Warzen

Assoc. Prof. PD. Dr. Alessandra Handisurya

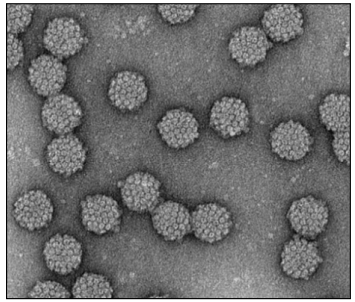
Universitätsklinik für Dermatologie

Interessenskonflikt

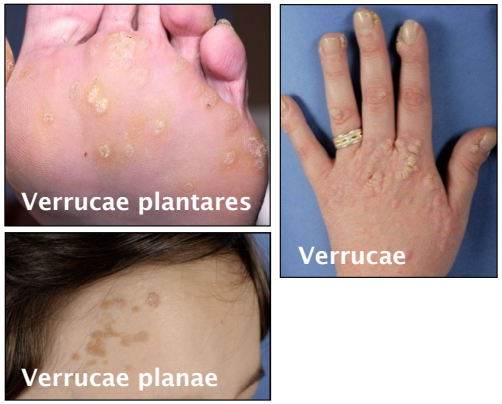
keine

Humane Papillomviren (HPV)

- doppelsträngige DNA Tumorviren
- ca. 230 Genotypen, 5 Genera[1]
- Epitheliotropismus für Haut und Schleimhaut



Native Papillomviren
(Transmissionselektronenmikroskopie
S. Pang, National Institutes of Health, USA)



Hoch-Risiko HPV

HPV 16, HPV 18

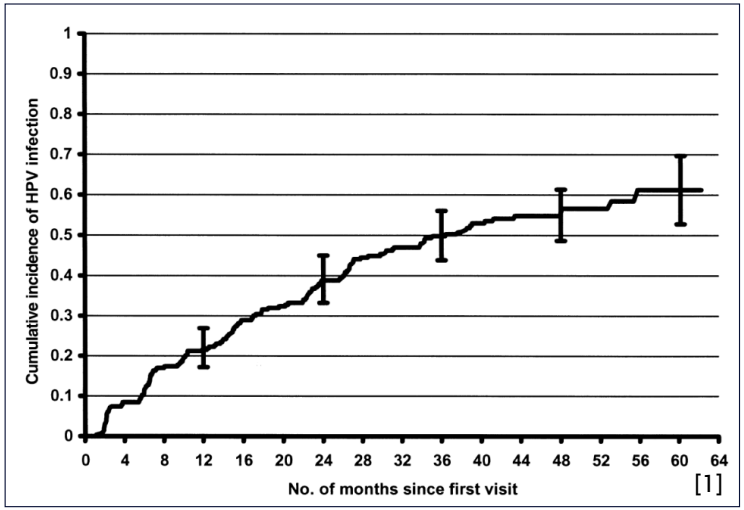
Niedrig-Risiko HPV

HPV 6, HPV 11

[1]https://www.hpvcenter.se; Van Doorslaer K, et al. Nucleic Acids Res. 2017;45(D1):D499-D506.

Anogenitale HPV Infektion

- häufigste sexuell übertragbare virale Infektion
- Gesamtlebenszeitprävalenz bei sexuell aktiven Personen 70 - 90 %

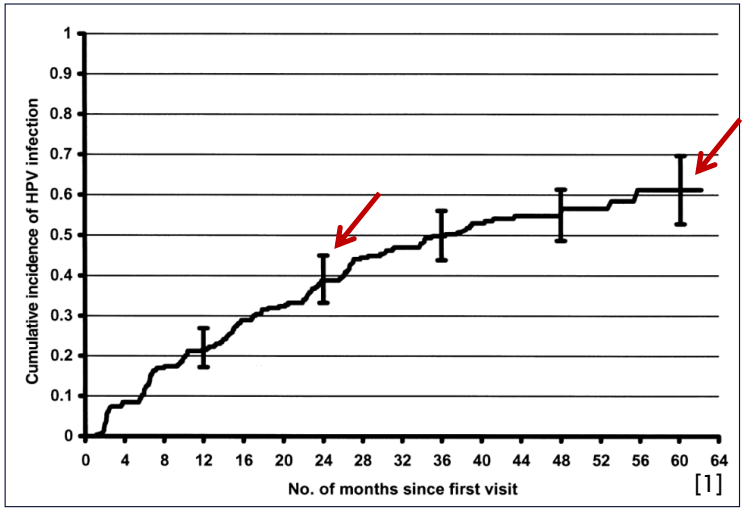


- Risikofaktoren: neuer Sexualpartner, Anzahl der Sexualpartner[1]
- Kondomgebrauch senkt, eliminiert aber nicht das Infektionsrisiko[2]

[1]Winer RL, et al. Am J Epidemiol. 2003;157(3):218-26.
[2]Winer RL, el al. N Engl J Med. 2006;354(25):2645-54.; Manhart LE, et al. Sex Transm Dis 2002; 29: 725–735.; Wen LM, et al. Sex Transm Infect. 1999; 75: 312–316.

Anogenitale HPV Infektion

- häufigste sexuell übertragbare virale Infektion
- Gesamtlebenszeitprävalenz bei sexuell aktiven Personen 70 - 90 %



- Risikofaktoren: neuer Sexualpartner, Anzahl der Sexualpartner[1]
- Kondomgebrauch senkt, eliminiert aber nicht das Infektionsrisiko[2]

[1]Winer RL, et al. Am J Epidemiol. 2003;157(3):218-26.
[2]Winer RL, el al. N Engl J Med. 2006;354(25):2645-54.; Manhart LE, et al. Sex Transm Dis 2002; 29: 725–735.; Wen LM, et al. Sex Transm Infect. 1999; 75: 312–316.

