

MEDIAhead

report

interdisziplinär

Condylomata acuminata – Update 2012

Zusammenfassung eines Expertenforums am 7.7.2012 in Graz

Vorsitz: Priv.-Doz. Dr. Peter Komericki

Weitere Vortragende: Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christoph Grimm, Prim. Univ.-Doz. Dr. Eugen Plas, Univ.-Prof. Dr. Andreas Salat

Teilnehmerliste:

Dr. Bernd Achleitner, Dr. Michaela Frigo, Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo, OA Dr. Bernhard Haas, Dr. Drago Hüll, OA Dr. Christian Koren, Dr. Alfons Kowatsch, Dr. Gudrun Lorenz-Eberhardt, Dr. Adriana Neubauer, Dr. Sara-Dunja Pempelfort, Priv.-Doz. Paul Sator, Dr. Manfred Spanring, Dr. Elke Spreizer, Dr. Monika Stahl, Dr. Alexandra Wagner, Dr. Dietmar Wagner

Condylomata acuminata (Feigwarzen, anogenitale Warzen) sind mit einer Lebenszeitprävalenz von 10 bis 11% die häufigste sexuell übertragbare Erkrankung (STD). Ein interdisziplinär besetztes Expertenforum widmete sich den verschiedensten Aspekten dieser Krankheit, die gravierende psychische und psychosoziale Auswirkungen haben kann.

Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Diagnose



Ass. Prof. Dr. Christoph Grimm,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Medizinische Universität Wien

Die Inzidenz von Condylomata acuminata ist im Steigen begriffen (1). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und



35. Lebensjahr (2); Haupterreger sind zu 90% HPV (Humane Papillomviren) 6 und HPV 11. Die Inkubationszeit liegt zwischen drei und sechs Monaten, das Rezidivrisiko ist hoch (20-70%). Bedingt durch einen subklinischen Verlauf der ersten Erkrankungsepisode kann die Latenzzeit deutlich verlängert erscheinen, ein für Patienten, die in einer Partnerschaft leben, oft wichtiger Aspekt.

Übertragung/Prävention: Genitale Warzen werden durch vaginalen, oralen oder analen Geschlechtsverkehr bzw. durch direkten Kontakt z.B. mit der Hand übertragen. Frauen sind empfänglicher als Männer (4,9 vs. 17,4 Infektionen pro 100 Personenmonate). Der parasexuelle Infektionsweg ist selten. Bei Kindern mit Genitalwarzen sollte an Missbrauch gedacht werden (bei 30% der betroffenen Kinder).

Risikofaktoren sind eine hohe Zahl von Sexualpartnern, andere STD, Nikotinabusus und HIV-Infektion (3-6).

Kondome senken die HPV-Transmissionsrate und erhöhen die HPV-Clearance-Rate, bieten aber keinen vollständigen

Fragen aus der Praxis

Sollten Genitalwarzen in der Schwangerschaft therapiert werden?

Nein, die Patientinnen sollten aufgeklärt, aber nicht behandelt werden, außer, wenn die Kondylome ein relevantes Geburtshindernis darstellen (Behandlung in der 32. bis 34. Schwangerschaftswoche). Mit einer Therapie kann die Transmissionrate auf den Fetus und die Entstehung einer Larynxpapillomatose nicht beeinflusst werden. Auch der Geburtsmodus (vaginale Geburt oder Sectio) hat keinen Einfluss.

Ist eine Partnertherapie sinnvoll?

Therapiert werden nur sichtbare Kondylome. Das gilt auch für die Partnertherapie.

Erfordert die lokale Entzündungsreaktion unter Veregen® einer Behandlung?

Nein. Die Entzündungsreaktion ist der Wirknachweis. Eine Therapie mit Kortison würde den Effekt von Veregen®

zunichte machen. Patienten müssen darüber informiert werden.

Wie ist vorzugehen, wenn die Kondylome nach 16-wöchiger Therapie mit Veregen® noch nicht völlig beseitigt sind oder wiederkehren?

Die Zulassung von Veregen® für einen Therapiezeitraum von 16 Wochen ist durch die Dauer der Zulassungsstudien bedingt. Nach einer Therapiepause von einem Monat kann problemlos mit einem neuerlichen Zyklus begonnen werden.

Ist eine HPV-Impfung bei vorhandenen Kondylomen sinnvoll?

