

Geschlechtskrankheiten

Genitalwarzen

Friederike Remmen, Daniel Dindo, Zürich

- Genitalwarzen sind die weltweit häufigste Geschlechtskrankheit.
- HPV Typ 6 und 11 verursachen 90% der Genitalwarzen.
- Risikogruppen zeigen erhöhte Dysplasierate der Genitalwarzen.
- Impfung führt zu einem 90-prozentigen Rückgang der Inzidenz.

■ Genitalwarzen (Condylomata acuminata) werden durch das humane Papillomavirus (HPV) hervorgerufen und sind die weltweit am häufigsten auftretende Geschlechtskrankheit, mit einer deutlich steigenden Inzidenz in den letzten Jahrzehnten. Die Erkrankung betrifft vor allem sexuell aktive Menschen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr. Alleine in Europa werden pro Jahr ca. 300000 neue Erkrankungsfälle gezählt.

Erreger

Hervorgerufen werden Genitalwarzen durch das Humane Papillomavirus (HPV), ein unbehülltes, doppelsträngiges DNA-Virus aus der Familie der Papillomaviridae. Ungefähr 120 verschiedenen Typen sind beschrieben, die in niedrigrisiko (low-risk) und hochrisiko (high-risk) Typen eingeteilt werden, basierend auf ihrer onkogenen Potenz. Etwa 40 dieser HPV-Typen infizieren überwiegend die anogenitale Haut und Schleimhaut, wobei ca. 13 HPV-Typen als Hochrisikotypen gelten (**Tab. 1**). Durch die Infektion der epithelialen Haut- und Schleimhautzellen wird ein unkontrolliertes tumorartiges Wachstum induziert. Genitalwarzen werden zu ca. 90% durch die Low-risk-Typen 6 und 11 verursacht.

Entstehung von Genitalwarzen und Dysplasien

In den meisten Fällen erfolgt die Infektion beim Sexualkontakt durch direkten Haut- oder Schleimhautkontakt. Da das Virus resistent gegen Austrocknung ist, kann es auch über Hände und kontaminierte Oberflächen (Sextoys) weitergegeben werden. Auch begünstigen Mikroläsionen, die z.B. durch Intimirasur und beim Geschlechtsverkehr entstehen, die Entstehung und Verbreitung von Kondylomen. Die Inkubationszeit beträgt zwischen drei Wochen und bis zu acht Monaten.

Die Wahrscheinlichkeit eine Infektion im Laufe des Lebens zu bekommen, liegt bei 60–80%. Die subklinische Infektionsrate wird auf bis zu 40% geschätzt. Symptome können erst Jahre nach einer Infektion auftreten. In ca. 90% der Fälle wird das Virus vom Immunsystem innerhalb von sechs Monaten bis zu zwei Jahren eliminiert.

Kommt es jedoch zu einer persistierenden Infektion, können neben Genitalwarzen auch Dysplasien (intraepitheliale Neoplasien) oder Karzinome entstehen (**Übersicht 1**). Dies trifft auch bei einer Infektion durch primäre Low-risk-HPV-Typen zu.

Risikogruppen

Eine bedeutende Risikogruppe mit einer hohen HPV Prävalenz sind HIV-positive homosexuelle Männer (MSM, male sex with men). Genitalwarzen zeigen in diesem Patientenkollektiv eine höhere hochgradige Dysplasierate von 18–60%. Des Weiteren weisen in HIV-positiven MSM auch endoanale Kondylome in bis zu 20% Anteile hochgradiger Dysplasiestufen auf.

Eine weitere Risikogruppe für anale bzw. genitale Dysplasien sind Frauen, bei denen jemals ein pathologischer zervikaler PAP-Abstrich vorlag. Die Wahrscheinlichkeit an einer gleichzeitigen analen und zervikalen HPV-Infektion zu leiden, lag bei Frauen, die an einer CIN 2+ erkrankt waren, bei 50%. Auch zeigten Frauen, die an Kondylomen litten, ein vierfach erhöhtes Risiko, an einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) zu erkranken.

Symptome und klinisches Erscheinungsbild

Die Symptome, wie auch das Erscheinungsbild von Genitalwarzen können je nach Lokalisation im Genitalbereich sehr unterschiedlich sein (**Übersicht 2**). Genitalwarzen verursachen keine typischen Symptome. Symptomatisch werden sie erst, wenn sie nässen, brennen, Juckreiz oder leichte Blutungen verursachen und perianal multiple Tumoren auftreten, welche die anale Hygiene beeinträchtigen (**Abb. 1**).