Anogenitalwarzen (Feigwarzen, Kondylome)

Anogenitalwarzen

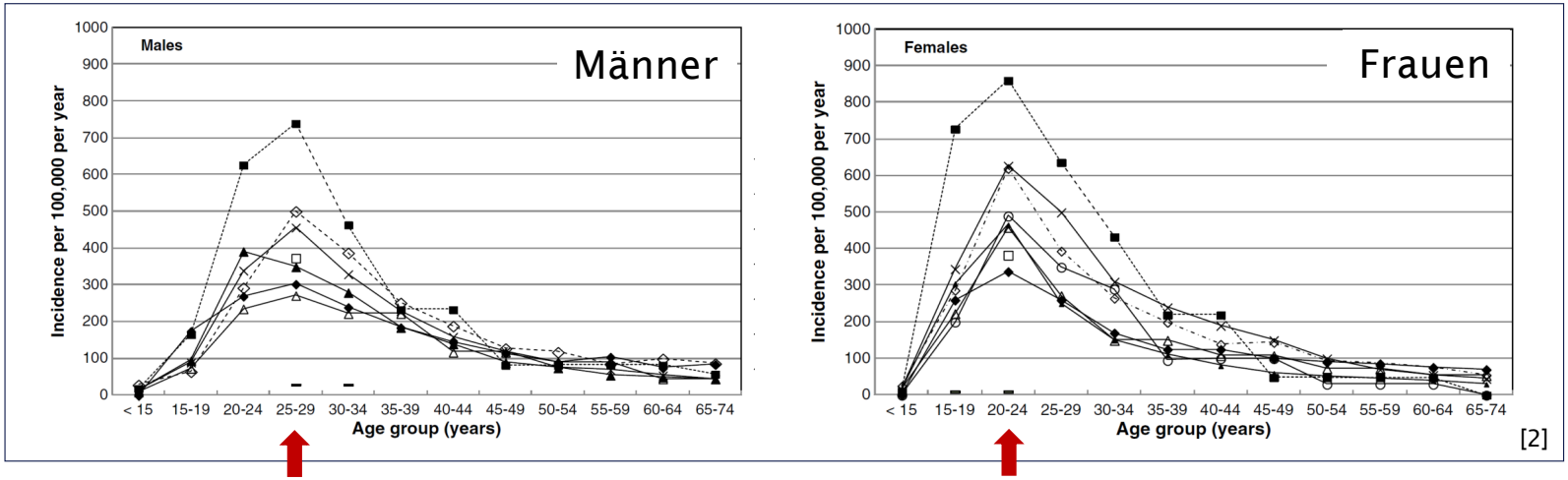
HPV Typen	Vorkommen[1]
Niedrig-Risiko HPV 6, HPV 11	83 - 95 %
Hoch-Risiko HPV	5 - 31 %

- Manifestation bei 15 - 64 % der Infizierten
- Inkubationszeit 3 - 12 Monate[2]
- weltweit geschätzte Prävalenz 0,2 %[2]
- Neuerkrankungen in Europa 756.000 - 938.000/Jahr[3]

[1]Juelg E, et al. Dermatology. 2019;235(5):413-417.; Sturegård E, et al. Sex Transm Dis. 2013;40(2):123-9.; Aubin F, et al. Clin Infect Dis. 2008;47(5):610-5.; Garland SM, et al. J Infect. Dis. 2009;199(6):805-14.; Arima Y, et al. J Infect Dis. 2010;202(8):1181-4.; Anic GM, et al. J Infect Dis. 2011;204(12):1886-92.
[2]Patel H, et al. BMC Infect Dis. 2013;13:39.
[3]Hartwig S, et al. Infect Agent Cancer. 2017;12:19.

Anogenitalwarzen

HPV Typen	Vorkommen[1]
Niedrig-Risiko HPV 6, HPV 11	83 - 95 %
Hoch-Risiko HPV	5 - 31 %



[2]

[1]Juelg E, et al. Dermatology. 2019;235(5):413-417.; Sturegård E, et al. Sex Transm Dis. 2013;40(2):123-9.; Aubin F, et al. Clin Infect Dis. 2008;47(5):610-5.; Garland SM, et al. J Infect. Dis. 2009;199(6):805-14.; Arima Y, et al. J Infect Dis. 2010;202(8):1181-4.; Anic GM, et al. J Infect Dis. 2011;204(12):1886-92.
[2]Patel H, et al. BMC Infect Dis. 2013;13:39.
[3]Hartwig S, et al. Infect Agent Cancer. 2017;12:19.

Anogenitalwarzen bei Kindern

HPV Typen	Vorkommen[1]
Niedrig-Risiko Schleimhaut HPV 6, 11	50 - 60 %
Hoch-Risiko Schleimhaut HPV 16, 18	4 - 26 %
Kutane HPV 2, 27, 57	12 - 65 %

- Übertragung durch direkten Kontakt (sexuell, nicht-sexuell), indirekt (Schmier-infektion), Autoinokulation, vertikal[2]

[1]Braun SA, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:1219-1225.; Syrjänen S. APMIS. 2010;118(6-7):494-509.
[2]Marcoux D, et al. Pediatr Dermatol. 2006;23:199-207.; Costa-Silva M, et al. Pediatr Dermatol. 2018;35:e325-e327.

