

Condylomata acuminata

Update zu Diagnostik, Therapie und Prophylaxe

HPV-Infektionen sind die häufigste sexuell übertragbare Krankheit, die bisher den Grossteil der sexuell aktiven Menschen irgendwann in ihrem Leben traf. Dem Dermatologen präsentieren sich die Betroffenen zum Beispiel mit den im Anogenitalbereich auftretenden Condylomata acuminata. Darüber hinaus ist aber auch das onkogene Potenzial der humanen Papillomaviren (HPV) von Bedeutung. Am Swiss Derma Day in Luzern gab Dr. Severin Lächli vom Universitätsspital Zürich ein Update zum Management von Kondylomen wie auch zur Prävention von HPV-Infektionen.

Die HPV-Infektion ist nicht nur eine häufige durch Sexualkontakt übertragene infektiöse Erkrankung, sondern auch ein wichtiges Kanzerogen. Bei Männern, die Sex mit Männern haben, sind die Analkarzinome relativ gesehen häufiger als das Zervixkarzinom bei den Frauen. Auch bei anderen Krebsformen spielt HPV eine wichtige Rolle: So ist HPV beispielsweise bei 72 Prozent der oropharyngealen Karzinome nachweisbar. Darüber hinaus ist die HPV-Infektion aufgrund der Disruption der Schleimhautbarriere auch ein unabhängiger Risikofaktor für eine HIV-Infektion. Es gibt also viele Gründe, gegen HPV-Infektionen vorzugehen.

Allerdings gibt es über 180 Typen von HPV. Sie werden weiter unterschieden in die Low-risk- und die High-risk-Typen. Mindestens 85 Prozent der Kondylome werden durch die beiden Low-risk-Typen HPV 6 und 11 ausgelöst; allerdings können auch andere HPV-Typen, auch solche aus der High-risk-Gruppe, Kondylome verursachen.

Die Prävalenz von klinisch sichtbaren genitalen Warzen liegt bei 1 Prozent der erwachsenen Bevölkerung, allerdings ist die subklinische Infektion mit etwa 15 Prozent weitaus häufiger. Die Lebenszeitinzidenz der sexuell aktiven Bevölkerung beträgt wahrscheinlich sogar über 80 Prozent. «Also hat fast jeder, der

sexuelle Kontakte hatte, irgendwann in seinem Leben einmal einen HPV-Infekt», betonte Lächli.

Die Übertragung findet durch Haut- und Schleimhautkontakte statt, am häufigsten in den ersten Jahren der sexuellen Aktivität. Die Inkubationszeit liegt bei 1 bis 3 Monaten, was in der Beratung der Betroffenen wichtig ist. Denn häufig kommt die Frage auf, bei wem man sich angesteckt hat und ob der derzeitige Partner fremdgegangen ist. Das ist aber eben oft nicht klar, da eine Infektion sehr lange latent vorhanden sein kann, so Lächli: «Das muss man dem Patienten gut erklären.» Und: 90 Prozent der Infektionen sind nach 2 Jahren nicht mehr nachweisbar.

Leitliniengerechtes HPV-Management

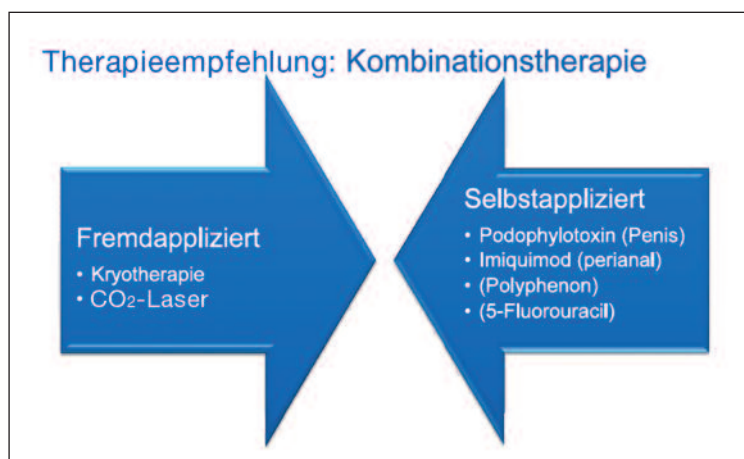
Das Behandlungsziel ist die Entfernung der symptomatischen Warzen. Möglicherweise bleibt bei einem Grossteil der Patienten trotzdem eine Viruspersistenz, was sich allerdings schlecht kontrollieren lässt. Obwohl es für die Partnerbehandlung keine Evidenz gibt, wird zumindest eine klinische Untersuchung der Partner empfohlen; falls auch bei den Partnern symptomatische Warzen vorhanden sind, sollen diese entfernt werden, um dem «Pingpong-Effekt» vorzubeugen.