Diagnostik und Screening

Die Diagnose von Warzen im äusseren Genitalbereich entspricht meist einer Blickdiagnose. Die Diagnose vaginaler oder endoanaler/-rektaler Kondylome bedarf einer Spekulumuntersuchung bzw. einer Proktoskopie/Rektoskopie. Zur Diagnostik von analen Dysplasien ist eine hochauflösende Anoskopie (HRA) unerlässlich (**Abb. 2 und 3**). Nur 40% der analen Dysplasien können mit dem blossen Auge erkannt werden. Zusammen mit histopathologischen Untersuchungen hat die HRA eine hohe Sensitivität und gute Spezifität und wurde in den letzten Jahren zum Goldstandard.

Einen internationalen Standard für Screeningprogramme der analen Region gibt es noch nicht. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Risikogruppen von einem Screening mittels zytologischem Abstrich und HRA profitieren. Zudem sollten in diesem Patientenkollektiv vermehrt Biopsien von Genitalwarzen und eine engmaschige Verlaufskontrolle mit der HRA durch-

Tab. 1: Klassifikation der HPV-Typen nach karzinogener Potenz

Hochrisiko (High-risk)	Mittleres Risiko (intermediate-risk, möglicherweise karzinogen)	Niedrigrisiko (Low-risk)
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68	26, 53, 64,65, 66, 67, 69, 70, 73 und 82	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 und 81



Abb. 1: Perianale Condylomata acuminata mit Marisque bei 6 Uhr, SSL.

Abbildung: Chirurgisches Zentrum Zürich

Übersicht 1: Risiken für Viruspersistenz

- Infektion mit High-risk-HPV-Typen
- Immunsuppression (HIV und Transplantation)
- Systemische Hauterkrankungen (Psoriasis, Lupus erythematoses)
- Analer Geschlechtsverkehr
- Häufig wechselnde Geschlechtspartner
- Rauchen
- Orale Kontrazeptiva
- Höheres Lebensalter

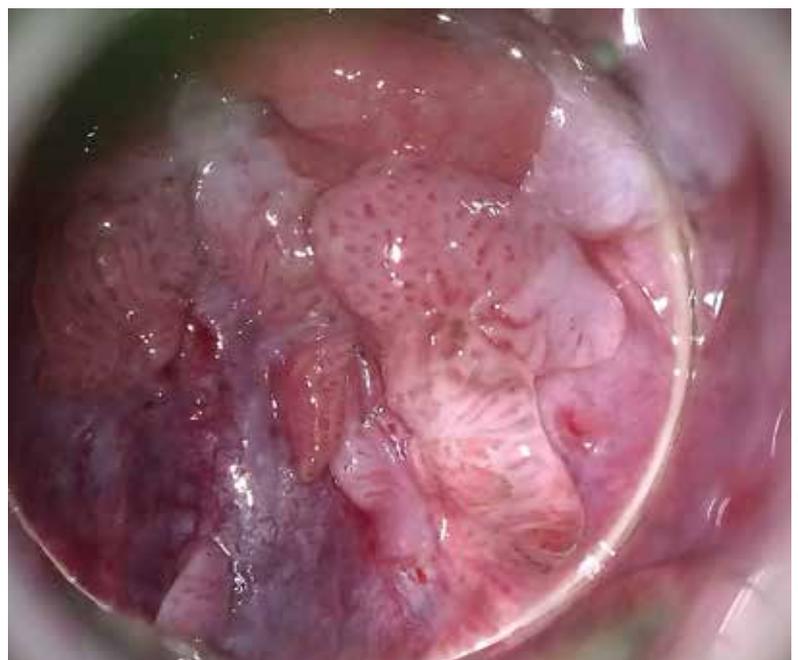


Abb. 2: Endoanale Condylomata acuminata mit HRA

Abbildung: Chirurgisches Zentrum Zürich



Abbildung: Chirurgisches Zentrum Zürich

Abb. 3: Hochauflösende Anoskopie

geführt werden. Eine ablativ Therapie der Kondylome soll vorgenommen werden, sofern anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) vorliegen. Abgesehen von Risikogruppen zeigte sich in einer grossen dänischen Studie von 2012, dass Patienten mit Genitalwarzen allgemein auf längere Sicht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung anogenitaler Karzinome haben.

Weitere wichtige Methoden im Rahmen der histo- und zytopathologischen Untersuchungen sind neben der Polymerasekettenreaktion (PCR) zur Virustypisierung auch die Bestimmung von Biomarkern wie HPV L-1, p16 und Ki-67. Diese Biomarker geben Aufschluss, ob hochgradige Dysplasien vorliegen und ob die HPV-Infektion ein erhöhtes Progressionspotential aufweist (**Tab. 2, Abb. 4**).