Anogenitalwarzen bei Kindern

- Virustyp nicht beweisend für Übertragungsweg
- Meta-Analyse mit > 700 Kinder im Alter 0 - 12 mit Missbrauchsverdacht:

  in 12 % bestätigte und in 8 % vermutete sexuelle Übertragung[1]
- Wahrscheinlichkeit steigt mit Alter[1,2]

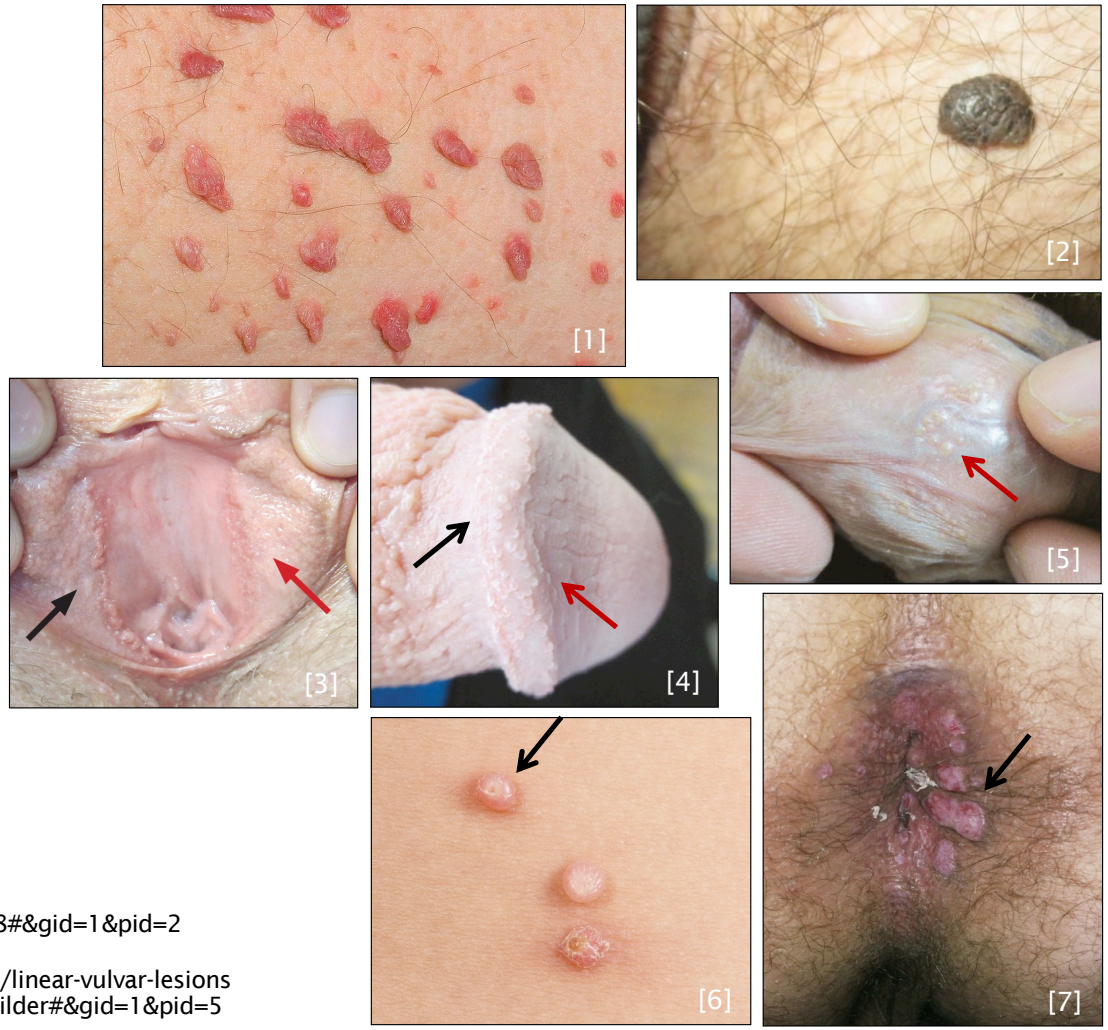
TABLE 3A Odds ratio of sexual abuse in children with anogenital warts by age when compared to the 0- to 2-year-old age group

Age	Odds ratio (OR)	95% Confidence interval (CI)
3-4 y	7.45	(2.19, 25.4)
5-8 y	6.52	(2.04, 20.86)
9-12 y	6.93	(1.94, 24.8) [1]

[1]Awasthi S, et al. Pediatr Dermatol. 2021;38(4):842-850.
[2]Sinclair K, et al. Pediatrics. 2005;116:815-25.

Differentialdiagnosen

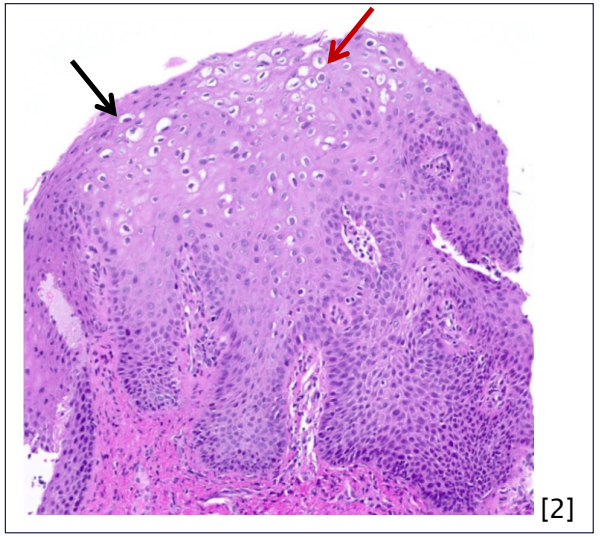
- Fibroma pendulans[1]
- Verruca seborrhoica[2]
- Mikropapillomatosis labialis[3]
- Hirsuties papillaris penis[4]
- Fordyce-Drüsen[5]
- Molluscum contagiosum[6]
- Syphilitische Condylomata lata[7]



