

Aus der Klinik für Audiologie und Phoniatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation neuer und etablierter therapeutischer Aspekte in der
Behandlung von Patienten mit Larynxpapillomatose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alina Rebecca Ruschin

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
Zusammenfassung	3
Abstract	5
1 Einleitung	6
1.1 Die Larynxpapillomatose	6
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Ätiologie	8
1.3.1 Erreger	8
1.3.2 Infektionsweg	9
1.3.3 Assoziierte Faktoren	10
1.4 Klassifikation	11
1.5 Pathophysiologie	12
1.6 Symptome/Klinik	13
1.7 Komplikationen	14
1.7.1 Atemwegsverlegung	14
1.7.2 Maligne Entartung	14
1.7.3 Postoperative Komplikationen	14
1.7.4 Psychosoziale Belastung	15
1.8 Diagnostik	18
1.9 Therapie	21
1.9.1 chirurgische Intervention	21
1.9.1.1 Klassische Operationstechniken	21
1.9.1.2 Microdebrider	22
1.9.1.3 Laser-gestützte Verfahren	23
1.9.1.4 weitere chirurgische Therapiemöglichkeiten	28

1.9.2	adjuvante Therapie	28
1.9.2.1	Interferon	28
1.9.2.2	Cidofovir	29
1.9.2.3	Vakzine.....	30
1.9.2.4	Bevacizumab.....	32
1.9.2.5	Weitere adjuvante Therapieansätze	34
1.9.3	Selbsthilfegruppen.....	35
2	Ziel der Arbeit.....	36
3	Methoden	37
3.1	Ethische Bedenken	37
3.2	Umfrage 2013.....	37
3.3	Umfrage 2018.....	38
3.4	Aufbau einer Selbsthilfegruppe	39
4	Ergebnisse	43
4.1	Umfrage 2013.....	43
4.2	Umfrage 2018.....	46
4.3	Selbsthilfegruppe	47
5	Diskussion.....	52
5.1	Prävalenz.....	52
5.2	Therapie in Deutschland.....	53
5.3	Selbsthilfegruppe	56
5.4	Therapien in der Zukunftsaussicht.....	59
6	Schlussfolgerung	62
	Literaturverzeichnis	64
	Eidesstattliche Versicherung	84
	Lebenslauf	85
	Publikationsliste.....	86
	Danksagung	87

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Inzidenz der RRP in verschiedenen Studien	7
Tabelle 2:	Prävalenz der RRP in verschiedenen Studien	7
Tabelle 3:	Adjuvante Therapieansätze in verschiedenen Studien	34
Tabelle 4:	Anzahl der RRP-Patienten in deutschen Kliniken 2013.....	43
Tabelle 5:	Therapie der Larynxpapillomatose in Deutschland, 2013.....	44
Tabelle 6:	Therapie der Larynxpapillomatose in Deutschland, 2018.....	46
Abbildung 1:	VHI-12 (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. 2020, S. 1).....	17
Abbildung 2:	Derkay-Score (Derkay et al. 1998, S. 936).....	20
Abbildung 3:	Wellenlängen des photoangiolytischen Laserlichts und des Laserlichts der photodynamischen Therapie.	25
Abbildung 4:	Postkarte für die Rückantwort der retrospektiven Studie zur Larynxpapillomatose 2013.....	37
Abbildung 5:	E-Mail Fragebogen der Umfrage 2018	39
Abbildung 6:	Flyer Einladung zum ersten Treffen der Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose: Vorderseite	40
Abbildung 7:	Flyer Einladung zum ersten Treffen der Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose: Rückseite.....	41
Abbildung 8:	Zahl der behandelten RRP-Patienten pro Klinik	44
Abbildung 9:	Prozentuale Angabe der verwendeten Therapien bei der Behandlung der RRP in deutschen Kliniken im Jahr 2013. Mehrfachantworten inkludiert.	45
Abbildung 10:	Prozentuale Angabe der verwendeten Therapien bei der Behandlung der RRP in deutschen Kliniken im Jahr 2018. Mehrfachantworten inkludiert.	47
Abbildung 11:	Website Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose (Ausschnitt Startseite)	48
Abbildung 12:	Informationen zur Larynxpapillomatose für Kinder (Ausschnitt Kinderseite).....	49

Abkürzungsverzeichnis

AoRRP	Adult-onset Form der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose (<i>Adult-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis</i>)
CD	Unterscheidungsgruppen (<i>Cluster of Differentiation</i>)
CO ₂ -Laser	Kohlendioxid-Laser
DHE	Dihämatoporphyrinäther (<i>dihaematoporphyrin ether</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EM	Endolaryngeale Mikrochirurgie
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit (<i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>)
GRBAS	Grad der Gesamtheiserkeit, Rauigkeit, Behauchtheit, Asthenie, Gepressheit der Stimme (<i>Overall Grade of Hoarseness, Roughness, Breathiness, Asthenic, Strained Qualities</i>)
HPV	Humanes Papillomavirus
HUI-3	Index zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Health Utility Index</i>)
IFS	Familien-Belastungs-Fragebogen (<i>Impact on Family Scale</i>)
IFN	Interferon
JoRRP	Juvenile-onset Form der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose (<i>Juvenile-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis</i>)
KTP	Kalium-Titanyl-Phosphat
PDL	Gepulste Farbstofflaser (<i>Pulsed Dye Laser</i>)
PDT	Photodynamische Therapie
PVRQOL	Erhebungsbogen zur stimmbezogenen Lebensqualität bei Kindern (<i>Pediatric Voice-Related-Quality-of-Life Survey</i>)
QOL	Lebensqualität (<i>Quality of Life</i>)
RRP	Rezidivierende respiratorische Papillomatose (<i>Recurrent Respiratory Papillomatosis</i>)
SEKIS	Selbsthilfe Kontakt- und Informationsstelle
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Endothelwachstumsfaktor (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VHI	Stimmstörungsindex (<i>Voice Handicap Index</i>)

Zusammenfassung

Die Larynxpapillomatose ist eine HPV-assoziierte Erkrankung, die mit einer warzenartigen Tumorbildung im Kehlkopf einhergeht. Zumeist tritt sie an den Stimmlippen auf, was eine Dysphonie auslöst, und bei weiterem Wachstum der Wucherungen zusätzlich eine Dyspnoe bewirkt, die potenziell lebensbedrohlich werden kann. Da es häufig zu Rezidiven kommt, ist oft eine Vielzahl von Operationen im Laufe des Lebens notwendig. Komplikationen wie Stenosierungen und Vernarbungen des Gewebes können auftreten, ebenso wie eine hohe psychosoziale Belastung. Die Larynxpapillomatose gilt zudem als seltene Erkrankung, die bisher nicht vollständig verstanden ist. Eine rein operative Behandlung zeigt sich oft als nicht kurativ, so dass Adjuvantien vermehrt in den Vordergrund rücken. Allerdings gibt es eine Vielzahl an Adjuvantien, für die es nur eine begrenzte Anzahl von Studien mit geringer Evidenz dahingehend gibt, ob das Resultat der Anwendung dieser Hilfsstoffe erfolgreich ist. Somit ist die Ermittlung der bestmöglichen Therapie eine schwierige Aufgabe. Weiterführend gibt es keine therapiebegleitende Hilfestellung für Betroffene, mit dieser chronischen Erkrankung umzugehen.

Diese Dissertation hatte das Ziel, bisher fehlende Informationen über die Anzahl der Erkrankten, die Prävalenz, und die bisher verfolgten Therapiestrategien in Deutschland zu ermitteln. Außerdem sollte der Versuch gestartet werden, eine Selbsthilfegruppe für Betroffene zu initiieren und etablieren. Die Ermittlung der Daten sollte innerhalb zweier retrospektiver Querschnittsstudien über Umfragen an deutschen Kliniken erhoben werden. Prospektiv sollte die Gründung der Selbsthilfegruppe mit der Erstellung einer informativen Internetpräsenz verknüpft werden. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Prävalenz der Larynxpapillomatose in Deutschland im Jahr 2013 bei 0,95/100.000 Einwohnern lag. Die Therapie erfolgte zu 97,8% operativ, wobei in 58,9% der Kliniken Adjuvantien verwendet wurden. Im Jahr 2018 ging die Therapie zu 100% operativ vonstatten, wobei Adjuvantien in 59,6% der deutschen Kliniken angewendet wurden. Im Verlauf der 5 Jahre war ein deutlicher inhaltlicher Unterschied bei der Verwendung der unterschiedlichen Adjuvantien zu verzeichnen. Die erstellte Website wurde von den Betroffenen sehr gut angenommen. Eine Selbsthilfegruppe als therapiebegleitende Hilfestellung konnte erfolgreich gegründet, jedoch nicht langfristig etabliert werden, da kein Patient zur dauerhaften Übernahme der Organisation gemeinsamer Treffen bereit war. Ein realistischer Ausblick wäre es, durch die Etablierung von Meetups auf einer

online-Plattform den hilfreichen Austausch aller deutschsprachigen Betroffenen untereinander zu erreichen.

Die in dieser Arbeit für Deutschland erstmalig erfassten Daten schaffen eine grundlegende Wissens- und Zahlenbasis, die Anstoß zur Vernetzung der Behandler, zum wissenschaftlichen Austausch über die individuellen Behandlungsergebnisse, sowie zur gemeinsamen Etablierung einheitlicher Behandlungspfade geben könnten. Bei diesem Prozess wäre das Erstellen einer eigenen Leitlinie zur Larynxpapillomatose erstrebenswert.

Abstract

Laryngeal papillomatosis is an HPV-associated disease that goes along with wart-like neoplasms in the larynx. It usually affects the vocal folds, which triggers dysphonia and causes potentially life-threatening dyspnea if growing continues. Since recurrences are frequent, a large number of surgeries are often necessary during a lifetime. Complications such as stenosis and tissue scarring can occur, as well as a high psychosocial burden. Laryngeal papillomatosis is also considered a rare disease that is not yet fully understood. A purely surgical therapy often proves to be non-curative, so that the treatment with adjuvants has become more important. However, there is a large number of adjuvants with a limited number of studies showing little evidence regarding the result of their use is successful. Thus, determining the best possible therapy is difficult. In addition, there is no further support for patients to help them cope with this chronic disease.

This dissertation aimed at determining previously missing information about the number of patients, the prevalence, and the therapeutic strategies in Germany. In addition, the attempt should be started to initiate and establish a patients' support group. The data should be collected within two retrospective cross-sectional studies by means of surveys at German hospitals. Prospectively, the establishment of a patients' support group should be connected with the creation of an informative website. The results showed that the prevalence of laryngeal papillomatosis in Germany in 2013 was 0.95/100,000 inhabitants. Surgery was performed in 97.8% of cases, with adjuvants being used in 58.9% of the hospitals. In 2018, the therapy was surgical in 100% of cases, with adjuvants used in 59.6% of German hospitals. Over the 5 years, there was a significant change in using the different adjuvants. The patients very well received the created website. A patients' support group was successfully founded but could not be established on a long-term basis, as no patient was willing to take over the organization of future joint meetings. A realistic outlook would be to establish meetups on an online platform to achieve a helpful exchange between all German-speaking papillomatosis patients.

The data collected for Germany for the first time in this thesis create a fundamental basis that could provide an impetus for networking among practitioners, scientific exchange on individual treatment outcomes, and for the joint establishment of uniform treatment paths. In this process, it would be desirable to develop a guideline for laryngeal papillomatosis.

1 Einleitung

1.1 Die Larynxpapillomatose

Die Larynxpapillomatose, ist eine neoplastische Erkrankung des Larynx, die sich durch benigne, exophytische Tumore des Schleimhautepithels mit einer himbeerartigen Oberflächenstruktur auszeichnet. Der Oberbegriff ‚rezidivierende respiratorische Papillomatose‘ wird synonym verwendet, als direkte Übersetzung der englischen Bezeichnung ‚recurrent respiratory papillomatosis‘ (RRP) (Carifi et al. 2015, S. 731).

Kennzeichnend für die seltene Erkrankung ist, wie der Name schon sagt, der Hang zur Rezidivbildung und das schnelle, ungezügelter Wachstum der Papillome. Da die Papillome überwiegend auf den Stimmlippen lokalisiert sind, führt das zunächst zur Dysphonie und bei fortschreitendem Verlauf zur Dyspnoe.

Unterschieden wird die juvenile-onset Form der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose (JoRRP) von der adult-onset Form (AoRRP), durch das Alter bei Symptombeginn (Gallagher und Derkay 2009, S. 646).

1.2 Epidemiologie

In der Literatur gibt es verschiedene Angaben zur Verteilung zwischen den Geschlechtern.

Bei der JoRRP gibt es widersprüchliche Daten zur Häufigkeitsverteilung zwischen Jungen und Mädchen. Teilweise wird von einer Ratio Jungen:Mädchen von 1:1,5 (Padayachee und Prescott 1993, S. 143), also einem Überwiegen der Mädchen gesprochen, oder es werden auch Angaben gemacht über eine gleichwertige Geschlechterverteilung von 1:1 (Abramson et al. 1987, S. 679) (Reyes et al. 2018, S. 65). Die Angabe des Überwiegens betroffener Jungen kommt häufiger vor, sie reicht von 1,7:1 (Somers et al. 1997, S. 55) bis 2,6:1 (Adoga et al. 2008, S. 106) (Matinhira et al. 2019, S. 149).

Bei der AoRRP sind Männer scheinbar tatsächlich häufiger betroffen als Frauen, hier reichen die Angaben des Verhältnis von Männer:Frauen von 1,5:1 (Abramson et al. 1987, S. 679) bis 6:1 (Lindeberg et al. 1986, S. 424).

Die Inzidenzen und Prävalenzen der JoRRP und der AoRRP sind von Land zu Land unterschiedlich. Es liegen nur für wenige Staaten die Zahlen vor, für Deutschland gibt es bisher keine Daten.

Tabelle 1: Inzidenz der RRP in verschiedenen Studien

Staat / Stadt	Form	Inzidenz pro 100.000 Einwohner im Jahr	Studie
USA	JoRRP	4,30	Derkay 1995
Atlanta	JoRRP	1,11	Armstrong et al. 2000
Seattle	JoRRP	0,36	
Südafrika	JoRRP	1,34	Seedat 2014
Dänemark	JoRRP	0,36	Lindeberg und Elbrønd 1990
Kanada	JoRRP	0,24	Campisi et al. 2010
Norwegen	JoRRP	0,18	Omland et al. 2012
Schweden	JoRRP	0,17	Fusconi et al. 2014
USA	AoRRP	1,80	Derkay 1995
Norwegen	AoRRP	0,55	Omland et al. 2012
Dänemark	AoRRP	0,39	Lindeberg und Elbrønd 1990

Tabelle 2: Prävalenz der RRP in verschiedenen Studien

Staat / Stadt	Form	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Studie
Kanada	JoRRP	1,10	Campisi et al. 2010
Atlanta	JoRRP	2,59	Armstrong et al. 2000
Seattle	JoRRP	1,96	
Australien	JoRRP	0,81	Novakovic et al. 2016
United Kingdom	RRP	1,00	Hughes 2012
	RRP	1,42	Donne et al. 2016

Die Inzidenz der JoRRP ist in den USA um einiges höher als in anderen Ländern. Im Jahr 2014 haben Marciso et al. eine Studie veröffentlicht, um diese Daten zu verifizieren und zu analysieren. Aus medizinischen Datenbanken wurden die Daten der Patienten mit

JoRRP gefiltert und in zwei Gruppen aufgeteilt: eine Gruppe von Patienten mit einer privaten Krankenversicherung und eine Gruppe von Patienten mit einer staatlichen Krankenversicherung. Die Inzidenz und Prävalenz der beiden Gruppen wurde gesondert berechnet und es konnte ein starker Unterschied festgestellt werden. Bei Patienten mit staatlicher Krankenversicherung betrug die Inzidenz der JoRRP 1,03/100.000 und die Prävalenz 2,93/100.000 Einwohner. Bei Patienten mit einer privaten Krankenversicherung betrug die Inzidenz 0,51/100.000 und die Prävalenz 1,45/100.000 Einwohner. Damit wurde eine mögliche Beziehung zu einem geringeren sozioökonomischen Status als Risikofaktor für die Larynxpapillomatose postuliert (Marsico et al. 2014, S. 302ff.).

1.3 Ätiologie

1.3.1 Erreger

Ausgelöst wird die Erkrankung durch eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) (Mounts et al. 1982, S. 5428) (Gissmann et al. 1982, S. 394).

Das humane Papillomavirus gehört zu der Familie der Papillomaviridae. Es ist 55nm groß, nicht umhüllt und besitzt ein ikosaedrisches Kapsid das ein doppelsträngiges, kovalent geschlossenes, kreisförmiges DNA-Genom enthält (Coggin und Zur Hausen 1979, S. 545) (Bennett und Powell 1987, S. 230). Das Viruskapsid besteht aus den Proteinen L1 und L2. Der in dem Kapsid enthaltene DNA-Strang kodiert 9 Proteine. Diese werden in die zellregulatorischen "early" (E) Proteine 1-7 und die "late" (L) Proteine, nach ihrer Expressionsregulation eingeteilt (Glastetter und Kaufmann 2007, S. 493).

Mittlerweile wurden 189 Papillomaviren entdeckt. Die Unterscheidung erfolgt in „Subtypen“, wobei 120 Subtypen vom Menschen stammen (Bernard et al. 2010, S. 70). Die häufigsten HPV-Subtypen der RRP sind zum einen der HPV-Subtyp 6, der als erstes von einem Larynxpapillom isoliert werden konnte (Mounts et al. 1982, S. 5428) und zum anderen der HPV-Subtyp 11, der noch im selben Jahr definiert werden konnte (Gissmann et al. 1982, S. 398). Seit Anfang der 1980er Jahre, mit der Entdeckung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), wird auch diese Technik verwendet um HPV-Subtypen zu detektieren (Shibata et al. 1988, S. 229). Dickens et al. konnten nicht nur die Subtypen 6 und 11 in Larynxpapillomen entdecken, sondern auch den HPV-Subtyp 16 (Dickens et al. 1991, S. 245). Da immer mehr HPV-Subtypen, zum Beispiel in benignen Genitalwarzen oder auch malignen Cervixkarzinomen, nachgewiesen wurden, erfolgte

die Einteilung in verschiedene Kategorien, um „low-risk“ und „high-risk“ Subtypen zu unterscheiden. Zu der risikoarmen Kategorie zählen beispielsweise die HPV-Subtypen 6, 11, 42, 43, 44, zur intermediären Risiko-Kategorie die HPV-Subtypen 31, 33, 35, 51, 52 und zur Hochrisiko-Kategorie die HPV-Subtypen 16, 18, 45, 56. Die Einteilung beruht auf dem Erkenntnis, dass bei einigen HPV-Subtypen die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung deutlich höher einzuschätzen ist, da sie in malignen Tumoren häufiger nachgewiesen werden konnten, als andere HPV-Subtypen, die eher mit benignem Tumorwachstum assoziiert sind (Lorincz et al., 1992, S. 328).

Durch die zunehmend schnelleren und besseren Methoden zur Erfassung der Virus-DNA erweiterte sich auch das Spektrum der HPV-Subtypen bei der RRP. Im Jahr 2014 waren es schon neun verschiedene Virussubtyp-Assoziationen (HPV-Subtypen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39 und 45), die in Papillomen des Larynx nachgewiesen werden konnten (Peñaloza-Plascencia et al. 2000, S. 1122) (Omland et al. 2014a, S. 3). Die „low-risk“-Subtypen 6 und 11 sind unverändert noch immer mit Abstand am häufigsten in den Papillomen der RRP zu finden (García-Romero et al. 2015, S. 385) (Tjon Pian Gi et al. 2015, S. 1627).

1.3.2 Infektionsweg

Die Übertragungswege unterscheiden sich zwischen der JoRRP und der AoRRP. Während der Infektionsweg der AoRRP noch weitgehend unbekannt ist und bisher nur mögliche Szenarien diskutiert werden, ist bei der JoRRP die Transmission des Virus schon weitgehend bekannt.

Das erste Mal, dass eine Verbindung zwischen Condylomen bei der Mutter und einer JoRRP bei ihrem Kind gezogen wurde, erfolgte 1980 (Quick et al. 1980, S. 467). In den nächsten Jahren konnte evidenzbasiert die vertikale Mutter-Kind-Übertragung bei JoRRP bewiesen werden. Am häufigsten erfolgt die Übertragung perinatal, wobei hier ein hoher Risikofaktor die vaginale Entbindung des ersten Kindes bei HPV-infizierten Müttern mit einem Alter unter 20 Jahren ist. Der Faktor erklärt sich dadurch, dass bei jungen Erstgebärenden der Geburtsvorgang, und damit die Dauer des Kontakts des Kindes im Geburtskanal länger ist. Die Inzidenz auf diesem Infektionsweg kann durch eine geplante Sectio caesarea verringert werden (Kashima et al. 1992, S. 10). Allerdings wurde auch die HPV-Übertragung von der schwangeren Mutter auf das Neugeborene trotz

Kaiserschnitt beschrieben, sodass die Vermutung nahe liegt, dass auch eine congenitale Transmission in utero möglich ist (Rogo und Nyansera 1989, S. 411).

Bei dem Infektionsweg der AoRRP werden zwei Zusammenhänge als möglich betrachtet, entweder kommt eine latente Infektion, die bei der Geburt übertragen wurde, erst in der Pubertät oder später zum Ausbruch, oder es handelt sich möglicherweise um eine Neuinfektion durch oralen Sexualkontakt. Allerdings konnten diese Hypothesen bisher nicht eindeutig sicher bestätigt werden (Kashima et al. 1992, S. 11). Ruiz et. al. kommen zu dem Schluss, dass die AoRRP eher mit einer höheren Anzahl von Vaginal- bzw. Analsexpartnern im Leben assoziiert sein könnte, da lediglich eine höhere Anzahl von Oralsex keine signifikante Erhöhung in der Ausprägung der AoRRP hervorbrachte (Ruiz et al. 2014, S. 2342).

1.3.3 Assoziierte Faktoren

Infolgedessen, dass in einigen Studien gezeigt worden ist, dass nicht nur Patienten mit RRP HPV im Respirationstrakt aufweisen, sondern auch ca. 10% der gesunden Population, wurden weiterführende Hypothesen zur Genese der RRP aufgestellt (Rintala et al. 2005, S. 1730).

Am häufigsten wird die Entstehung der RRP in den Zusammenhang mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) gebracht. In einer Fallserie stellten Borkowski et al. eine Assoziation zwischen GERD und einem aggressiveren Verlauf der RRP her (Borkowski et al. 1999, S. 371), das konnte aber in einer prospektiven Studie mit 72 RRP-Patienten nicht bestätigt werden (Wiatrak et al. 2004, S. 9).

Auch eine Tabakexposition, Asthma bronchiale, ein erhöhter Body-Mass-Index, oder Diabetes mellitus wurden schon als mögliche assoziierende Faktoren diskutiert. Eine Fall-Kontroll-Studie von Formánek et al. konnte für diese Faktoren keine Signifikanz in Beziehung zur RRP herstellen, allerdings wurde eine signifikante Beziehung zwischen erhöhten Pepsinwerten und RRP, sowie RRP und Herpes Simplex Virus Typ 2 (HSV2) entdeckt werden. Pepsin ist als Hauptfaktor bei der Entstehung eines laryngopharyngealen Refluxes zu berücksichtigen wodurch die Möglichkeit bestünde, dass dieser zu der Entwicklung der RRP beiträgt. HSV2 wurde schon als Co-Faktor bei Cervixkarzinomen beschrieben (Smith et al. 2002, S. 1610) und könnte auch bei der RRP eine solche Rolle spielen (Formánek et al. 2017, S. 599).

1.4 Klassifikation

Es werden zwei Formen der RRP unterschieden, die juvenile-onset Form (JoRRP) wird von der adult-onset Form (AoRRP) abgegrenzt.

Die Einteilung beruht auf dem Alter des Betroffenen bei der Diagnosestellung. Die JoRRP hat ihren Manifestationsgipfel bei einem Alter von zwei Jahren und weist das Potential auf, von alleine zu stagnieren; entsprechend historischer Literaturangaben zumeist im Alter von 12 Jahren (Majoros et al. 1964, S. 471). Ab einem Alter von 13 Jahren bei Erstdiagnose spricht man per definitionem von einer AoRRP, wobei dort der Häufigkeitsgipfel für den Krankheitsbeginn zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt (Gallagher und Derkay 2009, S. 646).

Lindeberg et al. schlugen vor, vier Typen der RRP zu klassifizieren: I. juvenil multiple Papillome, II. juvenil solitäres Papillom, III. adult multiple Papillome, IV. adult solitäres Papillom (Lindeberg et al. 1986, S. 427). Diese Klassifikation konnte sich allerdings nicht durchsetzen.