Zu den Risikofaktoren zählt Nikotin, welches auch das Risiko der Persistenz der HPV-Infektion erhöht. Zudem ist bei Rauchern das Risiko für ein HPV-assoziiertes Analkarzinom im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich erhöht. «Das ist ein Thema, das man bei diesen Patienten unbedingt auch ansprechen sollte», empfahl Lächli.

Es gibt eine neue, sehr umfassende S2K-Leitlinie, die präzise Anweisungen gibt, wie man Patienten mit Genitalwarzen und HPV-assoziierten Krebsvorstufen in der Anogenitalregion behandeln sollte (1).

Diagnostik – primär klinisch

Die Diagnose der Kondylome ist primär eine klinische. Gelegentlich kann der Essigsäuretest hilfreich sein, vor allem zur Feststellung der Ausdehnung



eines HPV-Infekts; allerdings ist seine Spezifität sehr niedrig. Wichtige Differenzialdiagnosen sind Condylomata lata, Mollusken, Lues II, Hirsuties papillaris und die Skabies, die im Genitalbereich ebenfalls papulöse Hautveränderungen verursachen kann.

Bei perianaler Lokalisation der Kondylome sollte unbedingt eine Proktoskopie durchgeführt werden, bei einem meatalen Befall eine Urethroskopie. Während jedoch für die Urethroskopie die Empfehlung besteht, sie erst nach Behandlung der aussen sichtbaren Kondylome durchzuführen, um eine mögliche Virusverschleppung in die Urethra zu verhindern, ist die Empfehlung zum Timing bei der Proktoskopie nicht sehr klar. «Vor allem, wenn wir aufgrund des sexuellen Verhaltens des Patienten einen starken Verdacht haben, dass auch ein intraanaler Befall vorliegen könnte, führen wir die Proktoskopie meistens bereits bei der Erstkonsultation durch», berichtete hierzu Läuchli.

Eine Biopsie ist für die Diagnose der Kondylome nicht notwendig, sie wird aber in speziellen Situationen empfohlen – zum Beispiel bei Nichtansprechen auf die Therapie und bei atypischem Aussehen, raschem Wachstum, bei Pigmentierung, fehlender Verschieblichkeit und auch bei sehr grossen Läsionen, also bei Verdacht auf eine invasive Präkanzerose.

Zur Frage der HPV-Typisierung wird in der Leitlinie klar Stellung bezogen: In den meisten Fällen ist die HPV-Typisierung nicht sinnvoll, denn es ist eine relativ teure Untersuchung, die von den Krankenkassen nicht übernommen wird und die im Prinzip keinen Einfluss auf die weitere Behandlung hat.

Therapie - am besten kombiniert

Bei der Therapie wird zwischen fremdapplizierten (in der Sprechstunde durch Fachpersonal) und selbstapplizierten Behandlungen unterschieden. Die Evidenzlage weist eine «extrem grosse Streubreite» auf, wie Läuchli betonte. Bei allen Therapien werden Erfolgsraten von 30 bis 90 Prozent angegeben, allerdings sind bei allen die Rezidivraten mit 10 bis 60 Prozent ebenfalls hoch.

Die wichtigsten Behandlungsoptionen zur Selbstapplikation:

- ▲ **Podophylotoxin:** Es wird in erster Linie als Lösung vom Patienten selbst auf die Läsionen getupft. Die Applikation muss relativ präzise erfolgen, weil es sonst starke entzündliche Reaktionen geben kann. Die Heilungsraten liegen bei 45 bis 77 Prozent, die Rezidivraten allerdings bei alleinigem Einsatz um die 38 Prozent. Diese Therapieform ist nur für kleine Flächen geeignet.
- ▲ **Imiquimod (Aldara®)** ist nicht nur zur Therapie aktinischer Keratosen, sondern auch für die Therapie der genitalen Warzen zugelassen. Die Heilungsra-

ten liegen bei 40 bis 70 Prozent, die Rezidivraten bei 9 bis 19 Prozent. Es verursacht gelegentlich eine starke lokale Entzündungsreaktion, die allerdings zum Teil erwünscht ist, da sie als Zeichen der Wirkung angesehen wird.

