

Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre

ICD – 10 Ziffern A63.0; C53.9; D06

Definition

1. Condylomata acuminata

Condylomata acuminata (spitze Kondylome oder Feigwarzen) sind die häufigsten benignen Tumoren des äußeren Genitoanalbereiches. Es handelt sich um stecknadelkopfgroße, bis mehrere Zentimeter große Papeln rötlicher, grau-bräunlicher oder weißlicher Farbe. Condylomata acuminata treten meistens in Vielzahl auf, neigen zur Beetbildung und können gelegentlich riesenhafte Tumorkonglomerate ausbilden (Condylomata gigantea). Condylomata acuminata werden durch low-risk humane Papillomviren (HPV6, 11 u.a.) hervorgerufen und gehören zu den genitoanal Warzen, die vielgestaltig auftreten können. Folgende Erscheinungsformen werden unterschieden:

- Condylomata acuminata
- Condylomata gigantea
- Keratotische Genitalwarzen
- Papulöse, warzenähnliche Effloreszenzen
- Condylomata plana

2. Intraepitheliale Neoplasien

Onkogene HPV-DNA-Typen (HPV16, 18 u.a.) sind gewöhnlicherweise in Läsionen nachweisbar, welche die Histologie einer intraepithelialen Neoplasie (IN) aufweisen. Es werden leichtgradige, mäßige und schwere Neoplasien unterschieden (Grad 1-3). Entsprechend der Lokalisation werden folgende Läsionen differenziert:

- Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)
- Vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN)
- Cervicale intraepitheliale Neoplasie (CIN)
- Perianale intraepitheliale Neoplasie (PAIN)
- Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)
- Penile intraepitheliale Neoplasie (PIN).

Die Progressionsrate der VIN3 zum invasiven Vulvakarzinom beträgt für ältere Frauen 30%, während bei Frauen unter 45 Jahren ein invasives Karzinom im Bereich einer VIN selten ist und meistens bei immundefizienten oder immunsupprimierten Personen diagnostiziert wird. Das Gleiche gilt auch für die PIN3 und die Progression zum Peniskarzinom. Entsprechend dem Alter der Patienten werden folgende klinisch histologische Formen der intraepithelialen Neoplasien unterschieden:

Intraepitheliale Neoplasien bei jungen Erwachsenen

Multiforme und multifokale Effloreszenzen (teilweise konfluentes Wachstum):

Pigmentierte Papeln, leukoplakieähnliche Areale, flache rote Makulae, gemischte polychrome Formen

Bowenoide Papulose:

Per Definition papulöse Form der schweren intraepithelialen Neoplasie (Grad 3) der Vulva, des Penis und der perianalen Haut, assoziiert v.a. mit HPV16 DNA, charakteristischerweise zahlreiche makulopapulöse, rosa-farbene, gräuliche, weißliche oder bräunliche Effloreszenzen

Intraepitheliale Neoplasien bei älteren Patienten

Solitäre Effloreszenz (zentrifugales Wachstum):

Samartiges, rötliches, Areal und/ oder weiße Plaque, selten braun pigmentierte Plaque

Morbus Bowen

In situ Stachelzellkarzinom (schwere intraepitheliale Neoplasie Grad 3) der verhornten Haut der Vulva, des Penis, der perianalen Haut, des Perineums und der Pubesregion, assoziiert v.a. mit HPV16.

Erythroplasia Queyrat

In situ Karzinom (schwere intraepitheliale Neoplasie Grad 3) der kleinen Schamlippen, des Vestibulum vaginae, der Vorhaut und der Glans penis sowie des Analkanals, assoziiert v.a. mit HPV16.

Ätiologie

Von der mehr als 90 verschiedene Genotypen umfassenden Familie der humanen Papillomviren (HPV) können über 50 Typen zu Infektionen im Genitoanalbereich führen. HPV infiziert ausschließlich Epithelzellen. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch oder subklinisch und werden daher nicht erkannt. Sichtbare genitoanale Warzen werden in der Regel durch die Typen HPV 6 oder HPV 11, in Einzelfällen durch HPV 40, 42, 44, 54 oder 61 sogenannte low-risk HPV-Typen, hervorgerufen.

Nur selten werden diese Viren in Karzinomen des äußeren Genitale und der Analregion identifiziert. Patienten mit sichtbaren Genitalwarzen können gleichzeitig mit unterschiedlichen HPV-Typen infiziert sein. Weitere "genitoanale HPV-Typen", wie HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 und 66, werden regelmäßig in Vorstadien des Zervixkarzinoms (cervikale intraepitheliale Neoplasie, CIN) und in invasiven Karzinomen der Cervix uteri nachgewiesen. Extrem selten werden diese high-risk HPV-Typen auch in gutartigen genitoanal Warzen gefunden. Regelmäßig, wenngleich seltener als in cervikalen Neoplasien, werden Genome von HPV 16 und 31, seltener 18, 33, 35, 39 oder 45, in invasiven Karzinomen und intraepithelialen Neoplasien des äußeren Genitale und des Anus beider Geschlechter (M. Bowen, Erythroplasia Queyrat und bowenoide Papulose) nachgewiesen.

Epidemiologie

Genitoanale HPV-Infektionen gehören neben Infektionen durch Chlamydien, Herpes simplex Viren (HSV) und Trichomonaden zu den häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen. In seltenen Fällen kann HPV auch nicht-sexuell übertragen werden. Die wichtigste klinische Manifestationsform der sexuell übertragbaren HPV-Infektionen sind die benignen genitoanal Warzen. In den USA und in Europa werden Warzen des Genitoanalbereiches bei ca. 1 % der sexuell aktiven Erwachsenen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr nachgewiesen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr. Subklinische HPV-Infektionen lassen sich durch Essigsäuretest, optische Vergrößerungstechniken (Kolposkopie) und Zytologie bei ca. 4 % der sexuell aktiven Personen identifizieren. Die latente HPV-Infektion mit alleinigem Nachweis der viralen DNA findet sich bei den 20 - 25 jährigen Frauen mit einer Prävalenz von 15-20% am häufigsten und sinkt mit zunehmendem Lebensalter. Lediglich 4-5% der über 35 jährigen Frauen weisen eine latente HPV-Infektion auf. Latente HPV-Infektionen verschwinden zu 60-90% im Verlauf von 18 Monaten spontan. Die HPV-Prävalenz variiert weltweit erheblich zwischen 1,5 % (Spanien, De SanJose et al. 2003) und 39 % (Honduras, Ferreira et al. 1999). Der Anteil von HPV-Antikörper-positiven Personen wird auf 60 % der Bevölkerung geschätzt. Der Antikörpernachweis ist hinweisend auf eine frühere oder aktuelle Infektion mit HPV (Koutsky et al. 1997).

