

Aus dem Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Abteilung Urologie
Prof. Dr. C. Sparwasser

Condylomata acuminata
Untersuchung auf eine bestehende Korrelation zwischen dem
HPV-Typ und dem Verteilungsmuster der Effloreszenzen bei
Condylomata acuminata.
Untersuchung an einem Patientenkollektiv des
Bundeswehrkrankenhauses Ulm

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Viola Kiefer
Tübingen 2013

Meinen Eltern gewidmet

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Christoph Sparwasser

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Weiss

Tag der Promotion: 24.04.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	12
2.1 Studiendesign und Rekrutierung der Patienten	12
2.2 Klinische Untersuchung	12
2.3 Patientendokumentationsbögen	13
2.4 Probengewinnung	15
2.5 Laserbehandlung	16
2.6 Vorgehen bei der HPV Analyse	17
2.7 HIV-/Lues Serologie.....	21
2.8 Routine-Kontrolluntersuchungen und Partneruntersuchungen	21
2.9 Datenanalyse.....	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Auswertung des Dokumentationsbogens.....	23
3.2 Auswertung des anonymen Patientenfragebogens	38
4. Diskussion	42
4.1 Indikation zur Behandlung von Condylomata acuminata	42
4.2 Risikofaktoren für HPV-Infektionen	43
4.3 Lokalisationsverteilung der HPV-Effloreszenzen	44
4.4 HPV-Typenverteilung im Genitoanalbereich	46
4.5 Effektivität der einzelnen Therapieformen.....	48
4.6 Rezidive von HPV-Effloreszenzen	50
4.7 Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs.....	51
4.8 Abhängigkeit von Zirkumzisionsstatus und Rezidiven von HPV	51
Effloreszenzen	51
4.9 Onkogenes Potential von HPV Infektionen	52
4.10 HPV Impfung für den Mann	53

5. Zusammenfassung	56
6. Literaturverzeichnis	58
Abbildungsverzeichnis	69
Tabellenverzeichnis	70
Anhang	71
Danksagung	74
Lebenslauf	75

Abkürzungsverzeichnis

BwKrhs	Bundeswehrkrankenhaus
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay
CO ₂	Kohlendioxid
cw	Continuous wave
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FTA-Abs	Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorption
5-FU	5 Fluoruracil
GOP	generic oligonucleotide probe
HC2-Test	Hybrid-Capture-2-Test
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
HSV	Herpes simplex Virus
Min	Minute
Nd-YAG	Neodymium: Yttrium-Aluminium-Granat
OP	Operation
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
RKI	Robert Koch Institut
s	Sekunde
STIKO	Ständige Impfkommission
STD	Sexual transmitted disease
TPPA	Treponema-Pallidum-Partikelagglutination
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie

WHO World Health Organisation/ Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Condylomata acuminata sind die bekannteste klinisch sichtbare Manifestationsform von Infektionen mit humanen Papillomviren. Humane Papillomviren (HPV) gehören mit allein 30 Millionen Kondylom-Erkrankten weltweit, neben Infektionen mit Chlamydien und Herpes-simplex-Viren, zu den häufigsten Erregern von sexuell übertragbaren Virusinfektionen [15] [31] [32] [74]. Epidemiologische Daten zeigen, dass klinische HPV-Läsionen eine Prävalenz von 1-2% in der sexuell aktiven Bevölkerung im Alter zwischen 15 und 49 Jahren aufweisen, mit einem Altersgipfel zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr. Subklinische HPV Infektionen kommen bei 4% der geschlechtsaktiven Bevölkerung vor und bei etwa 10 % der Bevölkerung werden latente HPV Infektionen vermutet [43]. Die Prävalenz nachweisbarer HPV Infektionen nimmt mit zunehmendem Alter ab [80].

Es existiert für HPV-Infektionen, im Vergleich zu anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen, keine Meldepflicht, so dass zentrale epidemiologische Datenbanken nicht existieren [43].

Obgleich schon seit der Antike bekannt [15], entzogen sich HPV- Infektionen lange Zeit einer Diagnose und konnten erst Mitte der 50er Jahre mittels Elektronenmikroskopie im Warzengewebe als Erreger identifiziert werden [79] [43]. Eine weitere Charakterisierung der Papillomviren gestaltete sich lange Zeit schwierig, da es nicht möglich ist Papillomviren in Gewebekulturen anzuzüchten. Zur Hausen und Mitarbeitern gelang es Mitte der 70er Jahre mit dem Einsatz von DNA-Hybridisierungstechniken HPV zu isolieren und zu belegen, dass es mehr als nur ein einziges humanes Papillomvirus gibt [24] [25] [54] [88]. In den 1980er Jahren wurde

zunehmend der Zusammenhang einiger HPV-Subtypen mit Präkanzerosen und Karzinomen der Haut und Schleimhäute bekannt [8] [84].

Heute sind über 130 verschiedene HPV Typen bekannt [17] [75]. Über 40 von ihnen können Infektionen des Anogenitaltraktes verursachen [3].

Beim HPV handelt es sich um kleine, karyotrope doppelsträngige DNA Viren aus der Familie der Papovaviren. Sie verfügen über eine zirkuläre DNA, die von einer Proteinhülle, dem sogenannten Kapsid, umschlossen wird. Durch Infektion einer Epithelzelle kommt es zu deren Transformation und Proliferation mit Bildung einer sogenannten Warze. Oberflächliche Zellen setzen nun das "reife" Virus frei und infizieren so weitere Zellen [56]. HPV zeigen neben einer hohen Wirtsspezifität einen ausgesprochenen Epitheltropismus, d.h. sie vermehren sich ausschließlich in Plattenepithelzellen der Haut und Schleimhaut [57].

Condylomata acuminata können eine multiforme Morphologie aufweisen [29]. Charakteristisch sind stecknadelkopf- bis mehrere Zentimeter große Papeln, deren Farbe zwischen rötlich, grau-bräunlich und weißlich variiert. Oft zeigen die Knötchen deutlich durchscheinende Gefäße, die bei Aufsicht auch punktförmig und mosaikartig erscheinen können [31]. An Stellen, an denen die Condylome zweiseitigem Druck unterliegen, kommt es zu abgeplatteten, hahnenkammförmigen Vegetationen [78]. Meist neigen Condylomata acuminata zur Beetbildung und können auch gelegentlich riesenhafte Tumorkonglomerate ausbilden [29].

Tabelle 1: Häufige Manifestationsorte der Condylomata acuminata [32]

Frau	Mann (nicht zirkumzidiert)	Mann (zirkumzidiert)
Hintere Kommissur	Präputium	Penisstamm
Labia minora	Glans Penis	Urethra
Labia majora	Sulcus coronarius	
Introitus vaginae	Frenulum	

Die benignen genitalen Warzen sind die wichtigste klinische Manifestationsform der sexuell übertragbaren HPV-Infektion [31]. Tabelle 1 zeigt die häufigsten Manifestationsorte der Condylomata acuminata. Auch extragenitale Infektionen, etwa an Mamille, Mundschleimhaut und Larynx sind möglich und imponieren als kondylomähnliche Epithelveränderungen [67].

Es gibt unterschiedliche Kriterien, welche zur Kategorisierung des humanen Papillomvirus verwendet werden.

Die Manifestationsformen von HPV-Infektionen im Genitoanalbereich lassen sich in drei Gruppen einteilen: klinische, subklinische und latente HPV Infektionen.

Aufgrund ihres typischen Erscheinungsbildes, können klinische Infektionen leicht erkannt werden. Neben den bekanntesten HPV-Läsionen, den Condylomata acuminata zählen hierzu auch die Condylomata plana, Buschke-Löwenstein-Tumore, papulöse Effloreszenzen, flachkondylomatöse Effloreszenzen, sowie die bowenoide Papulose.

Subklinische HPV-Infektionen müssen als flache Epithelläsionen im Haut/Schleimhautniveau erst mit Testverfahren sichtbar gemacht werden.

Dagegen können latente HPV-Infektionen allein labortechnisch, z.B. mit HPV-DNA-Hybridisierung bzw. Southern-blot-Hybridisierung nachgewiesen werden [27] [31].

Condylomata acuminata und HPV-assoziierte Präkanzerosen und Karzinome werden von verschiedenen und weltweit nahezu gleich verteilten HPV-Typen hervorgerufen.

Somit wurde eine Risikoeinteilung der HPV-Typen erst ermöglicht. Grundsätzlich unterscheidet man sogenannte HPV-High-risk-Genotypen von den sogenannten HPV-Low-risk-Genotypen.

HPV-Genotypen, die mit Präkanzerosen oder Karzinomen (z.B. Cervix-Ca, Penis-Ca, Vulva-Ca, Anal-Ca) assoziiert sind, werden als High-risk-Typen bezeichnet. High-risk-Genotypen, wie HPV 16 und HPV 18, sind heute als Karzinogene des Cervixcarcinoms, dem zweithäufigsten Malignom der Frau, von der WHO anerkannt. Als wahrscheinliche Karzinogene wurden die Typen 31,33 und 35 eingestuft [87].

HPV-Typen, die überwiegend in gutartigen Epithelveränderungen nachgewiesen werden können und keine Assoziation zu Präkanzerosen und Karzinomen haben, werden als Low-risk-Typen angesehen. Als häufigste Vertreter dieser Gruppe sind die Typen 6 und 11 zu nennen, die für mehr als 90% aller Kondylome verantwortlich sein sollen [56].

Genitalwarzen sind meist vollständig asymptomatisch, jedoch berichten vereinzelt Patienten über Juckreiz, Brennen, (Kontakt-) Blutungen und Fluor [29] [36] [67]. Ein großer Leidensdruck kann durch psychische und psychosoziale Reaktionen entstehen. So können sie einen entscheidenden Einfluss auf das Sexualleben haben und zu Angst, Schuldgefühlen und Störungen im Selbstbewusstsein führen. Sorgen um die Fertilität und das Auslösen von Krebsangst sind hierbei keine Seltenheit [29] [31].

Die Übertragung des humanen Papillomavirus erfolgt überwiegend durch sexuellen Kontakt, wobei postkoitale Mikroverletzungen als Eintrittspforten der Viruspartikel angesehen werden. Nach Eindringen des Viruspartikels kommt es zu einer Infektion der Basalzellschicht des Oberflächenepithels, was zu einer klinisch sichtbaren Veränderung, zu subklinischen und zu latenten Infektionen führen kann. Auch unbelebte Vektoren (Untersuchungsgeräte, Unterwäsche), die mit virushaltigen Hornschüppchen behaftet sind, sowie gemeinsames Baden, kommen als Infektionsquelle in Betracht [21] [31].

Die Inkubationszeit beträgt mehrere Wochen bis Monate, wobei die meisten Warzen innerhalb von zwei bis drei Monaten auftreten [53]. Teilweise beobachtet man das Auftreten von Warzen auch noch nach einer Latenz von Jahren. Begleitumstände, wie Balanitis, nässende Ekzeme, Ausfluss und Ödeme können die Entstehung einer HPV-Infektion fördern [67].

Um eine Re-Infektion über den unbehandelten Partner und somit den „Ping- Pong-Effekt“ zu vermeiden, empfiehlt es sich den Sexualpartner ebenfalls zu untersuchen [73].

Studien haben gezeigt, dass die Zeit der viralen Latenz lange unterschätzt wurde. So können klinische Läsionen auch noch Jahre nach einer Infektion entstehen.

Genitalwarzen können über Monate und Jahre persistieren, jedoch aber auch klinisch inapparent bleiben. Ebenso unwahrscheinlich wie die maligne Entartung der Kondylome ist letztlich auch deren Spontanremission, auf die Patienten nicht selten setzen. Wissenschaftlich belegt waren Spontanremissionen bisher unzureichend, auch wenn in der Literatur diese in einer Größenordnung von 10-30 % für möglich gehalten wurden [74]. Bei den subklinischen, flachen HPV-Epithelläsionen kann die Chance auf Spontanheilung etwas günstiger beurteilt werden, da sie aufgrund ihrer geringeren Viruslast an ihrer Oberfläche als weniger kontagiös im Vergleich zu Kondylomen gelten [74]. Eine besondere Bedeutung bei der Kontrolle der HPV-Infektionen hat das zelluläre Immunsystem, was beispielsweise nach der Schwangerschaft und nach Absetzen immunsuppressiver Therapie deutlich wird [28].

Die wichtigsten Risikofaktoren sind die Anzahl der Sexualpartner während des Lebens, Warzen im Genitalbereich des Sexualpartners und auch frühere Chlamydieninfektionen. Ein begünstigender Faktor ist der Nikotinkonsum. Auch spielen Drogen wie Cannabis und Kokain, sowie immunsuppressive Medikamente eine Rolle [67].

Im Hinblick auf die HPV-Infektion haben Kondome nur einen gewissen präventiven Schutz, da nur die vom Kondom bedeckten Anteile des Genitale geschützt sind.

Jedoch reduziert stetiger Kondomgebrauch das Erkrankungsrisiko um 60-70% [33]. Solange Condylomata acuminata nachweisbar sind und ebenso sechs Wochen nach erfolgreicher Therapie ist dennoch ein Kondomschutz indiziert [32].

Der Zirkumzisionsstatus scheint auch eine protektive Rolle zu spielen [13] [32].

Die Diagnose erfolgt als Blickdiagnose im Rahmen der körperlichen Untersuchung und Inspektion. Bei Diagnoseunsicherheiten, ebenso wie bei immunsupprimierten Patienten, großen Condylomen (>1cm Durchmesser) und malignomverdächtigen Läsionen sollte immer eine Histologie durchgeführt werden. Auch solitäre Effloreszenzen sollten immer in toto exzidiert werden [31]. Als anerkanntes Testverfahren zur Detektion klinischer und subklinischer Infektionen des äußeren Genitale dient der Essigsäuretest. Dieser Test ist HPV unspezifisch und weist ebenso mikrotraumatische und entzündliche Epithelläsionen nach [67]. Hierbei wird das äußere Genitale mit einer in verdünnter Essigsäure (5%) getränkten Kompresse exponiert. HPV- assoziierte Epithelläsionen demarkieren sich nach fünf Minuten durch eine Weißfärbung des Epithels gegenüber der nicht HPV-veränderten Haut. Diese einfache Möglichkeit zur Detektion von subklinischen HPV-Effloreszenzen ist jedoch nur für das äußere Genitale zulässig. Aufgrund des unverhornten Epithels in der Urethra kommt es auch höher verdünnt zu einer schmerzhaften und diffusen unspezifischen Weißfärbung des gesamten Urethraepithels. Um klinische HPV-Erkrankungen in der Urethra nachzuweisen, bedarf es der gründlichen Inspektion des Meatus urethrae externus. Empfohlen wird eine weitere Abklärung durch eine fluoreszenzgestützte Urethroskopie [67] [68].

