

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Prof. Dr. med. D. Beutner
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Larynxpapillomatose – eine retrospektive Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christina Mireille Prawitt

aus

Kassel

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer*in: Prof. Dr. med. A. Olthoff

Ko-Betreuer*in: PD Dr. Dr. P. Brockmeyer

Prüfungskommission

Referent*in: Prof. Dr. med. A. Olthoff.....

Ko-Referent*in:

Drittreferent*in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Larynxpapillomatose – eine retrospektive Studie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | IV |
| Abkürzungsverzeichnis..... | V |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Anatomie des Larynx..... | 1 |
| 1.2 Das Humane Papillomavirus (HPV)..... | 2 |
| 1.2.1 Die Entdeckung von HPV und der Zusammenhang mit Larynxpapillomen..... | 3 |
| 1.2.2 Weitere HPV-assoziierte Erkrankungen im Oropharynx | 4 |
| 1.3 Larynxpapillomatose (RRP)..... | 5 |
| 1.3.1 Die juvenile Larynxpapillomatose (JORRP) | 7 |
| 1.3.2 Die adulte Larynxpapillomatose (AORRP)..... | 8 |
| 1.3.3 Lokalisation und Symptome der Larynxpapillomatose | 9 |
| 1.3.4 Diagnostik | 10 |
| 1.3.5 Therapie..... | 11 |
| 1.3.5.1 Cidofovir..... | 12 |
| 1.3.5.2 HPV-Impfung..... | 13 |
| 1.4 Ziel dieser Arbeit..... | 14 |
| 2 Material und Methoden | 16 |
| 2.1 Patientenkollektiv..... | 16 |
| 2.2 Datenerhebung und Auswertung..... | 17 |
| 2.3 Ablauf der HPV-Typisierung | 18 |
| 3 Ergebnisse..... | 20 |
| 3.1 Allgemeine Informationen über das Kollektiv | 20 |
| 3.1.1 Beobachtungszeitraum, Alter und Geschlecht | 20 |
| 3.1.2 Vorerkrankungen in- und außerhalb des Larynx..... | 21 |
| 3.1.3 Allergien, Nikotin- und Alkoholkonsum..... | 22 |
| 3.2 Erstvorstellung in der Universitätsmedizin Göttingen..... | 23 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.2.1 | Lokalisationen und Symptome..... | 23 |
| 3.2.2 | Graduierung nach Dikkers, Score nach Derkay et al. und Stimmanalyse..... | 29 |
| 3.3 | Therapie und Verlauf..... | 32 |
| 3.3.1 | HPV-Subtypen und Dysplasien | 32 |
| 3.3.2 | Operationen | 35 |
| 3.3.3 | Adjuvante Therapie..... | 36 |
| 3.3.4 | Rezidive und Nachbeobachtung..... | 36 |
| 3.4 | Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich Signifikanz..... | 38 |
| 4 | Diskussion..... | 42 |
| 4.1 | Diskussion der allgemeinen Informationen über das Kollektiv | 42 |
| 4.2 | Diskussion der Erstvorstellung in der Universitätsmedizin Göttingen | 45 |
| 4.3 | Diskussion Therapie und Verlauf..... | 47 |
| 4.4 | Diskussion Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich Signifikanz | 51 |
| 4.5 | Ausblick | 54 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 56 |
| 6 | Anhang | 58 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 68 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Etagen des Larynx. | 1 |
| Abbildung 2: Blick durch das Laryngoskop..... | 2 |
| Abbildung 3: Balkendiagramm betroffene Larynxabschnitte bei Behandlungsbeginn in UMG.. | 25 |
| Abbildung 4: Gesamtkollektiv Farbschema Lokalisationen bei Behandlungsbeginn..... | 25 |
| Abbildung 5: AORRP-Kollektiv Farbschema Lokalisationen bei Behandlungsbeginn..... | 26 |
| Abbildung 6: JORRP-Kollektiv Farbschema Lokalisationen bei Behandlungsbeginn.. | 26 |
| Abbildung 7: Balkendiagramm Papillomlokalisierung bei Behandlungsbeginn in UMG. | 27 |
| Abbildung 8: Balkendiagramm Erstsymptome.. | 29 |
| Abbildung A: Legende zu Lokalisationen in Abbildung 4, 5 und 6..... | 61 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Histologisch gewertetes Larynxpapillom..... | 17 |
| Tabelle 2: Allgemeine Informationen über das Patientenkollektiv | 20 |
| Tabelle 3: Vorerkrankungen..... | 21 |
| Tabelle 4: Allergien, Nikotinabusus und Alkoholkonsum..... | 22 |
| Tabelle 5: Verteilung Papillome nach Larynxregion..... | 24 |
| Tabelle 6: Erstsymptome der Patienten..... | 28 |
| Tabelle 7: Graduierung nach Dikkers (2006)..... | 29 |
| Tabelle 8: Score nach Derkay et al. (1998)..... | 30 |
| Tabelle 9: Irregularitätskomponente und Rauschkomponente..... | 31 |
| Tabelle 10: Voice Handicap Index (VHI)..... | 31 |
| Tabelle 11: HPV-Typisierung im Rahmen der ersten Operation..... | 32 |
| Tabelle 12: Wiederholte HPV-Typisierungen..... | 33 |
| Tabelle 13: Zuerst festgestellter Dysplasiegrad..... | 34 |
| Tabelle 14: Veränderung des Dysplasiegrades | 34 |
| Tabelle 15: Operationen..... | 35 |
| Tabelle 16: längste rezidivfreie Zeit..... | 37 |
| Tabelle 17: Übersicht unabhängige und abhängige Variablen..... | 38 |
| Tabelle 18: gemeinsamer Einfluss auf abhängige Variablen..... | 39 |
| Tabelle 19: einzelner Einfluss auf abhängige Variable | 40 |
| Tabelle A: Genaue Lokalisation Papillome | 58 |
| Tabelle B: Darstellung der Ergebnisse der Gesamtregression..... | 62 |
| Tabelle C: Darstellung der Ergebnisse der Einzelregression | 64 |
| Tabelle D: Detailansicht Regression adjuvante Therapie für die drei signifikanten, unabhängigen Variablen..... | 66 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| AORRP | <i>adult-onset of recurrent respiratory papillomatosis</i> , adulte Larynxpapillomatose |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| CMV | Cytomegalievirus |
| DGPP | Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. |
| DNA | Desoxyribonucleinsäure |
| GHD | Göttinger Heiserkeitsdiagramm |
| HIV | Humanes Immundefizienz Virus |
| HNO | Hals-Nasen-Ohrenheilkunde |
| HPV | Humanes Papillomavirus |
| JORRP | <i>juvenile-onset of recurrent respiratory papillomatosis</i> , juvenile Larynxpapillomatose |
| MMR | Mumps-Masern-Röteln |
| OP | Operation |
| OPC | <i>oropharyngeale cancer</i> , oropharyngeales Karzinom |
| PEG | Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. |
| PPI | Protonenpumpeninhibitor(en) |
| RRP | <i>recurrent respiratory papillomatosis</i> , Larynxpapillomatose |
| SIN | Squamöse intraepitheliale Neoplasie |
| UMG | Universitätsmedizin Göttingen |
| VHI | <i>Voice Handicap Index</i> |

1 Einleitung

1.1. Anatomie des Larynx

Um die Larynxpapillomatose besser verstehen zu können, muss man sich zunächst die Anatomie anschauen. Soweit nicht anders angegeben, wurde die Anatomie in diesem Kapitel anhand von Paulsen und Waschke (2010) sowie von Schünke et al. (2015) beschrieben.

Der Larynx (Kehlkopf) liegt ventral des Pharynx (Rachen) und hat einen von kranial betrachtet symmetrischen Aufbau. Er beginnt mit der Epiglottis (Kehldeckel), deren Spitze auf Höhe des Zungenbeins liegt, und endet unterhalb des Ringknorpels. Wittekindt und Guntinas-Lichius (2010) beschreiben die Funktionen der Epiglottis zum einen als mechanischer Schutz der Luftwege und zum anderen als Bildung der Stimme. Der Larynx wird in drei Etagen oder Kompartimente eingeteilt: der supraglottische, der glottische und der subglottische Raum.

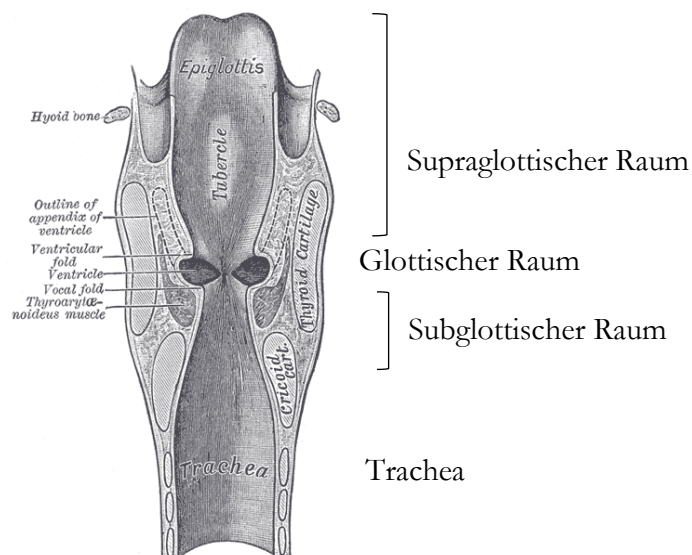


Abbildung 1: Etagen des Larynx. Modifiziert nach Henry Gray (1918) Fig. 954, Lizenz Public Domain. Dargestellt sind von ventral betrachtet die drei Etagen des Larynx sowie die Trachea.

Der supraglottische Raum oder auch Supraglottis erstreckt sich vom Kehlkopfeingang bis auf Höhe der Plica vestibularis (Taschenfalten, *ventricular fold*). Der Kehlkopfeingang selbst wird nach kranial und ventral von der Epiglottis und nach dorsal von den Plicae aryepiglotticae (*aryepiglottic fold*) begrenzt. Diese Schleimhautfalten überziehen den Aryknorpel (Stellknorpel) inklusive der Aryhöcker. Im unteren Teil der Supraglottis befinden sich der Ventriculus laryngis (Morgagni-Ventrikel, *ventricle*), welcher von den Plicae vestibularis als laterale symmetrische Ausbuchtung gebildet wird.

Der glottische Raum geht von den Taschenfalten bis zu den Plicae vocalis (Stimmfalten oder Stimmlippe, *vocal fold*). Die Stimmlippen laufen schräg nach ventral zusammen und bilden dort die Commissura anterior (vordere Kommissur). Der Raum zwischen den Stimmlippen nennt sich Rima glottidis (Stimmritze). Ungefähr die vorderen zwei Drittel der Rima glottidis werden von der Pars intermembranacea und das hintere Drittel von der Pars intercartilaginea gebildet und nach dorsal von der Plica interarytenoidea (Interaryregion) begrenzt. Die Plicae vocalis und die Rima glottidis bilden innerhalb des transglottischen Raums die Glottis.

Der subglottische Raum oder Subglottis wird nach kranial durch den inferioren Teil der Stimmlippen und nach dorsal von dem Unterrand des Cartilago cricoidea (Ringknorpel) begrenzt. Die Subglottis ist kranial konusförmig und geht im Verlauf in einer Zylinderform über. Kaudal der Subglottis beginnt die Trachea, welche bereits außerhalb des Larynx liegt.

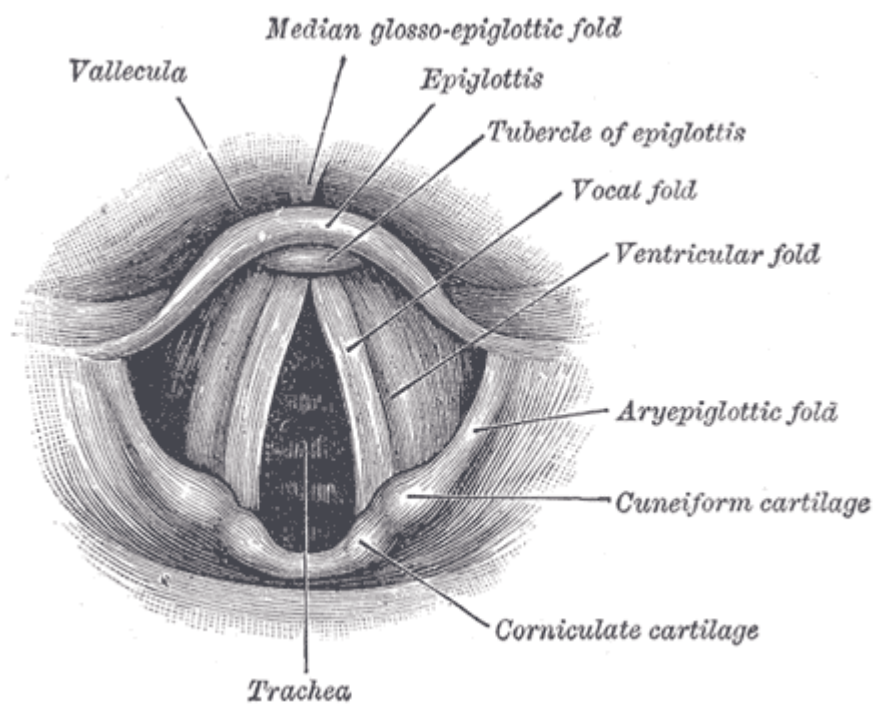


Abbildung 2: Blick durch das Laryngoskop. Von Henry Gray (1918), Fig. 956, Lizenz: Public Domain. In der Abbildung oben ist dabei ventral, in der Abbildung unten dorsal.

1.2 Das Humane Papillomavirus (HPV)

Humane Papillomviren umfassen eine Virusfamilie mit doppelsträngiger DNA und einer Größe von 55 nm, von der mittlerweile über 200 Subtypen bekannt sind (Ivancic et al. 2020; Trzcinska et al. 2020; Andratschke et al. 2008; Näsman et al. 2020). Sie lösen verschiedene Erkrankungen aus wie z. B. benigne Haut- und Genitalwarzen oder Larynxpapillome, aber auch maligne Erkrankungen wie Cervix-, Anal-, Vaginal-, Vulva-, Oropharyngeal- und Peniskarzinome (zur

Hausen 2009; Roman und Aragonés 2021). HPV gilt daher als onkogenes Virus (Andratschke et al. 2008). Von den exprimierten Proteinen sind sechs sogenannte *early* und zwei sogenannte *late* Proteine (Ivancic et al. 2020). Die Proteine E6 und E7 gelten dabei als Onkogene (Andratschke et al. 2008; Abramson et al. 2004; Lechner et al. 2022). Die verschiedenen Subtypen werden hinsichtlich des karzinogenen Risikos in Low-Risk- und High-Risk-Typen eingeteilt, bei dem auch die bereits erwähnten Proteine E6 und E7 eine Rolle zu spielen scheinen (Andratschke et al. 2008; Bai und Allen 2021). Aktuell gibt es laut WHO 14 High-Risk-Typen, die mit Dysplasien und Karzinomen assoziiert werden: HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 (Lechner et al. 2022; Maxwell et al. 2016). Den in Larynxpapillomen zu findenden Subtypen HPV-6 und 11 wird hingegen ein eher niedriges Risiko nachgesagt und gelten daher als Low-Risk-Typen (Näsman et al. 2020; Andratschke et al. 2008).

Die HPV-Infektion selbst verläuft in der Regel subklinisch (Nebesio et al. 2001). Die Infektion kann entweder spontan ausheilen oder verbleibt als latente Infektion in den Basalzellen des Epithels (Gravitt 2011; Nebesio et al. 2001). Diese Latenz ist für die Entstehung von Rezidiven bei der Larynxpapillomatose relevant, wobei man nicht weiß, was eine Reaktivierung auslöst (Abramson et al. 2004).

Die Prävalenz von HPV ist je nach Körperregion und Land unterschiedlich. So wurde HPV in der Mundhöhle bei 6 % der 0- bis 20-jährigen und bei 14,7 % der 18- bis 69-jährigen nachgewiesen, ohne dass diese eine damit verbundene Erkrankung hatten (Summersgill et al. 2001; Ivancic et al. 2020). Roman und Aragonés (2021) wiesen insgesamt bei 6 % der 18- bis 69-jährigen HPV in der Mundhöhle nach und bei 4 % waren es High-Risk-Typen. Nach einer Tonsillektomie konnte in dem entnommenen Gewebe bei 2 % HPV nachgewiesen werden, ohne dass diese Patienten eine Larynxpapillomatose aufwiesen (McMurray et al. 2008). Eine Studie aus den USA von 2017 berechnete eine Prävalenz von oraler HPV-Infektion von 11,5 % für Männer und 3,2 % für Frauen (Sonawane et al. 2017). Bei einer Untersuchung zur HPV-Prävalenz in der Cervix konnte man HPV bei 1,4 % der Frauen in Spanien und 25 % der Frauen in Nigeria nachweisen (McMurray et al. 2008).

1.2.1 Die Entdeckung von HPV und der Zusammenhang mit Larynxpapillomen

HPV ist mittlerweile als Ursache von verschiedenen Erkrankungen wie Haut- und Genitalwarzen sowie der Larynxpapillomatose bekannt (zur Hausen 2009). Die Infektiosität der Larynxpapillomatose wurde bereits 1923 durch Ullmann beschrieben (Awad et al. 2019). Die Infektiosität von Haut- und Genitalwarzen war jedoch schon länger bekannt (zur Hausen 2009). Rowson

und Mahy (1967) konnten schließlich das Humane Papillomavirus als Ursache dieser Erkrankungen ausmachen. In den nächsten Jahrzehnten wurde weiter an diesem Virus geforscht und so immer mehr Subtypen und damit assoziierte Erkrankungen entdeckt (zur Hausen 2009). 1980 konnte HPV-6 erstmals aus Genitalwarzen, 1982 HPV-11 aus Larynxpapillomen und 1983 HPV-16 bzw. 1984 HPV-18 aus Karzinomen isoliert werden (Gissmann und zur Hausen 1980; Gissmann et al. 1983; Dürst et al. 1983; Boshart et al. 1984; zur Hausen 2009).

In Larynxpapillomen konnte man vor allem HPV-6 oder 11 nachweisen, seltener HPV-16, 18, 31, 33, 39 oder 45 (Mauz et al. 2018; Chadha und James 2005; Drejet et al. 2017; Buchinsky et al. 2019; Derkay et al. 1998; Benedict und Derkay 2021).

Die alleinige HPV-Infektion scheint jedoch nicht zur Entstehung von Papillomen auszureichen, sodass vermutlich weitere Faktoren die Entstehung beeinflussen (Andratschke et al. 2008). Der Ort der Infektion könnte durch die Histologie der unterschiedlichen Gewebe ebenfalls Einfluss auf die Entstehung von Papillomen haben, da HPV vorrangig Epithelzellen infiziert (Benedict et al. 2022). Diese könnten z. B. die Expression von HPV beeinflussen (Abramson et al. 2004). Auch der Immunstatus scheint bei der Infektion mit HPV eine Rolle zu spielen (Gravitt 2011). Stern et al. (2007) fanden bei Kindern mit juveniler Larynxpapillomatose eine verringerte bzw. veränderte zelluläre Immunantwort. Jedoch scheint unklar zu sein, ob diese veränderte Immunantwort Ursache oder Folge der HPV-Infektion ist. Major et al. (2005) fanden zudem heraus, dass sich die Viruslast der Papillome sich im Laufe der Erkrankung verändern kann. Weitere Forschungen und Erkenntnisse zum Mechanismus einer HPV-Infektion bis hin zur letztendlichen Entstehung von Larynxpapillomen müssen daher abgewartet werden.

1.2.2 Weitere HPV-assoziierte Erkrankungen im Oropharynx

Neben der Larynxpapillomatose spielt HPV auch eine große Rolle bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Die Prävalenz der HPV-positiven Karzinome wird je nach Literatur unterschiedlich angegeben. Gallagher und Derkay (2008) beschreiben eine Prävalenz von 26 % bei den Plattenepithelkarzinomen, wobei diese mit 36 % am häufigsten in Form von oropharyngealen Karzinomen auftreten, gefolgt von 24 % als orale und 24 % als laryngeale Karzinome. Gillison et al. (2015) berichten von 45,8 % HPV-positiven Karzinomen bei den oropharyngealen Karzinomen, 24,2 % bei den oralen und 22,1 % bei den laryngealen Karzinomen. Das Tonsillenkarzinom hat mit 51 % HPV-positiver Karzinome die höchste Rate außerhalb des Larynx (Gallagher und Derkay 2008).

HPV-16 macht dabei 82,2 % der HPV-positiven Karzinome aus und innerhalb der oropharyngealen Karzinome sind es sogar über 90 % (Gillison et al. 2015; Zaravinos 2014). HPV-16 findet sich jedoch auch bei 1,0 bis 7,6 % der gesunden Menschen (Maxwell et al. 2016).

Interessanterweise steigen in den letzten Jahrzehnten die Inzidenzen sowohl von HPV-positiven Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich als auch von Genitalwarzen, ohne dass ein vergleichbarer Trend bei der Larynxpapillomatose zu beobachten ist (Omland et al. 2014b). Vor allem die Inzidenz der (oft HPV-positiven) oropharyngealen Karzinome steigt, während z. B. die Inzidenz der (oft HPV-negativen) Mundhöhlenkarzinome abnimmt (Gillison et al. 2015; Lechner et al. 2022; Wittekindt et al. 2018). Gleichzeitig gehen die Inzidenzen von laryngealen und hypopharyngealen Karzinomen durch weniger Alkohol- und Tabakkonsum zurück (Maxwell et al. 2016). Verschiedene Metaanalysen aus den USA, Nordamerika, Europa, Australien und den Niederlanden belegen ebenfalls einen Anstieg der Prävalenz HPV-positiver oropharyngealer Karzinome, von mindestens 5,1 % auf maximal 72,2 % (Gillison et al. 2015). HPV-positive oropharyngeale Karzinome haben jedoch eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate als HPV-negative oropharyngeale Karzinome (Lechner et al. 2022). Vor allem bei HPV-positiven Tonsillen- und Zungengrundkarzinomen unterscheiden sich die Prognosen von den HPV-negativen Karzinomen und oft ist eine weniger aggressive Therapie ausreichend (Näsman et al. 2020).

Als Vorstufe eines Karzinoms kann zunächst eine Dysplasie stehen. Diese können mit mehreren Klassifikationen angegeben werden. Wittekindt und Guntinas-Lichius (2010) haben tabellarisch u. a. die squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN) mit der WHO-Klassifikation dargestellt. Eine SIN 1 entspricht dabei einer geringgradigen Dysplasie, eine SIN 2 einer mäßiggradigen Dysplasie und eine SIN 3 einer hochgradigen Dysplasie oder einem Carcinoma in situ. Eine weitere Klassifikation ist die Ljubljana-Klassifikation, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll (Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010). In dieser retrospektiven Studie wurde die SIN-Klassifikation angewendet.

1.3 Larynxpapillomatose (RRP)

Bei der Larynxpapillomatose oder auch *recurrent respiratory papillomatosis* (RRP) handelt es sich um eine gutartige Neoplasie des Larynx (Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010; Benedict und Derkay 2021). Laut Derkay und Wiatrak (2008) ist sie bei Kindern die zweithäufigste Ursache für Heiserkeit und sogar die häufigste gutartige Neoplasie des Larynx. Papillome können breitbasigflach oder exophytisch-gestielt wachsen (Andratschke et al. 2008; Nawka 2018). Die Oberfläche ist dabei mehr oder weniger uneben mit einer rosa bis weißen Farbe (Neumann et al. 2003;

Nawka 2018; Andratschke et al. 2008). Papillome können einzeln oder beertartig auftreten und in Größe und Form variieren (Neumann et al. 2003). Die Larynxpapillomatose kann auch extralaryngeal auftreten, z. B. in der Trachea oder pulmonal (Derkay 1995). Bei schweren Verläufen kann eine Tracheotomie notwendig sein (Novakovic et al. 2018). Diese sollte jedoch nach Möglichkeit vermieden werden, da u. U. Papillomgewebe in tiefere Etagen der Atemwege gelangt und dort zu weiteren Schwierigkeiten führen kann (Ivancic et al. 2018; Nawka 2018). Daher sollte – wenn sich eine Tracheotomie nicht vermeiden lassen sollte – schnellstmöglich die Dekanülierung angestrebt werden (Ivancic et al. 2018; Derkay und Wiatrak 2008).

In seltenen Fällen kann die benigne Larynxpapillomatose maligne entarten. Die Malignitätsrate liegt je nach Literatur bei 1-7 % (Gerein et al. 2005; Gallagher und Derkay 2008; Benedict et al. 2022). Selten versterben Patienten auch an einer Larynxpapillomatose (Chadha und James 2010). Ursache dafür sind neben der bereits beschriebenen malignen Entartung auch Atemwegsobstruktionen, Komplikationen durch die Anästhesie oder Lungenerkrankungen z. B. durch pulmonale Papillome (Armstrong et al. 2000; Wilcox et al. 2014). Vereinzelt wird die Mortalität mit 1-3 % Prozent angegeben (Armstrong et al. 2000; Wilcox et al. 2014).