- ▲ **Polyphenon** steht als Grünteeextrakt (Veregen® Salbe) mit antioxidativen, antitumoralen und antiviralen Eigenschaften zur Verfügung. Die Heilungsraten liegen bei 54 bis 65 Prozent, die Rezidivraten bei 12 Prozent. Die Anwendung hat weniger irritative Nebenwirkungen als andere Therapien, ist aber mit 3 Applikationen pro Tag von der Compliance her etwas mühsam.
- ▲ **5-Fluorouracil** (z.B. als Efudix®) hat ähnlich gute Heilungsraten wie Imiquimod, ist aber für die Indikation der Kondylombehandlung nicht zugelassen.
- ▲ **Cidofovir-Creme** kann als Magistralrezeptur (3% Creme) hergestellt werden. Es gibt Fallberichte über einen erfolgreichen Einsatz, auch bei Kindern und Immunsupprimierten. Sie ist allerdings teuer und kann aufgrund der Nephrotoxizität schwere Nebenwirkungen haben. Sie wird daher in den Leitlinien nicht empfohlen, auch nicht als Zweitlinientherapie.
- ▲ **Interferongel** wurde ebenso bereits versucht, ist allerdings ebenfalls teuer und erreicht keine guten Heilungsraten. Daher wird es in den Leitlinien nicht empfohlen.
- ▲ **Ingenolmebutat (Picato®)** ist für die Therapie aktinischer Keratosen zugelassen. In einer Fallserie erreichten 16 von insgesamt 17 Behandelten eine vollständige Regredienz, wobei der Wirkstoff bei den meisten nur einmal appliziert wurde. Aufgrund dieser Daten ist ein Off-label-Einsatz nach Einschätzung von Läuchli durchaus zu vertreten.

Die wichtigsten Behandlungsoptionen zur Fremdapplikation:

- ▲ **Kryotherapie** ist billig und schnell in der Praxis durchführbar. Die Heilungsrate ist mit 90 Prozent sehr gut, und häufig genügt bereits die einmalige Anwendung. Allerdings ist die Rezidivrate hoch, und die Prozedur kann für den Patienten schmerzhaft sein. Ein wichtiger Vorteil ist, dass man die Kryotherapie auch für intraanale Kondylome anwenden kann.
- ▲ **CO₂-Laser-Therapie** wird heute häufig eingesetzt. In einer Schweizer Studie konnte mit diesem Verfahren bei 67 Prozent eine gute Abheilung erzielt werden, wobei diesbezüglich auch keine Unterschiede zwischen HIV-positiven und -negativen Patienten zu beobachten waren (3). «Wir verwenden die CO₂-Laser-Behandlung vor allem für den ausgedehnten Befall bei perianalen Kondylomen», berichtete Läuchli. Auch intraanale Kondylome können mit diesem Verfahren behandelt werden, allerdings am besten unter Narkose.

Zusammenfassend sind die höchsten Erfolgsraten mit einer Kombination aus einer fremdapplizierten Therapie und einer Nachbehandlung durch den Patienten selbst zu erzielen. Meistens behandelt Lächli seine Patienten mit Kryotherapie. Wenn es sehr ausgedehnte, grosse Kondylome sind, kommt eher der CO₂-Laser zum Einsatz. Zur Nachbehandlung verschreibt er in der Regel Podophylotoxin, wenn es nur einzelne Läsionen sind, bei grösseren Flächen eher Imiquimod oder Grünteextrakt (siehe *Abbildung*). Verschiedene Studiendaten bestätigen die Effektivität eines solchen kombinierten Vorgehens: Mit einer Kombination aus CO₂-Laser und Imiquimodtherapie wurden eine Erfolgsrate von 65 Prozent und eine anschliessende Rezidivrate von 7 Prozent nach 6 Monaten erzielt (4). Eine weitere, aktuell publizierte Studie untersuchte die Kombination aus Kryotherapie und Podophyllin sowie eine anschliessende Immunmodulation mit Grünteextrakt. Damit wurden eine Heilungsrate von 96,3 Prozent sowie eine Rezidivrate von 7,4 Prozent nach 6 Monaten erreicht (5).

Ein anderes Vorgehen ist bei der bowenoiden Papulose und bei intraepithelialen Neoplasien erforderlich: Hier wird in erster Linie bei kleinen Läsionen die Exzision empfohlen. Alternativ können ablativ Verfahren wie CO₂-Laser oder Elektrokauterisation, eventuell auch die Kryotherapie eingesetzt werden. Auch hier können die Verfahren mit einer Nachbehandlung, zum Beispiel mit Imiquimod oder 5-FU, kombiniert werden.