Der Standard zur HPV-Detektion im Abstrich oder histologischen Präparat ist der Nachweis viraler DNA. Standardisierte Methoden sind die PCR und der HC2-Test [34]. In der Urologie ist der Nachweis von HPV-DNA nicht Gegenstand der Routinediagnostik. Ein HPV Nachweis mittels Mikrobiologie ist aber zur Unterscheidung von HPV-Subtypen und somit zur Karzinomrisikoeinschätzung interessant. Der direkte Antigentest hat aufgrund geringer Sensitivität nur wenig Aussagekraft. Ebenso unerheblich für die Diagnostik ist die HPV Serologie [67].

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen zählen benigne Tumore, wie dermale Nävi, Fibromata pendulantia, seborrhoische Warzen und bei der Frau die Mikropapillomatosis labialis vulvae. Zusätzlich abgegrenzt werden müssen auch die Papillae coronae glandis (sogenannte hirsutoiden Penispapeln) und die heterotopen Talgdrüsen, die zumeist am äußeren Vorhautblatt lokalisiert sind [31].

Wichtig ist der Ausschluss von anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STD). Hierbei sind in der Regel die Syphilis-Serologie und bei vorliegendem Verdacht und geplanter Operation die HIV-Serologie indiziert. Eine Hepatitis-B und C-Serologie sollte fakultativ bestimmt werden. Bei spezifischen Symptomen/Beschwerden oder Fluor sollte ein Chlamydien-PCR-Nachweis im urethralen Abstrich bzw. Urin, eine Abstrichdiagnostik auf Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasmen, Trichomonaden und ein Abstrich zum Herpes simplex Virus (HSV)-Nachweis in der Zellkultur oder über PCR durchgeführt werden [28] [31].

Patienten mit genitoanalen Warzen sollten vom Arzt über die Übertragbarkeit und über die Möglichkeiten der Behandlung informiert werden. Allen Behandlungsformen gemeinsam sind mehr oder weniger lokale Hautreaktionen, wie Ödembildung und Erosionen, die von Brennen und Juckreiz, gelegentlich auch von Schmerzen begleitet sein können.

Tabelle 2: Therapiemöglichkeiten [31]

Selbsttherapie	Ärztliche Therapie
Podophyllotoxin (0,15% Creme, 0,5%-Lösung)	Trichloressigsäure
Imiquimod-Creme	Kryotherapie
Interferon-beta-Gel (0,1 Mio I.E./g) adjuvant	Elektrotherapie / Laser
	Scherenschlag / Kürettage

Keines der zur Verfügung stehenden Therapieverfahren (Tabelle 2) kann mit Sicherheit Genitalwarzen vollständig entfernen und den warzenfreien Zustand dauerhaft erhalten [31]. Es stehen zahlreiche konservative und operative Therapieoptionen zur Sanierung klinischer und subklinischer HPV Effloreszenzen zur Verfügung. An konservativen Möglichkeiten gibt es, wie Tabelle 2 zeigt, antimitotische (Podophyllin, Podophyllotoxin, 5-FU), kaustische (Trichloressigsäure) und immuntherapeutische (Imiquimod, Interferon- β) Agentien. An chirurgischen Verfahren stehen Exzision, Kryotherapie, Elektrokoagulation und Lasertherapie (CO₂-Laser, Nd: YAG –Laser) zur Verfügung [5] [37] [50].

Chirurgische Verfahren können auch als primäre Therapie angewendet werden.

Die Laserbehandlung von HPV-Effloreszenzen im Genitoanalbereich ist allgemein anerkannt [28] [51] [67] [82]. Hier kommt sowohl der CO₂-Laser als auch der Nd:YAG-Laser, die jeweils unterschiedliche Wechselwirkungen mit bestrahlten Geweben aufweisen, zum Einsatz.

Der CO₂-Laser ist charakterisiert durch eine oberflächliche Absorption der Laserenergie, wodurch es bei einer Tiefenwirkung unter 1 mm zur Karbonisierung und Vaporisierung des Gewebes kommt.

Hingegen beruht die Wirkung des Nd:YAG - Lasers auf einer Volumenabsorption, bei der die Koagulation des Gewebes mit einer Tiefenwirkung bis zu 8 mm im Vordergrund steht. Hier bleibt die Gewebestruktur erhalten, was eine histologische Begutachtung des bestrahlten Gewebes ermöglicht [39]. Der Nd:YAG-Laser wird

hauptsächlich in der Urologie verwendet, auch aufgrund seiner Einsetzbarkeit in der Harnröhre und Harnblase [39].

Komplikationen können durch bakterielle Superinfektionen und Fistelbildung entstehen. Immunsupprimierte Patienten bedürfen regelmäßiger dermatologischer Begutachtung, da sie bei HPV-Infektionen innerhalb weniger Jahre multifokale Hauttumore (Buschke-Löwenstein Tumore) entwickeln können. Die maligne Entartung, bzw. die Begünstigung der Karzinogenese von Genitaltumoren stellt die wichtigste Komplikation der genitoanal HPV-Infektion dar. Während das Zervixkarzinom, welches das zweithäufigste Malignom der Frau ist [6], einen Altersgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr aufweist, sind Karzinome der Vulva und des Penis Krebsformen, die meistens bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr beobachtet werden. Das Peniskarzinom, welches nicht einmal 1% aller männlichen Karzinome ausmacht, erscheint mit 30-80% unregelmäßig HPV assoziiert [70][71]. Nur sehr selten entwickeln sich genitale Karzinome und Analkarzinome auf dem Boden lang bestehender Condylomata acuminata. Das HPV-assoziierte Vulva- und wahrscheinlich auch das Peniskarzinom entsteht, wie auch das Zervixkarzinom, sukzessive über die sogenannten Vorläuferläsionen, intraepitheliale Neoplasien der Vulva (VIN Grad 1-3) und des Penis (PIN Grad 1-3) [31].

Bisher existieren zwei Präparate als prophylaktische Impfstoffe zur Verhinderung von HPV Infektionen. Im Jahr 2006 wurde der tetravalente Impfstoff Gardasil von Sanofi Pasteur MSD zugelassen. Dieser Impfstoff ist wirksam gegen die HPV-Low-risk-Typen 6 und 11 und gegen die HPV-High-risk-Typen 16 und 18. Die Zulassung des von GlaxoSmithKline entwickelten bivalenten Impfstoffs Cervarix zur Prävention von HPV 16 und 18 besteht seit 2007. Diese Impfstoffe ermöglichen es, die Infektion mit diesen Viren und die Bildung von Krebsvorstufen zu verhindern, wobei die Primärprävention im Falle des tetravalenten Impfstoffes auch gegen die Entstehung von Genitalwarzen wirkt. Ein HPV Test wird zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung nicht empfohlen. Die Impfung wird in einem 3-Dosen-Schema innerhalb von 6-12 Monaten appliziert. Laut der S3-Leitlinie beträgt die Dauer des Impfschutzes eine 100%ige Effektivität über mindestens fünf Jahre [34]. Die Zulassung von

Gardasil besteht für Mädchen und Jungen ab dem 9. Lebensjahr. Dagegen ist Cervarix nur für Mädchen zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr zugelassen [49]. Von der STIKO wird die Impfung derzeit nur zur Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs bei Mädchen im Alter von 12 und 17 Jahren empfohlen [61]. Eine Empfehlung der Impfung zur Vorbeugung von Genitalwarzen wird von der STIKO nach wie vor nicht ausgesprochen [34].

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob eine Korrelation zwischen der jeweiligen HPV Gruppierung (low risk, high risk, kein HPV) und dem Verteilungsmuster bzw. der Lokalisation der jeweiligen HPV Effloreszenzen besteht.

Zusätzlich sollte die Studie prüfen, ob es in den entsprechenden HPV Gruppierungen Ähnlichkeiten bezüglich der Morphologie und der Anzahl der einzelnen Effloreszenzen gibt.

Die vorliegende Studie untersuchte auch, ob HPV Infektionen häufig im Zusammenhang mit Lues oder HIV Infektionen oder auch im Zusammenhang mit anderen bereits stattgehabten Geschlechtskrankheiten auftreten.

Bei Patienten, welche sich mit Rezidiv erneut zur Lasertherapie vorstellten, wurde analysiert nach welchem Zeitraum dieses auftrat, und ob es sich bei dem Rezidiv um ein ähnliches Verteilungsmuster und um denselben HPV Typ bzw. dieselbe HPV Gruppierung handelte.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Rekrutierung der Patienten

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte, prospektive, unizentrische, nicht kontrollierte Studie. Es wurden 65 Patienten der Urologie des Bundeswehrkrankenhauses (BwKrhs) Ulm konsekutiv rekrutiert.

In der Zeit von Juni 2007 bis August 2008 wurden im BwKrhs Ulm 65 Patienten auf Grund von klinischen und /oder subklinischen HPV-Läsionen des äußeren Genitale mit dem Nd :YAG-Laser behandelt. Im Rahmen der OP Aufklärung (Aufklärung zur Laserbehandlung) wurden die Patienten ausdrücklich um ihr Einverständnis zur Studienteilnahme befragt. Neben der Laserbehandlung erfolgte ein molekularbiologischer HPV-Nachweis mit genauer HPV-Typbestimmung.

Alle 65 Patienten erklärten sich mit einer Studienteilnahme einverstanden.

In diesem Zusammenhang sollte auch untersucht werden ob eine Korrelation zwischen einer HPV-Infektion und einer HIV/Lues Infektion besteht.

Auch hier wurden die Patienten im Rahmen der präoperativen Blutabnahme ausdrücklich um ihr Einverständnis gefragt.

2.2 Klinische Untersuchung

Alle klinischen Untersuchungen erfolgten standardisiert durch erfahrene Urologen, welche auch die Laseroperationen durchführten.

Zuerst erfolgte eine gründliche Inspektion des gesamten äußeren Genitale, der suprapubischen Region und des Meatus urethrae externus auf klinische

Effloreszenzen, wie Condylomata acuminata, flachkondylomatöse Effloreszenzen, pigmentierte papulöse Effloreszenzen sowie bowenoide Papulosen.

Der Essigsäuretest (5%) diente mit einer Applikationsdauer von fünf Minuten unter Verwendung einer fünffachen Lupenvergrößerung zur Detektion der bei alleiniger klinischer Inspektion nicht erkennbaren subklinischen Effloreszenzen. Subklinische Effloreszenzen galten nur dann als charakteristisch, wenn die Weißreaktion scharf begrenzt war und sich Gefäßzeichnungen und typische mosaikartige Oberflächenstrukturen abzeichneten. Die Untersuchung musste schmerzlos, frei von klinischen Entzündungszeichen und reproduzierbar sein.

Schließlich wurden alle eindeutigen klinischen und subklinischen HPV- Läsionen bezüglich Anzahl, Morphologie und Lokalisation dokumentiert.

Ebenfalls gründlich untersucht wurde die Perianalzone und mittels manueller Meatusspreizung die einsehbare distale Harnröhre. Äußerlich erkennbare Effloreszenzen wurden dokumentiert. Um eine iatrogene Virusausaat zu vermeiden erfolgte jedoch eine weitere Abklärung mittels Urethroskopie und Rektoskopie erst nach Sanierung der äußeren Läsionen. Da Harnröhrenkondylome ohne Beteiligung des Meatus urethrae externus und der einsehbaren distalen Urethra Raritäten darstellen, erfolgte in solchen Fällen keine routinemäßige Urethroskopie [69] [83].

2.3 Patientendokumentationsbögen

Im Rahmen der Dissertation wurden ein Dokumentationsbogen (Anlage I) und ein anonymisierter Fragebogen erstellt. (Anlage II).

Der Dokumentationsbogen wurde vom behandelnden Arzt des BwKrhs ausgefüllt, der anonymisierte Fragebogen wurde vom Patienten beantwortet.

In dem Patientendokumentationsbogen, welcher vom betreuenden Arzt beantwortet wurde, wurde der Name des Patienten, das Geburtsdatum des Patienten, und das Datum der Erstdiagnose der Condylomata acuminata festgehalten. Zudem wurde notiert, ob es sich um einen Patienten mit Zustand nach Zirkumzision handelt und ob es sich beim jeweiligen Patienten bereits um ein Rezidiv der Condylomata acuminata

handelt. Handelte es sich um ein Rezidiv, wurde der Patient nach der Anzahl der Rezidive und auch nach den vorherigen Therapien, und nach der genauen Art dieser befragt. Vom behandelnden Arzt wurde neben der Anzahl der momentan bestehenden Papeln, die Größe der Papeln (stecknadelkopfgroß, erbsengroß, rötlich, andere) und die Farbe der Papeln (rötlich, grau-bräunlich, weißlich, sonstige) dokumentiert.

Die Lokalisation und das Verteilungsmuster wurden in einer Tabelle festgehalten.

Tabelle 3: Lokalisationen

Lokalisation	Anzahl
Präputium	
Glans penis	
Sulcus coronarius	
Frenulum	
Penisstamm	
Urethra	
Anal	
Perianal	
Suprapubisch	

Jeder der Patienten erhielt einen anonymen Fragebogen, welchen er beantworten und anschließend anonym einwerfen konnte.

In diesem Fragebogen wurde gefragt:

- nach dem Alter des Patienten, der Lebenssituation (alleinlebend/nicht alleinlebend), und der sexuellen Orientierung (hetero-/homo-/bisexuell)
- nach der Anzahl der bisherigen Geschlechtspartner (1-2, 3-5, 6-9, >9)
- nach regelmäßig/gelegentlich durchgeführten Intimirasuren
- nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit einem festen Partner/Partnerin oder auch mit wechselndem Partner/Partnerin
- nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr während einer Condylomerkrankung
- nach bisherigen Geschlechtskrankheiten (Chlamydien, Gonorrhoe, Herpes genitalis, Syphilis, andere Geschlechtskrankheiten)

Da in diesem Fragebogen vorwiegend nach sexueller Orientierung und Vorlieben gefragt wurde, konnten die Patienten den Fragebogen anonym, d.h. ohne Angabe Ihres Namens, beantworten. Alle 65 Patienten beantworteten diesen Fragebogen.