Mitunter wird auch von der aggressiven und nicht-aggressiven Larynxpapillomatose gesprochen. Hartley et al. beobachteten 1994, dass die JoRRP aggressiver ist, als die AoRRP. Da in ihrer Studie, der HPV-Subtyp 11 bei der JoRRP häufiger entdeckt wurde, stellten sie die Hypothese auf, dass dieser Subtyp der aggressivere Virus im Gegensatz zu HPV 6 ist (Hartley et al. 1994, S. 227).

In den darauffolgenden Jahren wurde diese Aussage teilweise widerlegt, indem entdeckt wurde, dass die HPV-Subtypen 6 und 11 gleich häufig in jedem Alter zu finden sind (Tjon Pian Gi et al. 2015, S. 1630). Die JoRRP kann aber dennoch als die aggressivere Variante der RRP bezeichnet werden, da ein jüngeres Alter bei Symptombeginn die Wahrscheinlichkeit eines aggressiven Verlaufs erhöht (Wiatrak et al. 2004, S. 8).

Das bedeutet, je jünger die Patienten bei Symptombeginn sind, desto schwerer ist meist der Verlauf der Erkrankung (Tjon Pian Gi et al. 2015, S. 1631).

Eine aggressive RRP liegt vor, wenn entweder die absolute Zahl an Interventionen zehn Operationen übersteigt, die Frequenz der jährlichen Operationen bei vier oder mehr liegt, eine distale Verbreitung der Papillome erfolgt ist, oder wenn aufgrund von RRP-bedingter Dyspnoe jemals eine Tracheotomie durchgeführt wurde (Omland et al. 2014b, S. 3).

1.5 Pathophysiologie

Eine HPV-Infektion kann zur Entwicklung von Papillomen führen, die oft schwer zu eradizieren sind, weil sie sich effektiv der Erkennung und anschließenden Zerstörung durch das Wirtsimmunsystem entziehen können. Dies kann zu einer jahrelang latent persistierenden Infektion führen (Hibma 2012, S. 243).

Es wird angenommen, dass solche infizierten Basalzellen für das Immunsystem des Wirts aufgrund der geringen Expression viraler Antigene schlecht sichtbar sind (Doorbar 2013, S. 416). Eventuell auch deswegen, weil die viralen Proteine E5-7 die Immunantwort aktiv hemmen, indem sie die Anzeige viraler Peptide auf dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) verhindern, sowie Interferon und andere Zytokinsignale unterdrücken (Stanley 2012, S. 217f.).

Der Pathomechanismus der RRP ist noch nicht vollständig verstanden. Die Funktion des HPVs in der Pathogenese von HPV-induzierten Tumoren ist bei den high-risk Subtypen am besten erforscht und es ist noch nicht klar, ob dieses Schema auch auf alle anderen Papillomviren anwendbar ist.

Bei den **nicht-kanzerogenen HPV-Subtypen** geht man davon aus, dass die HPV-Persistenz mit der Erhaltung des Genoms in einer langsam proliferierenden epidermalen Stammzelle verknüpft ist (Doorbar et al. 2012, S. 59). Wobei die Teilung dieser infizierten Stammzelle zu infizierten, sich vorübergehend verstärkt teilenden Basalzellen führt, die infolge der asymmetrischen Zellteilung für die äußere Erscheinung des Papilloms verantwortlich sind (Doorbar 2013, S. 416).

Wenn sich diese infizierten Basalzellen weiter ausdifferenzieren und die epitheliale Basalschicht verlassen, folgt die Expression der viralen Kapsidproteine und der Aufbau infektiöser Virionen die bei Abschilferung der oberen Epithelschicht freigegeben werden (Albers et al. 2010, S. 781).

Es ist bisher nicht bekannt, ob in den verschiedenen Bereichen, an denen Papillom-Rezidive entstehen, eine persistente Infektion der Basalschicht vorliegt, oder ob es Neuinfektionen durch abgegebene Virionen anderer Stellen sind (Pawlita und Gissmann 2009, S. 101).

Bei den **kanzerogenen HPV-Subtypen** erfolgt die vermehrte Expression der onkogenen Proteine E6 und E7. Das E7-Gen der high-risk HPV-Viren bindet die unphosphorylierte Form des Retinoblastom-Proteins und überschreibt den G1/S-Kontrollpunkt des Zellzyklus. Das E6-Gen bindet das Tumorsuppressor-Gen p53 und deaktiviert es. Die Kombination dieser Ereignisse überschreibt die Kontrollpunkte des Zellzyklus und ermöglicht die Replikation viraler DNA in nicht zyklischen Zellen (Stanley 2012, S. 217).

1.6 Symptome/Klinik

Morell MacKenzie, ein Londoner Arzt, benutzte 1871 als erster die Bezeichnung Papillom für meist erbsengroße, himbeerartige, rosa Tumore des Larynx, die vorher nur als warzenartige Strukturen benannt wurden. In einer Reihe von Fällen, die er beobachten konnte, beschrieb er schon zu dieser Zeit die Rezidivneigung, die Stimmlippen als Hauptmanifestationsort, die Heiserkeit als zumeist erstes Symptom und die teilweise Notwendigkeit einer Tracheotomie bei Dyspnoe infolge Atemwegsverlegung durch das Papillom (MacKenzie 1871, S. 18ff.).

Nahezu jede weitere Studie der Neuzeit konnte diese Aussagen bestätigen.

Die Papillome der RRP sind initial am Larynx lokalisiert. Bei 8,9% der Betroffenen sind zusätzlich der tiefere Luftweg, bei 7,1% die Trachea und bei 1,8% die Bronchien mitbetroffen (Soldatski et al. 2005, S. 1849).

Die klinischen Symptome zeigen sich bei 90% der Betroffenen in Heiserkeit, außerdem werden Husten, Stridor und Aphonie beschrieben (Long und Sani 2003, S. 113). Die Dysphonie macht sich bei Säuglingen teilweise schon beim Schreien bemerkbar (Majoros et al. 1964, S. 471). Atembeschwerden sind ein häufiges Zeichen bei Kindern, was oft als Asthma oder Krupp fehlgedeutet wird (Derkay 2001, S. 59).

Trotz Behandlung treten Rezidive sehr häufig auf, ca. 50% der Patienten mit JoRRP und 20% der Patienten mit AoRRP benötigen zehn oder mehr Behandlungen (Abramson et al. 1987, S. 679). Die höchste Frequenz der chirurgischen Behandlungen ist oft in den ersten fünf Jahren der Erkrankung zu erwarten (Tjon Pian Gi et al. 2015, S. 1631). Bei jüngeren Patienten sind auch häufiger chirurgische Interventionen notwendig, da durch den anatomisch bedingt kleineren Atemweg früher eine relevante Enge durch

progrediente Verlegung mit Atemnot auftritt. Besonders hoch ist die Behandlungsfrequenz bei Kindern, die jünger als drei Jahre bei Erstdiagnose sind (Wiatrak et al. 2004, S. 10).

1.7 Komplikationen

1.7.1 Atemwegsverlegung

Die Larynxpapillome können ein ausgeprägt schnelles Wachstum aufweisen, was bei signifikanter Obstruktion der Atemwege eine Tracheotomie nach sich ziehen muss, um die Atmung sicherzustellen. Nach einer Tracheotomie steigt das statistische Risiko einer subglottischen Ausbreitung der Papillome stark an. Majoros et al. konnten zeigen, dass in 56% der Fälle, in denen eine Tracheotomie notwendig wurde, eine Aussaat der Papillome in den unteren Respirationstrakt stattfand (Majoros et al. 1964, S. 473). Bei Befall der Lunge kommt es, trotz aggressiver operativer und adjuvanter Therapie, in den meisten Fällen innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung zum Tod (Silver et al. 2003, S. 628).

1.7.2 Maligne Entartung

Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist die Möglichkeit der malignen Transformation der RRP. Trotzdem die hauptsächlich RRP-auslösenden HPV-Subtypen 6 und 11 als „low-risk“-Subtypen klassifiziert sind, werden immer wieder Fälle mit Larynxkarzinomen beschrieben. Ein erhöhtes Risiko der Entartung besteht nach langer, aktiver RRP-Erkrankung (Lee et al. 2008, S. 52) (Gaylis und Hayden 1991, S. 104). Die Patienten sind häufiger jüngeren Alters, Lindeberg et al. beschreiben einen Fall einer JoRRP-Patientin, die im Alter von 16 Jahren infolge eines invasiven Larynxkarzinoms verstarb (Lindeberg et al. 1986, S. 426). In der retrospektiven Studie von Majoros et al. sind aufgrund von Larynxkarzinomen sechs der 101 RRP-Patienten verstorben (Majoros et al. 1964, S. 473).

1.7.3 Postoperative Komplikationen

Besonders bei häufiger operativer Behandlung können unerwünschte Verläufe resultieren, die durch Vernarbungen und Stenosierungen sichtbar werden (Majoros et al. 1964, S. 472). Eine vernarbte oder stenosierte Glottis führt unweigerlich zu einer Verschlechterung der Stimmqualität, die lebenslang bestehen bleibt. Die Stimme von

Patienten mit JoRRP ist im Erwachsenenalter mehrheitlich nicht normal klar, dicht und klangvoll, wobei eine höhere Anzahl an operativen Interventionen eine schlechtere Stimmqualität mit sich bringt (Ilmarinen et al. 2011, S. 849).

Bei Kindern konnte bei auditiver Beurteilung der Stimmqualität mittels GRBAS-Skala gezeigt werden, dass diese eingeschränkt ist. GRBAS ist ein Akronym zur Beschreibung der Stimmqualität über die fünf Parameter G (Grad der Gesamtheiserkeit), R (Rauigkeit), B (Behauchtheit), A (Asthenie), und S (Gepressheit der Stimme) (Bodt et al. 1997, S. 74). JoRRP Patienten haben schlechtere Werte als die Kontrollgruppe in den Parametern Gesamtheiserkeit (G), sowie Rauigkeit (R) und Behauchtheit (B) der Stimme. Alle Patienten wurden zu einem Zeitpunkt getestet, in dem keine Papillome im Larynx gefunden wurden (Lindman et al. 2004, S. 533).

1.7.4 Psychosoziale Belastung

Zusätzlich zu den objektiven, teils lebensbedrohlichen körperlichen Symptomen stellt die Chronizität der Erkrankung mit der Vielzahl an notwendigen Operationen einen subjektiv stark belastenden Faktor dar (Buchinsky et al. 2008, S. 4).

Hill et al. führten im Jahr 2000 eine Fragebogen-basierte Fall-Kontroll-Studie durch, in denen erwachsene RRP-Patienten mit dem *Short-Form-36-Health Survey* (SF-36) und einem speziell für diese Studie generierten Fragebogen zur Lebensqualität befragt wurden.

Der SF-36 dient zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erkrankungen. Der Fragebogen besteht aus acht Subskalen: körperliche Funktionen, Rollenfunktionen in körperlicher Hinsicht, Rollenfunktionen in emotionaler Hinsicht, soziale Funktionsfähigkeit, Schmerz, psychisches Wohlbefinden, Vitalität, und allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Jede dieser Subskalen können Werte von 0-100 (Optimum) erreichen, wobei die Werte in eine Likert-Skala transformiert wurden (Bullinger et al. 1995, S. 23).

Tatsächlich konnte festgestellt werden, dass bei bestehender Erkrankung die Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung stark eingeschränkt ist und umso negativer bewertet wird, je ausgeprägter der klinische Schweregrad der Erkrankung ist (Hill et al. 2000, S. 155).

Die Einschränkung der Lebensqualität konnte darüber hinaus auch in der Korrelation zwischen der Ausprägung des Derkay-Scores und der Höhe des *Voice Handicap Index* (VHI) gefunden werden.

Der Derkay-Score ist ein Stagingssystem, um den Schweregrad der RRP-Erkrankung zu bestimmen, in dem eine subjektiv funktionelle Bewertung der klinischen Parameter und eine anatomische Bewertung der Krankheitsverteilung erfasst wird. Je höher der Punktwert ist, desto schwerer ist die Erkrankung ausgeprägt (Derkay et al. 1998, S. 937).

Der VHI wurde entwickelt, um die intrapsychische, kommunikative und soziale Bedeutung einer Stimmstörung erfassen zu können. Er besteht aus 30 Fragen. Die Bewertung erfolgt bei jeder Frage von 0-4 auf einer Likert-Skala, so dass maximal 120 Punkte erreicht werden können. Je höher die Punktezahl ist, desto größer ist die Einschränkung (Nawka et al. 2003, S. 921). Der VHI ist mit seinen 30 Fragen recht lang und wurde unter Berücksichtigung der physischen, funktionellen und emotionalen Subskalen auf 12 Fragen verkürzt (s. Abb. 1). In dieser Form ist der VHI-12 einfacher in den Untersuchungsablauf zu integrieren und dennoch geeignet, die Stimmstörung aus subjektiver Patientensicht verlässlich zu diagnostizieren (Nawka und Gonnermann 2003, S. 375ff.).

Es zeigte sich: Je höher der Derkay-Score ist, desto höher ist auch der Beschwerdepunktwert im VHI (Kupfer et al. 2016, S. 690).

		Bitte kreuzen Sie an, was für Sie zutrifft: 0 = nie, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = immer				
1	Bevor ich spreche, weiß ich nicht, wie meine Stimme klingen wird.	0	1	2	3	4
2	Abends ist meine Stimme schlechter.	0	1	2	3	4
3	Ich habe das Gefühl, dass ich mich anstrengen muss, wenn ich meine Stimme benutze.	0	1	2	3	4
4	Wegen meines Stimmproblems bin ich weniger kontaktfreudig.	0	1	2	3	4
5	Ich meide größere Gruppen wegen meiner Stimme.	0	1	2	3	4
6	Ich fühle mich bei Unterhaltungen wegen meiner Stimme ausgeschlossen.	0	1	2	3	4
7	Anderen fällt es schwer, mich in einer lauten Umgebung zu verstehen.	0	1	2	3	4
8	Meine Familie hat Schwierigkeiten, mich zu hören, wenn ich zuhause nach ihnen rufe.	0	1	2	3	4
9	Man hört mich wegen meiner Stimme schlecht.	0	1	2	3	4
10	Es ist mir peinlich, wenn man mich bittet, etwas zu wiederholen.	0	1	2	3	4
11	Ich ärgere mich, wenn man mich bittet, etwas zu wiederholen.	0	1	2	3	4
12	Ich schäme mich wegen meines Stimmproblems.	0	1	2	3	4

Wie schätzen Sie Ihre Stimme heute ein?	0	1	2	3
0 = normal, 1 = leicht gestört, 2 = mittelgradig gestört, 3 = hochgradig gestört				

Abbildung 1: VHI-12 (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. 2020, S. 1)

Auch der *Pediatric Voice-Related Quality-of-Life Survey* (PVRQOL) korreliert mit der Höhe des Derkay-Scores.

Der PVRQOL Fragebogen wurde entwickelt, um bei Kindern mit Stimmbeschwerden die Themen der auf die Gesundheit bezogenen Lebensqualität zu untersuchen. In diesem Instrument gibt es 10 Fragen, die in einer Likert-Skala von 1-6 bewertet werden. Die Antworten werden in eine Skala von 0-100 umgewandelt, wobei 100 das beste zu erzielende Ergebnis ist (Boseley et al. 2006, S. 717).

Je höher der Derkay-Score, desto niedriger der Punktwert im PVRQOL (Rogers et al. 2013, S. 498).

Des Weiteren haben Chadha et al. im Jahr 2010 Kinder mit Larynxpapillomatose in mehreren Tests befragt, um deren Lebensqualität und die Auswirkungen ihrer Erkrankung auf die gesamte Familie einschätzen zu können. Bei Auswertung dieser Fragebögen befanden sich die RRP-betroffenen Kinder im Schnitt 25% unter dem Wert von der höchst möglichen Lebensqualität. Auch die, durch die *Impact on Family Scale* (IFS) objektivierte, Belastung der RRP-Erkrankung des Kindes für die Familie lag bei 75% von 100%.

Die IFS wurde entwickelt, um die Auswirkungen auf die Familie bei einem kranken Kind zu erfassen. Der Fragebogen beinhaltet 24 Fragen, unterteilt in vier Untereinheiten, die die Hauptkomponenten der Einwirkungen auf das familiäre Leben enthält. Der Punktwert wird in einer Skala von 0-100 angegeben, wobei bei dem Wert 0 die größte mögliche Auswirkung auf die Familie beschrieben wird (Stein und Riessman 1980, S. 470).

Besonders interessant bei der Studie von Chadha et al. ist, dass es eine signifikante Korrelation gab zwischen der kindlichen Befindenseinschätzung mittels Visueller Analogskala (VAS) und der IFS. Die VAS wurde eingesetzt zur direkten Messung des subjektiven Gesundheitszustandes. Die Größenordnung betrug 100mm, von 0 (tot) bis 100 (perfekte Gesundheit) (Chadha et al. 2010, S. 686). Im Ergebnis steht die Belastung der Familie also in direkter Abhängigkeit zu dem Krankheitsgefühl des Kindes.

Eine weitere signifikante Beziehung bestand zwischen der VAS und dem *Health Utility Index-3* (HUI-3) des Kindes mit RRP. Der HUI-3 ist die dritte Version eines Klassifikationssystems zur allgemeinen Einschätzung des Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die HUI-3-Skala liegt im Bereich zwischen 0,00 (Status kurz vor dem Tod) und 1,00 (perfekte Gesundheit) (Mo et al. 2004, S. 746). Insgesamt zeigten auch diese Instrumente erneut einen direkten Bezug des Krankheitsgefühls bei RRP zur erfassten Lebensqualität (Chadha et al. 2010, S. 687).

1.8 Diagnostik

In den meisten Fällen kann die Verdachtsdiagnose einer RRP direkt durch flexible faseroptische Nasopharyngoskopie oder durch die transorale Videolaryngostroboskopie visuell gestellt werden. So kann das Ausmaß des Papillombefalls diagnostiziert, die Dringlichkeit eines operativen Eingriffes festgelegt und das Risiko für eine relevante Verlegung der Atemwege abgeschätzt werden (Derkey und Darrow 2006, S. 5). Die

Diagnose kann final erst im Rahmen der mikrochirurgischen Abtragung gesichert und mittels histopathologischer Untersuchung mit HPV-Typisierung genauer klassifiziert werden.

Es existieren verschiedene Einteilungen, Systeme und Visualisierungen zur Beschreibung der Verteilung des Papillombefalls. Dikkers beschreibt 2006 eine Einteilung der RRP in verschiedene Grade durch Unterscheidung der Papillome in Form und Menge (Dikkers 2006, S. 440). Die Arbeit von Benedict et al. beinhaltet den Vorschlag einer schematischen Einteilung des Kehlkopfes in 21 Regionen, die für die Darstellung der Verteilung des Papillombefalls verwendet werden kann. In einer sogenannten „Heatmap“ wurde die RRP-Prävalenz für die gesamte, nicht vorbehandelte Studienpopulation von insgesamt 83 Patienten erfasst, bei der sich zeigte, dass die Stimmlippen prozentual mit Abstand am häufigsten betroffen sind (Benedict et al. 2018, S. 139).

Derkey et al. entwickelten bereits 1998 ein Standardsystem zur objektiven Bewertung von RRP-Erkrankungen (s. Abb. 2). Es soll dazu dienen, die Schwere der Erkrankung einzuschätzen und den Krankheitsverlauf über die Zeit bewerten zu können (Derkey et al. 1998, S. 936). Zu Beginn werden sechs Fragen zum klinischen Verlauf gestellt. Die Addition der Punktwerte für vier dieser subjektiven Beurteilungen ergibt einen klinischen Score. Anschließend wird ein objektiver anatomischer Score durch Evaluation von Larynx (neun Regionen), Trachea (fünf Regionen) und sechs zusätzlichen Regionen gebildet (0=keine, 1=oberflächliche, 2=erhabene, 3=voluminöse Läsion). Schließlich wird ein Gesamtscore generiert, der sich aus der Addition des klinischen und des anatomischen Scores ergibt.

STAGING ASSESSMENT FOR RECURRENT LARYNGEAL PAPILOMATOSIS

PATIENT INITIALS:_____ DATE OF SURGERY_____ SURGEON_____
PATIENT ID #_____ INSTITUTION_____

1. How long since the last papilloma surgery? ____days, ____weeks, ____months,
____years,____ don't know,
____this is the child's first surgery
 2. Counting today's surgery, how many papilloma surgeries in the past 12 months? _____
 3. Describe the patient's voice today:
normal__(0), abnormal__(1), aphonic__(2)
 4. Describe the patient's stridor today:
absent__(0), present with activity__(1), present at rest__(2)
 5. Describe the urgency of today's intervention:
scheduled__(0),elective__(1),urgent__(2),emergent(3)
 6. Describe today's level of respiratory distress:
none__(0), mild__(1), Mod__(2), severe__(3), extreme__(4)
- Total score for questions 3-6=_____

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

LARYNX:

Epiglottis
Lingual surface_____ Laryngeal surface_____
Aryepiglottic folds: Right____ Left____
False vocal cords: Right____ Left____
True vocal cords: Right____ Left____
Arytenoids: Right____ Left____
Anterior commissure_____
Posterior commissure_____
Subglottis _____

TRACHEA:

Upper one-third_____
Middle one-third_____
Lower one-third_____
Bronchi: Right____ Left____
Tracheotomy stoma_____

OTHER:

Nose_____
Palate_____
Pharynx_____
Esophagus_____
Lungs_____
Other_____

TOTAL SCORE ALL SITES: _____ TOTAL CLINICAL SCORE:_____

Abbildung 2: Derkay-Score (Derkay et al. 1998, S. 936)

Auch dieses Stagingssystem hat eine gewisse Limitation, da die verschiedenen Schweregrade der Papillome nicht innerhalb eines Standorts unterschieden werden. (Lee und Rosen 2004, S. 555). Das führt dazu, dass dieses System zwar häufig verwendet wird, es aber nicht vollständig etabliert ist.

1.9 Therapie

Die Therapie der RRP gestaltet sich schwierig, da typischerweise auch die scheinbar normalen Gewebe, die sichtbare Papillome umgeben, sowie weiter entfernte Bereiche in den Atemwegen latent mit HPV infiziert sind. Dies hat zur Folge, dass Papillome aufgrund der Aktivierung der viralen Genexpression an den Operationsrändern oder in nahegelegenen Plattenepithelgeweben während der Wundheilungsphase nachwachsen und die Papillome so schnell wieder rezidivieren können. Das bedeutet, dass eine aggressive Resektion kontraproduktiv sein kann, da die Verletzung der Schleimhautoberfläche mit einer erhöhten Expression von HPV in nahe gelegenen HPV-infizierten Zellen verbunden ist (Chow et al. 2010, S. 434). Das Ziel der Therapie der RRP sollte also darin bestehen, die Papillome möglichst schonend zu verringern, die Ausbreitung der Krankheit zu reduzieren, die Atemwege frei zu halten, die Stimmqualität zu verbessern und das Zeitintervall zwischen den chirurgischen Eingriffen zu erhöhen (Derkay und Darrow 2006, S. 5).

1.9.1 chirurgische Intervention

Der Goldstandard bei der Behandlung der RRP ist heutzutage die operative mikrolaryngoskopische Laser- oder Microdebrider-gestützte Abtragung der Papillome (Chow et al. 2010, S. 434), aber auch die konventionelle, nicht apparativ-gestützte endolaryngeale Mikrochirurgie kommt zum Einsatz (Tasca et al. 2006, S. 1184f.).

1.9.1.1 Klassische Operationstechniken

Noch immer werden die sogenannten klassischen Operationstechniken zur chirurgischen Entfernung von Papillomen benutzt. Im Englischen wird dies auch als „cold steel surgery“ bezeichnet, wobei Scheren, Zangen, Skalpelle und weitere „kalte“ Instrumente zur Abtragung verwendet werden.

Die Technik der endolaryngealen Mikrochirurgie nach Kleinasser wird bis heute angewandt. Die Zerstörung der Papillome durch endolaryngeale Mikrochirurgie erfolgte

früher mittels Saugkoagulation. Hier wird das Papillomgewebe mit dem leistungsreduzierten Mikrokoagulator berührt, so dass das Gewebe gekocht wird. Die Papillome werden dadurch so weich, dass sie dann leicht mit einem Sauger weggesaugt werden können, wobei kaum Blutungen verursacht werden. Eventuell kann eine kleine Schere zusätzlich verwendet werden, falls ein Papillomstiel vorhanden ist, der damit durchtrennt werden kann. (Kleinsasser 1991, S. 27).