[1]https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/fibroma-pendulans-1358#&gid=1&pid=2
[2,4,5]Leung AK, et al. Drugs Context. 2018;7:212563.
[3]https://www.mdedge.com/dermatology/article/202164/mixed-topics/linear-vulvar-lesions
[7]https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/condylomata-lata-873/bilder#&gid=1&pid=5

Diagnostische Punkte

- Klinik
- ggf. Kolposkopie + Zytologie , digital-rektale Untersuchung + Proktoskopie/ Anoskopie, Meatoskopie
- Ausschluss anderer STDs (Gonorrhoe, Chlamydien, Syphilis, HIV, Hepatitis B/C)
- Biopsie + Histologie
- (HPV DNA Nachweis/Typisierung: PCR, HC2 Test)[1]
- (Serologie)


[2]

[1]Gilson R, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(8):1644-1653.; https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/082-008.html
[2]https://www.pathologyoutlines.com/topic/vulvacondyloma.html

Therapie der Anogenitalwarzen - allgemein

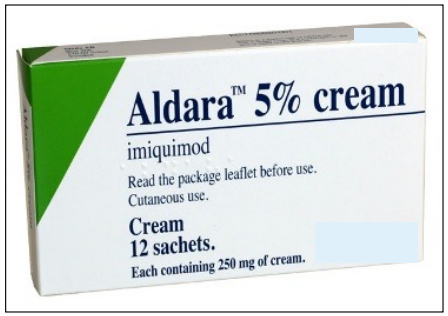
- Aufklärung über Transmission, Prävention, natürlichen Verlauf (Clearance[1]) und Therapieoptionen

- keine spezifische antivirale Therapie
- Destruktion/Entfernung klinisch manifester Läsionen
- keine Therapieindikation für subklinische HPV-Infektionen

- Rezidive in 20 - 70%[2]
- Therapie verhindert Rezidive nicht

[1]Taylor S, et al. BMC Infect Dis. 2016;16:293.; M Moreira ED Jr, et al. J Infect Dis. 2014;210(2):192-9.; de Sanjosé S, et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:2-13.
[2]Gilson R, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(8):1644-1653.; O'Mahony C, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(6):1006-1019.