2.4 Probengewinnung

Bei jedem Patient, bei dem eine Laserbehandlung durchgeführt wurde, wurde in derselben Sitzung eine Probeexzision der Condylomata acuminata durchgeführt. Hierbei wurde standardmäßig die größte erkennbare Läsion gewählt. Nach Desinfizieren und sterilem Abdecken des Operationsgebietes wurden einzelne Condylomata acuminata mit dem Skalpell entfernt. Um Probenkontaminationen zu vermeiden, wurden für jede einzelne Probeexzision jeweils separate sterile Hautstanzen, Pinzetten sowie Skalpell zum Zerteilen der Probe verwendet. Anschließend erfolgte die Laserung des Wundgrundes.

2.5 Laserbehandlung



Abbildung 1: Lasersystem Dornier Medilas Fibertom 5010 [86]

Die Laserbehandlungen des äußeren Genitale erfolgten überwiegend in Lokalanästhesie, nur sehr selten erfolgten die Laserbehandlungen in Allgemeinnarkose. Hierbei wurde die Laserausgangsleistung des Lasergerätes (Dornier Fibertom 5010) auf 20 Watt mit einer Impulsdauer von 1sec eingestellt. Um die Leistung des Laserstrahls regulieren zu können, wurde die Bestrahlung mit einem Laserhandstück mit Linseneinsatz durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte grundsätzlich kontinuierlich im continuous wave (cw) – Modus, bis sich eine

Weißfärbung des Epithels (Koaguation) zeigte. Der kontinuierliche Laserstrahl setzt eine kontinuierliche Pumpleistung voraus.

Durch einen parallel in den Strahlengang eingekoppelten roten Pilotlaserstrahl (Helium-Neon-Laser, 630 nm) wurde die Führung des unsichtbaren Nd:YAG-Laserstrahls (Wellenlänge 1064nm) ermöglicht. Dabei wurden großflächige Läsionen zunächst an ihren Außengrenzen zirkulär mit dem Laser umfahren, um dann das Zentrum der Läsion mit dem Laser zu denaturieren.

Mit dem Nd: YAG-Laser wurden Gewebeschwärzungen (Karbonisation) und anschließende Gewebsverdampfung (Evaporisation), wie sie für den CO₂-Laser charakteristisch sind, bewusst vermieden. Hierdurch wurden größere Tiefeneffekte des Laserlichtes erreicht und ungewollte HPV-Partikel-haltige Rauchentwicklung vermieden. Bei HPV-Epithelläsionen, die eine Dicke von mehreren Millimetern aufwiesen, wurde das koagulierte Gewebe abgetragen, um potentiell vitale Gewebsreste am Tumorgrund zu erkennen und mit geringerer Laserleistung nachbehandeln zu können. Dies hatte den Vorteil, dass das abgetragene Material zu HPV-Analysen genutzt werden konnte.

Alle Laserbestrahlungen erfolgten durch speziell geschultes Personal unter Einhaltung der gültigen Laserschutzvorschriften in speziell dafür ausgerichteten Räumlichkeiten.

2.6 Vorgehen bei der HPV Analyse

Die Probenbiopsien der Patienten wurden an die Pathologie des BwKrhs Ulm (Sektion molekulare Diagnostik) weitergeleitet.

Die Pathologie des BwKrhs Ulm verwendete zum HPV Nachweis einen HPV Screening Test der Firma GenID[®] GmbH.

Hierbei wurde mit einem reversen Hybridisierungskit zum Nachweis von HPV und zur Differenzierung von high risk und low risk Genotypen, sowie der Typisierung der HPV 16 und 18 Genotypen gearbeitet.

Folgende Verfahren/Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. Isolierung von Nukleinsäuren
2. Amplifikation von DNA-Fragmenten mittels Multiplex-PCR-Untersuchung
3. Identifikation von Nukleinsäurefragmenten mittels reverser Hybridisierung.

Mit der Technik der PCR und der reversen Hybridisierung, welche diesem Kit zugrunde liegt, ist ein schneller, einfacher und kostengünstiger Nachweis einer HPV Infektion möglich. Neben einer Differenzierung in high risk und low risk HPV Typen, werden zudem die wichtigsten high risk Typen HPV 16 und 18 im Einzelnachweis identifiziert [22]

Folgender kitspezifische Auswertebogen, auf dem die Reaktionszonen eingezeichnet sind, dient als Auswertehilfe:

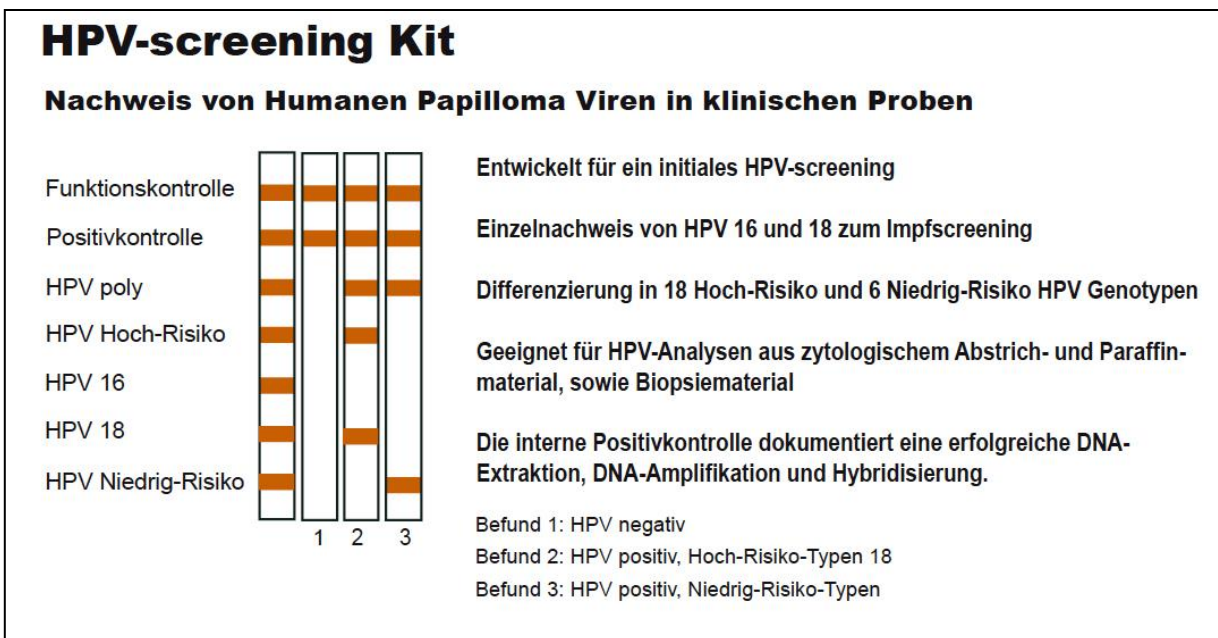


Abbildung 2: HPV-Screening Kit GenID® GmbH [1]

Eine Markierung gilt als identifiziert, wenn sie auf dem Auswertebogen mit einer entwickelten Reaktionszone auf dem Streifen genau übereinstimmt. Jeder Streifen trägt eine Amplifikations- und eine Konjugatkontrollzone. Beide müssen sich während der Testdurchführung voll entwickeln, da sonst eine falsch negative Reaktion vorliegt. In einem solchen Fall muss der Test wiederholt werden.

Wenn sich bei adäquat entwickelter Konjugat- und Amplifikationskontrolle positive Nachweissignale in Bindung an die Reaktionszonen HPV-poly, HPV-low risk und HPV 6 dokumentieren, spricht diese Befundsituation für eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus Typ 6. Der Kit erreicht eine Sensitivität von mindestens 10^3 Genomäquivalente, was der klinisch relevanten Mindestkonzentration entspricht [22].

Da nur durch eine Subtypisierung festgestellt werden kann, ob die diagnostizierten Kondylome durch high risk genitalspezifische Viren hervorgerufen wurden oder, ob die Entartung durch Viren verursacht wurde, welche sonst an anderer Stelle zu verhältnismäßig unproblematischen Hautwarzen führen, wurden einzelne Proben zur genaueren Subtypisierung an das Labor Seelig (Prof. Dr. med. H. P. Seelig) nach Karlsruhe gesendet. Das Labor Seelig in Karlsruhe setzte die publizierten und etablierten Primer-Systeme MY 09 und MY 11 [58], sowie GOPm und GP6 [40] in Form einer nested PCR ein. Diese Verfahren erlauben den Nachweis aller bekannten humanen Papillomviren.

Die HPV Analyse des gewonnenen Probenmaterials erfolgte durch PCR und nested-PCR. So konnte die vorhandene HPV-DNA mit größtmöglicher Sensitivität nachgewiesen werden. Anschließend wurde eine RFLP-Analyse und Hybridisierung mittels Genus-spezifischen-HPV-Sonden GOP (generic oligonucleotide probe) durchgeführt. Zu dieser Hybridisierungsanalyse wurden die DNA Fragmente auf eine Nylonmembran übertragen und mit HPV Genus-spezifischen Sonden hybridisiert, die an eine definierte Basensequenz der amplifizierten HPV-DNA binden. Anhand des Musters der mit den GOP-Sonden hybridisierten Fragmenten kann der zugrundeliegende HPV Typ bestimmt werden [40] [58].

Primersequenzen:

PCR 1.Runde:

MY11: 5' GCACAGGGCCACAATAATGG ; Td= 66,1 °C

MY9 : 5' CGTCCTAAAGGAAACTGATC 3' ; Td= 56,7 °C

PCR 2.Runde:

GOPm: 5' AACTATTTGTTACTGTTGTTGATAC ; Td= 56,6 °C

GP6 : 5'GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC 3' ; Td= 56,6 °C

PCR Temperatur:

1.Runde:

95 °C 10 min

30x 94 °C 10s

55 °C 10s

72 °C 30s

2.Runde:

95 °C 10 min

30x 94°C 10s

42 °C 10s

72 °C 30s

Bei positivem Nachweis wurden die PCR-Produkte mittels Sanger-Sequenzierung weiter untersucht, was eine Typisierung mittels Vergleich in der NCBI-Genbank erlaubte.

2.7 HIV-/Lues Serologie

Neben all diesen Dokumentationen wurde bei den Patienten, welche sich bereit erklärten, eine Blutentnahme vorgenommen und eine HIV- und/oder Lues-Serologie veranlasst. Diese wurde im Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz durchgeführt.

Die Lues Serologie wurde mittels einem mikrobiologischen Schnelltest, Treponema-Pallidum-Partikelagglutinationstest (TPPA) durchgeführt.

Bei diesem spezifischen Test agglutinieren mit Treponemen beschichtete Partikeln nach Zugabe von antikörperpositivem Serum.

Dieser Test wird quantitativ durchgeführt, ist ca. drei bis vier Wochen nach Infektion positiv und bleibt auch nach Ausheilung jahrelang, eventuell lebenslang positiv. Bei positivem Suchtest (TPPA) sollte immer ein Bestätigungstest veranlasst werden, mittels FTA-ABs oder Immunblot [38].

Die HIV-Serologie wurde mittels Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Suchtest zum Nachweis von Antikörpern gegen HIV. Der CMIA ist ein Immuntest der 4. Generation.

Er detektiert simultan HIV-spezifische Antikörper und das bereits in der Frühphase der Infektion nachweisbare p24-Antigen. Jeder positive Suchtest muss bestätigt werden. Hierbei wird die Untersuchung mit dem gleichen Testsystem wiederholt.

Wenn der Test erneut positiv ausfällt, wird ein Bestätigungstest durchgeführt. Als Bestätigungstest wird meist der Immunblot durchgeführt [23].

2.8 Routine-Kontrolluntersuchungen und Partneruntersuchungen

Allen Patienten wurde nach der Lasertherapie eine Routine-Kontrolluntersuchung im Abstand von sechs Wochen empfohlen. Zeigten sich bei diesen Untersuchungen erneute Condylomata acuminata, wurden diese einer erneuten Behandlung unterzogen und ein erneuter Nachsorgetermin vereinbart. Traten bis zur Kontrolluntersuchung nach sechs Wochen keine erneuten Condylomata acuminata

auf, erhielten die Patienten keinen neuen Nachsorgetermin. Einige von Ihnen stellten sich jedoch nach dem Routine-Kontrolltermin mit Rezidiv bei uns vor.

Hierbei wurden nachgewiesene HPV-Effloreszenzen grundsätzlich als Rezidiv klassifiziert, da eine klare Abgrenzung zu einer möglicherweise unzureichend behandelten Läsion nicht möglich war.

Alle Patienten wurden über die Notwendigkeit einer Untersuchung Ihrer Partnerin/Ihres Partners aufgeklärt. Zudem wurde allen Patienten bis zur klinischen Sanierung beider Geschlechtspartner der Gebrauch von Kondomen empfohlen.

2.9 Datenanalyse

Die Datenerhebung erfolgte anhand von Patientendokumentationsbögen.

Alle Patientendokumentations-/Fragebögen wurden auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv unter Bildung von Mittelwerten und Medianen. Alle erhobenen Daten in dieser Arbeit wurden deskriptiv analysiert und mit vergleichenden Grafiken veranschaulicht

3. Ergebnisse

In der Zeit von Juni 2007 bis August 2008 wurden im BwKrhs Ulm 65 männliche Patienten aufgrund von klinischen und/oder subklinischen HPV-Läsionen des äußeren Genitale mit dem Nd:YAG-Laser behandelt.

Im Rahmen der Aufklärung zur Laserbehandlung wurden die Patienten ausdrücklich um ihr Einverständnis zur Studienteilnahme befragt. Alle 65 Patienten erklärten sich mit einer Studienteilnahme einverstanden.

Im Rahmen der präoperativen Blutabnahme wurden die Patienten um ihr Einverständnis zur Durchführung einer HIV- und Lues Serologie gefragt.

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, prospektive, unizentrische, nicht kontrollierte Studie.

3.1 Auswertung des Dokumentationsbogens

Erstdiagnose

Bei 32 Patienten (49%) handelte es sich bei der Vorstellung in der Urologie des BwKrhs Ulm zur initialen Lasertherapie um die Erstdiagnose und somit um die Primärtherapie. 33 Patienten (51%) waren bereits vor der Lasertherapie im BwKrhs Ulm teils mehrfach (1-7 mal) erfolglos mit unterschiedlichen Behandlungsmethoden extern vorbehandelt.

Alter der Patienten**Tabelle 4:** Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung

Alter der Patienten	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung
< 20	3	4,6
20-25	37	56,9
26-30	17	26,2
>30	8	12,3

Zu Beginn des Fragebogens wurde das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung dokumentiert. Das Durchschnittsalter der Patienten bei initialer Lasertherapie betrug 26,5 Jahre. Der jüngste Patient war zum Behandlungszeitpunkt 17 Jahre, der älteste Patient 62 Jahre alt.