Insgesamt handelt es sich bei der Larynxpapillomatose um eine seltene Erkrankung (Benedict und Derkay 2021). Sie wird in die juvenile und die adulte Form eingeteilt, auf die in Kapitel 1.3.1 und Kapitel 1.3.2 näher eingegangen werden soll. Die Inzidenz wird für beide Formen getrennt angegeben, liegt jedoch für beide im niedrigen einstelligen Bereich pro 100.000 Einwohner (Derkay 2001; siehe auch Kapitel 1.3.1 und Kapitel 1.3.2).

Charakteristisch für die rezidivierende Larynxpapillomatose sind - wie der Name schon sagt - die immer wiederkehrenden Rezidive, wobei Verlauf sehr unterschiedlich sein kann. (Pogoda et al. 2022; Ongkasuwan und Friedman 2012). In Studien fiel auf, dass Rezidive oft in der Region entstehen, in der das ursprüngliche Papillom war (Hu et al. 2019). Eine Ursache dafür könnte sein, dass es eine latente HPV-Infektion im klinisch gesunden Nachbargewebe gibt, welche nach der Papillomentfernung aktiviert wird (Hu et al. 2019; Kocjan et al. 2013). Eine weitere mögliche Ursache ist das histologisch unvollständige Entfernen der ursprünglichen Läsion, z. B. weil sie operativ nicht gut zugänglich ist (Hu et al. 2019). Es wird außerdem spekuliert, dass der Wundheilungsprozess nach einer Operation eine latente HPV-Infektion reaktivieren kann (Kocjan et al. 2013). Auch eine Metaplasie des an das Plattenepithel angrenzenden Gewebes durch diverse Faktoren kann u. U. eine latente HPV-Infektion triggern (Abramson et al. 2004). Die Rezidivraten sind in der Literatur sehr variabel und werden für die juvenile Larynxpapillomatose zwischen 17 und 100 % und für die adulte Larynxpapillomatose zwischen 19 und 61 % angegeben (Neumann et al. 2003; Uloza 2000; Andratschke et al. 2008).

1.3.1 Die juvenile Larynxpapillomatose (JORRP)

Die juvenile Larynxpapillomatose oder auch *juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis* (JORRP) beginnt – wie der Name sagt – im jüngeren Alter. Je nach Literatur werden unterschiedliche Altersgrenzen erwähnt. Zu findende Altersgrenzen sind unter 16 Jahre (Benedict et al. 2018; 2022), unter 18 Jahre (Pogoda et al. 2022; Omland et al. 2014b; San Giorgi 2016; Tjon Pian Gi et al. 2015) und unter 20 Jahre (Doyle et al. 1994; Uloza 2000). Die häufigste zu findende Altersgrenze einer JORRP legt diese mit einem Alter von unter zwölf Jahren bei Erstdiagnose fest (Andratschke et al. 2008; Balazic 1997; Bertinazzi 2022; Derkay 2001; Derkay und Blucher 2018; Ivancic et al. 2018; Ruiz et al. 2014; Ryan et al. 2021). Da die Altersgrenze unter zwölf Jahren die gängigste Definition der JORRP ist, wurde diese hier übernommen.

Die meisten Kinder erkranken vor ihrem 5. Geburtstag an einer JORRP (Mounts et al. 1982; Kocjan et al. 2013; Derkay 1995; 2001; Neumann et al. 2003; Gallagher und Derkay 2008). Der Altersgipfel dieser Form liegt dabei je nach Literatur zwischen dem zweiten Lebensjahr und vier Jahren (Armstrong et al. 1999; 2000; Derkay 2001; Reeves et al. 2003; Andratschke et al. 2008; Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010). Die juvenile Larynxpapillomatose ist sowohl in der Dauer als auch im Verlauf sehr variabel und daher schwer vorhersehbar, kann aber in der Pubertät spontan in Remission gehen (Cohn et al. 1981; Pudzuhn et al. 2007).

Das Geschlechterverhältnis wird als annähernd ausgeglichen beschrieben, das heißt, es erkranken gleich viele Jungen wie Mädchen (Armstrong et al. 1999; Ruiz et al. 2014; Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010). Teilweise wird auch ein Verhältnis von 2:1 zu Ungunsten der Jungen angegeben (Andratschke et al. 2008; Omland et al. 2014a; 2014b).

Die JORRP ist eine seltene Erkrankung, sodass die in der Literatur zu findenden Inzidenzen je nach Region und Art der durchgeführten Studie zwischen 0,02 pro 100.000 Einwohner in Australien und 4,3 pro 100.000 Einwohner in den USA variieren (Novakovic et al. 2018; Derkay 1995). Studien aus dem europäischen Raum beschreiben eine Inzidenz von 3,62 pro 100.000 (Ivancic et al. 2018; Derkay 2001).

Wie bereits beschrieben, wird als Ursache der Larynxpapillomatose eine Infektion mit HPV angenommen. Man geht mittlerweile davon aus, dass HPV während der Schwangerschaft oder unter der Geburt vertikal von der HPV-positiven Mutter auf das Kind übertragen wird (Benedict et al. 2022; Ivancic et al. 2020; Campisi et al. 2010). Ein normaler Körperkontakt wie das Spielen zwischen Kindern scheint dabei für eine Übertragung nicht auszureichen (Kashima et al. 1992). Es wurde festgestellt, dass HPV v. a. in Kindern HPV-positiver Mütter nachgewiesen kann, die vaginal dieses Kind als Erstgeborenes entbunden haben (Andratschke et al. 2008). Eine Sectio scheint jedoch keine Übertragungsprophylaxe von HPV zu bringen, sodass die

Indikation dazu immer individuell gestellt werden muss (Ivancic et al. 2018; Shykhon et al. 2002). Bei 30 % der Kinder HPV-positiver Mütter konnte nach der Geburt HPV im nasopharyngealen Sekret nachgewiesen werden (Andratschke et al. 2008; Derkay und Wiatrak 2008). Es fiel auf, dass der im Kind nachgewiesene HPV-Subtyp identisch mit dem HPV-Subtyp der Mutter war (Tenti et al. 1999).

Der Verlauf wird im Gegensatz zur adulten Form als eher aggressiv beschrieben, wobei histologisch kein Unterschied besteht (Omland et al. 2014b; Buchinsky et al. 2019). Aggressiver bedeutet u. a. mehr Läsionen, ein höheres Rezidivrisiko und die damit verbundene Notwendigkeit einer Therapie (Pogoda et al. 2022). In der älteren Literatur wird zudem eine höhere Tracheotomie-Rate bei der juvenilen Larynxpapillomatose angegeben (Doyle et al. 1994; Derkay 1995).

Im Vergleich zum Vorkommen von HPV in der Mundhöhle entwickelt jedoch nur ein kleiner Teil eine Larynxpapillomatose (siehe auch Kapitel 1.2.1). Daher wird eine multifaktorielle Genese dieser Erkrankung angenommen (Ivancic et al. 2018). Eine These ist, dass das Immunsystem beeinträchtigt sein könnte. Hierzu finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Derkay (1995) beschreibt beispielsweise bei einigen Kindern mit juveniler Larynxpapillomatose eine generelle Immunsuppression z. B. durch HIV oder eine Organtransplantation. Neuere Forschungen von Li et al. (2022) legen hingegen nahe, dass bei Patienten mit juveniler Larynxpapillomatose ein Teil des Immunsystems dysfunktional sei, jedoch keine generelle Immunsuppression vorliege. Auch Allen (2021) und Bai und Allen (2021) geben an, dass es keinen spezifischen Immundefekt gebe, der zu einer Larynxpapillomatose führe. In einem Case Report von Jayawardena et al. (2021) berichtet die Arbeitsgruppe über ein zweieiüiges Zwillingsspaar, welches vaginal von einer Mutter mit aktiver *Condylomata acuminata* entbunden wurde. Der zweite Zwilling entwickelte eine JORRP mit im Verlauf notwendiger Tracheotomie, wohingegen der erste Zwilling gesund blieb und auch bei laryngoskopischen Kontrollen keinerlei Auffälligkeiten zeigte. Bei beiden Kindern wurden diverse Komponenten des Immunsystems getestet. Es zeigte sich bei dem Zwilling mit JORRP eine leichte immunologische Dysfunktion in einzelnen Bereichen, welche bei dem nicht betroffenen Zwilling nicht nachgewiesen werden konnte. Anhand dieser Beispiele kann man sehen, dass die Rolle des Immunsystems nach wie vor nicht abschließend geklärt ist.

1.3.2 Die adulte Larynxpapillomatose (AORRP)

Als adulte Larynxpapillomatose oder *adult-onset recurrent respiratory papillomatosis* (AORRP) wird der Beginn der Erkrankung ab zwölf Jahren und älter bezeichnet (Ivancic et al. 2018; Ruiz et al. 2014). Sie macht 10 % aller und 87 % der benignen Larynx-tumore aus (Andratschke et al. 2008).

Die meisten Patienten erkranken zwischen 20 und 40 Jahren, je nach Literatur mit leicht anderem Altersgipfel (Derkay und Bluher 2018; Kocjan et al. 2013; San Giorgi et al. 2016; Chadha und James 2005).

Im Gegensatz zu der JORRP finden sich bei der AORRP v. a. Männer unter den Patienten. Je nach Studie wird das Geschlechterverhältnis mit 3:2 bis 4:1 angegeben (Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010; Andratschke et al. 2008; Benedict et al. 2022). Möglicherweise könnten die Hormone der beiden Geschlechter ein Grund dafür sein, die genaue Ursache ist jedoch unklar (Benedict et al. 2018).

Die AORRP ist ebenfalls eine seltene Erkrankung mit je nach Studie und Region schwankenden Inzidenzen. Für den europäischen Raum liegt sie bei zwischen 3,94 pro 100.000 Einwohner und für die USA bei 1,8 pro 100.000 Einwohner (Ivancic et al. 2018; Derkay 1995; 2001).

Insgesamt scheint die AORRP einen weniger aggressiven Verlauf als die JORRP zu haben (Buchinsky et al. 2019). Bei der adulten Variante kann eine Remission nach deutlich weniger Operationen eintreten und die Intervalle zwischen den Eingriffen verlängern sich, je länger die Erstdiagnose zurückliegt (Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010; Buchinsky et al. 2019).

Für die adulte Larynxpapillomatose wird ein anderer Übertragungsweg als für die juvenile Form angenommen. Die Übertragung findet mutmaßlich horizontal, a. e. durch sexuelle Kontakte statt (Ruiz et al. 2014; Ivancic et al. 2020; Benedict et al. 2022). Die Genese der Entstehung von Larynxpapillomen wird ebenfalls als multifaktoriell angenommen (Ivancic et al. 2018). In einer Studie zu Alkohol- und Tabakkonsum als mögliche Risikofaktoren konnte kein Unterschied zwischen der AORRP-Gruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden (Ruiz et al. 2014). Bei älteren Patienten wird ein natürliches Nachlassen des Immunsystems angenommen (San Giorgi et al. 2016).

1.3.3 Lokalisation und Symptome der Larynxpapillomatose

Um die Symptome der Larynxpapillomatose zu verstehen, sollte man sich zunächst die Lokalisationen anschauen, an denen die Papillome entstehen können. Wie der Name schon sagt, tritt eine Larynxpapillomatose in der Regel im Bereich des Larynx auf (Nawka 2018; Ouda et al. 2021). Innerhalb des Larynx sind am häufigsten die Stimmlippen betroffen (Derkay und Bluher 2018). Dabei scheint laut Benedict et al. (2018) die anteriore Hälfte der Stimmlippen häufiger betroffen zu sein. Die genaue Ursache ist dabei unbekannt, es wird jedoch eine stärkere Beanspruchung durch mechanischen Stress, Traumata und Entzündungen angenommen (Benedict et al. 2018). Rousseau et al. (2011) stellten fest, dass mechanischer Stress z. B. im Rahmen der

Stimmbildung die Abwehrbarriere der Stimmlippen zu schwächen scheint, sodass diese anfälliger werden.

Bei Patienten mit der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) scheint jedoch eher die posteriore Glottis und die Subglottis betroffen zu sein (Derkay und Bluher 2018). Betrachtet man die Lokalisation bei juvenilen und adulten Patienten, ist laut Omland et al. (2014a) ist die Glottis bei einer JORRP signifikant häufiger betroffen als bei einer AORRP. Auch extralaryngeale Läsionen sind möglich. In einer Studie von Derkay (1995) wurden bei 31 % der JORRP- und 16 % der AORRP-Patienten Papillome außerhalb des Larynx festgestellt.

Da die Papillome oft auf den Stimmlippen sitzen, ist Heiserkeit eines der ersten Symptome einer Larynxpapillomatose, ohne dass die Patienten sich krank fühlen (Derkay und Wiatrak 2008; Wilcox et al. 2014; Nawka 2018). Weitere Symptome können generelle Stimmveränderungen bis Aphonie, Stridor, Dyspnoe bis hin zu ausgeprägter Atemwegsobstruktion sowie chronischer Husten sein (Doyle et al. 1994; Reeves et al. 2003; Wilcox et al. 2014; Chadha und James 2005). Bereits ein kleines Papillom auf den Stimmlippen kann Symptome auslösen, während es bei anderen Lokalisationen deutlich größer sein muss, damit ein Patient über Symptome berichtet (Benedict et al. 2022). Gerade bei kleinen Kindern kann Heiserkeit als Leitsymptom jedoch schnell übersehen werden, sodass es nicht selten zur Fehldiagnose von anderen Atemwegserkrankungen wie Asthma, Fremdkörperaspiration, Allergien oder Bronchitis kommen kann (Derkay und Wiatrak 2008; Ouda et al. 2021). Dadurch vergeht oft ein Jahr von Symptombeginn bis zur Erstdiagnose einer JORRP (Derkay und Wiatrak 2008).

1.3.4 Diagnostik

Um die Verdachtsdiagnose eines Larynxpapilloms zu stellen, wird mit Hilfe eines Endoskops der Larynx des Patienten betrachtet. Durch dieses Videolaryngoskop kann der Larynx neben dem normalen Bild stroboskopiert werden (Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010). Dabei wird eine Abfolge von vermeintlichen Standbildern erzeugt, um die Stimmlippen und ihre Bewegungen besser beurteilen zu können (Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010). Daneben gibt es das sogenannte *narrow band imaging*. Damit können (neue) Gefäße in Mucosa und Submucosa dargestellt und mögliche gesehene Läsionen besser beurteilt werden (Piazza et al. 2012).

Findet sich eine Pathologie, die makroskopisch wie ein Papillom aussieht, steht die Verdachtsdiagnose. Die endgültige Diagnose kann jedoch nur mit Hilfe einer Histologie im Rahmen einer Operation gestellt werden.

Um das Papillom beschreiben zu können, gibt es mehrere Möglichkeiten der Einteilung. Für diese Studie wurde die Graduierung nach Dikkers (2006) sowie der Score nach Derkay et al. (1998) verwendet.

Dikkers (2006) teilt die Papillome wie folgt ein: Grad 1 beschreibt flache Papillome, die entweder an einer oder an mehreren Stellen auftauchen. Bei Grad 2 handelt es sich um ein einzelnes exophytisches Papillom und bei Grad 3 um mehrere exophytische Papillome. Es wird ein Grad pro Patient und Untersuchung angegeben, und zwar immer der höchstgesehene.

Der Score nach Derkay et al. (1998) umfasst einen einseitigen Bogen, der ausgefüllt wird. Im ersten Teil wird die Klinik des Patienten erfasst und es werden Punkte für die Schwere der einzelnen Symptome vergeben. Für diesen ersten Teil kann man 0-11 Punkte bekommen. Der zweite Teil gibt die betroffenen Lokalisationen und Größe der Papillome wieder. Insgesamt werden 25 Lokalisationen von Larynx, Trachea und anderen Orten abgefragt. Für die Größe der Papillome werden maximal 3 Punkte vergeben. Ist kein Papillom an dem Ort im Fragebogen vorhanden, wird kein Punkt vergeben. So kommen für den zweiten Teil 0-75 Punkte zustande. Die Summe beider Teile ergibt dann 0-86 Punkte. Je mehr Punkte ein Patient hat, desto schwerer ist die Larynxpapillomatose. Die Punktzahl wird jedoch nicht in Schweregrade eingeteilt.

Neben Größe und Ausbreitung des Papilloms kann man die Stimme des Patienten zu beurteilen. Eine objektive Methode ist das Göttinger Heiserkeitsdiagramm mit Irregularitätskomponente und Rauschkomponente. Die Irregularitätskomponente besteht aus Jitter, Shimmer und mittlerer Periodenkorrelation, während die Rauschkomponente einen eigenen Parameter darstellt (Fröhlich et al. 1998).

Eine subjektive Methode zur Bestimmung der Stimmqualität ist die deutsche Version des *Voice Handicap Index* (VHI-30). Dabei handelt es sich um einen Fragebogen mit verschiedenen Items, in dem Patienten pro Frage 0 bis 3 oder 4 Punkte vergeben (Nawka et al. 2003). Die Schwere des Handicaps wird in vier verschiedene Schweregrade anhand der Perzentilen eingeteilt: kein Handicap bei 0 bis 14 Punkten (25. Perzentile), geringes Handicap bei 15 bis 28 Punkten (50. Perzentile), mittelgradiges Handicap bei 29 bis 50 Punkten (75. Perzentile) und hochgradiges Handicap bei 51 bis 120 Punkten (100. Perzentile) (DGPP und Nawka 2003).

1.3.5 Therapie

Eine kurative Therapie der Larynxpapillomatose gibt es bisher nicht (Pogoda et al. 2022). Die Therapie der Wahl ist aktuell die chirurgische Entfernung des Papilloms (Awad et al. 2019). Die möglichst schonende Operation steht dabei im Vergleich zur kompletten Abtragung des

Papilloms im Vordergrund (Andratschke et al. 2008). Dies ist prospektiv allein auf Grund der Häufigkeit von Operationen bei Patienten mit Larynxpapillomatose wichtig. Die meisten Operationen haben dabei Kinder unter drei Jahren, eventuell auch durch die andere Anatomie der ersten Lebensjahre (Armstrong et al. 1999).

Häufige Komplikationen der Operationen sind Vernarbung der Stimmlippen bis hin zur Synechiebildung (Drejet et al. 2017; Uloza 2000; Holland et al. 2002). Selbst bei sehr erfahrenen Operateuren und dem Einhalten bestimmter Techniken zur Synechievermeidung kann eine Synechie oder Vernarbung nicht immer vermieden werden (Holland et al. 2002). Auf die Synechiebildung Einfluss nehmen lässt sich zusätzlich durch die Behandlung eines bereits bestehenden Refluxes, jedoch hat dies keinen Einfluss auf die OP-Häufigkeit (Holland et al. 2002; Andratschke et al. 2008).

Eine alleinige chirurgische Entfernung ist gerade bei einem aggressiven Krankheitsverlauf oft nicht ausreichend (Matsuzaki et al. 2020). Bei diesen Patienten kann eine sogenannte adjuvante Therapie erforderlich sein. Derkay (2001) und Wilcox et al. (2014) gehen davon aus, dass 10-20 % der Patienten mit Larynxpapillomatose neben der chirurgischen auch eine adjuvante Therapie brauchen. Die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe sind vielfältig, jedoch herrscht Uneinigkeit, welche adjuvante Therapie am besten wirkt (Derkay et al. 2023). In diesem Kapitel soll näher auf die adjuvante Therapie mit Cidofovir und mit einer HPV-Impfung eingegangen werden, da diese Wirkstoffe bei den Patienten dieser retrospektiven Studie angewandt wurden. Weitere adjuvante Therapien, die sich aktuell in der Erprobung befinden, sind unter anderem die lokale Unterspritzung der Läsion mit einem MMR-Impfstoff sowie die lokale und systemische Anwendung von Bevacizumab (Wang et al. 2019; Derkay et al. 2023; Drejet et al. 2017; Ivancic et al. 2018; Pogoda et al. 2022; Ryan et al. 2021; Zeitels et al. 2011).

1.3.5.1 Cidofovir

Cidofovir ist ein Zytostatikum, welches als Cytosinanalogen die virale DNA-Replikation hemmt (Ivancic et al. 2018; Bai und Allen 2021). Ursprünglich wurde es intravenös bei HIV-Patienten mit CMV-Retinitis eingesetzt (Tjon Pian Gi et al. 2011; Neumann et al. 2003). 1998 führten Snoeck et al. die erste Studie zur intraläsionalen Gabe von Cidofovir bei Larynxpapillomatose durch. Seitdem sind diverse Studie erschienen, die den Therapieerfolg bei lokaler Cidofovirinjektion untermauern (z. B. durch Verlängerung des interoperativen Intervalls oder Erreichen einer Remission) oder aber nicht belegen können (Snoeck et al. 1998; Andratschke et al. 2008; Mauz et al. 2018; Tjon Pian Gi et al. 2011; Chadha und James 2010). Die Wirkung dieser lokalen

Injektion wird jedoch nicht als dauerhaft beschrieben, sodass wiederholte Gaben notwendig erscheinen (Andratschke et al. 2008).

In den meisten Studien haben die Patienten die lokale Gabe von Cidofovir gut vertragen und es kam nach der Gabe zu keinen nennenswerten Nebenwirkungen (Dikkers 2006; Snoeck et al. 1998; Broekema und Dikkers 2008; Gazia et al. 2020). In Tierexperimenten und einzelnen *case reports* konnte jedoch eine gewisse Kanzerogenität nach Cidofovirgabe nachgewiesen werden (Derkay und Wiatrak 2008; Gallagher und Derkay 2008; Neumann et al. 2003; Awad et al. 2019; Lee und Smith 2005). Diese Entdeckung wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Weibliche Ratten entwickelten nach systemischer Gabe von Cidofovir Mammakarzinome (Wutzler und Thust 2001). Es scheint jedoch keine Studie zur lokalen Gabe an Primaten oder Menschen zu geben (Pudszuhn et al. 2007). Auch die Studien, die Einzelfälle zu Dysplasien nach lokaler Cidofovirgabe beschreiben, geben keine höhere Malignitätsrate als die bereits bekannte Entartungsrate bei Larynxpapillomatose an (Dikkers 2006; Broekema und Dikkers 2008; Gazia et al. 2020). Hoesli et al. (2020) stellten in ihrer retrospektiven Studie mit insgesamt 159 Patienten (83 wurden mit Cidofovir behandelt, 71 nicht) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Dysplasieraten fest.

Die Benutzung von Cidofovir als lokale Injektion zur Therapie der Larynxpapillomatose ist allzeit eine Off-Label-Anwendung (BfArM 2011). 2011 veröffentlichte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einen Rote-Hand-Brief. Dieser warnt vor anderer Verwendung als der intravenösen zur Therapie der CMV-Retinitis. Grund hierfür sind u. a. vermehrte Nebenwirkungen bei Off-Label-Benutzung und dass es laut diesem Rote-Hand-Brief „als [ein] potenzielles Karzinogen für den Menschen angesehen werden [muss]“. Neben Cidofovir gibt es jedoch auch andere Adjuvantien, wie z. B. die HPV-Impfung.

1.3.5.2 HPV-Impfung

Eine weitere Möglichkeit ist eine Impfung gegen verschiedene HPV-Subtypen. Beispiele dieser Impfung sind der Vierfachimpfstoff Gardasil® (gegen HPV-6, 11, 16 und 18) und der Neunfachimpfstoff Gardasil 9® (gegen HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) (Gravitt 2011; Ivancic et al. 2020; Chaturvedi et al. 2018; Amiling et al. 2021). Tjon Pian Gi et al. (2016) konnten bei Patienten mit Larynxpapillomatose einen signifikanten Anstieg der Antikörperspiegel nach der Vierfachimpfung gegen die entsprechenden HPV-Subtypen im Vergleich zu vor der Impfung nachweisen. Diese durch die Impfung hervorgerufenen Immunreaktion ist dabei bis zu 100-mal stärker als durch eine natürliche Infektion (Mauz et al. 2018). Die Infektion selbst wird dabei nicht geheilt (Mauz et al. 2018).

Die Idee der Impfung ist dabei zum einen die Prävention vor einer HPV-Infektion und zum anderen ein möglicher Therapieansatz der Larynxpapillomatose (Matsuzaki et al. 2020). Mittlerweile wird die HPV-Impfung für Jungen und Mädchen im Alter zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen, in Ausnahmefällen auch darüber hinaus (PEG 2020). Australien führte von 2007 bis 2009 eine nationale Impfkampagne durch, in der ca. die Hälfte der 12- bis 26-jährigen Frauen vollständig gegen HPV geimpft wurden (Novakovic et al. 2018). In den Jahren 2011 bis 2016 führten Novakovic et al. (2018) eine prospektive Studie zu JORRP durch. Sie fanden heraus, dass die Inzidenz der JORRP von 0,16 pro 100.000 Einwohner auf 0,002 pro 100.000 Einwohner gesunken ist. Auch weitere Studien belegen die präventive Wirkung der HPV-Impfung (Derkay und Bluhner 2018; PEG 2020).