Therapieoptionen bei Anogenitalwarzen



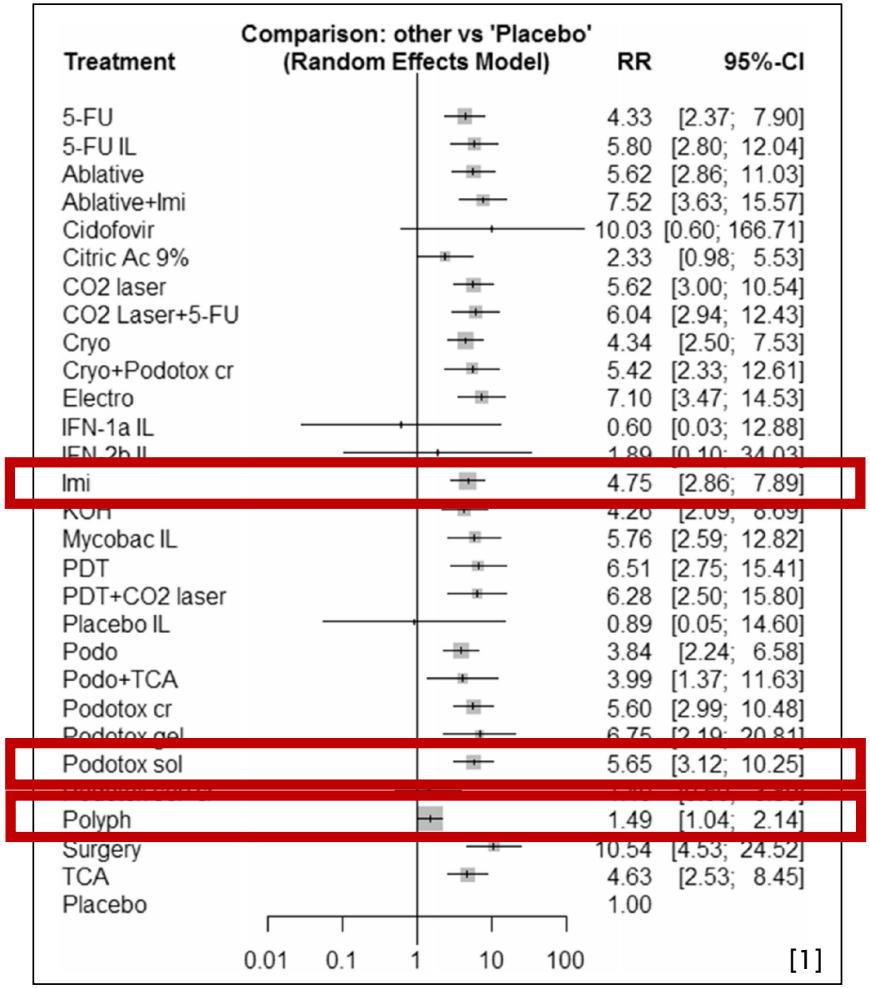
Therapieoptionen bei Anogenitalwarzen

	Anwendung[1]	Clearance Raten[1]
Anwendung durch den Patienten		
Podophyllotoxin 0,5 % Lösung	2xtgl für 3 Tage, 4 Tage Pause; bis zu 4 Zyklen	36 - 94 %
Imiquimod 5 % Creme	3x/Woche abends; bis zu 16 Wochen	35 - 75 %
Polyphenon® E 10 % Salbe	3xtgl; bis zu 16 Wochen	40 - 59 %
Anwendung durch den Arzt		
Kryotherapie	1 - 3 freeze-thaw Zyklen; wöchentlich	44 - 96 %
Trichloressigsäure 80 - 90 %	1x/Woche; bis zu 8 - 10 Wochen	56 - 94 %
chirurgische Exzision		89 - 100 %
Elektrokauterisation		35 - 100 %
ablative (CO_2, Nd:YAG) Laser		23 - 95 %
In ausgewählten Fällen (off-label)		
5-Fluouracil 5 % Creme, Interferon-alpha intraläsional, photodynamische Therapie, Ingenolmebutat		

[1]Gilson R, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(8):1644-1653.; https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/082-008.html; O'Mahony C, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(6):1006-1019.

Therapie vs. Placebo

complete lesion response



[1]Bertolotti A, et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(2):249-262.

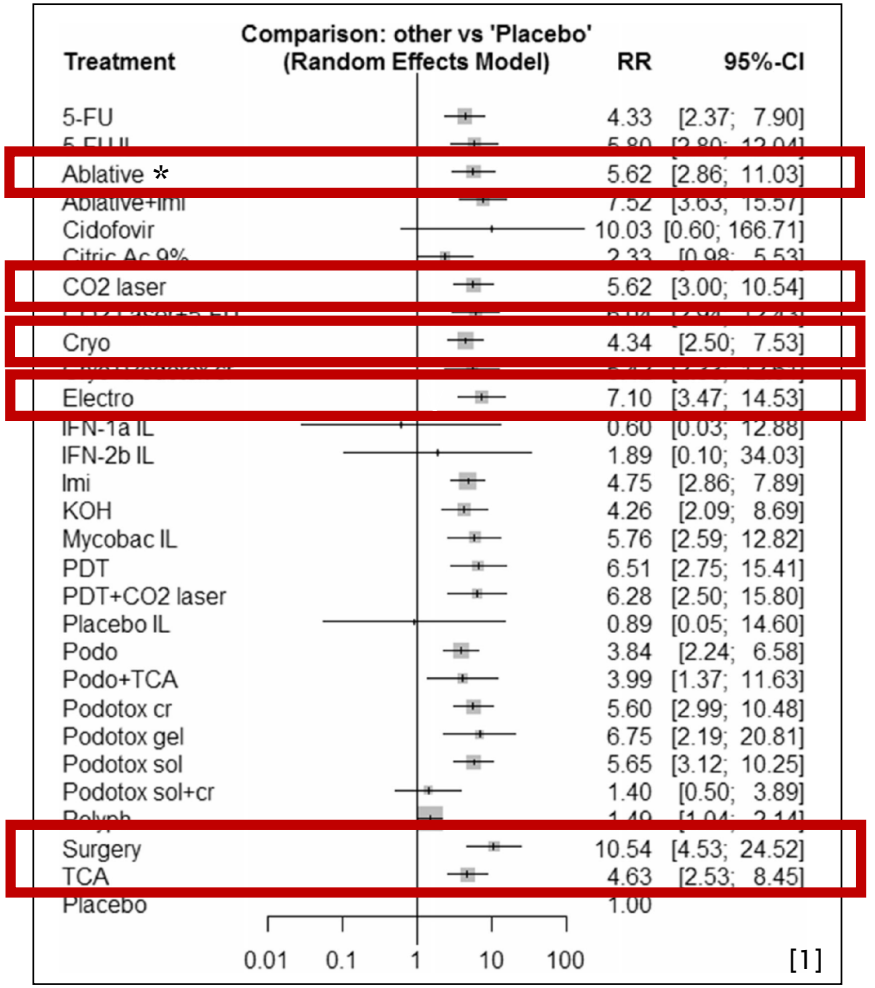
Therapieoptionen bei Anogenitalwarzen

	Anwendung[1]	Clearance Raten[1]
Anwendung durch den Patienten		
Podophyllotoxin 0,5 % Lösung	2xtgl für 3 Tage, 4 Tage Pause; bis zu 4 Zyklen	36 - 94 %
Imiquimod 5 % Creme	3x/Woche abends; bis zu 16 Wochen	35 - 75 %
Polyphenon® E 10 % Salbe	3xtgl; bis zu 16 Wochen	40 - 59 %
Anwendung durch den Arzt		
Kryotherapie	1 - 3 freeze-thaw Zyklen; wöchentlich	44 - 96 %
Trichloressigsäure 80 - 90 %	1x/Woche; bis zu 8 - 10 Wochen	56 - 94 %
chirurgische Exzision		89 - 100 %
Elektrochirurgie		35 - 100 %
ablative (CO_2, Nd:YAG) Laser		23 - 95 %
In ausgewählten Fällen		
5-Fluouracil 5 % Creme, Interferon-alpha intraläsional, photodynamische Therapie, Ingenolmebutat		

[1]Gilson R, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(8):1644-1653.; https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/082-008.html; O'Mahony C, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(6):1006-1019.