Aufgrund der hohen Rezidivraten ist die Nachsorge bei Kondylompatienten besonders wichtig. «Bei allen Therapien bestellen wir alle Patienten nach 4 bis 8 Wochen und dann nach 3 Monaten nochmals ein», berichtete Lächli. Bei einer intraepithelialen Neoplasie erfolgt eine weitere Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten. HIV-Patienten sollten ohnehin alle 12 Monate kontrolliert werden.

Anogenitale Karzinome

Anogenitale Karzinome sind im Zusammenhang mit HPV-Infektionen ein wichtiges Thema, vor allem auch wegen des Zusammenhangs von HPV- und HIV-Infektionen. Bei dieser Klientel besteht die Pflicht, Screeninguntersuchungen durchzuführen. Seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) haben die meisten Infektionskrankheiten bei HIV-Infizierten abgenommen, aber die HPV-induzierten Läsionen sind hier immer noch häufig. In einer deutschen Studie wurden bei 54 Prozent der HIV-positiven Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), Kondylome gefunden (6). Bei den HIV-positiven Patienten sieht man häufiger atypische Erscheinungen, andere Verteilungsmuster, es sind häufiger verschiedene HPV-Typen nachweisbar. Zudem finden sich viel häufiger dysplastische Areale im Bereich der Kondylome, auch bei Befall mit Low-risk-Subtypen, wie zum

Beispiel bei HPV 6 und 11. Dies ist ein Grund, warum die HPV-Typisierung im klinischen Alltag nicht sinnvoll erscheint. «Was wir verhindern wollen, ist das Analkarzinom, das in 90 Prozent der Fälle durch HPV verursacht wird», betonte Lächli. Oft beobachtet man bei den Betroffenen eine anale intraepitheliale Neoplasie, deren Präsentation unterschiedlich sein kann (z.B. bowenoid, erythroplakisch, leukoplakisch und verrukös). «Wir sollten also vor allem die HIV-Patienten, die einen perianalen HPV-Infekt haben, eigentlich lebenslänglich mindestens jährlich screenen», forderte Lächli. Für sinnvoll hält er in diesem Zusammenhang ein klinisches Screening, bei HIV-positiven MSM mit einer einmal jährlichen Anoskopie, die idealerweise als High-Resolution-Anoskopie erfolgen sollte. Bei klinisch verdächtigen Läsionen sollte «relativ grosszügig» biopsiert werden. Wenn solche intraepithelialen Neoplasien gefunden werden, sollte stadiengerecht behandelt werden (7):

- ▲ AIN I: Beobachtung oder topische Therapie (z.B. Imiquimod, TCA, 5-FU)
- ▲ AIN II/III: ablativ Verfahren (EK, Kryotherapie, CO₂-Laser, bei kleinen Läsionen Exzision)
- ▲ intraanale Läsionen: Exzision, EK
- ▲ zirkumferenzielle Läsionen: topisch/Follow-up.

Neuerungen bei der HPV-Impfung

Bereits seit 2006 gibt es in der Schweiz zwei zugelassene Präparate – einen bivalenten und einen quadrivalenten HPV-Impfstoff. HPV 16 und 18 sind für 70 Prozent der Zervixkarzinome verantwortlich. Diese beiden Virustypen werden von beiden Impfstoffen abgedeckt, beim quadrivalenten Impfstoff sind es zusätzlich noch die Virustypen HPV 6 und 11. Daher hat der quadrivalente Impfstoff auch eine protektive Wirkung gegen die wichtigsten Verursacher von Kondylomen. «Es gibt daher meiner Meinung nach keinen Grund, den bivalenten Impfstoff einzusetzen, wenn man bei gleicher Schutzwirkung einen Impfstoff einsetzen kann, der auch vor Kondylomen schützt», betonte Lächli. Die Daten zur Schutzwirkung dieser Impfung sind sehr gut. Als Beispiel berichtete Lächli über die Daten aus Australien – dort wurden bereits sehr frühzeitig möglichst alle Mädchen noch vor Aufnahme der sexuellen Aktivität geimpft. «Mit einer Durchimpfrate von 84 Prozent sieht man jetzt bereits eine Reduktion dieser intraepithelialen Neoplasien um 46 Prozent», so Lächli weiter. Allerdings schien wenig Kreuzschutz bezüglich der anderen HPV-Typen zu bestehen.