Die HPV-Impfung als Therapie der Larynxpapillomatose ist jedoch umstritten, da bisher u. a. entsprechend groß angelegte und randomisiert-kontrollierte Studien fehlen (Ivancic et al. 2020). Vereinzelt gibt es Studien, die einen positiven Effekt auf die Larynxpapillomatose beschreiben (Mauz et al. 2018; Matsuzaki et al. 2020; Tjon Pian Gi et al. 2016; Ivancic et al. 2020). Matsuzaki et al. (2020) stellten fest, dass es nach der HPV-Impfung bei der Mehrheit der Patienten mit Larynxpapillomatose zu einer Konversion hin zu HPV-negativ kam. Jedoch konnte nicht identifiziert werden, ob dies spontan oder durch die Impfung geschah. Generell ist die Wirkung der HPV-Impfung als Therapie unklar, da es sich eigentlich um eine präventive Impfung handelt, die die B-Zellen aktiviert (Bai und Allen 2021). Um bereits mit HPV infizierte Zellen zu eliminieren, bedarf es jedoch einer Immunantwort der T-Zellen (Bai und Allen 2021).

In der aktuellen Leitlinie wird daher mangels entsprechenden Nachweises keine Impfung als Therapie der Larynxpapillomatose empfohlen (PEG 2020).

1.4 Ziel dieser Arbeit

Die Larynxpapillomatose ist ein Krankheitsbild, welches zwar selten auftritt, jedoch mit vielen Arztkontakten und Operationen verbunden ist und teils schwere Folgen haben kann. Bisher gilt die Krankheit als nicht heilbar. Das Ziel der Therapie ist daher eine möglichst gute Symptomkontrolle, wenn nötig auch mit adjuvanter Therapie neben der operativen Entfernung. Bisher hat sich in der Literatur keine Überlegenheit einer bestimmten adjuvanten Therapie herauskristallisiert, sodass die Entscheidung, wann und welche adjuvante Therapie eingesetzt wird, oft individuell und an den Krankheitsverlauf angepasst ist. Neben der Therapie werden in der Literatur unterschiedliche Verläufe je nach Beginn der Erkrankung (juvenil oder adult) und je nach HPV-Typ beschrieben. Ein Unterschied zwischen Männern und Frauen im Krankheitsverlauf (nicht im Geschlechterverhältnis) findet sich bisher nicht in der Literatur. Das Ziel dieser Arbeit

ist daher, die Daten dieser retrospektiven Studie mit der bestehenden Literatur zu vergleichen und speziell herauszufinden, ob sich in diesem Patientenkollektiv Unterschiede im Verlauf bezüglich adjuvanter Therapie, Form der Larynxpapillomatose, HPV-Subtyp oder Geschlecht finden lassen. Auch wird geschaut, ob es weitere Daten gibt, die sich entweder in der Literatur so wiederfinden lassen oder ihr sogar widersprechen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten von Patienten ausgewertet, welche sich zwischen dem 29.06.1953 und dem 31.10.2020 mit der klinischen Diagnose einer (rezidivierenden) Larynxpapillomatose in der HNO-Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) in Behandlung befanden. Insgesamt wurden auf diese Weise 106 Patienten identifiziert. Eingeschlossen wurden die Patienten, die mindestens eine, in der UMG durchgeführte phonochirurgische Operation mit anschließendem histologischen Nachweis eines Larynxpapilloms hatten. Nicht berücksichtigt wurden Patienten, bei denen postoperativ statt eines Larynxpapilloms die Diagnose eines Carcinoma in situ bzw. Karzinoms gestellt wurde. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Patienten, die primär wegen einer solchen Diagnose in Behandlung waren und ein Larynxpapillom als Nebendiagnose aufgefallen ist. Zu guter Letzt mussten die Patienten in die Nutzung ihrer Daten zu Studienzwecken eingewilligt haben, um in diese retrospektive Studie eingeschlossen zu werden. Für diese Studie liegt ein Ethikantrag unter der Antragsnummer 2/10/20 vor.

Von den 106 identifizierten Patienten mussten 29 Patienten ausgeschlossen werden. Gründe hierfür waren keine Durchführung einer Operation in der UMG oder das Nichtvorliegen einer Patientenakte, eines postoperativen, histologischen Nachweises eines Larynxpapilloms oder einer Patienteneinwilligung. Zu erwähnen ist, dass sich bei 8 von diesen 29 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Larynxpapillom in der Histologie ein Larynxkarzinom herausstellte. Ebenfalls zu erwähnen ist, dass sich bei einem dieser Karzinompatienten das Karzinom an der Stelle eines invertierten Papilloms auf Boden einer chronischen Laryngitis entwickelte.

77 der 106 identifizierten Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für diese retrospektive Studie. Die Begriffe aus den histologischen Befunden, welche als Larynxpapillom gewertet wurden, finden sich in Tabelle 1. Zum Abschluss der Erhebung befanden sich noch 19 Patienten in anhaltender klinischer Behandlung (davon 2 mit JORRP und 17 mit AORRP) in der UMG. Bei den anderen 58 Patienten war entweder vorerst keine Behandlung in der UMG mehr erforderlich, wurde von Seiten des Patienten nicht (mehr) gewünscht oder es erfolgte ein Wechsel des Behandlungsortes, z. B. wegen eines Umzugs.

Tabelle 1: Histologisch gewertetes Larynxpapillom. Auflistung von Begrifflichkeiten aus histologischen Befunden, welche als Larynxpapillom gewertet wurden. In den frühesten Daten fand sich der Begriff „Stimmbandpolyp“, welcher damals fälschlicherweise für ein Papillom verwendet wurde.

| | |
|--|--|
| Larynxpapillom | „Stimmbandpolyp“ |
| Papillom | Papilläre Hyperplasie |
| Invertiertes Papillom | Papillomatöse Plattenepithelhyperplasie |
| Papillomatöse Plattenepithelfragmente | Plattenepitheliale verruköse Hyperplasie |
| Anderer Befund mit zentraler Papillombildung (z.B. chronische Laryngitis) | Anteile eines Papilloms |

2.2 Datenerhebung und Auswertung

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten aus den analogen und digitalen Patientenakten gesammelt und ausgewertet. Alle Patienten wurden bei Erstvorstellung und im Verlauf endoskopiert und stroboskopiert (Gerät: RPScene, Firma Reeder, Hamburg). Die dabei entstandenen Videoaufnahmen wurden zur Bestimmung der Graduierung nach Dikkers (2006) bzw. dem Score nach Derkay et al. (1998) genutzt. Sofern keine Videoaufnahmen vorhanden waren, erfolgte die Beurteilung anhand des ersten OP-Berichtes oder (sofern auch der nicht vorhanden war, gerade bei sehr alten Akten) anhand von Zeichnung und Beschreibung aus den Patientenakten. Das sogenannte *narrow band imaging* wurde erst nach Studienende angewandt und daher im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt.

Die Operationen wurden mit dem starren Mikrolaryngoskop ZEISS OPMI Vario 700 (Firma: Carl Zeiss Meditec AG, Jena) sowie dem Laser LUMENIS 40 C (Firma: LUMENIS, Israel) durchgeführt. Die anschließende Bestimmung des HPV-Subtyps ist in Kapitel 2.3 beschrieben. Einige Patienten erhielten im Behandlungsverlauf mindestens eine objektive Stimmanalyse in Form des Göttinger Heiserkeitsdiagramms (Gerät: WEVOSYS Voice Clinic Suite Pro, Firma WEVOSYS, Forchheim) und/oder eine subjektive Stimmanalyse anhand des *Voice Handicap Index* (VHI-30).

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS Statistics (Firma IBM, USA) sowie Excel (Firma Microsoft, USA). Neben der Bestimmung der Häufigkeiten wurden je nach Art der Variablen eine Lineare Regression, eine Ordinale Regression, eine Cox-Regression oder ein Log-Rank-Test durchgeführt. Zusätzlich war bei den Einzelregressionen eine Alphafehlerkorrektur notwendig. Eine Auflistung der Variablen und der jeweiligen Tests findet sich in Tabelle 17.

2.3 Ablauf der HPV-Typisierung

Das Gewebe aus dem phonochirurgischen Eingriff wurde postoperativ in einem Paraffin-Block gelagert. Zum Vorbereiten der HPV-Typisierung wurde dieser Gewebekblock zunächst auf 8-10 °C gekühlt. Anschließend wurde er mit einem Schlittenmikrotom (Gerät: Leica SM 2000R, Firma Leica, Nussloch) auf eine Schichtdicke von 10 µm geschnitten. Diese dünne Schicht wurde zum Ausrollen in ein kühles Wasserbad gelegt. Danach erfolgten das Dehydrieren auf einer Wärmeplatte und das endgültige Trocknen auf einem Objektträger. Mit Hilfe eines Skalpell wurde das Gewebe heruntergekratzt, das restliche Paraffin verblieb auf dem Objektträger. Für die DNA-Extraktion wurde das innuPREP FFPE DNA Kit IPC 16 (Firma: Analytik Jena AG, Jena) verwendet.

In ein Eppendorfer Reagenzgefäß wurden zunächst 200 µl der Lysis Solution und anschließend das zu analysierende Gewebe gegeben. Dazu kamen 40 µl der kühl gelagerten Proteinase K. Alles musste gut vermischt werden. Nun erfolgte zum Aufbrechen der Zellen die Inkubation auf einer Rüttelplatte (erst eine Stunde bei 65 °C, dann eine Stunde bei 90 °C).

Nach dieser ersten Inkubation wurden 200 µl Solution QPS zugegeben und alles erneut gut durchgemixt. Danach kam die Probe in Röhrchen 3 der Reagenzplatte des Testkits und in Röhrchen 1 Magnet-Bits. Die befüllte Reagenzplatte wurde zusammen mit den zu befüllenden Eppendorfer Reagenzgefäßen in den analytik jena InnuPure C16 (Firma Analytik Jena AG, Jena) gestellt. Nach Abschluss dieses Teils sollte sich reine DNA in den Eppendorfer Reagenzgefäßen befinden. Dies wurde mit Hilfe eines weiteren Geräts (NanoDrops, Firma Thermo Fisher Scientific, USA) überprüft.

Nach Extrahierung der reinen DNA konnte nun die HPV-Typisierung an sich erfolgen. Dafür wurde das *fHPV typing multiplex fluorescent-PCR kit* (Firma Genomed, UK) verwendet. Es eignete sich zur Bestimmung der Subtypen HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68. In ein weiteres Eppendorfer Reagenzgefäß wurden 2,5 µl Master mix, 7,5 µl Primer mix und 2,5 µl DNA gegeben. Diese wurden für circa zwei Stunden in senseoquest Labcycler (Firma: senseoquest, Göttingen) gegeben, welcher nach einem festen Programm die DNA bei unterschiedlichen Temperaturen und unterschiedlichen Zeitabschnitten vervielfältigte.

Vor der Analyse der fertigen Amplifikate musste die DNA wiederdenaturiert werden. Die Analyse selbst wurde mit Hilfe des ABI Genetic Analyzer 3500 (Firma: Thermo Fisher Scientific, USA) durchgeführt. Das Ergebnis konnte mit der Software Gene Mapper 5 (Firma: Thermo Fisher Scientific, USA) ausgewertet werden. War einer der mit dem Testkit analysierbaren HPV-Subtypen dabei, erschien ein oder mehrere Peaks. Jeder Peak war dabei einem HPV-Subtyp

zuordbar. Wurde kein Peak angezeigt, konnte das Gewebe entweder HPV-negativ oder positiv auf einen anderen HPV-Typ außerhalb des Testkits sein.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Informationen über das Kollektiv

3.1.1 Beobachtungszeitraum, Alter und Geschlecht

In der nachfolgenden Tabelle 2 wurde dargestellt, wie sich das Patientenkollektiv zusammensetzt und wie lange die Patienten beobachtet wurden. Zu beachten ist, dass von den sieben juvenilen Patienten vier ausschließlich eine JORRP hatten. Drei entwickelten nach Remission der JORRP im Laufe ihres Lebens eine AORRP, welche ebenfalls in der UMG behandelt wurde. Es handelte sich um zwei Jungen und ein Mädchen. Da sich beide Formen – wie bereits in der Einleitung beschrieben – unterscheiden, wurden diese drei Patienten als je drei JORRP- und drei AORRP-Patienten betrachtet und finden sich entsprechend in beiden Kollektiven wieder. Bei diesen drei Patienten betrug der zeitliche Abstand zwischen Ende der JORRP und Beginn der AORRP im Schnitt 153 Monate (Minimum 138 Monate, Maximum 172 Monate).

Bei vier weiteren Patienten aus dem AORRP-Kollektiv fanden sich Informationen über eine durchgemachte JORRP in der Anamnese. Da diese JORRP jedoch außerhalb der UMG behandelt wurden und keine weitere Informationen darüber vorliegen, finden sich diese Patienten ausschließlich im AORRP-Kollektiv.

Tabelle 2: Allgemeine Informationen über das Patientenkollektiv. In dieser Tabelle finden sich Anzahl sowie Dauer der beobachteten Patienten, außerdem Alter und Geschlecht. Die Daten wurden aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Gruppen. Bei den Kindern wird neben dem Jahr der Monat angegeben (Beispiel: 1;11 bedeutet 1 Jahr und 11 Monate).

| | Gesamt | AORRP | JORRP |
|--|--------|-------|-------|
| Eingeschlossene Patienten [Anzahl] | 77 | 70 | 7 |
| Patienten mit bei Studienende noch laufender Behandlung [Anzahl] | 19 | 17 | 2 |
| Beobachtungszeit [Monate] | | | |
| Mittelwert | 77,34 | 78,16 | 69,14 |
| Minimum-Maximum | 0-554 | 0-554 | 2-228 |
| Median | 32 | 32 | 52 |

| | Gesamt | AORRP | JORRP |
|-----------------------|-------------|-------------|------------|
| Geschlechter [Anzahl] | | | |
| Männer | 61 (79,2 %) | 57 (81,4 %) | 4 (57,1 %) |
| Frauen | 16 (20,8 %) | 13 (18,6 %) | 3 (42,9 %) |
| Verhältnis m : w | 3,8 : 1 | 4,38 : 1 | 1,33 : 1 |
| Alter [Jahre] | | | |
| Mittelwert | 45,95 | 49,93 | 6,18 |
| Minimum-Maximum | 1;11-85 | 18-85 | 1;11-11;11 |
| Median | 48,0 | 49,5 | 6,67 |
| Modus | 45 | 45 | keiner |

3.1.2 Vorerkrankungen in- und außerhalb des Larynx

Da sich in dem Patientenkollektiv neben jüngeren auch ältere Patienten befanden, brachten diese unterschiedliche Voraussetzungen und Vorerkrankungen mit. Oft wurde anamnestisch über mehrere Vorerkrankungen berichtet. Eine grobe Auflistung der vorkommenden Vorerkrankungen finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Vorerkrankungen. Auflistung von Krankheitsgruppen innerhalb des Patientenkollektivs (Reihenfolge ohne Bedeutung)

| | |
|---|---------------------------------|
| Kardiovaskuläre Erkrankungen | Pulmonale Erkrankungen |
| Gefäßerkrankungen | Endokrine Erkrankungen |
| Erkrankungen des Abdomens | Urologische Erkrankungen |
| Erkrankungen von Augen und/oder Ohren | Neurologische Erkrankungen |
| Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems | Krebserkrankungen |
| Psychische Erkrankungen | Erkrankungen anderer Kategorien |

Getrennt von den allgemeinen Vorerkrankungen, wurden die Zweiterkrankungen im Larynx betrachtet. Am häufigsten traten Synechien auf, in der Regel in der vorderen Kommissur. Diese ließen sich auf Grund der OP-Häufigkeit trotz sorgfältiger, streng seitengetrennter sowie beim Befall von beiden Seiten zweizeitiger Operation oft nicht vermeiden. Des Weiteren bestand anamnestisch bei vier Patienten, die ausschließlich wegen einer AORRP in der UMG in Behandlung waren, früher bereits eine therapiebedürftige JORRP. Bei fünf Patienten wurde die Durchführung einer Tracheotomie beschrieben. Die Gründe hierfür waren Kehlkopfdiphtherie, JORRP oder nicht bekannt. Da Alter und Grund der Tracheotomie leider nicht immer eindeutig waren, konnte keine nähere Angabe zur Tracheotomierate bei JORRP oder AORRP in diesem Patientenkollektiv gemacht werden. Bei zwei dieser fünf identifizierten Patienten handelt es sich eigentlich um einen Patienten, welcher erst wegen einer JORRP und im Verlauf seines Lebens wegen einer AORRP in der UMG in Behandlung war. Zehn Patienten gaben zudem die zumindest vorübergehende Einnahme von PPI an. Bei vier dieser Patienten wurde in der Laryngoskopie morphologische Zeichen eines Refluxes beschrieben. Außerdem traten Dysplasien des Larynx in unterschiedlichen Schweregraden auf, auf die näher in Kapitel 3.3.1 eingehen werden soll. Neben den bereits erwähnten Zweitdiagnosen, traten noch weitere auf, ohne dass eine besondere Häufung auffiel und auf die daher nicht näher eingegangen wird.

3.1.3 Allergien, Nikotin- und Alkoholkonsum

25 Patienten gaben von sich selbst an, unter mindestens einer Allergie zu leiden. Bei 52 Patienten fanden sich entweder keine Angaben oder eine Allergie wurde verneint. Am häufigsten fanden sich Medikamentenallergien, gefolgt von Pollenallergien. Eine Aufschlüsselung der Allergien findet sich in Tabelle 4. In derselben Tabelle finden sich auch Informationen über den Nikotin- und Alkoholabusus innerhalb des Patientenkollektivs.

Tabelle 4: Allergien, Nikotinabusus und Alkoholkonsum. Bei den Allergien war eine Mehrfachnennung möglich. Der Alkoholkonsum „bekannt“ umfasst die unterschiedlichsten Mengen und Intervalle. Eine genauere Aufschlüsselung ist wegen fehlender Daten nicht möglich.

| Allergie, Nikotin oder Alkohol | Anzahl |
|---|---|
| Allergie (Mehrfachnennung möglich) | betrifft 25 Patienten (32,5 %), davon 1 mit JORRP |
| Pollen | 9 |
| Hausstaub | 2 |
| Bienen | 1 |

| | |
|--|---------------------------------|
| Tierhaar | 1 |
| Lebensmittel | 2 |
| Penicillin | 6 |
| Sonstige Medikamente | 7 |
| Pflaster | 4 |
| Sonstige | 8 |
| Nikotinabusus | 30 Patienten betroffen (39,0 %) |
| Aktive Raucher | 18 |
| Ehemalige Raucher | 12 |
| Kein Nikotinabusus bekannt oder angegeben | 47 |
| Alkoholkonsum | 27 Patienten betroffen (35,1 %) |
| Bekannt | 27 |
| Nicht bekannt oder angegeben | 50 |

Die vorhandenen Daten der AORRP-Patienten wurden auch hinsichtlich der ausgeübten bzw. ehemals ausgeübten Berufe betrachtet. Bei den JORRP-Patienten fanden sich hier keine Informationen, da diese noch zu jung für eine Berufsausübung waren. Außer bei der allgemeinen Angabe „Rentner/ Rentnerin“ fand sich keine Häufung. Alle adulten Patienten übten unterschiedlich Berufe aus.

3.2 Erstvorstellung in der Universitätsmedizin Göttingen

3.2.1 Lokalisationen und Symptome

Um die Verdachtsdiagnose einer Larynxpapillomatose stellen zu können, wurde bei Erstvorstellung u. a. eine Laryngoskopie zum Darstellen möglicher Läsionen durchgeführt. Bei einem Patienten war auf Grund mangelnder Daten keine Rekonstruktion der Lokalisation der Larynxpapillomatose möglich. Zunächst wurden die Papillome grob den verschiedenen Bereichen des

Larynx zugeordnet wie in Tabelle 5 und Abbildung 3 dargestellt. Es fällt auf, dass die Glottis am häufigsten betroffen ist.

Tabelle 5: Verteilung Papillome nach Larynxregion. Darstellung der Anzahl der Papillome in den jeweiligen Bereichen des Larynx bei Erstdiagnose, bezogen auf Gesamtkollektiv, AORRP und JORRP. Patientenzahl n = 76, da für 1 Patienten keine Daten vorhanden.

| Larynxbereich | Gesamtkollektiv | | AORRP | | JORRP | |
|-----------------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|------------------|-------------|
| | Papillome n = 212 | | Papillome n = 177 | | Papillome n = 35 | |
| | Anzahl | Prozent [%] | Anzahl | Prozent [%] | Anzahl | Prozent [%] |
| Supraglottis | 68 | 32,1 | 53 | 29,9 | 15 | 42,9 |
| Glottis | 136 | 64,2 | 118 | 66,7 | 18 | 51,4 |
| Vordere Kommissur | 29 | 13,7 | 24 | 13,6 | 5 | 14,3 |
| Linke Stimmlippe | 50 | 23,6 | 45 | 25,4 | 5 | 14,3 |
| Rechte Stimmlippe | 55 | 25,9 | 47 | 26,6 | 8 | 22,9 |
| Interaryregion | 2 | 0,9 | 2 | 1,1 | 0 | 0 |
| Subglottis | 5 | 2,4 | 3 | 1,7 | 2 | 5,7 |
| Extralaryngeal | 3 | 1,4 | 3 | 1,7 | 0 | 0 |

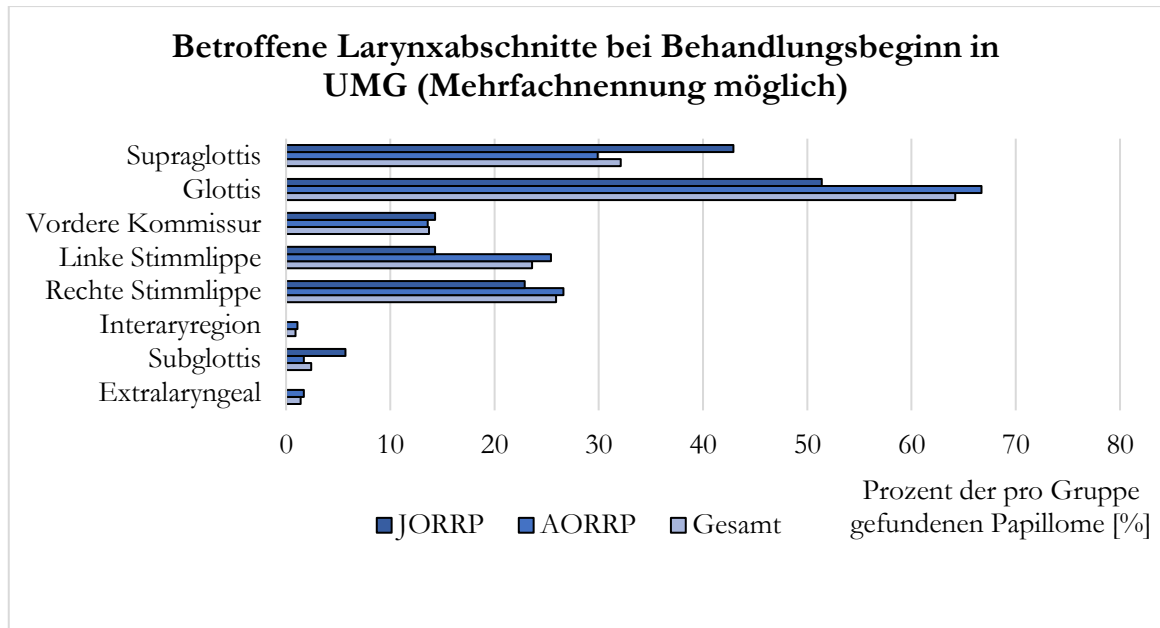


Abbildung 3: Balkendiagramm betroffene Larynxabschnitte bei Behandlungsbeginn in UMG. Aufgetragen sind die einzelnen, gefundenen Papillome, Mehrfachnennung möglich. Auf Grund der deutlichen Dominanz der Glottis wurde deren Bereiche zusätzlich einzeln dargestellt.

Neben der groben Einordnung in die jeweiligen Larynxabschnitte, wurde die Lokalisation der Papillome den anatomischen Landmarken entsprechend eingeteilt. Auch hier liegen nur die Daten von 76 Patienten vor. Die prozentualen Häufigkeiten pro Gruppe sind zum einen als Farbschema in Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 sowie als Balkendiagramm in Abbildung 7 dargestellt. Eine genaue Aufschlüsselung der Ergebnisse sind finden sich in Tabelle A im Anhang. So konnten bei Behandlungsbeginn in der UMG insgesamt 212 Papillome identifiziert werden. Davon waren 177 bei Patienten mit adulter und 35 bei Patienten mit juveniler Larynxpapillomatose.

