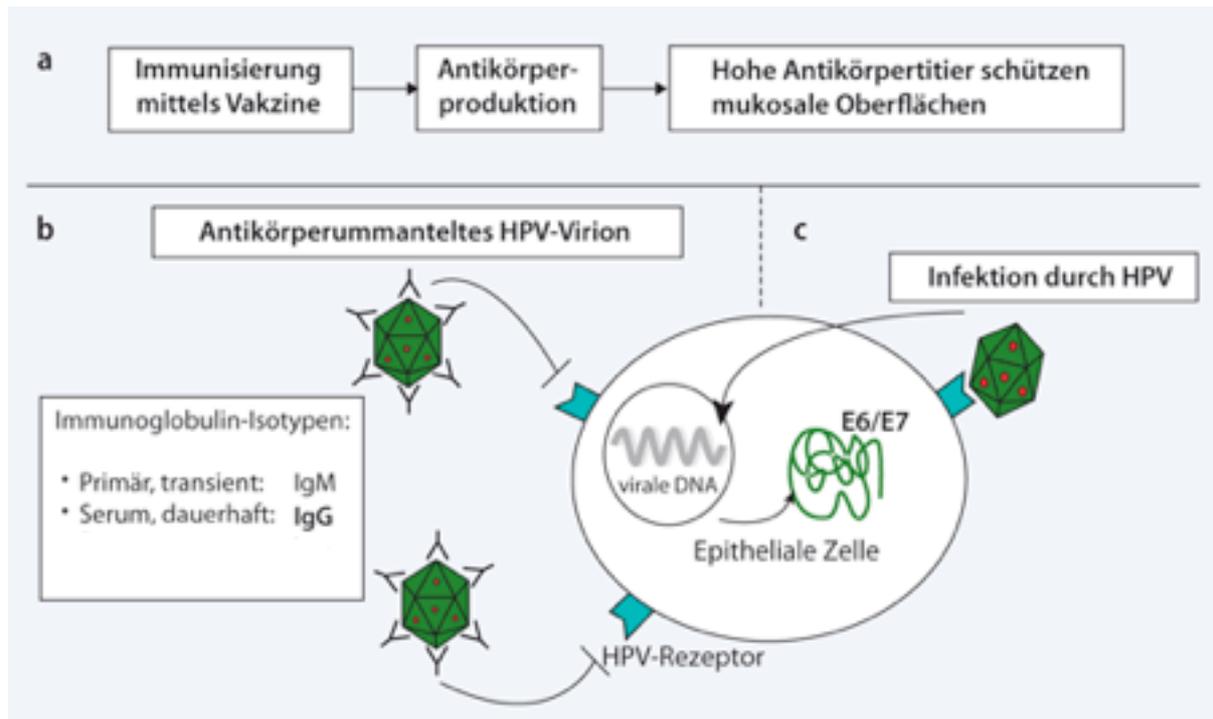


Abb. 10

Prinzip der prophylaktischen HPV Immunisierung (modifiziert nach Albers et al. 2010).

a Die Impfung führt zur humoralen Immunantwort. Es werden HPV Kapsid-spezifische Antikörper gebildet.

b Die Antikörper binden an das Viruskapsid. Das Virion kann nicht mehr in die Wirtszelle eindringen und die Infektion wird unterbunden.

c Ohne Virusneutralisation kommt es zur HPV-Infektion der Zelle.

Bei Frauen, die zu Beginn der Impfung nicht infiziert waren konnten genitale Neuinfektionen und genitale Läsionen, die durch eine persistierende Infektion dieser Virus-typen induziert werden, in nahezu 100% der Fälle verhindert werden (Villa et al. 2005).

Die zelluläre Immunantwort beruht auf unterschiedlichen Zelltypen. Hierzu gehören die natürlichen Killerzellen und die zytotoxischen T-Zellen. Diese beiden Zelltypen sind in der Lage Antigene von viralen Peptiden oder mutierte Genprodukte zu erkennen und so eine virusinfizierte oder virustransformierte Zellen identifizieren. Derzeit wird davon ausgegangen, dass die zytotoxischen T-Zellen die wichtigste Verteidigung des Körpers gegen Tumorzellen und virusinfizierte Zellen sind. Therapeutische Vakzine zielen auf die Induktion und Vermehrung dieser Zellen.

Eine gynäkologische Studie von Garland et al. (2007) zeigte jedoch, dass der Impfstoff nicht in der Lage ist, präexistente Infektionen und Läsionen zu beeinflussen. Dies könnte darauf hinweisen, dass die durch den Impfstoff induzierte Immunantwort gegen neu infizierende Virionen wirksam ist und der Impfschutz höchstwahrscheinlich durch neutralisierende Antikörper vermittelt wird und nicht durch eine zytotoxische Immunantwort gegen bereits infizierte Zellen. Dies ist jedoch gegenwärtig auch nicht auszuschließen.