Anzahl der Effloreszenzen

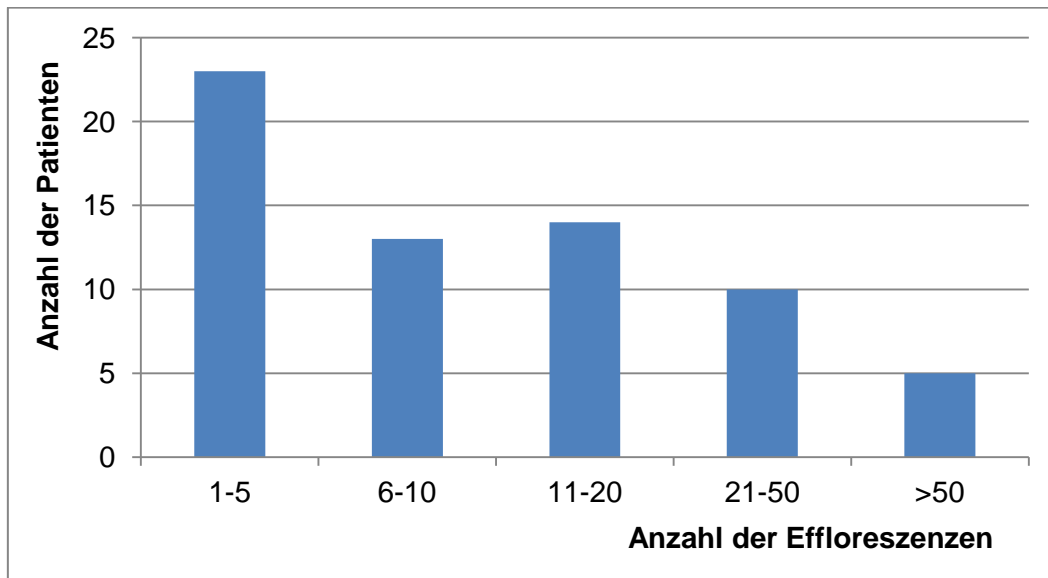


Abbildung 3: Anzahl der Effloreszenzen

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden die Effloreszenzen präoperativ vom behandelnden Arzt gezählt und dokumentiert.

Insgesamt zeigten sich bei 65 Patienten 1334 Effloreszenzen (Range 1-183). Pro Patient zeigten sich durchschnittlich 21 Effloreszenzen, wobei der Median bei 9 lag.

Verteilung der HPV-Typen

Die HPV Typen wurden in drei Gruppierungen eingeteilt (low risk HPV Typ, high risk HPV Typ und kein HPV Typ).

Bei 48 Patienten (74%) ließ sich ein low risk HPV Typ nachweisen.

Ein high risk HPV Typ zeigte sich nur bei zwei Patienten (3%).

Bei 13 Patienten (20%) ließ sich kein HPV Typ (HPV DNA negativ) nachweisen.

Auf Grund eines zu kleinen Befundes ließ sich bei zwei Patienten (3 %) keine Probeentnahme und somit auch keine HPV Typisierung durchführen.

Lokalisation der Effloreszenzen

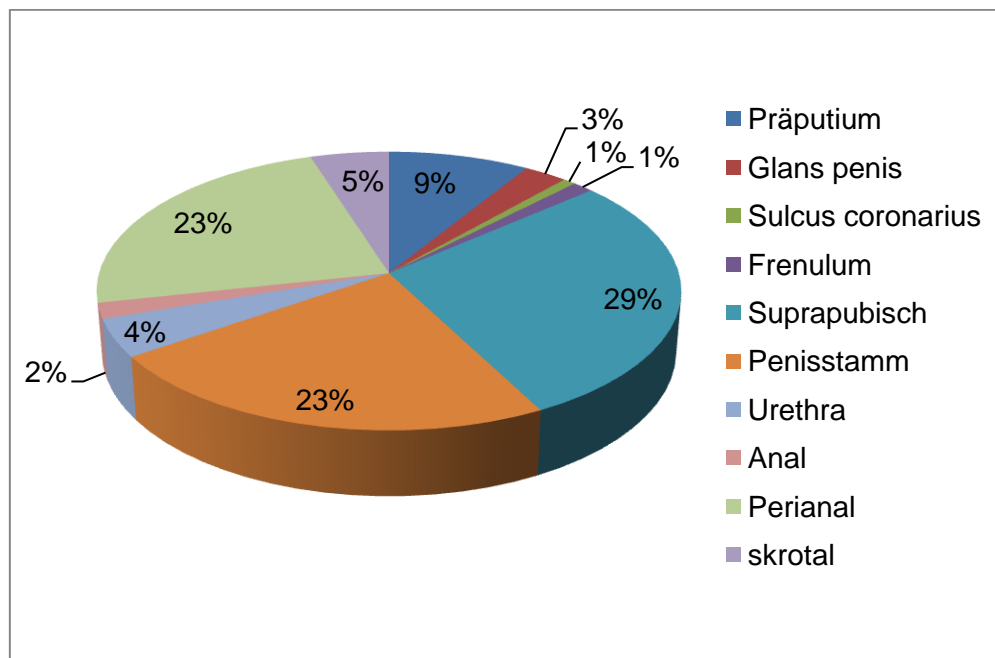


Abbildung 4: Lokalisation der Effloreszenzen

Betrachtet man die Verteilung der Effloreszenzen insgesamt fällt auf, dass die meisten Effloreszenzen in der suprapubischen Region (29%), am Penisstamm (23%), im perianalen Bereich (23%) auftreten, gefolgt vom Präputium (9%).

Verteilung der Effloreszenzen ja nach HPV Gruppierung

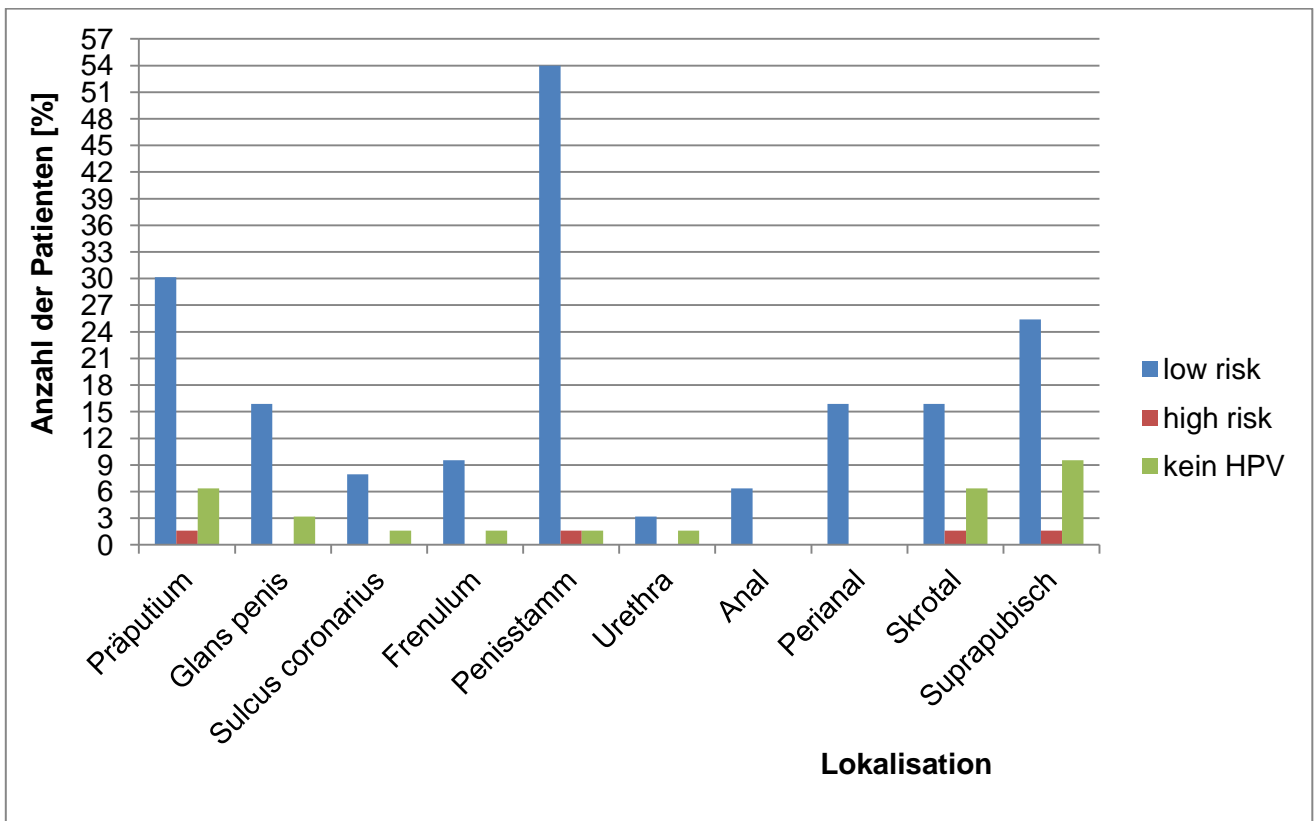


Abbildung 5: Lokalisationsverteilung der einzelnen HPV Gruppierungen

Dieses Schaubild gibt die Lokalisationsverteilung aller Effloreszenzen je nach HPV Gruppierung (high risk HPV, low risk HPV, kein HPV) wieder.

Bei den Patienten mit low risk HPV Typ zeigte sich insgesamt ein disseminierter multilokulärer Befall, wobei der Penisstamm am häufigsten betroffen war, gefolgt vom Präputium und der suprapubischen Region.

Nur bei zwei Patienten mit low risk HPV Typ zeigte sich ein Befall der Urethra.

Bei den beiden Patienten mit high risk HPV Typ zeigten sich dagegen nur vier Manifestationsorte (Präputium, Penisstamm, Skrotum und suprapubische Region).

Patienten, bei denen keine HPV DNA nachgewiesen werden konnte, zeigten ebenfalls einen disseminierten Befall, jedoch fällt bei diesen Patienten auf, dass die anale und perianale Region nicht betroffen war.

Morphologie der Effloreszenzen

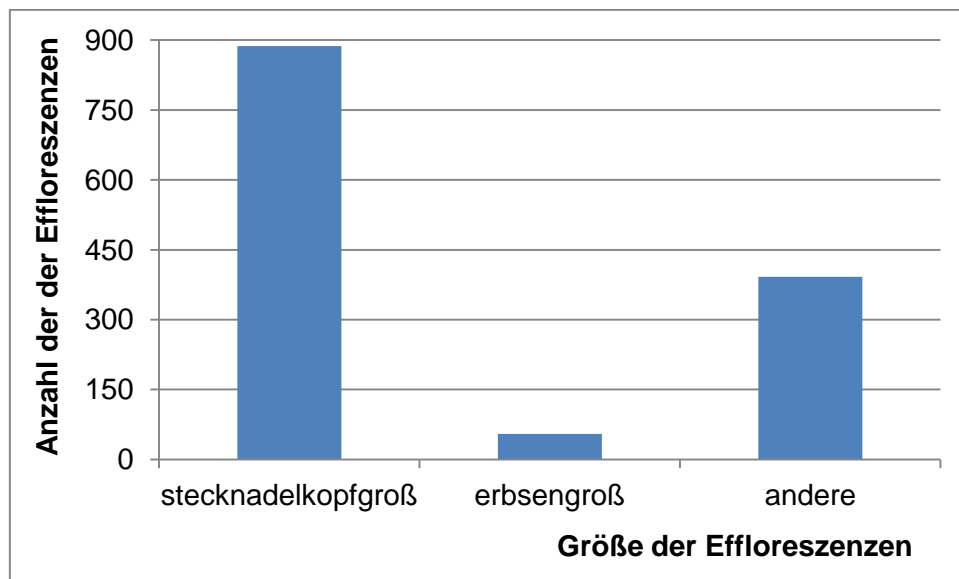


Abbildung 6: Größe der Effloreszenzen

Bei der Größe der Effloreszenzen konnte zwischen drei verschiedenen Größenangaben gewählt werden (stecknadelkopfgroß, erbsengroß und andere). Mehrfachnennungen waren möglich. Es fällt auf, dass die Mehrheit der Effloreszenzen stecknadelkopfgroß (66%) waren, nur ein kleiner Teil erbsengroß (4%). Alle anderen Effloreszenzen fielen in die Rubrik „andere“ und zeigten meist eine Größe zwischen den ersten beiden Bereichen.



Abbildung 7: Condylomata acuminata des Penis [7]

Abbildung 7 zeigt träubchenartig angeordnete, hautfarbene bis weißliche Viruspapillome des Penis.

Patienten mit high risk HPV Typ

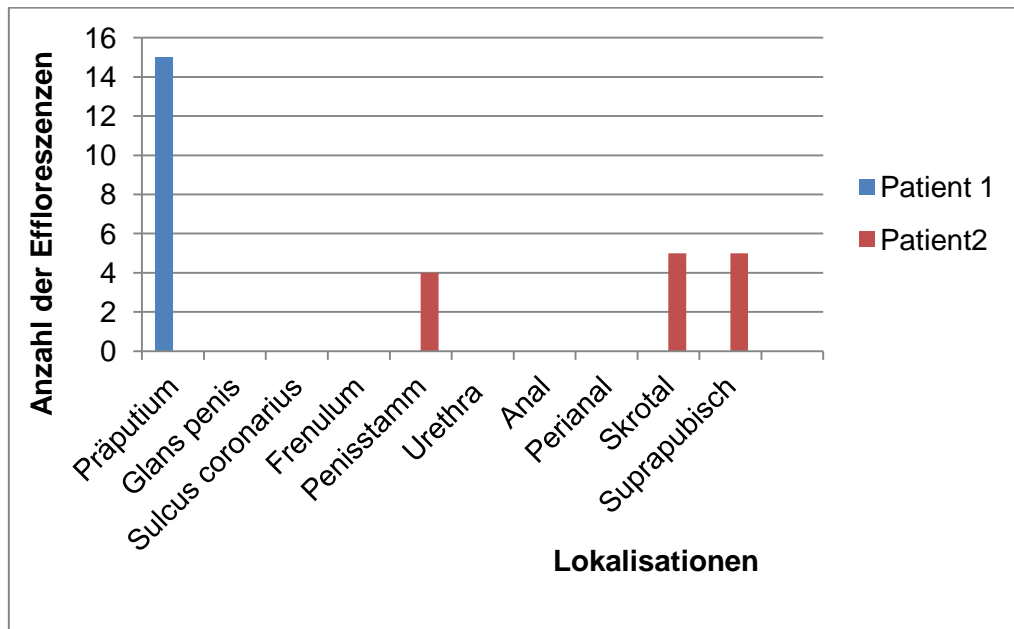


Abbildung 8: Lokalisationsverteilung der Effloreszenzen vom high risk HPV Typ

Nur bei zwei Patienten ließ sich ein high risk HPV Typ nachweisen.