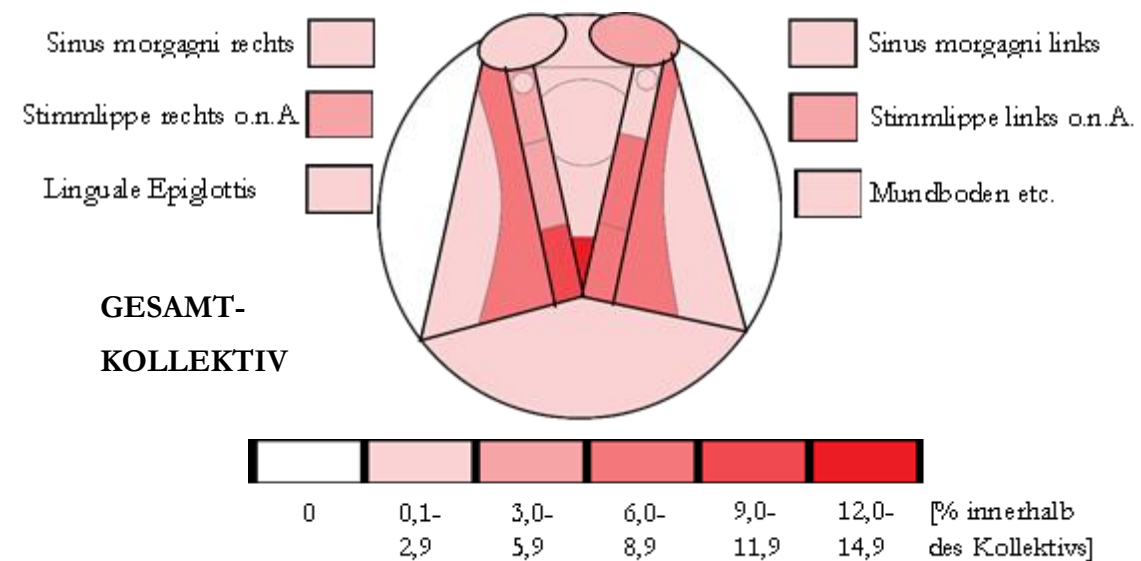


Abbildung 4: Gesamtkollektiv Farbschema Lokalisationen bei Behandlungsbeginn. Die Legende der Lokalisationen findet sich in Abbildung A im Anhang.

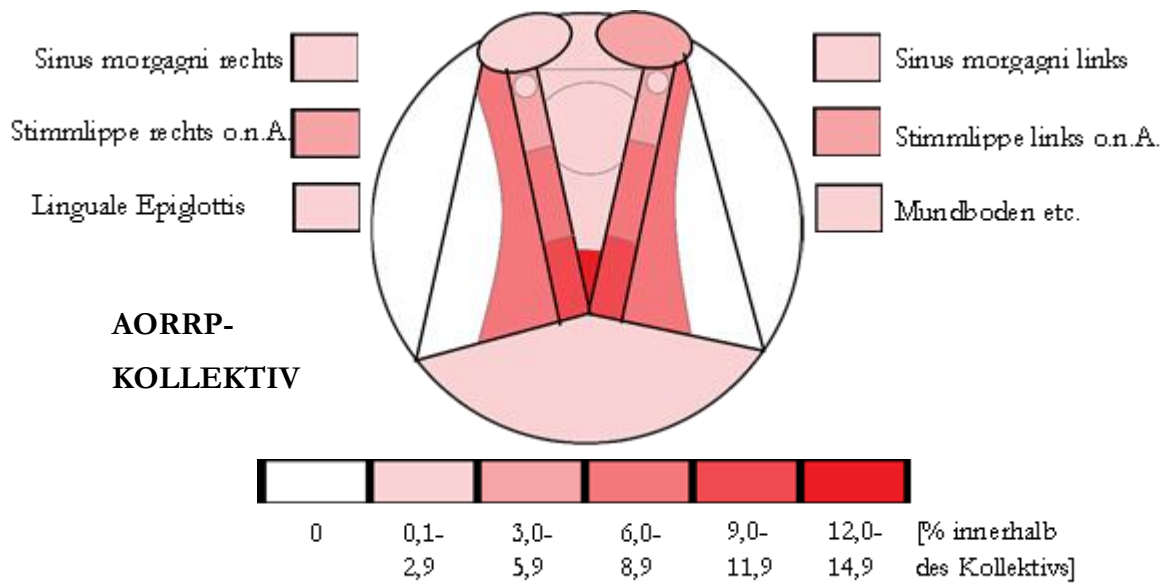


Abbildung 5: AORRP-Kollektiv Farbschema Lokalisationen bei Behandlungsbeginn. Die Legende der Lokalisationen findet sich in Abbildung A im Anhang.

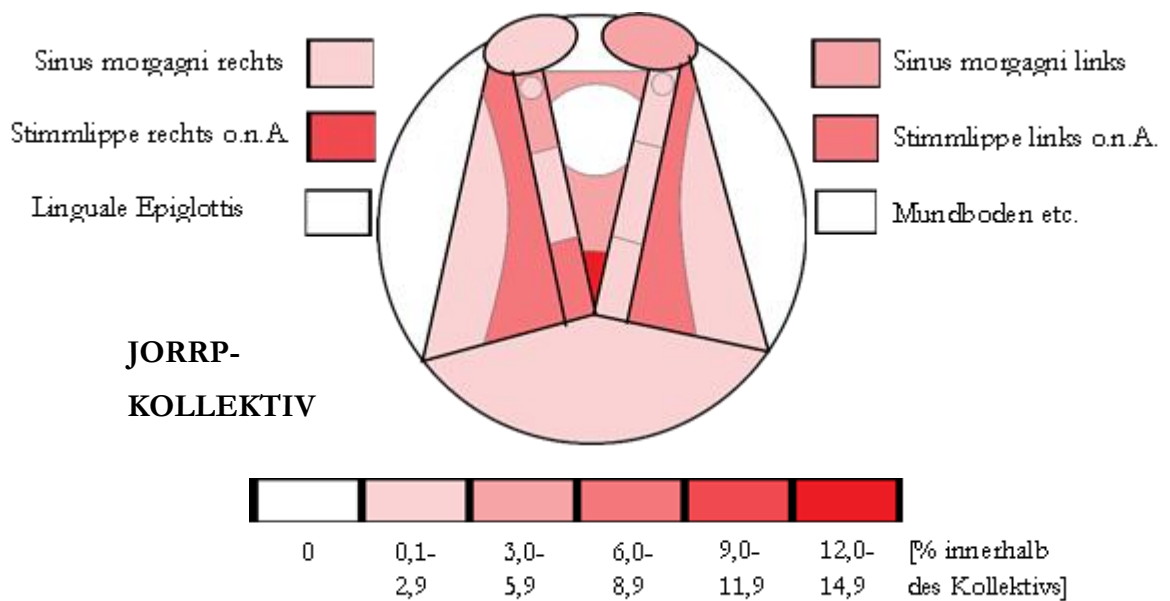


Abbildung 6: JORRP-Kollektiv Farbschema Lokalisationen bei Behandlungsbeginn. Die Legende der Lokalisationen findet sich in Abbildung A im Anhang.

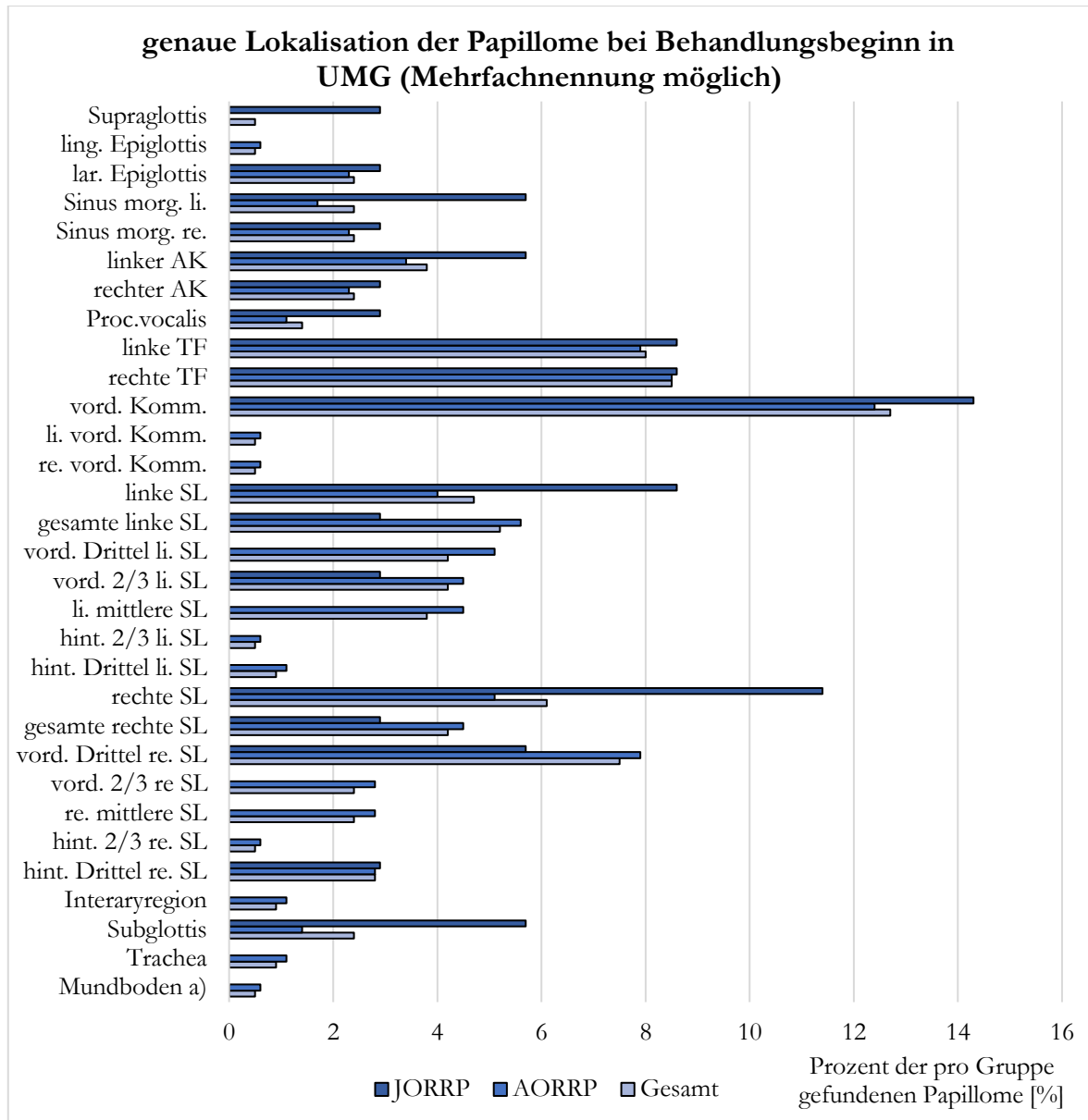


Abbildung 7: Balkendiagramm Papillomlokalisierung bei Behandlungsbeginn in UMG. n = 76 Patienten. Es gilt wie bei Abbildung 3: Aufgetragen sind die einzelnen, gefundenen Papillome für jede Gruppe, Mehrfachnennung möglich

Legende: SL = Stimmlippe; TF = Taschenfalte; li. = links; re. = rechts; vord. = vordere; hint. = hintere; Komm. = Kommissur; Mundboden a) = siehe Tabelle A im Anhang

Bei Erstvorstellung in der UMG gaben die Patienten verschiedene Symptome an, teilweise auch mehrere Symptome gleichzeitig. Die genaue Häufigkeit der einzelnen Symptome sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Erstsymptome der Patienten. n = 77 Patienten, Mehrfachnennung möglich. Die Prozentangaben beziehen sich auf die aufgetretenen Symptome

| Erstsymptome | betroffene Patienten | Symptome in Prozent [%] |
|---|----------------------|-------------------------|
| Heiserkeit | 69 | 78,4 |
| Aphonic | 4 | 4,5 |
| Räusperzwang | 3 | 3,4 |
| unbekannt | 3 | 3,4 |
| Zufallsbefund | 3 | 3,4 |
| Fremdkörpergefühl | 2 | 2,3 |
| Belastungsdyspnoe | 1 | 1,1 |
| leichter permanenter Stridor mit Verstärkung bei Belastung | 1 | 1,1 |
| linksseitige Halsbeschwerden mit Missempfindungen von Gesichtshälfte und Hals | 1 | 1,1 |
| vermehrte Schleimbildung | 1 | 1,1 |

Zur grafischen Veranschaulichung sind in der nachfolgenden Abbildung 8 die jeweiligen Häufigkeiten und Prozentanteile der Erstsymptome dargestellt. Es fällt auf, dass eine deutliche Mehrheit der Patienten Heiserkeit als Erstsymptom angaben.

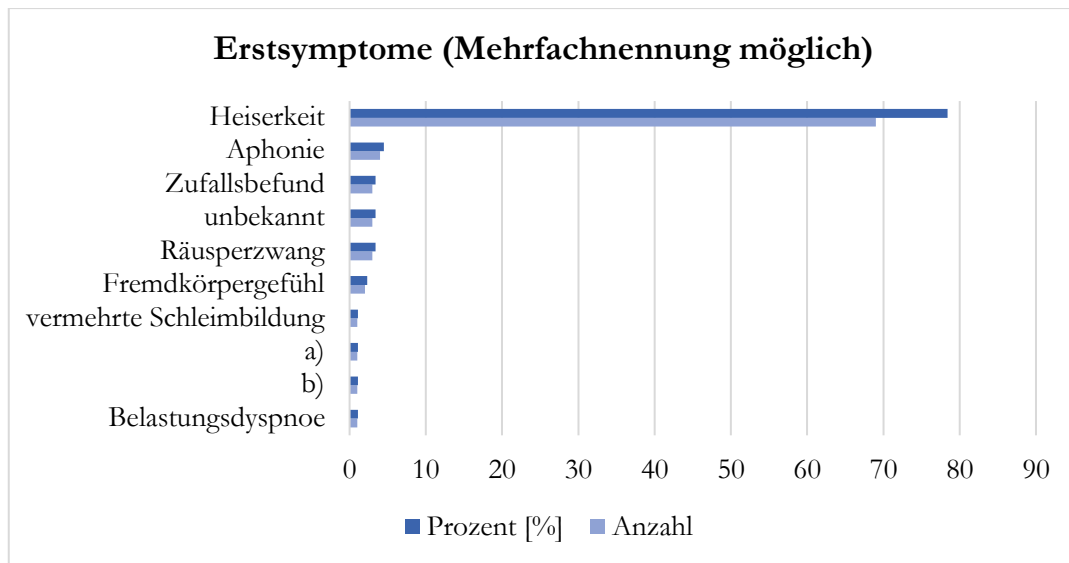


Abbildung 8: Balkendiagramm Erstsymptome. Grafische Darstellung von Tabelle 6 in Anzahl und Prozent, bezogen auf das Gesamtkollektiv, Mehrfachnennung möglich.

Legende: a) = linksseitige Halsbeschwerden mit Missempfindungen von Gesichtshälfte und Hals. b) = leichter permanenter Stridor mit Verstärkung unter Belastung

3.2.2 Graduierung nach Dikkers, Score nach Derkay et al. und Stimmanalyse

Neben der Lokalisation wurde auch anhand der Papillomgröße und -verteilung die Graduierung nach Dikkers (2006) bestimmt. Auch hier war bei einem, bereits erwähnten Patienten mangels Daten keine Rekonstruktion und damit Bestimmung der Graduierung nach Dikkers (2006) möglich. Bei den verbliebenen 76 Patienten fand sich eine annähernd gleiche Verteilung der drei Grade. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Graduierung nach Dikkers (2006). Für n = 76 Patienten zu Beginn des Behandlungszeitraums in der UMG.

| Graduierung nach Dikkers | Anzahl | Prozent [%] |
|--|--------|-------------|
| Grad 1 flache Papillome an einer oder mehreren Stellen | 23 | 30,26 |
| Grad 2 exophytisches Papillom an einer Stelle | 24 | 31,58 |
| | | |

| Graduierung nach Dikkers | Anzahl | Prozent [%] |
|--|---------------|--------------------|
| Grad 3 | 29 | 38,16 |
| exophytische Papillome an mehreren Stellen | | |

Für die Bestimmung des Scores nach Derkay et al. (1998) wurden Symptome, Ausbreitung und Größe der Papillome in das Punktesystem eingetragen. Hier gelang bei dem einen, oben genannten Patienten aus den bereits erwähnten Gründen keine Score-Bestimmung, sodass die Fallzahl ebenfalls hier bei 76 lag. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8. Score nach Derkay et al. (1998). Für n = 76 Patienten bei Beginn des Behandlungszeitraums in der UMG.

| Score nach Derkay et al. (1998) | Punkte |
|--|---------------|
| Klinik (0-11 Punkte) | |
| Mittelwert | 2,01 |
| Median | 2,00 |
| Modus | 2 |
| Minimum-Maximum | 1-5 |
| Anatomie (0-75 Punkte) | |
| Mittelwert | 5,51 |
| Median | 4,5 |
| Modus | 3 |
| Minimum-Maximum | 1-18 |
| Summe (0-86 Punkte) | |
| Mittelwert | 7,53 |
| Median | 6,00 |
| Modus | 5 |
| Minimum-Maximum | 2-23 |

Für die Bewertung der Stimme wurden in der Vergangenheit bei einem Teil des Patientenkollektivs zwei verschiedene Tests durchgeführt. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Irregularitätskomponente sowie der Rauschkomponente als Teil des objektiven Göttinger Heiserkeitsdiagramms (GHD) aufgeführt. Bei 39 Patienten lag dieser Test zweimal vor (einmal zu Beginn und einmal zum Ende des Beobachtungszeitraums). Der letzte Test wurde mit dem ersten Test verglichen. Bei den übrigen 38 Patienten wurde entweder kein GHD durchgeführt oder es gab nur ein Testergebnis, sodass kein Vergleich möglich war.

Tabelle 9: Irregularitätskomponente und Rauschkomponente. Für $n = 39$ Patienten wurde der erste und der letzte Wert der Irregularitätskomponente bzw. Rauschkomponente im Rahmen des GHD erfasst. Die Veränderung der jeweiligen Komponente wurde anschließend in einem Vorher-Nachher-Vergleich dargestellt, um einen zeitlichen Verlauf zu haben.

| Komponente | Veränderung |
|---------------------------------|-------------|
| Irregularitätskomponente | |
| Mittelwert | -0,3574 |
| Standardabweichung | 1,55895 |
| Rauschkomponente | |
| Mittelwert | -0,1862 |
| Standardabweichung | 0,72880 |

Neben dem GHD lag bei 23 Patienten zu Beginn und zum Ende des Beobachtungszeitraums ein *Voice Handicap Index* (VHI) als subjektive Stimmbeurteilung vor. Hier wurde ebenfalls der letzte Test mit dem ersten Test verglichen, um die Veränderung der Punktzahl und des Schweregrades zu beurteilen. Auch hier wurde bei den übrigen 54 Patienten entweder kein VHI durchgeführt oder es lag nur ein Testergebnis vor, sodass kein Vergleich möglich war.

Tabelle 10: Voice Handicap Index (VHI). Für $n = 23$ Patienten wurde der erste und der letzte durchgeführte VHI erfasst. Die Veränderung der Punktzahl bzw. des Grades wurde in einem Vorher-Nachher-Vergleich dargestellt, um den zeitlichen Verlauf beurteilen zu können.

| VHI | Veränderung Punktzahl | Veränderung Grad |
|--------------------|-----------------------|------------------|
| Mittelwert | -14,91 | -0,7 |
| Standardabweichung | 35,991 | 1,363 |

3.3 Therapie und Verlauf

3.3.1 HPV-Subtypen und Dysplasien

Bei insgesamt 58 der 77 Patienten (75,3 %) fand im Rahmen der histologischen Aufarbeitung der bei der ersten Operation entnommenen Papillome eine HPV-Typisierung statt. Bei den restlichen 19 Patienten (24,7 %) war eine HPV-Bestimmung auch im Nachhinein nicht möglich, da es entweder keine Gewebeproben mehr gab, die Proben zu klein waren oder sich aus verschiedenen Gründen kein ausreichendes Material zur HPV-Typisierung gewinnen ließ.

Tabelle 11: HPV-Typisierung im Rahmen der ersten Operation. Ergebnisse der HPV-Typisierung im Rahmen der ersten, innerhalb der UMG durchgeführten Operation mit histologisch nachgewiesenem Larynxpapillom.

| Ergebnis der Typisierung | Anzahl | Prozent vom Gesamtkollektiv [%] n = 77 | Prozent von bestimmbar en Proben [%] n = 58 |
|--|--------|---|---|
| HPV-negativ | 19 | 24,7 | 32,8 |
| HPV-6 | 32 | 41,6 | 55,2 |
| HPV-11 | 4 | 5,2 | 6,9 |
| HPV-16 | 2 | 2,6 | 3,4 |
| HPV-positiv (Low-Risk-Typ, nicht näher bestimmbar) | 1 | 1,3 | 1,7 |

Wie in Tabelle 11 zu sehen ist, wurden insgesamt 39 Patienten positiv auf HPV getestet. Das sind 50,6 % aller Patienten bzw. 67,2 % der bestimmbar en Proben. Bei den sieben juvenilen Patienten konnten drei nicht bestimmt werden, zwei waren positiv auf HPV-6 und zwei positiv auf HPV-11. Bei insgesamt 16 Patienten fanden wiederholte HPV-Typisierungen im Rahmen wiederholter Operationen statt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Wiederholte HPV-Typisierungen. Bei n = 16 Patienten mit insgesamt 65 Proben fanden mehrfach HPV-Typisierungen statt. Bei der Mehrheit veränderte sich der zuerst festgestellte HPV-Typ nicht. Bei einigen fand jedoch mindestens einmal eine Veränderung des HPV-Subtyps statt.

| Ergebnis | Anzahl |
|--|--------|
| Probenanzahl bei dieser Patientengruppe | 65 |
| davon HPV-negativ | 24 |
| davon HPV-positiv | 41 |
| davon HPV-6 | 34 |
| davon HPV-11 | 4 |
| davon HPV-16 | 2 |
| davon HPV-positiv (Low-Risk-Typ, nicht näher bestimmbar) | 1 |
| HPV-Subtyp bleibt im Verlauf gleich | 10 |
| davon HPV-negativ | 6 |
| davon HPV-6 | 3 |
| davon HPV-11 | 1 |
| HPV-Subtyp verändert sich im Verlauf | 6 |
| davon HPV-6 zu HPV-negativ | 3 |
| davon HPV-negativ zu HPV-6 | 1 |
| davon HPV-6 zu HPV-negativ zu HPV-6 | 1 |
| davon HPV-16 zu HPV-6 zu HPV-negativ zu HPV-6 | 1 |

Neben einer Larynxpapillomatose konnten durch die histologische Begutachtung der Gewebeproben aus dem Larynx auch Dysplasien festgestellt werden. Bei 13 Patienten (16,9 % des Gesamtkollektivs) wurden auf diese Weise im Laufe des Behandlungszeitraums insgesamt 21 Dysplasien im Sinne einer SIN 1 – 3 (WHO-Klassifikation geringgradig bis hochgradig bzw. Carcinoma in situ) entdeckt. Es handelte sich ausschließlich um Patienten mit einer AORRP, sodass 18,6 % der AORRP-Patienten im Krankheitsverlauf von einer Dysplasie des Larynx betroffen

waren. In der nachfolgenden Tabelle 13 sind die Verteilung der Dysplasiegrade bei erstmaliger Feststellung dargestellt.

Tabelle 13: Zuerst festgestellter Dysplasiegrad. Bei n = 13 Patienten fiel im Laufe des Behandlungszeitraums mindestens eine Dysplasie im Larynx auf. In dieser Tabelle ist der zuerst festgestellte Schweregrad der Dysplasie aufgelistet. Eine mögliche Veränderung des Dysplasiegrades im Verlauf findet sich in Tabelle 14.

| Zuerst festgestellter Dysplasiegrad | Anzahl der betroffenen Patienten |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| SIN 1 | 5 |
| SIN 1-2 | 4 |
| SIN 2 | 2 |
| SIN 3 | 2 |

Von den beiden Patienten mit HPV-16 im Erstbefund entwickelte einer eine SIN 3 und einer zeigte keine Dysplasie. Bei 6 der 13 betroffenen Patienten kam es im Verlauf zu einer Änderung des Dysplasiegrades, welche in Tabelle 14 dargestellt ist. Der Patient mit dem später aufgetretenen Larynxkarzinom war HPV-negativ. Die errechnete Malignitätsrate des Gesamtkollektivs lag somit bei 1,3 %.