Im Gegensatz zu den durch die HPV Typen 16 und 18 bedingten intraepithelialen Neoplasien im Anogenitalbereich findet in RRP-Gewebe der komplette virale Replikationszyklus statt. So wiesen Gissmann et al. (1982) in Papillomen des Larynx die Expression viraler Kapsidproteine, die Anwesenheit replizierter episomaler HPV DNA sowie auch elektronenmikroskopisch sichtbare Viruspartikel nach.

Gegenwärtig ist es noch unklar, ob die häufigen Rezidive der respiratorischen Papillomatose durch Ausbreitung von residualen HPV transformierten Zellen entstehen oder durch eine Neuinfektion mit Virionen, die aus den bestehenden Läsionen freigesetzt werden.

Aufgrund unserer Untersuchungen stellen wir die These auf, dass durch die Gardasil® induzierten neutralisierenden HPV Antikörper gegen die HPV Typen 6 und 11, die auf der genitalen Mukosa-Oberfläche einen Schutzeffekt vermitteln, auch auf der Mukosa der Mundhöhle und anderen Lokalisationen des Aerodigestivtraktes vorhanden sind und auch dort Neuinfektionen oder Rezidive verhindern könnten.

Betrachtet man unsere klinischen Ergebnisse, so ist die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidives bei den nicht geimpften Patienten signifikant kürzer als bei den geimpften.

ten Patienten. Während nicht geimpfte Patienten schon nach 12,323 Monaten ein Rezidiv entwickelten, konnten wir durch eine Impfung mit Gardasil® diese Zeit deutlich auf 54,292 Monate verlängern. Die Grundlage dieser Statistik muss bei der Interpretation beachtet werden: Bei den nicht mit Gardasil® geimpften Patienten wurde die Zeit bis zu 1. Rezidiv nach einer Operation betrachtet, bei den geimpften Patienten wurde das 1. Rezidiv nach abgeschlossener Immunisierung gewertet. Weiter beträgt das untersuchte Kollektiv nur 13 geimpfte Patienten.

Obwohl die Zahl der aufgearbeiteten Krankheitsverläufe nicht sehr groß ist, so ist unsere Studie in der heutigen Literatur unerreicht. Meist finden sich nur Aufarbeitungen von Therapieversuchen von RRP-Patienten:

Förster et al. (2008) veröffentlichten eine der ersten Kasuistiken: Im Alter von 15 Monaten erkrankte ein Junge an einer RRP. In der Läsion wurde DNA der HPV Typen 6 oder 11 nachgewiesen. In den Krankheitsmonaten 0, 7, 13, und 17 erfolgten operative Interventionen, in den Monaten 12, 13 und 19 wurde mit Gardasil® geimpft. 4 Monate nach Impfbeginn (d.h. 3 Monate nach der 2. Impfung) zeigte sich eine ausgeprägte Immunantwort gegen die L1 Antigene der 4 HPV Typen der Impfung. Nach abgeschlossener Immunisierung mit drei Injektionen stabilisierte sich der Krankheitsverlauf.

Mudry et al. (2011) konnten bei einem fünf Jahre alten Mädchen eine RRP (HPV Typ 11) erfolgreich therapieren. Die Erstdiagnose wurde im Alter von zwei Jahren gestellt. Nach chirurgischer Laserabtragung und sechs Rezidiven erzielten die Autoren eine komplette Remission der Erkrankung durch eine Impfung mit Gardasil®. Die Nachbeobachtung betrug 17 Monate. Die Autoren sehen in der HPV Impfung eine neue und vielversprechende Behandlungsoption der RRP.

Derkay et al. (2005) erzielten in einer klinischen Phase II Studie mit einer therapeutischen Impfung bei Patienten mit juveniler Larynxpapillomatose eine signifikante Verbesserung des klinischen Krankheitsverlaufs. Nach Abtragung der Papillome wurde bei den Probanden 3 mal innerhalb von 60 Tagen mit einem rekombinanten Fusionsprotein (HspE7) aus Hsp65 („heat shock protein 65“) und HPV E7 geimpft. Das Patientenkollektiv bestand aus 27 Patienten zwischen 2 und 18 Jahren. Der End-

punkt der Studie war die Länge des Intervalls von der Operation vor der ersten Impfung bis zur ersten Operation nach Impfung. Als Maßstab wurde der durchschnittliche Zeitraum zwischen den letzten 4 Operationen vor der Impfstudie gewählt. Das durchschnittliche Intervall zwischen 2 Operationen konnte von 55 Tagen vor Impfung auf 106 Tage nach Impfung verlängert werden. Die unerwünschten Wirkungen nach der subkutanen Impfung waren mild bis moderat und auf die Injektionsstelle begrenzt.

Eine Immunisierung vor einer ablativen Operation könnte im Optimalfall eine Ausbreitung der Erkrankung vorzubeugen. Nach Impfung scheint die Rezidiv-Frequenz erniedrigt. Angesichts der großen Variabilität des Krankheitsverlaufes bei RRP ist es trotz sorgfältiger Aufarbeitung von 13 Patientenfällen sehr schwer zu beurteilen, ob eine HPV Vakzinierung einen positiven Effekt auf den Verlauf der RRP hat.

