

Aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erhebung zu Humanen Papillomaviren-Infektionen und deren
Therapien in der dermatologischen Praxis im Raum
Berlin/Brandenburg

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Veronika Weger

aus Perleberg

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Fluhr
 2. Prof. Dr. med. J. Wohlrab
 3. Priv.-Doz. Dr. rer. nat. T. Meyer

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1 Einleitung | |
| 1.1 Historie | 3 |
| 1.2 Morphologie | 5 |
| 1.3 Humane Papillomavirus-assoziierte Erkrankungen | 7 |
| 1.4 Diagnostik und Klinik | 9 |
| 1.5 Therapie der Verrucae vulgares und Condylomata acuminata | 11 |
| 1.6 Impfung | 14 |
| 1.7 Zielsetzung | 15 |
| 2 Material und Methoden | |
| 2.1 Datenerhebung und Teilnehmer | 16 |
| 2.2 Fragebogen und Datenerfassung | 16 |
| 2.3 Ethikkommission | 21 |
| 2.4 Datenauswertung und –statistik | 21 |
| 3 Ergebnisse | |
| 3.1 Stichprobe | 23 |
| 3.2 Prävalenz von HPV-Infektionen in der Praxis | 23 |
| 3.3 Therapieoptionen bei Verrucae vulgares und Condylomata acuminata | 24 |
| 3.4 Anästhesieverfahren | 30 |
| 3.5 Komplikationshäufigkeiten | 31 |
| 3.6 Rezidivraten genitaler/extragenitaler Befall | 32 |
| 3.7 Gründe für stationäre Einweisung | 35 |
| 3.8 Complianceeinschätzung der Patienten | 36 |
| 3.9 Nachbehandlung | 37 |
| 3.10 HPV-Typisierung und Umgebungsdiagnostik | 38 |
| 3.11 Impfverhalten | 39 |
| 4 Diskussion | |
| 4.1 HPV in der Praxis und Studienpopulation | 40 |
| 4.2 Therapie der Verrucae vulgares | 41 |
| 4.3 Therapie der Condylomata acuminata | 46 |
| 4.3.1 Selbsttherapie | 46 |
| 4.3.2 Ärztliche Therapie | 48 |
| 4.3.3 Sonstige Therapien | 50 |
| 4.4 Komplikationen | 51 |
| 4.5 Impfung gegen HPV | 52 |
| 5 Zusammenfassung | 56 |
| 6 Abkürzungsverzeichnis | 58 |
| 7 Abbildungsverzeichnis und Tabellen | 59 |
| 8 Literaturverzeichnis | 61 |
| 9 Anhang | 72 |
| 9.1 Fragebogen | 72 |
| 10 Lebenslauf | 76 |
| 11 Erklärung | 77 |
| 12 Danksagung | 78 |

1 Einleitung

1.1 Historie

Infektionen mit humanpathogenen Papillomaviren stellen ein häufiges Problem in der täglichen Praxis dar.

Die DNA-Viren rufen eine große Anzahl epithelialer Läsionen auf Haut und Schleimhaut hervor, die sich in ihrer Morphologie und onkologischen Potenz mannigfaltig unterscheiden.

Die Papillomaviren kommen artgebunden, außer beim Menschen, auch bei vielen Tierarten vor.

Den Stand der Erkenntnisse zu Beginn des 20. Jahrhunderts spiegelt folgende Definition von Verrucae wider:

"Warzen (Verrucae), halbkugelige oder spitzige Auswüchse auf der Haut, die unter einem dicken, einem weichen, leicht blutenden Gewebe bestehen. Sie entstehen durch übermäßiges Wachstum der in der Lederhaut liegenden sogen. Papillen, während sich gleichzeitig die sie bedeckende Epidermis verdickt." (Meyers Großes Lexikon, 1905)

Warzen sind seit Jahrtausenden bekannt. Sie können plötzlich auftreten und sich ebenso spontan wieder regredient zeigen. Darin ist auch begründet, dass die Theorien zu ihrer Entstehung breitgefächert und oft mit Aberglauben behaftet sind. Gleiches gilt auch für ihre Behandlungsmethoden. So schreibt der Volksmund u. a. Pflanzen wie den Wolfsmilchgewächsen (Euphorbia) zu, dass sich durch das Auftragen des z. T. giftigen Milchsaftes die Warze zurückbildet. Nach Sedlag wird auch dem Warzenbeißer (*Decticus verrucivorus*), einer Art der Singschrecke, eine therapeutische Wirkung zugesprochen:

"Früher ließ sich die Landbevölkerung von dieser Heuschrecke Warzen abbeißen und die Wunde durch den ausgewürgten Verdauungssaft verätzen." (Sedlag, 1986)

Das Besprechen, ein suggestives Heilverfahren, bei dem durch leises Sprechen von Gebeten und Spruchformeln die Warzen verschwinden sollen, wird heute zu den alternativen Behandlungsmethoden gezählt (Badura, 2004).

Das Gewächs, das ich hier habe,
Helfe Gott, dass es verschwinde, wie der Tode im Grabe,
Wie die Blume auf dem Felde...
(Uther, 2004)

Relativ früh war in der Bevölkerung bekannt, dass Warzen ansteckend sind. Aber erst Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieb Guiseppe Ciuffo, dass ein Erreger, wahrscheinlich ein Virus, für die

Hautwarzen verantwortlich ist. Er hatte 1907 im Selbstversuch die Übertragung der Warzen mit zellfreiem Infiltrat nachweisen können (Ciuffo, 1907).

1933 konnte Shope Papillomaviren an Wildkaninchen isolieren und zeigen, dass diese an malignen epithelialen Hauttumoren beteiligt sein können (Shope, Hurst, 1933).

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie gelang es 1949, das Virus der Haut- und Schleimhautwarzen darzustellen (Strauss et al., 1949).

Erst mit Einzug der Molekularbiologie konnte gezeigt werden, dass nicht nur ein Papillomvirus für die Hautveränderungen verantwortlich ist, sondern es viele verschiedene Genomtypen gibt. Mittlerweile sind über 150 Typen beschrieben (de Villiers, 2004; Kovanda et al., 2011).

Die Arbeitsgruppe um Harald zur Hausen identifizierte in den 70er Jahren Papillomavirus-DNA aus kutanen Warzen. 1983 konnten sie die Rolle von HPV 16 und 18 bei der Entstehung von Zervixkarzinomen nachweisen, indem sie diese HPV-DNA in Tumorbiopsien darstellten. Die onkogene Potenz besitzen dabei die Gene E6 und E7. Dafür erhielt zur Hausen 2008 den Nobelpreis für Medizin. Die Forschungen zur Hausens ebneten den Weg für die Entwicklung der Impfstoffe (s. Kap. 1.6), die heute verfügbar sind (Stockfleth, 2008; zur Hausen, 2009).

1.2 Morphologie

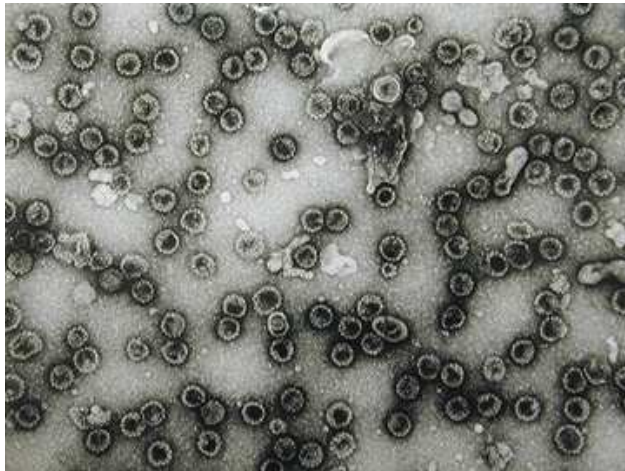


Abb. 1 elektronenmikroskopische Aufnahme des HPV-Virus, © medicineworld



Abb. 2 schematische Darstellung des HPV-Virus, © Ärztezeitung

HPV ist ein Virus aus der Familie der Papova-Viren, die sich in Papilloma- und Polyomaviren unterteilt. Das Virus ist kugelig und hat einen Durchmesser von 50–55 nm. Das Kapsid ist ikosaedrisch aufgebaut und besteht aus 72 pentameren Kapsidproteinkomplexen. Das Virusgenom umfasst ca. 8000 Basenpaare, die genetische Information ist entsprechend ihrer Expressionsregulation in drei Bereiche eingeteilt:

- in eine funktionelle nicht kodierende Region bzw. long control region, bestehend aus kleinen offenen Leserahmen (open reading frames ORF),
- in eine frühe Region (early region ER) mit den zellregulierenden Proteinen E1-E7 und
- in eine späte Region (late region LR) mit den Proteinen L1 und L2.

Die Proteine L1 und L2 kodieren die viralen Strukturproteine, wobei L1 das Hauptkapsidprotein und L2 das Nebenkapsidprotein darstellt. Die ersteren kodieren für Proteine, die für die Virusreplikation und –transkription verantwortlich sind. E1 und E2 sind die ersten Proteine, die nach der Infektion exprimiert werden. Die Gene E6 und E7 besitzen onkogene Aktivität, E6 inaktiviert das Tumorsuppressorprotein p53. E7 bindet an das Tumorsuppressorprotein pRb (Reuschenbach et al. 2008; McLaughlin-Drubin, Münger, 2009; Bertuccio et al., 2011).

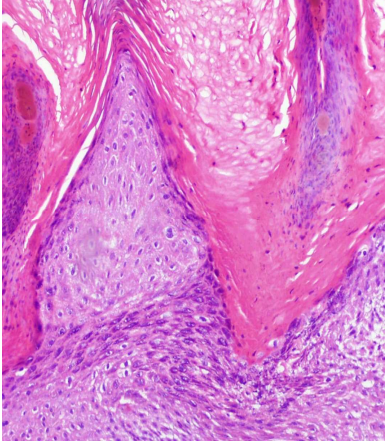
| | | |
|---|--------------------|--|
|  | Stratum corneum | Freisetzung von infektiösen Viren |
| | Stratum granulosum | viele Virusgenome, Transkription von L1 und L2 |
| | Stratum spinosum | wenige Virusgenome, Transkription von E1, E2, E6, E7 |
| | Stratum basale | Expression von E1 und E2 |
| | Dermis | |

Abb. 2 HPV-Genexpression in der Epidermis, modifiziert nach Stubenrauch, Laimins, 1999; Glastetter, Kaufmann, 2007
Foto © Weger, CTK

Die Infektion der Haut erfolgt durch Mikroläsionen, die Viren dringen in die basalen Epidermisschichten ein. Wie in der Abb. 2 zu sehen, ist der Infektionszyklus eng mit der Differenzierung der Epithelzellen verknüpft. In den basalen Schichten wird nur eine geringe Menge von E1 und E2 produziert. Eine hohe Zahl an viralen Proteinen inklusive der Strukturproteine L1 und L2 wird erst in den darüberliegenden Epithelschichten gebildet. Durch Abschuppung werden die infektiösen Viruspartikel dann freigesetzt (Glastetter, Kaufmann, 2007).

Die phylogenetische Einteilung erfolgt nach dem Homologiegrad der DNA. Dabei werden vor allem das L1-, E1- und E2-Protein in den Aminosäuresequenzen verglichen. Folgende Gattungen werden unterschieden:

α (Alpha)-, β (Beta)-, γ (Gamma)-, μ (Mu)- und η (Nu)-Papillomavirus (de Villiers, Gunst, 2009). Haarfollikel stellen ein Reservoir für die kutanotropen HPV-Typen dar, wobei Augenbrauenhaarfollikel repräsentativ für den individuellen HPV-Status erscheinen (Köhler et al., 2007; Gottschling et al., 2009).

Unter dem Genus α werden alle mukosotropen Typen zusammengefasst.

Bei den β -Typen sind mittlerweile 41 Typen und 5 Spezies bekannt, sie kommen ubiquitär auf der Haut vor. Die β -Typen induzieren fast ausschließlich bei Patienten, die unter dem Gendefekt der Epidermodysplasia verruciformis leiden, bei Immunsupprimierten sowie Organtransplantierten (Stockfleth, 2004), Hautveränderungen mit hohem Entartungsrisiko. Es konnte gezeigt werden, dass bei organtransplantierten Patienten, bei denen mehr als 10 Verrucae diagnostiziert wurden, dies signifikant mit dem Auftreten von invasiven Plattenepithelkarzinomen korreliert (Krüger-Corcoran et al., 2010). HPV-DNA wird wesentlich häufiger in kutanen Plattenepithelkarzinomen

Organtransplantierte nachgewiesen (ca. 90 %) als bei immunkompetenten Patienten (ca. 50 %) (Nindl et al., 2007; Köhler et al., 2009).

Der γ -Typ findet sich primär bei extragenitalen Hautläsionen (Rübben, 2011; Pfister, 2011).

Die mukosotropen HPV werden entsprechend ihrem onkogenen Potential in high und low risk unterteilt. Zu den low risk werden die HPV-Typen 6, 11, 42, 43, 44 und zu den high risk v.a. 16, 18 und 45 gezählt. HPV 31, 33, 35, 51, 52, 58 gehören zu den intermediate risk (Munoz et al., 2006; Hellner et Münger, 2011).

1.3 HPV-assoziierte Erkrankungen

Das HPV verhält sich streng epitheliotrop, es infiziert mehrschichtiges Plattenepithel der Haut und Schleimhaut und ist wirtsspezifisch. Die meisten Infektionen verlaufen subklinisch.

Für gewöhnlich induzieren Papillomaviren gutartige Tumoren. Es gibt aber auch durch HPV ausgelöste Hautveränderungen, die sich zu Dysplasien und malignen Tumoren entwickeln. Am bekanntesten ist hierbei die Rolle von HPV beim Zervixkarzinom und den Epidermodysplasie verruciformis-assoziierten (β -HPV-) Tumoren. Aber auch atypische kutane Infektionen mit Entwicklung von nicht melanozytären Tumoren der Haut wie M. Bowen (HPV 16) und Plattenepithelkarzinomen sind beschrieben (McGrae et al. 1993; Alam et al. 2003; Pfister 2008; Grußendorf-Conen, 2011). Die klinische Ausprägung ist meist vom Immunstatus des Patienten abhängig.

Die Tab. 1 gibt einen Überblick über mögliche assoziierte Erkrankungen.

| Benigne Hauttumore | Virustypen |
|---|--|
| Verrucae vulgares | 1, 2, 4, 7, 26-29, 57, 63, 65, 75-78 |
| flache Warzen | 2, 3, 10, 26-29, 41, 49 |
| Metzgerwarzen | 7 |
| Epidermodysplasie verruciformis (Lewandowski-Lutz-Disease) | 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20-25, 36-38, 46, 47, 48, 49 |

| | |
|--|--|
| M. Heck (fokale epitheliale Hyperplasie) | 13, 32 |
| Anogenitale Tumore | |
| Condylomata acuminata | 6, 11, 40-42, 44, 54, 61, 69, 70, 90 |
| Maligne Tumore | |
| Zervixkarzinome | 6, 11, 16, 18, 31, 45, 26, 33, 35, 39, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 66, 68, 73 u. a. |
| Buschke-Löwenstein-Tumor | 6, 11 |

Tab. 1 Extragenitale und genitale Erkrankungen und ihre HPV-Typen
(modifiziert nach Gross, 2007; Handisurya, 2009)

1.4 Diagnostik und Klinik

Am relevantesten sind in der Praxis die *Verrucae vulgares* und die *Condylomata acuminata*.

Die Prävalenz von Warzen wird mit 5-20 % bei Kindern und mit 3-5 % bei Erwachsenen angegeben.

Es existieren zwei Häufigkeitsgipfel der Erkrankung, und zwar vom 10. bis 14. Lebensjahr und vom 20. bis 29. Lebensjahr (Rübben, 2011; de Koning et al., 2009).

Genitale HPV-Infektionen und daraus resultierende Hautläsionen besitzen eine mediane Persistenz von 8-18 Monaten (Glastetter, Kaufmann, 2007).

Die Diagnose erfolgt in den meisten Fällen aufgrund des klinischen Bildes.

Histologisch finden sich bei *Verrucae vulgares* eine stark hyperkeratotisch verhornende Epidermis mit Akanthose und zahlreiche Koilozyten, d.h. vakuolisierten Keratinozyten, betont in der oberen Epidermishälfte. Bei den *Condylomata acuminata* stellen sich eine deutliche Akanthose und Parakeratose und wenige Koilozyten vor allem in den tieferen Epidermisschichten dar (Kerl et al., 2003) (s. Abb. 3 und 4).

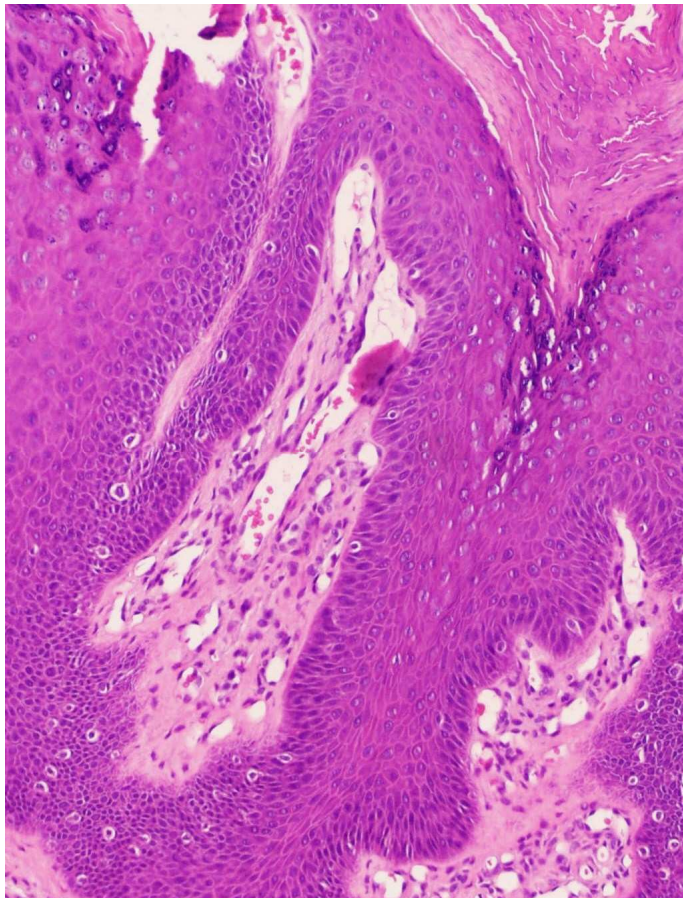


Abb. 3 HE-Schnitt *Verrucae vulgares* 200fache Vergrößerung, Foto © Weger, CTK

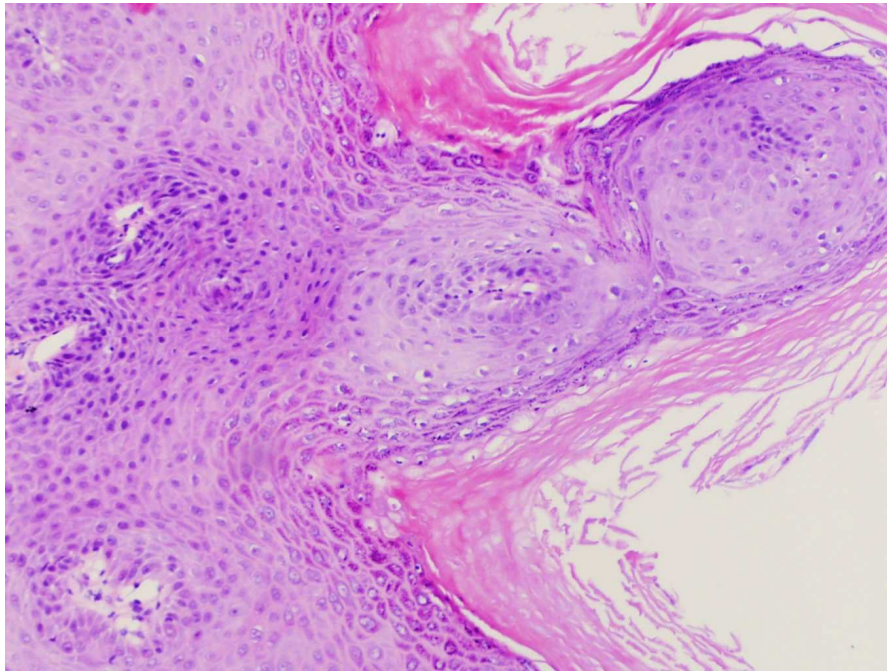


Abb. 4 HE-Schnitt Condylomata acuminata 200fache Vergrößerung, Foto © Weger, CTK

Condylomata acuminata zählen zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen; ca. 1-2 % der Bevölkerung zwischen dem 15. und 49. Lebensjahr erkranken daran (Gross, 2009). Hier liegt der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung bei Frauen zwischen dem 15. und dem 24. Lebensjahr, bei Männern zwischen dem 20. und dem 29. Lebensjahr (von Krogh, 2000).

Bei persistierender HPV-Infektion kann sich nach Jahrzehnten eine zervikale intraepitheliale Neoplasie oder ein Zervixkarzinom entwickeln. HPV-Typen 16 und 18 sind in 70 % aller Fälle für das Zervixkarzinom verantwortlich (zur Hausen, 1977; Walboomers et al., 1999; Bosch et al., 2002; Schiffmann et al., 2007; de Cremoux et al., 2009).

Die Inzidenz liegt in Deutschland bei 11,3 pro 100.000 Einwohner (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2007).

Für den genitalen HPV-Nachweis gibt es mehrere Verfahren, zum einen die etablierte PCR-Methode (Polymerasekettenreaktion) mit zwei verschiedenen Primersets (GP5+/6+ und MY09/11) und zum anderen das HC II (Hybrid Capture Systems) (Hillemanns et al., 2007; Schneider et al., 2008).