Tabelle 14: Veränderung des Dysplasiegrades. Grad der ersten aufgefallenen Dysplasie im Sinne einer SIN im Larynx mit Veränderung des Schweregrades im Verlauf. Aufgetreten bei n = 6 Patienten.

| Erste aufgefallene Dysplasie | Veränderung der Dysplasie im Verlauf |
|------------------------------|---|
| SIN 1 – 2 | Keine Dysplasie mehr nachweisbar |
| SIN 1 – 2 | SIN 3, dann Karzinom, dann keine Dysplasie mehr nachweisbar |
| SIN 2 | SIN 1 – 2 |
| SIN 2 | SIN 3 |
| SIN 3 | Keine Dysplasie mehr nachweisbar |
| SIN 3 | SIN 1 |

3.3.2 Operationen

Die Patienten erhielten bei Verdacht auf Larynxpapillomatose eine Operation. Danach wurde die Verdachtsdiagnose im Rahmen der gewonnenen Histologie entweder bestätigt oder verworfen.

Für diese Studie wurden die Operationen auf zwei unterschiedliche Arten gezählt. Es gab zum einen die „berichteten Operationen“ und zum anderen die „Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom“. Bei den berichteten Operationen wurden jene Operationen gezählt, die in der Anamnese des Patienten unter der Verdachtsdiagnose eines Larynxpapilloms durchgeführt wurden. Danach fehlte entweder das histologische Ergebnis (z. B. weil die Operation außerhalb der UMG durchgeführt wurde oder zu lange zurücklag) oder aber es lag die histologische Bestätigung eines Larynxpapilloms vor. Nicht gewertet wurden dabei Operationen, in denen eine Histologie mit einem anderen Ergebnis vorlag.

Die „Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom“ umfassen dagegen nur jene Operationen in der Anamnese des Patienten, in denen eine Histologie mit der Diagnose eines Larynxpapilloms vorlag. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, die Zahlen dementsprechend unterschiedlich.

Tabelle 15: Operationen. In der linken Spalte finden sich die Anzahl der Operationen wegen einer Larynxpapillomatose, über die berichtet wurde, unabhängig von der histologischen Überprüfbarkeit. Bei der rechten Spalte handelt es sich nur um die Operationen, bei denen ein histologischer Bericht mit dem Ergebnis eines Larynxpapilloms vorlag. Letztere wurden in der Regel in der UMG durchgeführt.

| | berichtete Anzahl der Operationen | Anzahl Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom |
|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| OP-Anzahl insgesamt | 430 | 260 |
| Mittelwert pro Patient | 5,58 | 3,38 |
| Minimum-Maximum pro Patient | 1-31 | 1-21 |
| Max. 4 OPs notwendig bei | 64,9 % | 80,5 % |

Bei den adulten Patienten wurden im Schnitt über 5,11 Operationen pro Patient berichtet und bei 3,41 Operationen pro Patient lag der histologische Befund eines Larynxpapilloms vor. Bei den juvenilen Patienten wurden im Mittelwert über 10,29 Operationen pro Patient berichtet, wobei nur 3,00 Operationen pro Patient mit dem histologischen Befund eines Larynxpapilloms belegt werden konnten.

Manchmal wurden intraoperativ bewusst Residuen belassen, um z. B. Narben in der vorderen Kommissur zu vermeiden oder langfristig gesehen bessere Heilungschancen zu ermöglichen. Residuen sind dabei keine Rezidive. Rezidive beschreiben neu aufgetretene Befunde, wohingegen Residuen Teile bereits aufgetretener Rezidive sind. Auf die Rezidive soll näher in Kapitel 3.3.4 eingegangen werden. Insgesamt wurden 33 Residuen bei 20 Patienten belassen, welche später als histologisch gesichertes Larynxpapillom entfernt wurden. Über den gesamten Krankheitsverlauf wurde bei 14 Patienten je 1 Residuum, bei 4 Patienten je 2 Residuen und bei je 1 Patienten 4 bzw. 7 Residuen belassen.

3.3.3 adjuvante Therapie

Bei 55 Patienten war keine adjuvante Therapie erforderlich (71,4 %). Die übrigen 22 Patienten (28,6 %) erhielten neben der operativen Therapie zusätzlich eine adjuvante Therapie in Form einer intraläsionalen Gabe von Cidofovir und/oder einer HPV-Impfung. Zwölf Patienten erhielten eine oder mehrere Gaben Cidofovir intraläsional, sieben eine vollständige HPV-Impfung und zwei beides. Bei einem Patienten war neben der Gabe von Cidofovir nur eine begonnene Immunisierung gegen HPV mit Gardasil 9® dokumentiert. Verimpft wurde einmal der Vierfachimpfstoff Gardasil® und neunmal die Neunfachimpfstoff Gardasil 9®. Die adjuvante Therapie wurde ausschließlich bei adulter Larynxpapillomatose eingesetzt.

3.3.4 Rezidive und Nachbeobachtung

Um den Verlauf der Krankheit beurteilen zu können, sind regelmäßige Laryngoskopien erfolgt. So wurden im Laufe der Behandlung die Patienten zwischen 1- und 83-mal laryngoskopierte, im Schnitt 11,77-mal pro Patient. Insgesamt wurden auf diese Weise 906 Laryngoskopien durchgeführt.

Wiederaufgetretene Larynxpapillome nach der ersten operativen Entfernung galten als Rezidive und bestimmten den Krankheitsverlauf. Alles in allem wurden 161 Rezidive histologisch gesichert. Die Anzahl der histologisch gesicherten Rezidive reichte dabei von keinem bis zu 20 histologisch gesicherten Rezidiven pro Patient. Im Mittelwert wurden so bei jedem Patienten

2,09 Rezidive festgestellt. Nahm man die histologisch gesicherten Rezidive bei Patienten, die mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden ($n = 56$), traten bei der AORRP bei 37 von 50 Patienten und bei der JORRP bei 4 von 6 Patienten ein Rezidiv auf. Dies würde einer Rezidivrate von 74 % bei der adulten und von 66,7 % bei der juvenilen Larynxpapillomatose entsprechen.

Für jeden Patienten wurde das längste rezidivfreie Intervall bestimmt, da dies ebenfalls einen Hinweis auf den Verlauf liefern kann. Dieses Intervall wurde entweder zwischen zwei histologisch gesicherten Larynxpapillomen oder zwischen einem histologisch gesicherten Larynxpapillom und dem Beobachtungsende ohne erneutes Rezidiv bei mindestens sechs und zwölf Monaten Nachbeobachtungszeit berechnet. Des Weiteren wurde dieses Intervall für das Gesamtkollektiv, die Patienten mit AORRP und die Patienten mit JORRP bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 zu sehen. Das Intervall konnte nicht bestimmt werden bei Patienten, die kein erneutes histologisch gesichertes Rezidiv hatten und der Nachbeobachtungszeitraum gleichzeitig unter sechs bzw. zwölf Monate gelegen hat. Die jeweilige Fallzahl gibt an, bei wie vielen Patienten das längste rezidivfreie Intervall bestimmt werden konnte.

Tabelle 16: längste rezidivfreie Zeit. Längstes rezidivfreies Intervall zwischen zwei histologisch gesicherten Papillomen bzw. histologisch gesichertem Papillom und Beobachtungsende bei entsprechender Nachbeobachtungszeit. Die Fallzahl gibt an, bei wie vielen Patienten dieses Intervall bestimmt werden konnte. Keine Bestimmung möglich, wenn kein Rezidiv bei gleichzeitig zu kurzem Nachbeobachtungszeitraum.

| | Nachbeobachtungszeitraum mind. 6 Monate [in Monaten] | Nachbeobachtungszeitraum mind. 12 Monate [in Monaten] |
|------------------------|---|--|
| Gesamtkollektiv | ($n = 56$) | ($n = 53$) |
| Mittelwert | 58,79 | 61,70 |
| Median | 33 | 36 |
| Minimum- Maximum | 2 - 213 | 2 - 213 |
| AORRP | ($n = 50$) | ($n = 47$) |
| Mittelwert | 52,74 | 55,64 |
| Median | 29 | 36 |
| Minimum- Maximum | 2 - 213 | 2 - 213 |

| | Nachbeobachtungszeitraum mind. 6 Monate [in Monaten] | Nachbeobachtungszeitraum mind. 12 Monate [in Monaten] |
|---------------------|---|--|
| JORRP | (n = 6) | (n = 6) |
| Mittelwert | 109,17 | 109,17 |
| Median | 124,5 | 124,5 |
| Minimum- Maximum | 8 - 186 | 8 - 186 |

3.4 Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich Signifikanz

In diesem Kapitel wurden die verschiedenen Ergebnisse auf ihren Einfluss aufeinander überprüft und zusammenfassend wiedergegeben. In der nachfolgenden Tabelle 17 findet sich eine Übersicht, welche Variablen gegeneinander getestet wurden.

Tabelle 17: Übersicht unabhängige und abhängige Variablen. In dieser Tabelle wurde dargestellt, welche unabhängigen Variablen auf welche abhängigen Variablen geprüft wurden. Dies ist notwendig, um die in Tabelle 19 dargestellte Alphafehlerkorrektur zu verstehen.

| Abhängige Variable | Unabhängige Variable |
|---|--|
| Gesamtzahl der berichteten Operationen * | AORRP oder JORRP Geschlecht HPV-Subtyp Adjuvante Therapie |
| Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom * | |
| Rezidive mit histologisch gesichertem Larynxpapillom * | |
| Längstes rezidivfreies Intervall mit mind. 6 Monaten Nachbeobachtung [□] | |
| Graduierung nach Dikkers (2006) † | AORRP oder JORRP |
| Score nach Derkay et al. (1998) † | HPV-Subtyp |
| Grad der Dysplasie im Larynx * | HPV-Subtyp |

Legende: * = Lineare Regression; † = Ordinale Regression; [□] = Cox-Regression und Log-Rank-Test (verwendete statistische Methoden)

Alle Ergebnisse der gemeinsamen und einzelnen Einflüsse sind ausführlich im Anhang aufgelistet. Dort sind in Tabelle B die gemeinsamen Einflüsse, in Tabelle C die einzelnen Einflüsse und in Tabelle D auf Grund der Komplexität die einzelnen Einflüsse der adjuvanten Therapie dargestellt. In diesem Kapitel soll sich lediglich auf die Darstellung der signifikanten Ergebnisse beschränkt werden. In Tabelle 18 findet sich der gemeinsame Einfluss der signifikanten unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable. Die einzelnen Einflüsse sind auf die gleiche Art in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 18: gemeinsamer Einfluss auf abhängige Variablen. In dieser Tabelle sind die unabhängigen Variablen dargestellt, die gemeinsam einen signifikanten Einfluss auf die jeweilige abhängige Variable ausüben. Sofern die abhängige Variable nicht signifikant ist, ist keine unabhängige Variable angegeben.

| Abhängige Variable | signifikante unabhängige Variable |
|---|--|
| Gesamtzahl der berichteten Operationen (p < 0,001) | JORRP oder AORRP (p = 0,002) adjuvante Therapie (p < 0,001) |
| Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom (p < 0,001) | adjuvante Therapie (p < 0,001) |
| Rezidive mit histologisch gesichertem Larynxpapillom (p < 0,001) | adjuvante Therapie (p < 0,001) |
| Längstes rezidivfreies Intervall mit mind. 6 Monaten Nachbeobachtung (keine Signifikanz) | kein Einfluss |
| Graduierung nach Dikkers (2006) (p = 0,014) | JORRP oder AORRP (keine Signifikanz) HPV-Subtyp (keine Signifikanz) |
| Score nach Derkay et al. (1998) | |
| Klinik (p < 0,001) | JORRP oder AORRP (p < 0,001) HPV-Subtyp (p < 0,001) |
| Anatomie (p = 0,021) | JORRP oder AORRP (p = 0,005) |
| Summe (p = 0,026) | JORRP oder AORRP (p = 0,004) |
| Grad der Dysplasie im Larynx (keine Signifikanz) | kein Einfluss |

Legende: **fett** markiert = Signifikanzergebnis der abhängigen Variable

Tabelle 19: einzelner Einfluss auf abhängige Variable. In dieser Tabelle sind die unabhängigen Variablen dargestellt, die einzeln einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable ausübt. Sofern einzelne Kategorien der signifikanten unabhängigen Variable ebenfalls signifikant sind, ist zusätzlich der jeweilige Effekt dargestellt.

| abhängige Variable | signifikante unabhängige Variable | | Effekt |
|--|--|-------------------------------|---------|
| Gesamtzahl der berichteten Operationen | adjuvante Therapie ($p_{\text{KORR}} = 0,001$) | | |
| | keine Therapie oder Immunisierung * | Cidofovir | positiv |
| | | beides | positiv |
| Cidofovir * | keine Therapie Immunisierung | negativ negativ | |
| Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom | adjuvante Therapie ($p_{\text{KORR}} < 0,001$) | | |
| | keine Therapie oder Immunisierung * | Cidofovir | positiv |
| | | beides | positiv |
| | | Cidofovir + Teilimmunisierung | positiv |
| Cidofovir * | keine Therapie Immunisierung Cidofovir + Teilimmunisierung | negativ negativ positiv | |
| Rezidive mit histologisch gesichertem Larynxpapillom | adjuvante Therapie ($p_{\text{KORR}} < 0,001$) | | |
| | keine Therapie oder Immunisierung * | Cidofovir | positiv |
| | | beides | positiv |
| | | Cidofovir + Teilimmunisierung | positiv |
| Cidofovir * | keine Therapie Immunisierung Cidofovir + Teilimmunisierung | negativ negativ positiv | |
| Längstes rezidivfreies Intervall mit mind. 6 Monaten Nachbeobachtung | kein signifikanter Einfluss | | |

| abhängige Variable | signifikante unabhängige Variable | Effekt |
|------------------------------------|--|-------------------|
| Graduierung nach Dikkers (2006) | HPV-Subtyp ($p_{\text{KORR}} = 0,018$) keine Signifikanz eines einzelnen HPV-Subtyps | unklar |
| Score nach Derkay | | |
| Klinik | AORRP gegenüber JORRP HPV-Subtyp gleiche Signifikanz bei allen HPV-Subtypen | negativ unklar |
| Anatomie | AORRP gegenüber JORRP | negativ |
| Summe | AORRP gegenüber JORRP | negativ |
| Grad der Dysplasie im La- rynx | kein signifikanter Einfluss | |

*Legende: p_{KORR} = p -Werte nach Alphafehlerkorrektur; Effekt positiv = Zunahme der abhängigen Variable; Effekt negativ = Abnahme der abhängigen Variable; * = in dieser Spalte finden sich Kategorien, gegen die die Kategorien in der Spalte rechts davon geprüft wurden. Die Kategorie der rechten Spalte wies dabei ein signifikantes Ergebnis mit dem entsprechenden Effekt auf. Bei gleichem Effekt wurde die linke Spalte zusammengefasst*

Neben den in den Tabellen aufgelisteten signifikanten Ergebnissen sollen hier noch weitere interessante Ergebnisse zum längsten rezidivfreien Intervall beschrieben werden, welche jedoch alle nicht signifikant waren. Die juvenile Larynxpapillomatose hatte im Mittelwert ein höheres rezidivfreies Intervall mit 113,8 Monaten im Vergleich zu 69,4 Monaten bei der adulten Larynxpapillomatose (nicht signifikant). Frauen haben mit 94,4 Monaten ebenfalls ein verlängertes rezidivfreies Intervall im Vergleich 71,8 Monaten bei Männern (nicht signifikant). Beim HPV-Subtyp zeigte sich das längste rezidivfreie Intervall bei HPV-11 (132,7 Monate), gefolgt von „nicht bestimmt“ (126,5 Monate), HPV-16 (85 Monate) und HPV-negativ (73,2 Monate). Das kürzeste rezidivfreie Intervall fand sich bei HPV-6 mit 54,8 Monaten (allesamt nicht signifikant). Das längste rezidivfreie Intervall bei der adjuvanten Therapie zeigte sich bei der Kombination aus Cidofovir und Teilimmunisierung (141 Monate). Danach kamen Patienten ohne adjuvante Therapie (93,3 Monate), Patienten mit vollständiger Immunisierung (59,2 Monate), Patienten mit Cidofovir und vollständiger Immunisierung (46 Monate) und zum Schluss Patienten, die nur Cidofovir erhalten haben (35,1 Monate) (ebenfalls alles nicht signifikant).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der allgemeinen Informationen über das Kollektiv

In einem Beobachtungszeitraum von fast 70 Jahren konnten gerade einmal 77 Patienten im Rahmen dieser retrospektiven Studie identifiziert werden, die sich wegen einer Larynxpapillomatose in der UMG in Behandlung befanden. Auch wenn sich daraus keine Inzidenz oder Prävalenz ableiten lässt, spricht dies dennoch für die in der Literatur vorherrschenden Meinung, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt (Ruiz et al. 2014; Benedict et al. 2018). Dieses Kollektiv bestand aus 70 Patienten mit adulter und 7 Patienten mit juveniler Larynxpapillomatose. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben, ob eine JORRP oder eine AORRP häufiger auftritt, sodass dieses Kollektiv nicht verglichen werden kann (Derkay 1995; Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010; Neumann et al. 2003; Omland et al. 2012). Bei den drei Patienten, die zunächst mit einer juvenilen und später bei einer adulten Larynxpapillomatose in der UMG in Behandlung waren, lässt sich nicht abschließend klären, ob die Papillome im Rahmen einer AORRP komplett neu entstanden sind oder ob es sich dabei um Residuen oder gar Rezidive der JORRP handelt. Da der zeitliche Abstand zwischen der JORRP und AORRP hier zwischen 11,5 und 14,3 Jahren lag, wurde eine Neuentstehung einer adulten Larynxpapillomatose angenommen und diese daher als getrennte Krankheitsbilder behandelt.

Die Beobachtungszeit von Patienten mit Larynxpapillomatose sowie die Kollektivgröße variieren je nach Studienart, -bedingung und Fragestellung. Rabah et al. (2001) konnten in ihrer retrospektiven Studie einen Beobachtungszeitraum von 1 bis 49 Jahren identifizieren, bei Abramson et al. (2004) wurden die Patienten zwischen 3 und 18 Jahren beobachtet. Die Beobachtungszeit dieser retrospektiven Studie war mit 0 bis 46,2 Jahren eher groß. Die Größe der Kollektive ist in der Literatur ebenfalls je nach Studie sehr unterschiedlich. Es sind Kollektive im einstelligen bis hin zum dreistelligen Bereich beschrieben, sodass dieses Patientenkollektiv mit insgesamt 77 Patienten dazwischen liegt (Tjon Pian Gi et al. 2016; Hu et al. 2019; Doyle et al. 1994; Hartley et al. 1994; Kocjan et al. 2013; Buchinsky et al. 2019; Ruiz et al. 2014; Summersgill et al. 2001).

Bei der Geschlechterverteilung zeigten sich Unterschiede zwischen der JORRP und der AORRP. In diesem Patientenkollektiv kamen bei der JORRP 1,33 Jungen auf ein Mädchen. Das JORRP-Kollektiv war jedoch mit sieben Patienten sehr klein. Dennoch spiegelt sich hier die vorherrschende Meinung wider, dass die juvenile Variante annähernd gleichhäufig beide Geschlechter betrifft (Andratschke et al. 2008; Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010; Ruiz et al.

2014; Armstrong et al. 1999). Davon abweichend findet sich in der Studie von Omland et al. (2012) eine deutliche Mehrheit betroffener Jungen, ohne dass dies von den Autoren erklärt werden kann.

Bei der AORRP hingegen sind laut Literatur die Männer mit 60 – 90 % deutlich häufiger betroffen (Andratschke et al. 2008; Wittekindt und Guntinas-Lichius 2010; Ruiz et al. 2014; Tjon Pian Gi et al. 2015; San Giorgi et al. 2016; Omland et al. 2014a; 2014b). Unser Kollektiv stimmt mit einem Geschlechterverhältnis von 4,8 Männer auf eine Frau und damit 81,4 % Männer bei der adulten Larynxpapillomatose mit der Literatur überein.

Insgesamt überwogen in dieser Studie deutlich die männlichen Patienten mit 79,2 % oder 3,8 männliche Patienten auf einen weiblichen Patienten. Dies ist ähnlich zu der Studie von Benedict et al. (2022), welche einen Männeranteil von 73,55 % hatte. Wie bereits erwähnt ist das Geschlechterverhältnis der JORRP annähernd ausgeglichen, während bei der AORRP die Männer deutlich überwiegen. In unserem Kollektiv ist die juvenile Larynxpapillomatose mit 1:10 deutlich unterrepräsentiert, sodass sich im Gesamtkollektiv eher das Geschlechterverhältnis der AORRP wiederfindet. Warum das männliche Geschlecht überwiegt, ist bisher jedoch unklar (Benedict et al. 2018).

Derkay beschrieb 1995 in seiner Studie, welche auf Fragebögen an diverse Ärzte basierte, eine Altersspannweite von 1 Tag bis 84 Jahre bei Erstdiagnose. Die Patienten unseres Kollektivs waren mit einer Spannweite von 1 Jahr und 11 Monaten bis 85 Jahre etwas älter als in der Studie von Derkay (1995). Ein Gesamaltersdurchschnitt ist in der Literatur nicht beschrieben, sondern lediglich die Altersgipfel für die juvenile und ein Altersgipfel für die adulte Larynxpapillomatose. Unsere Patienten mit JORRP waren im Schnitt 6,18 Jahre alt, wobei das jüngste Kind 1 Jahr und 11 Monate und das älteste Kind 11 Jahre und 11 Monate alt war. Der Median lag bei 6,67 Jahren. Omland et al. (2012) geben einen Median von 4,0 Jahren an. Derkay (1995) und Reeves et al. (2003) beschreiben einen Altersgipfel zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr, wobei 75 % der Kinder vor ihrem fünften Geburtstag erkranken. Wittekindt und Guntinas-Lichius (2010) geben einen Altersgipfel vom zweiten bis vierten Lebensjahr an, Armstrong et al. (1999) bei zwei Jahren und Mounts et al. (1982) sowie Kocjan et al. (2013) bei jünger als fünf Jahre. Eine neuere Studie von San Giorgi et al. (2016) beschreibt sogar drei Altersgipfel (einen für die JORRP, zwei für die AORRP) laut der die JORRP mit sieben Jahren am häufigsten aufträte. Allerdings scheint eine andere Rechenweise verwendet worden zu sein, sodass diese Daten nur bedingt vergleichbar sind. Unser JORRP-Kollektiv scheint also insgesamt etwas älter zu sein als in der Literatur angegeben. Das Kollektiv ist mit sieben Patienten jedoch recht klein und die

Altersspannweite mit annähernd zehn Jahren recht groß, sodass sich der Altersdurchschnitt bei einem größeren Kollektiv nochmal deutlich verändern könnte.

Die Patienten mit adulter Larynxpapillomatose dieser Studie waren im Schnitt 49,93 Jahre alt, wobei der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste Patient 85 Jahre bei Erstdiagnose alt war. Der Median lag bei 49,5 Jahren und am häufigsten waren die Patienten 45 Jahre alt. Auch hier scheint dieses Kollektiv älter zu sein als in der Literatur zu finden. Laut Derkay (2001) und Kocjan et al. (2013) liegt der Altersgipfel bei 20 bis 40 Jahren, laut Chadha und James (2005) zwischen 20 und 30 Jahren und laut Wittekindt und Guntinas-Lichius (2010) sowie Awad et al. (2019) liegt er zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die bereits erwähnte Studie von San Giorgi et al. (2016) gibt für die AORRP zwei Altersgipfel bei 35 sowie 65 Jahren an. Auch dies trifft auf unser Kollektiv nicht zu. Der Median der adulten Patienten lag ebenfalls höher als der von Omland et al. (2012) beschriebene Median von 34,0 Jahren. Eine Ursache für die Altersabweichungen lässt sich jedoch nicht ausmachen.

In der Literatur sind keine bestimmten Vorerkrankungen bei Larynxpapillomatose beschrieben und es konnten auch keine in dieser retrospektiven Studie festgestellt werden.

Innerhalb des Larynx konnte im Verlauf am häufigsten eine Synechie ausgemacht werden. Diese ist laut Uloza (2000) sowie Neumann et al. (2003) und Andratschke et al. (2008) eine häufige Komplikation der operativen Therapie, gerade weil Operationen so oft durchgeführt werden müssen. Auch die von Holland et al. (2002) und Wittekindt und Guntinas-Lichius (2010) beschriebenen operativen Prinzipien wie z. B. die streng einseitige Operation können laut Holland et al. (2002) die Synechiebildung oft nicht verhindern. Des Weiteren war in unserem Kollektiv die vordere Kommissur eine der Hauptlokalisationen, wie in Abbildung 4, 5 und 6 zu sehen ist. Daher ist die Häufigkeit der Synechien in unserer retrospektiven Studie nicht weiter verwunderlich, auch wenn auch hier auf operative Prinzipien wie streng einseitige Operation oder – falls notwendig – zweizeitige Operationen geachtet wurde.