Die RRP könnte eine Indikation für eine HPV Impfung sein. Unsere Erfahrungen sollten die Bemühungen unterstützen, eine in der Patientenzahl größere, kontrollierte und multizentrische klinische Studie aufzubauen, um die potenzielle Wirksamkeit der HPV Vakzinierung bei RRP weiter zu prüfen.

4.5 Tracheobronchiale Ausbreitung der RRP

Eine HPV Erkrankung der Trachea sahen im Verlauf der RRP wir bei 3 unserer Patienten. Zwei davon waren aufgrund der laryngealen Papillome im Verlauf der Erkrankung alio loco tracheotomiert werden. Wir beobachteten, dass es in der Folgezeit zur peritracheostomalen und trachealen Streuung der Papillome kam. Wir glauben, dass die Durchführung einer Tracheotomie, sowie der Einsatz der Jet-Ventilation mit einer erhöhten Frequenz distaler Krankheitsmanifestationen einher geht. Eine Erklärung hierfür könnte eine Verschleppung HPV transformierter Zellen in die Trachea bzw. die Bronchien sein, vergleichbar mit Trokarmetastasen, die in der Gynäkologie beobachtet wurden (Vinokurova et al. 2005).

Bei einer unserer Patientinnen konnte das Tracheostoma nach vier Mikrolaryngoskopien mit Shaver-Abtragungen und Cidofovir-Injektionen sowie nach abgeschlossener Immunisierung mit Gardasil® wieder verschlossen werden.

Soldatski et al. (2005) werteten den Krankheitsverlauf von 448 Kindern aus. Bei 40 Kindern (8,9%) waren die unteren Atemwege befallen. Als Ursache dieses Krankheitsprogresses sehen die Autoren in 92,5% der Fälle die Durchführung einer Tracheotomie. Weiter kommen Soldatski et al. (2005) zu dem Schluss, dass die Erkrankung der unteren Atemwege im Vergleich zur laryngealen Papillomatose aggressiver verläuft und das Ansprechen der Therapie sehr viel geringer sind.

Auch Reeves et al. (2003) zeigten bei 603 Kindern, dass die kleinen Patienten in Folge einer Tracheotomie in signifikanter Weise zu einem Progress der Erkrankung neigten.

Blackledge et al. (2000) beschreiben ihre Erfahrungen in der Behandlung von 52 Patienten mit laryngealer Papillomatose. 15 Patienten (28,8%) entwickelten eine tracheobronchiale und vier Patienten (7,6%) eine pulmonale Ausbreitung der Erkrankung. 80,0% (12 Patienten) waren zuvor tracheotomiert worden.

Bosten et al. (2006) führten in diesem Zusammenhang eine Studie mit der Fragestellung durch, ob Kinder mit einer RRP ein erhöhtes Komplikationsrisiko nach der Rekonstruktion ihrer Luftwege haben. Bei sechs Kindern wurde das Tracheostoma chirurgisch verschlossen. Bei weiteren fünf Kindern wurde die Trachealkanüle entfernt und der Tracheostomaverschluss geplant. Von diesen insgesamt 11 Kindern hatten 5 eine aktive Papillomatose des Larynx, die sich in der Folge nicht verschlimmerte. Bei 2 Kindern kam es sogar zum rezidivfreien Abheilen der Papillome. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Wiederherstellung der Atemwege bei Kindern mit einer laryngealen Papillomatose ohne erhöhte Gefahr für den Patienten durchgeführt werden kann.

Zur chirurgischen Therapie der RRP gehört auch die Tracheotomie. Diese Option sollte aber nur bei Patienten mit aggressivem Krankheitsverlauf und drohendem Verschluss der Luftwege gezogen werden. Obwohl die Tracheotomie die Luftwege sichern kann, bahnt sie auch den Weg für eine weitere Krankheitsausbreitung in die distalen Atemwege. Mit tracheobronchialen Papillomen in Folge einer Tracheotomie muss bei deutlich mehr als der Hälfte der Fälle gerechnet werden (Cole et al. 1989).

Heute ist es Therapiestandard die Tracheotomie nur bei Patienten durchzuführen, bei denen mehrere tumorreduzierende Eingriffe fehlschlagen und deren Luftwege akut gefährdet sind. Wenn eine Tracheotomie unvermeidbar ist, so sollte die Trachealkanüle wieder entfernt werden, sobald die Krankheit unter Kontrolle ist.

Schlussfolgerung und Zusammenfassung

Die Rekurrende Respiratorische Papillomatose (RRP) ist eine seltene Erkrankung, die Kinder, aber auch Erwachsene betrifft. Sie ist charakterisiert durch eine Proliferation benigner Plattenepithel-Papillome innerhalb des Aerodigestiv-Traktes mit dem Larynx als Prädilektionsstelle. Hervorgerufen wird die RRP durch eine orale Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) der Typen 6 oder 11. Bei aggressiven Verlaufsformen, die eine Vielzahl von Papillomabtragungen im Abstand von wenigen Monaten oder gar Wochen erfordern, sind bleibende Stimm- und Atemstörungen nahezu unvermeidbar. Um die Ausbreitung der Erkrankung in die unteren Atemwege zu verhindern bleibt die Tracheotomie sehr aggressiven Krankheitsverläufen mit Einengung der Luftwege vorbehalten.