Ja, es sollte sofort geimpft werden. Die HPV-Impfung ist zwar nicht therapeutisch wirksam, kann aber als Prophylaxe für weitere Infektionen verabreicht werden, denn die Immunantwort auf die Impfung bei vorhandenen Kondylomen dürfte ebenso gut sein wie bei Abwesenheit von Kondylomen.

Schutz. Hocheffektiv ist die HPV-Impfung mit einer Schutzwirkung von bis zu 100% (7). In Australien führte ein konsequentes Impfprogramm für Frauen zwischen 12 und 26 Jahren zu einer drastischen Senkung der Inzidenz genitaler Warzen (8).

Klinik: Kondylome manifestieren sich als exophytische, derbe, spitze, weißliche/rosafarbene, teils konfluierende Läsionen. Typisch ist das disseminierte multifokale und multizentrische Auftreten in der Genital- und Perinealregion, seltener in der Inguinalregion. In Ausnahmefällen können Mamillae, Mundschleimhaut und Larynx betroffen sein. In 20% der Fälle ist die Analregion mitbefallen. Eine Besiedelung der Harnröhre findet sich bei Männern deutlich häufiger als bei Frauen. Meist verursachen Kondylome keine Beschwerden. Bei ausgedehntem Befall können sie Juckreiz, Brennen, Schmerzen oder vaginalen Ausfluss hervorrufen und nur in sehr seltenen Fällen auch Beschwerden bei Geschlechtsverkehr oder der Defäkation verursachen.

Diagnose: Der Blickdiagnose muss eine genaue Inspektion von Vulva, Vagina (Spekulumuntersuchung inklusive PAP-Abstrich), Zervix bzw. Glans, Sulcus coronarius, Frenulum, Penisschaft, Urethra und Anus (ev. Rektoskopie) folgen.

Eine Vulvoskopie/Kolposkopie mit 3% Essigsäure ist in vielen Fällen sinnvoll, da sich zu 10% Dysplasien im Zervikal- oder Vaginalbereich finden. Ob der Sexualpartner ebenfalls untersucht werden soll, wird kontroversiell diskutiert.

Eine Biopsie ist indiziert bei unsicherer Diagnose, schnellem Wachstum, bei Läsionen >1cm, bei pigmentierten, indurierten, fixierten oder ulzerierten Läsionen, bei Immunsupprimierten, bei Verdacht auf eine prä-maligne/maligne Erkrankung, bei mangelndem Therapieansprechen und bei schnellen und häufigen Rezidiven.

Verlauf: Genitale Warzen können über Monate bis Jahre persistieren. Die Spontanremissionsrate liegt bei bis zu 30%.

Therapie



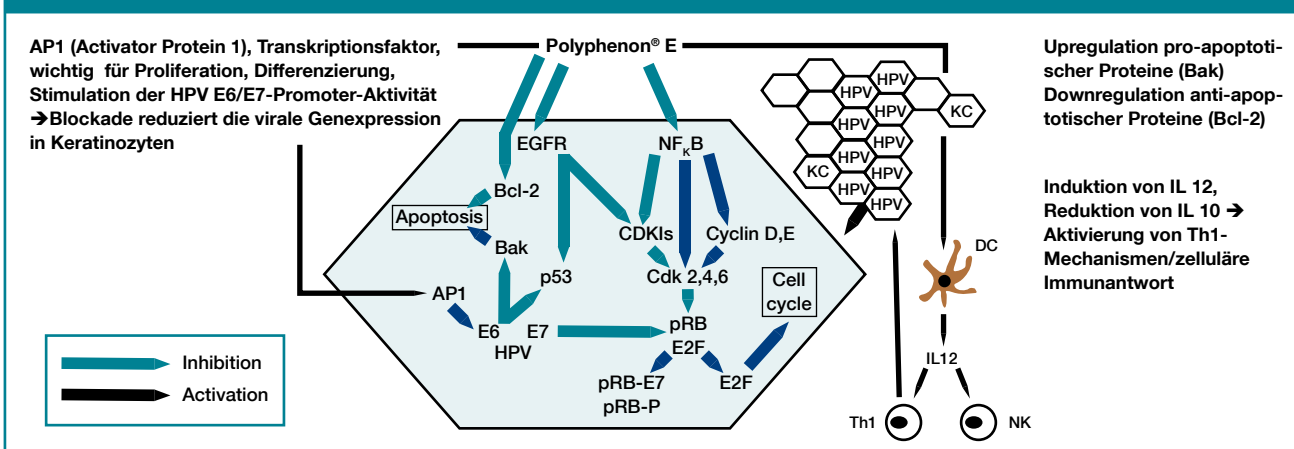
Priv.-Doz. Dr. Peter Komericki,
Klinische Abteilung für Umweltdermatologie
und Venerologie,
Medizinische Universität Graz