Bei beiden Patienten zeigten sich nur vier Manifestationsorte, das Präputium, der Penisstamm, das Skrotum und die suprapubische Region. Auch handelte es sich bei beiden Patienten bei der Vorstellung zur Lasertherapie um die Erstdiagnose und somit um die Primärtherapie. Einer der beiden Patienten stellte sich nach sechs Monaten mit einem Rezidiv vor und wurde erneut einer Lasertherapie unterzogen.

- Patient 1: Patient 1 war zum Zeitpunkt der initialen Lasertherapie (Erstdiagnose) 20 Jahre alt. Es zeigten sich 15 Papeln, diese befanden sich alle am Präputium. Fünf dieser Papeln waren stecknadelkopfgroß, eine Papel zeigte sich erbsengroß und neun Papeln fielen in die Kategorie „andere“. Alle 15 Papeln waren von weißlicher Farbe. Bei der HPV Typisierung konnte HPV

Typ 18, ein high risk HPV Typ, nachgewiesen werden. Die HIV- und Lues Serologie zeigte sich negativ. Nach initialer Lasertherapie erfolgte die Zirkumzision. Sechs Monate später stellte sich der Patient mit Rezidiv zur erneuten Lasertherapie vor. Bei der Wiedervorstellung zeigten sich 12 Papeln, welche sich alle am Penisstamm befanden. Alle 12 Papeln waren stecknadelkopfgroß und von rötlicher Farbe. Beim der zweiten Vorstellung ließ sich der low risk HPV Typ 6 nachweisen.

- Patient 2: Patient 2 war zum Zeitpunkt der initialen Lasertherapie (Erstdiagnose) 17 Jahre alt. Es zeigten sich insgesamt 14 Papeln, davon befanden sich vier Papeln am Penisstamm, fünf Papeln skrotal und fünf Papeln in der suprapubischen Region. Nachgewiesen werden konnte HPV Typ 16, ein high risk HPV Typ. Die HIV- und Lues Serologie zeigte sich negativ. Bei diesem Patienten zeigte sich kein Rezidiv.

Bezüglich der Morphologie lässt sich bei den beiden Patienten kein Zusammenhang feststellen. Auch treten im Vergleich zu den Patienten mit low risk HPV Typen nicht auffällig viele Effloreszenzen auf. Keiner der beiden high risk HPV Typen trat wiederholt auf.

Patienten mit HPV DNA negativen Effloreszenzen

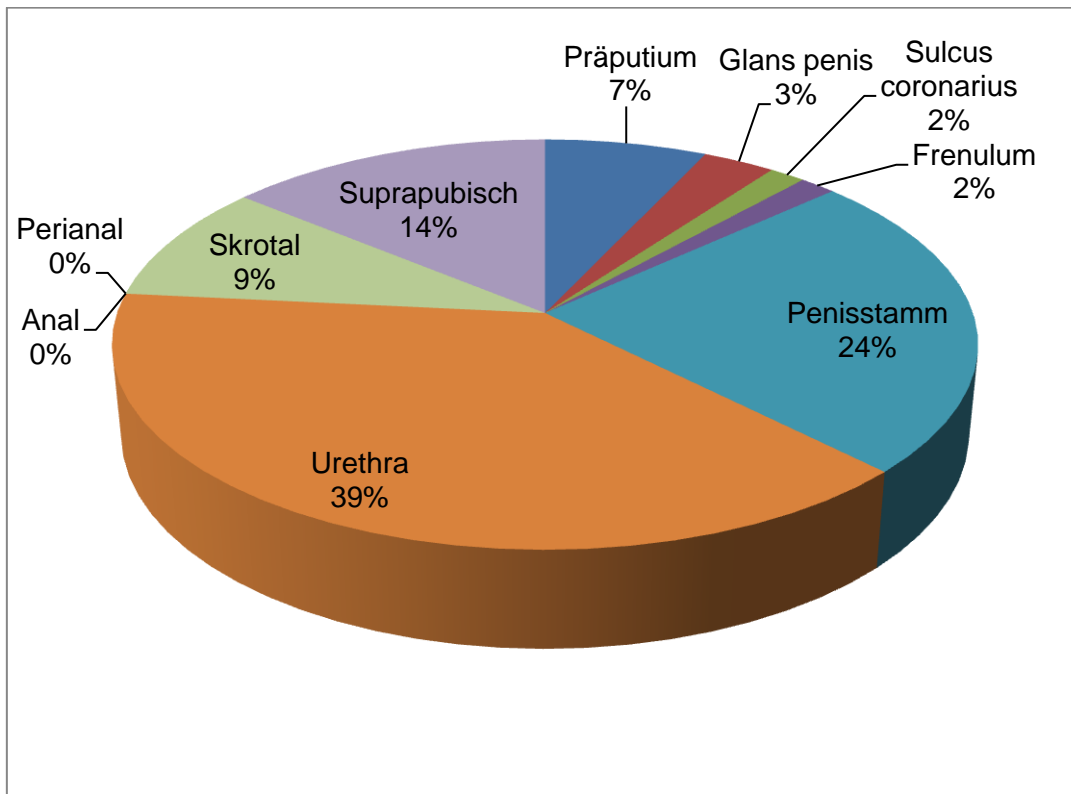


Abbildung 9: Lokalisationsverteilung der HPV DNA negativen

Betrachtet man die Verteilung der HPV DNA negativen Läsionen, fällt auf, dass die Urethra mit 39% am meisten betroffen war. Hier ist anzumerken, dass nur bei drei dieser 12 Patienten Effloreszenzen in der Urethra bzw. am Meatus urethrae gefunden wurden. 24% der Effloreszenzen zeigten sich am Penisstamm, gefolgt von der suprapubischen Region mit 14%. Hervorzuheben ist, dass keine Effloreszenzen in der analen und perianalen Region auftraten.

Manifestationsorte in Abhängigkeit vom Zirkumzisionsstatus

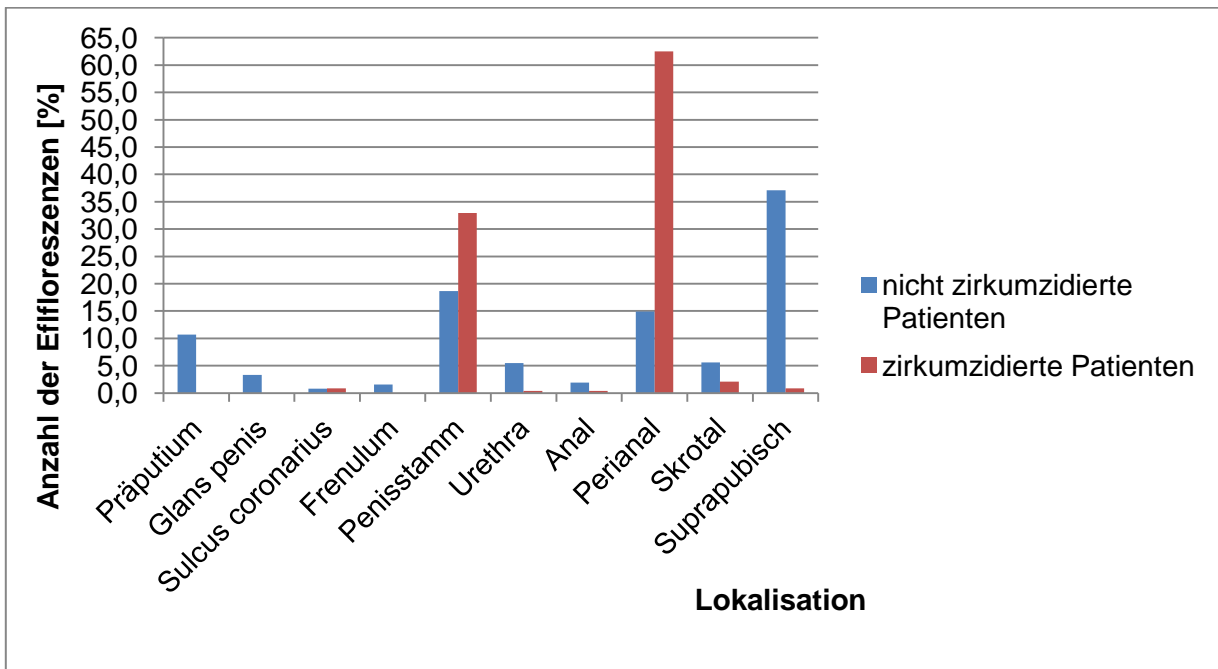


Abbildung 10: Lokalisationsverteilung in Abhängigkeit vom Zirkumzisionsstatus

Acht Patienten (12%) hatten bereits vor der Erstbehandlung im BWKrhs Ulm eine Zirkumzision. Bei diesen Patienten traten die Papeln bevorzugt im perianalen Bereich (63%) und am Penisstamm (33%) auf. Sonst zeigte sich eher ein disseminiertes multilokuläres Verteilungsmuster. Lediglich an drei Manifestationsorten, dem Präputium (entfällt bei Z.n. Zirkumzision), der Glans Penis und dem Frenulum zeigte sich kein Befall.

Bei einem Patienten erfolgte nach initialer Lasertherapie im BWKrhs Ulm die Zirkumzision. Dieser Patient stellte sich nach sechs Monaten mit Rezidiv vor, hier traten die Papeln ausschließlich am Penisstamm auf.

Betrachtet man die Manifestationsorte der nicht zirkumzidierten Patienten, zeigen sich die meisten Papeln im suprapubischen Bereich (37%), gefolgt vom Penisstamm

(19%), dem perianalen Bereich (15%) und dem Präputium (11%). Sonst zeigt sich auch hier ein disseminierter multilokulärer Befall.

Vorherige Therapieformen

33 Patienten (51%) wurden extern bereits vor der Lasertherapie im BWKrhs Ulm teils mehrfach erfolglos mit unterschiedlichen Behandlungsmethoden vorbehandelt.

Im Fragebogen wurden folgenden Therapieformen dokumentiert:

- Laser
- Aldara
- Laser und Aldara
- Podophyllin
- Exzision

Auch hier waren Mehrfachnennungen im Fragebogen möglich.

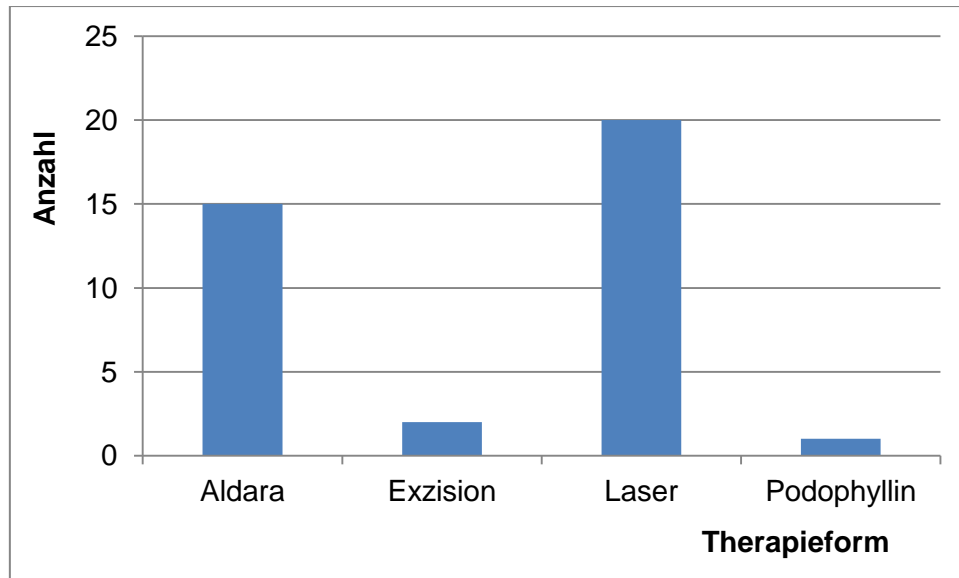


Abbildung 11: Vorherige Therapieformen

Abbildung 11 zeigt die einzelnen Therapieformen, mit denen die 33 Patienten bereits vor der Vorstellung im BWK Ulm behandelt wurden. 20 Patienten (60%) sind früher bereits mit einer Lasertherapie behandelt worden. Eine Behandlung mit Aldara gaben 15 Patienten (45%) an. Vier Patienten (12%) wurden mit einer Kombination aus Lasertherapie und Aldara therapiert. Eine Exzision der Condylome wurde nur bei zwei Patienten (6%) durchgeführt. Nur ein Patient (3%) berichtete über eine vorherige Therapie mit Podophyllin.

Rezidive

Bei 32 Patienten (49%) handelte es sich bei der Vorstellung in der Urologie des BWK Ulm zur initialen Lasertherapie um die Erstdiagnose. 33 Patienten (51%) zeigten sich bei der Erstvorstellung im BWKrhS Ulm bereits mit einem Rezidiv.

Insgesamt entwickelte sich bei 10 Patienten (15%) ein Rezidiv.

55 Patienten (84%) waren bei der Routinekontrolluntersuchung sechs Wochen nach initialer Lasertherapie unter klinischen Gesichtspunkten vollständig saniert. Später wurden nur die Patienten erfasst, welche sich mit einem Rezidiv erneut vorstellten.