Therapie

Genitalwarzen zeigen in bis zu 30% eine spontane Remission. Die Therapie richtet sich nach der Lokalisation und der Ausdehnung der Genitalwarzen, aber auch nach dem Risikoprofil, den Wünschen und der Compliance des Patienten. In den meisten Fällen ist

eine Therapie zur Vermeidung einer weiteren Ausbreitung empfehlenswert.

Mögliche therapeutische Massnahmen zur Eradikation der Kondylome reichen von topischer Anwendung von Salben, über eine Kryotherapie bis hin zu chirurgischen Resektionsverfahren (**Tab. 3**).

Die Kryotherapie stellt ein ambulantes, effizientes, aber meistens mehrere Therapieeinheiten benötigendes Ablationsverfahren da. Die Heilungsrate liegt bei 44–75%, die Rezidivrate bei 25–40%.

Bei ausgedehntem peri- und endoanalem Befall oder bei Vorkommen der Kondylome in der Urethra sollte die Entfernung durch operative Massnahmen (Elektroresektion, Scherenresektion, Laserablation) unter lokaler Betäubung oder in Vollnarkose erfolgen. Die Abheilungsrate beträgt 90–100% in allen Verfahren, bei einer Rezidivrate von 20–30%.

Impfung

Aktuell stehen in der Schweiz zwei Impfstoffe (Gardasil 4® und Cervarix®) zur Verfügung. Cervarix® wurde 2007 eingeführt und richtet sich nur gegen die Virustypen 16 und 18. Gardasil® ist eine Vierfach-Impfung gegen die Virustypen 6, 11, 16 und 18. In der EU wurde zudem 2015 Gardasil 9® eingeführt. Eine Zulassung in der Schweiz ist noch nicht erteilt. Die Impfung mit Gardasil 4® wird bereits seit 2006 in der Schweiz durchgeführt und wird durch das Bundesamt für Gesundheit und die Eidgenössische Kommission für Impffragen allen Jugendlichen im Alter von 11–14 Jahren mit zwei Impfdosen im Abstand von sechs Monaten empfohlen, bei Mädchen als Basisimpfung, bei Jungen als ergänzende Impfung. In der Altersgruppe der 15- bis 26-jährigen wird die Impfung als Nachhol- bzw. Ergänzungsimpfung empfohlen und benötigt drei Dosen im Abstand von null, zwei und sechs Monaten. Seit Juli 2016 wird die Impfung auch für Männer bis 26 Jahre von den Krankenkassen übernommen. Der Schutz ist am höchsten, sofern die Impfung vor dem ersten Sexualkontakt durchgeführt wird.

Seit der Einführung wurden weltweit mehr als 170 Millionen HPV-Dosen appliziert. In grossen klinischen Studien (FUTURE I und II) zeigte sich ein 99-prozentiger Rückgang der Inzidenz an Genitalwarzen bei Frauen zwischen 15–26 Jahren, sofern vor der Impfung keine Ansteckung stattgefunden hatte.

In Ländern wie z. B. Australien, die ab 2007 flächendeckende Impfprogramme in Schulen eingeführt

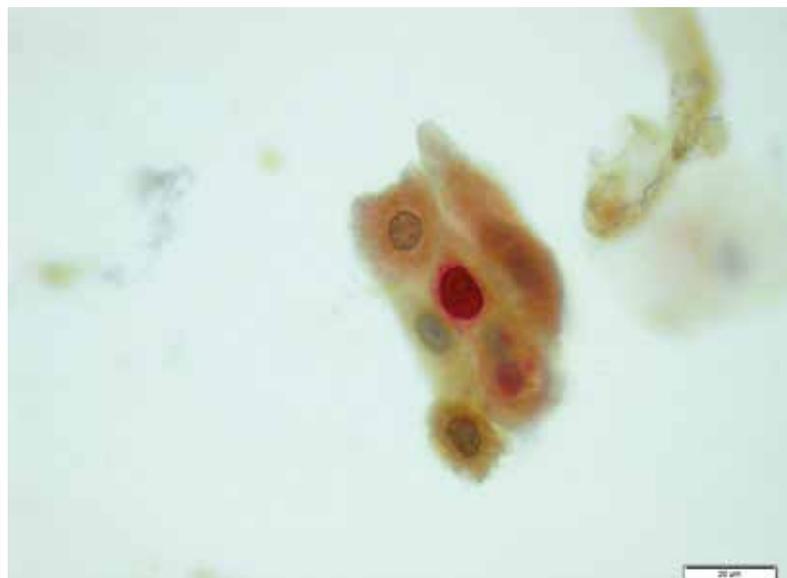


Abbildung: Institut f. histologische und zytologische Diagnostik AG Aarau, mit freundlicher Überlassung durch PD Dr. S. Haldenarlam/Dr. M. Horcic

Abb. 4: Zytologiepräparat: Doppelfärbung p16/Ki-67. Rote Markierung zeigt Positivität beider Marker an – hohe Wahrscheinlichkeit für eine hochgradige Dysplasie.