Ziel der Behandlung anogenitaler Warzen ist das Verschwinden sichtbarer Läsionen. Derzeit gibt es keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten therapeutischen Option. Die Wahl der Methode ist abhängig von Größe, Zahl, Lokalisation und Morphologie der Läsionen, der Angemessenheit der Therapie, den Kosten, dem Nebenwirkungsprofil und der Erfahrung des Arztes. Der Patientenwunsch spielt besonders bei der Entscheidung zwischen invasivem Eingriff und konservativer Therapie eine wesentliche Rolle. Patienten sollten darüber informiert werden, dass ein Rezidiv nicht mit einem Therapieversagen gleichzusetzen ist.

Aufgrund der nicht unerheblichen Spontanremissionsrate von Kondylomen ist ein Zuwarten vor allem bei Kindern vertretbar. Eine Partnerbehandlung kann den Therapieerfolg nicht sicher verbessern, senkt aber zumindest theoretisch das Reinfektionsrisiko. Frauen sollten an das regelmäßige PAP-Screening erinnert werden. In der Schwangerschaft kann, wie Priv.-Doz. Dr. Christoph Grimm ausführte, auf eine Therapie verzichtet werden.

Destruktive Verfahren: Kryotherapie, Excision, Elektrochirurgie, CO₂-Laser, Neodym/YAG Laser, Farbstofflasertherapie,

Abb.2: Wirkmechanismus der Catechine (In-vitro-Studien)



Nach: Stockfleth E et al., Expert Opin Biol Ther 2012; 12(6):783-793

photodynamische Therapie (PDT) und die Radiotherapie als ultima ratio bei Buschke-Löwenstein-Tumoren erfordern viel Erfahrung. Speziell bei chirurgischen Verfahren besteht die Gefahr der Über- oder Unterbehandlung.

Konservative Verfahren: In Österreich stehen zur konservativen Therapie Podophyllotoxin 0,5 Lösung, Imiquimod 5% Creme, Trichloressigsäure und seit Februar 2010 eine Polyphenon® E Salbe, zur Verfügung.

Mit destruktiven Therapieverfahren sind höhere Abheilungsraten zu erzielen als mit konservativen Verfahren, die Rezidivraten sind aber ebenfalls höher (Tab.). Die Neubildung von Kondylomen geht von den Zellen in der Umgebung der Kondylome aus, die von einer destruktiven Therapie nicht erfasst werden. Eine Kombination von Kryotherapie und Podophyllotoxin erhöht die Effektivität nicht (9). Imiquimod 5% war hinsichtlich der Effektivität ablativen Methoden unterlegen, hinsichtlich der Rezidivrate als Monotherapie wie auch Kombinationstherapie der alleinigen ablativen Therapie überlegen(10). Imiquimod 5% und Podophyllotoxin 0,5% sind vergleichbar wirksam und sicher (11,12). Als Zeichen der Wirksamkeit kommt es an der Applikationsstelle zu einer entzündlichen Reaktion, die keinesfalls mit Kortison behandelt werden darf. Dies macht den Effekt der Therapie zunichte. Das Behandlungsintervall wird an die individuelle Verträglichkeit angepasst.

Veregen® 10% Salbe als pflanzliche Alternative: Seit Februar 2010 steht Veregen® 10% Salbe® (Polyphenon® E) als erstes pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung äußerlicher Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich immunkompetenter Patienten über 18 Jahre zur Verfügung. 1g Salbe enthält 100mg gereinigtes Trockenextrakt aus Grünteelblättern (Camellia sinensis), das entspricht 55 bis 72% Epigallocatechingallat. Die Salbe ist zur dreimal täglichen Selbstapplikation über maximal 16 Wochen bestimmt. Bei nicht vollständiger Clearance kann die Therapie nach einer Therapiepause wiederholt werden.