Übertragung

Außer durch Geschlechtsverkehr ist eine Übertragung durch Schmierinfektionen, durch Körperkontakt bei gemeinsamem Baden und möglicherweise auch durch kontaminierte Gegenstände möglich. Die Übertragung der HPV-Infektion unter der Geburt von der Mutter auf das Neugeborene kann einerseits zu genitoanal Warzen, andererseits (sehr selten) auch zu Larynxpapillomen führen. Die Infektion des Neugeborenen scheint sowohl von sichtbaren als auch von sogenannten subklinischen HPV-Infektionen des mütterlichen Genitale ausgehen zu können. Sexueller Mißbrauch kann bei Kindern zum Auftreten von Warzen im Genitoanalbereich führen. Ingram und Mitarbeiter konnten in einer großen Studie an Kindern mit Genitoanalwarzen zeigen, dass 43 % der Kinder sexuell mißbraucht worden waren (Ingram et al. 1992). Einen anderen wichtigen Übertragungsweg für HPV in genitoanal Warzen bei Kindern stellt die Auto- bzw. Heteroinokulation z.B. ausgehend von Fingerwarzen (v.a. HPV 2) dar. Die Inkubationszeit genitoanaler Warzen beträgt mindestens 4 Wochen bis zu mehreren Monaten. Begleitumstände wie Balanitis, nässende Ekzeme, Ausfluss und Ödeme sowie Fehlbildungen können das Angehen der HPV-Infektion fördern. Der wichtigste unabhängige Risikofaktor für die HPV-Infektion ist die Anzahl der Sexualpartner während des Lebens (Karlsson et al. 1995). Wichtige Kofaktoren sind Nikotinabusus, Drogen, Multiparität sowie immunsuppressive Medikamente und langjährige Einnahme von Sexualhormonen. Andere sexuell übertragbare Erkrankungen wie z.B. AIDS/ HIV-Infektion, Herpes genitalis, Syphilis und die Infektion mit Chlamydia trachomatis können ebenfalls einen Einfluss auf Verlauf und Behandlungserfolg HPV-induzierter Erkrankungen haben.

Klinik

Lokalisation

Genitalwarzen neigen zur Dissemination und zur Multifokalität, wobei hauptsächlich die Genitalregion, die perianale Haut, die Perinealregion, seltener die Inguinal- und Pubesregion befallen werden (Tabelle). Gelegentlich werden auch extragenitale Regionen (Mamille, Mundschleimhaut, Larynx) mit genitalen HPV infiziert mit der Folge kondylomähnlicher Epithelveränderungen. Auch prä-maligne Tumoren und invasive Karzinome der Nagelumgebung der Finger werden mit HPV, überwiegend high-risk HPV-Typen (HPV16 u.a.), in Verbindung gebracht.

Häufige Lokalisationen der Genitalwarzen

Frau	Mann	
	<i>Nicht zirkumzidiert</i>	<i>zirkumzidiert</i>
Hintere Kommissur	Präputium	Penisstamm
Labia minora	Glans penis	
Labia majora	Sulcus coronarius	
Introitus vaginae	Frenulum	
Vagina/Cervix uteri	Urethra	
Urethra		

Quelle: Gross, Barrasso (1997)

Während bei jedem vierten Mann mit externen Genitalwarzen die Urethra (meist äußere Öffnung bis Fossa navicularis) mitbetroffen ist, sind Harnröhrenkondylome nur bei maximal 8 % der Frauen mit gleichzeitigen vulvären Warzen nachweisbar. Warzen des Analkanals liegen bei ca. jeder fünften Frau mit bestehenden Condylomata acuminata der Vulva vor. Beide Geschlechter weisen nur extrem selten Condylomata acuminata proximal der Linea dentata auf. Meist liegt hier eine ausgeprägte Immundefizienz zu Grunde. Ausschließlich perianale (und intraanale) Warzen finden sich überwiegend bei homosexuellen Männern. Bei heterosexuellen Männern mit analen Warzen sind meist klinisch sichtbare genitale Warzen nachweisbar.

Symptome

Meistens sind Genitalwarzen vollständig asymptomatisch. Eine Verwechslung mit anderen harmlosen Erkrankungen wie z.B. Marisken, Fibromen aber auch Hämorrhoiden ist möglich. Seltene Begleitsymptome sind Juckreiz, Brennen, (Kontakt-) Blutungen und Fluor. Psychische und psychosoziale Reaktionen sind häufig. Sie können einen entscheidenden Einfluss auf das Sexualleben haben und zu Angst, Schuldgefühlen und Störungen im Selbstbewußtsein führen. Weiterhin können Genitalwarzen bei den Patienten Sorgen um die Fertilität und Krebsangst (auch bezüglich des Sexualpartners) sowie Störungen der Partnerbeziehung auslösen.

Verlauf

Genitalwarzen können über Monate und Jahre persistieren. In bis zu 30 % der Fälle heilen sie spontan ab. Spontanremissionen nach Schwangerschaft und Absetzen immunsuppressiver Therapie weisen auf die besondere Bedeutung des zellulären Immunsystems bei der Kontrolle der HPV-Infektion hin.

Komplikationen

Seltene Komplikationen bei schwangeren Frauen sind die Verlegung der Geburtswege durch Condylomata gigantea und die Larynxpapillomatose bei Neugeborenen und Kleinkindern. Diese Tumoren enthalten die gleichen Virustypen HPV 6 und HPV 11 wie die klassischen Condylomata

acuminata. Riesencondylome werden auch bei immunsupprimierten Patienten beobachtet. Hier muss besonders ein verruköses Karzinom ausgeschlossen werden (Gross, von Krogh 1997a). Die wichtigste Komplikation der genitoanal HPV-Infektion ist die maligne Entartung. Im Gegensatz zur essentiellen und kausalen Rolle von HPV bei der Entstehung nahezu aller Zervixkarzinome, werden für Karzinome der Vulva und des Penis jeweils mehrere unterschiedliche ätiopathogenetische Wege angenommen. Die klassischen verhornenden Plattenepithelkarzinome der Vulva und des Penis, die meist nach dem 60. Lebensjahr auftreten, sind in der Regel nicht durch HPV bedingt. Vorstufen dieser Karzinome sind die differenzierten intraepithelialen Neoplasien (VIN III, PIN III simplex Typ). Basaloide und verruköse Karzinome der Vulva und des Penis treten dagegen meist bei jüngeren Patienten auf und sind mit high-risk HPV-Typen assoziiert. Sie entwickeln sich sukzessive aus undifferenzierten VIN bzw. PIN (Gross, Pfister 2004). Sehr selten entwickeln sich genitale Karzinome und Analkarzinome auf dem Boden lange bestehender Condylomata acuminata. Klinisch und histopathologisch handelt es sich hierbei um Buschke-Löwenstein-Tumore, verruköse Karzinome oder aber um sogenannte „warty carcinomas“, die häufiger HPV16- als HPV6- oder HPV11-positiv sind (Gross, Pfister 2004).

Diagnostik

Die Diagnose wird meist im Rahmen der Inspektion gestellt. Indikationen zu einer weitergehenden Diagnostik (Histologie) sind unsichere klinische Diagnose, Therapieresistenz, Frührezidive, Größenzunahme trotz Therapie. Außerdem sollte bei Genitalwarzen immunsupprimierter Patienten und bei warzenähnlichen Effloreszenzen mit einem Durchmesser von >1 cm stets eine histologische Untersuchung erfolgen. Dasselbe gilt für papulöse bzw. makulöse pigmentierte, leukoplakieähnliche, polychrome und ulzerierte atypische Hautveränderungen im Genitoanalbereich. Solitäre Effloreszenzen sollten stets in toto exzidiert werden.