Preuss et al. beschrieben in einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 30 Jahren das chirurgische Ergebnis nach der Verwendung von endolaryngealer Mikrochirurgie (EM) im Vergleich zu der Verwendung von einem Kohlendioxidlaser (CO₂-Laser) bei der Abtragung von Papillomen im Larynx. Nach der Therapie mit kalten Instrumenten wurden häufiger Vernarbungen, Synechien und Stenosierungen erzeugt. Die Gesamtrate der Weichteilkomplikationen war nach konventioneller Operation signifikant höher als nach Laserchirurgie (Preuss et al. 2007, S. 1198).

Dass die CO₂-Laserchirurgie im Vergleich zu der klassischen Chirurgie weniger Komplikationen hat, besonders bei der postoperativen Bildung von Synechien, beschreiben auch Mahnke et al. Allerdings wurde in ihrer retrospektiven Studie die klassische Chirurgie als alleinstehende Therapie nur vor 1979 angewandt. Zu dieser Zeit war die aggressive chirurgische Entfernung von Papillomen zur Verhinderung von Rezidiven noch die gängige, heute obsoletere Operationsform. Es wäre möglich, dass die Komplikationen nur aus diesem Grunde stärker vorhanden waren, als bei der Laserchirurgie (Mahnke et al. 1998, S. 161).

Passend dazu beschrieb Uloza im Jahr 2000 kaum Komplikationen nach der RRP-Therapie mit EM. Bei 89 RRP-Patienten, die per EM behandelt wurden, konnte bei 10 Patienten eine Synechie der Stimmlippen entdeckt werden, wovon 8 Patienten asymptomatisch waren (Uloza 2000, S. 500).

Auch Kim und Baizhumanova empfahlen im Jahr 2016 die klassische Chirurgie, da besonders an schwer zugänglichen Stellen, z.B. im Bereich der vorderen Kommissur, diese kalten, abgewinkelten Instrumente präziser eingesetzt werden könnten, als der CO₂-Laser oder Microdebrider (Kim und Baizhumanova 2016, S. 1363).

1.9.1.2 Microdebrider

Der Microdebrider ist ein rotierendes Schneidewerkzeug, welches ursprünglich als arthroskopisches Gerät erfunden wurde und für die Sinus-Chirurgie angepasst wurde,

um die effiziente Entfernung von Knochen- und Weichgewebe in der Nasenhöhle und den Nasennebenhöhlen zu unterstützen. Die erste Anpassung dieses Werkzeugs an den Larynx wurde vorgenommen, um die Entfernung von Papillomen zu verbessern (Myer et al. 1999, S. 1165). Beim direkten Vergleich zwischen dem Microdebrider und dem CO₂-Laser wurde damals postuliert, dass mit dem Debrider eine sichere, schnelle und saubere Entfernung der Papillome möglich ist, die aufgrund der kürzeren Operationszeit mit weniger Kosten verbunden wäre. Nicht von der Hand zu weisen war auch, dass die Risiken, die eine CO₂-Lasertherapie früher oft mit sich brachte (und auch heute noch bei unsachgemäßer Anwendung mit sich bringen kann), vermieden werden können (Pasquale et al. 2003, S. 142). Bei Patel et al. betrug die Operationszeit mit dem CO₂-Laser im Mittel 59,2 Minuten, mit dem Microdebrider 32,4 Minuten (Patel et al. 2003, S. 8). Weiterführend wurde in einer anderen Studie gezeigt, dass die postoperativen Schmerzen geringer waren und die Stimmqualität schneller besser wurde, im Vergleich zur damaligen CO₂-Lasertherapie. Die Ergebnisse von El-Bizar und Zalza waren mit den von Patell und Mackenzie zu vergleichen. Weiterführend konnten sie zeigen, dass die Postoperativen Schmerzen geringer waren und die Stimmqualität schneller besser wurde (El-Bitar und Zalzal 2002, S. 428). Ein großer Nachteil dieses Instrumentes ist, dass bei unvorsichtigem Gebrauch im Rahmen der rotierenden und absaugenden Zerstörung von Papillomgewebe auch gravierende anatomische Schäden an gesundem Gewebe mit unwiederbringlichem Substanzdefekt verursacht werden können (Simpson und Rosen 2008, S. 79).

1.9.1.3 Laser-gestützte Verfahren

Ab den 1970er Jahren wurde der **CO₂-Laser** als Instrument in die Larynxchirurgie eingebracht. Polanyi et al. sahen als erstes das große potentielle Anwendungsgebiet der Entfernung von Gewebevolumina durch Verdampfung in Bereichen, zu denen der Zugang mit herkömmlicheren chirurgischen Werkzeugen schwierig und traumatisch ist. Als Beispiel erwähnten sie die mögliche Entfernung von Wucherungen an Stimmlippen, die relativ einfach durchgeführt werden kann, durch Fokussieren der Laserstrahlung auf den gewünschten Punkt (Polanyi et al. 1970, S. 547f.).

Beim Einsatz des CO₂-Lasers wird die Strahlungsenergie komplett in Wärme umgewandelt. Eine gute Wasserabsorption des Lichts findet auf Grund der Wellenlänge von 10600 nm statt. Das bedeutet, dass Gewebe mit hohem Wasseranteil das CO₂-Laserlicht vollständig absorbiert. Dies geschieht direkt unter der Oberfläche, was in einer

geringen Eindringtiefe resultiert. Gleichzeitig wird das Laserlicht in einem winzigen Bereich in thermische Energie umgewandelt, was eine fokussierte Verdampfung auch von nichtflüssigem Gewebe bewirkt. Aus diesem Grund werden gleichzeitig beim Schneiden des Gewebes auch kleine Blutgefäße verschlossen (Ambrosch 2003, S. 115f.). In der Kette zwischen CO₂-Laser und Gewebe ist der Einsatz eines geeigneten Mikromanipulators mit einem möglichst klein fokussierten Brennfleck von 200–300 µm das wichtigste Glied. Nur dann kann eine vergleichsweise geringe Leistung bei hoher Leistungsdichte angewandt werden, wobei bei sorgfältigem Absaugen kaum störende Karbonisation entsteht (Nawka et al. 2013, S. 110).

Die Begleitkomplikationen der CO₂-Lasertherapie waren früher zahlreicher und teilweise auch schwerwiegend. Vor Schädigung der Augen durch fehlgeleitete Laserstrahlen können die exponierten Personen noch effektiv mit Schutzbrillen geschützt werden, aber andere Komplikationen wie der endotracheale Tubusbrand können für den Patienten tödlich enden (Meyers 1981, S. 276). Derartige Komplikationen werden heutzutage bei fachkundigem und sachgemäßem Lasereinsatz gemäß Arbeitsschutzverordnung zu künstlicher optischer Strahlung, bei Anwendung etablierter Laserschutzmaßnahmen (technisch, baulich, organisatorisch, Patienten-seitig, persönlich) (Bundesamt für Justiz 2020), vorhandener anästhesiologischer Kenntnis (z.B. totale intravenöse Anästhesie mit Reduktion des Sauerstoffanteils im Beatmungsgemisch unter 30%) (Wetsch et al. 2014, S. 525), sowie Operateur-seitig durch Wahl geeigneter und möglichst schonender Laserparameter (z.B. Superpuls-Modus) sicher vermieden. Hinsichtlich der Papillomchirurgie zu beachten ist, dass im Laserdampf, der beim Vaporisieren des Papilloms auftritt, HPV-DNA nachgewiesen worden ist (Kashima et al. 1991, S. 193). Das weist darauf hin, dass durch den Kontakt mit dem Rauch eine weitere Ansteckung insbesondere des Papillom-abtragenden Chirurgen erfolgen kann, sodass entsprechende Atemschutzmaßnahmen zu ergreifen sind (z.B. intraoperative Nutzung von Partikelfiltermasken der Schutzstufe FFP (filtering face piece) 2 oder FFP3).

Nichts desto trotz tragen die Fähigkeiten des CO₂-Lasers mit der berührungslosen Technologie zu seiner allgemein akzeptierten klinischen Verwendung bei. Ein Vorteil ist die Wandelbarkeit des Lasers. Es besteht die Möglichkeit, den CO₂-Laser entweder mit einer starken Fokussierung zu verwenden, womit Gewebe wie mit einem Skalpell geschnitten werden kann, oder der Laserstrahl kann defokussiert verwendet werden, so dass Gewebe verdampft oder abgetragen werden können (Simpson und Rosen 2008, S. 97). Nicht nur die hämostatischen Eigenschaften des Lasers und die Präzision bei der

Abtragung des Gewebes, sondern auch die Verringerung von postoperativen Ödemen sind Gründe, warum der CO₂-Laser häufig gegenüber „kaltem Stahl“ bevorzugt wird (O'Connell Ferster 2019, S. 281).

Fahim et al. konnten außerdem in einer Vergleichsstudie zeigen, dass es mit der CO₂-Laserbehandlung heutzutage zu einer signifikant geringeren Operationszeit und zu weniger Blutungen kommt, als wenn die konventionelle Mikrochirurgie verwendet wird (Fahim et al. 2020, S. 6).

Photoangiolytische Laser, wie der Pulsed Dye Laser (PDL), der Kalium-Titanyl-Phosphat (KTP)-Laser oder der Blue Laser, zeigen, im Gegensatz zum CO₂-Laser, im Farbspektrum rot, braun und schwarz ihre Wirkung. In Geweben ist es zumeist Oxyhämoglobin, das diese Laserlichtwellenlängen absorbiert. Diese Eigenschaft erlaubt eine Verödung der Gefäße mit rotem Blut, ohne dass die Gewebsschicht darüber angegriffen wird (Hess und Fleischer 2018, S. 186).

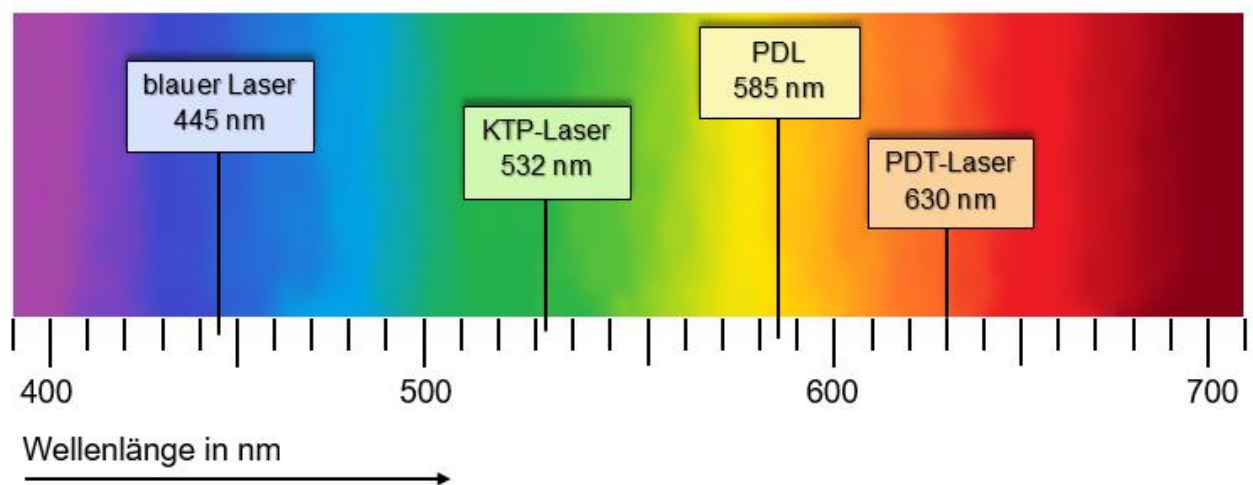


Abbildung 3: Wellenlängen des photoangiolytischen Laserlichts und des Laserlichts der photodynamischen Therapie.

Ein häufig aufgeführter Vorteil gegenüber dem CO₂-Laser ist, dass infolge der Möglichkeit, die photoangiolytischen Laser über feine Glasfasern oder flexible Optiken zu führen, Patienten für die Operation nicht sediert werden müssen (Hess und Fleischer 2018, S. 185). Tatsächlich gibt es mittlerweile auch einen flexiblen Faser-gestützten CO₂-Laser, so dass eine ambulante Operation auch mit dem CO₂-Laser machbar ist. In einer Studie von Halum und Moberly wurde der flexible CO₂-Laser im direkten Vergleich zu

einem PDL-Laser an RRP-Patienten ambulant getestet. Die Ergebnisse beider Laser waren in Hinblick auf Schmerzen während der Behandlung und postoperative Stimmqualität durchaus ähnlich (Halum und Moberly 2010, S. 753).

Pulsed Dye Laser (PDL)

In einer Studie von McMillan et al. konnte in drei Fallvorstellungen die Nützlichkeit vom PDL gezeigt werden. Die vollständige Regression der Papillome nach PDL-Behandlung war nach einem Monat gegeben und das Risiko von Weichteilkomplikationen und Vernarbungen der Stimmlippen wurde stark verringert (McMillan et al. 1998, S. 971). Ein Unterschied und Vorteil zur CO₂-Laserchirurgie war damals die Möglichkeit, den PDL über ein flexibles Nasopharyngoskop leiten zu können. Mouadeb und Belafsky konnten damit mehrere RRP-Patienten ambulant und nur mit Lokalanästhesie erfolgreich und komplikationsarm behandeln (Mouadeb und Belafsky 2007, S. 479).

In den nachfolgenden Jahren wurde bei weiteren Studien entdeckt, dass die Behandlung mit PDL häufig kleinere Blutungen verursacht, was zu Sichtbehinderungen und beim wachen Patienten zum Husten führt. Zusätzlich behindert das freie Blut das schnelle operieren, da die Laserenergie schon vom freien Blut auf den Läsionen absorbiert wird und nicht mehr in den intraläsionalen Gefäßen. Das kann zu einer ineffizienten Arbeitsweise führen und die Operationszeit verlängern. Die Blutungen werden auf die Tatsache zurückgeführt, dass die Pulsdauer des PDLs mit 0,5ms extrem kurz ist und dadurch das Blut im Gefäß zu schnell erhitzt wird. Infolgedessen kommt es zu einem Bruch in der Gefäßwand, noch bevor eine vollständige intravasale Koagulation stattfindet (Zeitels et al. 2006, S. 680).

KTP-Laser

Als Alternative zum PDL untersuchten Zeitels et al. die Anwendung des KTP-Lasers. Dieser liefert Licht mit einer etwas geringeren Wellenlänge, welches stärker vom Oxyhämoglobin absorbiert wird. Außerdem liegt die Pulsdauer bei 15ms, wodurch die Erhitzung 30 mal langsamer als beim PDL erfolgt (Zeitels et al. 2006, S. 679f.). Die beim CO₂-Laser möglichen Operationskomplikationen, wie Stimmlippensynechien oder Vernarbungen, sind bei photoangiolytischen Lasern nicht beschrieben; dies konnte auch die Studie von Kuet und Pitman zeigen. Sie belegten, dass die KTP-Laserchirurgie eine sichere und effektive Methode ist, RRP-Patienten zu behandeln. Deren Stimmqualität

wurde mittels GRBAS-Score und die stimmbezogene Lebensqualität über den VHI bewertet, wobei in beiden Tests eine signifikante Verbesserung festgestellt werden konnte. Ferner stellten die Autoren in Aussicht, dass durch die Möglichkeit der ambulanten RRP-Behandlung die Lebensqualität der Betroffenen stark steigen kann, da die kurze Behandlung ohne Vollnarkose besser in den Alltag zu integrieren ist und das Gefühl vermittelt, Oberhand über diese Erkrankung behalten zu können (Kuet und Pitman 2013, S. 127).

Blue Laser

Die nützlichste Eigenschaft des in der klinischen Anwendung vergleichsweise neuen, blauen Lasers ist die Kombination von schneidenden und photoangiolytischen Eigenschaften bei einer Laserfrequenz. Des Weiteren ist der Laser sehr kompakt und daher gut ambulant zu nutzen. Die Behandlung mit einem blauen Laser wurde 2018 bei der RRP in einem Fallbericht dargestellt. Die selektive Photoangiolyse und die oberflächliche Photokoagulation werden durch eine Pulsdauer von 20-40ms erreicht. Die Ergebnisse der Behandlung mit dem blauen Laser sind mit den photoangiolytischen Effekten des KTP-Lasers zu vergleichen (Hess et al. 2018, S. 1558ff.). Für allgemeingültige Schlussfolgerungen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs bei RRP-Patienten fehlen aber noch weitere Studien.

Photodynamische Therapie

Ein völlig anderes Konzept der Laserbehandlung bietet die photodynamische Therapie (PDT). Die PDT beginnt mit der intravenösen Gabe einer photosensibilisierenden Substanz (DHE = Dihämatoporphyrinäther), die sich vornehmlich in neoplastischem Gewebe anreichert. Dieses „markierte“ Gewebe wird bei Anregung mit Laserlicht durch einen phototoxischen Prozess zerstört. Mit dieser Methode wurden in einer Pilotstudie von Feyh und Kastenbauer 12 Patienten mit RRP behandelt. Innerhalb von 24 Stunden nach der Laserbestrahlung der Papillome wurden diese weißlich, und nach 3-5 Tagen wurde das destruierte Gewebe komplett abgestoßen. Rezidive traten innerhalb von 1,5 Jahren bei etwa 33% der Patienten auf. Alle Patienten mussten nach der Behandlung drei Wochen das Tageslicht meiden (Feyh und Kastenbauer 1992, S. 190f.). Den positiven Effekt der PDT konnten weitere Studien bestätigen, allerdings ist auch die PDT keine kurative Therapiemethode bei RRP. Der positive Effekt kann in einer deutlich verlängerten Rezidivspanne liegen, und in der oft nebenwirkungsarmen Abtragung der

Papillome (Abramson et al. 1992, S. 27). Andererseits können nach DHE-Photosensitivierung in seltenen Fällen auch unerwünschte Ereignisse (z.B. Urtikaria, Hypotonie, Tachykardie) bis hin zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen auftreten (Öfner et al. 1996, S. 183).

1.9.1.4 weitere chirurgische Therapiemöglichkeiten

Die Auswahl der chirurgischen Instrumente in der Behandlung der RRP erweitert sich stetig. Es gibt Studien zum Einsatz von Coblation™ (radiofrequency cold ablation) (Awad et al. 2019, S. 793), Argon Plasma Coagulation (APC) (Wong et al. 2014, S. 195), Kryotherapie (Benninger et al. 2015, S. 509), und transoraler robotischer Chirurgie (TORS) (Tan Wen Sheng et al. 2018, S. 355). Diese Verfahren konnten sich jedoch nicht in der Breite durchsetzen und zeigten keinen durchschlagenden Benefit hinsichtlich des RRP-Erkrankungsverlaufs.

1.9.2 adjuvante Therapie

Die operative Behandlung der RRP ist immer noch keine kurative, sondern zumeist nur eine symptombezogene Therapie. Das ist für den Betroffenen, genauso wie für den Arzt frustrierend, weswegen in den letzten Jahren vermehrt experimentelle adjuvante Therapiemethoden begleitend zur operativen Abtragung angewendet werden.

Seit 1914 wurden viele Therapien ausprobiert, um die RRP zu behandeln. Dabei zeigten die Bestrahlung mit Radium und Röntgenstrahlen, lokale und systemische Hormontherapien sowie die Gabe von Antibiotika keine positiven Auswirkungen (Majoros et al. 1964, S. 472). Interferon und Cidofovir sind die am häufigsten in Studien verwendeten Adjuvantien. In jüngerer Zeit wurden insbesondere die therapeutische Impfung mit einem prophylaktischen HPV-Vakzin und die Gabe des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab bei der Behandlung der RRP untersucht.

1.9.2.1 Interferon

Interferone sind Glykoproteine und wirken als körpereigene Zytokine. Interferone können in die Gruppen IFN- α , - β und - γ eingeteilt werden, wobei sich innerhalb dieser Hauptgruppen mehr als 30 verschiedene Subtypen abgrenzen lassen. Interferone haben eine antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung. Die Halbwertszeit

liegt bei 0,5 - 4 Stunden, im Gewebe teilweise länger. Die Pegylierung bewirkt eine Verlängerung der Wirkdauer (Lüllmann et al. 2010, S. 333 & 469).

Nachdem in den 1970er Jahren die Wirksamkeit von IFN- α bei der Behandlung von Virus- und Tumorerkrankungen entdeckt wurde, starteten Haglund et al. die erste Pilotstudie mit sieben RRP-Patienten. Es wurde eine effektive Kontrolle des Papillomwachstums beschrieben, ohne relevante Nebenwirkungen (Haglund et al. 1981, S. 327ff.). In nachfolgenden Studien konnte die Papillomremission durch IFN- α gezeigt werden (Gerein et al. 1987, S. 227) (Mullooly et al. 1988, S. 1327). Diese Daten waren für Leventhal et al. der Anlass, eine randomisierte Cross-Over-Studie mit 66 RRP-Patienten zu starten. Die Rate der Voll- und Teilremissionen ließ den Schluss zu, dass die Interferon- α -Therapie die Rate des Nachwachsens von Papillomen verzögert. Allerdings gab es bei vielen Patienten Nebenwirkungen, so dass die Therapiedosis verringert werden musste oder Studienabbrüche erfolgten. Nebenwirkungen waren Fieber und Schüttelfrost, Kopfschmerz, Gliederschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Leberwerte, Leukopenie und Hypertonie (Leventhal et al. 1988, S. 1166ff.). Zudem waren die Effekte auf die RRP nicht dauerhaft: nach Absetzen des Interferons wurden wieder Rezidive beschrieben (Gerein et al. 1987, S. 224).

Obwohl IFN- α ein hohes Potential bei der Wirksamkeit hat, wurde mit dem Aufkommen anderer möglicher Adjuvantien die Behandlung mit Interferonen bei RRP weitgehend verlassen, aufgrund der teilweise gravierenden Nebenwirkungen und der damit einhergehenden geringen Compliance (Langer et al. 2019, S. 582).

1.9.2.2 Cidofovir

1986 berichteten De Clercq et al. über eine neue Verbindung, (S)-9-(3-Hydroxy-2-Phosphonyl-Methoxypropyl)Adenin ((S)-HPMPA), die ein starkes Potential gegen ein breites Spektrum von DNA-Viren aufweist (Clercq et al. 1986, S. 464). Diese Verbindung war der Prototyp der Gruppe der azyklischen Nukleosid-Phosphonate und das zugehörige (S)-1-(3-Hydroxy-2-Phosphonyl-Methoxypropyl)Cytosin (HPMPC) erzeugte bei einer Patientin mit einem durch HPV-Subtyp 18 ausgelösten polypoiden Plattenepitheltumor nach intraläsionaler Injektion eine komplette Remission der Papillome (Cutsem et al. 1995, S. 231). HPMPC alias Cidofovir (Vistide®) wurde dann im Jahr 1996 als Arzneimittel für die intravenöse Behandlung bei einer CMV-Retinitis im Rahmen von AIDS zugelassen (Food and Drug Administration (FDA) (Hrsg) 1996, S. 14). Trotz der begrenzten Zulassung wurde Cidofovir anschließend in vielen Studien als off-

label-use bei der Behandlung von RRP verwendet und die Wirksamkeit gezeigt, wobei zunächst die intraläsionale Injektion als so gut wie Nebenwirkungsfrei beschrieben wurde (Snoeck et al. 1998, S. 224) (Pransky et al. 1999, S. 1147) (Pransky et al. 2000, S. 1243). Weiterführend wurde auch die systemische Therapie bei bronchopulmonaler Streuung der Papillome berichtet, die Erfolg hatte (Dancey et al. 2000, S. 1211) (Valckenborgh et al. 2001, S. e64). Die guten Ergebnisse waren der Grund für die einzige randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie, die es zur Cidofovir-Behandlung bei RRP gibt. Diese Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des Derkey- Scores und des VHI bei Patienten, die zwei und 12 Monate nach intraläsionaler Therapie mit adjuvantem Cidofovir untersucht wurden; allerdings auch in der Placebogruppe, so dass kein Nachweis für die Wirksamkeit der Cidofovirbehandlung bei RRP gefunden wurde (McMurray et al. 2008, S. 482).

Mit dem vermehrten Aufkommen von Studien wurden in der Behandlung der RRP mit Cidofovir doch einige Komplikationen beschrieben. Die meisten Fallberichte beschreiben lokale Entzündungsreaktionen oder auch Glottisödeme, die eine Intubation erforderten (Broekema und Dikkers 2008, S. 877). Derkey et al. veröffentlichten nach Befragung von 83 Kliniken weltweit, dass in ungefähr 1% der mit Cidofovir behandelten RRP-Patienten eine akute Niereninsuffizienz auftritt, wobei noch unklar ist, ob auch durch die intraläsionale Therapie eine Nierentoxizität bedingt wird (Derkey et al. 2013, S. 710). Die Berichte der Nebenwirkungen beim off-label-use von Cidofovir bewirkte, dass ein Rote-Hand-Brief verfasst wurde, "um die medizinischen Fachkreise an das zugelassene Anwendungsgebiet zu erinnern" (Gilead Science GmbH 2011, S. 2). Ungeachtet dieses Briefes wird Cidofovir mangels Alternativen weiterhin eingesetzt, in besonders ausgeprägten Fällen (als „individueller Heilversuch“) und bei intraindividuellem Nachweis einer signifikanten, mutmaßlich Cidofovir-bedingten Verlängerung der Rezidivintervalle (Derkey et al. 2013, S. 711).