Neben der Synechie fand sich bei insgesamt fünf Patienten eine Tracheotomie in der Anamnese. Da jedoch das Alter und der Grund der Tracheotomie nicht bei allen identifiziert werden konnten, ist kein Vergleich mit der Literatur hinsichtlich der Tracheotomierate möglich. Bei einer Patientin ist jedoch bekannt, dass innerhalb weniger Monate nach Erstdiagnose eine Tracheotomie auf Grund eines dramatischen Verlaufs der JORRP notwendig war. Die zur Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder endoskopisch festgestelltem Reflux erhobenen Daten sind wegen Unvollständigkeit ebenfalls nicht mit der Literatur vergleichbar.

Hinsichtlich der Allergie ist der Vergleich mit der Literatur ebenfalls schwierig. Es gibt sehr unterschiedliche Studien zu den Häufigkeiten von Allergien, die sich aber oft nur mit einer Allergieart oder einem durch Allergie ausgelösten Krankheitsbild beschäftigen. Eine allergie- und krankheitsübergreifende Studie zur Häufigkeit von Allergien führten Sommerfeld et al. 2019 durch. Es handelte sich um eine retrospektive Studie anhand von Anästhesiefragebögen, die jedoch nur an Kindern unter 18 Jahre durchgeführt wurde. Diese Arbeitsgruppe stellte eine Allergierate von 15,78 % bei Kindern fest. In unserem Patientenkollektiv waren 25 Patienten (32,5 % des Gesamtkollektivs) von einer Allergie betroffen. Davon war nur ein Kind von einer Allergie betroffen, sodass keine Aussage möglich ist, ob Patienten mit Larynxpapillomatose häufiger oder seltener an Allergien als Bild eines fehlregulierten Immunsystems leiden.

Auch die Häufigkeit von Nikotin- und Alkoholkonsum wird sehr unterschiedlich in der Literatur beschrieben. In diesem Patientenkollektiv gaben 39 % Nikotinabusus und 35,1 % Alkoholkonsum in unterschiedlicher Menge und Häufigkeit an. Da je nach Studie anders zwischen Menge und Häufigkeit differenziert wird, ist ein Vergleich der Raten zwischen diesem Kollektiv mit Larynxpapillomatose und der Normalbevölkerung nur bedingt möglich. Schuit et al. (2002) geben an, dass 36 % der Bevölkerung rauchen und laut Gillison et al. (2015) sind es je nach Land und Geschlecht zwischen 0,8 % und 61,1 %. Bei Benedict et al. (2022) gaben 29,75 % der Patienten mit Larynxpapillomatose einen Nikotinkonsum an. Dies wäre um einiges niedriger als bei unserer retrospektiven Studie. Auch zur Häufigkeit von Alkoholkonsum in der Normalbevölkerung (unabhängig von der Menge) findet sich kaum Literatur. Lediglich Schuit et al. (2002) fanden je nach Geschlecht bei 9,9% bis 19,5 % der Bevölkerung einen exzessiven Alkoholkonsum. Ein Vergleich ist hier nicht möglich, da die Daten unserer retrospektiven Studie keine Aussage zulassen, ob der Alkoholkonsum exzessiv war oder nicht.

4.2 Diskussion der Erstvorstellung in der Universitätsmedizin Göttingen

In der Literatur wird als häufigste Lokalisation der Larynxpapillomatose die Glottis angegeben, wobei die Stimmlippen am häufigsten betroffen zu sein scheinen (Dikkers 2006; Benedict et al. 2018; Benedict et al. 2022; Derkay und Bluhner 2018; Andratschke et al. 2008). Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie. Als Bereich war die Glottis mit 64,2 % im Gesamtkollektiv, 66,7 % beim AORRP-Kollektiv und 51,4 % beim JORRP-Kollektiv am häufigsten betroffen, wobei die Stimmlippen als Einzellokalisation die meisten Papillome bei Behandlungsbeginn aufwiesen (siehe auch Tabelle 5).

Extralaryngeale Manifestationen waren nur bei drei Patienten bekannt, die alle eine adulte Larynxpapillomatose hatten. Dies entspricht 1,4 % des Gesamtkollektivs bzw. 1,7 % der Patienten

mit AORRP. Dabei waren keine pulmonalen Manifestationen bei Behandlungsbeginn in der UMG beschrieben. Von den juvenilen Patienten wies niemand extralaryngeale Manifestationen auf. Dies steht im Widerspruch zu Derkay (1995), der angibt, dass bei 31 % der juvenilen und 16 % der adulten Patienten extralaryngeale Manifestationen zu finden seien. In seiner Studie war das Kollektiv jedoch um ein Vielfaches größer und es wurden Fragebögen von hunderten Ärzten in den USA ausgewertet. Dadurch könnten auch mehr Patienten mit extralaryngealen Manifestationen erfasst worden sein als in unserem Kollektiv vorkommen.

Auf Grund der Lokalisationen werden verschiedene Symptome in der Literatur beschrieben, wobei die Heiserkeit in verschiedenen Abstufungen im Vordergrund steht (Awad et al. 2019; Derkay 2001; Nawka 2018; Andratschke et al. 2008; Snoeck et al. 1998). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie. Die Heiserkeit stand mit 78,4 % der Patienten deutlich im Vordergrund, andere Symptome kamen nur vereinzelt vor. Trotz der Dominanz der Heiserkeit waren die Symptome vielfältig, was z. B. auch von Wilcox et al. (2014), Dikkers (2006) und Broekema und Dikkers (2008) beschrieben wird. Gravierendere Symptome wie eine schwere Atemwegsobstruktion kam bei keinem Patienten bei Behandlungsbeginn vor.

Die Größe und Verteilung der Larynxpapillome bei Behandlungsbeginn anhand der Graduierung nach Dikkers (2006) war im gesamten Kollektiv annähernd gleich und schwankte pro Grad zwischen 23 und 29 Patienten (30,26 – 38,16 %). Da diese Graduierung über alle drei Grade verteilt in der Literatur nicht oft zu finden ist, ist ein Vergleich schwierig. Lediglich bei Tjon Pian Gi et al. (2015) findet sich eine solche Aufschlüsselung. Dort erfolgte die Einteilung nach HPV-6 und 11 sowie eine Bestimmung der Graduierung bei jeder Operation, was in unserem Fall nicht gemacht wurde. Tjon Pian Gi et al. (2015) beschreiben dabei eine deutliche Mehrheit für Grad 3 (51,6 – 61,4 %), gefolgt von Grad 1 (30,7 – 37,4 %) und Grad 2 (8,0 – 11,0 %). Aus den oben genannten Gründen ist ein Vergleich daher nur bedingt möglich. Es ist nicht einzuschätzen, ob unsere Daten ähnlich wären, wenn ebenfalls eine Bestimmung der Graduierung bei jeder Operation erfolgt wäre.

Der Score von Derkay et al. (1998) zeigt in dieser retrospektiven Studie in allen Teilen (Klinik, Anatomie, Summe) eher niedrige Punktzahlen. Es findet sich hierzu mehr Literatur, jedoch nur zur Summe des Scores. Auch ist auch diese nur bedingt mit unserem Patientenkollektiv vergleichbar, da es sich oft um Vergleiche im Verlauf oder zwischen unterschiedlichen Gruppen wie z. B. verschiedene HPV-Typen oder Therapien handelt. Bei Bertinazzi et al. (2022) handelt es sich um eine Studie mit JORRP-Patienten. Hier befindet sich der Score von Derkay et al. (1998) zwischen 5 und 23 bei einem Median von 14. Bei unserem Patientenkollektiv lag die Summe vergleichbar zwischen 2 und 23, der Median mit 6 jedoch deutlich geringer bei einem

ca. 4,5-mal so großem Patientenkollektiv. Wang et al. (2019) beurteilten in ihrer Studie den Score von Derkay et al. (1998) vor Behandlungsbeginn an einer Kontrollgruppe (Mittelwert 17,91) und einer Therapiegruppe, die lokal ein MMR-Vakzin injiziert bekommen hatte (Mittelwert 15,82). McMurray et al. (2008) bestimmten die Summe des Scores von Derkay et al. (1998) bei einer Gruppe mit lokaler Cidofovir-Gabe vor Injektion (Mittelwert 13,2), nach zwei Monaten (Mittelwert 2,7) und nach zwölf Monaten (Mittelwert 2,7). Der Score von Derkay et al. (1998) der Placebogruppe wurde ebenfalls vor Injektion (Mittelwert 12,0), nach zwei Monaten (Mittelwert 3,6) und nach zwölf Monaten (Mittelwert 5,1) bestimmt. Verglichen mit den Werten zu Behandlungsbeginn lag der Mittelwert in unserem Patientenkollektiv mit 7,53 deutlich geringer als bei Wang et al. (2019) und McMurray et al. (2008). Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass deren Studien prospektiv waren und daher Patienten inkludiert wurden, die eine adjuvante Therapie auf Grund der Schwere der Erkrankung benötigten. Unsere Studie ist dagegen retrospektiv und eine adjuvante Therapie wurde lediglich bei 28,6 % der Patienten angewendet.

Bezüglich der Stimme ist das primäre Ziel nicht die Stimmverbesserung, sondern vor allem der Funktionserhalt, auch wenn es postoperativ vorübergehend zu einer Stimmverbesserung kommen kann. Dieser Effekt wiegt sich jedoch mit der Häufigkeit der Operationen wieder auf. Die Ergebnisse der Irregularitätskomponente und der Rauschkomponente im Rahmen des objektiven Göttinger Heiserkeitsdiagramms sowie des subjektiven *Voice Handicap Index* zeigen, dass die Stimmfunktion insgesamt stabil bleibt, ohne dass eine wesentliche Verbesserung oder gar Verschlechterung eingetreten ist. Ein Vergleich mit der Literatur ist mangels entsprechender Studien nicht möglich.

4.3 Diskussion Therapie und Verlauf

Von den 58 bestimmaren Proben der ersten Operation waren 39 (und damit 67,2 % der bestimmaren Proben) HPV-positiv und die restlichen 19 (32,8 % der bestimmaren Proben) HPV-negativ. In älteren Studien wie z. B. von Mounts et al. (1982) sind deutlich weniger Proben HPV-positiv bei deutlich kleinerer Fallzahl (16 % bei insgesamt acht JORRP-Patienten, 25 % bei insgesamt zwölf AORRP-Patienten). Ursache dafür könnte die damals noch sehr eingeschränkte Möglichkeit der HPV-Bestimmung sowie die Unkenntnis über viele HPV-Subtypen sein. In neueren Studien sind die Positivraten für HPV in Larynxpapillomen deutlich höher. Omland et al. (2014a) testeten 93,7 % von insgesamt 221 Proben HPV-positiv, Amiling et al. (2021) fanden bei 96,9 % der 162 Proben HPV vor. Bei Major et al. (2005) waren sogar alle Proben HPV-positiv bei jedoch nur kleiner Fallzahl mit 10 Proben. Es finden sich aber auch gegenteilige Ergebnisse wie von Hall et al. (2011), bei denen nur 44,4 % (24/54) der Proben

HPV-positiv waren. Der im Vergleich hohe Anteil an HPV-negativen Proben in unserer retrospektiven Studie könnte zwei Ursachen haben: Zum einen könnten alle HPV-negativ getesteten Proben tatsächlich HPV-negativ gewesen sein. Zum anderen könnten HPV-Subtypen vorliegen, die sich nicht mit dem 16 Subtypen umfassenden verwendeten Testkit, bestimmen lassen. Eine weitere Ursachenforschung wie z. B. mehr Subtypen bestimmen war jedoch mangels finanzieller Mittel nicht möglich.

In der Literatur wird eine deutliche Dominanz von HPV-6 und 11 in der Larynxpapillomatose angegeben. Bei Major et al. (2005) gab es nur diese beiden Subtypen, Novakovic et al. (2018) geben über 85 % für HPV-6 und 11 an. Auch in weiteren Studien findet sich eine deutliche Dominanz wie bei Amiling et al. (2021) mit zusammengenommen 95 % oder Sichero et al. (2021) mit zusammengenommen 100 %. In unserem Patientenkollektiv waren von 39 HPV-positiven Proben 36 positiv auf HPV-6 oder 11, was wiederum zu der bereits erwähnten Literatur passt. Eine Probe war ein nicht näher bestimmbarer Low-Risk-Typ und zwei HPV-16 positiv, welcher als seltener HPV-Subtyp in der Literatur beschrieben ist (Shykhon et al. 2002). Die hier gefundenen HPV-Subtypen und die in der Literatur vorherrschenden HPV-Subtypen bei Larynxpapillomatose sind impfpräventabel (siehe auch Kapitel 1.3.5.2). Novakovic et al. (2018) beschrieben im Rahmen des nationalen Impfprogramms gegen HPV in Australien in den Folgejahren eine deutlich gesunkene Inzidenz der juvenilen Larynxpapillomatose. Diese Ergebnisse der Literatur sowie die Ergebnisse unserer retrospektiven Studie lassen eine frühzeitige präventive HPV-Impfung als gerechtfertigt erscheinen.

Innerhalb unseres AORRP-Kollektivs überwog HPV-6 deutlich im Vergleich zu HPV-11 (30 versus 2). Innerhalb des JORRP-Kollektivs kamen beide HPV-Typen mit je zwei Proben gleich häufig vor. Auf Grund von deutlich mehr Patienten mit adulter als mit juveniler Larynxpapillomatose überwog auch im Gesamtkollektiv HPV-6. Je nach Literatur überwiegt entweder HPV-6 oder HPV-11 in verschiedenen Altersklassen. In der multizentrischen internationalen Studie von Buchinsky et al. (2019) überwog insgesamt HPV-6 bei deutlich mehr juvenilen Patienten innerhalb des Kollektivs. Kocjan et al. (2013) aus Slowenien sowie Sichero et al. (2021) aus Brasilien beschreiben ebenfalls einen Überhang an HPV-6. In einer älteren Studie aus Honkong von Dickens et al. (1991) überwog jedoch HPV-11. Möglicherweise könnten regionale Unterschiede dabei eine Rolle spielen, welche sich jedoch in unserer unizentrischen Studie nicht nachvollziehen lassen. Omland et al. (2014b) beschreiben einen nicht-signifikanten größeren Anteil von HPV-11 in juvenilen Patienten, welches nicht mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Gleichzeitig wird ein nicht-signifikanter höhere Anteil an HPV-6 in adulten Patienten angegeben, welcher sich in unserer Studie widerspiegelt.

Verlaufsstudien zu HPV-Subtypen in Larynxpapillomen finden sich nur vereinzelt. Kocjan et al. (2013) führten hierfür HPV-Typisierungen an im Verlauf entnommenen Papillomen von insgesamt 70 Patienten durch. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Subtyp in Rezidiven in 95 % der Patienten identisch mit dem ursprünglichen Subtyp war. Dies deckt sich nicht mit unserer retrospektiven Studie. Es standen zwar nur die Verlaufsproben von 16 Patienten zur Verfügung, jedoch ist der HPV-Subtyp nur bei 10 Patienten (62,5 %) gleichgeblieben und hat sich bei 6 Patienten (37,5 %) mindestens einmal verändert. Eine wiederholte HPV-Typisierung der im Rahmen der anstehenden Operationen entnommenen Papillome scheint daher gerechtfertigt. Auch hier erscheint eine frühzeitige präventive HPV-Impfung sinnvoll. Sie könnte zwar keine Infektion mit dem bereits vorhandenen HPV-Subtyp verhindern, aber einer Infektion mit einem neuen, impfpräventablen HPV-Subtyp vorbeugen. Dadurch könnte ein Wechsel des HPV-Subtyps im Krankheitsverlauf unwahrscheinlicher werden.

Schätzungen der Malignität bei Larynxpapillomatose gibt es einige. In unserer retrospektiven Studie trat ein Larynxkarzinom bei einem adulten Patienten auf, was einer Malignitätsrate von 1,3 % bezogen auf das Gesamtkollektiv entspricht. Dieses Ergebnis passt zu der von Benedict et al. (2022) angegebenen Malignitätsrate von 1-2 % und nicht zu der von Mauz et al. (2018) höheren angegebenen Malignitätsrate von 3-7 %. Bei den juvenilen Patienten fand sich kein Karzinom, was zu den Ergebnissen von Hoesli et al. (2020) und Uloza (2000) passt. Für Dysplasien als Vorstufe der Malignität ließ sich weniger Literatur finden. In unserer retrospektiven Studie traten bei 13 Patienten (16,9 %) eine Dysplasie im Larynx im Sinne einer SIN 1-3 auf. Bei sechs Patienten veränderte sich der Dysplasiegrad im Verlauf, einer entwickelte das besagte Karzinom. Von den Dysplasien betroffen waren nur adulte Patienten, kein juveniler Patient. Die Dysplasieraten unseres Kollektivs sind deutlich niedriger als in der Literatur zu finden. Blumin et al. (2009) entdeckten in ihrer retrospektiven Studie bei 21,9 % der Patienten Dysplasien im Larynx, Davids et al. (2014) bei 28 % und Hall et al. (2011) sogar bei 50 %. Die Ursache hierfür ist unklar. Es konnte z. B. kein Zusammenhang zu den High-Risk-HPV-Subtypen hergestellt werden. Auch in unserer Studie hatte von den 16 betroffenen Patienten mit Dysplasien nur einer einen High-Risk-HPV-Subtyp, hier HPV-16.

Eine genaue Anzahl der insgesamt durchgeführten Operationen pro Patient findet sich in der Literatur nur vereinzelt. Holland et al. (2002) geben bei insgesamt über 350 Operationen auf 31 Patienten einen Mittelwert von 12 Operationen an. Bei Buchinsky et al. (2019) sind es im Mittelwert 28 Operationen pro Patient und Tjon Pian Gi et al. (2011) beschreiben Einzelfälle mit über 100 notwendigen Operationen pro Patient. Dies sind deutlich mehr als die Anzahl der Operationen pro Patient aus unserer retrospektiven Studie, sowohl bei der berichteten Anzahl

von Operationen als auch bei der Anzahl von Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom. Der Unterschied könnte z. B. daran liegen, dass es sich bei der Studie von Buchinsky et al. (2019) um eine internationale multizentrische Studie handelt, welche deutlich mehr Patienten rekrutieren und bis zu einem gewissen Grad auch Verfälschungen wie z. B. durch Ortswechsel des Patienten kompensieren könnte. Die retrospektive Studie von Holland et al. (2002) umfasste ausschließlich Kinder, welche in den 80ern und 90ern in einem bestimmten Krankenhaus in Behandlung waren. Die Anzahl berichteter Operationen bei JORRP mit 10,29 pro Kind ist damit nur etwas niedriger als der von Holland et al. (2002) angegebene Mittelwert von 12 Operationen pro Patient. Der zum Teil deutliche Unterschied zwischen der Anzahl der berichteten Operationen und der Anzahl der Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom in unserer retrospektiven Studie ist mit der histologischen Überprüfbarkeit zu erklären. In ersterem wurden alle Operationen wegen einer Larynxpapillomatose erfasst, die in der Patientenakte notiert waren. In zweiterem sind nur die Operationen aufgeführt, bei denen das histologische Ergebnis eines Larynxpapilloms vorlag.

Zu intraoperativ belassenen Residuen findet sich keine Literatur für den Vergleich.

In unserem Patientenkollektiv brauchten 28,6 % eine adjuvante Therapie. Damit sind bei unserem Patientenkollektiv häufiger adjuvante Therapien erfolgt als bei den von Derkay (2001) beschriebenen 10 % bzw. bei den von Wilcox et al. (2014) beschriebenen 20 %. Andere Studien bestehen jedoch ausschließlich aus Patienten mit adjuvanter Therapie. Da die Gabe einer adjuvanten Therapie immer noch mangels entsprechender Überlegenheit einzelner Präparate eine Einzelfallentscheidung bleibt, kann die Häufigkeit einer adjuvanten Therapie nur bedingt beurteilt werden. In unserem Patientenkollektiv fällt jedoch auf, dass früher ausschließlich Cidofovir verwendet wurde, welches im Zeitverlauf durch die HPV-Impfung abgelöst wurde. Dies könnte u. a. darin liegen, dass Gardasil® erst 2006 und Gardasil 9® erst 2015 eingeführt wurde (Amiling et al. 2021), während es für Cidofovir seit 2011 laut dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit einem Rote-Hand-Brief nicht mehr Off-Label angewendet werden sollte (BfArM 2011). Topalis et al. (2016) berichteten über mögliche Resistenzen gegenüber Cidofovir auf zellulärer Ebene. Dieser interessante Ansatz konnte in dieser retrospektiven Studie aus finanziellen und praktischen Gründen leider nicht weiterverfolgt werden.

Die Anzahl bzw. der Mittelwert der festgestellten Rezidive weicht von der Anzahl bzw. dem Mittelwert der Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom ab. Dies könnte daran liegen, dass ein Rezidiv nur einmal bis zur operativen Entfernung als solches erfasst wurde. Ein Rezidiv konnte jedoch als mehrere Papillome in unterschiedlichen Größen vorliegen oder aber es wurden intraoperativ bewusst zum Schonen des Operationsgebietes Residuen belassen. So

oder so ließe sich damit erklären, dass für ein Rezidiv unter Umständen mehrere Operationen erforderlich waren und daher beide oben genannten Werte voneinander abweichen.

Die Rezidivraten sind in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben und hängen auch vom Nachbeobachtungszeitraum ab. Die Raten der juvenilen Larynxpapillomatose werden in der Literatur aber höher beziffert als die der adulten. Interessanterweise liegen die Rezidivraten bei unserem adulten Kollektiv höher als bei dem juvenilen Kollektiv. Ursache dafür könnte sein, dass für die Bildung dieser Rate nur histologisch gesicherte Rezidive beurteilt wurden. Bei vielen, gerade juvenilen Patienten waren die Daten jedoch unvollständig, was die Angabe eines Rezidivs mit histologischer Sicherung anging. Die tatsächlichen Rezidivrate liegt daher vermutlich für die JORRP höher als in dieser retrospektiven Studie angegeben. Dennoch seien hier die in der Literatur zu findenden Rezidivraten erwähnt. Uloza (2000) beschreibt für die adulte Larynxpapillomatose eine Rezidivrate von 22,8 % und für die juvenile Larynxpapillomatose von 71,9 %. Außerdem fand Uloza (2000) in diversen Studien Rezidivraten von 36-61 % für die AORRP und 80-100 % für die JORRP. Qu et al. (2022) stellten fest, dass Rezidive auch nach 20 Jahren noch auftauchen können und die Rezidivrate der JORRP sich von 74,2 % nach einem Jahr auf 90,0 % nach fünf Jahren und auf 94,3 % nach zehn Jahren steigern kann. Eine entsprechende regelmäßige Nachsorge, eventuell sogar lebenslang, erscheint daher essenziell bei Patienten mit Larynxpapillomatose.

Neben der Anzahl der Rezidive hat auch das Intervall zwischen den Operationen eine gewisse Aussagekraft. Es wird jedoch laut Ongkasuwan und Friedman (2012) von vielen Faktoren beeinflusst, sodass die Interpretation kritisch erfolgen sollte. Nicht jeder Verdacht auf ein Larynxpapillom ist operationswürdig. Das Ziel sollte es immer sein, die Intervalle zwischen den Operationen möglichst lange zu strecken. Da die Intervalle in der Literatur unterschiedlich definiert sind (nach Studienbeginn wie bei Dikkers (2006), nach der Gabe von Gardasil wie bei Mauz et al. (2018) oder der Gabe von Bevacizumab wie bei Pogoda et al. (2022)), ist leider kein Vergleich mit unserem längsten rezidivfreien Intervall möglich. Buchinsky et al. (2019) stellten jedoch fest, dass das Intervall sich mit vergangener Zeit nach Erstdiagnose automatisch zu verlängern scheint. Auch Pogoda et al. (2022) äußerten bereits die Vermutung, dass sich das Intervall auf natürliche Art im Verlauf zu verlängern scheint. Ein Vergleich dieser Hypothese mit unseren Daten ist leider nicht möglich.

4.4 Diskussion Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich Signifikanz

Zum besseren Nachvollziehen dieses Teils verweise ich auf die Tabellen 18 und 19 in Kapitel 3.4. Bei der Form der Larynxpapillomatose (juvenil oder adult) findet sich gemeinsam mit

anderen Faktoren eine statistische Signifikanz auf die Gesamtzahl der Operationen, die Graduierung nach Dikkers (2006) und alle drei Teile des Scores nach Derkay et al. (1998). Die Signifikanz bezüglich der Gesamtzahl der Operationen findet sich jedoch nur zusammen mit der adjuvanten Therapie und nicht einzeln. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass ausschließlich Patienten mit adulter Larynxpapillomatose bei schwererem Verlauf eine adjuvante Therapie erhalten haben, wodurch der gemeinsame Effekt zustande kommen könnte.