Histologie

Genitalwarzen mit Virusproduktion weisen charakteristische zytopathische Effekte wie perinukleäre Vakuolisierung der Stachel- und Körnerzellen der Epidermis auf (Koilozyten). Im Korium finden sich vermehrt dilatierte, z.T. ektatische Blutgefäße. Ältere Viruswarzen sind histologisch nicht sicher zu diagnostizieren. Intraepitheliale und invasive Stachelzellneoplasien lassen sich histologisch eindeutig von benignen Warzen abgrenzen. Bei intraepithelialen Neoplasien finden sich Parakeratose, atypische Keratinozyten in allen Schichten des meist verdickten Plattenepithels bzw. der Epidermis. Bei invasiven Stachelzellneoplasien finden sich maligne Keratinozyten in Nestform oder in Einzelzellen unterhalb der Basalmembran. In länger bestehenden Kondylomen, intraepithelialen Neoplasien und invasiven Neoplasien sind Koilozyten abnehmend häufig oder nicht nachweisbar.

Molekularbiologischer HPV- DNA-Nachweis

Der Nachweis von HPV-DNA ist nicht Gegenstand der Routinediagnostik in der Dermatologie und Urologie. Bei riesenhaften Condylomata acuminata sollte allerdings außer der histologischen Beurteilung der molekularbiologische HPV-Nachweis mit Typbestimmung erfolgen, um ein verruköses Karzinom auszuschließen. Bei Kindern mit Kondylomen im Genitalbereich kann ein Typ-spezifischer HPV-DNA-Nachweis sinnvoll sein. HPV 2, 27 oder 57 können bei Inokulation über Fingerwarzen Kondylome verursachen und der Nachweis dieser Typen entkräftet den Verdacht auf sexuellen Missbrauch. In der Gynäkologie ist der subgruppenspezifische (low risk/high risk) HPV DNA Nachweis eine sinnvolle Ergänzung der Zervixzytologie bei Screening-Untersuchungen und bei Kontrolluntersuchungen nach Therapie. Weiterhin ist der HPV-Nachweis eine Entscheidungshilfe bei der Differentialdiagnostik unklarer zytologischer Befunde an der Cervix uteri. Hier können nucleic acid assays (NAA) wie die Polymerase-Kettenreaktion und der Hybrid Capture 2 Test Anwendung finden. In zahlreichen Untersuchungen erwies sich der HPV-DNA-Nachweis bei der Abklärung minimal atypischer Abstriche (ASCUS, Pap IIw) effizienter als ein zytologischer Kontrollabstrich (Arbyn 2004, Solomon et al. 2001). Bei zytologischem Verdacht auf hochgradige Präkanzerosen (Pap IV) oder bei persistierenden Pap IIID-Befunden (V.a. leichte bis mittelschwere Dysplasie) ist der Einsatz des HPV-Tests dagegen unsinnig. Hier ist eine sofortige kolposkopisch-histologische Abklärung indiziert (Petry et al. 2002). Da mehr als 99% aller Zervixkarzinome durch HPV induziert werden und die Genese des Gebärmutterhalskarzinoms von der HPV-Infektion bis zum invasiven Tumor minimal 8 Jahre dauert, ist ein Einsatz des HPV-Tests auch bei der primären Prävention des Zervixkarzinoms prinzipiell sinnvoll. Hierdurch könnte für 90-95% aller Vorsorgeteilnehmerinnen bei negativem HPV-Test das Untersuchungsintervall verlängert werden (Lorincz und Richart 2003, Petry et al. 2003).

Direkter Antigentest:

Mit immunhistochemischer Färbung lassen sich gruppenspezifische Antigene der Papillomviren identifizieren. Eine Reihe Typ-spezifischer Antikörper wurde mit rekombinanten HPV-Proteinen generiert. Dieser Test hat nur geringe Aussagekraft in der Routinediagnostik, vor allem wegen seiner geringen Sensitivität.

HPV-Serologie

Der Nachweis von gegen HPV gerichteten Antikörpern ist wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten, aber ohne Bedeutung für die Diagnostik. Die kulturelle Anzucht von HPV ist nicht möglich.

Ausschlußdiagnostik anderer sexuell übertragbarer Infektionen

Obligate Zusatzuntersuchungen sind bei allen geschlechtsreifen Patienten mit genitoanalen Warzen die Syphilis- und HIV-Serologie. Der gleiche Infektionsweg zwingt zum Ausschluss dieser ebenfalls sexuell übertragenen und schwerwiegenden Erkrankungen. Zusätzlich sind der Nukleinsäurenachweis auf Chlamydia trachomatis sowie eine Hepatitis-B und -C Serologie zu empfehlen.

Diagnostik bei Fluor oder spezifischen Symptomen/Beschwerden:

Hier sind indiziert der Chlamydien-DNA-Nachweis im vaginalen oder zervikalen Abstrich und im Urin (Männer), die Abstrichdiagnostik auf Neisseria gonorrhoeae, Mykoplasmen und Trichomonaden sowie der Nachweis von HSV (direkte Immunfluoreszenz, PCR oder Zellkultur).

Differentialdiagnosen

Wichtige Differentialdiagnosen anogenitaler Warzen sind bei beiden Geschlechtern:

1. Benigne Tumoren: Fibrome, dermale Nävi und seborrhoische Warzen
2. Heterotope Talgdrüsen (bei Männern besonders am äußeren Vorhautblatt)
3. Prämaligne Veränderungen: Bowenoide Papulose, M. Bowen, Erythroplasia Queyrat
4. Maligne Tumoren: Plattenepithelkarzinome, selten maligne Melanome
u.a. Tumoren (meist solitär)
5. Andere Infektionen: Condylomata lata (Sekundärsyphilis), Mollusca contagiosa

Speziell bei Frauen:

1. Micropapillomatosis labialis vulvae (Hirsuties vulvae)
2. Hymenalreste

Speziell bei Männern:

1. Papillae coronae glandis (Synonyma: Hirsuties papillaris penis, hirsutoide
Penispapeln, pearly penile papules)

Stets sind bei unklarem klinischen Bild - auch bei fehlender Symptomatik - eine Gewebeentnahme (Stanzbiopsie) oder falls möglich eine komplette Exzision und histologische Untersuchung notwendig.

Zusätzliche diagnostische Verfahren

Kolposkopie

Ca. 25 % der Frauen mit Warzen des äußeren Genitale weisen gleichzeitig warzige Veränderungen der Portio bzw. der Vagina auf. Bei ca. jeder zweiten dieser Frauen liegt eine zervikale oder vaginale Dysplasie (CIN, VAIN) vor. Aus diesem Grunde müssen der Dermatologe und der Urologe die Kooperation mit dem Gynäkologen suchen (Kolposkopie, Zytologie, spezieller HPV-Nachweis der Cervix uteri). Zur Durchführung der Kolposkopie: siehe Richtlinie der AG Zervixpathologie und Kolposkopie (www.ag-cpc.de)

Urethroskopie/Meatoskopie

Unter Verwendung einer starken Lichtquelle und einer Spreizhilfe (Pinzette, Otoskop, spezieller Meatus-Spreizer) lassen sich beim Mann Condylomata acuminata des Meatus urethrae und der Fossa navicularis in der Regel ohne zusätzliche Endoskopie diagnostizieren. Hier finden sich 95% der urethralen Condylomata acuminata, isolierte proximale Urethrakondylome sind Raritäten. Bei unauffälligem Meatus urethrae bzw. unauffälliger Fossa navicularis kann daher auf eine Routineurethroskopie verzichtet werden. Bei meatalen Condylomata acuminata ist die diagnostische Urethroskopie ohne vorherige Sanierung des Meatus kontraindiziert (Verschleppungsgefahr). Meatus-Kondylome urethrae sind in ca. 20% mit allein endoskopisch diagnostizierbaren, proximalen Urethrakondylomen assoziiert. Mit der Fluoreszenzurethroskopie lassen sich heute analog zur Essigsäuremarkierung am äußeren Genitale neben Condylomata acuminata auch subklinische HPV-Infektionen in der Urethra nachweisen. Eine zytologische oder HPV-labortechnische Untersuchung von Urethralabstrichen zählt nicht zur Routinediagnostik bei HPV-assoziierten Harnröhrenerkrankungen.