1.5 Therapie der Verrucae vulgares und Condylomata acuminata

Bei diesen beiden Diagnosen existiert eine hohe Spontanheilungsrate: 20 % nach zwei Monaten, 30 % nach drei Monaten, 65-85 % nach zwei Jahren (Massing, Epstein, 1963; Waterboer et al., 2009; Rübgen 2011).

Eine spezifische antivirale Therapie der HPV-Infektionen ist bis jetzt nicht bekannt.

Bei den Therapieverfahren der gewöhnlichen Verrucae gibt es ein breites Spektrum an Möglichkeiten, so z. B. nicht operativ

- die Keratolyse mittels salicylsäurehaltiger Präparate (wie Guttaplast®),
- Antimetaboliten (wie 5-Fluorouracil) mit 2-mal täglicher Anwendung (z. B. von Verrumal®),
5-FU fungiert als Pyrimidin-Antagonist und hemmt die Nukleinsäuresynthese. Häufige Nebenwirkungen sind Umgebungsirritationen.
- die chemodestruktiv wirkende 50- bis 80%ige Trichloressigsäure, die 1-mal wöchentlich aufgetragen wird und eine Koagulation der Zellproteine der Warzen hervorruft.

Weiterhin sind die photodynamische Therapie, bei der 5-Aminolävulinsäure als Photosensibilisator wirkt, und die alternativen Heilmethoden wie die Suggestionstherapie zu erwähnen (Gross, 2011).

Zu den operativen Verfahren gehören die Kryotherapie, das Lasern sowie die elektrokaustische Abtragung. Bei der Kryotherapie wird für mehrere Sekunden (in der Regel 8-20 sec) flüssiger Stickstoff appliziert. Dies kann im Kontakt- oder Sprühverfahren erfolgen. Pro Sitzung sind zwei Gefrier-Auftau-Einheiten empfohlen, wodurch eine thermisch induzierte Zellnekrose erreicht wird (Cockayne et al., 2011).



Abb. 5 Elektrokaustik bei plantarem Warzenbeet, Foto © Weger, CTK

Die Therapien der Condylomata acuminata sind entsprechend den geltenden Leitlinien der STD-Gesellschaft aufgeführt. Dabei wird in eine Selbsttherapie und eine ärztliche Therapie aufgeteilt (AWMF-Leitlinien, 2006).

Zur Selbsttherapie gehören:

- Podophylotoxin mit 0,15 % in Cremeform bzw. als Lösung mit 0,5 %. Die Lösung ist nur bei Männern zugelassen. Podophyllin wird aufgrund von Teratogenität und Toxizität nicht mehr empfohlen.
- Ein weiteres Therapeutikum ist Imiquimodcreme 5%ig, die 3-mal wöchentlich bis zu einer maximalen Dauer von 16 Wochen aufgetragen wird und häufig mit Irritationen und Schwellungen im Genitalbereich verbunden ist. Sie ist ein synthetisch hergestellter Immunmodulator aus der Gruppe der Imidazoquinoline, der verschiedene Zytokine mit antiviralen und tumoralen Eigenschaften induziert.
- Adjuvant kann lokal Interferon beta Gel nach Abtragung genitaler bzw. analer Warzen angewendet werden, in der Regel 5-mal wöchentlich über vier Wochen mit einer maximalen Fläche von 10 cm².
- Polyphenon E, ein Trockenextrakt aus Grünteeblättern, die ein Gemisch aus Katechinen enthalten, wobei der Hauptwirkstoff das Epigallokatechingallat ist.

Polyphenon hemmt die Keratinozytenproliferation und beseitigt reaktive Sauerstoffradikale.

Es kommt zur Veränderung der zellulären Immunantwort durch Beeinflussung der Zytokine und damit der TH1-Antwort. Die virale Transkription wird durch die Katechine gehemmt.

Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht bekannt (Fachinfo Veregen®, 2010).

Die Creme sollte 3-mal täglich über 16 Wochen lokal aufgetragen werden.

Polyphenon E wurde bisher nur in die amerikanischen STD-Leitlinien aufgenommen (Workowski, Berman, 2010).

Zur ärztlichen Therapie gehören:

- die Trichloressigsäure, die vor allem bei Condylomata im Bereich der Schleimhäute eine gute Wirkung erzielt. Hier erfolgt die Wiederholung 1-mal wöchentlich. Häufige Nebenwirkungen sind Schmerzen und Brennen, allerdings ist die Trichloressigsäure auch in der Schwangerschaft zugelassen.
- die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff im Spray- oder Kontaktverfahren, die 1-mal wöchentlich durchgeführt werden kann und
- die ablativen chirurgischen Verfahren mittels Laser oder Elektrokaustik (s. Abb. 6).
Eine entsprechende effiziente Absaugung bei viruslastigem Rauch zum Schutz des Operateurs ist Bedingung (AWMF-Leitlinien, 2006).

Die aufgeführten Therapiemaßnahmen beschränken sich auf diejenigen, die die Umfrage an die niedergelassenen Dermatologinnen/en enthielt.



Abb. 6 Elektrokaustische Therapie von analen Condylomata acuminata, Foto © Weger, CTK

1.6 Impfung

Seit 2006 bzw. 2007 stehen in Deutschland zwei Impfstoffe zur Verfügung, der quadrivalente Impfstoff Gardasil® gegen HPV 6, 11, 16, 18 und der bivalente Impfstoff Cervarix® gegen HPV 16 und 18 (Harper, 2009). Die Impfstoffe bestehen aus gentechnisch hergestelltem HPV-Hüllprotein, das die Produktion von Antikörpern anregen soll.

Gardasil® wird in gentechnisch veränderten Hefen (*Sacharomyces crevisiae*) und Cervarix® im Baculovirus-Insektenzellsystem (*Spodoptera frugiperda* Sf9 und *Trichoplusia ni*) produziert. Bei beiden werden als Adjuvans Aluminiumsalze verwendet, bei Cervarix® zusätzlich ein modifiziertes Monophosphoryl-Lipid A. Die Substanzen sind sogenannte gentechnisch hergestellte, rekombinante Spaltimpfstoffe, da sie sich in der humanen Wirtszelle nicht replizieren (Kirnbauer, 2007). Dabei wird die Erkenntnis ausgenutzt, dass das L1-Protein der HPV durch Selbstaggregation spontan leere Virushüllen (VLP- virus - like particles) bilden kann. Die Impfstoffe enthalten 20-40 µg gentechnisch produzierte VLPs der entsprechenden HPV-Typen. Durch parenterale Gabe von HPV-Vakzinen wird die humorale Immunantwort ausgelöst, HPV-kapsidspezifische Antikörper gebildet und hohe AK-Titer induziert. Durch die Antikörper wird die Infektion verhindert (s. Abb. 7).

Die Impfung wird mittlerweile von der STIKO für Mädchen von 12-17 Jahren vor dem ersten sexuellen Kontakt empfohlen (RKI, 2009).

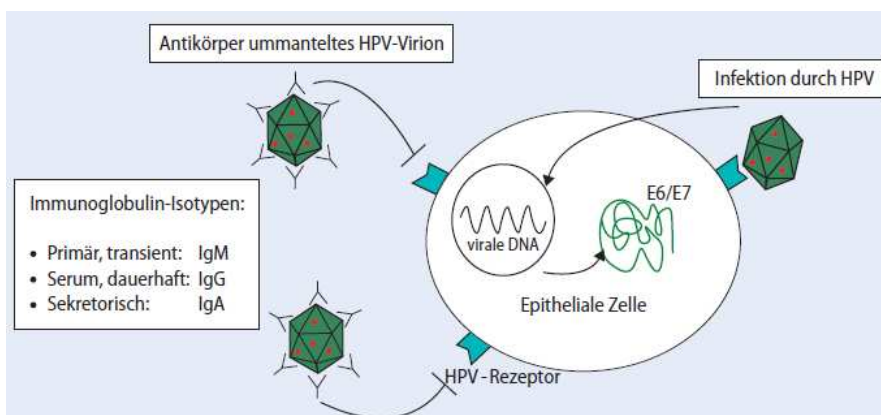


Abb. 7 aus Glastetter, Kaufmann, 2007

1.7 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer standardisierten Umfrage unter niedergelassenen Dermatologen im Raum Berlin/ Brandenburg Informationen zu Infektionen mit humanpathogenen Papillomaviren zu erfassen. Neben der Bestimmung der Krankheitsprävalenz sollte der Survey vorrangig aufzeigen, welche Therapien in dieser Region verwendet und favorisiert werden.

Die Ergebnisse geben einen Überblick über die Häufigkeit von HPV-Infektionen in der Niederlassung, Therapieoptionen, Rezidive und mögliche Komplikationen nach erfolgter Behandlung. Speziell sollte auf die unterschiedlichen Therapieansätze bei genitalem und extragenitalem Befall von HPV-Erkrankungen eingegangen werden. Der Fokus lag hierbei bei den für die dermatologische Praxis relevantesten HPV-assoziierten Infektionen, den Verrucae vulgares und den Condylomata acuminata.

Des Weiteren sollte auch das Impfverhalten der niedergelassenen Dermatologen bezüglich der beiden zugelassenen Impfpräparate Gardasil® und Cervarix® untersucht werden. Dabei sollte gezeigt werden, inwieweit in der dermatologischen Praxis geimpft wird.

Ziel einer abschließenden Zusammenfassung war es, dass diese Ergebnisse dazu beitragen, evidenzbasierte Studien durchzuführen, um Therapieempfehlungen für zukünftige Behandlungen zu geben bzw. entsprechende Leitlinien zu entwickeln.

Außerdem sollten die Dermatologen sensibilisiert werden, in ihrer Praxis häufiger gegen HPV zu impfen.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung und Teilnehmer

Für die Datengewinnung wurde die Region Berlin/Brandenburg ausgewählt. Die Fachärzte für Dermatologie und Venerologie aus diesem Raum (n=239) wurden angeschrieben.

Dabei wurden Telefon- und Branchenbucheinträge, Internetauftritte sowie die Adressenübersicht der jeweiligen Landesärztekammern bzw. der Kassenärztlichen Vereinigungen verwendet.

(www.kvberlin.de/60arztsuche/suche.php,

www.laekb.de/30buerger/05arztsuche/index.html, <http://arztsuche.kvbb.de/home.seam>)

Die Verbindung erfolgte vorrangig per E-Mail.

Zusätzlich wurden die Berufsverbandsvorsitzenden der niedergelassenen Dermatologen des Landes Brandenburg und Berlin kontaktiert und um Weiterleitung der E-Mail gebeten. Bei den Kolleginnen und Kollegen, die nicht per E-Mail erreichbar waren, wurde, wenn angegeben, das Anschreiben mit dem Link per Fax bzw. per Post versandt.

Um den Rücklauf zu erhöhen, wurde per E-Mail nach Ablauf einer Woche der Link erneut verschickt und bei einzelnen Kollegen persönlich bzw. über die Sprechstundenhilfen telefonisch an die Umfrage erinnert.

Der Erhebungszeitraum betrug insgesamt drei Wochen (3.12. bis 22.12.2010).

2.2 Fragebogen und Datenerfassung

Für die Erfassung der Daten wurde ein Online-Fragebogen in Deutsch entwickelt. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Fragebogen übersichtlich gestaltet und in einer Zeit von maximal 10 Minuten auszufüllen war. Die erste Seite ist in Abbildung 8 so dargestellt, wie er postalisch versendet werden konnte. Der vollständige Fragebogen befindet sich im Anhang.

Fragebogen

1. Wie viele Patienten sehen Sie im Quartal mit HPV-Infektionen (Verrucae und Condylomata)?

0-50 50-100 > 100

2. Wie viel Prozent davon zeigen einen extragenitalen Befall?

0-25 % 25-50 % 50-75 % 75 %

3. Wie viel Prozent davon zeigen einen genitalen Befall?

0-25 % 25-50 % 50-75 % 75 %

4. Welche Therapien wenden Sie in Ihrer täglichen Praxis an?

bei Verrucae vulgares

| | | 1. Wahl | 2. Wahl | 3. Wahl |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| operativ | Elektrokaustik | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Laser | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Kürettage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Kryotherapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sonstiges | | | |
| nicht operativ | Podophyllotoxin | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Salicylsäure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Imiquimodcreme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Trichloressigsäure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | 5-Fluorouracil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Photodynam. Therapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Alternative Heilmethoden | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sonstiges | | | |

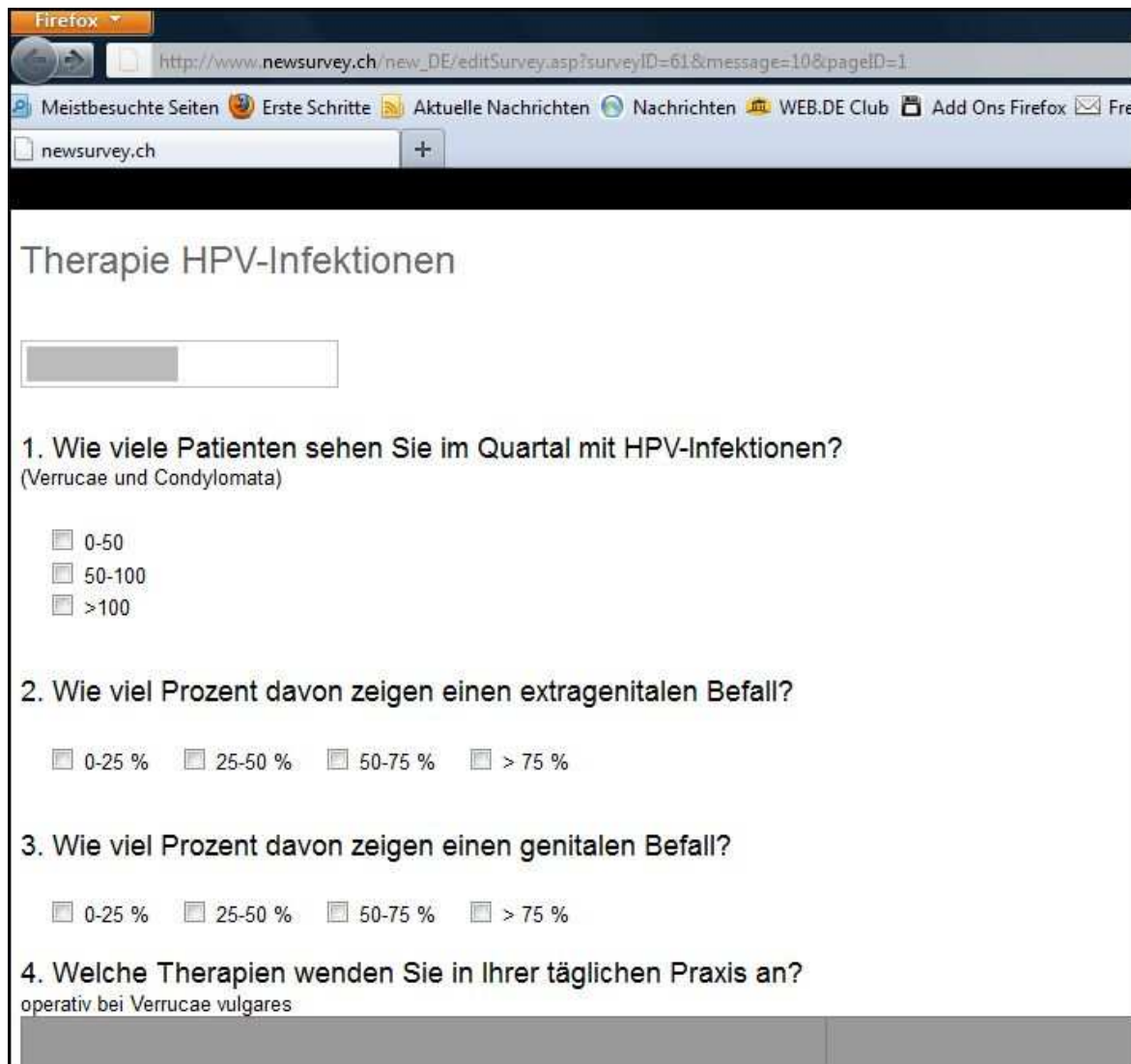
bei Condylomata

| | | 1. Wahl | 2. Wahl | 3. Wahl |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| operativ | Elektrokaustik | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Laser | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Kürettage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Kryotherapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sonstiges | | | |
| nicht operativ | Podophyllotoxin | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Salicylsäure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Imiquimodcreme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Trichloressigsäure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | 5-Fluorouracil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Photodynam. Therapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Alternative Heilmethoden | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sonstiges | | | |

Abb. 8 Fragebogen

Die Daten wurden über eine webbasierte Software namens newsurvey.ch erfasst. Auch der Versand der ersten E-Mails erfolgte über dieses System. Newsurvey ist ein Dienstleistungsprodukt der newthinking GmbH (www.newthinking.ch).

Das Abfragen der Daten war nicht durch Dritte möglich, sondern erforderte Benutzerkennung und Passwort. Die IP-Adressen wurden dabei erfasst. Die Angabe der E-Mail-Adresse erfolgte auf freiwilliger Basis.



The screenshot shows a Firefox browser window with the URL http://www.newsurvey.ch/new_DE/editSurvey.asp?surveyID=61&message=10&pageID=1. The survey title is "Therapie HPV-Infektionen". Below the title is a greyed-out input field. The survey contains four questions:

- 1. Wie viele Patienten sehen Sie im Quartal mit HPV-Infektionen?**
(Verrucae und Condylomata)
 0-50
 50-100
 >100
- 2. Wie viel Prozent davon zeigen einen extragenitalen Befall?**
 0-25 % 25-50 % 50-75 % > 75 %
- 3. Wie viel Prozent davon zeigen einen genitalen Befall?**
 0-25 % 25-50 % 50-75 % > 75 %
- 4. Welche Therapien wenden Sie in Ihrer täglichen Praxis an?**
operativ bei Verrucae vulgares

Abb. 9 Onlinepräsentation des Umfragetools



Die Software gab bestimmte Fragetypen vor. Daher konnte bei der Eingabe des Fragebogens ins o.g. Onlineportal die verknüpfte Frage nach operativer bzw. nicht operativer Therapie nicht wie in der Abb. 8 dargestellten Tabellenform erhalten werden. Deshalb mussten jeweils Einzelfragen

konstruiert werden, die inhaltlich identisch waren, so dass der Onlinefragebogen insgesamt 29 Fragen enthielt.


Die Reihenfolge der Beantwortung der Fragen war willkürlich zu wählen.


Dabei wurden, wie im Folgenden zu sehen, mehrere Fragetypen verwendet:


newsurvey.ch http://www.newsurvey.ch/new_DE/addItem.asp?surveyID=61&p:






Benutzer:
suridsun



[Umfragen](#)



[Berichte](#)



[Einladungen](#)


[Bibliotheken](#)


[Benutzer](#)


[Profil](#)


[Support](#)


[Logout](#)

Umfragen > Therapie HPV-Infektionen > Element hinzufügen

1. Eigenschaften
2. Bearbeiten
3. Style
4. Berechtigungen
5. Aktivierung
6. Einladungen

Element zur Umfrage hinzufügen

Frage Typen

| hinzufügen | Element Typ | Beschreibung |
|------------|------------------------------|--|
| | Checkboxen | Eine Reihe von Antworten, aus denen der Umfrage-Teilnehmer wählen kann. |
| | Datum | Ermöglicht die Eingabe eines Datums. Optional mit minimalem und maximalem Wert. |
| | Dropdown Menü | Eine klappbare Frage-Liste mit Antworten, aus denen der Umfrage-Teilnehmer eine Antwort wählen kann. |
| | Matrix Frage | Mit Matrix Fragen lassen sich Bewertungs-Elemente erstellen, oder verschachtelte Fragen mit mehreren Antwortmöglichkeiten. |
| | Mehrzeiliges Textfeld | Ein mehrzeiliges Textfeld wird für die Beantwortung der Frage bereitgestellt. |
| | Radio Buttons | Eine Reihe von Fragen mit nur einer Antwortmöglichkeit. |
| | Einzeiliges Textfeld | Freies Textfeld. Optional mit minimalem und maximalem Wert, sowie Formatierung. |
| | Datei-Upload | Ermöglicht dem Umfrage-Teilnehmer, eine Datei hinauf zu laden. Die Datentypen können eingeschränkt werden. |
| | Datei-Download | Ermöglicht dem Umfrage-Teilnehmer, eine Datei herunter zu laden. Die Datentypen können eingeschränkt werden. |

Elemente anzeigen

| hinzufügen | Element Typ | Beschreibung |
|------------|--------------------------|--|
| | Header | Zeigt dem Umfrage-Teilnehmer eine Nachricht mit grossen Buchstaben an. |
| | HTML | Zeigt freies HTML an. |
| | Horizontale Linie | Erstellt eine horizontale Linie mit dem HTML Tag (<HR>). |
| | Bild | Dem Umfrage-Teilnehmer wird ein Bild angezeigt. |
| | Nachricht | Dem Umfrage-Teilnehmer wird eine Nachricht in Grossbuchstaben und der Farbe Rot angezeigt. |



 **Aus Fragen-Bibliothek hinzufügen**
Eine bereits bestehende Frage aus der Fragen-Bibliothek hinzufügen. 

Abb. 10 Auszug aus dem User manual new survey

- **dichotome Fragen** z. B.:

Empfehlen Sie bei genitalem Befall eine Nachbehandlung?

Nein Ja

- **Checkboxen** z. B.:

Wie viele Patienten sehen Sie im Quartal mit HPV-Infektionen (Verrucae und Condylomata)?