1.9.2.3 Vakzine

Die Zulassung eines Impfstoffes gegen die HPV-Subtypen 6, 11, 16 und 18 Ende September 2006 markiert den Beginn einer neuen Adjuvantengruppe zur Behandlung der RRP. Die Vakzine (Gardasil®) besteht aus den vier verschiedenen L1-Proteinen des jeweils virusspezifischen Kapsids (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019, S. 10).

Der Abwehrmechanismus des Körpers gegen das HPV erfolgt einerseits durch die humorale Immunantwort mit Antikörpern und andererseits durch die zelluläre

Immunantwort. Diese besteht wiederum aus CD4-positiven T-Helferzellen, die die Antikörperproduktion steuern, sowie durch CD8-positive T-Zellen, die infizierte Epithelzellen lysieren (Glastetter und Kaufmann 2007, S. 494).

Bei einer HPV-Infektion sind im Schnitt nach 18 Monaten bei nur ca. 60% der Infizierten HPV-spezifische Antikörper nachweisbar (Carter et al. 2000, S. 1918) und tatsächlich konnte in einer größeren Studie mit 7046 Patienten nicht nachgewiesen werden, dass die Serumantikörper gegen HPV-L1-Kapside, die durch eine natürliche Infektion hervorgerufen werden, mit einem Immunschutz gegen eine erneute Infektion verbunden sind (Viscidi et al. 2004, S. 326).

Die Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff Gardasil® beruht auf der humoralen Immunantwort, in dem sie gegen die Kapside der HPV-Subtypen 6,11,16 und 18 spezifische Antikörper induziert. Die damit erreichten Titer liegen weit über den Titern, die nach natürlich durchgemachten Infektionen aufkommen (Villa et al. 2006, S. 5581). Klinische Studien konnten belegen, dass durch die hohen induzierten Antikörper-Titer der quadrivalente Impfstoff hochwirksam bei der Vorbeugung von Erkrankungen ist, die mit diesen HPV-Subtypen assoziiert sind (Garland et al. 2007, S. 1935). Dies gibt einen Hinweis darauf, dass die so entwickelte Immunkompetenz gegen neue infektiöse Virionen unempfindlich wäre (Pawlita und Gissmann 2009, S. 101).

Förster et al. stellten 2008 einen Fall einer JoRRP vor, bei der die Testung der Antikörperkonzentration vor und nach der quadrivalenten Impfung erfolgte. Sie konnten feststellen, dass trotz bestehender Infektion keine spezifischen Antikörper gebildet worden sind. Nach der Impfung war ein hoher Titer messbar und die Rezidivhäufigkeit war geringer. Die Hypothese wurde aufgestellt, dass eine Impfung, die als prophylaktische Impfung zugelassen ist, allerdings im Sinne einer therapeutisch postexponentiellen Impfung verwendet wurde, zwar nicht den Virus direkt eliminiert, allerdings eine starke Abschwächung des Krankheitsverlaufs verursachen kann (Förster et al. 2008, S. 797).

Die Immunkompetenz bei Gesunden gegen HPV wird anscheinend auch durch die zelluläre Immunantwort gebildet, da es einen Zusammenhang zwischen HPV-16-Erkrankungen und dem teilweisen oder vollständigen Versagen der CD4+-T-Zellfunktion gibt (Jong et al. 2004, S. 5454). Stern et al. konnten zeigen, dass die CD4:CD8-T-Zell-Ratio signifikant reduziert ist, bei Kindern mit RRP im Gegensatz zu Kindern in einer gesunden Kontrollgruppe (Stern et al. 2007, S. 170).

Schon 1998 fanden Greenstone et al. heraus, dass therapeutische Impfstoffe, bei denen das L1/L2-Protein an ein E7-Protein gekoppelt ist, HPV neutralisierende Antikörper induzieren, die die zelluläre Immunantwort aktivieren (Greenstone et al. 1998, S. 1804). Allerdings waren die klinischen Erfolge der therapeutischen Vakzine bisher eher mäßig (Albers et al. 2010, S. 778). Der Grund hierfür könnte die Bildung von T-regulatorischen Zellen des Knochenmarks sein, die die Immunreaktionen gegen das persistierende HPV verhindern (Deutscher Ärzteverlag GmbH 2020, S. 1). Welters et al. konnten in einem Versuch mit Mäusen und anschließend in einer Multicenterstudie herausfinden, dass die therapeutische Impfung nach erfolgter Chemotherapie impfstoffinduzierte T-Zell-Reaktionen fördert (Welters et al. 2016, S. 1). Auf dieser Basis führten Melief et al. eine Studie an 72 Patientinnen mit HPV-16-induziertem Zervixkarzinom durch, in der gezeigt werden konnte, dass eine Kombination von Chemotherapie und therapeutischem HPV-Impfstoff eine starke T-Zell-Immunantwort hervorruft, was einen regressiven Effekt auf die HPV-verursachten Tumore hat (Melief et al. 2020, S. 7). Ob diese Erkenntnis auch bei der Behandlung der RRP eine Rolle spielen kann, muss in zukünftigen Studien geklärt werden.

1.9.2.4 Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin ®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der für die Behandlung von verschiedenen Krebserkrankungen eingesetzt wird (Roche Pharma AG 2020, S. 1). Bevacizumab ist ein sogenannter VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) - Inhibitor. 1989 wurde der Wachstumsfaktor VEGF entdeckt, der eine mitogene Wirkung auf vaskuläre Endothelzellen hat (Ferrara und Henzel 1989, S. 857). Rahbar et al. haben in Larynxpapillomen eine deutliche Expression von VEGF-mRNA gefunden und stellten die Hypothese auf, dass VEGF eine entscheidende Rolle bei dem Wachstum der Papillome spielen könnte (Rahbar et al. 2005, S. 293).

In einem ersten Fallbericht im Jahr 2009 wurde gezeigt, dass durch die systemische Anwendung von Bevacizumab ein stabiler Rückgang der RRP erreicht werden konnte (Nagel et al. 2009, S. 389). Auch die lokale Applikation von Bevacizumab konnte positive Effekte in der Behandlung der RRP erzielen. 20 Patienten wurden mit Bevacizumab behandelt, wobei die lokale Applikation nur bei einem Patienten ohne Wirkung blieb. Keiner der so behandelten Patienten zeigte relevante Nebenwirkungen. Des Weiteren berichteten Zeitels et al. von einer möglichen synergistischen Wirkung mit einer KTP-Laser Behandlung (Zeitels et al. 2011, S. 630).

In nachfolgenden Studien wurde veranschaulicht, dass Bevacizumab bei intraläsionaler und systemischer Anwendung gute Effekte und kaum Nebenwirkungen hat (Best et al. 2012, S. 591f.) (Sidell et al. 2014, S. 216) (Mohr et al. 2014, S. 1914). Tatsächlich wurden bei anderen Erkrankungen im Rahmen der Anwendung von Avastin® zum Teil starke Nebenwirkungen beschrieben, wie febrile Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hyponatriämie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Epistaxis, Rektalblutungen, usw. (Roche Pharma AG 2020, S. 5). Da auch in einer Fallvorstellung von einer RRP-Patientin mit schwerer Lungenbeteiligung das systemisch eingesetzte Avastin® schnell wirksam war und keine unerwünschten Wirkungen hatte, stellten Zur und Fox die Hypothese auf, dass diese starken Nebenwirkungen eher nach einer hochdosierten Bevacizumab-Chemotherapie bei älteren Patienten auftreten, die infolge einer Krebserkrankung behandelt werden (Zur und Fox 2017, S. 1541).

1.9.2.5 Weitere adjuvante Therapieansätze

Tabelle 3: Adjuvante Therapieansätze in verschiedenen Studien

<u>Adjuvans</u>	<u>Autoren</u>	<u>Studienform</u>	<u>Patienten</u>	<u>Ergebnisse</u>
Aciclovir	Mitra et al. 2019	Prosp. Beobachtungsstudie	n = 21	Abnahme der Operationsfrequenz
Bacillus Calmette-Guérin	Avramov et al. 2014	RCT	n = 43	Abnahme der Operationsfrequenz
EGFR-Inhibitoren	Moldan et al. 2013	Fallbericht	n = 4	Abnahme der Operationsfrequenz
H2-Rezeptorantagonist	Holland et al. 2002	Retrospektive Studie	n = 31	Reduktion postoperativer Synechien
Indol-3-Carbinol	Rosen und Bryson 2004	Prosp. Open-label-Studie	n = 33	je 1/3 Komplett-, Teilremission, bzw. idem
Mitomycin	Hamza et al. 2005	Interventionsstudie	n = 10	80% Remission
MMR-Impfung	Wang et al. 2019	RCT	n = 31	Signifikante Reduktion der Viruslast
Propranolol	Maturo et al. 2011	Fallbericht	n = 3	Abnahme der Operationsfrequenz
Ribavirin	Morrison et al. 1993	Fallbericht	n = 1	Abnahme der Operationsfrequenz
Thuja	Nanda et al. 2000	Leserbrief	n = 5	Abnahme der Rezidivfrequenz
TCM-Anwendungen	Okubo et al. 2010	Fallserie	n = 51	Abnahme der Operationsfrequenz
Zink	Bitar et al. 2007	Fallbericht	n = 1	Krankheitsabnahme nach Substitution

Legende: EGFR - Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; MMR - Masern, Mumps, Röteln; n - Anzahl; RCT - Randomisierte kontrollierte Studie; Prosp. - prospektiv; TCM - Traditionelle chinesische Medizin

1.9.3 Selbsthilfegruppen

Eine weitere Möglichkeit, wie Menschen mit chronischen Erkrankungen geholfen werden kann, sind Selbsthilfegruppen. Dass Selbsthilfegruppen grundsätzlich hilfreich bei der Bewältigung von schwierigen Lebensumständen sind, konnte man bisher schon oft empirisch belegen.

In einem 4 monatigen randomisierten Experiment, sowie anschließender 20-monatiger Längsschnittstudie bei Patienten mit Arthritis konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die eine Selbsthilfegruppe besuchten, die Kontrollpersonen hinsichtlich der Parameter Wissen, empfohlenem Verhalten und vermindertem Schmerz signifikant übertrafen (Lorig et al. 1985, S. 683). Prinzipiell kann man sagen, dass Selbsthilfegruppen einen heilsamen Einfluss auf die teilnehmenden Personen haben können. Molinari et al. zeigten auf, dass ein wichtiger Faktor bei der Bewältigung der emotionalen Schwierigkeiten die Akzeptanz von anderen Betroffenen zu sein scheint. Ebenso wichtig ist die Möglichkeit, Zustimmung für andere zu zeigen, die in ähnlichen Situationen sind. Selbsthilfegruppen schaffen die Bedingungen, unter denen diese gegenseitigen Bedürfnisse erfüllt werden können, um zu helfen und Hilfe zu bekommen (Molinari et al. 1994, S. 94).

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, stieg der QOL (*Quality of Life*) - Score in der Interventionsgruppe signifikant an. Die Patienten der Interventionsgruppe nahmen an der medizinisch geleiteten Selbsthilfegruppe fünf Monate lang teil. Bis Woche 12 stieg der QOL-Score zwar nur leicht an, ging jedoch bis Woche 24 stark in die Höhe. Dieser Anstieg wurde in allen QOL-Domänen festgestellt. In der Kontrollgruppe wurde keine signifikante Verbesserung festgestellt (Chaveepojnkamjorn et al. 2009, S. 173).

2 Ziel der Arbeit

Da bisher keine Therapie der Wahl vorhanden ist, die die Rezidivbildung bei der Larynxpapillomatose uneingeschränkt verhindert, ist es einerseits wichtig die Krankheit immer besser zu erforschen und zu verstehen, sowie andererseits hieraus evidenzbasiert abgeleitet eine Therapie zu ermitteln, mit der RRP-Patienten irgendwann möglichst kurativ behandelt werden können. Da die vergangenen Jahrzehnte mit ausschließlich operativer Therapie wenig Erfolg hatten, liegt das Augenmerk heutzutage vermehrt auf den Adjuvantien. Diesbezüglich gibt es einige vielversprechende Ansätze, allerdings beruhen die Ergebnisse häufig auf Studien mit geringer Fallzahl oder mit einem geringen Evidenzgrad, so dass es für behandelnde Ärzte schwierig ist, detaillierte Informationen über vorhandene Therapiemöglichkeiten zu beziehen, diese richtig zu bewerten, in die Patientenberatung zu integrieren, sowie ggf. in die eigene Behandlungspraxis zu überführen. Es wäre von Vorteil, wenn eine derartige Leitlinie zur Behandlung der Larynxpapillomatose erstellt werden könnte. Um das zu ermöglichen, müssen zunächst bisher fehlende Informationen über die Anzahl der Betroffenen und der bisher verfolgten Therapiestrategien in Deutschland ermittelt werden.

Ein weiterer Punkt, der häufig in der Behandlung der RRP übergangen wird, ist die psychosoziale Gesundheit der Betroffenen. Da die laryngeale Papillomatose eine seltene Erkrankung ist, stehen Betroffene häufig mit der chronischen Situation einer oft progredienten, zum Teil lebensbedrohlichen Erkrankung alleine da. Es gibt zurzeit keine Hilfestellung für RRP-Betroffene, diese Belastungen zu bewältigen. Auch Patientengerecht aufbereitete Informationen über diese Erkrankung sind für die Betroffenen nur schwierig zu beschaffen.

Diese Arbeit versucht in einem retrospektiven Teil mit der Beantwortung einiger dringender Fragen, dem Fernziel eines vereinheitlichten und fachübergreifenden RRP-Behandlungsansatzes etwas näher zu kommen. Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Querschnittsstudien zur Larynxpapillomatose hatten das primäre Ziel, deutschlandweit die Anzahl der behandelten RRP-Patienten in Kliniken für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde sowie in Kliniken für Phoniatrie und Pädaudiologie zu erfassen, sowie die hierzulande angewandten Therapiemethoden zu eruieren. Des Weiteren sollte in einem prospektiven Teil der Versuch gestartet werden, eine Selbsthilfegruppe für Betroffene in Deutschland zu gründen und zu etablieren.

3 Methoden

3.1 Ethische Bedenken

In dieser Studie wurden ausschließlich agglomerierte Daten gesammelt, die keine persönlichen Patienteninformationen enthalten.

3.2 Umfrage 2013

Es wurde ein vorliegender Datensatz zu einer im Jahr 2013 erstellten Umfrage ausgewertet, die in Zusammenarbeit mit ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Audiologie und Phoniatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin erstellt wurde. Die Umfrage wurde an alle Chefärzte der Kliniken für HNO-Heilkunde, sowie alle Chefärzte der Kliniken für Phoniatrie und Pädaudiologie gesandt, in insgesamt 216 deutsche Kliniken. Ihnen wurde eine Postkarte zur Rückantwort geschickt, auf deren Vorderseite eine kurze Umfrage gestaltet war, wie sie Abb. 4 zu entnehmen ist.

RETROSPEKTIVE STUDIE ZUR LARYNXPAPILLOMATOSE

Wie viele Patienten mit Larynxpapillomatose betreuen Sie?
Anzahl:

Wie wird/wurde therapiert ? (Mehrfachantworten möglich)

operativ

Cidofovir

HPV-Impfung

mit anderem Verfahren (medikamentöse Therapie mit z.B. Interferon, Celebrex,...):
.....

Besteht bei Ihnen Interesse, an einer Multicenterstudie teilzunehmen?

ja

nein

Vielen Dank!

Kontakt:
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Audiologie und Phoniatrie
Augustenburger Platz 1
13533 Berlin
E-Mail: larynxpapillomatose@charite.de

Abbildung 4: Postkarte für die Rückantwort der retrospektiven Studie zur Larynxpapillomatose 2013

Ziel bei der Konzeption war es, die Fragen innerhalb weniger Sekunden ausfüllen zu können. Auf der Kehrseite war die vorgedruckte Rückadresse zu finden. Die Versandkosten wurden vom Empfänger übernommen.

Die Umfrage umfasste inhaltlich gebündelt die beiden Themen, wie viele RRP Patienten in der jeweiligen Klinik in Betreuung sind, und wie die Behandlung dieser Patienten erfolgt, wobei bei der zweiten Frage Mehrfachantworten erlaubt waren. Zusätzlich wurde das Interesse an einer weiterführenden Studie erfasst. Eine Frist zur Rücksendung wurde ebenfalls mitgeteilt. An die Kliniken, die nach Ende der Rückmeldefrist nicht geantwortet hatten, wurde die Umfrage einmalig erneut ausgesendet.

3.3 Umfrage 2018

Fünf Jahre später, 2018, wurde ein zweites Mal eine Umfrage gestartet. Der Annahme folgend, dass die 2013 nicht antwortenden Kliniken entweder keine Patienten mit Larynxpapillomatose betreuen und/oder kein Interesse an einer Studienteilnahme haben, wurden diesmal nur die Chefärzte derjenigen Kliniken kontaktiert, die schon 2013 an der Umfrage teilgenommen hatten.

Die Teilnehmer, die 2013 eine Antwort gesendet haben, wurden zunächst direkt telefonisch kontaktiert und befragt. Einige Teilnehmer konnten mit dieser Methode nicht erreicht werden, so dass in einem zweiten Versuch an alle noch nicht erreichten Teilnehmer E-Mails ausgesendet wurden. Die E-Mail war individuell an die Antworten angepasst, die in der ersten Umfrage von den Kliniken gegeben worden sind. Die Fragestellung beinhaltete, ob sich Klinik-spezifisch an den Strategien der Behandlung der Larynxpapillomatose in den letzten fünf Jahren etwas geändert hat, mit dem direkten Bezug zur Antwort von 2013. Nach einer vierwöchigen Antwortzeit wurde diese (Erinnerungs-)E-Mail ein zweites Mal an die noch säumigen Teilnehmer verschickt.

Nach weiteren vier Wochen wurde zur Optimierung der Antwortrate noch eine weitere, letzte E-Mail verschickt. Inhaltlich enthielt sie einen Fragebogen mit einer etwas umfangreicheren jedoch schnell zu beantwortenden Umfrage, in der den möglichen Antworten per Mausklick ein Häkchen hinzugefügt werden konnte. Auch hier waren Mehrfachantworten zulässig (siehe Abb. 5).

Fragebogen zur Therapie der Larynxpapillomatose an Ihrer Klinik im Jahr 2018		
Anzahl der Patienten pro Jahr (2018)	<input type="text"/>	
Therapie operativ mittels MLS...	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...mit Laser (CO2 oder KTP)	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...mit kaltschneidenden Instrumenten	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Histologische Aufarbeitung	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Bestimmung des HPV-Subtypes	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Empfehlung der therapeut. HPV-Vakzinierung	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Intraläsionale Injektion von Medikamenten...	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...Mitomycin	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...Cidofovir	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...Interferon α	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...Bevacizumab	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...andere	<input type="text"/>	
Therapie mittels photodynamischer Therapie	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...als alleinige Therapie	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...als zusätzliche Therapie nach Abtragung (MLS)	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Therapie nicht-operativ	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...systemisch mit Interferon α	ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
...andere	<input type="text"/>	

Abbildung 5: E-Mail Fragebogen der Umfrage 2018

3.4 Aufbau einer Selbsthilfegruppe

Um eine Selbsthilfegruppe aufzubauen, wurde im Jahr 2017 die Beratung der Berliner Selbsthilfe Kontakt- und Informationsstelle (SEKIS) in Anspruch genommen. Die Beratung ergab, dass zunächst die Form der geleiteten Selbsthilfe gewählt werden muss, bei der Gründung einer Selbsthilfegruppe von medizinischem Personal für Betroffene. Die geleitete Form sollte über drei bis vier Treffen bestehen, und danach in die Selbstverwaltung von Betroffenen mit RRP übergehen. Die Treffen sollten zweiwöchentlich, jeweils in einem zeitlichen Rahmen von 2 Stunden stattfinden.

Um die Patienten über das erste Treffen der Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose zu informieren, wurde ein Flyer erstellt (Abb. 6 und Abb. 7). Die Klinik für Audiologie und

Treffen



**1. Treffen am 03.05.2017
um 18 – 20 Uhr
in Räumlichkeiten der Charité,
siehe Rückseite**

**Alle Informationen, weitere
Treffen und Termine unter:**

shg-larynxpapillomatose.jimdo.com

Herzlich Eingeladen ist jeder, der
selbst von der Larynxpapillomatose
Betroffen ist, sowie Eltern
betroffener Kinder.

Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose

1. Treffen in der

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Audiologie und Phoniatrie

Eingang (siehe Pfeil): Luisenstraße 13,
10117 Berlin
1. Ebene; Raum 01.023/024

shg.larynxpapillomatose@gmail.com



Larynxpapillomatose

Selbsthilfegruppe



**Wer sich aus den Stricken des
Lebens eine Schaukel zu basteln
weiß, hängt weniger durch.**

© Ruth W. Lingenfeiser

Abbildung 6: Flyer Einladung zum ersten Treffen der Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose: Vorderseite

Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose

Überblick

Die Larynxpapillomatose ist eine seltene Erkrankung des Kehlkopfs, bei der es zu gutartigen Wucherungen zumeist an den Stimmlippen kommt.

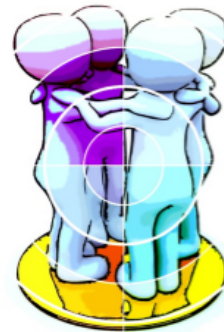
Betroffene haben häufig mit stetig stärker werdenden Beschwerden zu kämpfen, mit häufigen Operationen und der Tatsache, dass noch kein absolutes Heilmittel gefunden wurde.

Diese Belastungen sind ein ständiger Begleiter im Alltag der Betroffenen und können gravierende Einschnitte der Lebensqualität bewirken.

Selbsthilfegruppen können helfen die Auswirkung der Erkrankung auf den Lebensweg möglichst gering zu halten.

In dieser Selbsthilfegruppe für Betroffene mit Larynxpapillomatose treffen Menschen mit gleichen oder ähnlichen Problemen aufeinander um Erfahrungen auszutauschen und zu bereden.

Hier kann man Hoffnung, Trost und Unterstützung erfahren, was eine große Hilfe bei der Bewältigung der Erkrankung sein kann.



Selbsthilfegruppen

- bringen Sie mit anderen Betroffenen in Kontakt: Sie können von den Erfahrungen anderer lernen
- bieten Ihnen Informationen, die Sie sich sonst mühsam allein suchen müssten
- sind praktische Lebenshilfen
- zeigen Ihnen Wege aus der Isolation auf
- stärken Ihr Selbstwertgefühl und Ihr Selbstvertrauen

Die Teilnahme an der Selbsthilfegruppe ist kostenfrei, um eine Anmeldung per eMail wird gebeten.

Abbildung 7: Flyer Einladung zum ersten Treffen der Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose: Rückseite

Phoniatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin stellte kostenlos einen Konferenzraum zur Verfügung, in dem die ersten vier Treffen abgehalten werden konnten. Nachdem die Räumlichkeit und der mögliche Ablauf organisiert waren, wurde ein Datum für das erste Gruppentreffen festgelegt.

Der Termin für das Initiierungstreffen der Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose wurde in den Flyer final integriert. Dieser Flyer wurde zusammen mit einem persönlichen Einladungsschreiben an alle von Larynxpapillomatose Betroffenen aus der Patientendatenbank der Charité gesendet. Das Einladungsschreiben beinhaltete auch die Bitte, sich per E-Mail verbindlich anzumelden.

Gleichzeitig sollte eine Website für die Selbsthilfegruppe erstellt werden. Um direkt Angebote für die Betroffenen machen zu können, sollten auf dieser Website die Informationen zu den kommenden Terminen der Selbsthilfegruppe und zu den vorangegangenen Treffen leicht zu finden sein. Als zusätzliche Eigenschaften war ein Informationsteil über die RRP geplant, sowie eine deutschlandweite Liste von Ärzten, die Patienten mit Larynxpapillomatose behandeln. Jeder dieser dort genannten Ärztinnen und Ärzte wurde vorher kontaktiert und um Zustimmung bzw. Erlaubnis gefragt, ob die jeweiligen Kontaktdaten auf der Internetseite veröffentlicht werden dürfen. Zusätzlich sollte eine Unterseite konzipiert werden, die kindergerecht die Larynxpapillomatose erklären soll.

In einem weiteren Schritt war geplant, sämtliche Internetforen zu recherchieren, die das Thema rezidivierende Papillomatose beinhalteten, um dort die Informationen über das erste Treffen der Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose teilen zu können.