Daher wurde ein nonavalenter Impfstoff entwickelt, der weitere HPV-Typen abdeckt (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) und der seit 2016 als Gardasil 9® auch in der Schweiz zugelassen ist. Die darin enthaltenen zusätzlichen Virustypen sind für zirka 20 Prozent der Zervixkarzinome und für 35 Prozent der als Präkanzerosen angesehenen HSIL (hochgradige squamöse

intraepitheliale Läsionen) verantwortlich. In Europa wird mit diesem neuen Impfstoff ein 91-prozentiger Schutz vor Zervixkarzinomen erreicht (8).

Neu besteht seit 2016 die Empfehlung, dass auch Knaben und Männer geimpft werden sollen. Denn es hat sich gezeigt, dass bei Männern die Schutzwirkung ebenfalls sehr gross ist. Die Immunogenität ist auch bei HIV-Positiven gegeben, und bei MSM lässt sich eine Reduktion der intraepithelialen Neoplasien erreichen.

«Ganz wichtig ist aber, dass mit der Durchimpfung der Männer auch Kondylome verhindert werden können», betonte Läuchli. Hier gilt die Devise: «Männer sind keine Moskitos!» Man impft die Männer heute also nicht nur, um sie als «Vektoren» auszuschalten, sondern auch, um sie selbst vor HPV-assoziierten Erkrankungen zu schützen.

Es gibt einzelne Fallberichte von Heilungen HPV-induzierter Läsionen nach Applikation der HPV-Impfung (9, 10). Allerdings gibt es aus den grossen Studien keine Evidenz für eine therapeutische Wirksamkeit, wie Läuchli zu bedenken gab: «Ich denke, man kann nicht empfehlen, den Impfstoff therapeutisch einzusetzen.» Was allerdings gezeigt wurde: Nach einer Behandlung treten bei erwachsenen Patienten, die geimpft werden, Rezidive etwas seltener auf.

Wer sollte gegen HPV geimpft werden?

In der Schweiz gibt es in allen Kantonen Impfprogramme, und alle empfehlen, dass sämtliche Mädchen im Alter von 11 bis 14 Jahren geimpft werden, bei den 15- bis 26-Jährigen wird auch eine Nachimpfung empfohlen, die ebenso wie die Impfung im Alter von 11 bis 14 Jahren von den Kranken-

kassen übernommen wird. «Das ist allerdings provisorisch, und es wird im Laufe dieses Jahres entschieden, ob das verlängert wird», berichtete Läuchli. Bei den Knaben wird die Impfung aller 11- bis 26-Jährigen empfohlen und ebenfalls übernommen. Die Impfung vor Aufnahme der sexuellen Aktivität ist dabei sicher am sinn-vollsten. Man kann sie aber durchaus auch bei Erwachsenen, die einem hohen HPV-Risiko ausgesetzt sind, in Erwägung ziehen. ▲

Adela Žatecky

Referenzen:

1. Gross GE et al: S2k Leitlinie HPV-assoziierte Läsionen der äusseren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut. www.awmf.org, AWMF-Registernummer: 082-008 (Stand: 1.9.2017).
2. Schopf RE: Ingenol mebutate gel is effective against anogenital warts – a case series in 17 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(6): 1041-1943.
3. Carrozza PM et al.: CO₂ laser surgery for extensive, cauliflower-like anogenital condylomata acuminata: retrospective long-term study on 19 HIV-positive and 45 HIV-negative men. *Dermatology* 2002; 205(3): 255-259.
4. Hoyme UB et al.: Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10(2): 79-88.
5. Juhl ME et al.: Combined treatment of anogenital HPV infection with cryodestruction, podophyllin 25% and post-ablation immunomodulation with sinecatechins 15% ointment – a retrospective analysis. *Int J STD AIDS* 2016; 27(12): 1071-1078.
6. Wieland U und Kreuter A: HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364(22): 2163.
7. Kreuter A et al.: Treatment of anal intraepithelial neoplasia in patients with acquired HIV with imiquimod 5% cream. *JAAD* 2004; 50(6): 980-981.
8. Zhai L und Tumban E: Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. *Antiviral Res* 2016; 130: 101-109.
9. Giuliano AR et al.: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364(5): 401-411.
10. Abeck D und Fölster-Holst R: Quadrivalent human papillomavirus vaccination: a promising treatment for recalcitrant cutaneous warts in children. *Acta Dermatol Venereol* 2015; 95(8): 1017-1019.

Quelle: Vortrag «Condylomata acuminata: Update 2018» beim Swiss Derma Day, 11. Januar 2018 in Luzern.