Der exakte Mechanismus der Catechine auf genitale Warzen ist noch nicht bekannt. In-vitro-Studien weisen auf antiproliferative, antioxidative, antitumoröse, antivirale und immunstimulierende Effekte der Catechine hin, wie von Stockfleth und Meyer in einem Review aufgearbeitet (13). Der derzeit postulierte Wirkmechanismus ist in **Abbildung 2** dargestellt. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Catechine das Wachstum aktivierter Keratinozyten hemmen und darüber hinaus antioxidative Effekte haben (14).

Topisches Polyphenon® E in der in Österreich zugelassenen Konzentration von 10% wurde in mehreren plazebokontrollierten Studien getestet (15,16). Eine Metaanalyse der Daten von 660 Männern und 587 Frauen unter Therapie mit Polyphenon® E, bestätigt die Wirksamkeit, die niedrigen Rezidivraten und die gute Verträglichkeit und Sicherheit der Substanz (14). Die Abheilungsraten unter Polyphenon® E lagen zwischen 48 und 70%, die Rezidivraten am Ende der dreimonatigen Beobachtungsperioden zwischen 5,1 und 11,8% für Polyphenon® E 10%. Dies deutet auf einen Effekt auf subklinische Läsionen hin. Frauen profitierten in noch höherem Maß als Männer. Veregen® erwies sich als gut verträglich. Es traten ausschließlich lokale und in der Regel sehr milde Nebenwirkungen auf (Erytheme, Juckreiz, Brennen, Schmerzen; sehr selten Erosio-

Tab.:

Therapie	Abheilungsrate (%)	Rezidivrate (%)
Imiquimod	33-76	11-26
Podophyllotoxin	40-75	13-100
Polyphenon E 10%*	48-77	5-12
Kryotherapie	50-80	21-42
CO ₂ Laser	40-100	20-60
Elektrokaustik	40-100	22-33

Daten verschiedener Studien, keine direkte Vergleichbarkeit, high loss to follow up

* Tzellos TG et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(3):345-53

Nach: Vortrag P. Komericki 2012

nen, Ulcerationen, Ödeme, Infiltrationen oder Vesikulationen). Die Kosteneffizienz von Veregen® wurde in einer US-amerikanischen retrospektiven Analyse untersucht. Diese zeigt, dass Veregen® 15% aufgrund des Therapieerfolgs und der fehlenden Rezidive einen Kostenvorteil gegenüber Imiquimod bringt (17). Die Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines 2010 (18) empfehlen Veregen® zur Therapie externer genitaler Warzen.

Proktologische Aspekte und Besonderheiten spezieller Patientengruppen



Univ.-Prof. Dr. Andreas Salat,
Universitätsklinik für Chirurgie,
Medizinische Universität Wien

Anogenitale Warzen sind ein hochgradig tabuisiertes Thema. Dies gilt besonders für Warzen im Analbereich. Erschwerend kommt hinzu, dass in der Analregion häufig Mischinfektionen mit multiplen HPV-Typen auftreten. Mit Kolposkopie und hochauflösender Anoskopie wurde die Diagnostik deutlich verbessert. Auch „banale“ anale Kondylome sollten biopsiert werden, da sich makroskopisch unkompliziert erscheinende Kondylome histologisch als anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) erweisen können. Eine Wiener Analyse ergab bei 6,5% der ambulanten Patienten mit genitalen Warzen relevante maligne Veränderungen (Patienten mit HPV-Mischinfektionen: 3,8%; HPV-Hochrisikotypen: 14,7%) (19).

Zu den Risikogruppen für HPV-Infektionen gehören Männer, die Sexualverkehr mit Männern haben (MSM), was vorwiegend auf die erhöhte Anzahl der Sexualpartner zurückzuführen ist. In einer Wiener Untersuchung fanden sich bei 35,7% der MSM sichtbare Veränderungen, 50% waren Risikopatienten, 20% HIV-positiv (20,21).

Ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht auch bei Immunsuppression, speziell bei HIV-Infizierten und transplantierten Patienten.

Unter Immunsuppression sind zudem Infektionen mit multiplen HPV-Typen und mit HPV 16 häufiger. Durch die gestiegene Lebenserwartung, die der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zu verdanken ist, erleben HIV-Patienten das Fortschreiten der HPV-Infektion zum Analkarzinom. Aufgrund der steigenden Analkarzinominzidenz ist ein Screening zu empfehlen. Ob eine prophylaktische Impfung effektiv ist, ist derzeit noch unklar.

Bei Nierentransplantierten liegt die AIN-Prävalenz bei 20%, sie haben ein gegenüber nicht Transplantierten 10-fach erhöhtes Risiko für ein Analkarzinom (22).