In Vorbereitung auf die medizinisch-fachliche Leitung der ersten Treffen wurde ein Ablaufplan für das erste Treffen der Gruppe erstellt, das zusätzlich zur „Kennenlern-Runde“ der Betroffenen untereinander einen Kurzvortrag zur Larynxpapillomatose beinhalten sollte. Dieser Vortrag sollte von einem Doppelfacharzt für HNO-Heilkunde und Phoniatrie/Pädaudiologie gehalten werden, mit anschließender Fragerunde und abschließend ungezwungenem Austausch der Betroffenen untereinander.

4 Ergebnisse

4.1 Umfrage 2013

Von den 216 angeschriebenen Kliniken im Jahr 2013 hatten 106 eine Rückantwort geschickt. Von diesen 106 Krankenhäusern arbeiteten 91 mit Patienten, die an RRP erkrankt sind. Eine Einrichtung stellte sich als rein nicht-interventionelle Rehaklinik heraus und musste von der Studie ausgeschlossen werden. So wurden die Antworten von insgesamt 90 Krankenhäusern, die laut eigenen Angaben Patienten mit RRP behandeln, in die Studiauswertung aufgenommen.

Die RRP-behandelnden Kliniken zeigten große Unterschiede bei der Anzahl der betreuten Patienten. Die Spannweite lag bei 49 Patienten. Sieben der Kliniken mit RRP-Patienten gaben an, nur einen Patient behandelt zu haben, was das Minimum der implizierten Patienten darstellt. Das Maximum wurde mit 50 Patienten von einer Klinik angegeben. Der Mittelwert (Median) beträgt 8,5 (5) Patienten pro Klinik. Bei Zusammenführung der Patientenzahlen wurden demnach in allen Kliniken 769 Patienten mit Larynxpapillomatose behandelt (s. Abb. 8 und Tab. 4). Unter den beiden Annahmen, dass (1.) die RRP-Patienten ihrer therapierenden Klinik im Wesentlichen „treu“ geblieben sind (Cave Doppelbehandlung), und (2.) diese seltene Erkrankung interventionell nicht regelhaft von niedergelassenen HNO-Kollegen im ambulanten Setting durchgeführt wird, ergab sich aus den Zahlen dieser Umfrage eine Prävalenz von 0,95 pro 100.000 Einwohnern im Jahr 2013 in Deutschland.

Tabelle 4: Anzahl der RRP-Patienten in deutschen Kliniken 2013

	Total
Gesamtpatientenanzahl	769
Anzahl der Kliniken	90
Mittelwert (Patienten pro Klinik)	8,5
Median (Patienten pro Klinik)	5,0
Standardabweichung	8,5

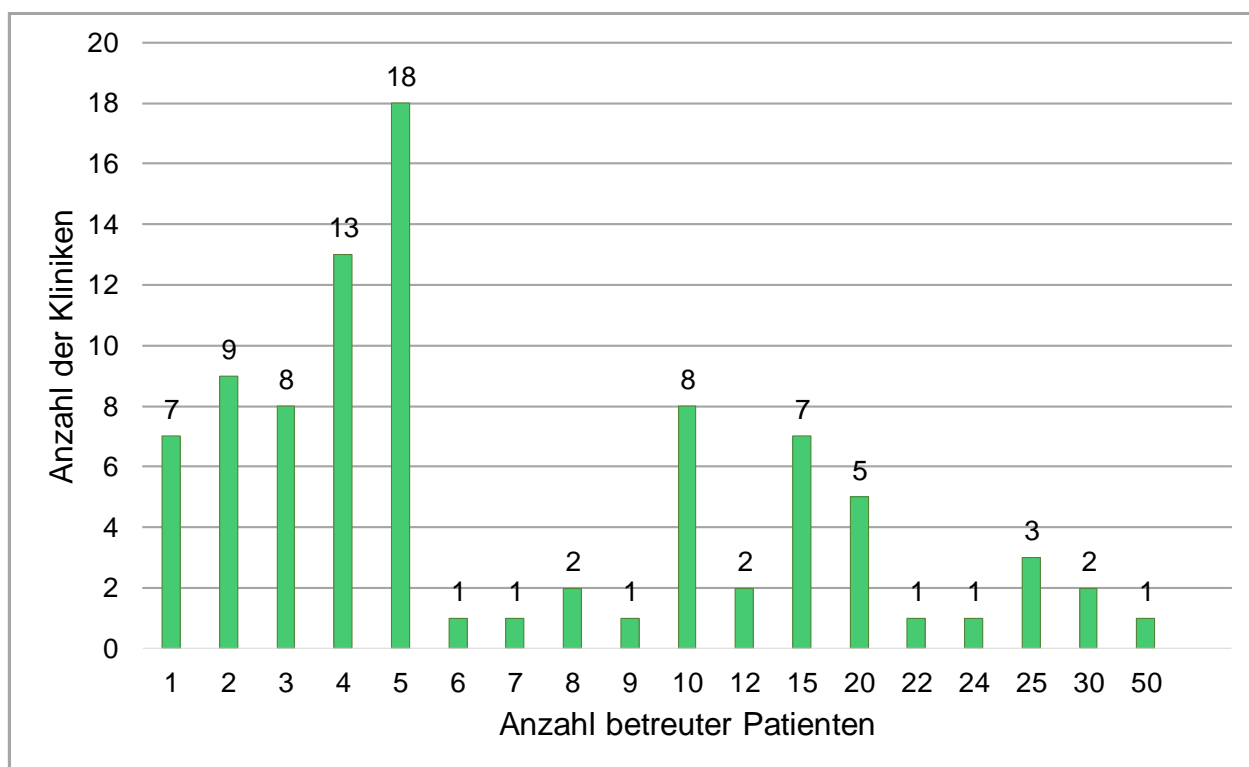


Abbildung 8: Zahl der behandelten RRP-Patienten pro Klinik

Als primäre Behandlungsform wurde die chirurgische Therapie angegeben (88 von 90 Kliniken). Die adjuvante Therapie hatte einen geringeren Stellenwert (58,9% der Kliniken), wobei Cidofovir und die HPV-Impfung bevorzugt wurden. Auch Interferon wurde eingesetzt (8 Kliniken). Einige Behandler verwendeten Adjuvantien, ohne genauere Angaben hierzu zu machen (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Therapie der Larynxpapillomatose in Deutschland, 2013

Therapie 2013	Kliniken (n=90)	in %
operativ	88	97,8
Cidofovir	35	38,9
HPV-Vakzination	23	25,6
Interferon	8	9,8
Adjuvans 'ohne Angabe'	8	8,9
Stimmtherapie	1	1,1
Leukonorm	1	1,1
lokale Chemotherapie	1	1,1

Zumeist wurden innerhalb einer Klinik mehrere adjuvante Therapien zusätzlich zur operativen Behandlung verwendet (s. Abb. 9). 41,1% der Kliniken verwenden ausschließlich die operative Therapie.

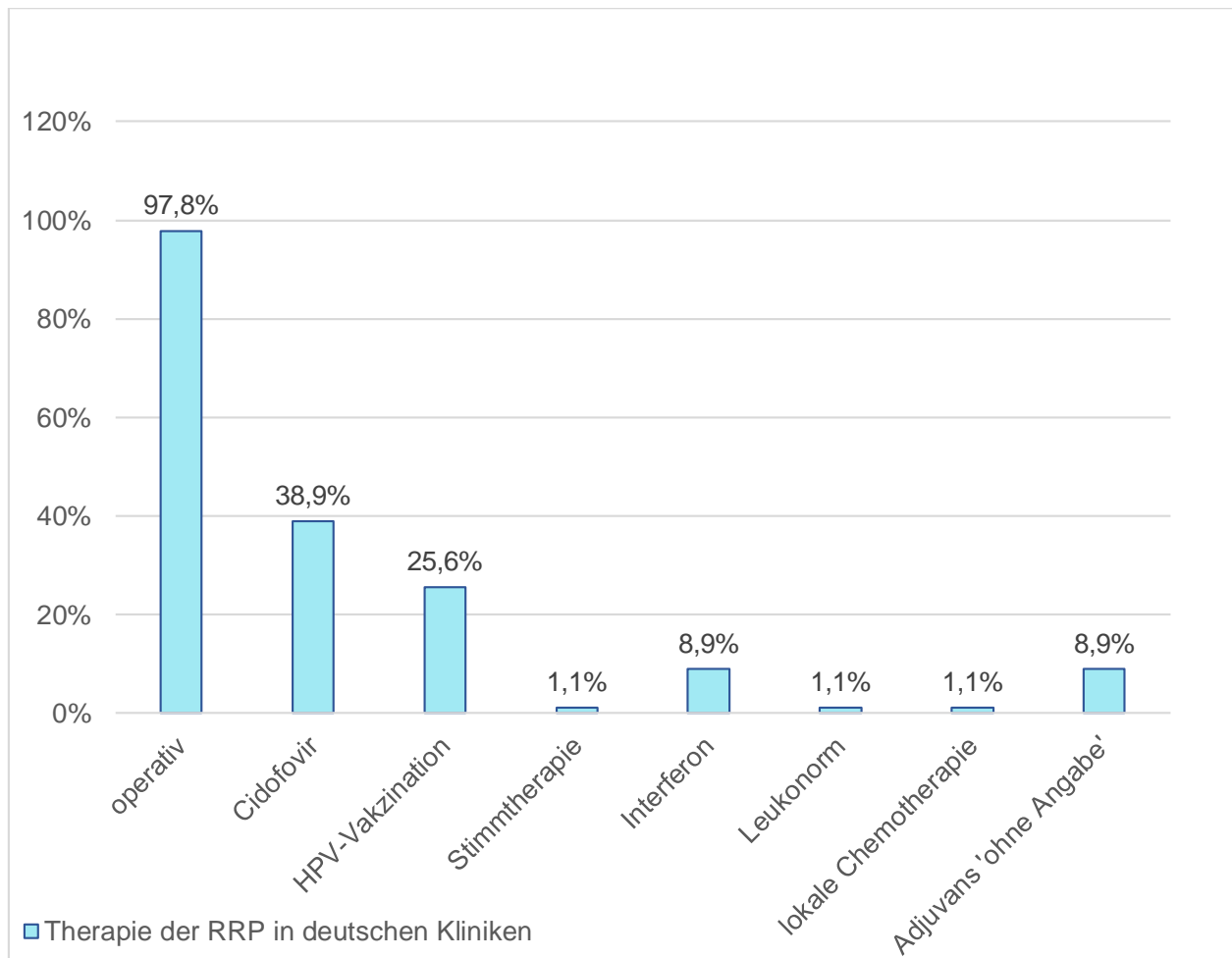


Abbildung 9: Prozentuale Angabe der verwendeten Therapien bei der Behandlung der RRP in deutschen Kliniken im Jahr 2013. Mehrfachantworten inkludiert.

Die meisten Einrichtungen, die Patienten mit RRP behandeln, äußerten den Wunsch, an weiterführenden Studien beteiligt zu werden. 21% der Befragten sahen offensichtlich keinen Sinn darin, an einer Multicenterstudie mitzuwirken (hauptsächlich wegen zu geringer Patientenzahlen in der jeweiligen Klinik).

4.2 Umfrage 2018

Im Jahr 2018 waren von den ursprünglich kontaktierten 90 Kliniken insgesamt 55 Rückantworten eingegangen. Das entspricht 61,1% der Kliniken, die ursprünglich den Fragebogen im Jahre 2013 zurückgesendet hatten. Dieses Mal mussten drei Kliniken aus der endgültigen Studienauswertung ausgeschlossen werden, da eine Klinik keine Behandlungen von RRP-Patienten mehr durchführte, und zwei Krankenhäuser komplett geschlossen wurden. Somit konnten insgesamt nur 52 Kliniken in der finalen Evaluation berücksichtigt werden.

Auch im Jahr 2018 bestand die primäre Behandlungsform in der operativen Therapie, gefolgt von der adjuvanten Therapie. Im Laufe der verstrichenen fünf Jahre hatte sich jedoch im Vergleich zur ersten Umfrage die inhaltliche Ausgestaltung der adjuvanten Therapie stark verändert. Der Fokus lag jetzt primär auf der HPV-Impfung. Die Therapie mit Cidofovir wurde größtenteils verlassen, die Behandlung mit Interferon offensichtlich komplett eingestellt. Des Weiteren hatte die systemische sowie die lokale Anwendung von Bevacizumab in Einzelfällen Einzug in das Behandlungsportfolio der deutschen Kliniken erhalten. Weitere Einzelheiten zu den absoluten Zahlen und prozentualen Angaben sind Tab. 6 und Abb. 10 zu entnehmen.

Tabelle 6: Therapie der Larynxpapillomatose in Deutschland, 2018

Therapie 2018	Kliniken (n=52)	in %
operativ	52	100,0
HPV-Vakzination	25	48,1
Cidofovir	10	19,2
Bevacizumab	5	9,6
Adjuvans 'ohne Angabe'	3	5,8
Stimmtherapie	2	3,8
Mitomycin	1	1,9
photodynamische Therapie	1	1,9

Im Jahr 2018 gab es weiterhin Kliniken, die gar keine Adjuvantien verwendeten, und rein operativ behandeln (40,4% aller Einrichtungen).

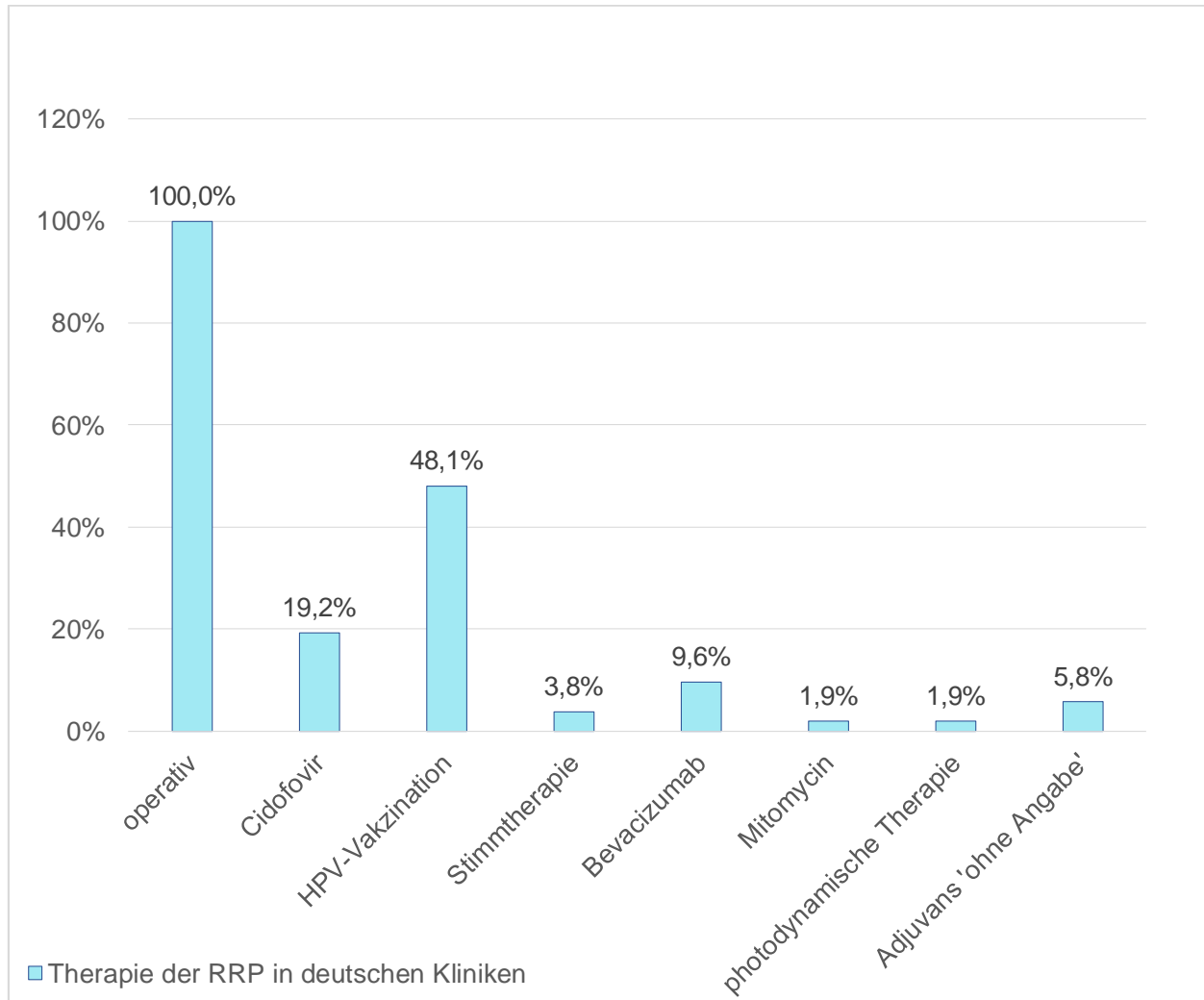


Abbildung 10: Prozentuale Angabe der verwendeten Therapien bei der Behandlung der RRP in deutschen Kliniken im Jahr 2018. Mehrfachantworten inkludiert.

4.3 Selbsthilfegruppe

Die angestrebte Website konnte erfolgreich mit dem webbasierten Service Jimdo erstellt werden: <https://shg-larynxpapillomatose.jimdo.com>

Jimdo bot sich als bestes Werkzeug zum Aufbau der RRP-Website an, da die Autorin der Sprachen zur Programmierung einer Website nicht mächtig ist. Eine Website zu entwickeln ist sehr komplex, so dass ein Webbaukasten eine gute Alternative darstellt,

um auch als Laie schnell eine professionelle Website erstellen zu können. Auf der Startseite sind die wichtigsten Informationen zur Selbsthilfegruppe, zu den anstehenden sowie zu den vorangegangenen Treffen zu finden (s. Abb. 11).



Abbildung 11: Website Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose (Ausschnitt Startseite)

Als weitere Eigenschaft weist die Website den geplanten Informationsteil für Erwachsene Betroffene über die RRP auf. Zusätzlich entstand die für die betroffenen Kinder gedachte Unterseite, die kindergerecht die Larynxpapillomatose erklärt (s. Abb. 12).

THERAPIE ARZTSUCHE KLINISCHE STUDIEN FALLGESCHICHTE KINDERSEITE

Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose

LARYNXPAPILLOMATOSE » KINDERSEITE

KINDERSEITE

Wenn Du von der Kehlkopfapillomatose betroffen bist, wurdest Du bestimmt schon einmal, oder schon öfter von einem HNO-Arzt untersucht.

Der HNO-Arzt schaut sich die Stimmlippen mit einem Gerät an, das er entweder in den Mund oder sogar durch die Nase führt. Die Bilder zeigen Dir, was der Arzt dann sehen kann.

So sehen gesunde Stimmlippen aus

So sehen Stimmlippen mit Papillomen aus

Abbildung 12: Informationen zur Larynxpapillomatose für Kinder (Ausschnitt Kinderseite).

Auch die deutschlandweite Liste von Ärzten, die die Larynxpapillomatose behandeln, konnte erstellt werden. Über das Klicken auf den entsprechenden Reiter in der Menüzeile öffnet sich automatisch die entsprechende Unterseite mit tabellarischer Auflistung aller notwendigen Kontaktinformationen. Weitere für RRP-Betroffene interessante Menüpunkte der Website enthalten Angaben zu etablierten Therapien und gegenwärtig laufenden klinischen Studien.

In Vorbereitung der Treffen der neu zu etablierenden Selbsthilfegruppe wurde auf diversen Internetforen, die das Thema RRP beinhalteten, Informationen über das erste Treffen der Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose mit mehrwöchigem Vorlauf erfolgreich geteilt.

Verlauf 1. Treffen am 03.05.2017:

Für das erste Treffen der Selbsthilfegruppe Larynxpapillomatose hatten sich neun Betroffene per E-Mail angemeldet. Anstatt der erwarteten neun Personen erschienen jedoch 26 RRP-Betroffene zu dem Treffen. Der Grund lag in einem Tippfehler, der zu einer fehlerhaften E-Mail-Adresse auf dem Einladungsschreiben geführt hatte. Dadurch konnten sich die Betroffenen nicht wie gewünscht anmelden. Alle Anwesenden erschienen laut eigener Angaben aufgrund des Einladungsschreibens, keiner aufgrund der Informationen von den Internetforen.

Der geplante Ablauf musste spontan verändert werden, um auf die neue Gruppengröße eingehen zu können. Es erfolgte initial eine Aufnahme von wichtigen Fragen und Gesprächsthemen, die unklar waren oder besprochen werden sollten. Das gegenseitige Bekanntmachen erfolgte in einer Vorstellungsrunde, wobei der Informationsfluss durch die ungeplante Gruppengröße eher verhalten war. Der klinische Vortrag über die Larynxpapillomatose wurde von Dr. med. Seo-Rin Ko (Facharzt für Phoniatrie und Pädaudiologie, Facharzt für HNO-Heilkunde) aus der Klinik für Audiologie und Phoniatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin gehalten, mit anschließender ausführlicher Beantwortung aller sich bei den Betroffenen ergebenden Fragen. Wie sich herausstellte, waren viele Anwesende hauptsächlich aufgrund dieses Tagesordnungspunktes zu dem Treffen erschienen. Zum Ende der Gesprächsrunde wurde gemeinsam der Termin für das zweite Treffen vereinbart. Nach dem ersten Treffen wurde die E-Mail-Adresse für die Anmeldung korrigiert.

Verlauf 2. Treffen am 17.05.2017:

Das nächste Treffen wurde, trotz zahlreicher Anmeldungen, nur in einer kleinen Runde von drei Betroffenen abgehalten. Es erfolgte ein Austausch mit sehr guter Gesprächsstruktur, guten Erkenntnissen, sowie Ideen und Hilfestellungen der Betroffenen untereinander. Die Moderation wurde weiterhin von der medizinisch-fachlichen Leitung übernommen (Dr. Ko und der Autorin). Aus dem Grund, dass dieses Treffen sehr gut verlief, wurde der Wunsch von den Betroffenen geäußert, noch einmal Flyer zu versenden, so dass die Gruppe etwas größer wird. Das organisatorische Vorgehen für die folgenden Einladungen sollte entsprechend der Rückmeldungen und Erkenntnisse der jeweiligen Treffen kontinuierlich angepasst werden. So wurde nunmehr immer zwei Tage vor dem jeweils nächsten Treffen eine Erinnerungs-E-Mail verschickt.

Verlauf 3. Treffen am 31.05.2017:

Die nochmalige Flyer-Versendung zeigte Wirkung. Die zusammentreffende Gruppe hatte mit einer Betroffenenanzahl von zehn eine sehr gute Größe. Der Gesprächsaufbau gestaltete sich schwieriger, da einige Betroffene mit starken, dauerhaften Stimmveränderungen anwesend waren, die nur wenig sagen wollten. Es entstanden lange Pausen, was die Gesprächsführung zusätzlich erschwerte. Trotzdem wurde das Treffen von allen Betroffenen am Ende als sehr positiv beurteilt.

Bei dieser dritten Zusammenkunft hatte die medizinisch-fachliche Leitung (die Autorin) abschließend angekündigt, dass es vorgesehen ist, im Rahmen des nächsten Treffens die Organisation und die Leitung zukünftiger Treffen in die Hände betroffener Selbsthilfegruppenteilnehmer zu legen.

Verlauf 4. Treffen am 14.06.2017:

Zu dem vierten Treffen ist dann nur noch eine RRP-Betroffene erschienen, die leider kein Interesse an der Übernahme der Organisation der Selbsthilfegruppe hatte.

5 Diskussion

In diesem Abschnitt sollen die wichtigsten Ergebnisse der Umfragen dieser Dissertation, die Erfahrungen beim Erstellen der Website und beim Aufbau der Selbsthilfegruppe, sowie die generellen Zukunftsaussichten therapeutischer und präventiver Aspekte bei RRP diskutiert werden.

Zusammenfassend wurden im Jahr 2013 in 90 deutschen Kliniken insgesamt 769 RRP-Patienten behandelt. Die Prävalenz der RRP in Deutschland lag demnach bei 0,95/100.000 Einwohner. In fast allen Kliniken wurden die Papillome operativ entfernt. Etwas über ein Drittel aller Kliniken benutzte therapeutisch Cidofovir, ca. ein Viertel die HPV-Impfung. Des Weiteren hatten nahezu 80% der Kliniken der Teilnahme an einer zukünftigen Multicenterstudie zugestimmt.