0-50 50-100 > 100

- **Mehrfachantworten** z. B.:

Nach welchen Kriterien weisen Sie die Pat. stationär ein? (Mehrfachnennungen mögl.)

- Ausgedehnter Befund
- Ungünstige Lokalisation
- Wiederholte Rezidive
- Hohe Behandlungskosten
- Nichtansprechen/Progress

- **ein- und mehrzeiliges Textfeld** z. B.:

Empfehlen Sie bei genitalem Befall eine Nachbehandlung?

Nein Ja Wenn ja, welche?

- **Matrixfragen** z. B.:

Welche Therapien wenden Sie in Ihrer täglichen Praxis an?

(operativ bei Verrucae vulgares)

| | 1. Wahl | 2. Wahl | 3. Wahl |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Elektrokaustik | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Laser | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kürettage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kryotherapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sonstiges | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

2.3 Ethikkommission

Ein Ethikvotum war gem. §15 Abs. 1 Berufsordnung der Landesärztekammer Brandenburg nicht notwendig. Ein entsprechender Bescheid des Justizars der Landesärztekammer Brandenburg liegt vor.

2.4 Datenauswertung und –statistik

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Office Excel (Professional Edition 2003) übertragen und anschließend quantitativ ausgewertet. Die Ergebnisse wurden in der Regel in Prozent und in absoluten Zahlen angegeben und graphisch aufgearbeitet.

Dabei wurden Kategorien gewählt und bei einzelnen Unterkategorien Minimum, Maximum, Median und die Standardabweichung gebildet.

Die Proportionen wurden mit dem Chi-Quadrat Test verglichen. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes zwischen allen Proportionen (Nullhypothese $H_0: p_1=p_2=p_3=p_4$) wurden die

einzelnen Proportionen mit der Tukey Style Methode verglichen, die für multiples Testen adjustiert (Biostatistical Analysis nach Zar, 1999). Die jeweils in den Abbildungen dargestellten p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen. Alle Analysen wurden im Statistical Analysis System (SAS) für Microsoft Windows XP Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, 2008) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe

Im o. g. Zeitraum nahmen von den 239 kontaktierten Kolleginnen und Kollegen 92 Fachärzte für Dermatologie und Venerologie an der Umfrage teil. Davon beteiligten sich 62 online über den Link http://www.newsurvey.ch/new_EN/takeSurvey.asp?surveyID=61&invid=x, 18 per Post und 12 per Fax an der Befragung. Die Rücklaufquote betrug 39 %.

Die Teilnehmer der Umfrage lagen im medianen Alter von 48,5 Jahren (s. Tab. 2), das Maximum bei 70, das Minimum bei 30 Jahren.

Die Zahl n (n = 92-59) beziffert die jeweilige Anzahl der Umfrageteilnehmer, die die einzelnen Fragen komplett beantwortet haben, abzüglich derer, die dazu keine Angaben gemacht haben.

| | Total (n=92) |
|-----------------------------------|---------------------|
| Demografie | |
| Alter, Jahre | 48,5±9,04 (n=76) |
| Praxisgröße, Patienten im Quartal | 1701±317,9 (n=71) |

Tab. 2 Soziodemografische Angaben

3.2 Prävalenz von HPV-Infektionen in der Praxis

Nach der Häufigkeit des Auftretens von HPV-Infektionen in der Praxis befragt, gaben über ein Drittel (34 %) 50 bis 100 Patienten/Quartal (n=92) an. 27 % der Dermatologen sahen über 100 Patienten mit dieser Diagnose im Quartal.

Bei über der Hälfte (56 %) trat bei bis zu 75 Patienten/Quartal ein extragenitaler Befall auf und bei mehr als zwei Drittel (68 %) ein genitaler Befall bei bis zu 25 Patienten/Quartal (n=92).

Die Tabelle 3 gibt die prozentuale Häufigkeit mit Unterscheidung zwischen der genitalen bzw. extragenitalen Lokalisation wieder.

| | Total (n=92) |
|---|---------------------|
| insgesamt, Patienten pro Quartal | |
| 0-50 | 36 (39 %) |
| 50-100 | 31 (34 %) |
| >100 | 25 (27 %) |
| extragenitaler Befall, Patienten pro Quartal | |
| 0-25 | 17 (19 %) |
| 25-50 | 7 (8 %) |
| 50-75 | 15 (17 %) |
| >75 | 50 (56 %) |
| genitaler Befall, Patienten pro Quartal | |
| 0-25 | 61 (68 %) |
| 25-50 | 10 (11 %) |
| 50-75 | 5 (6 %) |
| >75 | 14 (15 %) |

Tab. 3 Prävalenz von HPV

3.3 Therapieoptionen bei Verrucae vulgares und Condylomata acuminata

Die Therapieverfahren der Verrucae vulgares wurden in zwei Kategorien unterteilt: operativ und nicht operativ. Zu den operativen Verfahren zählten in der Umfrage die elektrokaustische Abtragung, die Kryotherapie, das Lasern sowie die Kürettage. Zu den nicht operativen Verfahren gehörten die Therapien mit Podophyllotoxin, Salicylsäure, Imiquimodcreme, Trichloressigsäure, 5-Fluorouracil, die photodynamische Therapie und alternative Heilmethoden.

Mehrfachnennungen waren möglich; es wurde zwischen der Therapie der 1., 2. und 3. Wahl unterschieden.

Seltene oder individuelle Behandlungsoptionen konnten unter Sonstiges beschrieben und in Textform eingegeben werden. Diese Möglichkeit wurde nur von wenigen Umfrageteilnehmern genutzt (bei *Verrucae vulgares* 22,8 %, bei *Condylomata acuminata* 8,7 %).

Die Übersicht zeigt die favorisierten Verfahren in der Niederlassung bei der Therapie von *Verrucae vulgares*. Das waren operativ:

- die Kürettage mit 47 % und
- die Kryotherapie mit 29 % (s. Abb. 11).

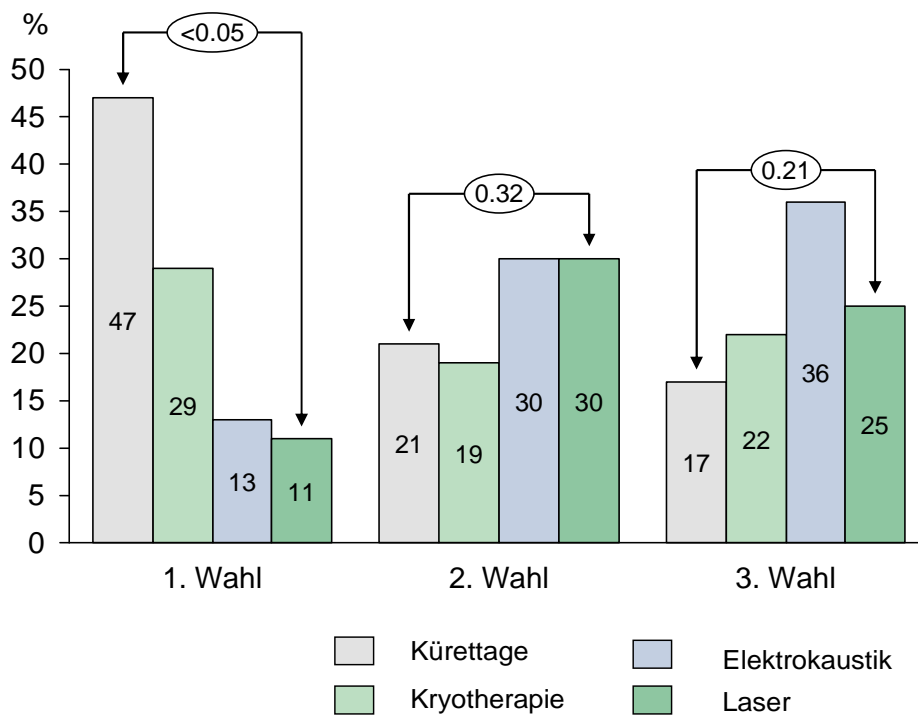


Abb. 11 operative Therapie *Verrucae vulgares*, n=92

Da bei der Frage Mehrfachnennungen möglich waren, wurde die prozentuale Verteilung auf die Anzahl der Nennungen bezogen.

Es zeigte sich generell ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den einzelnen Therapien beim Mittel der ersten Wahl außer beim Vergleich Elektrokaustik versus Laser. Bei der zweiten und dritten Wahl konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

In Abb. 12 sind die nicht operativen Verfahren bei der Behandlung von Verrucae vulgares dargestellt. Es ergab sich ein generell statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,05$). Die Salicylsäure war bei 46 % der Befragten Mittel der ersten Wahl, gefolgt von 5-FU mit 33 %. Bei der dritten Wahl dominierte die PDT mit 23 %.

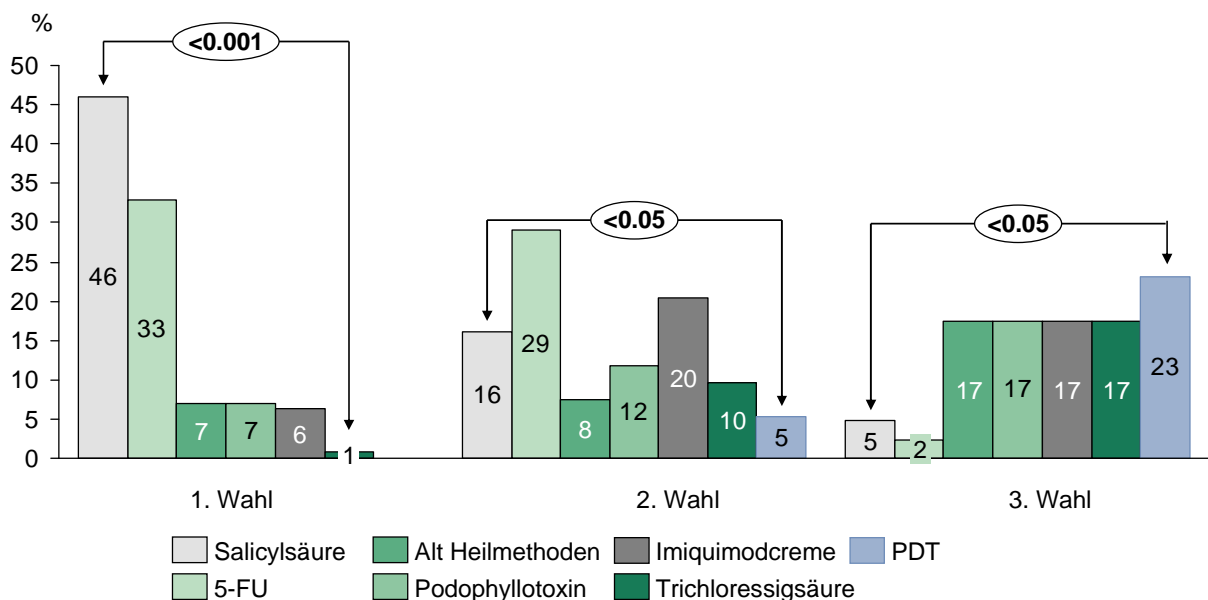


Abb. 12 nicht operative Therapie Verrucae vulgares, n=92

Unter Sonstiges fielen u.a. Antworten wie die wiRA-Therapie, SolcoDerman, Dithranolsalbe, Canthacurpräparate.

Die Therapien der Condylomata acuminata wurden entsprechend den geltenden Leitlinien

der STD-Gesellschaft erfragt (AWMF-Leitlinien, 2006). Dabei erfolgte nach den o.g. Therapieverfahren bei Verrucae vulgares ebenfalls eine Einteilung in die operative und die nicht operative Kategorie.

Bei den operativen Therapien handelte es sich um die Elektrokaustik, die Abtragung mittels Laser oder Kürettage, die lokale Exzision inkl. Zirkumzision und die Kryotherapie.

Zu den nicht operativen Therapien zählten Podophyllotoxin, Salicylsäure, Imiquimodcreme, Trichloressigsäure, Polyphenon E Creme, 5-Fluorouracil, adjuvant Interferon beta Gel, die photodynamische Therapie und alternative Heilmethoden.

Bei den operativen Therapien der Condylomata bestand ein generell signifikanter Unterschied zwischen den Therapiemöglichkeiten der ersten und zweiten Wahl ($p < 0,001$ bzw. $< 0,01$). Bei den Therapien der 3. Wahl gab es keine Signifikanz ($p = 0,34$). Die Elektrokaustik und die Kürettage stellten mit 33 % und 29 % das Mittel der Wahl dar (s. Abb. 13).

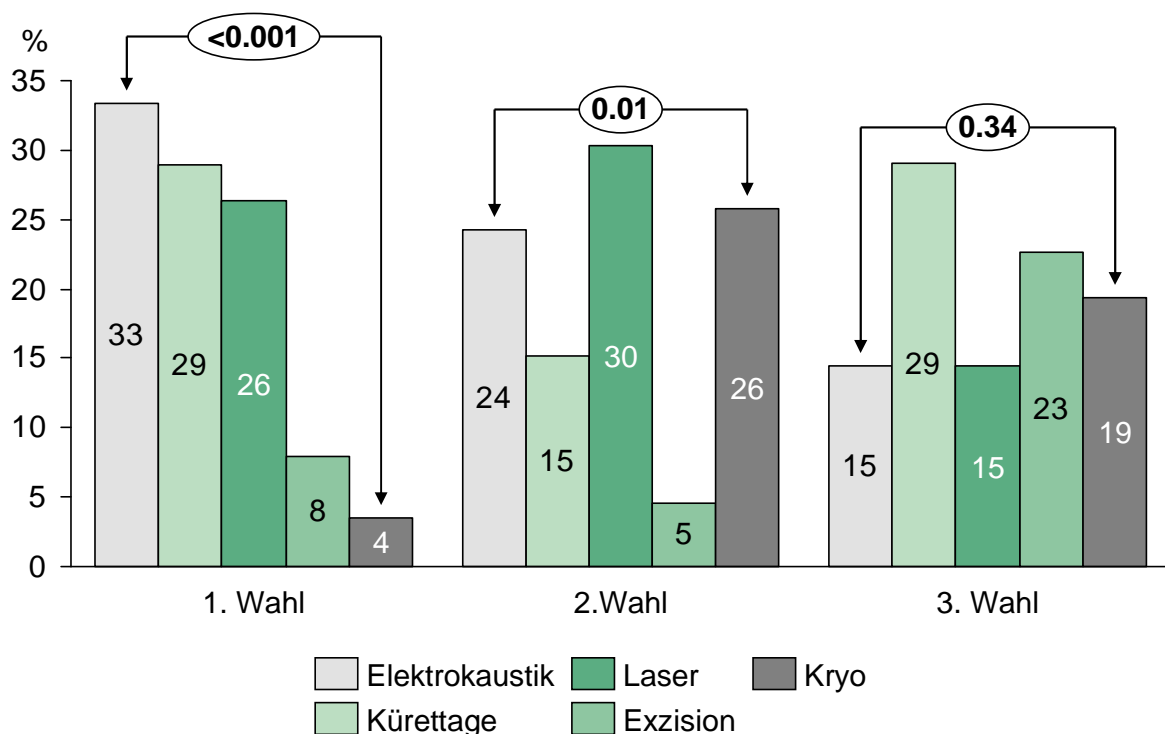


Abb. 13 operative Therapie Condylomata acuminata, n=92

Die Therapieübersicht (n=92) zeigt, dass im niedergelassenen Bereich bei den nicht operativen Verfahren der Condylomata acuminata ein breites Spektrum an Therapeutika eingesetzt wurde. Das Mittel der ersten Wahl stellte die Imiquimodcreme mit 58 % dar, gefolgt von Podophyllotoxin mit 34 %. Bei der dritten Wahl konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiemodi festgestellt werden (s. Abb. 14).

Unter Sonstiges wurden u.a. Therapien mit Meavarin und Emlacreme genannt.

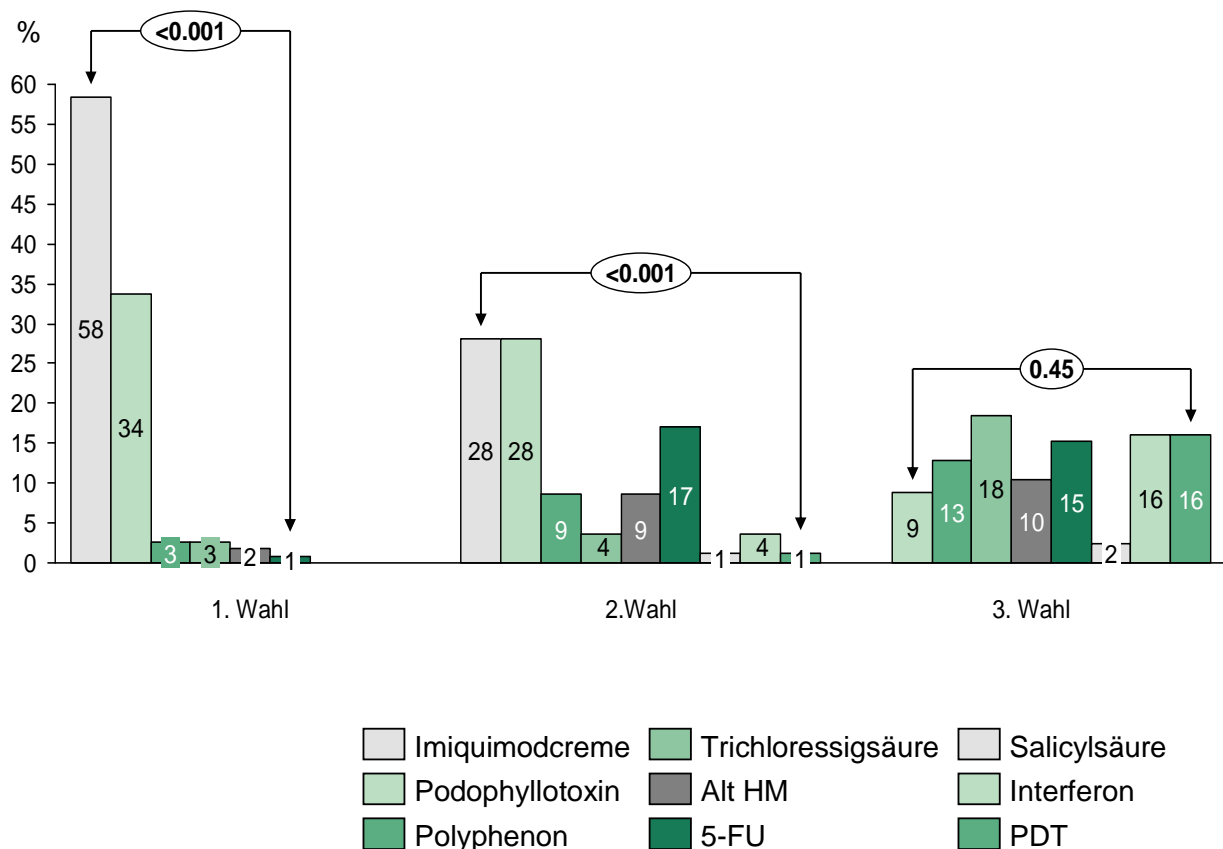


Abb. 14 nicht operative Therapie Condylomata acuminata, n=92

Insgesamt zählte Imiquimod zu der am häufigsten verwendeten Lokalthherapie. Auch bei der Frage nach der Präferenz der lokal zu applizierenden Produkte (s. Abb. 15) benutzten über 95 % Imiquimodcreme regelmäßig in der Praxis, gefolgt von 5-FU (83 %) und Salicylsäure (79 %) sowie Podophyllotoxin (77 %) (s. Abb. 15). Dabei wurde die absolute Häufigkeit in Bezug auf die einzelnen Medikamentennennungen angegeben.

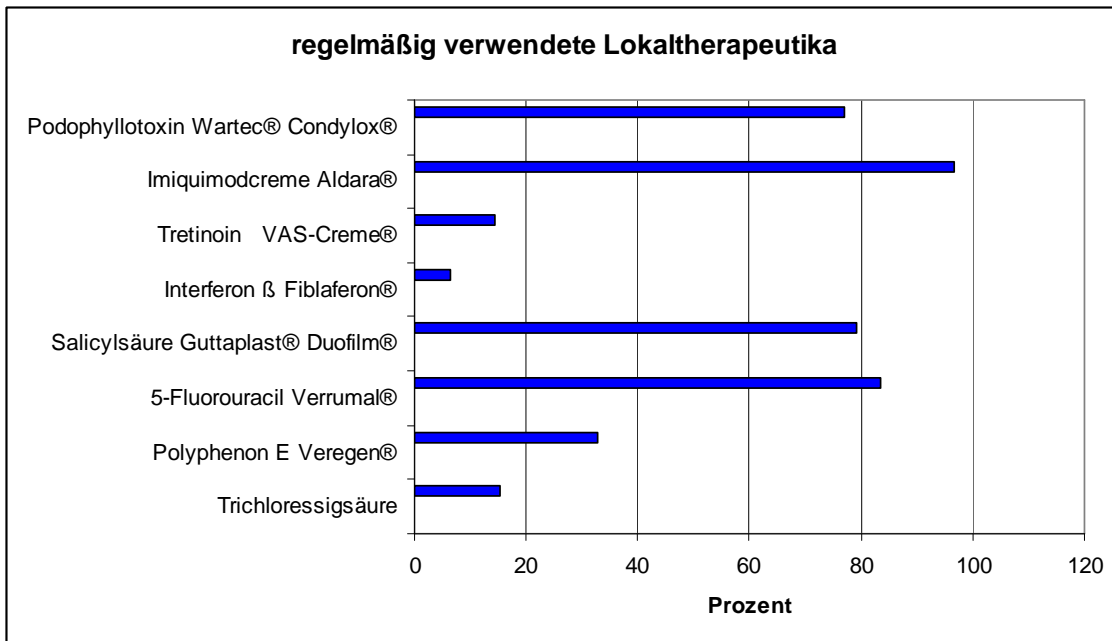


Abb. 15, n=91

Bei den ablativen Therapien mittels Laser wurde zwischen dem CO₂-Laser und dem Nd-Yag-Laser unterschieden. 33 Umfrageteilnehmerinnen und -teilnehmer machten dazu keine Angaben; der überwiegende Anteil (44 %) verwendete einen CO₂-Laser (s. Abb. 16).