Anoskopie/Proktoskopie

Bei perianalen Warzen ist die Untersuchung des Enddarms mit dem Anoskop /Proktoskop erforderlich. Zur Vorbeugung einer Verschleppung der Viruswarzen in den Analkanal und zu proximalen Darmabschnitten sollten zunächst, ggf. in einer Sitzung, perianal lokalisierte Warzen entfernt werden. (Gross, 1997)

Die Essigsäuremarkierung, die zytologische und die HPV- labortechnische Untersuchung der analen Schleimhaut sind noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen und noch nicht als Routineuntersuchung zu empfehlen.

Der Essigsäure-Test

Dieser Test umfaßt die Applikation von 5 %iger (äußeres Genitale) bzw. 3 %iger Essigsäure (Vagina, Cervix uteri, Analkanal) mit Hilfe eines Wattetupfers oder einer Mullkompreße zum Ausschluss subklinischer Läsionen. Nach 5 Minuten Einwirkzeit erfolgt eine sorgfältige Inspektion mit guter Lichtquelle, Lupe oder Kolposkop. Der fakultativ einsetzbare Test lässt in erster Linie die Grenzen für die geplante chirurgische Therapie genitaler Warzen oder CIN sichtbar werden. Die positive Essigsäure-Reaktion ist gekennzeichnet durch scharf begrenzte Weißfärbung mit sichtbaren Gefäßen (Schleimhautregion), die unregelmäßig konfiguriert sein können (Punktierung, Mosaik).

Nachteile: Die unspezifische Weißfärbung einiger entzündlicher Dermatosen (u.a. Candida-Infektionen, unspezifische Balanoposthitis, flache Ulzerationen und Epitheldefekte unterschiedlicher Ursache) macht die Interpretation für Ungeübte schwierig. Bei eindeutig positiver Essigsäurereaktion ist eine Gewebeprobe erforderlich, bei nicht eindeutiger Reaktion ist die Wiederholung des Tests nach maximal 3 Monaten vorzunehmen. Notwendigkeit und Art der Behandlung ergeben sich aus dem klinischen und histologischen Befund.

Therapie

Therapie genitaler Warzen

Eine antivirale speziell gegen HPV gerichtete Therapie existiert nicht. Patienten mit genitoanalen Warzen sollten vom behandelnden Arzt behutsam über die Natur der Erkrankung, die Übertragbarkeit der zugrunde liegenden Papillomviren sowie über die Möglichkeiten der Behandlung informiert werden. Allen Behandlungsformen gemeinsam sind mehr oder weniger lokale Hautreaktionen wie Entzündung, Ödembildung, Erosionen, die von Brennen und Juckreiz, gelegentlich auch von Schmerzen begleitet sein können. Keines der zur Verfügung stehenden Therapieverfahren kann mit Sicherheit Genitalwarzen vollständig entfernen und den warzenfreien Zustand dauerhaft erhalten. Unabhängig von der gewählten Therapie kann HPV-DNA trotz erfolgreicher Therapie im Gewebe latent verbleiben und zum Wiederauftreten sichtbarer Läsionen führen. Nach zunächst erfolgreicher Therapie kommt es in mindestens 20 % bis 70 % (Übersicht: Gross, 1997) innerhalb von 6 Monaten erneut zur Warzenbildung.

Empfehlenswerte Therapie externer anogenitaler Warzen

Im einfachsten Fall kann die Behandlung vom Patienten selbst durchgeführt werden. Sogenannte Selbsttherapieverfahren umfassen die Anwendung von Podophyllotoxin-Lösung, Podophyllotoxin-Creme und Imiquimod-Creme. Diese Verfahren sind von Verfahren abzugrenzen, die vom Arzt angewendet werden.

Empfehlenswerte Therapieverfahren für genitoanale Warzen

Selbsttherapie	Ärztliche Therapie
Podophyllotoxin (0,15%-Creme, 0,5%-Lösung)	Trichloressigsäure (< 85%-Lösung)
Imiquimod-Creme (5%-Creme)	Kryotherapie
	Elektrochirurgie/Laser
Interferon beta Gel (0,1 Mio I.E./g) adjuvant *, **	Scherenschlag/Kürettage

* nach chirurgischer Entfernung mit Laser/Elektrokauter oder Kryotherapie

** Verfügbarkeit über Firma Biosyn

Gross et al. 2001

Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft

Selbsttherapie

Podophyllotoxin 0,5 % Lösung, Podophyllotoxin 0,15 % Creme

Podophyllotoxin 0,5 % Lösung wird vom Patienten mittels eines Wattetupfers, Podophyllotoxin 0,15 % Creme mit dem Finger zweimal täglich über drei Tage auf die genitalen Warzen aufgetragen. Anschließend vier Tage Pause. Wiederholung bis zu maximal vier Zyklen. Maximal therapierbare Warzenfläche: 10 cm², maximale Tagesdosis: 0,5 ml.

Insbesondere empfehlenswert bei noch nicht behandelten Genitalwarzen: Podophyllotoxin 0,15 % Creme ist zur Therapie externer genitaler Warzen bei Frauen und Männern zugelassen.

Podophyllotoxin 0,5 % Lösung ist nur bei Männern zugelassen. Wegen Toxizitätsproblemen und einer vergleichsweise niedrigen Wirksamkeit kann heute Podophyllin nicht mehr zur Therapie genitaler Warzen empfohlen werden (Von Krogh et al., 2000).

Imiquimod 5 % Creme

Lokaltherapie der Genitalwarzen dreimal pro Woche nachts bis zu maximal 16 Wochen. Es wird empfohlen, das behandelte Areal 6 bis 10 Stunden nach dem Auftragen mit Wasser abzuwaschen. Empfehlenswert bei noch nicht behandelten Genitalwarzen der genitalen und perianalen Haut, besonders der Schleimhautareale bzw. des Haut-Schleimhautübergangs (Haidopoulos et al. 2004, Sauder et al. 2003).

Vorteil: Geringe Rezidivrate von weniger als 20 %.

Nachteil: lange Behandlungsdauer, Irritationen und Schwellungen im Genitalbereich, besonders bei Männern.

Lokale adjuvante Interferon beta-Gel Therapie nach Abtragung genitoanaler Warzen

Die Lokaltherapie nach Abtragung externer genitoanaler Warzen mit dem Elektrokauter oder CO₂-Laser besteht im fünfmaligen Auftragen von Interferon beta Gel (0,1 Mio. I.E./g Gel) pro Tag über die Dauer von vier Wochen. Maximal therapierbare Warzenfläche < 10 cm².