Im Jahr 2018 wurden dieselben Kliniken ein weiteres Mal zu den RRP-Therapiemethoden befragt, wobei die Antworten von 52 Einrichtungen in der Auswertung berücksichtigt werden konnten. Nur bei den Adjuvantien hatten sich Veränderungen gezeigt: Während Interferon- α gar nicht mehr verwendet wurde und Cidofovir (2013 noch führendes Adjuvans) auf den 2. Platz rutschte, war die HPV-Impfung mit deutlichem Abstand die am häufigsten eingesetzte adjuvante Therapiemethode. Neu war auch, dass bei RRP zunehmend mit Bevacizumab behandelt wurde.

Die Website für die Selbsthilfegruppe konnte erfolgreich erstellt werden. Sie wurde von den Betroffenen sehr gut angenommen und für die Anmeldung zu den Treffen genutzt. Mehrere Zusammenkünfte wurden erfolgreich initiiert und als hilfreich wahrgenommen. Eine Betroffenen-geführte Selbsthilfegruppe als therapiebegleitende Hilfestellung konnte allerdings nicht langfristig etabliert werden.

5.1 Prävalenz

Bisher gibt es keine gesicherten Prävalenzdaten zur Larynxpapillomatose in Deutschland. Dass eine konkrete Zahl zur Prävalenz der RRP aufgrund der Berechnungen aus unserer deutschlandweiten Umfrage 2013 aufgeführt werden konnte, ist diesbezüglich eine Premiere und ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeit. Man muss selbstverständlich beachten, dass diese Angabe mit einem Bias verbunden ist, da die Daten der Rückantworten einen Interpretationsspielraum beinhalten. Konkret bedeutet dies, dass neben der Meldung genauer Patientenzahlen auch Schätzwerte mit von-bis-Angaben

abgegeben wurden. In einem solchen Fall wurde immer der höhere Wert verwendet, um die Prävalenz zu berechnen. Es könnte demnach also sein, dass die Prävalenz im Jahr 2013 etwas unter 0,95/100.000 Einwohnern, bei einer Bevölkerungszahl von 80.767.000 Menschen in Deutschland, lag (Statistisches Bundesamt 2019). Wenn man sich allerdings RRP-Vergleichszahlen in anderen europäischen Ländern ansieht, z.B. Großbritannien mit einer Prävalenz von 1,00/100.000 Einwohnern (Hughes 2012, S. 63), so sind die unsererseits erhobenen Daten mit diesen Zahlen durchaus übereinstimmend. Eine konsequente Überschätzung der Klinikangaben kompensierend ist zudem zu berücksichtigen, dass eine Papillomabtragung in einigen Fällen auch von operativ versierten niedergelassenen HNO-Kollegen im ambulanten Setting durchgeführt wird, was in dieser Umfrage nicht erfasst werden konnte. Andererseits existiert die Problematik, dass nicht erfasst werden konnte, inwieweit die RRP-Patienten ihrer therapierenden Klinik „treu“ geblieben sind. Da es sich bei der Larynxpapillomatose nach jahrzehntelanger Erfahrung der Klinik für Audiologie und Phoniatrie der Charité um eine seltene Erkrankung mit festem Arzt-Patienten-Bezug handelt, steht das Problem unentdeckter Doppelbehandlungen unserer Einschätzung nach eher im Hintergrund. Angaben zur Häufigkeit von RRP-Neuerkrankungen waren mit dem gewählten Ansatz (zweimalige Umfrage, Querschnittsuntersuchung) nicht zu beantworten. Für genauere Schätzungen zur Inzidenz benötigt es weiterführende Informationen, die hoffentlich in zukünftigen Studien geliefert werden können.

5.2 Therapie in Deutschland

Die Umfrageergebnisse dieser Dissertation bestätigten, dass die Therapie der Larynxpapillomatose deutschlandweit (ebenso wie weltweit) nach wie vor symptomatisch ausgerichtet ist, da es noch keine etablierten kurativen Ansätze gibt. Neben der ubiquitär eingesetzten operativen Papillomabtragung kommen unterstützend diverse Adjuvantien zur Anwendung.

Was die Behandlung mit adjuvanten Therapeutika angeht ist es nicht verwunderlich, dass sich eine Vielzahl an Kliniken 2013 für Cidofovir entschieden hatte. In vielen Fallberichten und kleineren Studien war die bedingte Wirksamkeit von Cidofovir ohne Zweifel beschrieben worden (Snoeck et al. 1998, S. 224) (Pransky et al. 2000, S. 1243) (Dancey et al. 2000, S. 1211). Leider wurde in der einzigen randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der Cidofovir- und

der Placebogruppe gefunden, so dass die Wirksamkeit nicht bewiesen werden konnte (McMurray et al. 2008, S. 482). An dieser Untersuchung gab es große Kritik, weil die Dosierungen der intraläsionalen Injektionen sehr gering waren. Tatsächlich wurde schon zuvor in Veröffentlichungen berichtet, dass Cidofovir-Applikationen nur zu einer Rezidivzeitverlängerung geführt hatten und nicht zur kompletten Remission der Larynxpapillomatose (Naiman et al. 2003, S. 2180) (Akst et al. 2003, S. 845). Dieser Umstand wurde mit zu geringen Cidofovir-Dosen begründet. Die Daten zur Dosierung von Cidofovir sind nicht einheitlich. Fallberichte mit hohen Dosen, die zusätzlich hochfrequent injiziert wurden, erzielten bessere Ergebnisse (Fusconi et al. 2014, S. 378). Aufgrund dieser Ergebnisse hätte Cidofovir eigentlich tatsächlich das Potential, eine potente adjuvante Therapiemethode zu sein, doch es fehlen die Doppelblindstudien mit hohen Dosen. Andererseits schürte der Rote-Hand-Brief und zwei Tierstudien, die eine Kanzerogenität von Cidofovir beschrieben (Inglis 2005, S. 834), Ängste vor Komplikationen bei den Ärzten. Mittlerweile wurde in einer aktuellen Studie über die Sicherheit von Cidofovir an einer Kohorte von 154 RRP-Patienten gezeigt, dass die intraläsionale Anwendung von Cidofovir nicht mit relevanten unerwünschten Ereignissen assoziiert ist. Weder die Gefahren nephrotoxischer Effekte noch der laryngealen Entwicklung von Dysplasien oder Karzinomen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (Hoesli et al. 2020, S. 5).

Neben der im Einzelfall nicht vorhersehbaren therapeutischen Wirkung ist ein weiterer Nachteil repetitiver Behandlungen mit intraläsionalen Cidofovir-Injektionen, dass diese zumeist nicht in Lokalanästhesie durchgeführt werden können. Der Umstand zusätzlicher, wiederholter Vollnarkosen unabhängig von den aus Rezidivgründen bei progredienter Stimm- und Atemfunktionsstörung durchgeführten Papillomabtragungen kann für die Betroffenen belastend und unangenehm sein. Nichtsdestotrotz wurde 2013 das Cidofovir in fast 39% der deutschen Kliniken zur RRP-Behandlung genutzt. Das ist auch damit zu erklären, dass es keine guten Alternativen gab: Interferon- α ging häufig mit relevanten Nebenwirkungen einher, und zur prophylaktischen HPV-Impfung waren damals nur wenige Publikationen vorhanden. Dagegen zeigte die Umfrage von 2018, dass Cidofovir nur noch in 19% der Kliniken verwendet wurde. Das lag höchstwahrscheinlich daran, dass es mittlerweile zur prophylaktischen HPV-Impfung, die therapeutisch angewendet wird, eine vergrößerte Studienlage gab, und mit Bevacizumab eine weitere vielversprechende Alternative vorhanden war (Chirila und Bolboaca 2013, S. 1135) (Young et al. 2015, S. 223) (Best et al. 2017, S. 2225) (Derkey und Bluhner 2018, S. 423). Konkret stieg die Anzahl der Kliniken, die die HPV-Impfung therapeutisch

einsetzen, von 25% auf 48%. Mit anderen Worten behandelte nunmehr fast die Hälfte aller Kliniken in Deutschland die Larynxpapillomatose mit der HPV-Impfung. Dies erfolgte, da es vielversprechende individuelle Verläufe gab und gibt (vor allem eine signifikante Verlängerung der Rezidivintervalle, sowie ein verringertes Ausmaß der Rezidive), obwohl evidenzbasierte Beweise für die generelle, tatsächliche Wirksamkeit fehlen und auch Impfnebenwirkungen auftreten können. Anaphylaktische Reaktionen und einige Fälle von Guillain-Barré-Syndrom sind nach der Impfung beschrieben worden (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019, S. 3). Siegrist et al. konnten allerdings zeigen, dass die Inzidenz dieser Ereignisse im Bereich eines spontanen Auftretens liegen kann und keine signifikante Erhöhung in der geimpften Population aufweist (Siegrist et al. 2007, S. 983).

Ein weiterer behandlungsrelevanter Punkt ist, dass die therapeutische Vakzinierung mit Gardasil® bei schon erfolgter HPV-Infektion nicht zugelassen ist und als Off-Label-Use angewendet werden muss (MSD Sharp & Dohme GmbH 2019, S. 1ff.), sodass eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen eher selten ist. Die Kosten einer Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff Gardasil® belaufen sich auf ca. 150 € pro Injektion, sodass bei drei erforderlichen Impfungen eine finanzielle Belastung von ca. 450 € auf die Betroffenen zukommt. Diese Summe kann von einigen RRP-Patienten nicht aufgebracht werden und wird oft kritisch hinterfragt, da dieser Therapieansatz unter Umständen ja auch keinen Nutzen haben kann.

Bevacizumab, 2018 als neues Adjuvans in ca. 10% der RRP-behandelnden deutschen Kliniken in Anwendung, wurde entweder systemisch oder intraläsional verabreicht. Die Studienlage ist hierzu noch ausbaufähig, allerdings konnte mit dem Nachweis der VEGF-Exprimierung in den Papillomen ein schlüssiger Ansatzpunkt für dieses Behandlungskonzept nachgewiesen werden (Rahbar et al. 2005, S. 293). Das könnte ein möglicher Grund für die bis heute vielversprechende und zunehmende Verwendung insbesondere bei schweren Erkrankungsverläufen sein (Sidell et al. 2014, S. 216) (Best et al. 2012, S. 592) (Derkay und Bluher 2018, S. 423).

Die im Rahmen dieser Dissertation erfassten Therapiemethoden spiegeln nicht nur den Stand der RRP-Behandlung in Deutschland, sondern im Literaturvergleich auch weltweit wieder (Carifi et al. 2015, S. 732ff.) (Langer et al. 2019, S. 580ff.). Die Vielzahl von individuellen Heilversuchen mit Anwendung verschiedenster Adjuvantien ist hierbei einerseits überaus beeindruckend. Bei kritischer Betrachtung entsteht andererseits ein offensichtlich hilfloser Anschein bei der Suche nach einer kurativen Therapie. Des

Weiteren darf auch die behandelnde Ärzteschaft nicht durch eine unzumutbare Flut an Informationen ohne Evidenzqualität belastet bzw. überfordert werden. Es verwundert demnach nicht, dass etwa 40% der behandelnden Kliniken, quasi unverändert in 2013 und 2018, gar keine Adjuvantien verwendeten.

5.3 Selbsthilfegruppe

Die Idee, eine Selbsthilfegruppe für RRP-Betroffene einzurichten, gründete auf Anfragen von Patienten der Klinik für Audiologie und Phoniatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, die sich eine zusätzliche therapeutische Stütze bei der Bewältigung ihrer Erkrankung wünschten. Mit Blick auf die USA, in denen es eine sehr erfolgreiche Selbsthilfeorganisation für Betroffene mit Larynxpapillomatose gibt (RRP Foundation 2020) wurde die Entscheidung getroffen, dass das Konzept der Gründung einer Selbsthilfegruppe bei Larynxpapillomatose grundsätzlich auch hierzulande angebracht und wahrscheinlich hilfreich ist.

Um eine Selbsthilfegruppe in Deutschland zu realisieren, wurde als Informationsquelle, wie gut funktionierende Selbsthilfegruppen aufgebaut und organisiert werden, das Zentrum SEKIS (Selbsthilfe Kontakt- und Informationsstelle) zurate gezogen. SEKIS wurde 1983 gegründet und wird durch die Senatsverwaltung für Integration, Arbeit und Soziales gefördert. Das Zentrum stützt sich auf die Empfehlungen des Fachverbandes DAG SHG (Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V.) und ist die regionale Informationsstelle für Selbsthilfe in Berlin (SEKIS 2015, S. 1ff.). Da Selbsthilfe, wie der Name schon sagt, eigentlich Betroffenen-geführt ist, konnte SEKIS nur die Empfehlung aussprechen, zunächst eine medizinisch fachlich angeleitete Selbsthilfegruppe aufzubauen, die nach drei bis vier Treffen in die Selbstverwaltung geführt wird. Nur bei Selbstverwaltung wird für die Gruppen eine finanzielle Unterstützung von den Krankenkassen gewährt, um z.B. einen Referenten einzuladen oder Vorträge besuchen zu können. Zusätzlich werden für die Gruppentreffen einer selbstverwalteten Selbsthilfegruppe von SEKIS kostenlos Räume zur Verfügung gestellt. Die Gruppe wird auch in eine Datenbank aufgenommen, um Interessenten zu vermitteln und Kontakt mit Partnern aufzubauen. Bei einer medizinisch fachlich geführten Gruppe gibt es dagegen keinerlei Unterstützung. Aus diesem Grund wurde entschieden, dass nach der Klinik-unterstützten Initiierung erster Treffen zur Gründung der Selbsthilfegruppe die Selbstverwaltung nach einem gewissen Zeitraum unbedingt erforderlich ist. Rückblickend

betrachtet war dieser Plan jedoch mit ein Grund dafür, warum die langfristige Etablierung der RRP-Selbsthilfegruppe erfolglos blieb.

Um die Gruppe zu initiieren wurde zunächst eine Homepage entwickelt, die bei der später geplanten Übergabe in die Hände der Selbsthilfegruppe als Anregung für die Eigendarstellung sowie die weitere Planung und Umsetzung des eigenen Internetauftritts dienen sollte. Das Erstellen der Homepage verlangte der Autorin die Beschäftigung mit zahlreichen assoziierten Themen wie Konzeption, Nutzerfreundlichkeit, Urheberrecht, Datenschutz, Soziale Netzwerke und Bewerbung des Internetauftritts ab. Besonders wichtig waren die prinzipiellen Vorüberlegungen. Der RRP-Internetauftritt musste durch die Autorin betreut, gepflegt und aktuell gehalten werden, da mit veralteten Daten und Angaben niemandem geholfen ist. Bei Übergabe der Website in die Hände der Selbsthilfegruppe sollte innerhalb der Gruppe festgelegt werden, wer sich um die weitere Pflege und Aktualisierung der Inhalte kümmert. Es hätte auch geklärt werden müssen, wer in der Folge rechtlich für den Internetauftritt verantwortlich ist. Wenn eine Selbsthilfegruppe ein eingetragener Verein ist, wäre der Vorstand verantwortlich. Da der RRP-Selbsthilferezusammenschluss zunächst keinen Vereinsstatus hatte, hätte sich ein Betroffener für diese Aufgabe bereit erklären müssen. Insgesamt wurde die erstellte Website von den Betroffenen als hilfreich, funktional und informativ bewertet, und somit sehr gut angenommen.

Bei der Analyse der Schwierigkeiten beim Etablieren der Selbsthilfegruppe müssen die Besonderheiten der seltenen Krankheit RRP ganzheitlich betrachtet werden. Häufig leidet die ganze Familie unter der Erkrankung eines Betroffenen (Chadha et al. 2010, S. 688). Dabei sind Patienten mit Larynxpapillomatose oftmals multiplen Belastungen ausgesetzt: v.a. Stimmveränderungen von Heiserkeit bis zur Aphonie, häufigen Operationen (z.T. alle vier Wochen; (Hartley et al. 1994, S. 226)), sowie den Möglichkeiten der bronchialen Ausbreitung oder auch der malignen Entartung der Papillome. Die natürliche Dysplasierate liegt bei 1,7% (Derkay et al. 2013, S. 710), obwohl die RRP hauptsächlich von „low-risk“-HPV-Subtypen ausgelöst wird. Darüber hinaus belastet die Tatsache, dass noch immer keine kurative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht. Außerdem ist die Erkrankung immer noch nicht komplett verstanden. Fragen von Betroffenen können so nicht immer schlüssig oder Evidenz-basiert beantwortet werden. Das ist unbefriedigend und deprimierend. Diese Umstände bringen auch Einschränkungen in der Selbstbestimmung des Alltags hervor, und damit eine Verschlechterung der Lebensqualität.

Da Lebensqualität ein sehr subjektives Gefühl ist, versucht man dieses durch Fragebögen zu objektivieren. Die Studien, die gezeigt haben, dass der VHI umso höher ist, je größer der Derkay-Score ist, zeigen besonders gut die Einschränkungen, die die RRP-Erkrankung im Alltag bereitet. Die veränderte Stimme spielt eine große Rolle im Leben (Kupfer et al. 2016, S. 690). Sie wird von Vielen wie ein Fingerabdruck der Persönlichkeit empfunden. Im Rahmen der Gespräche mit den Betroffenen in der Selbsthilfegruppe wurde noch einmal klarer, wie Dinge vermieden werden, die eigentlich zu einem normalen Alltag gehören sollten: Der Bäckereibesuch wird zur Herausforderung, wenn die über den Tresen gehauchte Bestellung nicht verstanden wird. Lokale oder Bars, in denen lauter gesprochen werden muss, werden oft grundsätzlich gemieden. Dem Arbeitgeber und sogar Freunden wird die Erkrankung verheimlicht, und es werden Ausreden für die schlechte Stimme erfunden, aus Angst vor Stigmatisierung.

Die in den Gruppengesprächen aufgekommenen Themen haben gezeigt, dass ein Großteil der Betroffenen nur rudimentäre Informationen zur eigenen Erkrankung haben und viele medizinische Fragen im Raum stehen. Ein großes Thema bei den Treffen der Selbsthilfegruppe war die Verunsicherung darüber, ob andere Menschen von ihnen angesteckt werden können, beispielsweise über das Küssen. Gerein et al. zeigten über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren, dass der Partner von Betroffenen von RRP kein Risiko einer Ansteckung hat (Gerein et al. 2006, S. 2062). Teilweise konnten sich allerdings die Betroffenen auch selbst die Grundfragen zu ihrer Erkrankung gegenseitig beantworten. So wurde während der Treffen ein wichtiger Beitrag zur Selbsthilfe geleistet. Erkenntnisse zu Ängsten und Verhaltensweisen wurden kommuniziert und aufgezeigt. Einige Betroffene haben festgestellt, dass gleiche oder ähnliche Situationen bei anderen Erkrankten aufgetreten sind, was ihnen dabei geholfen hat, die Sicht auf ihre Lebenssituation zu überdenken. Die Betroffenen, die bei allen Treffen dabei waren, gaben an, viel dazugewonnen und gegenseitig voneinander gelernt zu haben. Dies war eine gute Bestätigung dafür, dass eine Selbsthilfegruppe grundsätzlich das richtige Konzept sein kann für eine zusätzliche therapeutische Unterstützung.

Dass diese dauerhafte Etablierung der Selbsthilfegruppe gescheitert ist, hat vermutlich mehrere Gründe. Zum einen gab es durch das fehlerhafte Einladungsschreiben zum ersten Treffen einen ungünstigen Start. Die Vorbereitung war auf die erwarteten neun Betroffenen mit einem Spielraum von plus/minus fünf Personen ausgelegt. Dass 26 Betroffene zu dem Treffen erschienen sind, wirkte bezüglich der inhaltlichen und raumtechnischen Planung möglicherweise etwas unorganisiert bzw. chaotisch auf die

Teilnehmer, so dass zum zweiten Treffen nur sehr wenige Personen erschienen sind. Zum anderen ist die Larynxpapillomatose eine seltene Erkrankung, und viele Betroffene wohnen nicht in direkter Umgebung, so dass die regelmäßige weite Anfahrt als zusätzliche Belastung wahrgenommen wird. Der hauptsächliche Anteil der Teilnehmer war von der Idee einer Selbsthilfegruppe begeistert, hat jedoch das Konzept regelmäßiger Treffen alle 2 Wochen nicht in ihren Alltag integrieren können. Problematisch ist außerdem, dass von den Betroffenen durch die bestehenden Stimmveränderungen eine längere lautsprachliche Kommunikation häufig als unangenehm empfunden wird. Es wurde mehrfach bekundet, dass ein Austausch über ein Internetforum oder eine Social Media-Plattform erwünscht wäre, was auch das Problem der Anreise beheben würde.

5.4 Therapien in der Zukunftsaussicht

Die operative Papillomabtragung ist immer noch die Therapie der Wahl bei RRP. Die Behandlung ist insgesamt sehr kostenintensiv. In der Studie von Chesson et al. wurden die Kosten berechnet, die für einen durchschnittlichen RRP-Patienten über die gesamte Lebensdauer anfallen. Sie belaufen sich auf 198.500\$, ohne Adjuvantien (Chesson et al. 2008, S. 4514). Durch die gehäuften Operationen ergibt sich diese hohe Summe. Schon durch veränderte Therapiemodalitäten können diese Kosten gesenkt werden. Es bestehen mittlerweile Möglichkeiten, durch die apparativ-gestützte Papillomchirurgie weniger Fachpersonal und geringere Zeiten im Operationssaal zu benötigen, sowie beim endoskopischen transnasalen Zugang eine ambulante Abtragung ohne Vollnarkose zu ermöglichen. Die häufigen Operationen sind als großer Einschnitt in die Lebensqualität nicht von der Hand zu weisen (Chadha et al. 2010, S. 689). Das ist der Grund, warum einige RRP-Patienten eher auf die gute Qualität ihrer Stimme verzichten, als dass sie sich zu häufig in Vollnarkose operieren lassen.

Es hat sich in den letzten Jahrzehnten viel verändert im Vergleich zum Beginn der operativen Behandlung der Larynxpapillomatose. Vor allem, dass nicht mehr aggressiv und großflächig gesundes Gewebe unterhalb der Papillome mitentfernt wird, um vermeintlich dadurch die Rezidivbildung zu verhindern (Mahnke et al. 1998, S. 161). Dies hilft dem stimmlich-funktionellen Outcome der Operationen enorm. Postoperative Komplikationen treten viel seltener auf, als noch vor 40 Jahren. Eine kurative Therapie allein durch die Operation, auch mit verbesserter apparativer Unterstützung, ist leider nur in

wenigen Einzelfällen beschrieben. Von manchen Autoren wird die Rezidivhäufigkeit mit einer unzureichenden Papillomabtragung in Beziehung gesetzt. Besonders kleine Befunde in der vorderen Kommissur können bei schwieriger Einsicht und unzureichender intraoperativer Darstellung in situ verbleiben (Kim und Baizhumanova 2016, S. 1363). Das wirft die Frage auf, ob durch eine bessere Diagnostik zum Detektieren kleiner Läsionen eine komplettere Abtragung ermöglicht und die Rezidivhäufigkeit dadurch gesenkt werden kann. Durch Visualisierungstechniken wie Narrow Band Imaging (NBI) oder Fluoreszenzfärbungen (z.B. topische Anwendung von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)) können Kehlkopfpapillome deutlicher vom benachbarten normalen Epithel differenziert werden (Jackowska et al. 2018, S. 2). Dies könnte zu verbesserten intra- und postoperativen Ergebnissen der Laserresektion führen (Leunig et al. 2000, S. 1783ff.).

Die PDT wird aktuell nicht als gängige Behandlungsmethode bei RRP eingesetzt, da bei systemischem Gebrauch von DHE eine Tageslicht-„Quarantäne“ erfolgen muss. Die Spanne der Photosensibilität beträgt 4 - 18 Wochen (Abramson et al. 1992, S. 28), eine Eignung für RRP-Patienten mit häufigen Operationen liegt somit nicht vor. Es wurden jedoch Fallvorstellungen publiziert, in denen nach lokaler Applikation der phototoxischen Substanz 5-ALA eine PDT in Narkose erfolgreich durchgeführt wurde (Lu et al. 2019, S. 2). Hinsichtlich dieses Therapieansatzes stehen weiterführende Studien noch aus.

Goldstandard für die laserbasierte transorale Resektion laryngealer Raumforderungen ist nach wie vor der CO₂-Laser. Papillome werden nach subepithelialer Infusion einer mit Adrenalin 1:250.000 vermischten NaCl-Lösung schonend mikrolaryngoskopisch abgetragen (Nawka et al. 2013, S. 114). Die lokale Infusion bietet einen Schutz gegen die Wärmeentwicklung bei der Laseranwendung und kann bei mangelnder Abhebung des Befundes tiefeninfiltrative Prozesse (z.B. Übergang in ein Larynxkarzinom) anzeigen. Bei der Papillomvaporisation kann die CO₂-Laserleistung auf 1,5 Watt im Superpuls-Modus beschränkt werden. Das Epithel kann sich gut regenerieren, wenn die oberflächliche Lamina propria geschont wird. Zu beachten ist, dass der Abbrandrauch bei der Laserentfernung von Papillomen HPV-DNA enthält. Daher ist das ärztliche und pflegerische Operationspersonal ohne geeigneten Partikelfilter-Atemschutz gefährdet, bei Infektion ebenfalls eine Larynxpapillomatose zu entwickeln. Es werden immer wieder Fallberichte bekannt, in denen Papillome im Larynx bei Personal beschrieben werden und sogar als Berufskrankheit anerkannt worden sind (Calero und Brusis 2003, S. 790).