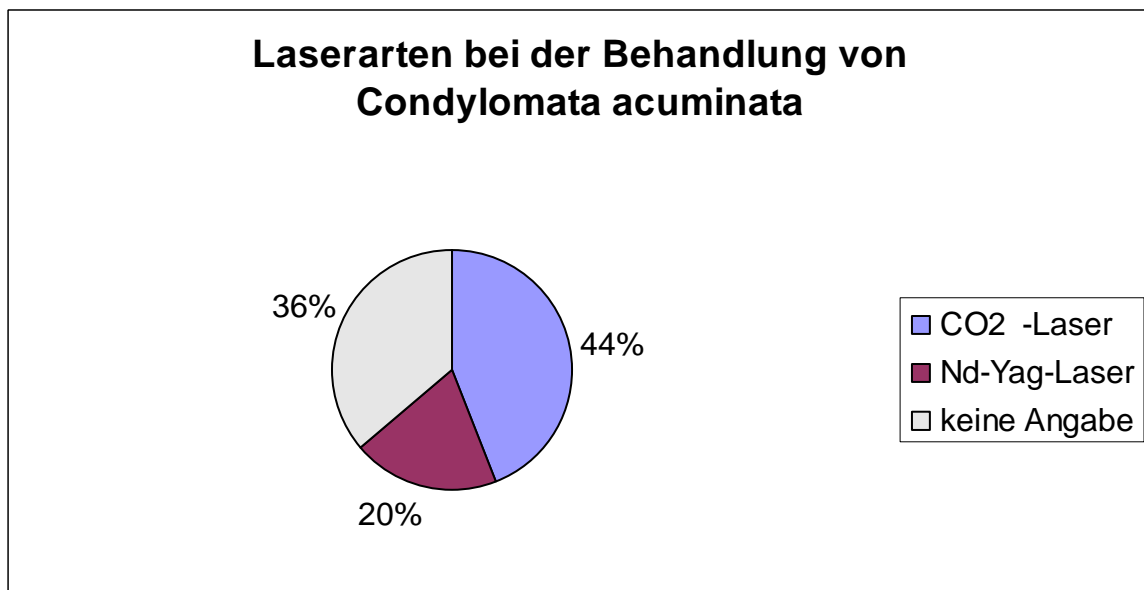


Abb. 16, n=59

3.4 Anästhesieverfahren

Die Anästhesieverfahren lassen sich wie folgt untergliedern:

- Lokalanästhesie
- Tumescenzanästhesie
- Leitungsanästhesie nach Oberst
- Block- bzw. Plexusanästhesie
- Intubationsanästhesie

Beim extragenitalen Befall betäubten die meisten ausschließlich lokal. Das entspricht 46 % der Fälle. Diese sind in der Abb. 17 blau unterlegt. Beim genitalen Befall traf dies für 18,4 % der Patienten zu, die in der Abb. 17 rot dargestellt sind. Die absolute Häufigkeit wurde in Bezug auf die einzelnen Anästhesieverfahren ermittelt.

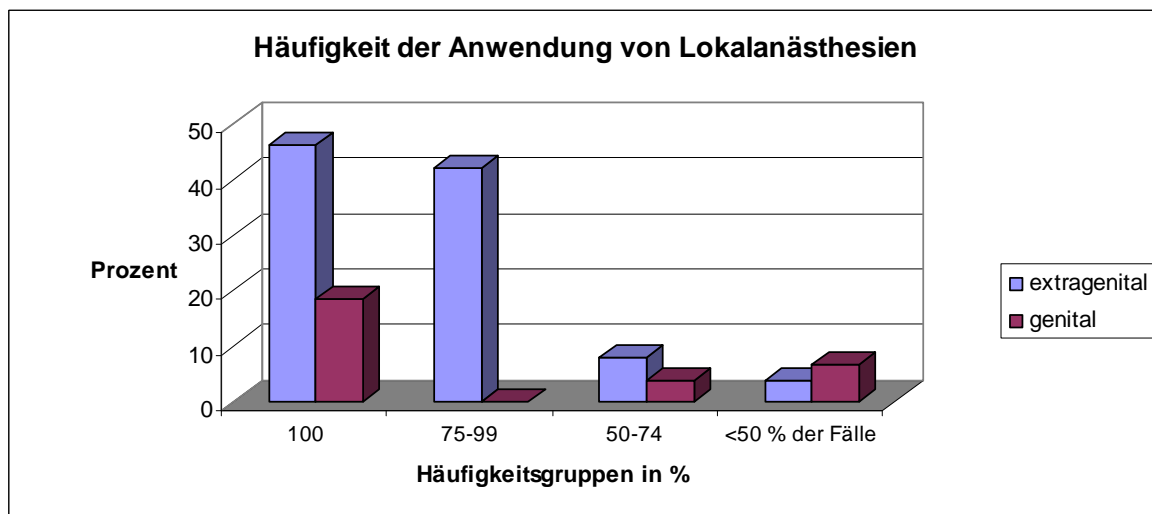


Abb. 17, n=76

Beim genitalen Befall spielte die Anästhesie eine untergeordnete Rolle. Bei der Differenzierung der einzelnen Anästhesieverfahren wurden v. a. beim extragenitalen Befall Betäubungsmethoden angegeben. Dabei zeigte sich, dass bei einem Drittel der Patienten eine Oberstleitungsanästhesie zur Anwendung kommt (s. Tab. 4).

| Anästhesieverfahren | extragenital (abs./Prozent) | genital (abs./Prozent) |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Lokalanästhesie | 35/46,1 | 14/18,4 |
| Tumeszenzanästhesie | 4/5,3 | 0 |
| Oberst-Leitungsanästhesie | 25/32,9 | 1/1,3 |
| Plexusanästhesie | 4/5,3 | 0 |
| Intubationsnarkose | 4/5,3 | 2/2,6 |

Tab. 4, n=76

3.5 Komplikationshäufigkeiten

Die häufigsten Komplikationen bei operativer Therapie von HPV-Infektionen waren Blutungen, Schmerzen, Keloide, Vernarbungen, Unverträglichkeitsreaktionen und Verletzungen angrenzender Strukturen. Die prozentuale Verteilung ist in Abb. 18 dargestellt. 12 Teilnehmer machten keine Angaben, Mehrfachnennungen waren möglich.

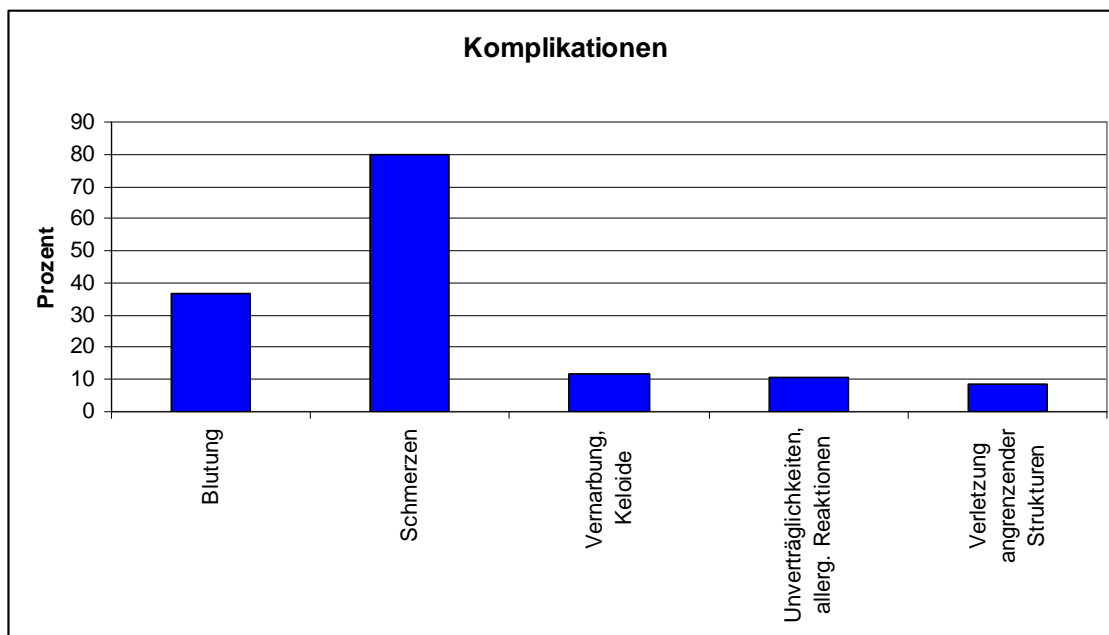


Abb. 18, n=80

Schmerzen stellten mit 80 % die häufigste Komplikation dar; Blutungen mit 37 % die zweithäufigste.

Bei Sonstigem wurde u. a. ergänzt, dass die unerwünschten Nebenwirkungen stark von der jeweils verwendeten Methode abhängen. Harnverhalt oder eine Orficiumschwellung wurden hier ebenfalls angegeben.

3.6 Rezidivraten genitaler/extragenitaler Befall

Rezidive nach erfolgter Ersttherapie sahen bei der Hälfte der Patienten 67 % der Befragten (n=92) bei extragenitalem Befall, 63% bei genitalem Befall. Die Abb. 19 zeigt dies in der Übersicht, wobei extragenitaler blau und genitaler Befall lilafarben markiert ist.

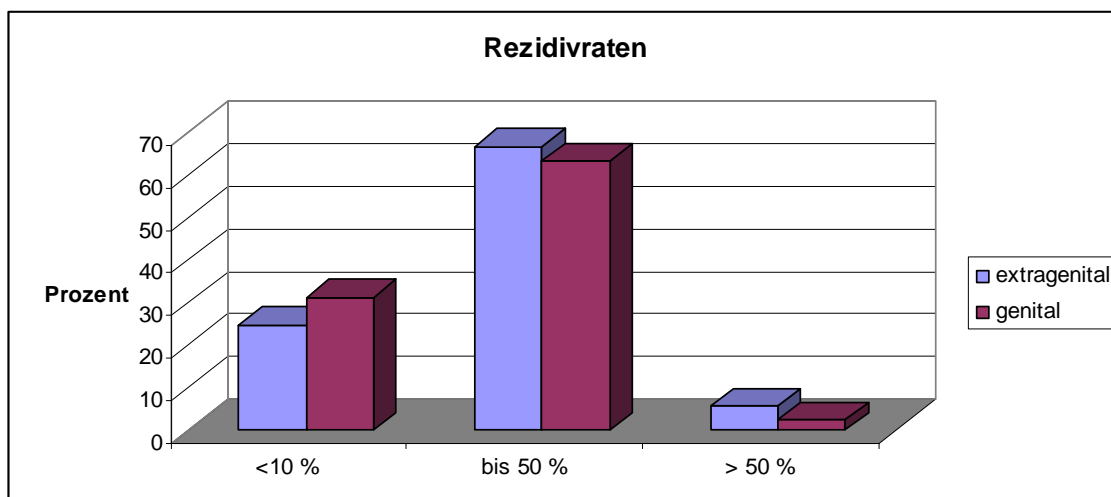


Abb. 19, n=92

Beim Vergleich der Rezidivraten und der Therapien der ersten Wahl ergaben sich, wie in den Abb. 20-23 dargestellt, keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies gilt für den operativen als auch den nicht operativen Bereich.

Auf der Abszisse sind die Rezidivraten in drei Häufigkeitsgruppen unterteilt dargestellt, auf der Ordinate die Patientenzahlen in Prozent.

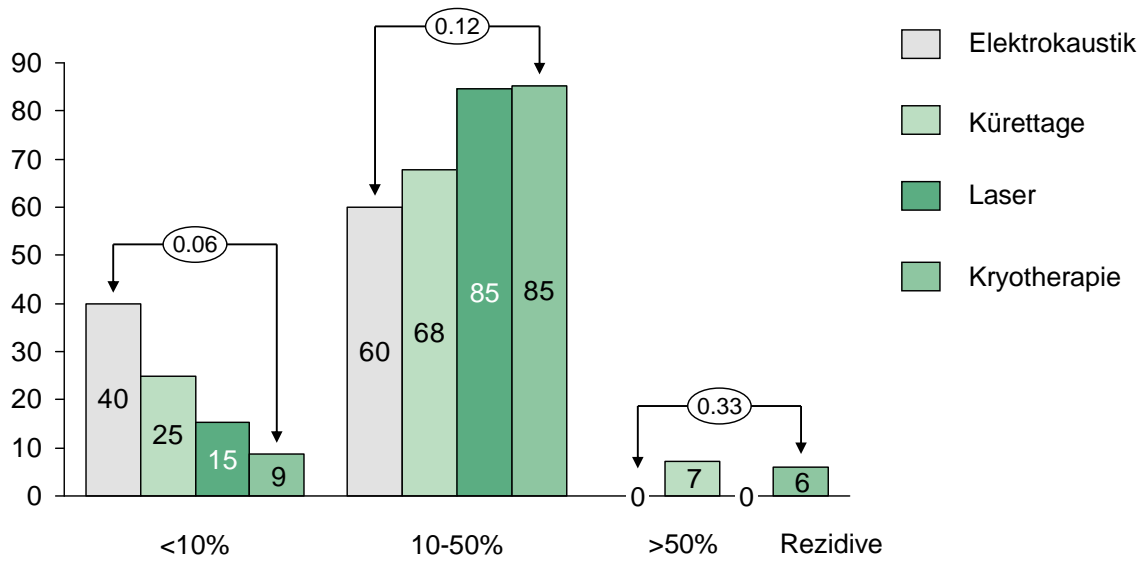


Abb. 20, n=92
operative Therapie Verrucae vulgares und Rezidivraten

In den einzelnen Therapiearten wurde eine Differenz der Rückfälle sichtbar, aber es erlitten z.B. 40 % der Patienten, deren Verrucae vulgares elektrokaustisch behandelt wurden, in 10 Prozent der Fälle ein Rezidiv, bei den kryotherapeutisch Behandelten waren es 9 % der Patienten. Es besteht keine wechselseitige Beziehung zwischen den Therapien und der Rezidivhäufigkeit.

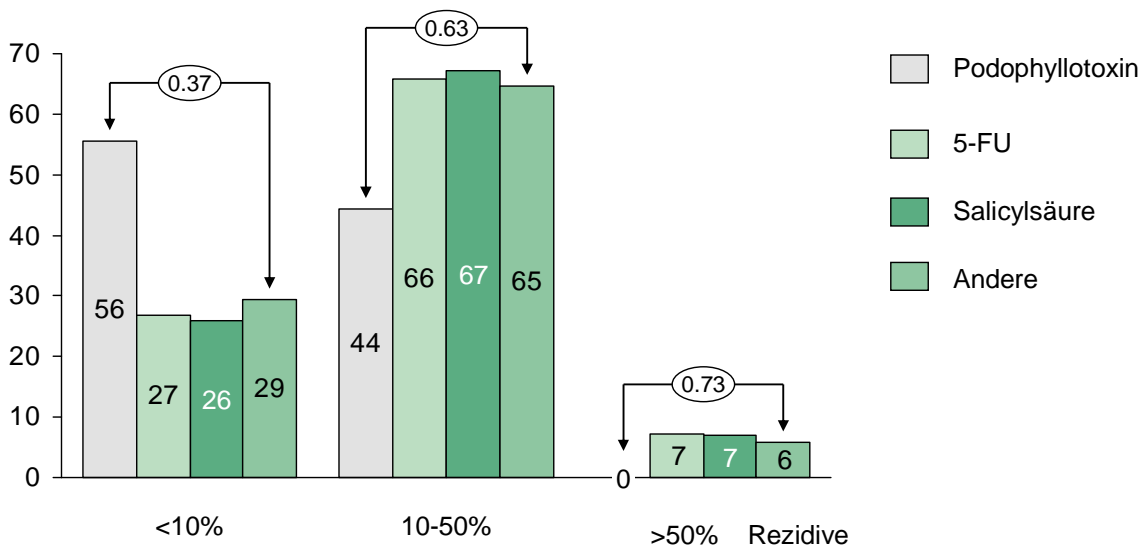


Abb. 21, n=92
nicht operative Therapie Verrucae vulgares und Rezidivraten

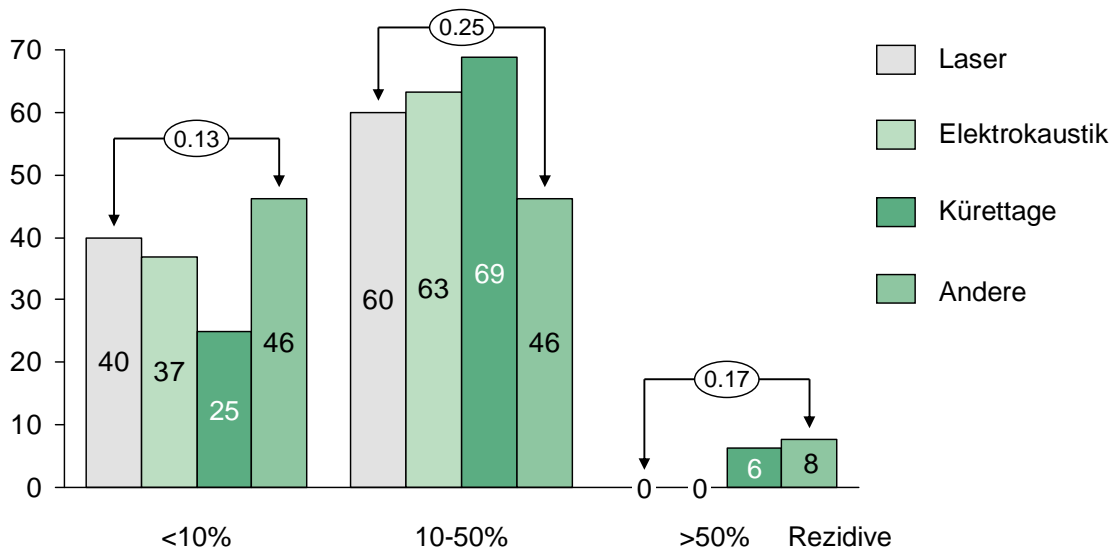


Abb. 22, n=92
operative Therapie Condylomata acuminata und Rezidivraten

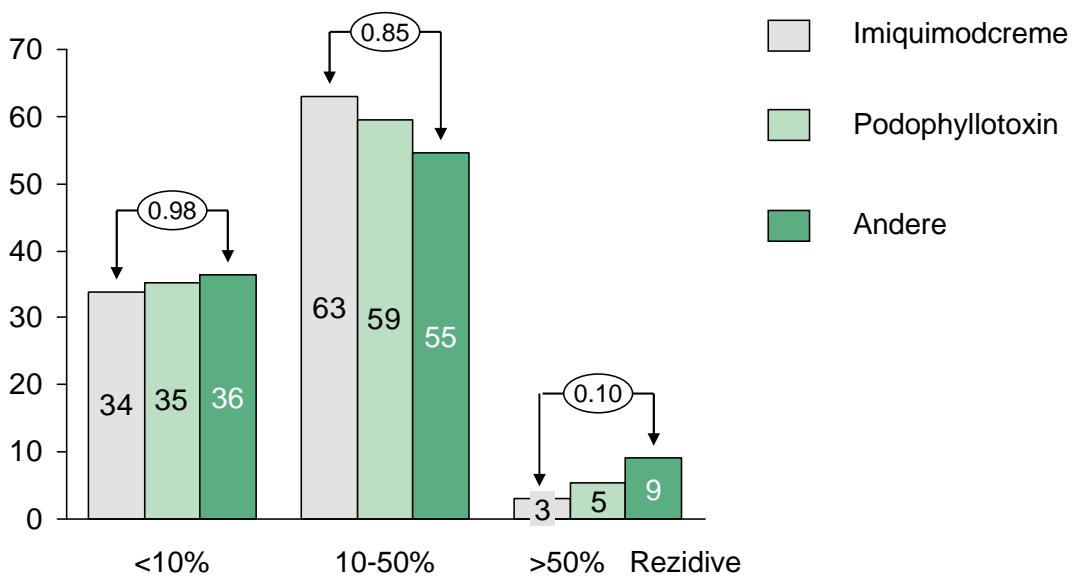


Abb. 23, n=92
nicht operative Therapie Condylomata acuminata und Rezidivraten

3.7 Gründe für stationäre Einweisung

Auf die Frage, nach welchen Kriterien die Patienten zur stationären Behandlung der HPV-Infektionen eingewiesen wurden, konnte zwischen Befundgröße, Lokalisation, Rezidivzahl, hohen Therapiekosten, Therapieresistenz und Progress gewählt werden. In den meisten Fällen dominierte die Größe des zu behandelnden Areals (91 %).

Die Abb. 24 zeigt in der Übersicht die gemachten Angaben in den einzelnen Unterpunkten, Mehrfachnennungen waren möglich.