Übersicht 2: Klinisches Erscheinungsbild der Genitalwarzen

- stecknadelkopfgross
- flach
- weisslich, rötlich bis schwarz pigmentiert
- solitär oder multipel
- beetartig-konfluierend
- **Sonderform:** grosse blumenkohlartige Tumoren
- nicht destruerend: Condylomata gigantea
- destruerend: Buschke Löwenstein-Tumor

Tab. 2: Biomarker und ihr Wirkmechanismus

HPV L-1 Virusprotein	p16	Ki-67
<ul style="list-style-type: none"> – von infizierten Zellen exprimiert, in denen vollständige Virusproteine gebildet werden – → Immunsystem kann Infektion noch erkennen 	<ul style="list-style-type: none"> – Zellzyklus hemmendes Protein – Nach HPV high-risk Infektion erfolgt Überexpression – → immunhistochemisch nachweisbar 	<ul style="list-style-type: none"> – Proliferationsmarker – zur Unterscheidung physiologischer oder pathologischer p16-Expression – p16 und Ki67 werden niemals gemeinsam in gesunder Zelle exprimiert

Tab. 3: Anwendungsschema häufiger topischer pharmakologischer Therapien

Substanz	Anwendungsintervall und Behandlungsdauer	Nebenwirkungen	Abheilungsrate	Rezidivrate
Imiquimod 5% Creme (Aldara®)	3×/Woche abends max. 16 Wochen	Juckreiz, lokale, z.T. ausgeprägte Entzündungsreaktionen, Ulzerationen	35–70%	6–26%
Sinecatechine 10% Salbe (Veregen®)	3×/Tag 12–16 Wochen	Lokales Erythem, Juckreiz, Brennen	47–60%	7–10%
Podophyllo-Toxin (Condyline®)	2×/Tag über 3 Tage, dann 4–10 Tage Pause. 2–6 Wochen	Brennen, Erythem, Berührungsempfindlichkeit	45–83%	6–100%

haben und eine hohe Impfrate von über 75% erreichen, zeigte sich bei Frauen <21 Jahren ein Rückgang der Genitalwarzen um 92%. Obwohl in Australien Männer bis 2013 nicht geimpft wurden, zeigte sich auch hier in der gleichen Altersgruppe ein Rückgang der Genitalwarzen um 81%. Dies lässt auf eine Herdimmunität schliessen.

Es bleibt die Frage, ob Patienten, die älter als 26 Jahre sind oder bereits an Kondylomen oder intraepithelialen Neoplasien erkrankt sind, geimpft werden sollen. Hierbei haben Studien gezeigt, dass nach einer Therapie von HPV-Läsionen geimpfte Personen ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko aufweisen.

Weiterführende Literatur:

- Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G: Genital Warts A Comprehensive Review. J Clin Aesthet Dermatol 2012; 5(6): 25–36.
- Kreuter A, et al.: High-grade Dysplasia in Anogenital Warts of HIV-Positive Men. JAMA Dermatol 2016; 152(11): 1225–1230.
- Wieland U, Kreuter A: Genital warts in HIV-infected individuals. Hautarzt 2017; 68(3): 192–198.
- Siegenbeek van Heukelom ML, et al.: Low- and high-risk human papillomavirus genotype infections in intra-anal warts in HIV-positive men who have sex with men. Br J Dermatol 2016; 175(4): 735–743.
- Metcalf AM, Dean T: Risk of dysplasia in anal condyloma. Surgery 1995; 118(4): 724–726.
- Blomberg M, et al.: Genital Warts and Risk of Cancer: A Danish Study of Nearly 50 000 Patients With Genital Warts. The Journal of Infectious Diseases, 2012; 205(10): 1544–1553.
- Lacey CJ, et al.: European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(3): e263–70.
- Ali H, et al.: Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ 2013; 346: f2032.
- Lee LY, Garland SM: Human papillomavirus vaccination: the population impact. F1000Res 2017; 6: 866.
- Joura EA, et al.: Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ 2012; 344: e1401.



Dr. med. Friederike Remmen
 Fachärztin für Chirurgie
 friederike.remmen@hirslanden.ch

PD Dr. med. Daniel Dindo
 Facharzt für Chirurgie, speziell Koloproktologie (EBSQ)

Chirurgisches Zentrum Zürich
 Klinik Hirslanden
 Witellikerstrasse 40
 8032 Zürich