Empfehlenswert bei rezidivierenden Genitalwarzen.

Kontraindikationen und Probleme der Selbsttherapie

Podophyllotoxin ist teratogen. Interferon beta und Imiquimod sind zur Behandlung von

Schwangeren nicht zugelassen. Die genannten Substanzen sind **auch** nicht zur Behandlung von intravaginalen und intraanaligen Kondylomen zugelassen.

Bei Behandlung multipler Warzen mit Podophyllotoxin oder Imiquimod kann es zu schmerzhaften Erosionen, Schwellungen und Paraphimose kommen. In diesem Fall ist eine Behandlungspause und ggf. eine symptomatische Lokalbehandlung erforderlich.

Ärztliche Therapie

Trichloressigsäure (bis zu 85 %)

Trichloressigsäure ist eine starke Säure, die zu Zellnekrosen führt. Trichloressigsäure wird vom Arzt mit einem Wattetupfer auf die Warzen aufgebracht. Sehr gute Resultate werden bei kleinen, weichen Condylomata acuminata im Schleimhautbereich erzielt. Wiederholung der Therapie im wöchentlichen Abstand. Nachteil: Sofortiges Brennen und Schmerzen.

Vorteil: Abheilung ohne Narbenbildung. Sichere Anwendung während der Schwangerschaft. Nur in kleinsten Mengen einsetzen. Bei übertriebenem Einsatz ist die Neutralisation mit Natriumbicarbonat nötig.

Kryotherapie

Kälteanwendung mit flüssigem Stickstoff im offenen Verfahren (Sprayverfahren bzw. Wattetupfer) oder über Kontaktkryotherapie (Cryoprobe u.a. mit CO₂, N₂O, N₂). Auf sorgfältige Desinfektion von Kontaktflächen ist zu achten. Wiederholung der Therapie wöchentlich bis zweiwöchentlich.

Vorteil: geringe Kosten, einfache Handhabung, kaum Langzeitkomplikationen

Nachteil: Initial lokale Komplikationen, Rezidive sind häufig (bis zu 75 %)

Chirurgische Verfahren

Entfernung mittels Scherenschlag, Kürettage, Elektrokauter oder CO₂-Laser/Nd:YAG-/ **Dioden** - Laser. Chirurgische Verfahren können als primäre Therapie angewendet werden. Lokale Anästhesie ist immer erforderlich. Bei ausgedehnten und rezidivierenden v.a. beefförmigen Warzen besteht die Indikation zur Therapie mit Elektrokauter oder Laser.

Vorteil: Rasche Behandlung

Nachteil: Rauchentwicklung bei CO₂-Laser- und Elektrokautertherapie. Diese bietet ein Sicherheitsproblem wegen möglicher infektiöser Viruspartikel im Rauch (Nachweis viraler DNA). Tragen von Gesichtsmasken, Schutzbrille und Rauchabsaugung sind vorgeschrieben. Rezidive in bis zu 75 % der Fälle.

Empfehlenswerte Therapie genitaler Warzen bei spezieller Lokalisation

Meatus urethrae/ Urethra

Während Condylomata acuminata des meatus urethrae in der Regel einer externen Therapie (z.B. Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff, chirurgische Verfahren (CO₂-Nd:YAG-Diodenlaser oder Elektrokauter) zugänglich sind, können proximale Urethrakondylome allein endoskopisch saniert werden (Reich et al. 2003, Schneede et al. 2001). Es gibt keine für die Therapie von Condylomata acuminata in der Urethra zugelassenen Medikamente. Ein urethraler Off-label-use der für die Behandlung am äußeren Genitale zugelassenen Medikamente, aber auch die oben genannten Verfahren, können urethrale Strikturen/ Verwachsungen und andere schwerwiegende Komplikationen zur Folge haben.

Analkanal

Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff, Trichloressigsäure (nur bei kleinen Condylomata acuminata) oder chirurgische Verfahren (CO₂-/Nd:YAG-/Dioden-Laser oder Elektrokauter).
Vorsicht: Stenosegefahr, Verletzung des M. sphincter ani, Perforationsgefahr.

Vagina

Kryotherapie (nur flüssiger Stickstoff; Cryoprobe kontraindiziert), Trichloressigsäure oder chirurgische Verfahren (optimal CO₂-Laser wegen guter Kontrolle der Eindringtiefe, ersatzweise Elektrokauter).
Vorsicht: Perforationsgefahr.

Cervix uteri

CO₂-Laser zur Vaporisation oder Exzision, Hochfrequenzschlinge (LEEP/LLETZ). Konsultation eines Experten (Gynäkologen) ist immer erforderlich. Vor jeglicher Therapie ist eine histologische Untersuchung indiziert.

Problemsituationen

Schwangerschaft

Podophyllotoxin und Interferon sind während der Gravidität kontraindiziert. Auch Imiquimod ist bei schwangeren Frauen mit Condylomata acuminata nicht zugelassen. Bei kleineren Warzen ist die Therapie mit Trichloressigsäure sicher und effektiv. Außerdem können die Kryotherapie, der CO₂- oder Nd: YAG-/oder Dioden-Laser und die Elektrokauterisation (bipolar) eingesetzt werden. Eine Sectio caesarea ist nur bei Verlegung der Geburtswege indiziert. Kondylome bei Schwangeren entwickeln sich zwischen der 12. und 24. SSW meist progredient. Ab der 25. SSW setzt eine Regression, ab der 30. SSW meist eine deutliche Regression ein. Bei geringen Beschwerden kann daher eine invasive Therapie bis zur 34. SSW oder später verzögert werden.

Kindheit

Condylomata acuminata bei Kindern können, aber müssen nicht hinweisend für sexuellen Mißbrauch sein. Erhärtet sich dieser Verdacht (auffälliges Verhalten des Kindes, Zeichen von Gewalteinwirkung etc.), sollten außer einem Venerologen immer ein Kinderarzt und ein speziell erfahrener Kinderpsychologe hinzugezogen werden. Bei umschriebenen Warzen ist Kryotherapie, bei disseminierten Warzen die Entfernung mit Elektrokauter oder Laser in Intubationsnarkose empfehlenswert.

Immundefiziente Patienten

Genitalwarzen treten hier meist disseminiert auf, rezidivieren oft trotz anfänglicher erfolgreicher Therapie und können tumorös wachsen. Außerdem wird bei HIV-infizierten Patienten und bei Patienten unter Langzeitimmunsuppression (Organtransplantierte) häufiger eine Entartung zu Plattenepithel-Karzinomen beobachtet. Therapie der Wahl ist die operative Entfernung. Die Therapie mit Elektrokauter oder Laser ist nur bei histologischer Sicherung der Diagnose indiziert (Karzinom-Ausschluß).

Schwere intraepitheliale Neoplasie

Carcinoma in situ der Haut und Übergangsschleimhäute

Beim Morbus Bowen und bei der Erythroplasie Queyrat wird die Exzision gefordert, um histologisch in Serienschnitten eine (Mikro-) Invasion ausschließen zu können. Die bowenoide Papulose kann nach histologischer Sicherung der Diagnose auch mittels CO₂-/Nd:YAG-Laser oder Elektrokauter abgetragen werden. Bei Lokalisation in behaarten Bereichen ist auch hier immer die Exzision vorzuziehen (Invasionsgefahr; hohe Rezidivgefahr). Sorgfältige Nachsorge ist empfehlenswert. Bei Frauen wird die Kooperation mit dem Gynäkologen empfohlen.