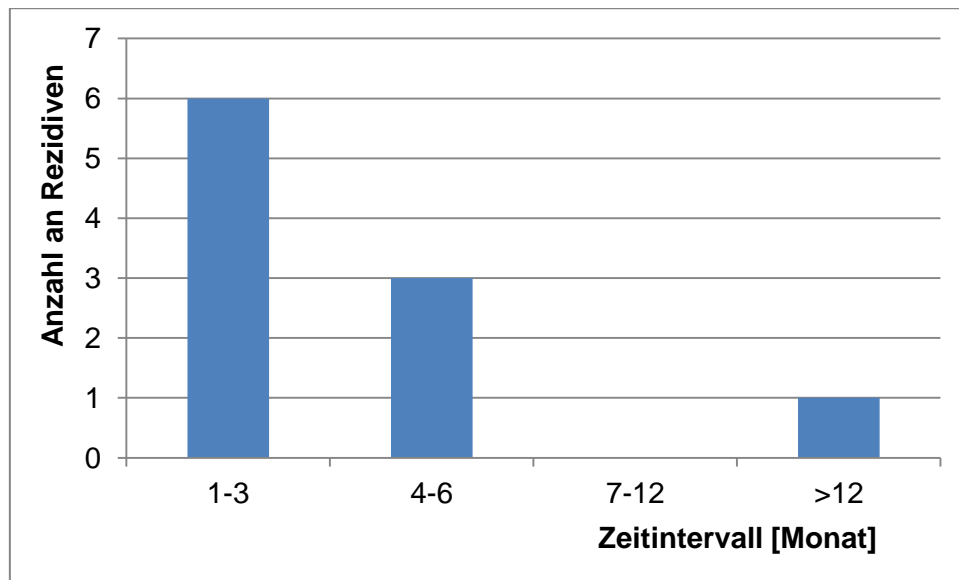


Abbildung 12: Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidives

Das Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs wird in Abbildung 12 wiedergegeben. Im Dokumentationsbogen war zwischen vier Zeitintervallen zu wählen (1-3, 4-6, 7-12, und > 12 Monaten). Das Alter der Patienten lag zwischen 21 und 25 Jahren. Sechs Patienten zeigten bereits nach 1-3 Monaten ein Rezidiv. Bei drei Patienten kam es nach 4-6 Monaten zu einem Rezidiv. Nur ein Patient entwickelte das Rezidiv nach über einem Jahr.

Keiner der acht Patienten, welche sich bereits vor Erstbehandlung einer Zirkumzision unterzogen hatten, zeigte im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv.

Bei einem Patienten, der sich mit Rezidiv vorstellte, wurde der low risk HPV Typ 6 festgestellt. Dieser Patient zeigte beim ersten Aufenthalt im BWKrhs Ulm

(Erstdiagnose) den high risk HPV Typ 18. Aufgrund des high risk HPV Typ und des damit verbundenen Risikos erfolgte bei diesem Patienten eine Zirkumzision.

Trotz erfolgter Probeentnahme konnte bei zwei Patienten mit Rezidiv keine HPV DNA nachgewiesen werden. Aufgrund eines zu kleinen Befundes konnte bei 7 Patienten, welche sich mit Rezidiv bei uns vorstellten, leider keine Probeentnahme und somit auch keine Bestimmung des HPV Typs erfolgen.

Vergleich zwischen der Verteilung der Effloreszenzen in der analen/perianalen Region und dem Penis bzw. der suprapubischen Region

Tabelle 5: Verteilung der Effloreszenzen (anal/perianal versus Penis/suprapubische Region)

HPV Typen	Anal / Perianal	Penis / Suprapubisch
Low risk HPV	11	44
High risk HPV	0	2
Kein HPV	0	13

Wie Tabelle 5 zeigt, waren bei 44 (92%) von 48 Patienten mit einem low risk HPV der Penis bzw. der suprapubische Bereich betroffen. Nur elf dieser Patienten (23%) zeigten einen Befall der analen/perianalen Region.

Beide Patienten mit high risk HPV Typ zeigten einen Befall des Penis bzw. der suprapubischen Region. Auch bei allen Patienten, bei denen sich keine HPV DNA nachweisen ließ, war der Penis bzw. der suprapubische Bereich betroffen.

Es fällt auf, dass weder bei den Patienten mit high risk HPV Typ, noch bei den Patienten ohne den Nachweis von HPV DNA, die anale und perianale Region betroffen war.

HIV- und Luesserologie

Es stimmten nur 46 der 65 Patienten (70,8%) einer Blutentnahme und einer Veranlassung einer HIV- und Lues Serologie zu. Fünf (7,7%) Patienten stimmten einer Blutentnahme und einer Veranlassung einer Lues Serologie, nicht aber einer HIV Serologie zu. 14 Patienten lehnten eine Blutentnahme ab (21,5%).

Bei allen Patienten war die Lues- und HIV Serologie negativ.

3.2 Auswertung des anonymen Patientenfragebogens

Alter der Patienten

Zu Beginn des Fragebogens wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung notiert. Bei der initialen Lasertherapie betrug das Durchschnittsalter der Patienten 26,5 Jahre.

Lebenssituation

Die Patienten wurden zur ihrer Lebenssituation befragt.

Sie konnten zwischen allein lebend und nicht allein lebend wählen.

23 Patienten (35%) gaben an, allein zu leben und 42 Patienten (65%) lebten zusammen mit ihrer Partnerin.

Sexuelle Orientierung

Zunächst wurden die Patienten nach ihrer sexuellen Orientierung gefragt. Sie hatten die Möglichkeit zwischen heterosexuell, homosexuell und bisexuell zu wählen. Dabei gaben alle 65 Patienten an, heterosexuell zu sein.

Anzahl der bisherigen Geschlechtspartner

Tabelle 6: Anzahl der bisherigen Geschlechtspartner

Anzahl der Geschlechtspartner	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung
1-2	5	7,7
3-5	13	20,0
6-9	14	21,5
>9	33	50,8

Die oben stehende Tabelle zeigt die Anzahl der bisherigen Geschlechtspartner bis zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die Patienten konnten zwischen 1-2, 3-5, 6-9, und >9 Geschlechtspartnern wählen.

Auffallend ist, dass über die Hälfte der Patienten bis zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits mehr als 9 Geschlechtspartner hatte.

Nur 5 Patienten (8%) gaben an, bis zum Zeitpunkt der Untersuchung nur 1-2 Geschlechtspartner gehabt zu haben.

Intimrasuren

Hierbei wurden die Patienten gefragt, ob sie regelmäßig oder gelegentlich Intimrasuren durchgeführt haben.

Mit 92% führte die Mehrheit der Patienten regelmäßig Intimrasuren durch.

Ungeschützter Geschlechtsverkehr mit fester/wechselnder Partnerin

Bei der Frage nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr hatten die Patienten die Möglichkeit zu wählen zwischen:

- Ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit einem festen Partner bzw. einer festen Partnerin
- Ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit wechselnden Partnern bzw. wechselnden Partnerinnen

Auch hier waren Mehrfachnennungen möglich.

33 Patienten (51%) führten ausschließlich mit Ihrer festen Partnerin ungeschützten Geschlechtsverkehr durch.

Zusätzlich zur festen Partnerin hatten 22 weitere Patienten (34%) auch wechselnde Partnerinnen. Fünf Patienten (8%) gaben an, ausschließlich mit wechselnden Partnerinnen ungeschützten Geschlechtsverkehr zu haben. Lediglich fünf Patienten (8%) machten hier keine Angaben.

Zudem wurden die Patienten danach gefragt, ob sie auch während einer Condylomerkrankung ungeschützten Geschlechtsverkehr gehabt haben.

Erstaunlicherweise führten 39 Patienten (60%) auch während einer Condylomerkrankung regelmäßig ungeschützten Geschlechtsverkehr durch.

Bisherige Geschlechtserkrankungen

Im Fragebogen wurden die Patienten zudem nach bisher stattgehabten Geschlechtserkrankungen befragt. Es wurde explizit nach Gonorrhoe, Herpes genitalis und Chlamydieninfektionen gefragt.

Die Auswertung ergab folgendes Ergebnis:

- 14 Patienten (22%) waren schon einmal an Gonorrhoe erkrankt.
- 2 Patienten (3%) gaben an, schon einmal Herpes Genitales gehabt zu haben.
- 1 Patient (2%) berichtete, bereits an Gonorrhoe und Herpes genitalis erkrankt gewesen zu sein.
- 1 Patient (2%) war bereits einmal an Chlamydien und Herpes genitalis erkrankt.
- 6 Patienten (9%) berichteten, bereits unter einer Chlamydieninfektion gelitten zu haben.

Mehrfachnennungen waren möglich. Es waren 24 Patienten bereits schon einmal an einer Geschlechtskrankheit erkrankt gewesen.

Betrachtet man die Anzahl der bisherigen Sexualpartner, fällt auf, dass diese höher liegt als beim Durchschnitt der restlichen Patienten.

Allein 13 Patienten (54%) mit bisherigen Geschlechtskrankheiten gaben an, mehr als neun Geschlechtspartner gehabt zu haben. Nur ein Patient (4%) gab an, nur 1-2 Geschlechtspartner gehabt zu haben.

4. Diskussion

4.1 Indikation zur Behandlung von Condylomata acuminata

In unserer Studie wurden sowohl die klinischen, als auch die subklinischen HPV-Läsionen behandelt. Laut Schneede ist eine Indikation zur Behandlung von HPV-Läsionen dann gegeben, wenn diese klinisch sichtbar und damit für einen Geschlechtspartner potentiell infektiös sind. Jedoch sind auch subklinische HPV-Läsionen als potentiell infektiös anzusehen [66].

Auch wenn in der Literatur gelegentlich spontane Remissionen beschrieben werden, neigen Condylomata acuminata in der Regel zur Vergrößerung und Vermehrung (Lacey 1995). Dies kann neben funktionellen Problemen, wie Blutungen, Problemen beim Wasserlassen oder beim Geschlechtsverkehr [36] auch zu einer erheblichen psychischen Belastung des Patienten führen [59].

Aufgrund der klinisch belegten leichten sexuellen Übertragbarkeit, der kosmetischen, funktionellen und psychischen Probleme, sollten HPV-Effloreszenzen in jedem Fall therapiert werden. Wenn auch häufig keine Sanierung des Genitale erfolgen kann, wird zumindest die hohe Viruslast und somit die hohe Infektiosität der Condylomata acuminata beseitigt.

4.2 Risikofaktoren für HPV-Infektionen

Betrachtet man die Angaben unserer Patienten bezüglich der allgemein bekannten Risikofaktoren, wie Anzahl der bisherigen Sexualpartner, bisher durchgemachten Geschlechtskrankheiten und ungeschütztem Geschlechtsverkehr, kommt man zu folgendem Ergebnis:

Über die Hälfte der Patienten (51%) berichteten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im BWKrhs Ulm bereits mehr als neun Sexualpartner gehabt zu haben.

In der Literatur wird als wichtigster Risikofaktor die Anzahl der Sexualpartner im Leben postuliert [67]. In einer von Durex durchgeführten Studie, welche 2010 unter 15-20 jährigen in Europa durchgeführt wurde, gaben die deutschen Studienteilnehmer an, bisher durchschnittlich 4,70 Sexualpartner gehabt zu haben [76]. In einer weiteren deutschen Studie wurden Studienteilnehmer zwischen 20 und 35 Jahren befragt. Hier zeigten sich folgende Angaben: 5% 0 Sexualpartner, 10% 1 Sexualpartner, 17% 2-3 Sexualpartner, 14% 4-5 Sexualpartner, 21% 6-10 Sexualpartner, 10% 11-15 Sexualpartner, und 15% 16-30 Sexualpartner [77]. Somit scheint es sich bei unseren Patienten um eine hohe sexuelle Aktivität zu handeln.

Bei der Frage nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr wurden folgende Angaben gemacht: 33 Patienten (51%) führten ausschließlich mit einer festen Partnerin ungeschützten Geschlechtsverkehr durch, 22 weitere Patienten (34%) gaben an, mit fester Partnerin und wechselnden Partnerinnen ungeschützten Geschlechtsverkehr durchzuführen. Über ungeschützten Geschlechtsverkehr mit ausschließlich wechselnden Partnerinnen berichteten fünf Patienten (8%). Fünf Patienten machten hier keine Angaben. Während einer Condylomerkkrankung führten 39 Patienten (60%) der Patienten ungeschützten Geschlechtsverkehr durch.

In der Literatur zeigt sich die Häufigkeit des Kondomgebrauchs ebenfalls sehr unbefriedigend. Auch bei Sexualkontakten mit anderen als dem festen Partner werden Kondome nur selten benutzt [9].

Als weitere wichtige Cofaktoren beschreibt Schneede die Inzidenz von anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen, wie Herpes genitalis, Lues,

Chlamydieninfektionen sowie auch Warzen im Genitalbereich des Sexualpartners [67].

Über bisherige Geschlechtskrankheiten berichteten 24 Patienten (37%). Allein 13 dieser 24 Patienten (54%) gaben an, bisher mehr als neun Geschlechtspartner gehabt zu haben. 37 % unserer Patienten berichteten bereits an einer oder mehreren Geschlechtskrankheiten erkrankt gewesen zu sein. Folgende Geschlechtskrankheiten wurden hier angegeben: Gonorrhoe, Herpes genitales, Chlamydien. Allein 22% der Patienten berichteten bereits unter einer Gonorrhoe gelitten zu haben. Nach Schätzungen der WHO handelt es sich bei der Gonorrhoe mit weltweit ca. 106 Millionen Erkrankungsfällen pro Jahr um die dritthäufigste sexuell übertragbare Infektionskrankheit. Hauptsächlich betroffen sind junge Menschen, zwischen dem 15 und 25 Lebensjahr. Da in Deutschland seit 2001 keine Meldepflicht mehr für Gonorrhoe besteht, gibt es kaum epidemiologische Daten. Lediglich in Sachsen besteht eine Labormeldepflicht [64].

Die Lues- und HIV Serologie war bei allen Patienten unserer Studie negativ.

Zudem werden als begünstigende Faktoren Nikotinkonsum, Drogen sowie immunsuppressive Medikamente angesehen [67]. Diese Faktoren wurden in unserer Studie nicht erfasst. Die übrigen in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren, wie eine hohe Anzahl von bisherigen Sexualpartnern, bereits stattgehabte Geschlechtskrankheiten und ungeschützter Geschlechtsverkehr, zeigen sich auch bei unseren Patienten.

Castellsagué identifizierte in seiner Studie 2002 die Zirkumzision als protektiven Faktor. In einer großen multinationalen Studie fand er eine HPV Prävalenz von 20% bei nicht beschnittenen Männern, während im Vergleich dazu Männer mit Zirkumzision nur in 5,5% der Fälle infiziert waren [13].

4.3 Lokalisationsverteilung der HPV-Effloreszenzen

Unsere Studie konnte zeigen, dass die Effloreszenzen disseminiert und multifokal auftreten. Betrachtet man die Verteilung der Effloreszenzen in dieser Studie

insgesamt, treten die meisten Effloreszenzen in der suprapubischen Region (29%), am Penisstamm (23%), im perianalen Bereich (23%), gefolgt vom Präputium (9%) auf. Wenn man nur die Effloreszenzen vom low risk HPV Typ betrachtet, fällt auf, dass diese zwar disseminiert an allen Orten auftraten, jedoch zumeist am Penisstamm, gefolgt vom Präputium und dem suprapubischen Bereich.