Adjuvante Therapiemaßnahmen helfen die Rezidivrate der RRP zu senken. In der HNO Universitätsklinik Tübingen wird hierfür die intraläsionale Cidofovir Injektion angewendet.

Der kürzlich entwickelte tetravalente HPV Impfstoff Gardasil® induziert neutralisierende Antikörper gegen Kapsid-Antigene sowohl der HPV Typen 16 und 18, als auch der HPV Typen 6 und 11. Der Impfstoff hat sich als sicher und hoch immunogen erwiesen und kann Infektionen durch einen der vier HPV Typen sowie die dadurch hervorgerufenen epithelialen Läsionen erfolgreich verhindern.

Wir stellen die Hypothese auf, dass die HPV Vakzinierung bei RRP durch die Verhinderung neuer Papillome einen positiven therapeutischen Effekt hat. Unsere klinischen Ergebnisse nach einer Immunisierung von 13 Patienten belegen einen positiven Effekt auf den Verlauf der Erkrankung.

Angesichts des geringen Risikos dieser adjuvanten Behandlung schlagen wir die Durchführung einer größeren, kontrollierten und multizentrischen Studie zur weiteren Überprüfung der Ergebnisse einer Gardasil® Immunisierung bei RRP vor.

Neben der RRP gilt inzwischen auch der kausale Zusammenhang zwischen Infektionen mit Humanen Papillomviren und Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals Bereichs als gesichert. Durch die Einführung prophylaktischer HPV Vakzine gegen die häufigsten Hochrisikotypen kann künftig auch von einer Änderung der Prävalenz von malignen Neoplasien im Kopf-Hals Bereich ausgegangen werden.

Summary

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a rare, benign disease in children and adults. It is characterized by proliferation of benign squamous cell papillomas within the respiratory-digestive tract, predominantly the larynx. The juvenile oral recurrent respiratory papillomatosis is the most common paediatric neoplasm to be found in the larynx. Generally, the papillomas appear in the larynx of children younger than five years.

RRP is caused by infection of the upper aerodigestive tract with the human papillomavirus (HPV). More than 200 types of HPV have been identified. RRP is caused by oral infection with HPV types 6 or 11.

Clinical presentation of initial symptoms of RRP may be subtle, including hoarseness, dyspnea, chronic cough, or recurrent upper respiratory infections. RRP course ranges from aggressive with pulmonary involvement to isolated laryngeal disease with spontaneous remission. In aggressive disease, which within few months or even weeks requires multiple surgical interventions to remove papillomas, residual impairment of voice and breathing is almost inevitable. Current management focuses on surgical debulking with microdebrider of papillomatous lesions with or without concurrent adjuvant therapy, e.g. cidofovir.

The recently developed tetravalent HPV vaccine Gardasil® induces neutralizing antibodies against capsid antigens of the HPV types 16 and 18 as well as against types 6 and 11. The vaccine emerged to be safe and highly immunogenic. It can efficaciously prevent new infections by one of the four vaccine types as well as the epithelial lesions induced by them.

Infection with the human papilloma virus has been identified of a subgroup of squamous cell carcinomas of the head and neck. A change in prevalence of these lesions, especially for oropharyngeal carcinoma, can be expected as a consequence of the introduction of prophylactic HPV vaccines, targeting the most frequent high-

Summary

and low-risk HPV types.

We propose the hypothesis that HPV vaccination could have a therapeutic effect in RRP by preventing new papilloma. The outcome of our 13 vaccinated patients and the review of latest case reports on Gardasil® vaccination in juvenile as well as adult onset RRP has proven the Gardasil vaccination to be highly effective.

In view of the low risk of this adjuvant immunotherapy a larger controlled multi-centric trial is proposed to verify this hypothesis.

Literaturverzeichnis

Aaltonen LM, Auvinen E, Dillner J

Poor antibody response against human papillomavirus in adult-onset laryngeal papillomatosis.
J Med Microbiol 2001; 50: 468-471.

Aaltonen LM, Rihkanen H, Vaehri A

Human papillomavirus in larynx.
Laryngoscope 2002; 112: 700-707.

Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B

Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies.
Laryngoscope 1987; 97: 678-685.

Albers AE, Hoffmann TK, Klusmann JP, Kaufmann AM

Prophylactic and therapeutic vaccines against human papilloma virus.
HNO 2010; 58: 778-790.

Alkotob ML, Budev MM, Mehta AC

Recurrent respiratory papillomatosis.
J Bronchol Intervent Pulmonol 2004; 11: 132-139.

Allen A, Siegfried E

What's new in human papillomavirus infection.
Curr Opin Pediatr 2000; 12: 365-369.

Andratschke M, Betz C, Leunig A

Laryngeal papillomatosis: etiology, diagnostics and therapy.
HNO 2008; 56: 1190-1196.

Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC

Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125: 743-748.

Arndt O, Johannes A, Zeise K, Brock J

High-risk HPV types in oral and laryngeal papilloma and leukoplakia.
Laryngorhinootologie 1997; 76: 142-149.

Barbosa MS, Vass WC, Lowy DR

In vitro biological activities of the E6 and E7 genes vary among human papillomaviruses of different oncogenic potential.
J Virol 1991; 65: 292-298.

Blackledge FA, Anand VK

Tracheobronchial extension of recurrent respiratory papillomatosis.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109: 812-818.

Borkowski G, Sommer P, Stark T

Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children.
Eur Arch Otorhinolaryngol 1999; 256: 370-372.

Bosch FX, Manos MM, Munoz N

International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group: prevalence of human papillomavirus in cervical cancer—a worldwide perspective.
J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796-802.

Boston M, Rutter M, Myer CM 3rd, Cotton RT

Airway reconstruction in children with recurrent respiratory papillomatosis.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70: 1097-1101.

Breitburd F, Ramoz N, Salmon J, Orth G

HLA Control in the progression of human papillomavirus infections.
Semin Cancer Biol 1996; 7: 359-371.

Buchinsky FJ, Donfack J

Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis.
PLoS ONE 2008; 28: 2263.

Capper JWR, Bailey CM, Michaels L

Squamous papillomas of the larynx in adults: a review of 63 cases.
Clin Otolaryngol 1983; 8: 109-119.

Chadha NK, James AL

Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English language literature.
Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 136: 863-869.

Clifford GM, Smith JS, Plummer M

Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis.
Br J Cancer 2003; 88: 63-73.

Co J, Woo P

Office based intralesional injection of cidofovir in adult-onset RRP.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2004; 113: 859-862.

Cogliano V, Baan R, Straif K

Carcinogenicity of human papillomaviruses.
Lancet Oncol 2005; 6: 204.

Cole RR, Myer CM III, Cotton RT

Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis.
Head Neck 1989; 11: 226-230.

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.
Mod Pathol 2000; 13: 914-918.

Corbitt G, Zarod AP, Arrand JR, Longson M, Farrington WT

Human papillomavirus (HPV) genotypes associated with laryngeal papilloma.
J Clin Pathol 1988; 41: 284-288.

Dahlgren L, Dahlstrand HM, Dalianis T, Munck-Wikland E

Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients.
Int J Cancer 2004; 112: 1015-1019.

Derkay CS, Malis DJ, Kashima HK, Coltrera MD

A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis.
Laryngoscope 1998; 108: 935-937.

Derkay CS, Smith RJ, McClay J

HspE7 treatment of pediatric recurrent respiratory papillomatosis: final results of an open-label trial.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005; 114: 730-737

Derkay CS, Wiatrak B

Recurrent respiratory papillomatosis: a review.
Laryngoscope 2008; 118: 236-1247.

Derkay CS

Recurrent respiratory papillomatosis.
Laryngoscope 2001; 111: 57-69.

Derkay CS

Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas: a preliminary report.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121:1386-1391.

DiLorenzo R, Tamsen A, Abramson A, Steinberg B

Human papillomavirus type 6a DNA in the lung carcinoma of a patient with recurrent laryngeal papillomatosis is characterized by a partial duplication.
J Gen Virol 1992; 73: 423-428.

Donne AJ, Hampson L, He XT

Cidofovir induces an increase in levels of low-risk and high-risk HPV E6.
Head Neck 2009; 31: 893-901.

Duggan MA, Lim M, Gill MJ

HPV DNA typing of adult-onset respiratory papillomatosis.
Laryngoscope 1990;100: 639-642.

Dunne EF, Unger ER, Sternberg M

Prevalence of HPV infection among females in the United States.
JAMA 2007; 297: 813-819.

Fakhry C, D'Souza G, Sugar E

Relationship between prevalent oral and cervical human papillomavirus infections in human immunodeficiency virus-positive and -negative women.
J Clin Microbiol 2006; 44: 4479-4485.

Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A

Juvenile laryngeal papillomatosis-immunisation with the polyvalent vaccine gardasil.
Laryngorhinotologie 2008; 87: 796-799.

Freed GL, Derkay CS

Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: role of HPV vaccination.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70: 1799-1803.

Gabbott M, Cossart YE, Kan A

Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis.
J Clin Microbiol 1997; 35: 3098-3103.

Gallagher TQ, Derkay CS

Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis: an expert opinion.
Expert Opin Pharmacother. 2009; 10: 645-655.

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM

Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases.
N Engl J Med 2007; 356: 1928-1943.

Gaylis B, Hayden RE

Recurrent respiratory papillomatosis: progression to invasion and malignancy.
Am J Otolaryngol 1991; 12: 104-112.

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.
Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132: 392-394.

Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Jecker P, Pfister H

Use of interferon-alpha in recurrent respiratory papillomatosis: 20-year follow-up.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114: 463-471.

Gissmann L, Diehl V, Schultz-Coulon H J, zur Hausen H

Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma.
J Virol 1982; 44: 393-400.