Therapie vs. Placebo

complete lesion response



*chirurgische Verfahren, Elektrochirurgie, Kryotherapie, CO_2 Laser

[1]Bertolotti A, et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(2):249-262.

Therapieoptionen bei Anogenitalwarzen

	Anwendung[1]	Clearance Raten[1]
Anwendung durch den Patienten		
Podophyllotoxin 0,5 % Lösung	2xtgl für 3 Tage, 4 Tage Pause; bis zu 4 Zyklen	36 - 94 %
Imiquimod 5 % Creme	3x/Woche abends; bis zu 16 Wochen	35 - 75 %
Polyphenon® E 10 % Salbe	3xtgl; bis zu 16 Wochen	40 - 59 %
Anwendung durch den Arzt		
Kryotherapie	1 - 3 freeze-thaw Zyklen; wöchentlich	44 - 96 %
Trichloressigsäure 80 - 90 %	1x/Woche; bis zu 8 - 10 Wochen	56 - 94 %
chirurgische Exzision		89 - 100 %
Elektrochirurgie		35 - 100 %
ablative (CO_2, Nd:YAG) Laser		23 - 95 %
In ausgewählten Fällen		
5-Fluouracil 5 % Creme, Interferon-alpha intraläsional, photodynamische Therapie, Ingenolmebutat		

[1]Gilson R, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(8):1644-1653.; https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/082-008.html; O'Mahony C, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(6):1006-1019.

Head-to-Head Studien

Vergleich	Clearance Raten	Referenzen
Podophyllotoxin 0,5 % vs. Imiquimod 5 %	72 % vs. 75 % (bei Therapieende)	Komericki P, et al. Sex Transm Dis. 2011;38: 216-218).
Imiquimod 5 % vs. ablative Interventionen	65 % vs. 92 %	Schöfer H, et al. Eur J Dermatol. 2006;16(6): 642-8.
Imiquimod 5 % vs. Kryotherapie	69 % vs. 88 % (nach 3 Mo)	Stefanaki C, et al. Int J STD AIDS. 2008;19(7): 441-4.; Akhavan S, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(10):2110-3.
Kryotherapie vs. Trichloressigsäure	86 - 88 % vs. 70 - 81 % (nach 6 - 8 Wo)	Abdullah AN, et al. Sex Transm Dis. 1993;20 (6):344-5.; Godley MJ, et al. Genitourin Med. 1987;63:390-2.
Kryotherapie vs. Elektrochirurgie	55 - 63 % vs. 71 - 91 % (nach 1,5 - 3 Mo)	Stone KM, et al. Genitourin Med. 1990;66(1): 16-9.; Simmons PD, et al. Br J Vener Dis. 1981;57(4):273-4.
Kryotherapie vs. CO_2 Laser	46 % vs. 95 %	Azizjalali M, et al. Iran J Microbiol 2012;4: 187–190.
CO_2 Laser vs. Elektrochirurgie	64 % vs. 75 %	Ferenczy A, et al. J Gynecol Surg. 1995;11(1): 41-50.
CO_2 Laser vs. Chirurgie	43 % vs. 36 %	Duus BR, et al. Genitourin Med. 1985;61(1): 59-61.
Trichloressigsäure vs. PDT	60 % vs. 63 % (nach 10 Wo)	Buzzá HH, et al. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021;35:102465.

Kombinationstherapie bei Rezidivneigung

- Rezidivneigung hoch[1]
- Imiquimod nach Lasertherapie → Rezidivrate von 12 %[2]
- Rezidivrate bei ablative Therapie + Imiquimod 9 % vs. ablative Therapie 26 %[3]
- Redizive nach CO_2 Laser mit und ohne Polyphenon E 5 % vs. 29 %[4]
- Vortherapie mit Imiquimod senkt Rezidivrate nach chirurgischer Entfernung von 65 % auf 20 %[5]

Intervention	Rezidivrate[1]
Chirurgie	18 - 65 %
Kryotherapie	12 - 42 %
Elektrochirurgie	20 - 25 %
Lasertherapie	3 - 77 %
Imiquimod 5%	6 - 26 %
Polyphenon E	4 - 12 %
Podophyllotoxin 0,5%	6 - 100 %

[1]Gilson R, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(8):1644-1653.; O'Mahony C, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(6):1006-1019.
[2]Hoyme UB, et al. Infect Dis Obstet Gynecol. 2002;10(2):79-88.
[3]Schofer H, et al. Eur J Dermatol. 2006;16(6):642-8.
[4]Puviani M, et al. Int J STD AIDS. 2019;30(2):131-136.
[5]Carrasco D, et al. J Am Acad Dermatol. 2002;47(4 Suppl):S212-6.

Niedrig-Risiko HPV-positive Kondylome, 24 a, Mann

vor Therapie

nach Kryotherapie + Imiquimod

Niedrig-Risiko HPV-positive Kondylome, 56 a, Mann

vor Therapie

nach Kryotherapie + Podophyllotoxin

Perianale, nicht sexuell übertragene Kondylome, 2a, Bub

vor Therapie

3 Wochen Imiquimod 5 %

6 Wochen Imiquimod 5 %

12 Wochen Imiquimod 5 %

nach chirurgischer Entfernung

Prophylaktische HPV Impfstoffe

Table 1. Licensed HPV vaccines.