Vorsicht ist geboten bei der lokalen Anwendung von Immunsuppressiva auf potentiell maligne oder prä-maligne Hautveränderungen.

HPV-Infektionen aus urologischer Sicht



Prim. Univ.-Doz. Dr. Eugen Plas,
Abteilung für Urologie,
Hanusch Krankenhaus, Wien

Die Prävalenz der HPV-Infektionen beim Mann beträgt 1,3 bis 72,9%. Hohe Promiskuität sowie die Präsenz anogenitaler Warzen stellen ein 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Peniskarzinoms dar. In 40 bis 50% der Peniskarzinome sind HPV 16 & 18 nachweisbar. Die HPV-Infektion ist kein wesentlicher onkogener Faktor für andere urologische Malignome. Aus urologischer Sicht ist die Eradikation der Läsion von wesentlicher Bedeutung, wobei die Verwendung von Essigsäure die Detektionsrate verbessert. Lokale chirurgische als auch transdermale Therapien werden zumeist eingesetzt. Anogenitale Warzen können beim Mann bis zu 25% auch in der Urethra vorkommen. Deshalb ist beim Rezidiv die Urethroskopie wichtig. Die Impfung des Knaben wird gemäß des Advisory Committee on Immunization Practices 2011 des Centers of Disease Control empfohlen.

REFERENZEN: (1) Health Protection Report 2007; 1(35) (2) Kraut AA et al., BMC Infectious Diseases 2010; 10:360 (3) Massad LS et al., Am J Obstet Gynecol 2004; 190(5):1241-1248 (4) Kruger Kjaer S et al., JID 2007; 196: 1447 (5) Conley LJ et al., Lancet. 2002 Jan 12;359(9301):108-113 (6) Giuliano AR et al., N Engl J Med 2011; 364:401-411 (7) FUTURE I/II Study Group. BMJ 2010; 341:c3493 (8) Donovan B et al., Lancet Infect Dis 2011; 11(1):39-44 (9) Gilson RJ et al., Sex Transm Infect 2009; 85(7):514-519 (10) Schöfer H et al., Eur J Dermatol 2006; 16(6):642-648 (11) Yan J et al., Dermatology 2006; 213:218-223 (12) Komericki P et al., Sex Transm Dis 2011; 38(3):216-218 (13) Stockfleth E et al., Expert Opin Biol Ther 2012; 12(6):783-793 (14) Tzellos TG et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(3):345-353 (15) Stockfleth E et al., Br J Dermatol 2008; 158(6):1329-1338 (16) Tatti S et al., Br J Dermatol. 2010; 162(1):176-184 (17) Langley PC et al., J Med Econ 2010; 13(1):1-7 (18) Dunne EF et al., Clin Infect Dis 2011; 53 Suppl 3:143-152 (19) ??? (20) ??? (21) ??? (22) Patel HS et al., Int J Colorectal Dis 2007; 22(1):1-5

Fachkurzinformation: Veregen 10% Salbe; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 g Salbe enthält 100 mg gereinigten Trockenextrakt aus Grünteelblättern (Camellia sinensis (L.) O. Kuntze) (45-56:1) entsprechend 55-72% (-)-Epigallocatechingallat. Erstes Extraktionsmittel: Wasser; **Sonstige Bestandteile:** Weißes Vaseline (enthält dl- α -Tocopherol), gebleichtes Wachs, Isopropylmyristat, Oleyl-alkohol, Propylenglycolmonopalmitostearat (Ph. Eur.); **Pharmakotherapeutische Gruppe:** topische Chemotherapeutika, antivirale Mittel, ATC-Code: D06BB12; **Anwendungsgebiete:** Veregen 10 % ist für die dermale Behandlung von äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (Condylomata acuminata) bei immunkompetenten Patienten, die über 18 Jahre alt sind, bestimmt. **Gegenanzeigen:** Veregen 10 % ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Extrakt aus Grünteelblättern oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** MediGene AG, 82152 Planegg/Martinsried, Deutschland; **Vertrieb in Österreich:** Abbott Ges.m.b.H., 1230 Wien; **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** (Stand der Information: 09/2011)

IMPRESSUM: report ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., A-1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Chefredaktion: Dr. Claudia Uhlir. Hinweis: Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Abbott Ges.m.b.H., Österreich ermöglicht.

XXXXXXXXXX