International nimmt die Evidenz zur Nutzung angiolytischer Laser bei laryngealen Schleimhautdysplasien, T1a-Larynxkarzinomen und auch bei der RRP zu (Strieth et al.

2020, S. 60). Neben dem KTP-Laser kommt dabei zunehmend der Blue Laser zur Anwendung. Beide Systeme können auch fasergestützt transnasal ambulant eingesetzt werden. Bei ausreichender intraoperativer Compliance und oberflächlichen Befunden kann durch Vermeidung häufiger Vollnarkosen die Lebensqualität der Betroffenen gesteigert werden. Ein Anwendungsvorteil ist, dass das Schneiden von Gewebe und die Photoangiolyse in einem Laser vereint sind. Allerdings arbeiten nur wenige Kliniken bisher mit diesen Lasern (Hess und Fleischer 2018, S. 190).

Wie die operative Therapie der RRP hinsichtlich des Outcomes für die Patienten in deutschen Kliniken im Detail aussieht, kann durch diese Arbeit nicht beantwortet werden. Dazu hätten in den Umfragen weitere Einzelheiten auch zur Nachsorge erfragt werden müssen. Darauf wurde jedoch bewusst verzichtet, um eine hohe Antwortrate zu erzielen. Je kürzer und einfacher ein Fragebogen auszufüllen ist, desto eher wird an der Umfrage teilgenommen und eine Antwort zurückgesendet.

Die Zukunftsaussichten der Adjuvantien sind nur schwer einzuschätzen, wobei ein therapeutischer Impfstoff am Vielversprechendsten sein könnte. Da erste Studien gezeigt haben, dass die Kombination aus therapeutischer Impfung und Chemotherapie eine Tumorverkleinerung bei HPV-induzierten malignen Tumoren zur Folge hat (Melief et al. 2020, S. 7), könnte in den nächsten Jahren auch für die RRP eine solche Therapiemöglichkeit in Erwägung gezogen werden. Hierbei müsste aus ethischen Gesichtspunkten die Frage beantwortet werden, ob eine knochenmarksdestruierende Chemotherapie bei einer primär benignen aber stark rezidivierenden Erkrankung wie der RRP vertretbar bzw. gerechtfertigt ist. Bei besonders aggressiven, anderweitig nicht beherrschbaren Verläufen mit pulmonaler Beteiligung wäre diese Option zumindest zu diskutieren. Hinsichtlich anderer Adjuvantien ist allgemein festzustellen, dass eine Stärkung der Immunantwort bei RRP generell vorteilhaft ist. Die ganzheitliche Sichtweise muss auch bei der zum Teil geringen Immunantwort der Betroffenen beachtet werden (Stern et al. 2007, S. 170). Beispielhaft sei eine Studie über die Rezidivintervall-Verlängerung mit dem Adjuvans Zink genannt (Bitar et al. 2007, S. 1169).

Die beste und auf lange Sicht kostengünstigste Option wäre natürlich die Vermeidung des Auftretens der Larynxpapillomatose (Chesson et al. 2008, S. 4513). Die HPV-Impfung könnte sich als die größte zukunftsweisende Präventionsmöglichkeit erweisen, indem durch die grundsätzliche Impfung der Bevölkerung die Inzidenz der RRP immer weiter zurückgedrängt wird. Mittlerweile ist schon ein nonavalenter Impfstoff (Gardasil® 9) auf dem Markt, der die HPV-Subtypen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 abdeckt. Da die

Subtypen 6, 11, 16, 18, 31, 33 und 45 auch oft in Larynxpapillomen gefunden wurden (Omland et al. 2014a, S. 3), könnte der nonavalente Impfstoff sogar eine noch bessere Prävention bieten als der etablierte quadrivalente Impfstoff. Australien gilt als Vorreiter bei der Impfprävention und hatte als erstes Land die HPV-Impfempfehlung auch für Jungen ausgesprochen. Ersten Studien zur RRP Inzidenzverringering haben zeigen können, dass durch die Impfung die Inzidenz der JoRRP in Australien signifikant reduziert werden konnte (Novakovic et al. 2018, S. 210). In Deutschland wird die Impfung für Jungen zwischen 9 - 14 Jahren von der Ständigen Impfkommision (Stiko) seit Ende 2018 mittlerweile auch generell empfohlen.

6 Schlussfolgerung

Die Behandlung der Larynxpapillomatose ist eine große Herausforderung. Die Krankheit ist, obwohl schon seit fast 150 Jahren gut beschrieben, noch immer nicht komplett verstanden. In vielen RRP-Fällen geben insbesondere der Infektionsweg, die Rezidivneigung und die spontanen Remissionen Rätsel auf, die noch gelöst werden müssen. Zudem erschweren unterschiedliche Krankheitsbezeichnungen, Klassifikations- und Stagingssysteme die Vergleichbarkeit von Befunden. Dadurch kann es für Betroffene und Behandler zusätzlich schwierig sein, aus den vorhandenen anamnestischen Informationen die richtigen Schlüsse zu ziehen, um ein optimales individuelles Therapiekonzept erstellen zu können.

Die in dieser Arbeit für Deutschland erstmalig erfasste Prävalenz schafft ebenso wie die Eruierung der hierzulande angewandten Therapiemethoden eine grundlegende Wissens- und Zahlenbasis, die eine wichtige Voraussetzung für nachfolgende Überlegungen darstellt. Diese Daten könnten einen entscheidenden Anstoß geben auf dem Weg zur Vernetzung der Behandler, zum wissenschaftlichen Austausch über die individuellen Behandlungsergebnisse, sowie zur gemeinsamen Etablierung einheitlicher und qualitativ hochwertiger Behandlungspfade. Bei diesem Prozess wäre das Erstellen einer eigenen Leitlinie zur Larynxpapillomatose erstrebenswert. Medizinischen Leitlinien wird heute weltweit eine hohe Bedeutung für die Gesundheitsversorgung beigemessen. Der Einsatz einer RRP-Leitlinie würde wahrscheinlich zur Verbesserung der Qualität von Prozessen und Ergebnissen in der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung beitragen. Das

resultierende ganzheitliche Behandlungskonzept müsste wichtige Co-Faktoren (z.B. Immunschwäche, GERD) gebührend beachten und die psychosoziale Gesundheit mit therapiebegleitenden Maßnahmen unterstützen.

Auch wenn die RRP eine seltene Erkrankung ist, gibt es in ganz Deutschland insgesamt sowohl genug Patienten mit diesem Krankheitsbild, als auch ausreichend interessierte Kliniken, um weitere Forschung zur Therapie durchführen zu können. Besonders qualitativ hochwertige Studien mit hoher Fallzahl fehlen bisher, da auch in großen Kliniken oft nur wenige, sehr selten mehr als 50 RRP-Patienten behandelt werden. Eine repräsentative Kohorte könnte jedoch problemlos im Rahmen einer deutschlandweiten Multicenterstudie erstellt werden, wozu sich die meisten der an den Umfragen beteiligten Einrichtungen bereit erklärt hatten. Solange keine generell wirksame, kurative Behandlung gefunden worden ist, sollte das zukünftige Bestreben darin bestehen, Betroffene mit hoher Rezidivneigung möglichst schonend und symptomatisch die bestmögliche Hilfe zukommen zu lassen. Das Ausmaß der Therapie und die Häufigkeit der Interventionen sollte sich nach der individuellen Schwere der Erkrankung und dem eigenen Anspruch an die Stimm- und Atemfunktion richten, sowie nach dem jeweiligen Ansprechen der Läsionen auf die angewandten Therapeutika.

Als therapiebegleitende Maßnahmen haben sich Selbsthilfegruppen bewährt, denn eine Selbsthilfegruppe kann bei chronischen Erkrankungen durch die Kommunikation mit anderen Betroffenen Copingstrategien aufzeigen und einen Informationsaustausch vereinfachen. So vermag eine Selbsthilfegruppe die Lebensqualität des Einzelnen zu steigern. Die Wichtigkeit einer Selbsthilfegruppe für Betroffene mit Larynxpapillomatose konnte in dieser Arbeit schon anhand weniger Treffen verifiziert werden. Allerdings ist es äußerst schwierig, bei einer seltenen Erkrankung genug Betroffene zu finden, die so nahe beieinander wohnen, dass die Anfahrt zum Versammlungsort keine größere Anstrengung bedeutet. Überdies muss bei allen Krankheiten mit ausgeprägten stimmlichen Einschränkungen bedacht werden, dass die lautsprachliche Kommunikationsfähigkeit schlecht oder teilweise auch gar nicht möglich sein kann. In diesem Fall sind Selbsthilfegruppen wahrscheinlich eher über das geschriebene Wort zu realisieren. Ein realistischer Ausblick wäre es, durch die Etablierung der Selbsthilfegruppe auf einer online-Plattform diese Probleme zu bezwingen und einen hilfreichen Austausch aller deutschsprachigen Betroffenen untereinander zu erreichen.

Literaturverzeichnis

Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B (1987) Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *The Laryngoscope* 97:678–685.

doi:10.1288/00005537-198706000-00005

Abramson AL, Shikowitz MJ, Mullooly VM, Steinberg BM, Amella CA, Rothstein HR (1992) Clinical effects of photodynamic therapy on recurrent laryngeal papillomas.

Archives of otolaryngology-head & neck surgery 118:25–29.

doi:10.1001/archotol.1992.01880010029011

Adoga AA, Nimkur LT, Adoga AS (2008) Recurrent Respiratory Papillomatosis in Jos, Nigeria: Clinical Presentation, Management and Outcome. *East and Central African Journal of Surgery* 13:105–108

Akst LM, Lee W, Discolo C, Knott D, Younes A, Koltai PJ (2003) Stepped-dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis in children. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 129:841–846. doi:10.1001/archotol.129.8.841

Albers AE, Hoffmann TK, Klusmann JP, Kaufmann AM (2010) Prophylaktische und therapeutische Vakzinen gegen humane Papillomviren. *HNO* 58:778–790.

doi:10.1007/s00106-010-2118-6

Ambrosch P (2003) Laser im oberen Aerodigestivtrakt bei bösartigen Erkrankungen. *Laryngo- rhino- otologie* 82 Suppl 1:114-143. doi:10.1055/s-2003-38924

Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, Jacobs IN, Inglis AF, Manning SC, Reeves WC (2000) Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clinical infectious diseases* 31:107–109. doi:10.1086/313914

Avramov T, Vetckova E, Nikolova M, Valev D, Manolova A, Tafradgiiska M, Kostadinov D, Tchalacov I (2014) Therapeutic approaches to the treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the aerodigestive tract (a clinical study). *Biotechnology, biotechnological equipment* 28:668–673. doi:10.1080/13102818.2014.933500

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. doi:10.1007/s00405-019-05354-3

- Benedict PA, Ruiz R, Yoo M, Verma A, Ahmed OH, Wang B, Dion GR, Voigt A, Merati A, Rosen CA, Amin MR, Branski RC (2018) Laryngeal distribution of recurrent respiratory papillomatosis in a previously untreated cohort. *The Laryngoscope* 128:138–143. doi:10.1002/lary.26742
- Bennett RS, Powell KR (1987) Human papillomaviruses: associations between laryngeal papillomas and genital warts. *The Pediatric infectious disease journal* 6:229–232. doi:10.1097/00006454-198703000-00001
- Benninger MS, Derakhshan A, Milstein CF (2015) The Use of Cryotherapy for Papilloma and Early Laryngeal Cancers: Long-term Results. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 124:509–514. doi:10.1177/0003489414566266
- Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Zur Hausen H, Villiers E-Md (2010) Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 401:70–79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002
- Best SR, Friedman AD, Landau-Zemer T, Barbu AM, Burns JA, Freeman MW, Halvorsen Y-D, Hillman RE, Zeitels SM (2012) Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 121:587–593. doi:10.1177/000348941212100905
- Best SR, Mohr M, Zur KB (2017) Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A national survey. *The Laryngoscope* 127:2225–2229. doi:10.1002/lary.26662
- Bitar M, Baz R, Fuleihan N, Muallem M (2007) Can zinc be an adjuvant therapy for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis? *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 71:1163–1173. doi:10.1016/j.ijporl.2007.05.008
- Bodt MS de, Wuyts FL, Heyning PH Van de, Croux C (1997) Test-retest study of the GRBAS scale; Influence of experience and professional background on perceptual rating of voice quality. *Journal of Voice* 11:74–80. doi:10.1016/S0892-1997(97)80026-4
- Borkowski G, Sommer P, Stark T, Sudhoff H, Luckhaupt H (1999) Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. *European archives of oto-rhino-laryngology* 256:370–372. doi:10.1007/s004050050166

Boseley ME, Cunningham MJ, Volk MS, Hartnick CJ (2006) Validation of the Pediatric Voice-Related Quality-of-Life survey. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 132:717–720. doi:10.1001/archotol.132.7.717

Broekema FI, Dikkers FG (2008) Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *European archives of oto-rhino-laryngology* 265:871–879. doi:10.1007/s00405-008-0658-0

Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, Choi SS, Conley SF, Myer CM, McClay JE, Campisi P, Wiatrak BJ, Sobol SE, Schweinfurth JM, Tsuji DH, Hu FZ, Rockette HE, Ehrlich GD, Post JC (2008) Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PloS one* 3:1-8. doi:10.1371/journal.pone.0002263

Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995) Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z. f. Gesundheitswiss.* 3:21–36. doi:10.1007/BF02959944

Bundesamt für Justiz (Hrsg) (2020) OStrV - Verordnung zum Schutz der Beschäftigten vor Gefährdungen durch künstliche optische Strahlung. <https://www.gesetze-im-internet.de/ostrv/BJNR096010010.html>. Zugegriffen: 05. August 2020

Calero L, Brusis T (2003) Larynxpapillomatose - erstmalige Anerkennung als Berufskrankheit bei einer OP-Schwester. *Laryngo- rhino- otologie* 82:790–793. doi:10.1055/s-2003-44546

Campisi P, Hawkes M, Simpson K (2010) The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *The Laryngoscope* 120:1233–1245. doi:10.1002/lary.20901

Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D (2015) Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Therapeutics and clinical risk management* 11:731–738. doi:10.2147/TCRM.S81825

Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA (2000) Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *The Journal of infectious diseases* 181:1911–1919. doi:10.1086/315498

- Chadha NK, Allegro J, Barton M, Hawkes M, Harlock H, Campisi P (2010) The quality of life and health utility burden of recurrent respiratory papillomatosis in children. *Otolaryngology-head and neck surgery* 143:685–690. doi:10.1016/j.otohns.2010.08.005
- Chaveepojnkamjorn W, Pichainarong N, Schelp FP, Mahaweerawat U (2009) A randomized controlled trial to improve the quality of life of type 2 diabetic patients using a self-help group program. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 40:169–176
- Chesson HW, Forhan SE, Gottlieb SL, Markowitz LE (2008) The potential health and economic benefits of preventing recurrent respiratory papillomatosis through quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 26:4513–4518. doi:10.1016/j.vaccine.2008.06.045
- Chirila M, Bolboaca SD (2013) Clinical efficiency of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *European archives of oto-rhino-laryngology* 271:1135–1142. doi:10.1007/s00405-013-2755-y
- Chow LT, Broker TR, Steinberg BM (2010) The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 118:422–449. doi:10.1111/j.1600-0463.2010.02625.x
- Clercq E de, Holý A, Rosenberg I, Sakuma T, Balzarini J, Maudgal PC (1986) A novel selective broad-spectrum anti-DNA virus agent. *Nature* 323:464–467. doi:10.1038/323464a0
- Coggin JR[J], Zur Hausen H (1979) Workshop on Papillomaviruses and Cancer. *Cancer Research* 39:545–546
- Cutsem E van, Snoeck R, Ranst M van, Fiten P, Opdenakker G, Geboes K, Janssens J, Rutgeerts P, Vantrappen G, Clercq E de (1995) Successful treatment of a squamous papilloma of the hypopharynx-esophagus by local injections of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine. *J. Med. Virol.* 45:230–235. doi:10.1002/jmv.1890450221
- Dancey DR, Chamberlain DW, Kraiden M, Palefsky J, Alberti PW, Downey GP (2000) Successful Treatment of Juvenile Laryngeal Papillomatosis-Related Multicystic Lung Disease With Cidofovir. *Chest* 118:1210–1214. doi:10.1378/chest.118.4.1210

- Derkay CS (1995) Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. Archives of otolaryngology-head & neck surgery 121:1386–1391. doi:10.1001/archotol.1995.01890120044008
- Derkay CS (2001) Recurrent respiratory papillomatosis. The Laryngoscope 111:57–69. doi:10.1097/00005537-200103000-00007
- Derkay CS, Bluher AE (2018) Recurrent respiratory papillomatosis: update 2018. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery 26:421–425. doi:10.1097/MOO.0000000000000490
- Derkay CS, Darrow DH (2006) Recurrent respiratory papillomatosis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology 115:1–11. doi:10.1177/000348940611500101
- 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. The Laryngoscope 108:935–937. doi:10.1097/00005537-199806000-00026
- Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, Pransky SM, McMurray JS, Chadha NK, Froehlich P (2013) Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. The Laryngoscope 123:705–712. doi:10.1002/lary.23673
- Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (Hrsg) (2020) DGPP Online | Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie. <https://dgpp.de/de/>. Zugegriffen: 20. April 2020
- Deutscher Ärzteverlag GmbH (Hrsg) (2020) HPV-Impfung könnte Überleben beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom verlängern. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111161/HPV-Impfung-koennte-Ueberleben-beim-fortgeschrittenen-Zervixkarzinom-verlaengern?rt=521ba5184a04aa105582f60a27fc82f0>. Zugegriffen: 30. März 2020
- Dickens P, Srivastava G, Loke SL, Larkin S (1991) Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas. The Journal of pathology 165:243–246. doi:10.1002/path.1711650308
- Dickers FG (2006) Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with microsurgery in combination with intralesional cidofovir--a prospective study. European archives of oto-rhino-laryngology 263:440–443. doi:10.1007/s00405-005-1013-3

- Donne A, Keltie K, Cole H, Sims A, Patrick H, Powell S (2016) Prevalence and management of Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) in the UK: cross sectional study. *Clinical otolaryngology* 00:1–6. doi:10.1111/coa.12683
- Doorbar J (2013) Latent papillomavirus infections and their regulation. *Current opinion in virology* 3:416–421. doi:10.1016/j.coviro.2013.06.003
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA (2012) The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 30:55–70. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.083
- El-Bitar MA, Zalzal GH (2002) Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to the carbon dioxide laser. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 128:425–428. doi:10.1001/archotol.128.4.425
- Fahim RS, Ghita AEDF, Abdelmomen AA, Youssef RS, Fahim RS, Ghita AEDF, Abdelmomen AA, Youssef RS (2020) Comparative Study Between Conventional Microlaryngeal Surgery and Carbon Dioxide Laser in Management of Minimal Associated Pathological Lesions of Vocal Folds. *Journal of Voice* 00:1–7. doi:10.1016/j.jvoice.2020.02.012
- Ferrara N, Henzel WJ (1989) Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 161:851–858. doi:10.1016/0006-291X(89)92678-8
- Feyh J, Kastenbauer E (1992) Die Behandlung der Larynxpapillomatose mit Hilfe der photodynamischen Lasertherapie. *Laryngo- rhino- otologie* 71:190–192. doi:10.1055/s-2007-997275
- Food and Drug Administration (FDA) (Hrsg) (1996) Cidofovir approved. *PI Perspect* 19:14–15
- Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Matoušek P, Zeleník K (2017) Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study). *Clinical otolaryngology* 42:597–601. doi:10.1111/coa.12779
- Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A (2008) Juvenile Larynxpapillomatose-Impfung mit dem polyvalenten Spaltimpfstoff Gardasil. *Laryngo- rhino- otologie* 87:796–799. doi:10.1055/s-2008-1077527

Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, Turchetta R, Pagliuca G, Vincentiis M de (2014) Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta otorhinolaryngologica Italica* 34:375–381

Gallagher TQ, Derkay CS (2009) Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis: an expert opinion. *Expert opinion on pharmacotherapy* 10:645–655. doi:10.1517/14656560902793530

García-Romero CS, Akaki-Caballero M, Saavedra-Mendoza AG, Guzmán-Romero AK, Canto P, Coral-Vázquez RM (2015) Molecular subtyping of human papillomavirus in male adult individuals with recurrent respiratory papillomatosis. *Auris, nasus, larynx* 42:385–389. doi:10.1016/j.anl.2015.03.006

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GWK, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England journal of medicine* 356:1928–1943. doi:10.1056/NEJMoa061760

Gaylis B, Hayden RE (1991) Recurrent respiratory papillomatosis: Progression to invasion and malignancy. *American journal of otolaryngology* 12:104–112. doi:10.1016/0196-0709(91)90045-H

Gerein V, Lodemann E, Bell G, Ilberg C von, Kornhuber B (1987) Ergebnisse einer Langzeit-Leukozyten-Interferon (alpha-IFN)-Therapie nach einem individuell ermittelten Dosierungsschema bei rezidivierender Larynxpapillomatose. *Klinische Padiatrie* 199:224–229. doi:10.1055/s-2008-1026794

Gerein V, Soldatski IL, Babkina N, Onufrieva EK, Barysik N, Pfister H (2006) Children and partners of patients with recurrent respiratory papillomatosis have no evidence of the disease during long-term observation. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 70:2061–2066. doi:10.1016/j.ijporl.2006.07.018

Gilead Sience GmbH (Hrsg) (2011) Rote Hand Brief; Schreiben an medizinische Fachkereinise zu schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Off-Label-Anwendung von Vistide.