	Gardasil® Quadrivalent	Cevarix® Bivalent	Gardasil® 9 Nonavalent
Manufacturer	Merck & Co.	GlaxoSmithKline	Merck & Co.
Targeted HPV genotypes	6, 11, 16, 18	16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Adjuvant	Amorphous aluminium hydroxyphosphatesulphate	3-O-desacyl-4'-monophosphoryl 300 lipid A and aluminium hydroxide	Amorphous aluminium hydroxyphosphate Sulphate
Year Marketed Internationally	2007	2011	2015

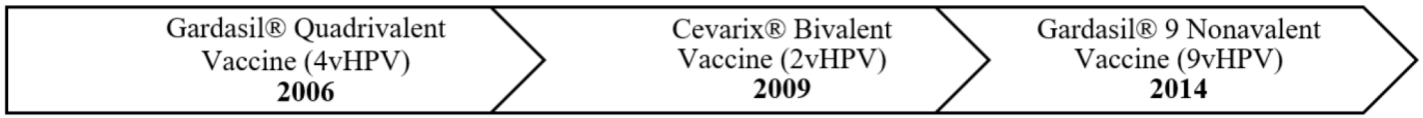


Fig 1. Timeline of the United States Food and Drug Administration (FDA) approval of HPV vaccines currently available on the market.

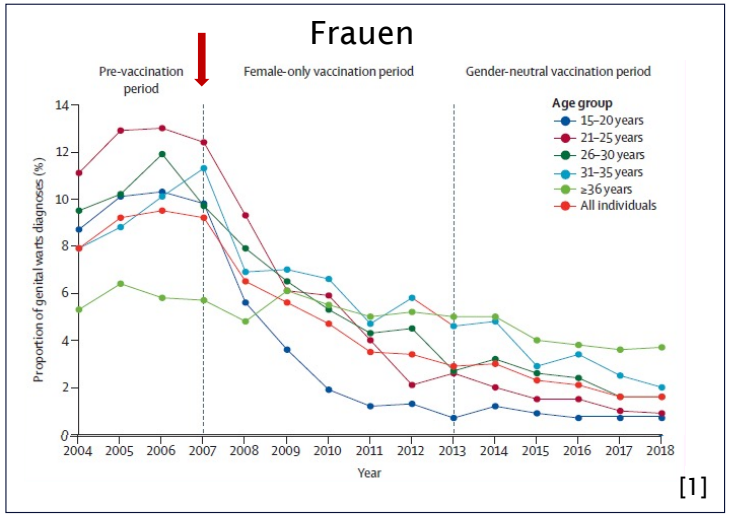
[1]

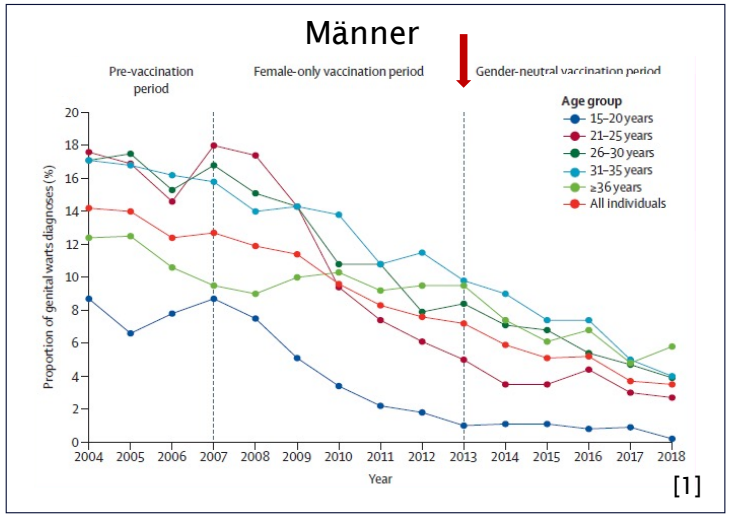
[1]Soliman M, et al. Int J Mol Cell Med. 2021;10(2):101-113.

Vakzine Effizienz gegen anogenitale Kondylome

Anogenitale Kondylome bei Frauen und heterosexuellen Männern (Australien 2004 - 2018)

Nationales Impfprogramm (Quadrivalente HPV Vakzine)





- signifikante Reduktion v.a. bei 15- bis 20-jährigen (80 % bei ♀; 70 % bei ♂)

[1]Chow EPF, et al. Lancet Infect Dis. 2021;21(12):1747-1756.