Untersuchung und Therapie des Sexualpartners

Das Zervixkarzinom wird von der WHO als Folge einer sexuell übertragbaren Infektion gewertet, wobei die genitalen high-risk HPV-Typen als kausale Faktoren eingestuft werden. Eine Untersuchung des Sexualpartners ist bei Kondylomen unabdingbar. Bei der Frau kann sich ohne klinische Symptome aufgrund einer chronischen Infektion mit high-risk-HPV eine CIN III bzw. ein Karzinom entwickeln. Aber auch beim Mann kann eine intraepitheliale Neoplasie des Penis (PIN III) vorliegen, die weiterer Therapie bedarf. In Genitalwarzen werden infektiöse Viruspartikel produziert (histologisch sind Koilozyten nachweisbar). Wie bei allen anderen STDs muß bei Condylomata acuminata daher obligat eine Partneruntersuchung erfolgen.

Das Zervixkarzinom ist, ebenso wie ein hoher Prozentsatz der Vulva-, Vaginal- und Peniskarzinome die Folge einer persistierenden HPV-Infektion, wobei infektiöse Viruspartikel in fortgeschrittenen Präkanzerosen (CA in situ) und Karzinomen nicht mehr produziert werden (fehlende Koilozytose). Dem Partner eines Patienten mit HPV-assoziierten genitalen Neoplasien sollte eine Untersuchung zum Ausschluß eigener genitaler Neoplasien empfohlen werden.

Therapie der CIN

Die Abklärung auffälliger zytologischer Befunde sollte entsprechend den Leitlinien der AG Zervixpathologie und Kolposkopie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe möglichst minimal invasiv mittels kolposkopisch gesteuerten Knipsbiopsien erfolgen. Das optimale therapeutische Vorgehen bei histologisch gesicherten cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) richtet sich nach dem Schweregrad der Präkanzerose, dem Typ der Transformationszone und dem Wunsch der Patientin. Eine etablierte medikamentöse Behandlung steht bisher nicht zu Verfügung.

Die Transformationszonen (TZ) lassen sich in 3 Typen einteilen:

Typ 1 : Die TZ liegt ausschließlich auf der Ektozervix

Typ 2 : Die TZ erstreckt sich in den Zervikalkanal, die kraniale Grenze kann kolposkopisch eindeutig zirkulär abgegrenzt werden

Typ 3 : Die TZ reicht in die Endozervix, die kraniale Grenze kann kolposkopisch nicht eingesehen werden

Bei Typ 1 und 2 TZ ist die Verlässlichkeit der kolposkopisch-histologischen Diagnose bei ausreichender Expertise des Untersuchers sehr hoch. Da diese TZ-Typen bei der Mehrzahl junger Frauen in der Reproduktionsphase vorliegen und sich in dieser Altersgruppe CIN 1 und CIN 2 besonders häufig spontan zurückbilden, sollte in diesen Fällen ein konservatives Management bevorzugt werden. Zur Abgrenzung von reaktiv bedingten Pseudodysplasien kann eine HPV-Testung besonders bei CIN1 sinnvoll sein . Bei HPV-Negativität kann in üblichen jährlichen Vorsorgeintervallen kontrolliert werden, bei HPV-HR-Positivität ist eine engermaschige Kontrolle, bzw. nach individueller Abwägung unter Einbeziehung der Patientin auch eine Therapie sinnvoll. CIN 3 müssen dagegen unabhängig vom TZ-Typ immer operativ behandelt werden, lediglich bei Schwangeren ist es opportun, die Therapie bis 2 Monate post partum zu verzögern. Bei einer Typ 3 TZ und histologisch gesicherter CIN 2 oder zytologischem Verdacht auf das Vorliegen mittelgradiger Dysplasien (Pap IIID, Verdacht auf CIN 2) sollte eine Konisation erfolgen, bei CIN 1 oder zytologischem Verdacht auf leichte Dysplasien sollte die Indikation individuell nach Nutzen-Risiko-Abwägung gestellt werden, der HPV-Test insbesondere die Genotypisierung können hierbei hilfreich sein. Mit HPV 16 assoziierte CIN1 waren in verschiedenen Untersuchungen signifikant häufiger progredient als mit anderen HPV-HR vergesellschaftete Dysplasien, bei negativem HPV-Test wurden keine Progressionen beobachtet.

Differentialtherapie der CIN

	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Typ 1 TZ	Observation	Observation (LEEP* bei HPV-HR+)	LEEP +/- Laser
Typ 2 TZ	Observation	Observation oder LEEP (bei HPV-HR+)	LEEP
Typ 3 TZ	Observation oder Konisation (bei HPV-HR+)	Konisation (**) (bei HPV-HR+)	Konisation

(*LEEP = Loop electrosurgical excisional procedure)

(** Definition siehe Text!)

Ist eine operative Therapie indiziert, sollte diese möglichst minimal invasiv erfolgen. Methode der Wahl ist die Resektion der TZ mittels Hochfrequenzschlingen. Diese wird als LEEP (Large loop excisional procedure) oder LLETZ (Large loop excision of the transformation zone) bezeichnet. Bei Typ 3 TZ ist eine tiefe Resektion entsprechend einer Konisation erforderlich, hier ist eine kolposkopisch gesteuerte Laserkonisation oder HF-Nadelkonisation zu bevorzugen.

Neue Entwicklungen in der Therapie und Prävention

1. Therapie von Genitalwarzen mit Extrakten aus Grünem Tee
2. Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie von Genitalwarzen
3. Neue Indikationen für Imiquimod
4. Kondome
5. Impfungen

1. Therapie mit Extrakten aus Grünem Tee

In 3 placebo-kontrollierten Studien wurden an mehr als 1200 Patienten mit genitalen und perianalen Warzen verschiedene Polyphenon® E Formulierungen und Dosierungen in einer dreimal täglichen lokalen Verabreichung über 12 bzw. 16 Wochen mit einer Placebo-Formulierung verglichen.

Bei insgesamt 54% (bei 63% der weiblichen Probanden und bei 49% der männlichen Probanden) kam es zur völligen Abheilung der genitalen Warzen. Die Rezidivquote war mit 6,2% der Fälle extrem niedrig. Der mögliche therapeutische Nutzen wird durch ein gutes Sicherheitsprofil unterstrichen. Systemische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Eine Unterbrechung der Therapie wegen starker lokaler Nebenwirkungen war nicht erforderlich. (Medigene data on file; Gross in Vorbereitung).

2. Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie

Eine weitere therapeutische Möglichkeit stellt die photodynamische Therapie (PDT) nach Applikation von 5-Aminolävulinsäure (ALA) dar. Die schnell proliferierenden Zellen in den viralen Akanthomen akkumulieren selektiv das ALA-induzierte Protoporphyrin IX im Vergleich zu den umliegenden nicht infizierten Keratinozyten (Fehr et al. 2002). Unter Beleuchtung mit rotem Licht kommt es zur Induktion von Nekrose und Apoptose mit nachfolgender Remission der Hautveränderungen. In mittlerweile drei Studien konnte eine komplette Remission in 66-95% (5-24

Monate Nachbeobachtungsphase) erzielt werden, in einer vergleichenden Studie zeigte sich kein Unterschied zu konventionellen Therapieverfahren (CO₂-Laser oder Exzision). Die selektive Porphyrinanreicherung in Kondylomen kann zur Fluoreszenzdiagnostik (FD) der Läsionen genutzt werden. So grenzen sich unter Anregung mit blauem Licht verdächtige Areale aufgrund ihrer typischen rot-violetten Fluoreszenz deutlich von umliegendem Gewebe ab. Mittels FD konnte so die Rezidivrate bei Nd:YAG-Lasertherapie urethraler Kondylome von 47,3% auf 21,3% gesenkt werden (Stefanaki et al. 2003, Szeimies et al. 2003, Wang et al. 2004, Zank et al. 2003).

3. Neue Indikationen für Imiquimod

In einer Reihe von Kasuistiken und Sammelkasuistiken wurde die erfolgreiche Anwendung von Imiquimod bei der bowenoiden Papulose (Goorney 2004) und beim genitoanalen Morbus Bowen beschrieben (Prinz 2004, Mandekou-Lefaki 2005). Kontrollierte Studien liegen für diese Indikationen jedoch nicht vor. Die Anwendung erfolgt ausschließlich im Off-label-use. Gleiches gilt für die Anwendung von magistral rezeptierten Imiquimod-Suppositorien zur Anwendung bei intraanal Kondylomen (Kaspari 2002).

4. Kondome

Kondome haben nur einen gewissen präventiven Effekt im Hinblick auf die HPV-Infektion, da nur die vom Kondom bedeckten Anteile des Genitale geschützt sind. Dennoch ist Kondomschutz indiziert solange Condylomata acuminata nachweisbar sind und ebenso mindestens 6 Wochen nach erfolgreicher Therapie der Kondylome. Unabhängig hiervon wird bei jeder neuen Partnerschaft zu Kondomschutz geraten. Untersuchungen von Hogewoning und Mitarbeitern (2003) haben gezeigt, dass bei Frauen mit CIN 1 und CIN 2, deren Männer regelmäßig über 2 Jahre Kondomschutz einhalten, signifikant häufiger eine Spontanregression nachweisbar ist, als bei Frauen mit CIN ohne Kondomschutz. Gleichfalls ist die Clearance-Rate der zervikalen HPV-Infektion signifikant größer bei Frauen kondomgeschützter Männer als bei Frauen deren Männer kein Kondom benutzen.

5. Impfungen

Mit der Entwicklung von Virus Like Particle (VLP) – Impfstoffen wird v.a. angestrebt, die Entwicklung des Zervixkarzinoms zu verhindern. Auch andere HPV16- und HPV18-assoziierte Karzinome (Vulva CA, Penis CA*), können möglicherweise verhindert werden. Bisher stehen zwei Impfstoffe kurz vor der Zulassung. Die quadrivalente Sanofi-Pasteur-MSD HPV 6, 11, 16, 18 L1-VLP-Vakzine verhindert die Entstehung von HPV 16/18 induzierten CIN2/3 (Villa et al. 2005) Läsionen vollständig. Zusätzlich soll diese Vakzine 90% der Fälle mit HPV 6, 11-assoziierten Genitalwarzen vorbeugen. Auch die bivalente HPV16, 18 L1 VLP-Vakzine (GSK) verhindert wahrscheinlich ca. 70% der Zervixkarzinome und Vorläuferläsionen CIN 2/3 (Harper et al. 2004). Es ist geplant, diese Impfstoffe in Deutschland frühestens 2006-2007 auf den Markt zu bringen. Zielgruppen sind zunächst präadoleszente Mädchen, später auch männliche Jugendliche. Die Entwicklung therapeutischer Impfstoffe hat bisher weniger erfolgversprechende Ergebnisse erbracht.

Abkürzungsverzeichnis

AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HPV	Humanes Papillomavirus
I. E.	Internationale Einheiten
Mio.	Millionen
Nd-YAG-Laser	Neodymium-YAG-Laser
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
STD	Sexually transmitted disease
VAIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie

Literaturverzeichnis

- ANSINK AC, KRUL MRL, DE WEGER RA, KLEYNE JAFW, PIJPERS H, VAN TINTEREN H, DE KRAKER EW, HELMERHORST T, HEINTZ APM. Human Papillomavirus, lichen sclerosus, and squamous cell carcinoma of the vulva: detection and prognostic significance. *Gynecol.Oncol.* 52: 180-184 (1994)
- ARBYN M, BUNTINX F, VAN RANST M, PARASKEVAIDIS E, MARTIN-HIRSCH P, DILLNER J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 18; 96(4): 280-293 (2004)
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) ATLANTA: Guidelines for treatment of Sexually Transmitted Diseases Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 47 RR – 1: 88-96 (1998)
- DE SANJOSE S, ALMIRALL R, LLOVERAS B, FONT R, DIAZ M, MUNOZ N, CATALA I, MEIJER CJ, SNIJDERS PJ, HERRERO R, BOSCH FX. Cervical human Papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 30 (10): 788-793 (2003)
- FEHR MK, HORNING R, DEGEN A, SCHWARZ VA, FINK D, HALLER U, WYSS P: Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med* 30: 273-279 (2002)
- FERRERA A, VELEMA JP, FIGUEROA M, et al. Human papillomavirus infection, cervical dysplasia and invasive cervical cancer in Honduras: a case-control study. *Int J Cancer* 9 82(6): 799-803 (1999)
- GARLAND SM, SELLORS JW, WIKSTROM A, PETERSEN CS, ARANDA C, ARACTINGI S, MAW RD; Imiquimod Study Group. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts--results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial. *Int J STD AIDS.* 13(9): 647; author reply 647-648.;(2002) *Int J STD AIDS.*12(1): 22-28 (2001)
- Gorney BP, Polori R. A case of Bowenoid papulosis of the penis successfully treated with topical imiquimod cream 5%. *Int J STD AIDS.* 15: 833-835 (2004)
- GROSS G, VON KROGH G.: Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997)
- GROSS G, VON KROGH G.: Therapy of anogenital HPV-induced lesions. In: Orth G, Jablonska S (eds) *Papillomaviruses: part two. Clinics in Dermatology* 15 (3) 7: 457-470 (1997a)
- GROSS G, BARRASSO R. Human Papillomavirus Infection. A Clinical Atlas. Ullstein-Mosby, Wiesbaden, Berlin (1997)
- GROSS G: Therapy of human papillomavirus infection and associated epithelial tumors *Intervirology* 40: 368-377 (1997)
- GROSS G, PFISTER H.: Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 193(1): 35-44 (2004)
- HAIPOPOULOS D, DIAKOMANOLIS E, RODOLAKIS A, VLACHOS G, ELSHEIKH A, MICHALAS S.: Safety and efficacy of locally applied imiquimod cream 5% for the treatment of condylomata acuminata of the vulva. *Arch Gynecol Obstet.* 270(4): 240-243 (2004)
- HARPER DM, FRANCO EL, WHEELER C, FERRIS DG, JENKINS D, SCHUIND A, ZAHAF T, INNIS B, NAUD P, DE CARVALHO NS, ROTELI-MARTINS CM, TEIXEIRA J, BLATTER MM,