Auch die Signifikanz bei der Graduierung nach Dikkers (2006) tritt nur gemeinsam mit dem HPV-Subtyp auf. Im Score nach Derkay et al. (1998) hat die adulte Larynxpapillomatose einen signifikant kleineren Score als die juvenile Larynxpapillomatose in allen Teilen. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass gerade jüngere Kinder nur in Narkose diagnostiziert können. Die Diagnosestellung nimmt daher mehr Zeit in Anspruch, in der die Papillome bereits wachsen oder sich ausbreiten können. Hinzu könnte kommen, dass gerade bei Kindern die Symptome weniger eindeutig sind und es häufiger zu Fehldiagnosen kommt wie von Derkay und Wiatrak (2008) oder Ouda et al. (2021) berichtet. Dieser zusätzliche zeitliche Verlust könnte ebenfalls zur Größenzunahme und Ausbreitung vor Erstdiagnose und damit der höheren Punktzahl beitragen.

Bei der juvenilen Larynxpapillomatose lassen sich statistisch signifikante Unterschiede wie z. B. das Ausmaß der Papillome bei Erstdiagnose finden. Statistisch nicht signifikant hingegen ist die Anzahl der Operationen und der Rezidive. Dies steht augenscheinlich erstmal im Widerspruch zu der vorherrschenden Literatur, dass die JORRP einen aggressiveren Verlauf als die AORRP habe wie z. B. Buchinsky et al. (2019), Omland et al. (2014b), Ryan et al. (2021), Benedict und Derkay (2021) oder Ivancic et al. (2020) berichten. Benedict et al. (2022) bezeichnen jedoch in ihrer Studie die AORRP als aggressiver im Verlauf mit der Einschränkung, dass es an dem Mindestalter der Patienten liegen könnte, welche eingeschlossen wurden. Aus unserer retrospektiven Studie lässt sich aber nicht ableiten, dass die JORRP einen besseren Verlauf haben könnte als in der Literatur bisher beschrieben. Die juvenilen Patienten sind auf Grund ihres jungen Alters oft weniger lange in Beobachtung als die adulten Patienten, sodass Verzerrungen der Ergebnisse möglich sind. Aus dem gleichen Grund lässt sich nicht beurteilen, ob die juvenilen Patienten eher zu einer Spontanremission in der Pubertät neigen wie von Wittekindt und Guntinas-Lichius (2010) oder Cohn et al. (1981) beschrieben oder eher nicht wie von Doyle et al. (1994) erwähnt. Insgesamt war die Fallzahl der Patienten mit JORRP sehr klein, sodass die Ergebnisse kritisch zu hinterfragen sind und sich der Vergleich mit AORRP-Patienten bei gleich großen Kollektiven ändern könnte. Auf Grund der geringen Bestimmbarkeit der HPV-

Subtypen innerhalb der juvenilen Gruppe war auch in diesem Punkt kein Vergleich zwischen der juvenilen und der adulten Larynxpapillomatose möglich.

Beim Geschlecht wiederum findet man keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf oder die Ausprägung der Larynxpapillomatose. Die Literatur hierzu ist jedoch im Gegensatz zu der reichlichen Literatur zu den unterschiedlichen Geschlechterverhältnissen bei JORRP und AORRP (siehe auch Kapitel 1.3.1 und 1.3.2) sehr spärlich. Lediglich Benedict et al. (2018) beschreiben die Rolle des Geschlechts als unklar, da sie bei Männern mehr papillombetroffene Lokalisation und mehr orale HPV-Infektionen fanden. Dies lässt sich jedoch nicht mit den Daten unserer retrospektiven Studie vergleichen.

Bei den HPV-Subtypen hingegen findet man einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Graduierung nach Dikkers (2006) und den ersten Teil (Klinik) vom Score nach Derkay et al. (1998). Alle HPV-Subtypen sind jedoch gleichermaßen statistisch signifikant, sodass keine nähere Beurteilung möglich ist. Oftmals wird unter den Low-Risk-Typen HPV-11 als der Subtyp mit dem aggressiveren Verlauf beschrieben, wie z.B. von Ivancic et al. (2018), Qu et al. (2022), Gerein et al. (2005), Lee und Smith (2005), Novakovic et al. (2018), Chadha und James (2007), Andratschke et al. (2008) oder Buchinsky et al. (2019). Abramson et al. (2004) konnten dagegen keinen schwereren Verlauf bei HPV-11 feststellen und Bertinazzi et al. (2022) bezeichnen die Studienlage insgesamt als uneindeutig, da vereinzelt sogar aggressivere Verläufe bei HPV-6 festgestellt werden konnten. Zu den Verläufen des selteneren HPV-16 bei Larynxpapillomen ließ sich keine Literatur finden. Die Ergebnisse unserer retrospektiven Studie scheinen daher einen gewissen Widerspruch zu bilden. Mutmaßlich beeinflusst kein HPV-Subtyp den Verlauf. Jedoch scheint ein gewisser Einfluss auf Größe und Ausmaß der Larynxpapillomatose bei Erstdiagnose zu bestehen, welcher nicht weiter erklärt werden kann. Tjon Pian Gi et al. (2015) beschreiben für HPV-11 einen signifikant höheren Anatomie-Score beim Score von Derkay et al. (1998) gegenüber HPV-6, jedoch ansonsten keine weiteren signifikanten Unterschiede für den restlichen Score nach Derkay et al. (1998) oder die Graduierung nach Dikkers (2006).

In der Literatur beschreiben Derkay et al. (2023) die Uneinigkeit über die Art und Anwendung der adjuvanten Therapie. Bei der lokalen Anwendung von Cidofovir schildern z. B. Andratschke et al. (2008), Neumann et al. (2003) oder Snoeck et al. (1998) positive Effekte bei der Anwendung, während Chadha und James (2010) oder McMurray et al. (2008) keinen über den Placeboeffekt hinausgehenden Benefit feststellen konnten. Seit 2011 gibt es einen Rote-Hand-Brief des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, welches vor der Off-Label-Anwendung warnt (BfArM 2011). Hinsichtlich der HPV-Immunsierung und eines möglichen therapeutischen Effektes führten Rosenberg et al. (2019) eine Metaanalyse der bis dahin vorhandenen

Literatur zu dem Thema durch. Insgesamt waren die Ergebnisse zwar heterogen, es überwogen jedoch die positiven Effekte. In unserer retrospektiven Studie findet man einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Operationen (sei es beschrieben oder mit histologischer Sicherung) sowie auf die Anzahl der Rezidive. Bei der Anwendung von Cidofovir findet man eine statistisch signifikante Erhöhung der Anzahl, während bei einer Immunisierung oder beim Fehlen der adjuvanten Therapie eine statistisch signifikante Senkung der Anzahl auffällt. Beim längsten rezidivfreien Intervall findet man hinsichtlich der adjuvanten Therapie keinen statistisch signifikanten Unterschied, wenn auch auffällt, dass der Mittelwert ohne adjuvante Therapie höher liegt als bei einer Immunisierung und noch höher als bei der Gabe von Cidofovir. Die Ergebnisse sind jedoch kritisch zu hinterfragen. Für Cidofovir kamen nur Patienten in Frage, die einen schwereren Verlauf mit mehr Operationen in einem kürzeren Intervall hatten. Ebenso hatten die Patienten mit Impfung einen schwereren Verlauf als die Patienten ohne eine adjuvante Therapie und die Fallzahl war klein. Ob die Impfung als Therapie wirkungslos blieb oder eventuell zu spät im Krankheitsverlauf kam, lässt sich mit diesem Studiendesign nicht beurteilen.

4.5 Ausblick

Diese retrospektive Studie umfasst einen recht einmaligen Beobachtungszeitraum von fast 70 Jahren. Auf Grund des retrospektiven Designs und der damit einhergehenden eventuellen Unvollständigkeit der Daten, sind die Ergebnisse trotz großteiliger Deckung mit der Literatur kritisch zu hinterfragen. Weitere Erkenntnisse könnten z. B. durch ein anderes Studiendesign gewonnen werden. Die rezidivierende Larynxpapillomatose ist bis heute eine Krankheit, die nicht heilbar und zum Teil nur schwer kontrollierbar ist. Es gibt aber stetig neue Forschungsansätze zu neuen adjuvanten Therapiemöglichkeiten wie z. B. die lokale oder systemische Gabe von Bevacizumab (Pogoda et al. 2022; Allen 2021; Derkay et al. 2023), die lokale Gabe der MMR-Impfung als therapeutisches Vakzin (Wang et al. 2019) oder das Einsetzen von Checkpoint-Inhibitoren wie PD-L1-Inhibitoren (Allen 2021). Auch wird die Impfung als Prävention in immer mehr Ländern flächendeckend angewandt. Es gibt bereits mehrere nationale Studien wie z. B. die von Novakovic et al. (2018) für Australien oder von Meites et al. (2021) für die USA, die belegen, dass durch ein flächendeckendes HPV-Impfprogramm die Inzidenz der juvenilen Larynxpapillomatose gesunken ist. Auswirkungen auf die adulte Larynxpapillomatose bleiben abzuwarten. Tendenziell findet man in der neueren Literatur weniger katastrophale Verläufe als in der älteren Literatur. Im Rahmen des größeren Wissens um die Krankheit und der besseren medizinischen Versorgung könnten Diagnosen eventuell schneller als früher gestellt und

katastrophale Verläufe durch eng angebundene Versorgung frühzeitig verhindert werden. Ob die Larynxpapillomatose irgendwann eine heilbare Erkrankung wird oder eine mehr oder weniger gut kontrollierbare, chronische Erkrankung bleibt, muss abgewartet werden. Auf Grund des unvorhersehbaren Verlaufes und der häufigen Rezidive, die teilweise noch nach vielen Jahren und teils Jahrzehnten auftreten können, erscheint eine gute Anbindung der Patienten mit regelmäßigen, eventuell lebenslangen Kontrollen ratsam.

5 Zusammenfassung

Die rezidivierende Larynxpapillomatose ist eine seltene, bisher nicht heilbare Erkrankung, welche als juvenile oder adulte Form auftreten kann. Sie wird in der Regel durch Humane Papillomaviren (HPV; vor allem die Subtypen 6 und 11) ausgelöst. Bei der juvenilen Larynxpapillomatose (JORRP) sind die Kinder unter 12 Jahre alt und bei Erstdiagnose in der Regel im Kleinkindalter. Die adulte Larynxpapillomatose (AORRP) ist definiert ab einem Alter von 12 Jahre bei Erstdiagnose und betrifft eher das jüngere bis mittlere Erwachsenenalter. Die Diagnose wird histologisch gesichert. Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung. Bei schweren Verläufen kann man zusätzlich eine adjuvante Therapie versuchen, wobei es mehrere Ansätze ohne bisher klare Überlegenheit gibt. Früher wurde z. B. Cidofovir lokal appliziert, vor dessen Anwendung seit 2011 durch einen Rote-Hand-Brief des Bundesministeriums für Arzneimittel und Medizinprodukte gewarnt wird (BfArM 2011). Seit 2006 gibt es Gardasil[®] als Impfstoff gegen vier Subtypen des Humanen Papillomavirus und seit 2015 Gardasil 9[®] als Impfstoff gegen neun Subtypen des Humanen Papillomavirus. Diese Impfstoffe wurden als präventive Impfung entwickelt, werden jedoch ebenfalls als Off-Label-Therapie der Larynxpapillomatose angewandt. In Studien nach nationalen präventiven Impfprogrammen zeigten sich bereits sinkende Inzidenzen der juvenilen Larynxpapillomatose.

Bei der JORRP fand sich anhand der Scores ein statistisch signifikanter, ausgeprägter Erstbefund als bei der AORRP. Jedoch ist die Diagnosestellung bei Kindern oft verzögert, da die Symptome nicht erkannt bzw. andere Erkrankungen fehldiagnostiziert werden, und eine Diagnosestellung in der Regel nur in Narkose erfolgen kann.

Das Geschlechterverhältnis war – bei unterschiedlichen Kollektivgrößen und mit der Literatur übereinstimmend – bei der JORRP annähernd ausgeglichen, während bei der AORRP die Männer mit 81,4 % deutlich überwogen. Die Ursache ist unklar, es ließ sich keine statistische Signifikanz für das Geschlecht als Einflussfaktor auf die Erstdiagnose oder den Verlauf der Larynxpapillomatose finden.

Die Durchführung einer Histologie sowie einer HPV-Typisierung bei jeder Papillomentfernung erscheint definitiv gerechtfertigt, da bei 6/16 Patienten (37,5 %) mit wiederholter HPV-Typisierung eine Veränderung des HPV-Subtyps im Krankheitsverlauf auffiel. Zudem fiel im Rahmen der Histologie neben der Diagnose Larynxpapillom bei 13/77 Patienten (16,9 %) eine Dysplasie im Sinne einer squamösen intraepithelialen Neoplasie (SIN) sowie bei 1/77 Patienten (1,3 %) ein Larynxkarzinom auf. In der Literatur finden sich bisher zu mehrfacher HPV-Typisierung im Krankheitsverlauf kaum Studien.

In dieser retrospektiven Studie fand sich ein signifikanter Einfluss der adjuvanten Therapie auf die Anzahl der Operationen bzw. der Rezidive im Sinne von einer Erhöhung der Anzahl bei Cidofovir bzw. einer Senkung bei einer HPV-Impfung oder keiner adjuvanten Therapie. Die Wirkung der einzelnen adjuvanten Therapien lässt sich jedoch in der Retrospektive bei kleiner Fallzahl nicht beurteilen, da z. B. für Cidofovir nur Patienten in Frage kamen, die einen schwereren Verlauf mit mehr notwendigen Operationen hatten.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie stimmen im Großen und Ganzen mit der vorherrschenden Literatur überein. Auf Grund des Studiendesigns und der unterschiedlichen Kollektivgrößen sind die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu interpretieren und könnten bei anderem Studiendesign oder gleicher Gruppengröße anders ausfallen. Die statistische Signifikanz der juvenilen Larynxpapillomatose ließe sich z. B. mit der verzögerten Diagnosestellung erklären, während bei der Impfung nicht abschließend geklärt werden kann, ob diese einen therapeutischen Effekt hatte. Weitere Studien und Erprobung von Therapiemöglichkeiten sind daher essenziell, da häufige Operationen und eventueller Funktionseinschränkung der Stimme die Patienten in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann.

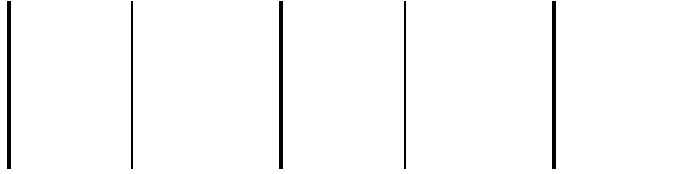
6 Anhang

Tabelle A: Genaue Lokalisation Papillome. Genauer Ort und Ausbreitung des Papilloms bzw. der Papillome bei Behandlungsbeginn. Patientenzahl n = 76, da für 1 Patienten keine Daten vorhanden.

| Lokalisation | Gesamt n = 212 | | AORRP n = 177 | | JORRP n = 35 | |
|--------------------------|-------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Anzahl | Prozent [%] | Anzahl | Prozent [%] | Anzahl | Prozent [%] |
| Supraglottis | 1 | 0,5 | 0 | 0 | 1 | 2,9 |
| Linguale Epiglottis | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Laryngeale Epiglottis | 5 | 2,4 | 4 | 2,3 | 1 | 2,9 |
| Linker Sinus morgagni | 5 | 2,4 | 3 | 1,7 | 2 | 5,7 |
| Rechter Sinus morgagni | 5 | 2,4 | 4 | 2,3 | 1 | 2,9 |
| Linker Aryknorpel | 8 | 3,8 | 6 | 3,4 | 2 | 5,7 |
| Rechter Aryknorpel | 5 | 2,4 | 4 | 2,3 | 1 | 2,9 |
| Proc.vocalis | 3 | 1,4 | 2 | 1,1 | 1 | 2,9 |
| Linke Taschenfalte | 17 | 8,0 | 14 | 7,9 | 3 | 8,6 |
| Rechte Taschenfalte | 18 | 8,5 | 15 | 8,5 | 3 | 8,6 |
| Vordere Kommissur | 27 | 12,7 | 22 | 12,4 | 5 | 14,3 |
| Linke vordere Kommissur | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Rechte vordere Kommissur | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Linke Stimmlippe | 10 | 4,7 | 7 | 4,0 | 3 | 8,6 |
| Gesamte linke Stimmlippe | 11 | 5,2 | 10 | 5,6 | 1 | 2,9 |

| | | | | | | |
|---|----|-----|----|-----|---|------|
| Vorderes Drittel der linken Stimmlippe | 9 | 4,2 | 9 | 5,1 | 0 | 0 |
| Vordere 2/3 der linken Stimmlippe | 9 | 4,2 | 8 | 4,5 | 1 | 2,9 |
| Linke mittlere Stimmlippe | 8 | 3,8 | 8 | 4,5 | 0 | 0 |
| Hintere 2/3 der linken Stimmlippe | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Hinteres Drittel der linken Stimmlippe | 2 | 0,9 | 2 | 1,1 | 0 | 0 |
| Rechte Stimmlippe | 13 | 6,1 | 9 | 5,1 | 4 | 11,4 |
| Gesamte rechte Stimmlippe | 9 | 4,2 | 8 | 4,5 | 1 | 2,9 |
| Vorderes Drittel der rechten Stimmlippe | 16 | 7,5 | 14 | 7,9 | 2 | 5,7 |
| Vordere 2/3 der rechten Stimmlippe | 5 | 2,4 | 5 | 2,8 | 0 | 0 |
| Rechte mittlere Stimmlippe | 5 | 2,4 | 5 | 2,8 | 0 | 0 |
| Hintere 2/3 der rechten Stimmlippe | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Hinteres Drittel der rechten Stimmlippe | 6 | 2,8 | 5 | 2,8 | 1 | 2,9 |
| Interaryregion | 2 | 0,9 | 2 | 1,1 | 0 | 0 |
| Subglottis | 5 | 2,4 | 3 | 1,4 | 2 | 5,7 |
| Trachea | 2 | 0,9 | 2 | 1,1 | 0 | 0 |
| Mundboden, Oberkiefer, Tonsillen, | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 0 | 0 |

Oropharynxhinterwand,
Zungengrund, Sinus pi-
riformis



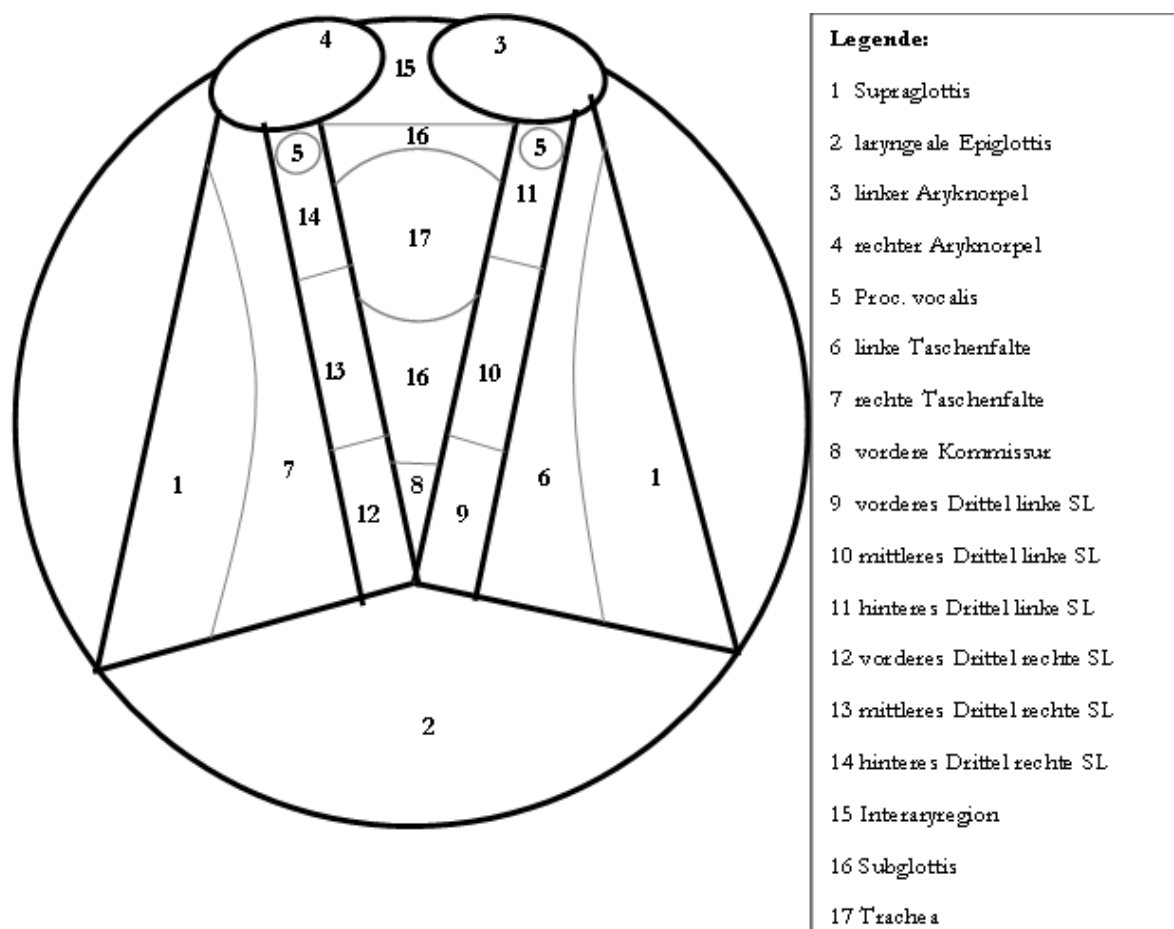


Abbildung A: Legende zu Lokalisationen in Abbildung 4, 5 und 6. Sinus morgagni rechts und links, Stimmlippen rechts und links o.n.A. sowie linguale Epiglottis und Mundboden etc. finden sich in den jeweiligen Abbildungen als separate, entsprechend gefärbte Kästen.

Der Proc. vocalis ist synonym zum hinteren Drittel der Stimmlippe zu verstehen. Auf Grund der Unschärfe der anatomischen Lokalisation sowie eventueller mangelnder Kenntnisse der Operateure ist er in dieser retrospektiven Studie jedoch separat eingezeichnet, da er in den Akten separat beschrieben stand.

Tabelle B: Darstellung der Ergebnisse der Gesamtregression. Bei der Gesamtregression wurde diese mit allen zugehörigen (in Tabelle 17) dargestellten Variablen berechnet. Daher war keine Alpha-fehlerkorrektur notwendig. Sofern die Gesamtregression nicht signifikant war (p_{gesamt}), wurden die einzelnen p-Werte in dieser Regression nicht weiter beachtet (Ausnahme: siehe Legende unter Tabelle). Graduierung nach Dikkers (2006) und Score nach Derkay et al.:(1998) durch ordinale Regression andere Aufschlüsselung, daher werden p-Werte nur bei Signifikanz angegeben.

| Abhängige Variable | Gesamtregression | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------|--|
| | p_{gesamt} | unabhängige Variable | p-Wert |
| Gesamtzahl der berichteten Operationen | $p < 0,001$ | JORRP oder AORRP | $p = 0,002$ |
| | | Geschlecht | $p = 0,930$ |
| | | HPV-Subtyp | $p = 0,632$ |
| | | adjuvante Therapie | $p < 0,001$ |
| Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom | $p < 0,001$ | JORRP oder AORRP | $p = 0,377$ |
| | | Geschlecht | $p = 0,445$ |
| | | HPV-Subtyp | $p = 0,455$ |
| | | adjuvante Therapie | $p < 0,001$ |
| Rezidive mit histologisch gesichertem Larynxpapillom | $p < 0,001$ | JORRP oder AORRP | $p = 0,377$ |
| | | Geschlecht | $p = 0,588$ |
| | | HPV-Subtyp | $p = 0,594$ |
| | | adjuvante Therapie | $p < 0,001$ |
| Längstes rezidivfreies Intervall mit mind. 6 Monaten Nachbeobachtung | $p = 0,062^{\perp}$ | JORRP oder AORRP | $p_{\text{KORR}} = 0,560 \text{ †}$ |
| | | Geschlecht | $p_{\text{KORR}} = 1 \text{ †}$ |
| | | HPV-Subtyp | $p_{\text{KORR}} = 0,340 \text{ †}$ |
| | | adjuvante Therapie | $p_{\text{KORR}} = 0,164 \text{ †}$ |
| Graduierung nach Dikkers (2006) | $p = 0,014$ | JORRP oder AORRP HPV-Subtyp | keine Signifikanz keine Signifikanz |
| Score nach Derkay et al. (1998) | | | |

| Abhängige Variable | Gesamtregression | | |
|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|
| | p_{gesamt} | unabhängige Variable | p-Wert |
| Klinik | $p < 0,001$ | JORRP oder AORRP HPV-Subtyp | $p < 0,001$ $p < 0,001$ |
| Anatomie | $p = 0,021$ | JORRP oder AORRP HPV-Subtyp | $p = 0,005$ keine Signifikanz |
| Summe | $p = 0,026$ | JORRP oder AORRP HPV-Subtyp | $p = 0,004$ keine Signifikanz |
| Grad der Dysplasie im Larynx | $p = 0,74$ | / | / |

Legende: Signifikante p-Werte sind **fett** dargestellt. Längstes rezidivfreies Intervall: \perp = Cox-Regression für p_{gesamt} ; \top = LogRank-Test mit alphafehlerkorrigiertem pKORR.