Guillou L, Sahli R, Chaubert P, Monnier P, Cuttat JF, Costa J

Squamous cell carcinoma of the lung in a nonsmoking, nonirradiated patient with juvenile laryngotracheal papillomatosis: evidence of human papillomavirus-11 DNA in both carcinoma and papillomas.
Am J Surg Pathol 1991; 15: 891-898.

Harcourt JP, Worley G, Leighton SE

Cimetidine treatment for recurrent respiratory papillomatosis.
Int J Ped Otolaryngol 1999; 51: 109-113.

Holland B, Koufman J, Postma G, McGuirt W

Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas.
Laryngoscope 2002; 112: 1926-1929.

Iftner T, Eberle S, Iftner A, Straube AN

Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study.
J Med Virol 2010; 82: 1928-1939.

Johnston D, Hall H, DiLorenzo TP

Elevation of the epidermal growth factor receptor and dependent signaling in human papillomavirus-infected laryngeal papillomas.
Cancer Res 1999; 59: 968-974.

Jones SR, Myers EN, Barnes L

Benign neoplasms of the larynx.
Otolaryngol Clin North Am 1984; 17: 151-178.

Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH

Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis.
Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102: 580-583.

Kashima H, Shah F, Lyles A

A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset respiratory papillomas.
Laryngoscope 1992; 102: 9-13.

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 Rep Oncol 2011; 4: 162-171.

Klussmann JP, Preuss SF, Speel EJ

Human papillomavirus and cancer of the oropharynx. Molecular interaction and clinical implications.
HNO 2009; 57:113-122.

Kosko JR, Derkay CS

Role of cesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis-is there one?
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1996; 35: 31-38.

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S

Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 467-475.

Kroupis C, Vourlidis N

Human papilloma virus (HPV) molecular diagnostics.
Clin Chem Lab Med 2011;49: 1783-1799.

Ksiazek J, Prager JD, Arjmand EM

Inhaled cidofovir as an adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis.
Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 144: 639-641.

Larson DA, Derkay CS

Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis.
APMIS 2010; 118: 450-454.

Lee JH, Smith RJ

Recurrent respiratory papillomatosis: pathogenesis to treatment.
Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 13: 354-359.

Leunig A, Betz CS, Mehlmann M

A pilot serie demonstrating fluorescence staining of laryngeal papilloma using 5-aminolevulinic acid.
Laryngoscope 2000; 110: 1783-1785.

Lie ES, Engh V, Boysen M

Squamous cell carcinoma of the respiratory tract following laryngeal papillomatosis.
Acta Otolaryngol 1994; 114: 209-212.

Lin HW, Richmon JD, Emerick KS, de Venecia RK, Zeitels SM, Faquin WC, Lin DT

Malignant transformation of a highly aggressive human papillomavirus type 11-associated recurrent respiratory papillomatosis.
Am J Otolaryngol 2010; 31: 291-296.

Lindeberg H, Elbrond O

Laryngeal papillomas: clinical aspects in a series of 231 patients.
Clin Otolaryngol 1989; 14: 333-342.

Lindeberg H, Øster S, Oxlund I

Laryngeal papillomas: classification and course.
Clin Otolaryngol 1986; 11: 423-429.

Lindeberg H, Syrjanen S, Karja J, Syrjanen K

Human papillomavirus type 11 DNA in squamous cell carcinomas and pre-existing multiple laryngeal papillomas.

Acta Otolaryngol 1989; 107: 141-149.

Long YT, Sani A

Recurrent respiratory papillomatosis.

Asian J Surg 2003; 26: 112-116.

Ma L, Wolnik L, Ikenberg H

Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers.

Proc Natl Acad Sci. 1983; 80: 560-563.

Major T, Szarka K, Sziklai I

The characteristics of human papillomavirus DNA in head and neck cancers and papillomas.

J Clin Pathol 2005; 58: 51-55.

Maloney EM, Unger ER, Tucker RA

Longitudinal measures of human papillomavirus 6 and 11 viral loads and antibody response in children with recurrent respiratory papillomatosis.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132: 711-715.

Mandell DL, Arjman EM, Kay DJ

First successful report in children of use of cidofovir for treatment of severe RRP. Intralesional cidofovir for pediatric recurrent respiratory papillomatosis.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 1319-1323.

McKay SP, Shinhar SY, Belenky WM

Pulmonary involvement in a case of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis.

Ear Nose Throat J 2003, 82: 447-449.

McKenna M, Brodsky L

Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children.

Int J Pediatr Otorhinolaryngo 2005; 69: 597-605

Miller CS, Johnstone BM

Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91: 622-635.

Mounts P, Shah KV, Kashima H

Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx.

Proc Natl Acad Sci 1982; 79: 5425-5429.

Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J

Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination.

Arch Dis Child. 2011; 96: 476-477.

Munger K, Phelps WC, Bubb V

The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes.

J Virol 1989; 63: 4417-4421.

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S

Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.

N Engl J Med 2003; 348: 518-527.