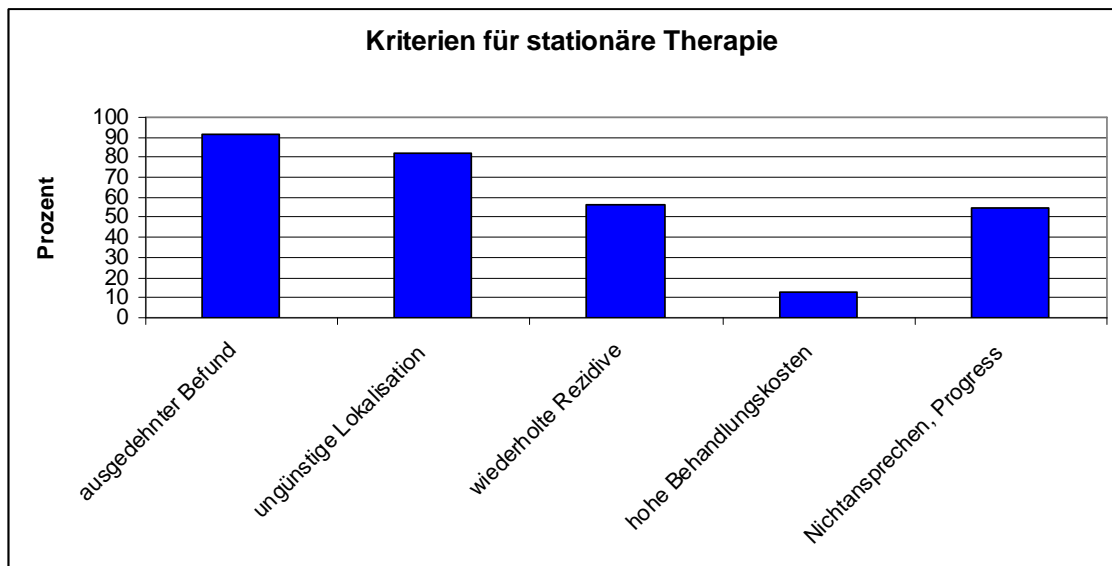


Abb. 24, n=91

3.8 Complianceeinschätzung der Patienten

Bei der Frage, wie die Niedergelassenen die Compliance ihrer Patienten einschätzen, wurden vier Untergruppen unterschieden:

- Abbrecher
- unregelmäßiges Anwenden
- Nichterscheinen
- Sonstiges

Dabei wurden diese Untergruppen entsprechend der Häufigkeitsangaben erneut unterteilt. Die Tab. 5 gibt die prozentuale Häufigkeit in Gruppen wieder. Dabei wurden Abstände von 20 % gewählt. 6 Befragte machten dazu keine Angaben.

| Häufigkeitsgruppen in Prozent | Abbrecher | unregelmäßiges Anwenden | Nichterscheinen |
|----------------------------------|-----------|----------------------------|-----------------|
| 0-20 | 69,8 | 41,9 | 77,9 |
| 21-40 | 18,6 | 29,1 | 18,6 |
| 41-60 | 9,3 | 26,7 | 3,5 |
| 61-80 | 2,3 | 2,3 | 0 |

Tab. 5, n=86
alle Angaben in
Prozent

3.9 Nachbehandlung

57 % der Befragten bejahten die Frage, ob sie bei genitalem Befall nachbehandeln. Von diesen gaben 81 % an, dass sie dabei Imiquimodcreme verwendeten. Unter Sonstiges fielen u. a. auch Polyphenon E (8 %), operative Maßnahmen (4 %) und Trichloressigsäure (2 %).

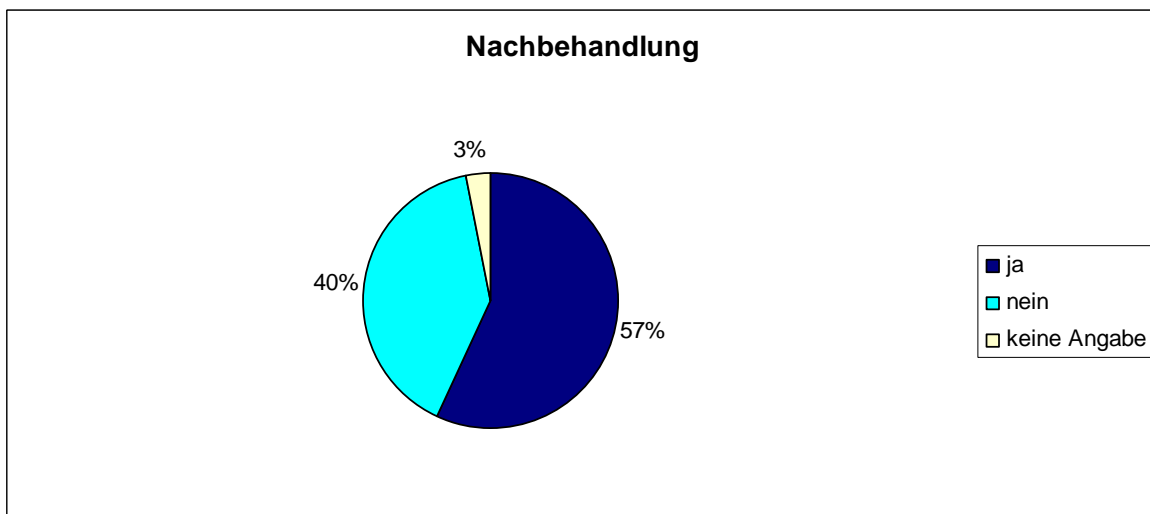


Abb. 25, n=89

Es wurde zusätzlich gefragt, in welchem Abstand die Patienten nach erfolgter Ersttherapie wieder einbestellt wurden. Dabei konnte zwischen 4 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten gewählt werden (n=87). 71 % gaben an, dass sie einen erneuten Termin für 4 Wochen nach der ersten Behandlung vereinbarten, 26 % nach 3 Monaten und 2 % nach 6 Monaten.

3.10 HPV-Typisierung und Umgebungsdiagnostik

Nur knapp die Hälfte der Umfrageteilnehmerinnen und –teilnehmer beantworteten die Frage (n=45). Davon nahmen 64 % der Fachärzte eine HPV-Typisierung in ihrer Praxis vor, wobei der überwiegende Anteil (57,7 %) angab, dass dies bei max. einem Viertel der Erkrankten regelmäßig erfolgte. In jedem Fall bestimmen 24,4 % der Dermatologen den HPV-Typ.

63 % führten eine Umgebungsdiagnostik durch. Dabei wurden Chlamydieninfektionen, HIV, Lues, Gonorrhoe und Hepatitis erfasst. Mehrfachnennungen waren möglich.

Die Abb. 26 zeigt, inwieviel Prozent der Fälle überhaupt auf die o.g. Infektionen getestet wurde.

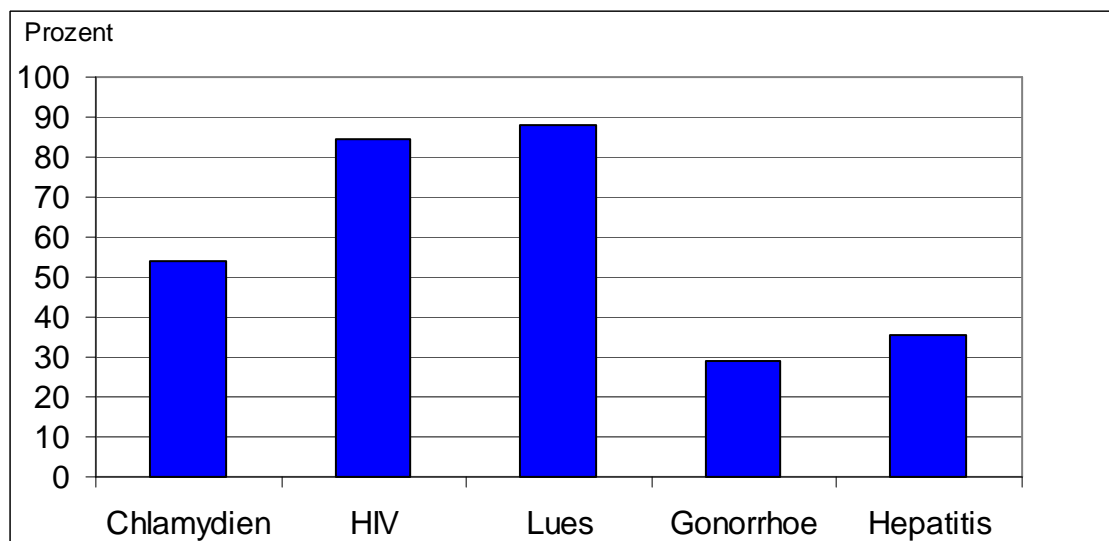


Abb. 26, n=59

In 54 % der Fälle, die eine erweiterte Diagnostik vornehmen, wurde auf Chlamydien, in 85 % auf HIV, in 88 % auf Lues, in 29 % auf Gonorrhoe und in 36 % auf Hepatitis untersucht (s. Abb. 26).

3.11 Impfverhalten

Die Umfrage zeigte, dass 33 % der niedergelassenen Dermatologen in ihrer Praxis gegen HPV immunisieren, 66 % impfen nicht. 1 % machte keine Angabe dazu (s. Abb. 27).

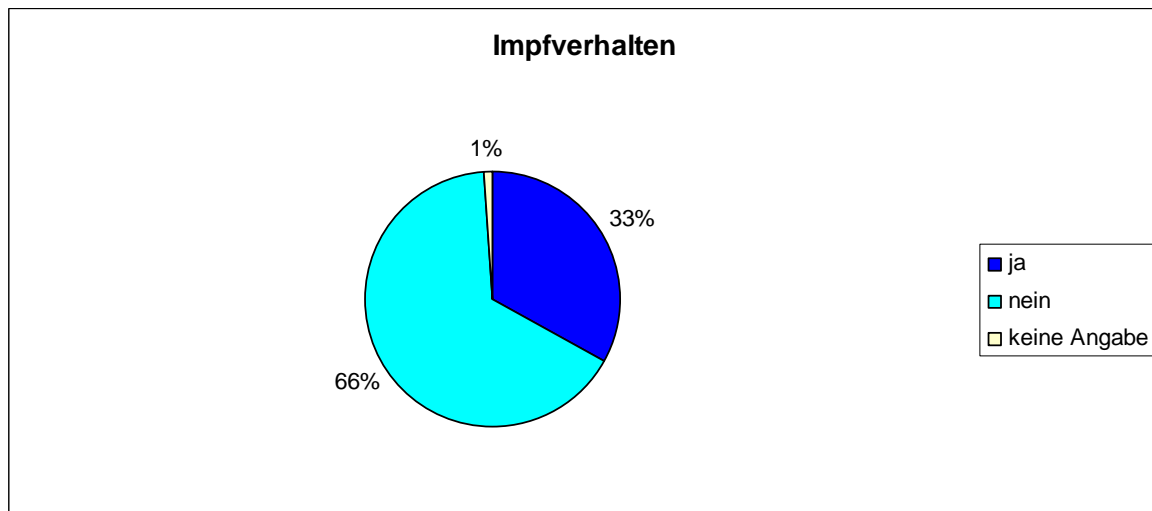


Abb. 27, n=91

4 Diskussion

4.1 HPV in der Praxis und Studienpopulation

In Deutschland ist bei einer Prävalenz von ca. 5 % bei Erwachsenen mit HPV-Infektionen von etwa vier Millionen Erkrankten auszugehen (Ockenfels, 2008).

Ein Prozent der sexuell aktiven Bevölkerung in Europa und in den USA leidet an Condylomata acuminata (Fenton, Lowndes, 2004).

Konkrete epidemiologische Daten fehlen dazu, da keine Meldepflicht für diese Erkrankungen besteht.

Die Inzidenz in Deutschland betrug in einer Studie bei Frauen zwischen dem 14. und 65. Lebensjahr 113,7/100000 (Hillemanns et al., 2008). In einer retrospektiven Kohortenstudie in Deutschland (Kraut et al., 2010) zeigte sich eine Inzidenz von anogenitalen Warzen von 169,5/100000 in einem Alter von 15-40 Lebensjahren. Die höchste Inzidenz ergab sich geschlechtsunabhängig in den Städten Berlin, Hamburg und Bremen. Bei den weiblichen Patienten stellten meist die Gynäkologen die Diagnose von Condylomata acuminata (bei 71,7 %), bei den männlichen Patienten die Dermatologen (44,8 %).

Diese große Anzahl von Infizierten spiegelt sich auch in den Angaben der niedergelassenen Dermatologen wider, denn 50-100 Patienten im Quartal behandeln über ein Drittel der Fachärzte, über 100 Patienten im Quartal behandeln 27 %.

Durch das in Deutschland flächendeckend durchgeführte gynäkologische Vorsorgescreening für Frauen existieren hier Vergleichszahlen entsprechend den Zervixabstrichergebnissen. 1997 und 2007 wurden im Raum Berlin die HPV-Prävalenzen in der gynäkologischen Praxis untersucht. Dabei ergab sich eine Häufigkeit von 19,7 % in der vom Robert Koch Institut durchgeführten Studie mit Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, für HPV 16 von 5,2 % (Koch et al., 1997). In der 2007 in 52 gynäkologischen Praxen durchgeführten Untersuchung (n=2445) zeigte sich eine HPV-Prävalenz von 25,6 %. Dabei konnte bei 22,4 % high risk HPV nachgewiesen werden (Fauck, 2010).

In einer epidemiologischen Beobachtungsstudie, an der knapp 1700 Frauen zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr teilnahmen, die aus ca. 100 gynäkologischen Praxen in Deutschland rekrutiert wurden, betrug der Anteil der HPV-positiven Frauen 22,3 %. Die höchste Inzidenz trat in der Altersgruppe zwischen 20 und 22 Lebensjahren auf. Insgesamt wurde in der Untersuchung

in 24 % der Fälle HPV 16, bei 14,3 % low risk HPV (HPV 6 bei 3,9 % und HPV 11 bei 1,1 %) nachgewiesen (Iftner et al., 2010).

Bis auf das Alter der Befragten und die Praxisgröße konnten keine soziodemografischen Daten ausgewertet werden, da dies nicht explizit eruiert wurde und es für die Fragestellung nicht relevant war.

In dieser Arbeit wurde vorrangig nach den Therapien von Condylomata acuminata und Verrucae vulgares, die die niedergelassenen Dermatologen im o.g. Raum anwenden, gefragt.

Eine allgemein gültige Behandlungsleitlinie existiert für die HPV-Infektionen nicht; für die Condylomata acuminata gelten die AWMF-Leitlinien der Gesellschaft für STD (AWMF-Leitlinien, 2006).

4.2 Therapie der Verrucae vulgares

Die Umfrage zeigte, dass ein breites Spektrum an Therapien von den niedergelassenen Dermatologen genutzt wird. Ein festes Therapieregime oder eine Leitlinie bei Verrucae vulgares existiert nicht, es finden sich kaum evidenzbasierte Studien.

Dies ist auch in den Ergebnissen der Umfrage zu sehen, in der mit Ausnahme der Salicylsäure die gefragten Lokaltherapeutika ähnlich häufig eingesetzt werden. In den meisten Fällen wird auf die seit Jahren bekannten und zugelassenen Präparate zurückgegriffen.

Eine Kombination verschiedener Therapeutika bzw. von ablativer Therapie plus Lokaltherapie und deren wiederholte Anwendung ist in der Praxis die Regel.

Rübben (2011) schlägt dafür einen entsprechenden Behandlungsalgorithmus vor, wobei vor Therapie deren Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Beschwerden, der Ausdehnung, prognostisch prädisponierender negativer Faktoren für einen schwierigen Krankheitsverlauf und des Leidensdruckes abzuwägen ist. Dabei können nach eben genannten Gesichtspunkten laut Rübben 5 Strategien verfolgt werden:

I einmaliger Eingriff und Zerstörung der kompletten Warzen

II wiederholte Zerstörung der Warzen

I und II besitzen einen kurativen Ansatz.

III Aktivierung der eigenen Immunreaktion zur Selbstheilung

IV Reduktion der Symptome

V Suggestionstherapie bei hoher zu erwartender Spontanheilungsrate

Die Britische Dermatologische Gesellschaft (Sterling et al., 2001) schlägt für die Behandlung von Warzen mehrere Therapieansätze entsprechend dem Evidenzlevel vor. Bei der destruktiven Therapie sind dies Kryotherapie (Evidenzlevel 1) und die Salicylsäure (Evidenzlevel 2). Die Kryotherapie wird vorrangig mit flüssigem Stickstoff (-196 °C) für 5-30 Sekunden abhängig von der Lokalisation alle 3 Wochen über max. 12 Wochen durchgeführt. Die Abheilungsrate lag bei 69 % bei Verrucae palmares. Bei der Behandlung mit Salicylsäure ergaben sich eine komplette Remission bei 67 % palmar, plantar 84 %. Okklusion hatte einen deutlichen positiven Effekt bei plantarem Befall.

Außerdem unterschieden die britischen Kollegen in den Therapiempfehlungen zwischen Gesichts-, Hand-, Fuß- und Körperbefall und ob plane oder filiforme Warzen vorlagen.

Zu den empfohlenen Therapien gehören neben der Kryobehandlung und der Salicylsäure auch die photodynamische Therapie (PDT, Evidenzlevel 1), Bleomycin, Retinoide und Formaldehyd (alle Evidenzlevel 2).

Bleomycin wird 1-mal intraläsional mit 250-1000 U/ml, Retinoide topisch als 0,05%ige Creme 1-mal täglich und Acitretin systemisch 1mg/kg KG über 3 Monate, Formaldehyd als 0,7%iges Gel 1-mal täglich oder 3%ige Lösung für die Verrucae plantares empfohlen.

Eine aktuelle niederländische randomisierte Fallstudie mit drei Patientenarmen (n=250) kommt zu dem Schluss, dass die Kryotherapie bei Verrucae vulgares als Ersttherapie am effektivsten wirkt (Bruggink et al., 2011). Hier wurden Kryotherapie, Salicylsäure und abwartendes Verhalten verglichen. Die Abheilungsrate war bei den mittels Kryotherapie behandelten Patienten mit 49 % am höchsten, in der wait and see-Gruppe bei 16 %. Die Nachbeobachtungszeit betrug 26 Wochen.

Cockayne et al. (2011) behandelten 240 Patienten ab 12 Jahren in einer randomisierten Studie mittels Kryotherapie im Sprühverfahren mit insgesamt 4 Sitzungen alle 2 bis 3 Wochen im Vergleich zu 50%iger Salicylsäure 1-mal täglich über maximal 8 Wochen. Nach 12 Wochen bildeten sich bei 14 % der Patienten beider Behandlungsgruppen die plantaren Warzen vollständig zurück. Im Follow-up nach 6 Monaten waren 34 % der Kryo- und 31 % der Salicylsäuretherapierten warzenfrei. Es bestand somit kein signifikanter Unterschied in der Effektivität.

Eine Fallstudie untersuchte das Ansprechen auf die Photodynamische Therapie, wobei 10%ige ALA-Creme unter 4-stündiger Inkubation in 2 Sitzungen an Tag 1 und 15 zur Anwendung kam.

Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate, die Abheilungsrate lag bei 56 %. Insbesondere wurde auf das hervorragende kosmetische Ergebnis hingewiesen (Lu et al., 2010).

Ohtsuki et al. (2009) verwendeten 20%ige ALA-Creme mit einer 2. Sitzung in Woche 2 bzw. 3. Hier lag die komplette Remissionsrate bei 68,3 %.

In einer prospektiv randomisierten Fallkontrollstudie (n=20) zeigten Salk et al. (2006), dass mit 5-Fluorouracil bei 95 % der Patienten nach 12 Wochen eine Abheilung auftrat. 5-FU wurde als 5%ige Creme okklusiv angewandt und mit einem Tapeverband verglichen. Die Rezidivrate lag bei 6-monatigem Follow-up bei 15 %.

Yazdanfar et al. (2008) führten eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie durch, wobei die Patienten (n=40) zum einen 5-FU intraläsional (plus 2%ige Lidocainemixtur) und zum anderen Placebo (NaCl-Lösung) erhielten, und zwar 4-mal einmal wöchentlich mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten nach der initialen Injektion. Die Remissionsrate betrug 64,7 % versus Placebo 35,3 %.

Unter den suggestiven Therapien werden diejenigen zusammengefasst, die schulmedizinisch nicht fundiert erscheinen. Dazu existieren zahlreiche, nicht evidenzbasierte Studien und Kasuistiken.

Meineke et al. (2002) führten eine simulierte Röntgenbestrahlung bei Kindern mit Verrucae vulgares durch und dokumentierten bei 62,5 % eine Abheilung.

Ewin et al. (1992) erzielte durch Hypnosetherapie bei Erwachsenen und Kindern Heilungsraten von 27-55 %.

In einer randomisierten Studie je 10 Patienten pro Behandlungsarm lag die Abheilungsrate bei der Hypnose bei 60 %, bei Placeboanwendung in Form einer Creme bei 10 %, ohne Therapie bei 30 %, bei topischer Salicylsäure bei 0 % (Spanos et al. 1990).

Dabei ist sicherlich die Spontanheilungsrate (s. Kapitel 1.5) zu berücksichtigen.

Von den 30er bis in die 70er Jahre zählte die Röntgentherapie für die Verrucae zu den Standardtherapien. Jahrzehnte später entwickelten sich chronische Ulcera als auch Hauttumoren wie Spinaliome auf den bestrahlten Arealen, so dass die Therapieform kaum noch eingesetzt wird. Die Röntgentherapie wirkt direkt destruierend, aber neben der zytotoxischen Wirkung spielen auch immunologische TLR (toll-like-receptor)-vermittelte Mechanismen eine Rolle. Wie beim Imiquimod das TLR7 wird bei der Bestrahlung TLR4 aktiviert. Es kommt zur

Ausschüttung endogener Liganden wie dem HSP (heat-shock-protein), die zur Apoptose von Tumorzellen und zur Aktivierung der zellulären Immunität führen (Roses, Xu et al., 2008).

Unter Sonstiges wurden von den Umfrageteilnehmern vereinzelt Solco-Derman, Canthacur und wiRA erwähnt.