Tabelle C: Darstellung der Ergebnisse der Einzelregression. Bei der Einzelregression wurde eine Alphafehlerkorrektur durchgeführt. Dargestellt sind sowohl der berechnete als auch der korrigierte p-Wert p_{KORR} . Das Signifikanzniveau bleibt bei $\alpha=0,05$. p_{KORR} gilt als signifikant, wenn $\leq \alpha$. Der ursprünglich berechnete p-Wert ist dabei nicht verwertbar.

| Abhängige Variable | Einzelregression | | |
|--|----------------------|-----------------------------|---|
| | unabhängige Variable | p-Wert | p_{KORR} |
| Gesamtzahl der berichteten Operationen | JORRP oder AORRP | $p = 0,057$ | $p_{KORR} = 0,228$ |
| | Geschlecht | $p = 0,426$ | $p_{KORR} = 1$ |
| | HPV-Subtyp | $p = 0,943$ | $p_{KORR} = 1$ |
| | adjuvante Therapie | $p < 0,001$ s. Tabelle D | $p = 0,001$ s. Tabelle D |
| Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom | JORRP oder AORRP | $p = 0,781$ | $p_{KORR} = 1$ |
| | Geschlecht | $p = 0,939$ | $p_{KORR} = 1$ |
| | HPV-Subtyp | $p = 0,265$ | $p_{KORR} = 1$ |
| | adjuvante Therapie | $p < 0,001$ s. Tabelle D | $p_{KORR} < 0,001$ s. Tabelle D |
| Rezidive mit histologisch gesichertem Larynxpapillom | JORRP oder AORRP | $p = 0,858$ | $p_{KORR} = 1$ |
| | Geschlecht | $p = 0,905$ | $p_{KORR} = 1$ |
| | HPV-Subtyp | $p = 0,424$ | $p_{KORR} = 1$ |
| | adjuvante Therapie | $p < 0,001$ s. Tabelle D | $p_{KORR} < 0,001$ s. Tabelle D |
| Längstes rezidivfreies Intervall mit mind. 6 Monaten Nachbeobachtung | JORRP oder AORRP | $p = 0,147 \perp$ | $p_{KORR} = 0,588 \perp$ |
| | | $p = 0,140 \top$ | $p_{KORR} = 0,560 \top$ |
| | Geschlecht | $p = 0,354 \perp$ | $p_{KORR} = 1 \perp$ |
| | | $p = 0,350 \top$ | $p_{KORR} = 1 \top$ |
| | HPV-Subtyp | $p = 0,092 \perp$ | $p_{KORR} = 0,368 \perp$ |
| | | $p = 0,085 \top$ | $p_{KORR} = 0,340 \top$ |

| Abhängige Variable | Einzelregression | | |
|---------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------------|
| | unabhängige Variable | p-Wert | p _{KORR} |
| | adjuvante Therapie | p = 0,046 \perp | p _{KORR} = 0,184 \perp |
| | | p = 0,041 \top | p _{KORR} = 0,164 \top |
| Graduierung nach Dikkers (2006) | JORRP oder AORRP | p = 0,752 | p _{KORR} = 1 |
| | HPV-Subtyp | p = 0,009 | p_{KORR} = 0,018 |
| Score nach Derkay et al. (1998) | JORRP oder AORRP | p = 0,002 | p_{KORR} = 0,004 |
| | Klinik | HPV-Subtyp | p = 0,019 |
| Anatomie | JORRP oder AORRP | p = 0,002 | p_{KORR} = 0,004 |
| | HPV-Subtyp | p = 0,141 | p _{KORR} = 0,282 |
| Summe | JORRP oder AORRP | p = 0,002 | p_{KORR} = 0,004 |
| | HPV-Subtyp | p = 0,149 | p _{KORR} = 0,298 |
| Grad der Dysplasie im Larynx | HPV-Subtyp | p = 0,127 | p _{KORR} = 0,127 |

Legende: p_{KORR} = zwischen 0 und 1 (alles über 1 wird als 1 dargestellt), signifikante p_{KORR}-Werte sind **fett** dargestellt; \perp = Cox-Regression; \top = LogRank-Test

Tabelle D: Detailansicht Regression adjuvante Therapie für die drei signifikanten, unabhängigen Variablen. Da diese Regressionen alle signifikant sind, wurden zusätzlich die einzelnen Kategorien gegeneinander geprüft und der Lesbarkeit halber separat in dieser Tabelle dargestellt.

| Abhängige Variable | geprüft gegen | Kategorie | p-Wert |
|---|---------------|--------------------------|---------------------|
| Gesamtzahl der berichteten Operationen | 1 | Immunsisierung | p = 0,805 |
| | | Cidofovir | p = 0,001 |
| | | beides | p = 0,001 |
| | | Cidofovir + Teilimpfung | p = 0,077 |
| | 2 | keine adjuvante Therapie | p = 0,805 |
| | | Cidofovir | p = 0,045 |
| | | beides | p = 0,003 |
| | | Cidofovir + Teilimpfung | p = 0,114 |
| | 3 | keine adjuvante Therapie | p = 0,001 |
| | | Immunsisierung | p = 0,045 |
| | | beides | p = 0,057 |
| | | Cidofovir + Teilimpfung | p = 0,481 |
| Operationen mit histologisch gesichertem Larynxpapillom | 1 | Immunsisierung | p = 0,282 |
| | | Cidofovir | p < 0,001 |
| | | beides | p = 0,001 |
| | | Cidofovir + Teilimpfung | p = 0,001 |
| | 2 | keine adjuvante Therapie | p = 0,282 |
| | | Cidofovir | p = 0,043 |
| | | beides | p = 0,011 |
| | | Cidofovir + Teilimpfung | p = 0,005 |
| | 3 | keine adjuvante Therapie | p < 0,001 |
| | | Immunsisierung | p = 0,043 |
| | | beides | p = 0,149 |

| Abhängige Variable | geprüft gegen | Kategorie | p-Wert |
|--|---------------|--------------------------|---------------------|
| | | Cidofovir + Teilimpfung | p = 0,048 |
| Rezidive mit histologisch gesichertem Larynxpapillom | 1 | Immunsisierung | p = 0,348 |
| | | Cidofovir | p < 0,001 |
| | | beides | p = 0,001 |
| | | Cidofovir + Teilimpfung | p < 0,001 |
| | 2 | keine adjuvante Therapie | p = 0,348 |
| | | Cidofovir | p = 0,041 |
| | | beides | p = 0,009 |
| | | Cidofovir + Teilimpfung | p = 0,003 |
| | 3 | keine adjuvante Therapie | p < 0,001 |
| | | Immunsisierung | p = 0,041 |
| | | beides | p = 0,136 |
| | | Cidofovir + Teilimpfung | p = 0,028 |

Legende: *signifikante p-Werte sind **fett** dargestellt.* „Geprüft gegen“: 1= keine adjuvante Therapie; 2 = Immunsisierung; 3 = Cidofovir

7 Literaturverzeichnis

- Abramson AL, Nouri M, Mullooly V, Fisch G, Steinberg BM (2004): Latent human papillomavirus infection is comparable in the larynx and trachea. *J Med Virol* 72 473–477
- Allen CT (2021): Biologics for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 54 769–777
- Amiling R, Meites E, Querec TD, Stone L, Singh V, Unger ER, Derkay CS, Markowitz LE (2021): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in the United States, epidemiology and HPV types-2015-2020. *J Pediatric Infect Dis Soc* 10 774–781
- Andratschke M, Betz C, Leunig A (2008): Larynxpapillomatose: Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *HNO* 56 1190–1196
- Armstrong LR., Derkay CS, Reeves WC, RRP task force (1999): Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 743–748
- Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, Jacobs AF, Inglis SC, Reeves WC (2000): Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis* 31 107–109
- Awad R, Shamil E, Aymat-Torrente A, Gibbins N, Harris S (2019): Management of laryngeal papillomatosis using coblation: another option of surgical intervention. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276 793–800
- Bai K, Allen C (2021): How enhancing immunity to low-risk HPV could cure recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 131 2041–2047
- Balazic J, Masera A, Poljak M. (1997): Sudden death caused by laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 527 111–113
- Benedict JJ, Derkay CS (2021): Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 6 340–345
- Benedict PA, Ruiz R, Yoo MJ, Verma A, Ahmed OH, Wang B, Dion GR, Voigt A, Merati A, Rosen CA et al. (2018): Laryngeal distribution of recurrent respiratory papillomatosis in a previously untreated cohort. *Laryngoscope* 128 138–143
- Benedict PA, Kravietz A, Achlatis E, Wang B, Zhang Y, Kidane J, Harrison T, Miller J, Drake VE, Best SR et al. (2022): Prospective, multi-center study of the anatomic distribution of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 132 2403-2411
- Bertinazzi M, Gheit T, Polesel J, McKay-Chopin S, Cutrone C, Sari M, Sbaraglia M, Die Tos AP, Nicolai P, Tommasino M et al. (2022): Clinical implications of alpha, beta, and gamma HPV infection in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279 285–292

- BfArM (2011): Rote-Hand-Brief zu Vistide ® (Cidofovir): Schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Off-Label-Anwendung. Ausgegeben vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/rhb-vistide.pdf;jsessionid=99EB320E20045691757DCCEE20EAF6D.intranet672?__blob=publication-File; abgerufen am 20.11.2022
- Blumin JH, Handler EB, Simpson CB, Osipov V, Merati AL (2009): Dysplasia in adults with recurrent respiratory papillomatosis: incidence and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **118** 481–485
- Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H (1984): A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* **3** 1151–1157
- Broekema FI, Dikkers FG (2008): Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryng* **265** 871–879
- Buchinsky FJ, Valentino WL, Ruzskay N, Powell E, Derkay CS, Seedat RY, Uloza V, Dikkers FG, Tunkel DE, Choi SS et al. (2019): Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One* **14** e0216697
- Campisi P, Hawkes M, Simpson K, Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group (2010): The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope* **120** 1233–1245
- Chadha NK, James AL (2005): Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* **19** CD005053
- Chadha NK, James AL (2007): Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English-language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* **136** 863–869
- Chadha NK, James AL (2010): Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* **20** CD005053
- Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, Gillison ML (2018): Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol* **36** 262–267
- Cohn AM, Kos JT, Taber LH, Adam E (1981): Recurring laryngeal papilloma. *Am J Otolaryngol* **2** 129–132
- Dauids T, Muller S, Wise JC, Johns MM, Klein A (2014): Laryngeal papillomatosis associated dysplasia in the adult population: an update on prevalence and HPV subtyping. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **123** 402–408
- Derkay CS (1995): Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **121** 1386–1391

- Derkay CS (2001): Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 111 57–69
- Derkay CS, Wiatrak BJ (2008): Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 118 1236–1247
- Derkay CS, Bluher AE (2018): Recurrent respiratory papillomatosis: update 2018. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 26 421–425
- Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD (1998): A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 108 935–937
- Derkay CS, Wikner EE, Pransky S, Best SR, Zur K, Sidell DR, Klein A, Rosen C, Dikkers FG, Johnson R (2023): Systemic use of bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: who, what, where, when, and why? *Laryngoscope* 133 2-3
- DGPP, Nawka T. (2003): Voice Handicap Index, deutsche Fassung. VHI Testanleitung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie. https://dgpp.de/de/wp-content/files/vhi-dt_2006.pdf; abgerufen am 20.11.2022
- Dickens P, Srivastava G, Loke SL, Larkin S (1991): Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas. *J Pathol* 165 243–246
- Dikkers FG (2006): Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with microsurgery in combination with intralesional cidofovir--a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263 440–443
- Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH (1994): Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope* 104 523–527
- Drejet S, Halum S, Brigger M, Skopelja E, Parker NP (2017): A systematic review: outcomes in adult recurrent respiratory papillomatosis treated with intralesional cidofovir or bevacizumab. *Otolaryngol Head Neck Surg* 156 435–441
- Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H (1983): A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80 3812–3815
- Fröhlich M, Michaelis D, Kruse E (1998): Objektive Beschreibung der Stimmgüte unter Verwendung des Heiserkeits-Diagramms. *HNO* 46 684–689
- Gallagher TQ, Derkay CS (2008): Recurrent respiratory papillomatosis: update 2008. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 16 536–542
- Gazia F, Galletti B, Freni F, Bruno R, Sireci F, Galletti C, Meduri A, Galetti F (2020): Use of intralesional cidofovir in the recurrent respiratory papillomatosis: a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24 956–962

- Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Draf W, Schirren J (2005): Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132 392–394
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C (2015): Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 33 3235–3242
- Gissmann L, zur Hausen H (1980): Partial characterization of viral DNA from human genital warts (Condylomata acuminata). *Int J Cancer* 25 605–609
- Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnürch HG, zur Hausen H (1983): Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80 560–563
- Gravitt PE (2011): The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 121 4593–4599
- Gray, Henry (1918): *Anatomy of the human body*, Fig. 954 und Fig. 956., 20. Ausgabe; Lea & Febiger, Philadelphia, USA bzw. seit 2000 bartleby.com, New York, USA; <https://www.bartleby.com/107/236.html>, abgerufen am 20.12.2022, Lizenz: Public Domain
- Hall JE, Chen K, Yoo MJ, Fletcher KC, Ossoff RH, Garrett CG (2011): Natural progression of dysplasia in adult recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144 252–256
- Hartley C, Hamilton J, Birzgalis AR, Farrington WT (1994): Recurrent respiratory papillomatosis--the Manchester experience, 1974-1992. *J Laryngol Otol* 108 226–229
- Hoesli RC, Thatcher AL, Hogikyan ND, Kupfer RA (2020): Evaluation of safety of intralesional cidofovir for adjuvant treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 146 231–236
- Holland BW, Koufman JA, Postma GN, McGuirt WF (2002): Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope* 112 1926–1929
- Hu L, Benedict PA, Garber D, Wang B, Amin MR, Branski RC (2019): Laryngeal distribution of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study. *Laryngoscope* 129 1993–1997
- Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrka L (2018): Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 3 22–34
- Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrka L (2020): Immunological tolerance of low-risk HPV in recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Exp Immunol* 199 131–142
- Jayawardena ADL, Liu T, Pereira B, Wang Y, Baker L, Leary R, Mirambeaux M, Zablah E, Sabatos-Peyton CA, Hartnick CJ (2021): Immune signature variation in twins with clinically different recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 131 E1335-E1338

- Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L, Van Zandt S, Whitt S, Shah K (1992): A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 102 9–13
- Kocjan BJ, Gale N, Hočevnar Boltežar I, Seme K, Fujs Komloš K, Hošnjak L, Maver PJ, Jelen MM, Pajinič IZ, Balažič J et al. (2013): Identical human papillomavirus (HPV) genomic variants persist in recurrent respiratory papillomatosis for up to 22 years. *J Infect Dis* 207 583–587
- Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR (2022): HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* 19 306–327
- Lee JH, Smith RJ (2005): Recurrent respiratory papillomatosis: pathogenesis to treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 13 354–359
- Li SL, Wang W, Zhao J, Zhang FZ, Zhang J, Ni X (2022): A review of the risk factors associated with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: genetic, immune and clinical aspects. *World J Pediatr* 18 75–82
- Major T, Szarka K, Sziklai I, Gergely L, Czeglédy J (2005): The characteristics of human papillomavirus DNA in head and neck cancers and papillomas. *J Clin Pathol* 58 51–55
- Matsuzaki H, Makiyama K, Hirai R, Suzuki H, Asai R, Oshima T (2020): Multi-year effect of human papillomavirus vaccination on recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 130 442–447
- Mauz PS, Schäfer FA, Iftner T, Gonser P (2018): HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis - a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis* 18 343
- Maxwell JH, Grandis JR, Ferris RL (2016): HPV-associated head and neck cancer: unique features of epidemiology and clinical management. *Annu Rev Med* 67 91–101
- McMurray JS, Connor N, Ford CN (2008): Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117 477–483
- Meites E, Stone L, Amiling R, Singh V, Unger ER, Derkay CS, Markowitz LE (2021): significant declines in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis following human papillomavirus (HPV) vaccine introduction in the United States. *Clin Infect Dis* 73 885–890
- Näsman A, Du J, Dalianis T (2020): A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer - potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine. *J Intern Med* 287 134–152
- Nawka T (2018): Larynxpapillomatose. *Laryngorhinootologie* 97 670–671
- Nawka T, Wiesmann U, Gonnermann U (2003): Validierung des Voice Handicap Index (VHI) in der deutschen Fassung. *HNO* 51 921–930
- Nebesio CL, Mirowski GW, Chuang TY (2001): Human papillomavirus: clinical significance and malignant potential. *Int J Dermatol* 40 373–379

- Neumann K, Pudszuhn A, Welzel C, Bartel-Friedrich S, Passmann M (2003): Intraläsionale Cidofovir-Injektion bei rezidivierender Larynxpapillomatose - Erste Ergebnisse. *Laryngorhinootologie* 82 700–706
- Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, Harrison H, Black R, Perry C, Vijayasekaran S et al. (2018): A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis* 217 208–212
- Omland T, Akre H, Vårdal M, Brøndbo K (2012): Epidemiological aspects of recurrent respiratory papillomatosis: a population-based study. *Laryngoscope* 122 1595–1599
- Omland T, Lie KA, Akre H, Sandlie LE, Jebsen P, Sandvik L, Nymo DA, Bzhalava D, Dillner J, Brøndbo K (2014): Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia. *PLoS One* 9 e99114
- Omland T, Akre H, Lie KA, Jebsen P, Sandvik L, Brøndbo K (2014): Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. *PLoS One* 9 e113584
- Ongkasuwan J, Friedman EM (2012): Juvenile recurrent respiratory papilloma: variable intersurgical intervals. *Laryngoscope* 122 2844–2849
- Ouda AM, Elsabagh AA, Elmakaty IM, Gupta I, Vranic S, Al-Thawadi H, Al Moustafa AE (2021): HPV and recurrent respiratory papillomatosis: a brief review. *Life (Basel)* 11 1279
- Paulsen F, Waschke J (Hrsg.): *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen. Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 23. Auflage; Elsevier Urban & Fischer, München 2010
- PEG (2020): Impfprävention HPV-assoziierte Neoplasien. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-0021_S3_Impfpraevention-HPV-assoziiertes-Neoplasien_2020-07_01.pdf; abgerufen am 16.09.2022
- Piazza C, Del Bon F, Peretti G, Nicolai P (2012): Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 20 472–476
- Pogoda L, Ziylan F, Smeeing DPJ, Dikkers FG, Rinkel RNPM (2022): Bevacizumab as treatment option for recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279 4229–4240
- Pudszuhn A, Welzel C, Bloching M, Neumann K (2007): Intralesional cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264 63–70
- Qu X, Xiao Y, Ma L, Niu Z, Wang J (2022): High recurrence rate in patients with juvenile-onset respiratory papillomatosis and its risk factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279 4061–4068
- Rabah R, Lancaster WD, Thomas R, Gregoire L (2001): Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. *Pediatr Dev Pathol* 4 68–72

- Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER (2003): National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129 976–982
- Roman BR, Aragones A (2021): Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol* 124 920–922
- Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrvig AK, Wehberg S, Chirilă M, Godballe C (2019): Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 219 1016–1025
- Rousseau B, Suehiro A, Echemendia N, Sivasankar M (2011): Raised intensity phonation compromises vocal fold epithelial barrier integrity. *Laryngoscope* 121 346–351
- Rowson KEK, Mahy BWJ (1967): Human papova (wart) virus. *Bacteriol Rev* 31 110–131
- Ruiz R, Achlatis S, Verma A, Born H, Kapadia F, Fang Y, Pitman M, Sulica L, Branski RC, Amin MR (2014): Risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 124 2338–2344
- Ryan MA, Leu GR, Upchurch PA, Tunkel DE, Walsh JM, Boss EF (2021): Systemic bevacizumab (Avastin) for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Laryngoscope* 131 1138–1146
- San Giorgi MRM, van den Heuvel, ER, Tjon Pian Gi REA, Brunings JW, Chirila M, Friedrich G, Golunski W, Graupp M, Horcasitats Pous RA, Ilmarinen T et al. (2016): Age of onset of recurrent respiratory papillomatosis: a distribution analysis. *Clin Otolaryngol* 41 448–453
- Schuit AJ, van Loon AJM, Tjihuis M, Ocké M (2002): Clustering of lifestyle risk factors in a general adult population. *Prev Med* 35 219–224
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K: Prometheus Lernatlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015
- Shykhon M, Kuo M, Pearman K (2002): Recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 27 237–243
- Sichero L, Ferreira S, López RVM, Mello BP, Costa V, El-Achkar VNR, Carlos R, Ribeiro-Silva A, Pignatari S, Kaminagakura E et al. (2021): Prevalence of human papillomavirus 6 and 11 variants in recurrent respiratory papillomatosis. *J Med Virol* 93 3835–3840
- Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, van Ranst M, Naesens L, de Clercq E, Feenstra L (1998): Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine]. *J Med Virol* 54 219–225
- Sommerfield DL, Sommerfield A, Schilling A, Slevin L, Lucas M, von Ungern-Sternberg BS (2019): Allergy alerts - The incidence of parentally reported allergies in children presenting for general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 29 153–160

- Sonawane K, Suk R, Chiao EY, Chhatwal J, Qiu P, Wilkin T, Nyitray AG, Sikora AW, Deshmukh AA (2017): Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med* 167 714–724
- Stern Y, Felipovich A, Cotton RT, Segal K (2007): Immunocompetency in children with recurrent respiratory papillomatosis: prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116 169–171
- Summersgill KF, Smith EM, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP (2001): Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91 62–69
- Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L (1999): Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol* 93 475–479
- Tjon Pian Gi REA, Dietz A, Djukic V, Eckel HE, Friedrich G, Golusinski W, Hantzakos A, Lawson G, Remacle M, Rihkanen H et al. (2011): Treatment of recurrent respiratory papillomatosis and adverse reactions following off-label use of cidofovir (Vistide®). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269 361–362
- Tjon Pian Gi, REA, San Giorgi MRM, Slagter-Menkema L, van Hemel BM, van der Laan BFAM, van den Heuvel ER, Dikkers FG, Schuurung EMD (2015): Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. *Head Neck* 37 1625–1632
- Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Pawlita M, Michel A, van Hemel BM, Schuurung EMD, van den Heuvel ER, van der Laan BFAM, Dikkers FG (2016): Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273 3231–3236
- Topalis D, Nogueira TC, de Schutter T, El Amri C, Krečmerová M, Naesens L, Balzarini J, Andrei G, Snoeck R (2016): Resistance to the nucleotide analogue cidofovir in HPV(+) cells: a multifactorial process involving UMP/CMP kinase 1. *Oncotarget* 7 10386–10401
- Trzcinska A, Zhang W, Gitman M, Westra WH (2020): The prevalence, anatomic distribution and significance of HPV genotypes in head and neck squamous papillomas as detected by real-time PCR and sanger sequencing. *Head Neck Pathol* 14 428–434
- Uloza V (2000): The course of laryngeal papillomatosis treated by endolaryngeal microsurgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257 498–501
- Wang Y, Dai PD, Zhang TY (2019): Experimental research on the therapeutic effect of MMR vaccine to juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276 801–803
- Wilcox LJ, Hull BP, Baldassari CM, Derkay CS (2014): Diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 33 1283–1284
- Wittekindt C, Guntinas-Lichius O (2010): Gutartige Neubildungen des Larynx. *Laryngorhinootologie* 89 491–507

- Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ, Würdemann N, Knuth J, Reder H, Klußmann JP (2018): HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngorhinootologie* 97 S48-S81
- Wutzler P, Thust R (2001): Genetic risks of antiviral nucleoside analogues – a survey. *Antiviral Res* 49 55–74
- Zaravinos A (2014): An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget* 5 3956–3969
- Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, Freeman MW, Halvorsen YD, Hillman RE (2011): Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 120 627–634
- zur Hausen H (2009): Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 384 260–265

Danksagung

Mein Dank gilt vor allem meinem Betreuer Prof. Dr. med. Olthoff sowie meinem Zweitbetreuer PD Dr. Dr. Brockmeyer für die Anregungen sowie die Betreuung meiner Doktorarbeit. Des Weiteren möchte ich mich bei PD Dr. med. Bremmer sowie Prof. Dr. med. Zautner für die interdisziplinäre Zusammenarbeit bedanken. Ohne die Unterstützung des Teams der Phoniatrie, der Pathologie und des Archivs, insbesondere Frau Wallmann, Frau Stephanie und Frau Dschun, wäre vieles nicht möglich gewesen.