Naiman AN, Ceruse P, Coulombeau B

Intralesional cidofovir and surgical excision for laryngeal papillomatosis.
Laryngoscope 2003; 113: 2174-2181.

Neumann K, Pudszuhn A, Welzel C

Intralesional cidofovir injections for recurrent laryngeal papillomatosis: first results.
Laryngorhinootologie 2003; 82: 700-706.

Newfield L, Goldsmith A, Bradlow H

Estrogen metabolism and human papillomavirus-induced tumors of the larynx: chemoprophylaxis with indole-3-carbinol.
Anticancer Res 1993; 13: 337-342.

Nunez DA, Astley SM, Lewis FA, Wells M

Human papilloma viruses: a study of their prevalence in the normal larynx.
J Laryngol Otol 1994; 108: 319-320.

Obchinnikov IuM, Kiselev VI, Shchepin NV, Smetanina SE, Gasparian SF, Steklov AM

Prevalence of human papilloma virus types and their influence on the course of the disease in children suffering from recurrent respiratory papillomatosis.
Vestn Otorinolaringol 2004; 3: 29-33.

Orlow S, Paller A

Cimetidine therapy for multiple viral warts in children.
J Am Acad Dermatol 1993; 28: 794-796.

Pasquale K, Wiatrak B, Woolley A, Lewis L

Microdebrider versus CO2 laser removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis.
Laryngoscope 2003; 113: 139-143.

Patel N, Rowe M, Tunkel D

Treatment of recurrent respiratory papillomatosis in children with the microdebrider.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2003; 112: 7-10.

Pawlita M, Gissmann L

Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination?
Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 100-102.

Pransky SM, Albright JT, Magit AE

Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir.
Laryngoscope 2003; 113: 1583-1587.

Pudszuhn A, Welzel C, Bloching M, Neumann K

Intralesional cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis.
Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; 264: 63-70.

Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, Syrjanen S

Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood.
Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 694-699.

Rady P, Schnadig V, Weiss R, Hughes T, Tyring S

Malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with integrated human papillomavirus type 11 DNA and mutation of p53.
Laryngoscope 1998; 108: 735-740.

Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER

National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 976-982.

Restrepo S, Palacios E, Mastrogiovanni L

Recurrent respiratory papillomatosis.
Ear Nose Throat J 2003; 82: 555-556.

Rihkaren H, Aaltonen LM, Syranen SM

Human papillomavirus in laryngeal papillomas and in adjacent normal epithelium.
Clin Otolaryngol 1993; 18: 470-474.

Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J

Transplacental transmission of human papillomavirus.
Virol J 2008; 5: 106.

Rosen C, Bryson P

Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results.
J Voice 2004; 18: 248-253.

de Sanjosé S, Diaz M, Bosch FX

Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis.
Lancet Infect Dis 2007; 7: 453-459.

Salyer WR, Page DL, Hutchins GM

The development of cardiac myxomas and papillary endocardial lesions from mural thrombus.
Am Heart J 1975; 89: 4-17.

Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM

Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline.
Infect Agent Cancer 2009; 4:8. doi: 10.1186/1750-9378-4-8.

Scheurlen W, Stremlau A, Zenner HP, zur Hausen H

Rearranged HPV 16 molecules in an anal and in a laryngeal carcinoma.
Int J Cancer 1986; 15: 671-676.

Schraff S, Derkay CS

Survey of ASPO membership regarding management of RRP distal spread and the use of adjuvant therapies.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 1039-1042

Seedat RY, Thukane M, Jansen AC, Rossouw I, Goedhals D, Burt FJ

HPV types causing juvenile recurrent laryngeal papillomatosis in South Africa.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74: 255-259.

Sen G

Mechanism of interferon action: progress toward its understanding.
Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 1982; 27: 101-156.

Shah KV, Stern WF, Shah FK

Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis.
Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 372-376.

Silver RD, Rimell FL, Adams GL

Diagnosis and management of pulmonary metastasis from recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 622-629.

Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV

Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 645-652

Smith EM, Johnson SR, Cripe TP, Pignatari S, Turek L

Perinatal vertical transmission of human papilloma virus and subsequent development of respiratory tract papillomatosis.

Ann Otol Rhinol Laryngol 1991; 100: 479-483.

Smith EM, Pignatari SS, Gray SD, Haugen TH, Turek LP

Human papillomavirus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with recurrent respiratory papillomatosis using the polymerase chain reaction.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 554-557.

Snow AN, Laudadio J

Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas.

Adv Anat Pathol. 2010; 17: 394-403.

Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM, Schepin NV

Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children.

Laryngoscope 2005; 115: 1848-1854.

Stamataki S, Nikolopoulos TP, Ferekidis E

Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: still a mystery disease with difficult management.

Head Neck 2007; 29: 155-162.

Stanley M

HPV-immune response to infection and vaccination.

Infect Agent Cancer 2010; 5: 19.

Steinberg BM, Topp WC, Schneider PS, Abramson AL

Laryngeal papilloma virus infection during clinical remission.

N Engl J Med 1983; 308: 1261-1264.