Solco-Derman ist ein Gemisch aus Salpeter-, Oxal-, Milch- und Essigsäure und wird topisch in löslicher Form appliziert.

Canthacur besteht neben Cantharidin, einem Terpenoid einer Käferart der Gattung Cantharis, aus Podophyllotoxin und Salicylsäure und wird als Lösung auf das betroffene Areal aufgetragen. Canthacur ist über die Internationale Apotheke zu beziehen. Durmazlar et al. (2009) führten eine Studie mit Patienten (n=15) mit therapieresistenten flachen Warzen im Gesicht durch und wendeten 0,7%ige Cantharidinlösung topisch alle drei Wochen über insgesamt 16 Wochen an und erzielten bei allen behandelten Läsionen (max. 5 pro Patient) eine klinische Regredienz.

Die wassergefilterte Infrarotbehandlung wird wiRA genannt. Fuchs et al. (2004) führten eine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie durch, in der die Patienten (n=80) mit therapierefraktären Verrucae plantares und palmares während der üblichen photodynamischen Therapie (PDT) mit 5-ALA-Salbe, mit sichtbarem Licht (VIS) und mit wiRA über insgesamt 18 Wochen behandelt wurden.

In den gebildeten 4 Behandlungsarmen ergaben sich zwischen Gruppe 1 (ALA+VIS+wiRA) und Gruppe 2 (Placebo+VIS+wiRA) sowie zwischen Gruppe 3 (ALA+VIS) und Gruppe 4 (Placebo+VIS) keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Abheilungsrate. Aber mit wiRA (1 und 2) zeigten 72 % und ohne wiRA (3 und 4) 34 % der Patienten vollständig regrediente Verrucae.

Bleomycin, Retinoide, Dithranol, Silbernitrat, DNCB, Zinksulfat, Cidovofir, Candida-/Mumpsantigene, Interferon, Glutaraldehyd/Formaldehyd, Tape bzw. Pflasterverband, Thuja spielten nach Angaben der Dermatologen im Raum Berlin/Brandenburg keine Rolle. Allerdings werden in der Literatur auch unter diesen Lokalpräparaten gute Abheilungsraten beschrieben.

Unter Cidovofir lokal als 1- bis 3%ige Creme appliziert, erreichten Aksakal et al. (2009) Abheilungsraten von 36 % versus Placebo 4 %.

Ebrahimi et al. (2007) untersuchten die Wirkung von 10%iger Silbernitratlösung im Rahmen einer placebokontrollierten, randomisierten, klinischen Studie (n=60). Dabei wurde eine komplette Remission in 63 % der Fälle erreicht. Bis auf die Verfärbung traten keine nennenswerten Nebenwirkungen auf.

Zinksulfat kann oral (üblich 10 mg/kg KG in drei Einzeldosen), lokal als 10%ige Lösung oder intraläsional 2%ig verabreicht werden. Sharquie et al. (2007) führten eine doppelblinde Studie (n=90) bei Patienten mit planen Warzen durch. Sie wendeten 10%ige Zinksulfatlösung versus 5%iger Lösung versus destilliertem Wasser dreimal täglich über vier Wochen an. Die Remissionsraten betragen 85,7 %, 42,8 % und 10 %.

Mun et al. (2011) gaben in einer klinischen Studie (n=31) Zinksulfat oral mit 10 mg/kg KG bis zu einer Maximaldosis von 600 mg täglich über insgesamt zwei Monate. Eine vollständige Remission der Warzen trat bei der Hälfte der Patienten ein, die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate.

In einer Kasuistik berichteten Summers et al. (2009) über die erfolgreiche Wirkung von intraläsionalem Candidaantigen bei therapieresistenten multiplen Verrucae bei einem männlichen HIV-positiven Patienten.

Auch bei der Beurteilung der Lasertherapie gibt es kaum evidenzbasierte Studien. Die Unterscheidung zwischen Lokalisation und chronischem, therapieresistentem Verlauf fehlt oft. Zu den ablativen Verfahren zählt der CO₂-Laser, der v. a. durch thermische Zerstörung des durch HPV-erkrankten Gewebes wirkt. Oft werden die Patienten einer Lasertherapie erst zugeführt, wenn andere Verfahren sich als erfolglos erwiesen haben.

Eine retrospektive Untersuchung (Ockenfels, 2008) mit n=75 mit Befall großer Warzenareale (>10 cm²) zeigte bei palmaren Verrucae ein deutlich besseres Ansprechen (77,7 % komplette Remission). Die Rezidivrate lag innerhalb von vier Monaten bei 22,6 %.

Serour und Somekh (2003) konnten in einer Fallstudie mit erkrankten Kindern (n=40) bei einem Sicherheitsabstand von 5 mm um das befallene Warzenareal in allen Fällen eine komplette Remission erreichen.

Für die Behandlung mit dem KTP-Neodym-Yag- als auch Erbium-Yag-Laser gibt es einzelne Fallstudien bzw. prospektive Studien, in denen eine Abheilungsrate von 72,5-100 % erreicht wird (Kauvar, 1995; Wollina, 2001).

Ein großer Nachteil des Erbium-Yag-Lasers ist die fehlende Blutstillung, daher ist er eher für kleine, umschriebene oder gestielte oder plane Verrucae geeignet.

In den Leitlinien der Britischen Dermatologischen Gesellschaft wird der CO₂-Laser favorisiert (Sterling, 2001).

Auch der Farbstofflaser stellt eine mögliche Behandlungsoption dar, meist mit einer Wellenlänge um 595 nm und eignet sich durch Absorption von Hämoglobin und Oxyhämoglobin zur Behandlung von gefäßreichen Hautveränderungen. Verschiedene Autoren sehen diese Behandlungsmethode auch als Therapie der ersten Wahl (Borovoy et al., 1996; Kenton-Smith et al., 1999; Akarsu et al., 2006).

Die Abheilungsrate schwankt nach der Anzahl der Behandlungszyklen, die in einer Übersichtsarbeit zusammengefassten Studien von 1993 bis 2007 ergeben Abheilungsraten zwischen 63 und 100 % (Ockenfels, 2008).

2002 behandelte Kopera 99 Patienten über 12 Monate ohne zusätzliche Lokaltherapie alle 2 bis 4 Wochen mit einem Farbstofflaser. Dabei zeigten 63 % eine Vollremission, wobei die Erfolgsrate bei akralen Warzen deutlich schlechter ausfiel (42 % bei plantarem Befall).

15 % waren Therapieversager.

4.3 Therapie der Condylomata acuminata

4.3.1 Selbsttherapie

Bei den niedergelassenen Dermatologen stellte sich Imiquimod als das Mittel der Wahl bei der Lokaltherapie von Condylomata acuminata dar.

Imiquimod ist ein Immunmodulator, der die zelluläre Immunabwehr anregt und die Produktion verschiedener Zytokine (Interferon alpha 1 und 2, Interleukin-2, Interferon beta und gamma, Tumornekrosefaktor alpha) induziert. Es ist ein Agonist des Toll-like-Rezeptors 7.

Imiquimod wird topisch als 5%-Creme oder als Suppositorien verabreicht. Als Nebenwirkungen sind Erytheme, Erosionen, Pruritus und Brennen am häufigsten. Es existieren verschiedene, randomisierte, doppelblinde Studien zum Nachweis der Wirksamkeit gegen HPV-infizierte Zellen. Dabei stellt sich eine Abheilungsrate zwischen 37 und 75 % dar (Edwards et al. 1998; Beutner, 1998; Gotovtseva, 2008; Komericki, 2011). In der Pilotstudie von Edwards et al. zeigten Frauen eine bessere Ansprechrate als Männer, und zwar 77 % der Frauen und 62 % der nicht zirkumzidierten und 40 % der zirkumzidierten Männer.

Beutner et al. verglichen dabei auch zwischen 1- und 5%iger Imiquimodcreme. Die Remissionsrate betrug bei der 1%igen Creme 14 % und bei der 5%igen hingegen 52 %. Die Rezidivrate lag bei 19 %.

Komericki et al. (2011) setzten Podophyllotoxin als 0,5%ige Lösung 2-mal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche mit einem maximalen Behandlungszeitraum von 4

Wochen und 5%ige Imiquimodcreme 3-mal wöchentlich über maximal 16 Wochen ein. 72 % der mit Podophyllotoxin und 75 % der mit Imiquimod behandelten Patienten wiesen eine vollständige Abheilung auf. Der Unterschied in der Effektivität war statistisch nicht signifikant. Allerdings traten bei der Therapie mit Imiquimod mehr lokale Nebenwirkungen auf.

Adjuvant kann es nach erfolgter Therapie zum Schutz vor Rezidiven eingesetzt werden. Kreuter et al. (2006) konnten nachweisen, dass nach Applikation von 5%igen Imiquimodsuppositorien nach ablativer Therapie die DNA-Viruslast von HPV 6 und 11 intraanal deutlich sank.

Podophyllin ist ein Extrakt aus den Wurzeln von Berberiacae, dem Maiapfel aus der Familie der Sauerdorngewächse. Podophyllotoxin ist der gereinigte, aktivste Wirkstoff, der als Spindelgift fungiert, da er an die Mikrotubuli infizierter Zellen bindet und so die Mitose hemmt (Lacey, 2005). Podophyllin gilt aufgrund der kanzerogenen und im Tierversuch teratogenen Wirkung als obsolet.

Interferon β -Gel wird adjuvant bei Condylomata acuminata angewandt, es zählt nicht zu den first-line-Therapien (Gross et al., 1998).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie behandelten Monsonego et al. (1996) 25 Patienten intraläsional mit IFN β (high dose mit 1 Mio. IE/d) und erreichten Abheilungsraten von 63 %.

Zum Polyphenon E existieren zwei evidenzbasierte Zulassungsstudien, die zum einen in Europa und Südafrika und zum anderen in den USA und Lateinamerika mit einer großen Zahl an Patienten (n=1006) durchgeführt wurden. Dabei wurde zwischen der Behandlung mit Placebo, 10- und 15%iger Polyphenonsalbe unterschieden. Die Therapie erfolgte über maximal 3 Wochen, 3-mal täglich. Die Nachbeobachtungszeit betrug drei Monate. Die Abheilungsrate, d.h., mindestens die Hälfte der Condylomata hatte sich zurückgebildet, betrug beim Placebo 52,2 %, bei 10%igem Polyphenon E 76,0 %, bei 15%igem Polyphenon E 77,8 %. Eine komplette Remission wurde beim Placebo bei 36,4 %, bei 10%igem Polyphenon E bei 56,9 %, bei 15%igem Polyphenon E bei 56,7 % erreicht. Die Rezidivrate nach kompletter Abheilung lag beim Placebo bei 5,8 %, bei 10%igem Polyphenon E bei 6,5 %, bei 15%igem Polyphenon E bei 6,8 %.

Als häufige Nebenwirkungen sind Rötungen, Pruritus, Irritationen und Schmerzen zu nennen. Sie traten vorrangig nach 4 Wochen bei der 10%igen Salbe, nach 2 Wochen bei der 15%igen Salbe auf. Unter 1 % der Patienten klagten über systemische Nebenwirkungen (Tatti et al.,

2010). Frauen sprachen besser als Männer auf die Lokalthherapie mit Polyphenon E an. 60 % der weiblichen und 45 % der männlichen Patienten erreichten eine komplette Regredienz der Warzen. Polyphenon E war insgesamt gut verträglich (Stockfleth et al., 2008).

Eine Studie, die die Wirkung von Polyphenon E mit Imiquimod vergleicht, fehlt bisher. Allerdings ist die Rezidivrate unter Selbstapplikation von Imiquimod mit 13-19 % deutlich größer (Wagstaff, Perry, 2007; Kodner, Nasraty, 2004; Tatti et al., 2010).

4.3.2 Ärztliche Therapie

Abdullah et al. (1993) zeigten in einer randomisierten klinischen Studie mit 86 Patienten mit Condylomata acuminata, in der 1-mal wöchentlich über 6 Zyklen mit Trichloressigsäure oder Kryo therapiert wurde, eine Abheilungsrate von 70 % bei TCA und 86 % bei Kryo.

Lacey et al. (Review 2005) sprachen von Remissionsraten von 70 bis 81 %. Die Rezidivrate betrug maximal 36 %.

Die erfolgreiche Anwendung von 85%iger TCA-Lösung dokumentierten Taner et al. (2007), wobei sie 51 Frauen mit Condylomata acuminata am äußeren Genitale mit TCA bis zur Erscheinungsfreiheit behandelten, in der Regel 4-mal. Rezidive traten nach 6 Monaten bei 17,6 % auf.

Die Kryotherapie wird als Sprüh- oder Kontaktverfahren eingesetzt. Es ist ein einfaches und kostengünstiges Verfahren und vermutlich deshalb in der Praxis besonders beliebt.

Sherrard, Riddell (2007) untersuchten in einer randomisierten Studie bei Patienten mit neu aufgetretenen und rezidivierenden genitalen Warzen (n=409) die Effektivität der Kryotherapie, die 1-mal wöchentlich durchgeführt wurde, im Vergleich zu Podophyllin und Trichloressigsäure (TCA). 25%iges Podophyllin erreichte eine Abheilungsrate von 82,1 %, TCA 84,5 %, Kryotherapie 92,4 %, TCA plus Podophyllin 94 %, Kryotherapie kombiniert mit Podophyllin 100 %.

25 % in der mit Kryo behandelten Patientengruppe benötigten nur eine 2-malige Sitzung bis zur Erscheinungsfreiheit.

Stefanaki et al. (2008) untersuchten die Wirkung von Kryotherapie versus Imiquimod-anwendung bei männlichen Patienten mit genitalen Warzen. Die Behandlung erfolgte über 12 Wochen oder bis zur kompletten Abheilung. Die Kryotherapie erzielte eine vollständige

Remission bei 86,7 %, die 5%ige Imiquimodcreme bei 68,6 %. Allerdings zeigte Imiquimod eine schnellere Verbesserung der Hautveränderungen und war weniger schmerzhaft.

Bei den ablativen Verfahren kommt neben den verschiedenen Laserverfahren auch die operative Abtragung in Frage. Dabei hat sich bei umschriebenen Hautveränderungen eine topische Lokalanästhesie als vorteilhaft erwiesen. Die meisten Niedergelassenen führten an, wenn sie Angaben dazu machten, zusätzlich EMLA-Creme®, ein 1:1-Gemisch aus Lido- und Prilocaine zu verwenden. Eine Arbeit von Monsonogo und Semaille (2000) an Frauen mit Condylomata acuminata belegt, dass die Creme eine kostengünstige und effektive Alternative zur Injektions- bzw. Inhalationsanästhesie darstellt. Die anästhetische Wirkung war am besten, wenn die Creme 5-15 Minuten vor der Behandlung aufgetragen wurde.

Komericki et al. (2006) erzielten mittels Anwendung eines gepulsten Farbstofflasers eine 100%ige Abheilung, bei Badawi et al. (2006), die 174 männliche Patienten in die Studie einschlossen, sind es 96 % bei einer Rezidivrate von 5 %.

Eine randomisierte Studie, in der der CO₂-Laser der Elektrokaustik gegenübergestellt wurde, ergab für die Elektrokaustik eine Abheilungsrate von 86 %, beim CO₂-Laser von 75 % (Scheinfeld et Lehmann, 2006). Laut Kodner et al. (2004) sollten Warzen > 10 mm im Durchmesser zuerst chirurgisch saniert werden. In einzelnen ausgedehnten Fällen kann in 3-4 Behandlungszyklen Imiquimod zur Reduktion der Flächenausdehnung verwendet werden.

In einer retrospektiven Studie wurden 106 Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten vom gleichen Operateur mit CO₂-Laser behandelt und über 6 Monate nachbeobachtet. Es zeigte sich eine Remission bei 83 %. Dabei wurden drei Patientengruppen eingeschlossen: 1. HIV-Positive, 2. Patienten mit therapeutischer Immunsuppression und 3. immunkompetente Patienten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Ansprechen auf die CO₂-Lasertherapie (Aynaud et al., 2008).

Einzelne Fallstudien finden sich zum Argon-Plasma-Laser, mit dem z. B. in einer Untersuchung von 66 Patienten nach 1-maliger Anwendung Abheilungsraten von 66 % erreicht wurden. Rezidive wurden nach 4 Monaten bei 24 % gesehen. Bei einer Kombination des Lasers mit Imiquimodcreme konnte die Remissionsrate deutlich gesteigert werden. Der Vorteil dieses Lasers besteht darin, dass es im Gegensatz zum CO₂-Laser zu keiner Karbonisierung und Rauchentwicklung kommt und die Gefahr der Verletzung und thermischen Schädigung tieferer Gewebsschichten im Vergleich zur Elektrokaustik laut Weyandt et al. (2005) geringer ist.

Auf das Risiko für den Operateur bei viruslastigem, infektiösem Rauch HPV-assoziierter Veränderungen im Nasopharynxbereich zu entwickeln, wird in der Literatur mehrfach

hingewiesen (Bergbrant et al., 1994; Garden et al., 2002). Die Gefahr erhöht sich laut Barrett et al. (2003) mit der Teilchengröße.

4.3.3 Sonstige Therapien

Unter sonstigen Therapien sind diejenigen genannt, die zwar wie die PDT und das 5-FU auch laut Umfrage verwendet wurden, aber nicht entsprechend den geltenden STD-Leitlinien empfohlen werden.

Giomi et al. (2011) behandelten therapieresistente Condylomata acuminata (n=15) mittels PDT mit einem Intervall von 10 Tagen. Nach 5 Sitzungen zeigten 60 % der Patienten eine komplette Remission. Perianale Condylomata sprachen am schnellsten auf die Therapie an. Nach 48 Stunden, nach der 3. und nach der 5. PDT-Sitzung wurden vom behandelten Areal Biopsien entnommen, wobei histologisch die oberflächliche Dermis mit CD4-positiven Lymphozyten infiltriert wirkte. Auch die Anzahl der CD8-positiven Zellen war vermehrt, Langerhans-Zellen wanderten in die Dermis ein.

An Nebenwirkungen traten passager Erytheme und Erosionen auf.

Batista et al. (Review 2010) stellten fest, dass 5-FU besser als Placebo wirkt. Es werden Abheilungsraten von bis zu 83 % versus Placebo (13 %) angegeben. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zur Erfolgsrate beim CO₂-Laser und nur ein geringer Unterschied in der Effektivität versus Interferon alpha 2a.

Cidofovir ist ein Nukleosidphosphonat und für AIDS-Patienten mit CMV-Retinitis zugelassen. Zuerst berichteten Snoeck et al. (1995) über den Regress von anogenitalen Warzen bei drei an AIDS erkrankten Patienten. 2001 zeigten Snoeck et al. in einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 1%igem Cidofovirgel Abheilungsraten von 47 % versus Placebo (0 %) an HIV-negativen Patienten (n=30).

Üblich sind die Anwendung von Creme oder Gel, beides mit 1%igem Cidofovir (McElhiney, 2006).

Es existieren einzelne Fallberichte zur erfolgreichen topischen Anwendung von Cidofovir bei Condylomata acuminata (Tobin et al., 2005; Velasco 2009; Field et al., 2009). Als adjuvante Therapie nach Elektrokaustik beschrieben Coremans et al. (2003), dass die Rezidivrate bei 4

Monaten Nachbeobachtungszeit deutlich sank. Allerdings klagte ein Drittel (33 %) über Nebenwirkungen wie Schmerzen und erosive Dermatitis.

4.4 Komplikationen

Aufgrund der Bandbreite der möglichen Therapien differieren auch die Komplikationen der einzelnen Verfahren.

Schmerzen stellten in der Umfrage die häufigste unerwünschte Nebenwirkung dar. Dies zeigen auch die Erfahrungen in der Literatur. Kodner et al. (2004) gaben bei 100 % der Patienten Schmerzen nach der elektrischen Abtragung an. 10 % klagten über Vernarbungen. Laut Sterling et al. (2001) litten 30 % der mittels Elektrokaustik behandelten Patienten über Vernarbungen und damit verbundenen Problemen.

Insbesondere bei der Elektrokaustik analer und perianaler Condylomata ist die Gefahr der Analstenose und der Sphinkterverletzung gegeben (Gunter et al., 2003). Die Versiertheit des Operateurs spielt bei den ablativen Verfahren insgesamt eine entscheidende Rolle (Mistrangelo, 2009).

Bei der CO₂-Lasertherapie gehören die Narbenbildung nach Ockenfels (2008) bei bis zu 50 % und postoperative Schmerzen bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten über eine Dauer von drei Monaten zu den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen. Blutungen traten bei bis zu 30 % der Fälle auf.

Im nicht operativen Bereich betrug nach Gibbs et al. (2006) bei aggressiver Kryotherapie, d.h. mind. 10 sec, der Anteil der Patienten, die über Schmerzen oder Blasenbildung klagten, 45 %. Bei Wiley et al. (2002) entwickelten unter Kryo 20 % Blasen. Bei Focht et al. (2002) gaben 25 % Schmerzen an.

Unter Imiquimodcreme wiesen 70 % ein Erythem auf, bei < 10 % traten Schmerzen auf (Kodner et al., 2004).

Donaldson (2010) beschrieb hypertrophe Narbenbildung bei Patienten, die mit 5-FU behandelt worden waren, Gibbs et al. (2006) wiesen auf eine Onycholysis hin, die bei periungualer Anwendung beobachtet wurde.

Bei der PDT traten typischerweise Pruritus und Brennen auf (Stender et al., 2001).

Tatti et al. (2010) beschrieben im Rahmen der Zulassungsstudie von Polyphenon E, dass die aufgetretenen Erytheme, Erosionen und Ulzerationen sogar mit dem Ansprechen auf die Therapie korrelieren, d.h., dass von diesen Nebenwirkungen insbesondere zwischen der 2. und 4. Behandlungswoche auf die Prognose des Therapieerfolges geschlossen werden kann.