Dagegen zeigten sich bei den beiden Patienten mit high risk HPV Typ nur vier Manifestationsorte: das Präputium, der Penisstamm, das Skrotum und die suprapubische Region. Die Patienten, bei denen keine HPV DNA nachgewiesen werden konnte, zeigten ebenfalls einen disseminierten Befall, jedoch war bei ihnen, wie auch bei den beiden Patienten mit high risk HPV Typ, die anale und perianale Region nicht betroffen.

In der Literatur neigen die Effloreszenzen ebenfalls zur Dissemination und Multifokalität. Hauptsächlich treten die Effloreszenzen hier in der Genitalregion, im Bereich der perianalen Haut und in der Perinealregion auf. Seltener wird ein Auftreten der Effloreszenzen in der Inguinal- und Pubesregion beschrieben [32].

Prädilektionsstellen für Condylomata acuminata sind laut Krawtchenko et al. insbesondere die am meisten mechanisch beanspruchten Stellen, wie der Bereich des Frenulums, das innere Präputialblatt und der Sulcus coronarius [44].

Nielson et al. zeigten in ihrer Studie mit 463 Männern folgende Verteilung: 49,9% aller Effloreszenzen wurden am Penischaft nachgewiesen, gefolgt von Glans penis/Sucus coronarius mit 35,8% und dem Skrotum mit 34,2% [52].

In einer Studie von Schneede zeigten sich bei 625 Patienten die meisten Effloreszenzen mit 68,3% am Präputium, am Penischaft 23,5%, im Bereich der Pubis-/Skrotal-/Perianal-/Analregion 19,4%, gefolgt von der Urethra mit 16,8% und Glans penis mit 14,9% [72].

Oriel wies bei zumeist unbeschnittenen Männern die Genitalwarzen am häufigsten am Präputium und Frenulum nach [53].

Bei zirkumzidierten Männern traten die Effloreszenzen bevorzugt am Penisstamm auf, wie Chuang in seiner Studie feststellen konnte [14].

Harnröhrenkondylome sind häufig mit Condylomata acuminata am äußeren Genitale vergesellschaftet und können 10 bis 20% aller genitalen HPV Effloreszenzen ausmachen. Das Auftreten von Effloreszenzen ausschließlich im Analbereich betrifft

zumeist homosexuelle Männer. Bei heterosexuellen Männern mit analen Warzen finden sich meistens auch klinisch sichtbare genitale Warzen. Als extrem selten werden Condylomata acuminata proximal der Linea dentata beschrieben. Diese treten vorwiegend bei Patienten mit einer ausgeprägten Immundefizienz auf [31].

Auch extragenitale Infektionen mit genitalen HPV werden als selten beschrieben.

Nur gelegentlich kommt es auch in extragenitalen Regionen (Mamille, Mundschleimhaut, Larynx) zum Auftreten von kondylomähnlichen Epithelveränderungen [31].

Die Manifestationsorte in unserer Studie decken sich nur teilweise mit den Literaturangaben. 9% aller Effloreszenzen traten am Präputium auf, jedoch zeigten sich im Bereich des Frenulums und des Sulcus coronarius jeweils nur 1 % der Effloreszenzen. Die meisten Papeln zeigten sich in unserer Studie suprapubisch, am Penisstamm, gefolgt von der perianalen Region. Wie in der Literatur beschrieben, zeigten sich auch in unserer Studie bei den meisten Patienten mit Effloreszenzen im analen und perianalen Bereich zusätzlich klinisch sichtbare genitale Warzen. Jedoch traten bei vier Patienten ausschließlich Effloreszenzen im analen und perianalen Bereich auf, obwohl diese Patienten angaben, heterosexuell zu sein. Bei zirkumzidierten Patienten zeigten sich die Effloreszenzen am häufigsten perianal, wie auch von Chuang beschrieben, im Bereich des Penisstammes [14]. Die Harnröhrenkondylome, welche in der Literatur 10-20 % der genitalen Effloreszenzen ausmachten, traten in unserer Studie nur bei 2% aller Effloreszenzen auf.

4.4 HPV-Typenverteilung im Genitoanalbereich

Aufgrund der verwendeten Nachweismethoden waren bisherige Studien über HPV-Typenspektren im Genitoanalbereich stark limitiert. Zum HPV Nachweis eignen sich die In-Situ-Hybridisierung, Southern Blot-Hybridisierung, Hybrid Capture Assay und die PCR. Die Identifizierung kann einerseits gruppenspezifisch erfolgen (high-risk-HPV/low-risk-HPV), andererseits ist auch eine Identifizierung der einzelnen HPV-Genotypen möglich. Diese Identifizierung der einzelnen HPV-Typen ist bisher

hauptsächlich durch Hybridisierung mit typspezifischen Sonden oder durch Sequenzierung erfolgt.

Mit dem in dieser Studie verwendeten Verfahren, der PCR mit RFLP- Analyse und der Hybridisierung sind nahezu alle heute bekannten Genotypen zu identifizieren.

Unsere Studie zeigt, dass aufgrund der Morphologie der HPV-Effloreszenz nicht auf den zugrundeliegenden HPV-Typ geschlossen werden kann.

Sowohl subklinische, als auch klinische HPV-Effloreszenzen können durch eine Vielzahl von HPV-Typen hervorgerufen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit korrelieren mit der in der Literatur beschriebenen Typenverteilung. So ließ sich bei 48 Patienten (74%) ein low risk HPV Typ nachweisen, nur bei zwei Patienten (3%) zeigte sich ein high risk HPV-Typ.

Bei 13 Patienten (20%) ließ sich keine HPV DNA nachweisen und bei zwei Patienten (3%) war, aufgrund eines zu kleinen Befundes, keine Probeentnahme möglich.

Über 90 % der Condylomata acuminata werden durch die beiden low risk HPV Typen 6 und 11 verursacht (18). Auch in der Studie von Brown et al. ließen sich am häufigsten die beiden low risk HPV Typen 6 und 11 nachweisen, wobei HPV 11 hauptsächlich bei immunsupprimierten Patienten auftrat [10]. Onkogene HPV Typen werden nur zu einem geringen Prozentsatz nachgewiesen [47].

Bei den 13 Patienten, bei denen keine HPV DNA nachgewiesen werden konnte, kann es sich um andere Hautveränderungen, wie z.B. hirsutoide Penis papeln, Fibromata pendulantia oder auch heterotope Talgdrüsen handeln [31]. Wie eine neue virologische Studie zeigt, wäre es aber auch möglich, dass sich in diesen Läsionen neue, bisher unbekannte HPV Typen befinden, welche mit den üblichen Testmethoden bisher noch nicht nachweisbar sind [41].

In der urologischen Routinediagnostik spielen HPV-Typisierungen, aufgrund ihrer bislang unklaren prognostischen Bedeutung und fehlender therapeutischer Konsequenzen, keine Rolle, sondern bleiben derzeit noch Studien und Forschung vorbehalten [71].

4.5 Effektivität der einzelnen Therapieformen

Da die Sanierungs- und Rezidivraten der einzelnen Therapieverfahren weitgehend nicht in kontrollierten, prospektiven, randomisierten Studien evaluiert worden sind, ist eine exakte Bewertung der einzelnen Therapieformen schwierig. Auch evidenzbasierte Studien zwischen den unterschiedlichen Behandlungsformen gestalten sich als schwierig.

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, stehen zur Sanierung klinischer und subklinischer HPV Effloreszenzen zahlreiche konservative und operative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung [31]. Nicht alle dieser Methoden führen zur vollständigen Beseitigung der Genitalläsionen.

Bei 51% unserer Studienteilnehmer handelte es sich bei der Erstvorstellung nicht um die Erstdiagnose, so dass viele unserer Patienten bereits mit einer der beschriebenen Therapieformen vorbehandelt waren.

Die 33 Patienten, die sich mit Rezidiv zum ersten Mal bei uns vorstellten, wurden bereits mit einer oder mehreren der folgenden Therapien behandelt:

- Laser
- Aldara
- Laser und Aldara
- Podophyllin
- Exzision

Insgesamt entwickelten zehn Patienten (15%) ein Rezidiv. Diese Patienten waren zwischen 21 und 25 Jahre alt. In unserer Studie ist der primäre Sanierungserfolg schwierig zu bewerten, da sich die Rezidive zu 50% teilweise in zuvor behandelten Arealen fanden.

In der Literatur sind die Berichte über den Sanierungserfolg der Lasertherapie von genitoanal HPV Effloreszenzen sehr widersprüchlich.

So werden Heilungsraten zwischen 100 % und 27% angegeben. Bei einigen der Verfahren kommt es nach primär erfolgreicher Therapie unterschiedlich häufig zu Rezidiven [5] [37] [50].

Die Laserbehandlung von HPV-Effloreszenzen im Genitoanalbereich ist allgemein anerkannt [51] [67] [82].

Der Nd:YAG Laser und die anderen chirurgischen Verfahren schneiden bezüglich der Sanierungsrate durchschnittlich besser ab als medikamentöse Therapieoptionen [5] [37] [50].

Da der Nd:YAG Laser erst später entwickelt wurde, wurden Studien über die Sanierung von HPV-Effloreszenzen im Vergleich zum CO₂-Laser wesentlich seltener durchgeführt [39].

Der Sanierungserfolg, wie auch die Rezidivquote in den jeweiligen Studien, werden von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst, welche in den Studien zum Teil sehr variieren. Es zeigen sich bereits bei der Erfassung der verschiedenen HPV Effloreszenzen große Unterschiede. So werden bei einigen Studien nur makroskopisch sichtbare klinische Effloreszenzen behandelt [19] [48], bei anderen auch [20] oder nur subklinische Läsionen [12]. Manche Studien berücksichtigten, wie auch unsere Studie, beide Effloreszenzformen [65] [66].

In den Studien variierten zudem die Lokalisation und Ausdehnung der Kondylome, der Nachbeobachtungszeitraum, die Bewertung von subklinischen Effloreszenzen und die Definition eines Rezidivs.

Bei einigen Studien war eine einmalige Laserung zur Sanierung ausreichend [19], bei anderen waren mehrere Behandlungen erforderlich [4] [65]. Die Nachbeobachtungszeiträume variierten in verschiedenen Studien zwischen zwei Wochen [48] und 34 Monaten [46].

Uneinheitlich zeigte sich in den Studien auch die Begriffsdefinition eines Rezidivs.

Einige definierten bereits das Wiederauftreten zwei Wochen nach erfolgter Lasertherapie als Rezidiv [20], andere definierten die Entstehung von neuen Läsionen erst nach neunmonatigem erscheinungsfreien Intervall als Rezidiv [19].

Nicht unerheblich im Bezug auf die Sanierungsrate scheint auch die Behandlungsanzahl zu sein. Vergleicht man die Studien miteinander, fällt auf, dass die Patienten in Studien mit hohen Heilungsraten teilweise mehrfach behandelt

wurden [4] [11] [65], während die Patienten in den Studien mit geringeren Heilungsraten häufig nur einmalig therapiert wurden [12] [48].

4.6 Rezidive von HPV-Effloreszenzen

In unserer Studie entwickelten zehn Patienten (15%) ein Rezidiv, wobei die Rezidive zu 50% in zuvor behandelten Arealen auftraten.

Bei 33 Patienten (51%) handelte es sich bereits bei der Erstvorstellung im BWKrhs Ulm um ein Rezidiv.

In der Literatur werden Rezidivraten zwischen 0% und 66% angegeben [4] [11] [19]. Laut Stockfleth wird insbesondere die Persistenz von HPV in subklinischen Effloreszenzen für die hohen Rezidivraten verantwortlich gemacht [78].

Wie bereits erwähnt, zeigte sich die Begriffsdefinition eines Rezidivs in bisherigen Studien uneinheitlich [20] [21]. So können HPV Rezidive nach primär erfolgreicher Therapie nicht nur im zuvor behandelten Gebiet, sondern auch an anderen Orten auftreten. Rezidive im zuvor behandelten Gebiet schmälern den Erfolg der Behandlungsmethode. Rezidive außerhalb des zuvor behandelten Gebietes lassen sich schwieriger bewerten, da sie nicht direkt der Behandlungsmethode anzulasten sind. Auch werden in den Studien unterschiedliche Intervalle bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt.

Zudem spielt das Immunsystem eine entscheidende Rolle bei der Rezidivbildung.

Scheinbar kommt es durch die Gewebeerstörung mit dem Nd:YAG Laser allenfalls zu einer lokalen Aktivierung des Immunsystems und nicht zu einer wirksamen generalisierten Immunantwort, sonst hätte es zu keinen Rezidiven außerhalb der zuvor behandelten Gebiete kommen dürfen. Selbst Behandlungsmethoden, die auf eine Aktivierung des Immunsystems zielten, wie zum Beispiel Interferon, zeigten sich bisher wenig effektiv, um Rezidivbildungen zu vermeiden [70]. Wie Riva mit einer Studie zeigte, führt auch eine prophylaktische, weitläufige Laserbehandlung des an die HPV Läsionen angrenzenden Gewebes zu keiner effektiven Senkung der Rezidivrate [60].

Ein therapeutisch bisher ungelöstes Problem sind latente HPV Infektionen, da sie auch nach lokaler Sanierung ein potentielles Reservoir für im Genitale rezidivierende HPV Läsionen darstellen.

Während durch eine Zirkumzision zumindest die häufiger mit high risk HPV Typen assoziierten Läsionen eingedämmt werden können, lassen sich Rezidive an anderen Orten bisher leider noch nicht verhindern.

4.7 Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs

In dieser Studie lag der Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven nach initialer Lasertherapie im Schnitt bei 1-3 Monaten, was auch vielen Literaturangaben entspricht [45] [46]. Auch nach Grußendorf-Conen treten die meisten Rezidive nach 2-3 Monaten auf. Nur bei einem unserer Patienten kam es zum Auftreten eines Rezidivs nach mehr als 12 Monaten [35].

Häufig werden in den Studien unterschiedliche Intervalle bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt, so definierten einige bereits das Wiederauftreten zwei Wochen nach erfolgter Lasertherapie als Rezidiv [20], andere definierten die Entstehung von neuen Läsionen erst nach neunmonatigem erscheinungsfreiem Intervall als Rezidiv [19].

Um möglichst viele Rezidive aufzudecken, empfehlen einige Autoren regelmäßige Nachuntersuchungen nach Lasertherapie über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr durchzuführen [70] [85].