Zusammenfassung

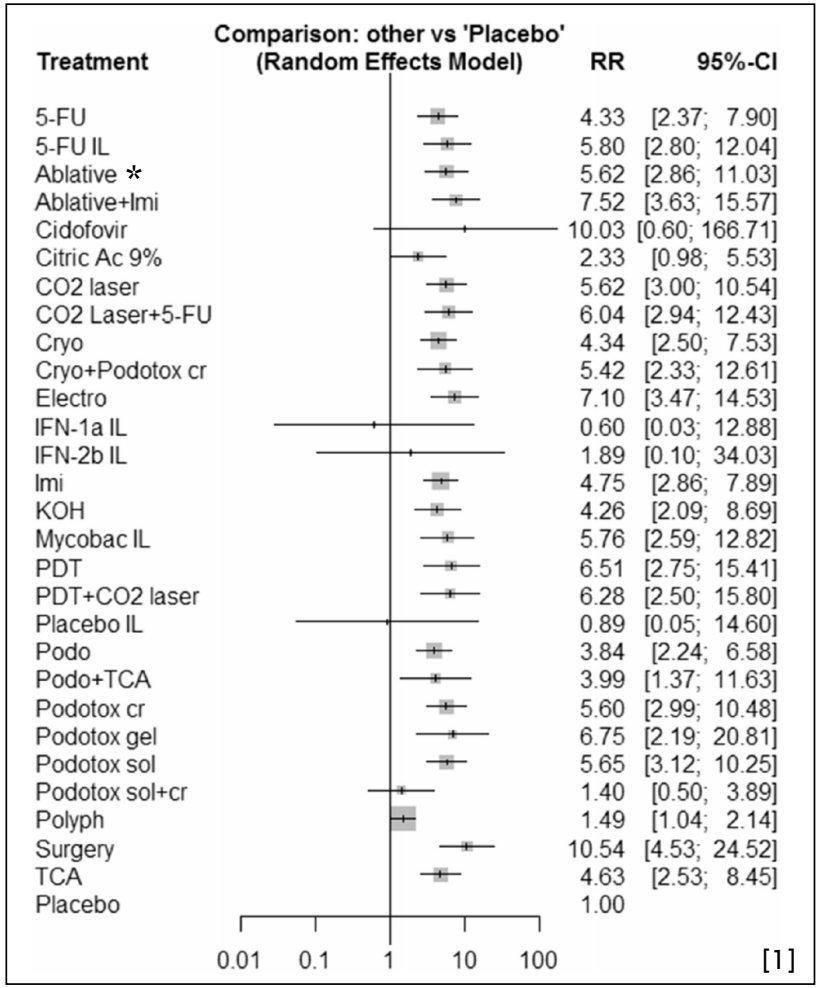
- Die anogenitale HPV Infektion ist die häufigste sexuell übertragene virale Infektion mit einer Gesamtlebenszeitprävalenz von 70 - 90 %.
- Genitalwarzen bei Kindern können, müssen aber nicht sexuell übertragen werden. Der Nachweis eines bestimmten Virustyps ist nicht beweisend für den Übertragungsweg.
- HPV Vakzinierung schützt beide Geschlechter vor einer Infektion und den assoziierten Erkrankungen durch die im Impfstoff enthaltenen HPV Typen.

DANKE!

GIFTIGER LIVE-STREAM
4. Mai 2022
Humanes
Papillomavirus – die
Impfung gegen Krebs

„FANTASTISCH,
MEINE
FEIGWARZEN.“
GIB AIDS
KEINE
CHANCE
Wer „nur“ Feigwarzen bekommt, kann noch erleichtert sein. Denn Feigwarzen kann
man wieder loswerden. HIV nicht. Mehr Informationen: www.stdinfo.de

Therapie vs. Placebo



[1]Bertolotti A, et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(2):249-262.

Table 1 Probabilities of treatment ranking

	SUCRA		SUCRA
Surgery	0.909	Imiquimod	0.494
Ablative therapy + Imiquimod	0.798	TCA	0.480
Electrosurgery	0.771	Podophyllin + TCA	0.432
Cidofovir	0.710	KOH	0.430
PDT	0.707	5-FU	0.426
Podophyllotoxin 0.5% gel	0.686	Cryotherapy	0.421
PDT + CO_2 laser	0.680	Podophyllin 20–25%	0.334
CO_2 Laser + 5-FU	0.674	Intralesional IFN-2b	0.334
Intralesional 5-FU	0.642	Citric Acid 9%	0.232
Podophyllotoxin 0.5% solution	0.635	Intralesional placebo	0.163
Intralesional *Mycobacterium*	0.632	Podophyllotoxin 0.5% gel + cream	0.132
CO_2 laser	0.626	Polyphenon 15%	0.131
Podophyllotoxin 0.5% cream	0.622	Intralesional IFN-1a	0.117
Ablative therapy	0.621	Placebo	0.066
Cryotherapy + Podophyllotoxin 0.5% cream	0.595		

SUCRA surface under the cumulative ranking curve; ablative treatment: surgery or electrosurgery or CO_2 laser or cryotherapy, *5-FU* 5 fluorouracil, *TCA* trichloroacetic acid, *PDT* photodynamic therapy, *KOH* potassium hydroxide, *INF-1a* interferon-1α, *INF-2b* interferon-2β [1]

[1]Bertolotti A, et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(2):249-262.

Vorgehen bei Missbrauchsverdacht

bei konkretem Verdacht: Meldung an zuständige Behörden (Kinder- und Jugendhilfe MA 11)

bei unspezifischem Verdacht: Kommunikation mit Eltern, Kontaktaufnahme mit Kinderschutzzentren oder speziellen Beratungsstellen, Einschalten des Jugendamts

Kinderschutzgruppe AKH (Univ. Klinik für Kinder- u. Jugendheilkunde + Abt. für Kinderchirurgie, Unfallchirurgie, Kinderurologie und Kindergynäkologie)
(*https://kinderklinik.meduniwien.ac.at/allgemeine-informationen/allgemeine-klinikbereiche/kinderschutzgruppe/*)

Forensische Kinder- und Jugenduntersuchungsstelle FOKUS
(*https://kinderklinik.meduniwien.ac.at/forschung/fokus/*)

Sexueller Missbrauch

Eindeutige Beweise:

- akute anogenitale Verletzungen (ohne Unfallursache)
- STDs: Gonorrhoe
  Syphilis
  HIV (ohne perinatale Transmission)
  Trichomoniasis (nach 1. LJ)
  Chlamydia trachomatis-Infektion (nach 3. LJ)
- Nachweis von Spermien
- Schwangerschaft

[1]Hammerschlag MR. Clin Infect Dis. 2011;53 Suppl 3:S103-9.