Insgesamt variieren die Angaben der Komplikationen je nach Art und Invasivität der gewählten Behandlungsmethode.

4.5 Impfung gegen HPV

Durch Vakzinierung gegen viele Krankheiten ist es gelungen, ihre Inzidenz und Mortalität zu senken. So bestehen auch seit Zulassung der beiden Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® im Jahre 2006 bzw. 2007 große Erwartungen hinsichtlich eines Rückgangs von HPV-Infektionen, insbesondere des Zervixkarzinoms.

Eine primäre Prävention ist nach Gissmann et Gross (2011) nicht nur in Entwicklungsländern, sondern auch in Ländern mit gut etablierten Screeningprogrammen sinnvoll, um die Zahl der HPV-assoziierten Dysplasien zu senken.

Die Wirksamkeit der Vakzine wurde in den doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungstudien FUTURE I und II (The FUTURE II Study Group, 2007; Garland et al., 2007) mit insgesamt 15000 Patienten für Gardasil® und PATRICIA (Paavonen et al., 2007) für Cervarix® nachgewiesen.

Es wurde die Wirksamkeit auf die cervikalen Neoplasien CIN2+, CIN2 und 3 bei Cervarix® und zusätzlich bei Gardasil® auf vulväre/vaginale Dysplasien VIN/VAIN als Endpunkt der Studie bestimmt. In der FUTURE II-Studie (n=12167) mit Patientinnen zwischen 15. und 26. Lebensjahr ergab sich eine Effektivität von 98 % gegenüber cervikalen Läsionen (CIN2+), die mit HPV 16 und/oder HPV 18 assoziiert waren. Bei HPV 6-, 11-, 16-, 18-naiven Frauen betrug sie 70 % unabhängig vom HPV-Genotyp.

Bei Frauen in der ITT-Gruppe (intention to treat), d.h. unabhängig vom HPV-Status, lag die Wirksamkeit bei 17 %. Aufgrund dieser Zahl und z.T. nicht vergleichbarer Studienpopulationen und unterschiedlicher Endpunkte gab es auch kritische Stimmen zu den häufig sehr hoch angegebenen Erfolgsraten der HPV-Impfung (Gerhardus, 2009). Nach Gissmann et Gross (2011) wird sich vermutlich erst bei längerer Nachbeobachtungszeit ein positiver Effekt der Vakzinierung zeigen, und zwar durch Schutz vor neu aufgetretenen Infektionen.

In Australien wurde die erste klinische Studie (n=112083), die die Wirkung von quadrivalenter HPV-Impfung an einer gesamten Population zeigt, durchgeführt. Von April 2007 bis Ende 2009 wurden alle jungen Mädchen und Frauen ab dem 12. bis zum 18. Lebensjahr kostenlos im Rahmen eines HPV-Vakzinierungsprogrammes in öffentlichen Schulen geimpft. Ab Juli 2007 konnten sich auch Frauen bis zum vollendeten 26. Lebensjahr in Praxen unentgeltlich impfen lassen.

Es wurde die Häufigkeit klinisch neu diagnostizierter genitaler Warzen dokumentiert und die Studiendauer in einzelne zeitliche Abschnitte unterteilt. Dabei verglichen Donovan et al. (2011) die Zeit vor der Impfung von Januar 2004 bis Juli 2007 und die Zeit, in der die Impfung durchgeführt wurde, von Juli 2007 bis Februar 2009 miteinander. Bis zum Start des Impfprogrammes im Juli 2007 war die Zahl der Frauen und heterosexuellen Männer mit neu diagnostizierten genitalen Warzen stabil. Danach sank die Zahl von Condylomata acuminata bei weiblichen Patienten von 11,7 % auf 4,8 %, bei heterosexuellen, nicht geimpften Männern von 12,3 % auf 8,9 %. Bei den Frauen > 26 Jahren war kein Unterschied vor und während der Vakzinierungszeit verifizierbar.

Die Studie zeigte eine deutliche Abnahme von genitalen Warzen bei jeder jungen australischen Frau nach quadrivalenter HPV-Impfung, d.h. auch einen Effekt auf die HPV-6- und HPV-11-assoziierten Erkrankungen.

Muñoz et al. (2010) führten ergänzend eine Nachbeobachtungsstudie mit Frauen (n=17622) durch, die an einer von zwei Wirkstoffstudien mit quadrivalenter Vakzine (Gardasil® versus Placebo) zwischen Dezember 2001 und Juli 2007 teilgenommen hatten.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,6 Jahre, wobei sich bei HPV-naiven Frauen eine 95-100%ige Effektivität bezüglich der Reduktion HPV-16/18-assoziiierter genitaler Dysplasien und Warzen zeigte.

In der Intention to treat-Gruppe, d.h. bei den Patienten unabhängig vom HPV-Status, ergaben sich statistisch signifikante Verminderungen für hochgradige Dysplasien an der Cervix (CIN3 43 %) und für Genitalwarzen.

Eine andere Umfrage unter deutschen Dermatologen (n=770), wobei 98 % in der Niederlassung tätig waren, zeigte ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Befragung. Hier impften auch etwa nur ein Drittel (29 %) der Befragten in der Praxis. Gründe fürs Nichtimpfen waren die fehlende Nachfrage der Patienten, ein fehlendes Impfbuch und 14 % der Dermatologen hielten dies für die Aufgabe von Hausärzten, Gynäkologen und Pädiatern. Allerdings würden zwei Drittel die Impfung empfehlen und 57 % auch bereits zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr (Gross, 2008).

Bislang wird die Impfung rein prophylaktisch eingesetzt. Es gibt aber auch Studien, die die Wirksamkeit der Vakzinierung bei bestehenden Dysplasien untersuchen. So verabreichten Kenter et al. (2009) 20 Frauen mit HPV-16-positiver hochgradiger vulvärer Dysplasie 3- oder 4-mal einen Impfstoff, bestehend aus synthetischen Langstreckenpeptiden der HPV-16-spezifischen Onkoproteine E6 und E7 und Freundschem Adjuvans. Alle Frauen klagten über eine lokale Schwellung und knapp zwei Drittel über Fieber. 12 Frauen (79 %) sprachen auf die Impfung an und wiesen eine Regression der Veränderungen nach einem Jahr auf. Bei einer Nachbeobachtung nach zwei Jahren lag bei 47 % eine komplette Regression vor.

Bei der Immunisierung mit dem quadrivalenten Impfstoff ist eine Kreuzprotektion mit anderen HPV-Typen wie 31, 33, 45, 52, 58 zu vermuten. In der PATRICIA-Studie wurde gegenüber diesen HPV-Typen eine Wirksamkeit gegenüber CIN2+ von 53 % festgestellt. Dabei wurden die Frauen untersucht, die vor der Studie für mindestens einen nicht im Impfstoff enthaltenen onkogenen HPV-Typ naiv waren (RKI, 2009).

Auch Harper et al. (2006) konnten eine Kreuzreaktion mit den HPV-Typen 45 und 31 nachweisen.

Inwieweit die Impfung auch bei Männern empfohlen werden sollte, ist Gegenstand verschiedener Untersuchungen. In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie (n=4065) erhielten Männer zwischen dem 16. und dem 26. Lebensjahr drei Dosen eines quadrivalenten Impfstoffes versus Placebo. Dabei zeigte sich in 90,4 % der Fälle eine Wirkung gegenüber genitalen Läsionen und bei 65,5 % in der Intention to treat-Gruppe (Giuliano et al., 2011).

Eine Wirkung auf HPV-assoziierte anogenitale bzw. oropharyngeale Tumoren lässt sich vermuten und ist nach Gissmann (2011) sicherlich erst bei höherer Impfquote, die in Deutschland weit unter 50 % liegt, und nach längerer Nachbeobachtung zu erwarten.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum beträgt 7 Jahre. Wie lange der Impfschutz anhält, wann eine Boosterung notwendig ist, bleibt abzuwarten. Um dies endgültig zu beurteilen, ist mindestens eine Dekade zu betrachten (Harper, 2009; Gissmann et Gross, 2011).

5 Zusammenfassung

Humane Papillomaviren sind für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich. Am relevantesten für die Praxis sind die durch HPV-induzierten gutartigen Tumoren wie Verrucae vulgares und Condylomata acuminata. Die Prävalenz von Warzen beträgt zwischen 3-5 % bei Erwachsenen, bei Kindern sogar bis zu 20 %. Etwa 1 % der sexuell aktiven Bevölkerung leidet an Condylomata acuminata. Bei persistierender Infektion mit onkogenen HPV-Typen kann es zur Entwicklung von Zervixkarzinomen kommen. In 70 % der Fälle sind dafür die HPV-Typen 16 und 18 verantwortlich.

Aus der Umfrage, an der niedergelassene Dermatologen aus Berlin und Brandenburg teilnahmen, geht hervor, dass über ein Drittel 50-100 Patienten im Quartal mit HPV-Infektionen sehen.

Die Bandbreite möglicher Therapien ist groß. Favorisiert werden bei den nicht operativen Verfahren gegen Verrucae mit Abstand Salicylsäure (46 %), gefolgt von 5-FU (33 %) und der photodynamischen Therapie (23 %). Bei den operativen Therapien wird die Kürettage von 47 % und die Kryobehandlung von 29 % verwendet.

Bei den Condylomata acuminata ist Imiquimod das am häufigsten eingesetzte Lokaltherapeutikum. Über 95 % verwenden es regelmäßig in ihrer Praxis. Auch zur Nachbehandlung ist es das Mittel der Wahl. Ein neues, vielversprechendes Lokaltherapeutikum bei genitalen Warzen stellt Polyphenon E dar, ein Extrakt aus Grünteublättern mit dem Hauptwirkstoff Epigallokatechingallat. Der exakte Wirkungsmechanismus ist noch nicht bekannt. Es ist im Gegensatz zu den deutschen STD-Leitlinien bereits in die Empfehlungen zur Selbsttherapie der amerikanischen Leitlinien integriert worden.

Diese Arbeit verdeutlicht, dass insgesamt evidenzbasierte Studien v. a. für die Behandlung von Verrucae vulgares fehlen. Oft sind die Studien nicht miteinander vergleichbar, da Ausdehnung, Vorbehandlungen und Lokalisationen nicht genug berücksichtigt wurden. Deshalb sind weitere standardisierte Studien notwendig, in denen das Studiendesign und die Endpunkte klar definiert sind.

Mit der Einführung der beiden Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® 2006 bzw. 2007 sind die Erwartungen aufgrund der hohen Effektivität in den Studien bei der Bekämpfung der HPV-assoziierten genitalen Warzen und auch des Zervixkarzinoms gestiegen. Es zeigte sich in den Untersuchungen, dass eine Kreuzprotektion zu anderen HPV-Typen besteht. Weitere Studien und eine längere Nachbeobachtung werden zeigen, inwieweit die Prävalenz von HPV-

Infektionen sinken wird. Erfolgversprechende Studien aus Australien, in denen die Impfung kostenlos angeboten wurde, ergeben ein signifikant geringeres Auftreten von HPV-Infektionen genital.

Eine Impfung für Männer ist bisher im Gegensatz zu den amerikanischen STD-Leitlinien des Centers of Disease Control nicht von der STIKO empfohlen, es existieren aber Studien, die belegen, dass die Inzidenz von Condylomata acuminata sinkt. Auch ist der Effekt der Herdenimmunisierung zu berücksichtigen. Dieser ist aber insgesamt nur bei einer höheren Impftrate zu erreichen, die in Deutschland zurzeit bei ca. 20 % liegt.

In der Umfrage wurde deutlich, dass nur ein Drittel der niedergelassenen Dermatologen in der Praxis gegen HPV impft. Da die Patienten aber häufig durch den Dermatologen diagnostiziert und behandelt werden, sollten sie sich aktiv am Impfprogramm als auch an der Aufklärung beteiligen. Eine primäre Prävention scheint auch in europäischen Ländern sinnvoll.

6 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------|---|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| STD | sexually transmitted disease |
| Abb. | Abbildung |
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| AK | Antikörper |
| ALA | Aminolävulinsäure |
| Alt. Heilmethoden | Alternative Heilmethoden |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften |
| CD4 | cluster of differentiation |
| cm ² | Quadratcentimeter |
| CO ₂ | Kohlendioxid |
| CTK | Carl-Thiem-Klinikum |
| DNA | Desoxiribonukleid Acid |
| ER | Early Region |
| Future I- und II-Studie | Females United To Unilaterally Reduce Endo-/Ectocervical diseases |
| HE | Hämotoxylin-Eosin |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| HPV | Humanes Papillomvirus |
| IP | Internetprotokoll |
| ITN | Intubationsnarkose |
| ITT | Intention To Treat |
| KG | Körpergewicht |
| LÄK | Landesärztekammer |
| LR | Late Region |
| mm | Millimeter |
| NaCl | Natriumchlorid |
| Nd-Yag | Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser |
| ORF | Open Reading Frames |
| Patricia-Studie | Papilloma Trial against Cancer In young Adults |
| PCR | Polymerasekettenreaktion |
| HCII | Hybrid Capture Systems |
| PDT | Photodynamische Therapie |
| pRb | Retinoblastom-Protein |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| STIKO | Ständige Impfkommision |
| Tab. | Tabelle |
| TCA | Trichloressigsäure |
| Th1 | T-Helferzellen |
| Tmz | Tumeszenzanästhesie |
| U/ml | Units pro Milliliter |
| VLP | Virus-like particles |
| wiRA | wassergefilterte Infrarotbehandlung |

7 Abbildungsverzeichnis und Tabellen

Abb. 1 elektronenmikroskopische Aufnahme des HPV-Virus, © medicineworld in:
www.medicineworld.org/news/cervixnews.html (Accessed August 10, 2011)

Abb. 2 schematische Darstellung des HPV-Virus, © Ärztezeitung in:
www.aerztezeitung.de/img.ashx?f=/docs/2011/02/09/HPV-A.jpg&w=300 (Accessed September 9, 2011)

Abb. 3 HE-Schnitt Verrucae vulgares 200fache Vergrößerung, Foto © Weger, CTK

Abb. 4 HE-Schnitt Condylomata acuminata 200fache Vergrößerung, Foto © Weger, CTK

Abb. 5 Elektrokaustik bei plantarem Warzenbeet, Foto © Weger, CTK

Abb. 6 Elektrokaustische Therapie von analen Condylomata acuminata, Foto © Weger, CTK

Abb. 7 aus Glastetter, Kaufmann, 2007

Abb. 8 Fragebogen

Abb. 9 Onlinepräsentation des Umfragetools

Abb. 10 Auszug aus dem User manual new survey

Abb. 11 operative Therapie Verrucae vulgares, n=92

Abb. 12 nicht operative Therapie Verrucae vulgares, n=92

Abb. 13 operative Therapie Condylomata acuminata, n=92

Abb. 14 nicht operative Therapie Condylomata acuminata, n=92

Abb. 15 regelmäßig verwendete Lokalthérapeutika, n=91

Abb. 16 Laserarten bei der Behandlung von Condylomata acuminata, n=59

Abb. 17 Lokalanästhesie, n=76

Abb. 18 Komplikationen, n=80

Abb. 19 Rezidivraten, n=92

Abb. 20 operative Therapie Verrucae vulgares und Rezidivraten, n=92

Abb. 21 nicht operative Therapie Verrucae vulgares und Rezidivraten, n=92

Abb. 22 operative Therapie Condylomata acuminata und Rezidivraten, n=92

Abb. 23 nicht operative Therapie Condylomata acuminata und Rezidivraten, n=92

Abb. 24 Kriterien für stationäre Therapie, n=91

Abb. 25 Nachbehandlung, n=89

Abb. 26 Umgebungsdiagnostik, n=59

Abb. 27 Impfverhalten, n=91

Tab. 1 Extragenitale und genitale Erkrankungen und ihre HPV-Typen

Tab. 2 Soziodemografische Angaben

Tab. 3 Prävalenz von HPV

Tab. 4 Anästhesieverfahren, n=76

Tab. 5 Compliance, n=86 alle Angaben in Prozent

8 Literaturverzeichnis

(oA) (2007) Ständige Impfkommission (STIKO). *Epid Bull* 12: 97-103

Abdullah AN, Walzmann M, Wade A (1993) Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 20 (6): 344-345

Akarsu S, Ilknur T, Demirtaşoğlu Ö (2006) Verruca vulgaris: pulsed dye laser therapy compared with salicylic acid+pulsed dye laser therapy. *JEADV* 20: 936-40

Aksakal AB, Ozden MG, Atahan C (2009) Successful treatment of verruca plantaris with a single sublesional injection of interferon-alpha2. *Clin Exp Dermatol* 34(1):16-9

Alam M, Caldwell JB, Eliezri D (2003) Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma. Literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol* 48: 385-393

Ammori BJ (2000) Electrocoagulation of perianal warts: a word of caution. *Dig Surg* 17 (3): 296-7

Asmussen L, Bitsch M (2006) X-Ray Treatment of Plantar Warts and the Development of Skin Carcinoma. *Acta Derm Venerol* 86: 378-9

AWMF Nr. 059/001 (2006) Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre.

AWMF Nr. 082/002 (2006) Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutschen STD-Gesellschaft, Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

AWMF Nr. 015/027 (2008) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie (AGII), Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V., Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche STD-Gesellschaft e.V., Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale

Aynaud O, Buffet M, Roman P, Plantier F, Dupin N (2008) Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after CO₂-Laser treatment. *Eur J Dermatol* 18: 153-8

Badawi A, Shokeir, HA, Salem AM et al. (2006) Treatment of genital warts in males by pulsed dye laser. *J Cosmet Laser Ther* 8: 92-95

Badura M (2004) Herr, nimm du die Warzen mit. *26*: 24, 44-45.

Barrett WL, Garber SM (2003) Surgical smoke-a review of the literature. *Surg Endosc* 17: 979-987

- Batista CS, Atallah ÁN, Saconato H, da Silva EMK (2010) 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 Art. No.: CD006562. DOI: 10.1002/14651858.CD006562.pub2
- Bergbrant IM, Samuelsson L, Olofsson S et al. (1994) Polymerase chain reaction for monitoring human papillomavirus contamination of medical personnel during treatment of genital warts with CO2 laser and electrocoagulation. *Acta Derm Venereol* 74(5): 393-5
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers E (2010) Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 401: 70-79
- Bertuccio MP, Spataro P, Caruso C, Picerno I (2011) Detection of human papillomavirus E6/7 mRNA in women with high-risk HPV types 16, 18, 31, 33 and 45 which are associated with the development of human cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 32(1): 62-64
- Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ et al. (1998) Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 38: 230-9
- Bigby M, Gibbs S (2005) Warts. *Clin Evid* 14: 2091-103
- Borovoy MA, Borovoy M, Elson LM, Sage A (1996) Flashlamp pulsed dye laser (585 nm): treatment of resistant verrucae. *J Am Podiatric Medical Assoc* 86 (11): 547-550
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N et al. (2002) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 55: 244-265
- Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY, Zaaier K, Assendelft WJ, de Waal MW (2011) Cryotherapy is the most effective treatment for common warts in general practice. *Ned Tijdschr Geneesk* 155(11): A3134
- Challenor R, Alexander I (2002) A five-year audit of the treatment of extensive anogenital warts by day case electro-surgery under general anaesthesia. *Int J STD AIDS* 13: 786-789
- Ciuffo G (1907) Imnesto positiv con filtrado di verrucae volgare. *Giorn Ital Mal Venereol* 48: 12-17
- Cockayne S, Hewitt C, Hicks K et al. (2011) Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. *BMJ* 342: d3271. Published online
- Coremans G, Margaritis V, Snoeck R et al. (2003) Topical cidofovir (HPMPC) is an effective adjuvant to surgical treatment of anogenital condylomata acuminata. *Dis Colon Rectum* 46: 1103-8
- de Cremoux P, de la Rochefordière A, Savignoni A et al. (2009) Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype. *Int J Cancer* 124: 778-782

de Haen M, Spigt MG, van Uden CJ et al. (2006) Efficacy of duct tape vs placebo in the treatment of verruca vulgaris (warts) in primary school children. *Arch pediatr Adolesc* 160(11): 1121-5

de Koning M, Weissenborn S, Abeni D et al. (2009) Prevalence and associated factors of betapapillomavirus infections in individuals without cutaneous squamous cell carcinoma. *J Gen Virol* 90: 1611-1621

Deleré Y (2009) Die Impfung gegen HPV. Empfehlungen im europäischen Vergleich. *Bundesgesundheitsbl* 52: 1065-1068

de Villiers EM (1997) Papillomavirus and HPV typing. *Clinics in Dermatology* 15: 199-206

de Villiers EM, Fauquet C, Broker T, Bernhard HU, zur Hausen H (2004) Classification of papillomaviruses. *Virology* 324: 17-27

de Villiers EM, Gunst K (2009) Characterization of seven novel human papillomavirus types isolated from cutaneous tissue, but also present in mucosal lesions. *Journal of General Virology* 90: 1999-2004

Donaldson MR, Stetson CL (2010) Hypertrophic scarring after treatment with fluorouracil, 2%, in pyruvic acid, 98%, for verruca vulgaris. *Arch Dermatol* 146(2): 213-4

Donovan B, Franklin N, Guy R et al. (2011) Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data 11: 39-43

Durmazlar K, Aracan D, Eskioglu F (2009) Cantharidin treatment for recalcitrant facial warts: a preliminary study. *J Dermatolog Treat* 20(2): 114-9

Ebrahimi S, Dabiri N, Jamshidnejad E, Sarkari B (2007) Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common warts: a placebo-controlled, randomized, clinical trial. *Int J Dermatol* 46(2): 215-7