KORN AP, QUINT W, DUBIN G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 13-19;364 (9447): 1731-1732 (2004)

HO GYF, BIERMAN R, BEARDSLEY L, CHANG CJ, BURK RD.: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338: 423-428 (1998)

HOFSTETTER A.G.: *Laser in der Urologie. Eine Operationslehre.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York; 1995

HOGEWONING CJ, BLEEKER MC, VAN DEN BRULE AJ, VOORHORST FJ, SNIJDERS PJ, BERKHOF J, WESTENEND PJ, MEIJER CJ. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 10;107:811-816 (2003)

HPV SEQUENCE DATABASE. <http://hpv-web.lanl.gov/>

INGRAM L; EVERETT VD, LYMA PR et al.: Epidemiology of adult sexually transmitted disease agents in children being evaluated for sexual abuse. *Pediatr Infect Dis* 11: 945-950 (1992)

KARLSSON, JONSSON M, EDLUND et al.: Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. *Sex Transm Dis* 22 : 119-126 (1995)

KASPARI M, GUTZMER R, KASPARI T, KAPP A, BRODERSEN JP. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol.* 147:757-9 (2002)

KOUTSKY L: Epidemiology of genital human papillomavirus infection *Am J Med* 102 (5A) : 3-8 (1997)

LEDGER WJ, JEREMIAS J, WITKIN SS.: Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am J Obstet Gynecol* 182: 860-865 (2000)

LORINCZ AT, RICHART RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med.* 127(8):959--968. Review. (2003)

LOS ALAMOS NATIONAL LABORATORY BIOSCIENCE DIVISION. <http://www.stdgen.lanl.gov/>
Mandekou-Lefaki I, Delli F, Koussidou-Eremondi T, Mourellou-Tsatsou O, Dionyssopoulos A. Imiquimod 5% cream: a new treatment for Bowen's disease. *Int J Tissue React.* 2005;27: 31-38.

MAW R.: National Guidelines for the management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 75 (Suppl 1): 571-575 (1999)

PETRY K U, KÖCHEL H, BODE U, SCHEDEL I, NIESERT S, GLAUBITZ M, MASCHEK H, KÜHNLE H.: Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. *Gynecol Oncol* 60: 30-34 (1996)

PETRY KU, BÖHMER G, IFTNER T, DAVIES P, BRUMMER O, KÜHNLE H.: Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 186: 28-34 (2002)

PETRY KU, MENTON S, MENTON M, VAN LONEN-FROSCH F, DE CARVALHO GOMES H, HOLZ B, SCHOPP B, GARBRECHT-BUETTNER S, DAVIES P, BÖHMER G, VAN DEN AKKER E, IFTNER T.: Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients . *Br J Cancer* 88: 1570-1577 (2003)

- PRINZ BM, HAFNER J, DUMMER R, BURG G, BRUSWANGER U, KEMPF W. Treatment of Bowen's disease with Imiquimod 5% cream in transplant recipients. *Transplantation*. 77:790-791 (2004)
- RATNAM S, FRANCO EL, FERENCZY A.: Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 945-951 (2000)
- REICH O, HUNGERHUBER E, HOFSTETTER A, FRIMBERGER D, ZAAK D, SIEBELS M, GUSBETH G, SCHNEEDE P.: Fluorescence guided laser therapy of urethral warts. *Med Laser Appl*. 18: 117-122 (2003)
- SAUDER DN, SKINNER RB, FOX TL, OWENS ML.: Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sex Transm Dis*. 30(2): 124-128 (2003)
- SCHNEEDE P, MUNCH P, ZILLER F, et al.: Harnröhrencondylome. Eine therapeutische Herausforderung. *Hautarzt* 52(5): 411-417 (2001)
- SCHNEIDER A, HOYER H, LOTZ B, LEISTRITZA S, KÜHNE-HEID R, NINDL I, MÜLLER B, HAERTING J, DÜRST M.: Screening for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 89: 529-534 (2000)
- SOLOMON D, SCHIFFMAN M, TARONE R.: Comparison of Three Management Strategies for Patients With Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Baseline Results From a Randomized Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 93: 293-299 (2001)
- STEFANAKI IM, GEORGIU S, THEMELIS GC, VAZGIOURAKI EM, TOSCA AD: In vivo fluorescence kinetics and photodynamic therapy in condylomata acuminata. *Br J Dermatol*. 149: 972-976 (2003)
- SZEIMIES RM: Photodynamic therapy for human papilloma virus-related diseases in dermatology. *Med Laser Appl*. 18: 107-116 (2003)
- TYRING S, EDWARDS L, CHERRY LK, RAMSDELL WM, KOTNER S, GREENBERG MD, VANCE JC, BARNUM G, DROMGOOLE SH, KILLEY FP, TOTER T.: Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol*. 134(1): 33-38 (1998)
- VILLA LL, COSTA RL, PETTA CA, ANDRADE RP, AULT KA, GIULIANO AR, WHEELER CM, KOUTSKY LA, MALM C, LEHTINEN M, SKJELDESTAD FE, OLSSON SE, STEINWALL M, BROWN DR.: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial *Lancet Oncology* 6,(5),1: 271-278(2005)
- VON KROGH G, LACEY CJN, GROSS G, BARRASSO R, SCHNEIDER A.: European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 76 : 162-168 (2000)
- WANG XL, WANG HW, WANG HS, XU SZ, LIAO KH, HILLEMANN P: Topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol*. 151: 880-885 (2004)
- ZAAK D, HOFSTETTER A, FRIMBERGER D, SCHNEEDE P.: Recurrence of condylomata acuminata of the urethra after conventional and fluorescence-controlled Nd:YAG laser treatment. *Urology* 61(5): 1011-1015 (2003)

Verfahren zur Konsensbildung:

Die erste Fassung vom 17. Juni 2000 wurde von folgendem Expertengremium der Deutschen STD-Gesellschaft, der Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft am 28. November 2005 überarbeitet und am 01. März 2006 fertiggestellt:

Prof. Dr. G. Gross (Rostock) (Dermatologie-Venerologie)
PD Dr. H. Ikenberg (Frankfurt/ Main) (Gynäkologie-Geburtshilfe)
Prof. Dr. med. K.U. Petry (Wolfsburg) (Gynäkologie-Geburtshilfe)
Prof. Dr. H. Pfister (Köln) (Virologie)
PD Dr. med. P. Schneede (Memmingen) (Urologie)
Prof. Dr. med. H. Schöfer (Frankfurt/ Main) (Dermatologie-Venerologie)
Prof. Dr. med. R.M. Szeimies (Regensburg) (Dermatologie-Venerologie)

Erarbeitet von:

Univ. Prof. Dr. G. Gross (Rostock)
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Klinikum der Universität Rostock AÖR
Augustenstraße 80-84
18055 Rostock
Email: gerd.gross@med.uni-rostock.de

Subkommission: Infektiöse Hauterkrankungen

Erstellungsdatum:

01. März 2006

Letzte Überarbeitung:

11. Juli 2006

Nächste Überprüfung geplant:

Eine Anhebung der Leitlinie auf S2-Niveau ist geplant (siehe Link AWMF-Anmelderegister)