Stremlau A, Zenner HP, Gissmann L, zur Hausen H

Demonstration and organizational structure of the DNA of human papillaviruses in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas.

Laryngol Rhinol Otol 1987; 66: 311-315.

Stern Y, Filipovich A, Cotton RT

Immunocompetency in children with recurrent respiratory papillomatosis: prospective study.

Ann Otol Rhinol Laryngol 2007; 116: 169-171.

Strong MS, Vaughan CW, Cooperbrand SR

Recurrent respiratory papillomatosis.

Ann Otol Rhinol Laryngol 1976; 85: 508-516.

Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L

Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latest infections.

Obstet Gynecol 1999; 93: 475-479.

Termine N, Panzarella V, Falaschini S

HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988 to 2007).
Ann Oncol 2008; 19: 1681-1690.

Terry RM, Lewis FA, Griffiths S, Wells M, Bird CC

Demonstration of human papillomavirus types 6 and 11 in juvenile laryngeal papillomatosis by in-situ DNA hybridization.
J Pathol 1987; 153:245-248.

Torrente MC, Rodrigo JP, Takes RP, Olofsson J, Ferlito A

Human papillomavirus infections in laryngeal cancer.
Head Neck. 2011; 33: 581-586.

Ullman UV

On the aetiology of the laryngeal papillomata.
Acta Otolaryngol 1923; 5: 317-334.

Uloza V

The course of laryngeal papillomatosis treated by end laryngeal microsurgery.
Eur Arch Otorhinolaryngol 2000; 257: 498-501.

Vambutas A, Di Lorenzo TP, Steinberg BM

Laryngeal papilloma cells have high levels of epidermal growth factor receptor and respond to epidermal growth factor by a decrease in epithelial differentiation.
Cancer Res 1993; 53: 910-914.

Van Valckenborgh I, Wellens W, De Clercq E, Feenstra L

Systemic cidofovir in papillomatosis.
Clin Infect Dis. 2001; 32: 62-64.

Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP

Recurrent respiratory papillomatosis.
Otolaryngol Clin North Am 2012; 45: 671-694.

Villa LL, Costa RL, Petta CA

Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial.
Lancet Oncol 2005; 6: 271-278.

Villa LL.

Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine.
Int J Infect Dis. 2007; 11: 17-25.

Vinokurova S, Wentzensen N, Einenkel J

Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract.
J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 1816-1821.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Meijer CJ, Muñoz N

Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.
J Pathol 1999; 189: 12-19.

Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR

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 2004; 114: 1-23.

Wiatrak BJ

Overview of recurrent respiratory papillomatosis.
Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 11: 433- 441

Wu R, Abramson AL, Shikowitz MJ

Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 expression is mediated through phosphatidylinositol-3 kinase, not mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase, in recurrent respiratory papillomas.
Clin Cancer Res 2005; 11: 6155-6161.

Wu R, Coniglio SJ, Chan A

Up-regulation of Rac1 by epidermal growth factor mediates COX-2 expression in recurrent respiratory papillomas.
Mol Med 2007; 13: 143-150.

Zhang P, Steinberg BM

Overexpression of PTEN/MMAC1 and decreased activation of Akt in human papillomavirus-infected laryngeal papillomas.
Cancer Res 2000 60: 1457-1462.

Danksagung

*„Keine Schuld ist dringender als die, Dank zu sagen!“
(Marcus Tullius Cicero)*

Herrn Prof. Dr. H. P. Zenner danke ich für die Bereitstellung des Themas, für seine rasche Korrektur und seine immer gewährte Hilfsbereitschaft bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ganz besonders Herrn Dr. med. P.-S. Mauz für die freundliche Unterstützung und die hervorragende Betreuung und Beratung bei der Ausarbeitung des Themas sowie bei der Anfertigung und Korrektur dieser Arbeit.

Bei Herrn Dr. med. John Thierike und bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs der HNO Klinik in Tübingen möchte ich mich für die freundliche Unterstützung danken, die mir die Durchführung dieser Studie ermöglichte.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie und meiner Freundin Christina, die mich bei der Erstellung dieser Dissertationsschrift immer unterstützt haben.

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel „Klinische Ergebnisse in der Behandlung der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose mit Microdebrider, intraläsionaler Cidofovir-Injektion und Impfung mit Gardasil®“ selbst verfasst und keine anderen als die ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen sind als solche gekennzeichnet.

Diese Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Promotionsverfahren vorgelegt. Ich habe bei keiner anderen Hochschule ein Promotionsverfahren oder ein entsprechendes Prüfungsverfahren beantragt.

Mir ist bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels einleiten wird.

Ich versichere, dass gegenwärtig kein Strafverfahren mich anhängig ist.

Ich erkläre, dass mir die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren nicht kommerziell vermittelt wurde und dass keine Organisation eingeschaltet wurde, die gegen Entgelt diese Dissertationen verfasst hat. Ich bestätige des Weiteren, dass mir die Rechtsfolge der Inanspruchnahme eines gewerblichen Promotionsvermittlers und die Rechtsfolge bei Unwahrhaftigkeiten in dieser Erklärung bekannt sind.