Edwards L, Ferency A, Eron L et al. (1998) Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 134: 25-30

Ewin DM (1992) Hypnotherapy for warts (verruca vulgaris): 41 consecutive cases with 33 cures. *Am J Clin Hypn* 35(1): 1-10

Fachinformation Veregen® 10% Salbe, Stand Mai 2011

Fauk N (2010) Prävalenz des DNA-Nachweises humaner Papillomaviren in der Zervix uteri bei einem Berliner Patientenkollektiv (Accessed August 5, 2011 at http://www.diss.fuberlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000006634/Dr.Arbeit_elektronische_Version_letzter_Stand_15.6pdf_.pdf;jsessionid=1526FDDF3E0A14C335572DFC30B51305?hosts)

Fenton KA, Lowndes CM (2004) recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 80: 255-63

Field S, Irvine AD, Kirby B (2009) The treatment of viral warts with topical cidofovir 1%: our experience of seven paediatric patients. *Br J Dermatol* 160(1):223-4

Focht DR, Spicer C, Fairchok MP (2002) The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verrucae vulgaris (the common wart). *Arch Pediatr Adolesc Med* 156(10): 971-4

Fuchs SM, Fluhr JW, Bankova L, Tittelbach J, Hoffmann G, Elsner P (2004) Photodynamic therapy (PDT) and waterfiltered infrared A (wIRA) in patients with recalcitrant common hand and foot warts. *Ger Med Sci* 29 (2): Doc 08 Database Syst Rev 3: CD 001781

Garden JM, O'Banion K, Bakus AD, Olson C (2002) Viral disease transmitted by laser-generated plume (aerosol). *Arch Dermatol* 128:1303–1307

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. (2007) Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med* 356(19): 1928-43

Gerhardus A (2009) Wie wirksam ist die HPV-Impfung? *Dt Ärztebl* 106(8): A330–A334

Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2007) www.gekid.de

Gibbs S, Harvey I (2006) Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 CD001781. DOI: 10.1002/14651858.CD001781.pub2

Giomi B, Pagnini A, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G (2011) Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. *B J D* 164: 448-51

Gissmann L, Gross G (2011) Prophylaktische HPV-Impfstoffe. *Hautarzt* 62: 201-205

Giuliano AR, Palefsky J, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C et al. (2011) Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med* 364: 401-411

Glastetter E, Kaufmann AM (2007) Humorale und zelluläre Immunantwort im Rahmen der HPV-Impfung. *Hautarzt* 58: 493-500

Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH et al. (2008) Optimal frequency of imiquimod (Aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 35: 346-351

Gottschling M, Göker M, Köhler A, Lehmann MD, Stockfleth E, Nindl I (2009) Cutaneotropic Human β - γ -Papillomaviruses Are Rarely Shared between Family Members. *J Invest Dermatol* 129: 2427-2434

Gross G, Rogozinski T, Schöfer H et al. (1998) Recombinant interferon beta gel as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts: results of a placebo-controlled double blind study in 120 patients. *Dermatology* 196: 330-4

Gross G (2007) Bedeutung der prophylaktischen HPV-Vakzine für die Dermatologie und Venerologie. *Hautarzt* 58: 507-14

- Gross G (2008) HPV-Impfung wichtig für Dermatologen. *Hautarzt* 59: 929-32
- Gross G (2009) Differenzialdiagnostik anogenitaler Condylomata acuminata. *Hautarzt* 60: 465-471
- Gross G (2011) Konservative Behandlungsmethoden anogenitaler HPV-Infektionen. *Hautarzt* 62: 34-39
- Grußendorf-Conen EI (2011) Atypische kutane Infektionen mit genitalen HPV. *Hautarzt* 62: 22-27
- Gunter J (2003) Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 189: 3-11
- Handisurya A, Schellenbacher C, Kirnbauer R (2009) Erkrankungen durch humane Papillomviren (HPV) *JDDG* 7: 453-467
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. (2006) Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 367: 1247-55
- Harper DM (2009) Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Exp Rev Vac* 12: 1663-1679
- Hellner K, Münger K (2011) Human Papillomavirus As Therapeutic Targets in Human Cancer. *J Clin Oncol* 28: 1-10
- Hillemanns P, Mehlhorn G, Rinnau F, Soergel P, Beckmann MW (2007) HPV- Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie. *Geburtsh Frauenheilk* 67: R1-R28
- Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ et al. (2008) Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 8: 76 doi: 10.1186/1471-2334-8-76
- Iftner T, Eberle S, Iftner A et al. (2010) Prevalence of Low-Risk and High-Risk Types of Human Papillomavirus and Other Risk Factors for HPV Infection in Germany Within Different Age Groups in Women up to 30 Years of Age: An Epidemiological Observational Study. *J Med Virol* 82:1928–1939
- Kauvar ANB, McDaniel DH, Geronemus G (1995) Pulsed Dye Laser Treatment of Warts. *Arch Fam Med* 4: 1035-40
- Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR et al. (2009) Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 361: 1838-47
- Kenton-Smith J, Than ST (1999) Pulsed dye laser therapy for viral warts. *Br J Plast Surg* 52 (7): 554-8
- Kerl H, Garbe C, Cerroni L (2003) *Histopathologie der Haut*. Springer-Verlag Berlin, 1. Aufl. 551-57

- Kirnbauer R (2007) HPV-Vakzine. Prophylaktischer Spaltimpfstoff aus "virus-like particles" (VLP). *Hautarzt* 58: 489-492.
- Koch J, Kirschner W, Schäfer A. (1997) Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV- und Chlamydia-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung Berlins. *Infektionsepidemiol. Forschung* 2: 1-7
- Kodner CM, Nasraty S (2004) Management of genital warts. *Am Fam Physician* 70: 2335-42
- Köhler A, Forschner T, Meyer T, Ulrich C, Gottschling M, Stockfleth E, Nindl I (2007) Multifocal distribution of cutaneous human papillomavirus types in hairs from different skin areas. *Brit J Dermatol* 156: 1078-80
- Köhler A, Forschner T, Meyer T, Stockfleth E, Nindl I (2009) High viral load of human wart – associated papillomaviruses (PV) but not beta-PV in cutaneous warts independent of immunosuppression. *Br J Dermatol* 161: 528-535
- Kopera D (2002) Behandlung mit dem Farbstofflaser. *Hautarzt* 53: 604-607
- Komericki P, Akkilic M, Kopera D (2006) Pulsed dye laser treatment of genital warts. *Lasers Surg Med* 38: 273-6
- Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T (2011) Efficacy and Safety of Imiquimod versus Podophyllotoxin in the Treatment of Anogenital Warts. *Sex Transm Dis* 38: 216-18
- Kovanda A, Kocjan BJ, Luzar B, Bravo IG, Poljak M (2011) Characterization of Novel Cutaneous Human Papillomavirus Genotypes HPV-150 and HPV-151. *PLoS ONE* 6 (7): e22529. doi: 10.1371/journal.pone.0022529
- Kraut AA, Schink T, Mikolajczyk RT, Schulze-Rath R, Garbe E (2010) Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases* 10: 360
- Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ (2006) 5% imiquimod suppositories decrease the DNA load of intra-anal HPV-types 6 and 11 in HIV-infected men after surgical ablation of condylomata acuminata. *142(2): 243-4*
- Krüger-Corcoran D, Stockfleth E, Jürgensen JS et al. (2010) Humane Papillomvirusassoziierte Warzen bei organtransplantierten Patienten. *Hautarzt* 61: 220-229
- Kwok CS, Holland R, Gibbs S (2011) Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10218.x
- Lacey CJ (2005) Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol* 32 (Suppl 1): S82-S90
- Massing AM, Epstein WL (1963) Natural history of Warts. *Arch Dermatol* 87(3): 306-310
- McElhiney LF (2006) Topical cidofovir for treatment of resistant viral infections. *Int J Pharm Comp* 10(5): 324-8

McGrae JD Jr, Greer CE, Manos MM (1993) Multiple Bowen's disease of the fingers associated with human papillomavirus type 16. *Int J Dermatol* 32: 104-7

McLaughlin-Drubin M, Münger K (2009) The human papillomavirus E7 oncoprotein. *Virology* 384: 335-344

Meineke V, Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W (2002) Verrucae vulgares in Children: Successful Simulated X-Ray Treatment (a Suggestion-Based Therapy). *Dermatology* 204: 287-9

Meyers Großes Konversations-Lexikon (1905) Warzen. 20: 394

Mistrangelo M (2009) Surgical treatment of anal condylomata acuminata. *Dis Colon rectum* 52(10): 1803

Monsonogo J, Semaille C (2000) Local anesthesia of genital mucosa with a lidocaine/prilocaine combination cream before laser therapy of human papillomavirus lesions. *European J Dermatol* 10 (8): 607-10

Monsonogo J, Cessot G, Ince SE, Galazka AR, Abdul-Ahad AK (1996) Randomised double-blind trial of recombinant interferon-beta for condyloma acuminatum. *Genitourin Med* 72: 111-4

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S (2003) Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 348: 518-27

Muñoz N, Castellsague X, Berrington de González A, Gissmann L (2006) HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine* 24 (3): S1-S10

Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. (2010) Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 102: 325-29

Nindl I, Gottschling M, Stockfleth E (2007) Human papillomavirus and non-melanoma skin cancer: Basic virology and clinical manifestations. *Dis Markers* 23: 247-259

Ockenfels HM, Hammes S (2008) Laser in der Therapie der Warzen. *Hautarzt* 59: 116-123

Ohtsuki A, Hasegawa T, Hirasawa Y (2009) Photodynamic therapy using light-emitting diodes for the treatment of viral warts. *J Dermatol* 36: 525–528

Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. (2007) Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 369 (9580): 2161–2170

Paavonen J, Naud P, Salmerón J et al. (2009) Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 374: 301-314

- Pfister H, Krubke J, Dietrich W, Iftner T, Fuchs PG (1986) Classification of the Papillomaviruses-Mapping the Genome. Ciba Foundation Symposia 120: 3-22
- Pfister H (2011) Biologie der Epidermodysplasia-verruciformis-assoziierten HPV. Hautarzt 62: 17-21
- Pfister H (2008) HPV und Neoplasien der Haut. Hautarzt 59: 26-30
- Reuschenbach M, Waterboer T, Wallin KL, Einenkel J, Dillner J, Hamsikova E et al. (2008) Characterization of humoral immune responses against p16, p53, HPV16 E6 and HPV16 E7 in patients with HPV-associated cancers. Int J Cancer 123: 2626-2631
- Roses RE, Xu M, Koski GK, Czerniecki BJ (2008) Radiation therapy and Toll-like receptor signaling: implications for the treatment of cancer. Oncogene 27: 200-207
- Robert Koch Institut (2009) Impfung gegen HPV- aktuelle Bewertung der STIKO. Epid Bull 32: 319-338
- Rübben A (2011) Klinischer Algorithmus zur Therapie von kutanen, extragenitalen HPV-induzierten Warzen. Hautarzt 62: 6-16
- Salk RS, Grogan KA, Chang TJ (2006) Topical 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of plantar warts: a prospective, randomized, and controlled clinical study. J Drugs Dermatol 5 (5): 418-24
- Scheinfeld N, Lehmann D (2006) An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. Dermatol Online J 12 (3): 5
- Schiffmann M, Castle EP, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 370: 890-907
- Schneider A, Kaufmann AM (2007) Prophylaktische HPV-Vakzinierung - der Hoffnungsträger in der Prävention des Zervixkarzinoms - aktueller Stand. 67: 19-21
- Schneider A, von Knebel-Doeberitz M, Muth C, Kühn W, von Keyserling H, Glastetter E (2008) Früherkennung des Zervixkarzinoms. Onkologe 14: 147-155
- Schnopp C (2011) Warzen und Mollusken im Kindesalter. Hautnah Dermatol 1: 21-27
- Sedlag U et al. (1986) Insekten Mitteleuropas. Neumann Verlag, Leipzig, 1. Aufl.: 96
- Serour F, Somekh E (2003) Successful treatment of recalcitrant warts in pediatric patients with carbon dioxide laser. Eur J Pediatr Surg 13(4): 219-23
- Sharquie KE, Khorsheed AA, Al-Nuaimy AA (2007) Topical zinc sulphate solution for treatment of viral warts. Saudi Med J 28: 1418-1421
- Sherrard J, Riddell L (2007) Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. Int J STD AIDS 18: 365-8

- Shope RE, Hurst EW (1933) Infectious Papillomatosis of Rabbits. *J Exp Med* 58: 607-624
- Snoeck R, van Ranst M, Andrei G, de Clercq E, de Wit S, Poncin M et al. (1995) Treatment of anogenital papillomavirus infections with an acyclic nucleoside phosphonate analogue *N Engl J Med* 333(14): 943-4
- Snoeck R, Bossens M, Parent D et al. (2001) Phase II-double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis* 33(5): 597-602
- Spanos NP, Williams V, Gwynn MI (1990) Effects of hypnotic, placebo, and salicylic acid treatments on wart regression. *Psychosom Med* 52: 109-114
- Stefanaki IM, Georgiou S, Themelis GC et al. (2003) In vivo fluorescence kinetics and photodynamic therapy in condylomata acuminata. *Br J Dermatol* 34: 2412-6
- Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E et al. (2008) Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. *Int J STD AIDS* 19: 441-4
- Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC (2000) Photodynamic therapy with aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet* 355: 963-966
- Sterling JC, Hanfield-Jones S, Hudson PM (2001) Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 162: 579-586
- Stockfleth E, Nindl I, Sterry W. et al. (2004) Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatologic Surgery* 30: 604-609
- Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, Thielert C (2008) Topical Polyphenon E in treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 158(6): 1329-38
- Stockfleth E (2008) Gratulation dem Nobelpreisträger „Harald zur Hausen“, Ehrenmitglied der DDG. *JDDG* 6(11): 917-20
- Strauss MJ, Shaw EW, Bunting H et al. (1949) Crystalline Virus-Like Particles from Skin Papillomas Characterized by Intranuclear Inclusion Bodies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 72: 46-50
- Stubenrauch F, Laiminis LA (1999) Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Seminars in Cancer Biology* 9: 379-386
- Summers P, Richards-Altmon P, Halder R (2009) Treatment of recalcitrant verruca vulgaris with Candida antigen in patient with human immunodeficiency virus. *J Drugs Dermatol.* 8(3): 268-9
- Taner ZM, Taskiran C, GURSOY R, HIMMETOGLU O (2007) Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia. *J Reprod Med* 52(6): 521-5

- Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR et al. (2010) Polyphenon E®: a new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol* 162: 176-184
- The FUTURE II Study Group (2007) Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 356 (19): 1915–1927
- Tobin AM, Cotter M, Irvine AD et al. (2005) Successful treatment of a refractory verruca in a child with acute lymphoblastic leukaemia with topical cidofovir. *Br J Dermatol* 152(2): 386-8
- Uther HJ (Hg.) (2004) *Dt. Märchen u. Sagen*. 80: 27.064
- Velasco AA, Alcácer MA, Prado ME, Letona S (2009) Topical cidofovir for the treatment of resistant viral infections: a case report. *EJHPS Science* 15(4): 83-5
- von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A (2000) European Course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 76: 162-168
- Wagstaff AJ, Perry CM (2007) Topical imiquimod: a review of its use in the management of anogenital warts, actinic keratoses, basal cell carcinoma and other skin lesions. *Drugs* 67(15): 2187-210
- Walboomers JM, Jacobs M, Manos M et al. (1999) Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189: 12-19
- Waterboer T, Neale R, Michael KM et al. (2009) Antibody response to 26 skin human papillomavirus types in the Netherlands, Italy and Australia. *J Gen Virol* 90: 1986-1998
- Weyandt GH, Benoit S, Becker JC, Bröcker EB, Hamm H (2005) Kontrollierte schichtweise Abtragung anogenitaler Warzen mittels Argon-Plasma-Koagulation. *J Dtsch Dermatol Ges* 3: 271–275
- Weyandt GH (2011) Neue operative Ansätze zur Sanierung anogenitaler HPV-Infektionen. *Hautarzt* 62: 28-33
- Wiley DJ, Douglas J, Beutner K et al. (2002) External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 35 (Suppl 2): S10-S224
- Wiley DJ (2002) Genital warts. *Clin Evid* 9: 1741-53
- Wollina U, Konrad H, Karamfilov T (2001) Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 3(2): 63-6
- Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (2010) Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 59 (RR-12): 1-110
- Yazdanfar A, Farshchian M, Fereydoonnejad M, Farshchian M (2008) Treatment of common warts with an intralesional mixture of 5-fluorouracil, lidocaine and epinephrine: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Dermatol Surg* 34 (5): 656-9

Zar JH (1999) Biostatistical Analysis. Prentice Hall, 4. Aufl.: 564

zur Hausen H (1977) Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 78: 1-30

zur Hausen H (2009) The search for infectious causes of human cancers: Where and why *Virology* 392: 1-10

9 Anhang

9.1 Fragebogen

1. Wie viele Patienten sehen Sie im Quartal mit HPV-Infektionen (Verrucae und Condylomata)?

- 0-50 50-100 > 100

2. Wie viel Prozent davon zeigen einen extragenitalen Befall?

- 0-25 % 25-50 % 50-75 % 75 %

3. Wie viel Prozent davon zeigen einen genitalen Befall?

- 0-25 % 25-50 % 50-75 % 75 %

4. Welche Therapien wenden Sie in Ihrer täglichen Praxis an?

bei Verrucae vulgares

| | | 1. Wahl | 2. Wahl | 3. Wahl |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| operativ | Elektrokaustik | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Laser | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Kürettage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Kryotherapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sonstiges | | | |
| nicht operativ | Podophyllotoxin | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Salicylsäure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Imiquimodcreme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Trichloressigsäure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | 5-Fluorouracil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Photodynam. Therapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Alternative Heilmethoden | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sonstiges | | | |

bei Condylomata

| | | 1. Wahl | 2. Wahl | 3. Wahl |
|----------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| operativ | Elektrokaustik | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Laser | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Kürettage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Kryotherapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sonstiges | | | |
| nicht operativ | Podophyllotoxin | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Salicylsäure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Imiquimodcreme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Trichloressigsäure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 5-Fluorouracil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Photodynam. Therapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Alternative Heilmethoden | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sonstiges | | | |

5. Welche Produkte verwenden Sie regelmäßig bei der Lokalthherapie? (Mehrfachnennungen möglich)

| Wirkstoff | Präparatenamen | Andere Produkte |
|--------------------|-------------------------|-----------------|
| Podophyllotoxin | Wartec® Condylox® | |
| Imiquimodcreme | Aldara® | |
| Trichloressigsäure | | |
| Polyphenon E | Veregen® | |
| 5-Fluorouracil | Verrumal® | |
| Salicylsäure | Guttaplast® Duofilm® | |
| Interferon β | Fiblaferon® | |
| Tretinoin | VAS-Creme® | |
| Sonstiges | | |

6. Führen Sie die operative Therapie unter Anästhesie durch und welche Verfahren bevorzugen Sie (in %)?

| | extragenital | genital |
|-----------------------------|--------------|---------|
| Lokalanästhesie | | |
| Tumeszenanästhesie | | |
| Leitungsanästhesie (Oberst) | | |
| Fuß-/Handblock | | |
| Plexusanästhesie | | |
| ITN/Spinalanästhesie | | |

7. Welche Laser verwenden Sie bei der Behandlung von Condylomata acuminata?

CO₂- Laser Nd-Yag-Laser Andere:

8. Wie häufig sehen Sie Rezidive nach erfolgter Ersttherapie (in %)?

genital < 10 % bis 50 % >50 %
extragenital < 10 % bis 50 % >50 %

9. Wann bestellen Sie die Pat. nach Therapie im Regelfall zu Nachkontrollen ein?

Nach 4 Wochen Nach 3 Monaten Nach 6 Monaten

Sonstiges

10. Empfehlen Sie bei genitalem Befall eine Nachbehandlung?

Nein Ja Wenn ja welche

11. Welche Komplikationen treten häufig auf (in %)?

Blutung
Schmerzen
Vernarbung/Keloide
Unverträglichkeiten/allerg. Reaktionen
Verletzung angrenzender Strukturen
Sonstiges

12. Nach welchen Kriterien weisen Sie die Pat. stationär ein? (Mehrfachnennungen mögl.)

- Ausgedehnter Befund
- Ungünstige Lokalisation
- Wiederholte Rezidive
- Hohe Behandlungskosten
- Nichtansprechen/Progress

13. Wie schätzen Sie die Non-Compliance Ihrer Pat. ein (in %)?

Abbrecher
Unregelmäßiges Anwenden
Nichterscheinen zum Termin

14. Führen Sie eine Umgebungsdiagnostik durch?

- Nein Ja

Wenn ja

Chlamydien

HIV

Lues

GO

Hepatitis

Sonstiges

15. Bei wie viel Prozent führen Sie eine HPV-Typisierung bei genitalem Befall durch?

16. Impfen Sie gegen HPV in Ihrer Praxis?

- Ja Nein

17. Angaben zur Person

Alter

Seit wann niedergelassen?

Wie viele Patienten im Quartal?

18. Ihre Bemerkungen:

Vielen Dank für Ihre Mithilfe.

10 Lebenslauf

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

11 Erklärung

Ich, Veronika Weger, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Herrn Prof. Stockfleth danke ich für die Bereitstellung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit und die wertvollen Anregungen und Herrn PD Fluhr für die kurzfristige Übernahme der Betreuung.

Ich danke Herrn Prof. Surber für die Zurverfügungstellung der Umfragesoftware und für die schnelle und unkomplizierte Beantwortung der E-Mails.

Bei allen Kolleginnen und Kollegen aus den dermatologischen Praxen, die an der Umfrage teilgenommen haben, bedanke ich mich ebenfalls.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, die mich immer unterstützt hat, bedanken.