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/rhb->

vistide.pdf;jsessionid=5307CEED00A2C0C8E672C59D82581D70.2_cid354?__blob=publicationFile&v=6. Zugegriffen: 07. Juli 2019

Gissmann L, Diehl V, Schultz-Coulon HJ, Zur Hausen H (1982) Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. *Journal of Virology* 44:393–400

Glastetter E, Kaufmann AM (2007) Humorale und zelluläre Immunantwort im Rahmen der HPV-Impfung. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 58:493-500. doi:10.1007/s00105-007-1339-4

Greenstone HL, Nieland JD, Visser KE de, Bruijn ML de, Kirnbauer R, Roden RB, Lowy DR, Kast WM, Schiller JT (1998) Chimeric papillomavirus virus-like particles elicit antitumor immunity against the E7 oncoprotein in an HPV16 tumor model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95:1800–1805. doi:10.1073/pnas.95.4.1800

Haglund S, Lundquist PG, Cantell K, Strander H (1981) Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis. *Archives of otolaryngology* 107:327–332. doi:10.1001/archotol.1981.00790420001001

Halum SL, Moberly AC (2010) Patient tolerance of the flexible CO2 laser for office-based laryngeal surgery. *Journal of Voice* 24:750–754. doi:10.1016/j.jvoice.2009.04.005

Hamza AH, Nasr MM, Deghady AA (2005) The use of mitomycin-C for respiratory papillomas: clinical, histologic and biochemical correlation. *Saudi medical journal* 26:1737–1745

Hartley C, Hamilton J, Birzgalis AR, Farrington WT (1994) Recurrent respiratory papillomatosis – the Manchester experience, 1974–1992. *The Journal of laryngology and otology* 108:226–229. doi:10.1017/S0022215100126350

Hess M, Fleischer S (2018) Photoangiolytische Laser in der Laryngologie. *Sprache Stimme Gehör* 42:185–191. doi:10.1055/a-0682-2946

Hess M, Fleischer S, Ernstberger M (2018) New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties. *European archives of oto-rhino-laryngology* 275:1557–1567. doi:10.1007/s00405-018-4974-8

- Hibma MH (2012) The immune response to papillomavirus during infection persistence and regression. *The open virology journal* 6:241–248.
doi:10.2174/1874357901206010241
- Hill DS, Akhtar S, Corroll A, Croft CB (2000) Quality of life issues in recurrent respiratory papillomatosis. *Clinical otolaryngology and allied sciences* 25:153–160.
doi:10.1046/j.1365-2273.2000.00345.x
- Hoesli RC, Thatcher AL, Hogikyan ND, Kupfer RA (2020) Evaluation of Safety of Intralesional Cidofovir for Adjuvant Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *JAMA otolaryngology-head & neck surgery* 146:231–236.
doi:10.1001/jamaoto.2019.4029
- Holland BW, Koufman JA, Postma GN, McGuirt WF (2002) Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. *The Laryngoscope* 112:1926–1929. doi:10.1097/00005537-200211000-00003
- Hughes OR (2012) Toward prevention or cure for recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope* 122:63-64. doi:10.1002/lary.23805
- Ilmarinen T, Nissilä H, Rihkanen H, Roine RP, Pietarinen-Runtti P, Pitkäranta A, Aaltonen L-M (2011) Clinical features, health-related quality of life, and adult voice in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope* 121:846–851.
doi:10.1002/lary.21332
- Inglis AF (2005) Cidofovir and the black box warning. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 114:834–835. doi:10.1177/000348940511401104
- Jackowska J, Klimza H, Winiarski P, Piersiala K, Wierzbicka M (2018) The usefulness of narrow band imaging in the assessment of laryngeal papillomatosis. *PloS one* 13:1-9.
doi:10.1371/journal.pone.0205554
- Jong A de, Poelgeest MIE van, Hulst JM van der, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJM, Kenter G, Offringa R, Burg SH van der (2004) Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Research* 64:5449–5455. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-0831
- Kashima HK, Kessis T, Mounts P, Shah K (1991) Polymerase chain reaction identification of human papillomavirus DNA in CO2 laser plume from recurrent

respiratory papillomatosis. *Otolaryngology-head and neck surgery* 104:191–195.
doi:10.1177/019459989110400206

Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L, Zandt S van, Whitt S, Shah K (1992) A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope* 102:9–13.
doi:10.1288/00005537-199201000-00002

Kim H-T, Baizhumanova AS (2016) Is recurrent respiratory papillomatosis a manageable or curable disease? *The Laryngoscope* 126:1359–1364.
doi:10.1002/lary.25795

Kleinsasser O (1991) *Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie; Technik und typische Befunde*. Schattauer, Stuttgart, New York

Kuet M-L, Pitman MJ (2013) Photoangiolytic laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a scaled assessment. *Journal of Voice* 27:124–128.
doi:10.1016/j.jvoice.2012.07.003

Kupfer RA, Cadalli Tatar E, Barry JO, Allen CT, Merati AL (2016) Anatomic Derkey Score Is Associated with Voice Handicap in Laryngeal Papillomatosis in Adults. *Otolaryngology-head and neck surgery* 154:689–692. doi:10.1177/0194599816628871

Langer C, Wittekindt C, Wolf G (2019) Rezidivierende respiratorische Papillomatose: Aktuelles zu Diagnose und Therapie. *Laryngo- rhino- otologie* 98:577–587.
doi:10.1055/a-0896-9729

Lee L-A, Cheng A-J, Fang T-J, Huang C-G, Liao C-T, Chang JT-C, Li H-Y (2008) High incidence of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan. *The Laryngoscope* 118:50–55. doi:10.1097/MLG.0b013e318155a288

Lee AS, Rosen CA (2004) Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Journal of Voice* 18:551–556.
doi:10.1016/j.jvoice.2003.07.007

Leunig A, Betz CS, Mehlmann M, Stepp H, Arbogast S, Grevers G, Baumgartner R (2000) A pilot series demonstrating fluorescence staining of laryngeal papilloma using 5-aminolevulinic acid. *The Laryngoscope* 110:1783–1785. doi:10.1097/00005537-200010000-00042

Leventhal BG, Kashima HK, Weck PW, Mounts P, Whisnant JK, Clark KL, Cohen S, Dedo HH, Donovan DJ, Fearon BW (1988) Randomized surgical adjuvant trial of interferon alfa-n1 in recurrent papillomatosis. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 114:1163–1169. doi:10.1001/archotol.1988.01860220097032

Lindeberg H, Elbrønd O (1990) Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. *Clinical otolaryngology and allied sciences* 15:125–131. doi:10.1111/j.1365-2273.1990.tb00444.x

Lindeberg H, Oster S, Oxlund I, Elbrond O (1986) Laryngeal papillomas: classification and course. *Clinical otolaryngology and allied sciences* 11:423–429

Lindman JP, Gibbons MD, Morlier R, Wiatrak BJ (2004) Voice quality of prepubescent children with quiescent recurrent respiratory papillomatosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 68:529–536. doi:10.1016/j.ijporl.2003.12.001

Long YT, Sani A (2003) Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Asian Journal of Surgery* 26:112–116. doi:10.1016/S1015-9584(09)60231-1

Lorig K, Lubeck D, Kraines RG, Seleznick M, Holman HR (1985) Outcomes of self-help education for patients with arthritis. *Arthritis and rheumatism* 28:680–685. doi:10.1002/art.1780280612

Lu S, Liu Y, Shi R, Zhou P (2019) Successful Treatment of Adult-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis with CO2 Laser and Photodynamic Therapy. *Case reports in otolaryngology* 2019:1–6. doi:10.1155/2019/7394879

Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2010) *Pharmakologie und Toxikologie; Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker.* Thieme, Stuttgart

MacKenzie M (1871) *Growths in the Larynx.* Wyman and Sons, London

Mahnke CG, Werner JA, Fröhlich O, Lippert BM, Hoffmann M, Rudert HH (1998) Klinische und molekularbiologische Untersuchungen zur respiratorischen Papillomatose. *Laryngo-Rhino-Otologie* 77:157–164. doi:10.1055/s-2007-996952

Majoros M, Parkhill EM, Devine KD (1964) Papilloma Of The Larynx In Children. A Clinicopathologic Study. *American journal of surgery* 108:470–475. doi:10.1016/0002-9610(64)90138-2

Marsico M, Mehta V, Chastek B, Liaw K-L, Derkay C (2014) Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sexually transmitted diseases* 41:300–305. doi:10.1097/OLQ.000000000000115

Matinhira N, Soko ND, Bandason T, Jenson RG, Dzongodza T, Buchwald C von, Chidziva C (2019) Human papillomavirus types causing recurrent respiratory papillomatosis in Zimbabwe. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 116:147–152. doi:10.1016/j.ijporl.2018.10.036

Maturo S, Tse SM, Kinane TB, Hartnick CJ (2011) Initial experience using propranolol as an adjunctive treatment in children with aggressive recurrent respiratory papillomatosis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 120:17–20. doi:10.1177/000348941112000103

McMillan K, Shapshay SM, McGilligan JA, Wang Z, Rebeiz EE (1998) A 585-nanometer pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas: preliminary report. *The Laryngoscope* 108:968–972. doi:10.1097/00005537-199807000-00003

McMurray JS, Connor N, Ford CN, McMurray JS, Connor N, Ford CN (2008) Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 117:477–483. doi:10.1177/000348940811700702

Melief CJM, Welters MJP, Vergote I, Kroep JR, Kenter GG, Ottevanger PB, Tjalma WAA, Denys H, Poelgeest MIE van, Nijman HW, Reyners AKL, Velu T, Goffin F, Lalisang RI, Loof NM, Boekestijn S, Krebber WJ, Hooftman L, Visscher S, Blumenstein BA, Stead RB, Gerritsen W, Burg SH van der (2020) Strong vaccine responses during chemotherapy are associated with prolonged cancer survival. *Science translational medicine* 12:1–12. doi:10.1126/scitranslmed.aaz8235

Meyers A (1981) Complications of CO₂ laser surgery of the larynx. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 90:275–278. doi:10.1177/000348948109000207

Mitra S, Das A, Ghosh D, Sengupta A (2019) Postoperative Systemic Acyclovir in Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: The Outcome. *Ear, nose, & throat journal* 98:28–31. doi:10.1177/0145561318823311

Mo F, Choi BCK, Li FCK, Merrick J (2004) Using Health Utility Index (HUI) for Measuring the Impact on Health-Related Quality of Life (HRQL) Among Individuals with Chronic Diseases. *The Scientific World Journal* 4:746–757. doi:10.1100/tsw.2004.128

Mohr M, Schliemann C, Biermann C, Schmidt L-H, Kessler T, Schmidt J, Wiebe K, Muller K-M, Hoffmann TK, Groll AH, Werner C, Kessler C, Wiewrodt R, Rudack C, Berdel WE (2014) Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncology letters* 8:1912–1918. doi:10.3892/ol.2014.2486

Moldan MM, Bostrom BC, Tibesar RJ, Lander TA, Sidman JD (2013) Epidermal growth factor receptor inhibitor therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *F1000Research* 2:1–9. doi:10.12688/f1000research.2-202.v1

Molinari V, Nelson N, Shekelle S, Crothers MK (1994) Family Support Groups of the Alzheimer's Association: An Analysis of Attendees and Nonattendees. *J Appl Gerontol* 13:86–98. doi:10.1177/073346489401300107

Morrison GA, Kotecha B, Evans JN (1993) Ribavirin treatment for juvenile respiratory papillomatosis. *The Journal of laryngology and otology* 107:423–426

Mouadeb DA, Belafsky PC (2007) In-office laryngeal surgery with the 585nm pulsed dye laser (PDL). *Otolaryngology-head and neck surgery* 137:477–481. doi:10.1016/j.otohns.2007.02.003

Mounts P, Shah KV, Kashima H (1982) Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 79:5425–5429. doi:10.1073/pnas.79.17.5425

MSD Sharp & Dohme GmbH (Hrsg) (2019) Fachinformation Gardasil. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009826>. Zugegriffen: 15. April 2020

Mullooly VM, Abramson AL, Steinberg BM, Horowitz MS (1988) Clinical effects of alpha-interferon dose variation on laryngeal papillomas. *The Laryngoscope* 98:1324–1329. doi:10.1288/00005537-198812000-00008

Myer CM, Willging JP, McMurray S, Cotton RT (1999) Use of a laryngeal micro resector system. *The Laryngoscope* 109:1165–1166. doi:10.1097/00005537-199907000-00030

Nagel S, Busch C, Blankenburg T, Schutte W (2009) Behandlung der respiratorischen Papillomatose-Kasuistik zur systemischen Therapie mit Bevacizumab. *Pneumologie* 63:387–389. doi:10.1055/s-0029-1214714

Naiman AN, Ceruse P, Coulombe B, Froehlich P (2003) Intralesional cidofovir and surgical excision for laryngeal papillomatosis. *The Laryngoscope* 113:2174–2181. doi:10.1097/00005537-200312000-00024

Nanda SK, Galagali, JR, Grurprasad V (2000) Thuja - In Management Of Laryngeal Papillomatosis. *Medical Journal Armed Forces India* 56:0–1. doi:10.1016/S0377-1237(17)30108-9

Nawka T, Gonnermann U (2003) Stimmstörungsindex (SSI). Aktuelle phoniatrisch-pädaudiologische Aspekte 00:375–379

Nawka T, Wiesmann U, Gonnermann U (2003) Validierung des Voice Handicap Index (VHI) in der deutschen Fassung. *HNO* 51:921–930. doi:10.1007/s00106-003-0909-8

Nawka T, Martin A, Caffier PP (2013) Mikrolaryngoskopie und Phonomikrochirurgie. *HNO* 61:108–116. doi:10.1007/s00106-012-2647-2

Novakovic D, Cheng ATL, Baguley K, Walker P, Harrison H, Soma M, Malloy M, Brotherton JML (2016) Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: 10-year audit and Australian prevalence estimates. *The Laryngoscope* 126:2827–2832. doi:10.1002/lary.26005

Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, Harrison H, Black R, Perry C, Vijayasekaran S, Wabnitz D, Burns H, Tabrizi SN, Garland SM, Elliott E, Brotherton JML (2018) A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *The Journal of infectious diseases* 217:208–212. doi:10.1093/infdis/jix498

O'Connell Ferster AP (2019) Lasers in laryngeal surgery. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 30:279–283. doi:10.1016/j.otot.2019.09.011

Öfner JG, Schlögl H, Kostron H (1996) Unusual adverse reaction in a patient sensitized with Photosan 3. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 36:183–184. doi:10.1016/S1011-1344(96)07368-X

Okubo K, Saito K, Fukuda H, Watanabe K, Ogawa K, Shiotani A (2010) Traditional Chinese Medicine for treatment of laryngeal papillomatosis. *Journal of alternative and complementary medicine* 16:427–433. doi:10.1089/acm.2009.0314

- Omland T, Akre H, Vardal M, Brondbo K (2012) Epidemiological aspects of recurrent respiratory papillomatosis: a population-based study. *The Laryngoscope* 122:1595–1599. doi:10.1002/lary.23327
- Omland T, Lie KA, Akre H, Sandlie LE, Jebsen P, Sandvik L, Nymoene DA, Bzhalava D, Dillner J, Brondbo K (2014a) Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia. *PloS one* 9:1-7. doi:10.1371/journal.pone.0099114
- Omland T, Akre H, Lie KA, Jebsen P, Sandvik L, Brondbo K (2014b) Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. *PloS one* 9:1-13. doi:10.1371/journal.pone.0113584
- Padayachee A, Prescott CAJ (1993) Relationship between the clinical course and HPV typing of recurrent laryngeal papillomatosis. The Red Cross War Memorial Children's Hospital Experience 1982–1988. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 26:141–147. doi:10.1016/0165-5876(93)90019-Y
- Pasquale K, Wiatrak B, Woolley A, Lewis L (2003) Microdebrider versus CO2 laser removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis. *The Laryngoscope* 113:139–143. doi:10.1097/00005537-200301000-00026
- Patel N, Rowe M, Tunkel D (2003) Treatment of recurrent respiratory papillomatosis in children with the microdebrider. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 112:7–10. doi:10.1177/000348940311200102
- Pawlita M, Gissmann L (2009) Rekurrenente respiratorische Papillomatose: Indikation für HPV-Vakzination? *Deutsche medizinische Wochenschrift* 134:100-102. doi:10.1055/s-0029-1220219
- Peñaloza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martínez SE, Fierro-Velasco FJ, Peñaloza-González JM, Sánchez-Corona J (2000) Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 126:1119–1123. doi:10.1001/archotol.126.9.1119
- Polanyi TG, Bredemeier HC, Davis TW (1970) A CO2 laser for surgical research. *Medical & biological engineering* 8:541–548. doi:10.1007/bf02478228

- Pransky SM, Magit AE, Kearns DB, Kang DR, Duncan NO (1999) Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 125:1143–1148. doi:10.1001/archotol.125.10.1143
- Pransky SM, Brewster DF, Magit AE, Kearns DB (2000) Clinical update on 10 children treated with intralesional cidofovir injections for severe recurrent respiratory papillomatosis. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 126:1239–1243. doi:10.1001/archotol.126.10.1239
- Preuss SF, Klusmann JP, Jungehulsing M, Eckel HE, Guntinas-Lichius O, Damm M (2007) Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta oto-laryngologica* 127:1196–1201. doi:10.1080/00016480701200350
- Quick CA, Watts SL, Krzyzek RA, Faras AJ (1980) Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. Clinical and molecular virological evidence. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 89:467–471. doi:10.1177/000348948008900521
- Rahbar R, Vargas SO, Folkman J, McGill TJ, Healy GB, Tan X, Brown LF (2005) Role of vascular endothelial growth factor-A in recurrent respiratory papillomatosis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 114:289–295. doi:10.1177/000348940511400407
- Reyes LM, Aguilar JL, Villamor P, Torre C de La, Álvarez A, Mantilla E, Álvarez-Neri H (2018) Clinical and sociodemographic characteristics associated with disease severity in juvenile recurrent respiratory papillomatosis: A study of 104 patients in a tertiary care pediatric hospital. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 108:63–66. doi:10.1016/j.ijporl.2018.02.025
- Rintala MAM, Grénman SE, Järvenkylä ME, Syrjänen KJ, Syrjänen SM (2005) High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clinical infectious diseases* 41:1728–1733. doi:10.1086/498114
- Roche Pharma AG (Hrsg) (2020) Fachinformation Avastin. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008726>. Zugegriffen: 16. April 2020
- Rogers DJ, Ojha S, Maurer R, Hartnick CJ (2013) Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA otolaryngology- head & neck surgery* 139:496–501. doi:10.1001/jamaoto.2013.1810

Rogo KO, Nyansera PN (1989) Congenital condylomata acuminata with meconium staining of amniotic fluid and fetal hydrocephalus: case report. *East African medical journal* 66:411–413

Rosen CA, Bryson PC (2004) Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *Journal of Voice* 18:248–253. doi:10.1016/j.jvoice.2003.05.005

RRP Foundation (Hrsg) (2020) Recurrent Respiratory Papillomatosis Foundation. <https://rrpf.org/>. Zugegriffen: 20. April 2020

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. *The Laryngoscope* 124:2338–2344. doi:10.1002/lary.24730

Seedat RY (2014) The incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in the Free State province of South Africa and Lesotho. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 78:2113–2115. doi:10.1016/j.ijporl.2014.09.017

SEKIS (Hrsg) (2015) SEKIS Konzept. https://www.sekis-berlin.de/fileadmin/sekis/daten/dokumente/SEKIS/SEKIS_Konzept_2015.pdf. Zugegriffen: 18. April 2020

Shibata DK, Arnheim N, Martin WJ (1988) Detection of human papilloma virus in paraffin-embedded tissue using the polymerase chain reaction. *The Journal of experimental medicine* 167:225–230. doi:10.1084/jem.167.1.225

Sidell DR, Nassar M, Cotton RT, Zeitels SM, Alarcon A de (2014) High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 123:214–221. doi:10.1177/0003489414522977

Siegrist C-A, Lewis EM, Eskola J, Evans SJW, Black SB (2007) Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *The Pediatric infectious disease journal* 26:979–984. doi:10.1097/INF.0b013e318149dfea

Silver RD, Rimell FL, Adams GL, Derkay CS, Hester R (2003) Diagnosis and management of pulmonary metastasis from recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngology-head and neck surgery* 129:622–629. doi:10.1016/j.otohns.2003.08.018

Simpson B, Rosen C (Hrsg) (2008) *Operative Techniques in Laryngology*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

- Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsagué X, Meijer CJLM, Brule AJC van den, Franceschi S, Ashley R (2002) Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 94:1604–1613. doi:10.1093/jnci/94.21.1604
- Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, van Ranst M, Naesens L, Clercq E de, 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. doi:10.1002/(SICI)1096-9071(199803)54:3<219::AID-JMV13>3.0.CO;2-C
- Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM, Schepin NV (2005) Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *The Laryngoscope* 115:1848–1854. doi:10.1097/01.mlg.0000173155.57491.2a
- Somers GR, Tabrizi SN, Borg AJ, Garland SM, Chow CW (1997) Juvenile Laryngeal Papillomatosis in a Pediatric Population: A Clinicopathologic Study. *Pediatric pathology & laboratory medicine* 17:53–64. doi:10.1080/15513819709168346
- Stanley MA (2012) Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical microbiology reviews* 25:215–222. doi:10.1128/CMR.05028-11
- Statistisches Bundesamt (Hrsg) (2019) Bevölkerung nach Gebietsstand (ab 1950). <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-gebietstand.html>. Zugegriffen: 05. August 2020
- Stein RE, Riessman CK (1980) The development of an impact-on-family scale: preliminary findings. *Medical care* 18:465–472. doi:10.1097/00005650-198004000-00010
- Stern Y, Filipovich A, Cotton RT, Segal K (2007) Immunocompetency in children with recurrent respiratory papillomatosis: prospective study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 116:169–171. doi:10.1177/000348940711600302
- Strieth S, Hagemann J, Hess M (2020) Angiolytische Laserverfahren am Kehlkopf : Phonochirurgische Aspekte bei transoraler Lasermikrochirurgie. *HNO* 68:59–68. doi:10.1007/s00106-019-00801-3

- Tan Wen Sheng B, Wong P, Teo Ee Hoon C (2018) Transoral robotic excision of laryngeal papillomas with Flex® Robotic System - A novel surgical approach. *American journal of otolaryngology* 39:355–358. doi:10.1016/j.amjoto.2018.03.011
- Tasca RA, McCormick M, Clarke RW (2006) British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 70:1183–1187. doi:10.1016/j.ijporl.2005.12.003
- Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Slagter-Menkema L, Hemel BM van, Laan BFAM van der, Heuvel ER van den, Dijkers 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. doi:10.1002/hed.23808
- Uloza V (2000) The course of laryngeal papillomatosis treated by endolaryngeal microsurgery. *European archives of oto-rhino-laryngology* 257:498–501. doi:10.1007/s004050000273
- Valckenborgh I van, Wellens W, Boeck K de, Snoeck R, Clercq E de, Feenstra L (2001) Systemic cidofovir in papillomatosis. *Clinical infectious diseases* 32:62-64. doi:10.1086/318497
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al (2006) Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 24:5571–5583. doi:10.1016/j.vaccine.2006.04.068
- Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, Rodriguez AC, Sherman ME, Wang S, Clayman B, Burk RD (2004) Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 13:324–327. doi:10.1158/1055-9965.epi-03-0166
- Wang Y, Dai P-D, Zhang T-Y (2019) Experimental research on the therapeutic effect of MMR vaccine to juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *European archives of oto-rhino-laryngology* 276:801–803. doi:10.1007/s00405-019-05351-6
- Welters MJ, Sluis TC van der, Meir H van, Loof NM, Ham VJ van, Duikeren S van, Santegoets SJ, Arens R, Kam ML de, Cohen AF, Poelgeest MI van, Kenter GG, Kroep

JR, Burggraaf J, Melief CJ, Burg SH van der (2016) Vaccination during myeloid cell depletion by cancer chemotherapy fosters robust T cell responses. *Science translational medicine* 8:1-12. doi:10.1126/scitranslmed.aad8307

Wetsch WA, Beutner D, Stuermer KJ, Padosch SA (2014) Besonderheiten des anästhesiologischen Managements bei laserchirurgischen Eingriffen in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. *Der Anaesthesist* 63:519–530. doi:10.1007/s00101-014-2329-4

Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L (2004) Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *The Laryngoscope* 114:1–23. doi:10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f

Wong JL, Tie ST, Lee J, Kannan SK, Rashid Ali MR, Ibrahim A, Abdul Rahman JA (2014) A Case of Recurrent Respiratory Papillomatosis Successfully Removed Via Endoscopic Argon Plasma Coagulation (APC) With No Evidence of Recurrence. *The Medical journal of Malaysia* 69:195–196

Young DL, Moore MM, Halstead LA (2015) The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. *Journal of Voice* 29:223–229. doi:10.1016/j.jvoice.2014.08.003

Zeitels SM, Akst LM, Burns JA, Hillman RE, Broadhurst MS, Anderson RR (2006) Office-Based 532-nm Pulsed KTP Laser Treatment of Glottal Papillomatosis and Dysplasia. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 115:679-685. doi:10.1177/000348940611500905

Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, Freeman MW, Halvorsen Y-D, Hillman RE (2011) Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 120:627–634. doi:10.1177/000348941112001001

Zur KB, Fox E (2017) Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryngotracheal papillomatosis in a child. *The Laryngoscope* 127:1538–1542. doi:10.1002/lary.26450

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alina Ruschin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation neuer und etablierter therapeutischer Aspekte in der Behandlung von Patienten mit Larynxpapillomatose“ (*Evaluation of new and established therapeutic aspects in the treatment of patients with laryngeal papillomatosis*) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Ropero Rendón MDM, Ermakova T, Freymann ML, **Ruschin A**, Nawka T, Caffier PP. Efficacy of Phonosurgery, Logopedic Voice Treatment and Vocal Pedagogy in Common Voice Problems of Singers. *Adv Ther* 2018;35(7):1069-1086. doi: 10.1007/s12325-018-0725-x.

Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Philipp Caffier aussprechen, der sich mir und meinen Forschungsarbeiten zur Larynxpapillomatose nach dem Tod von Prof. Dr. med. Manfred Gross angenommen hat. Unter seiner intensiven und professionellen Betreuung in den letzten drei Jahren konnte ich die Arbeit letztendlich zu einem positiven Abschluss bringen.

In stillem Gedenken danke ich Prof. Gross, für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation und dass er mich bei der Bearbeitung immer motiviert und tatkräftig unterstützt hat.

Herrn Dr. med. Seo-Rin Ko gebührt mein Dank für die Unterstützung bei dem Aufbau und der Leitung der Selbsthilfegruppe für Betroffene mit Larynxpapillomatose.

Zudem möchte ich mich bei Dr. med. Michael Ney, Julius Rummich und dem restlichen Team der Klinik für Audiologie und Phoniatrie, Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Hilfe bei der Datenbeschaffung und der Kontaktaufnahme mit den RRP-behandelnden Kliniken Deutschlands bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch allen Larynxpapillomatose-Patienten, die ich während der Treffen der Selbsthilfegruppe kennenlernen durfte und die mir freundlicherweise einen Einblick in ihr Leben gewährt haben.

Ich danke meinem Lebensgefährten, Volker Racho, der mir in allen Lebenslagen mit Rat und Tat zur Seite steht und immer in der Lage ist eine neue Perspektive zu eröffnen.

Meiner Familie, sowie meinen engen Freunden danke ich herzlich, dass sie mir immer unterstützend und liebevoll beistehen.