4.8 Abhängigkeit von Zirkumzisionsstatus und Rezidiven von HPV Effloreszenzen

In unserer Studie zeigte keiner der acht Patienten, welche sich bereits vor Erstbehandlung einer Zirkumzision unterzogen hatten, im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv. Andere Studiengruppen haben allerdings die Beobachtung gemacht, dass beschnittene Männer ebenso häufig unter Rezidiven

leiden, wie nicht beschnittene Männer [16]. In einigen Studien fällt auf, dass subklinische Effloreszenzen, welche häufig mit high risk HPV Typen assoziiert sind, bei zirkumzidierten Männern signifikant seltener sind als bei unbeschnittenen Männern. Dies mag daran liegen, dass durch die Zirkumzision mit dem Präputium der Prädilektionsort der subklinischen Effloreszenzen entfernt wird [2] [81].

Eine operative Entfernung dieser Prädilektionsstelle für high risk HPV Typen scheint eine mögliche Erklärung für geringere Raten an Zervixkarzinomen bei Frauen beschnittener Partner zu sein [13] [81].

In unserer Studie zeigten sich bei einem der beiden Patienten mit high risk HPV Typ alle 15 HPV-Effloreszenzen am Präputium. Aufgrund des damit verbundenen Risikos erfolgte bei diesem Patienten eine Zirkumzision.

Wie diese Studie zeigt, treten die Effloreszenzen bei zirkumzidierten Patienten häufiger am Penis auf. Dies konnte auch Chuang in seiner Studie bestätigen [14]. So nehmen die subklinischen Effloreszenzen einerseits nach Zirkumzision ab, andererseits können jedoch am Penis neue Condylomata acuminata auftreten. Dies könnte zur gleichen Rezidivhäufigkeit zwischen beiden Patientengruppen beitragen. Vermutlich kommt die Differenz zum Ergebnis unserer Studie am ehesten durch die geringe Anzahl beschnittener Männer zustande.

4.9 Onkogenes Potential von HPV Infektionen

Keiner der Patienten in unserer Studie hatte ein Peniskarzinom. Es zeigte sich mit 73 % eine deutliche Dominanz der low risk HPV Typen, welche kein Malignitätspotential besitzen. Nur bei zwei Patienten ließ sich ein high risk HPV Typ (HPV 16, HPV 18) nachweisen.

Da das Peniskarzinom, welches nicht einmal 1% aller männlichen Karzinome ausmacht [71], eine vergleichsweise seltene Erkrankung ist, hat der Nachweis von high risk HPV Typen in Genitalwarzen beim Mann eine eher untergeordnete Bedeutung. Zudem scheint das Peniskarzinom mit 30-80% unregelmäßig HPV assoziiert zu sein [70].

Im Gegensatz dazu sind 99,7% aller Zervixkarzinome, dem häufigsten Malignom der Frau, HPV-assoziiert. Plattenepithelkarzinome der Anogenitalregion sind bei beiden Geschlechtern nur in 30-50% HPV assoziiert [71].

Obwohl die onkogene Belastung des Mannes durch HPV noch weitgehend ungeklärt ist, ist aufgrund der sexuellen Übertragbarkeit dieser Viren eine gründliche Untersuchung der Männer schon alleine zur Krebsprävention bei Frauen berechtigt [71].

4.10 HPV Impfung für den Mann

Keiner der Patienten in unserer Studie war gegen HPV geimpft.

Von der STIKO wird die Impfung derzeit nur zur Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs bei Mädchen im Alter von 12 und 17 Jahren empfohlen [63]. Für ältere Frauen gibt es aktuell keine generelle Impfempfehlung. Laut Leitlinie liegt es bei diesen Patientinnen in der Verantwortung des Arztes, die Patienten nach individueller Nutzen- und Risikoprüfung zu beraten [62].

Eine Empfehlung der Impfung zur Vorbeugung von Genitalwarzen wird von der STIKO nach wie vor nicht ausgesprochen [34].

Zugelassen ist die Impfung in Deutschland für Kinder und Jugendliche zwischen 9 und 15 Jahren, sowie für junge Frauen von 16-26 Jahren. Für junge Männer ab dem 16. Lebensjahr gibt es keine Zulassung.

In den USA wird, wie man den 2012 veröffentlichten ACIP-Empfehlungen für Erwachsene entnehmen kann, hingegen allen Jungen von 11 bis 12 Jahren und allen bisher nicht geimpften Männern unter 21 Jahren zu einer Impfung geraten.

Laut Manseck sollte eine Impfung bei Männern im Allgemeinen bzw. bei speziellen Risikogruppen als vorbeugende Maßnahme diskutiert werden [49].

Giuliano zeigte mit ihrer Studie deutlich, dass auch eine Impfung für Jungen bzw. junge Männer sinnvoll ist. Die Studie zeigte, dass sich die Viren bedeutend länger als erwartet im männlichen Organismus aufhalten und diese somit zu potentiellen Überträgern machen. Insgesamt verliefen die Infektionen asymptomatisch, so dass

sich der Infizierte seiner Viruslast nicht bewusst war. Interessant ist, dass insbesondere bei HPV 16, welches von beiden Impfstoffen abgedeckt wird, eine durchschnittliche Verweildauer von 12 Monaten nachgewiesen werden konnte. Damit ist der infizierte Mann also ein Jahr potentieller Überträger [26].

Auch scheinen häufig wechselnde Sexualpartner die Anzahl an HPV-Infektionen enorm zu steigern. So wurden bei Männern, die nach eigenen Angaben bis zu zehn Partner pro Jahr hatten, mehr als doppelt so viele HPV-Infektionen nachgewiesen, wie bei Männern mit gleichbleibenden Partnern [26].

In unserer Studie hatten über die Hälfte der Patienten zu Studienbeginn bereits mehr als neun Geschlechtspartner gehabt.

Eine Beschneidung und der Gebrauch von Kondomen scheint laut Giuliano keinen großen Einfluss auf die Infektionsrate zu haben [26].

KIM et al. zeigen mit ihrer Studie, dass der Vorteil durch die Mitimpfung von Jungen und Männern hinsichtlich der Zervixkarzinom-Mortalität nur gering zu sein scheint [42]. Allerdings wurde in anderen Studien bereits berichtet, dass Partnerinnen von zirkumzidierten Männern ein geringeres Risiko für die Entstehung von Zervixkarzinomen haben [13].

Aktuell liegen keine Daten zur HPV-Impfung und Vermeidung von klinischen HPV Infektionen bei Männern und Peniskarzinomen vor. In Analogie zu den Ergebnissen der HPV-Impfung bei Frauen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch bei Männern die Infektion mit Niedrig- und Hochrisiko-HP-Viren durch die verfügbare Impfung der Genotypen 6, 11, 16 und 18 sicher verhindert werden kann. Auch wenn ein präventiver Effekt im Bezug auf das Peniskarzinom wahrscheinlich ist, ist die Impfung, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, als reine Vorbeugung des Peniskarzinoms schon aus gesundheitsökonomischer Sicht nicht sinnvoll [49].

Die Häufigkeit von klinischen Infektionen mit Condylomata acuminata bei Männern durch die HPV Typen 6 und 11 ließe sich durch die Impfung jedoch zu etwa 90 % reduzieren. Es ist also zu überlegen, ob eine kosteneffektive Impfung zur Prophylaxe von anogenitalen Warzen empfehlenswert ist. Hier ist insbesondere die Impfung von Jungen und Männern aus Risikogruppen denkbar [49].

Ein großes Problem stellt die niedrige Impfquote in Deutschland dar. Sie beträgt schätzungsweise 35 %, wohingegen sie beispielsweise in Australien und Großbritannien ca. 85 % beträgt [55].

Laut Gross werden Genitalwarzen eindeutig seltener in Ländern mit hoher Impfquote diagnostiziert. Bereits zwei Jahre nach Beginn der Impfung konnte in Australien bei einer Impfquote von 70% (bei den Mädchen ab 12 Jahren und jungen Frauen) eine Verringerung der Genitalwarzen um mehr als 40 % erzielt werden [34]. Wie aus der Literatur bekannt ist, kann bei einigen sexuell übertragbaren Infektionen eine Steigerung der „Herdenimmunität“ durch Impfung beider Geschlechter erzielt werden [30].

Da die Entwicklung einer „Herdenimmunität“ bei niedriger Impfquote und den derzeitigen Impfempfehlungen in Deutschland eher unwahrscheinlich ist, sollte man überdenken, ob nicht eine Impfempfehlung für beide Geschlechter sinnvoll wäre.

Da der Patientenfragebogen vom Patienten anonym beantwortet wurde, waren genaue Zuordnungen zum Patientendokumentationsbogen nicht möglich.

Somit waren leider einige interessante Fragestellungen nicht auswertbar, wie z.B. der eventuell bestehende Zusammenhang zwischen durchgeführten Intimirasuren und der jeweiligen Lokalisation der einzelnen Effloreszenzen bzw. der Anzahl der Papeln oder auch ein eventuell bestehender Zusammenhang zwischen bisherigen Geschlechtskrankheiten und der Anzahl der Effloreszenzen.

Auch interessant wäre gewesen, ob die beiden Patienten mit den high risk HPV Typen eine besonders hohe Anzahl von Sexualpartnern gehabt haben.

5. Zusammenfassung

Jährlich erkranken ca. 30 Millionen Patienten an klinischen HPV Infektionen in Form von Genitalwarzen. Zugleich stellt diese Infektion die häufigste virale sexuell übertragbare Erkrankung dar. Durch offensive Berichterstattung in den Medien und die Einführung der beiden Impfstoffe ist das Interesse an HPV in den letzten Jahren gestiegen.

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel 65 Patienten, welche sich mit subklinischen und/ oder klinischen Effloreszenzen im BWKrhs Ulm im Zeitraum von Juni 2007 bis August 2008 vorstellten, im Hinblick auf die Verteilung der Effloreszenzen, die Morphologie, den genauen HPV Typ und ihr Sexualverhalten zu untersuchen. Im Anschluss an die klinische Untersuchung wurden alle 65 Studienteilnehmer einer Lasertherapie mit einem Nd:YAG Laser unterzogen. Im Rahmen der Lasertherapie wurde auch eine Probebiopsie entnommen, um eine HPV Typisierung durchführen zu lassen.

Bei der HPV Typisierung ließ sich bei 48 Patienten (74%) ein low risk HPV Typ feststellen, ein high risk HPV Typ zeigte sich nur bei zwei Patienten (3%). 13 Patienten (20%) zeigten keine HPV DNA und bei weiteren zwei Patienten (3%) war eine Probeentnahme aufgrund von sehr kleinen Effloreszenzen nicht möglich. Betrachtet man die Lokalisationsverteilung insgesamt, zeigt sich die suprapubische Region gefolgt vom Penisstamm und dem perianalen Bereich am meisten betroffen. Patienten mit einem low risk HPV Typ zeigten insbesondere einen Befall des Penisstammes und sonst eher ein disseminiertes Verteilungsmuster. Bei Patienten, bei denen sich ein high risk HPV Typ nachweisen ließ, traten die Effloreszenzen nur an vier Orten, dem Präputium, Penisstamm, Skrotum und der suprapubischen Region auf. Zirkumzidierte Patienten litten meist unter einem Befall des Penisstammes. Zehn Patienten (15%) stellten sich im Zeitraum von einem Jahr mit einem Rezidiv vor,

wobei die meisten Rezidive, wie auch in der Literatur häufig angegeben, bereits nach ein bis drei Monaten auftraten.

Unsere Studienteilnehmer zeigten eine hohe sexuelle Aktivität. Häufig wurde ungeschützter Geschlechtsverkehr durchgeführt. Selbst während einer Condylomerkrankung führten 60 % der Patienten ungeschützten Geschlechtsverkehr durch. 37% berichteten bereits zuvor unter einer oder mehreren Geschlechtskrankheiten gelitten zu haben.

Bei der HPV-Infektion handelt es sich um die häufigste Geschlechtserkrankung überhaupt mit einer nahezu vollständigen Durchseuchung der sexuell aktiven Bevölkerung. Da sich die Häufigkeit einer Infektion mit Condylomata acuminata durch die HPV Typen 6 und 11, wie sie auch in dieser Studie zumeist vorkamen, zu ca. 90 % reduzieren ließe, ist eine Ausweitung der Impfempfehlung auch für Jungen und Männer dringend zu überdenken. Die Entwicklung einer „Herdenimmunität“ ist bei den aktuellen Empfehlungen der STIKO des RKI und den derzeitigen Impfraten von 35% sehr unwahrscheinlich.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Autoimmun Diagnostika GmbH. http://www.aid-diagnostika.com/deutsch/kits/downloads/12112010/HPV_Testkitinfo.pdf (28.08.2013)
- [2] Barrasso, R.; De Brux, J.; Croissant, O.; Orth, G.: *High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia*. New England journal of medicine 317: 916-923 (1987)
- [3] Basemann, JG.; Koutsky, LA.: *The epidemiology of human papillomavirus infections*. Journal of clinical virology 32:16-24 (2005)
- [4] Bellina, JH.: *The use of the carbon dioxid laser in the management of condyloma acuminatum with eight-year follow-up*. American journal of obstetrics and gynecology 147: 375-378 (1983)
- [5] Beutner, KR.; Ferenczy, A.: *Therapeutic approaches to genital warts*. American journal of medicine 102: 28-37 (1997)
- [6] Beutner, KR.; Tying, S.: *Human papillomavirus and human disease*. American journal of medicine 102: 9-15 (1997)
- [7] Bork, K.; Bräuninger, W.: *Benigne Tumoren. Warzen*. In: Bork, K.; Bräuninger, W.: *Hautkrankheiten in der Praxis. Diagnostik und Therapie*. Schattauer Stuttgart, S. 233-238 (2005)

- [8] Bosch, FX.; Manos, MM.; Munoz, N.; Sherman, M.; Jansen, AM.; Peto, J.; Schiffman, MH.; Moreno, V.; Shah, KV.: *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group.* Journal of the National Cancer Institute 87: 796-802 (1995)
- [9] Bremer, V.; Marcus, U.; Hamouda O.: *Sexuell übertragbare Erkrankungen in Deutschland – die stille Epidemie.* Deutsches Ärzteblatt 36: A- 2400-2403 (2005)
- [10] Brown, DR.; Schröder, JM.; Bryan, JT.; Stoler, MH.; Fife, KH.: *Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients.* Journal of clinical microbiology 10: 3316-3322 (1999)
- [11] Calkins, JW.; Masterson, BJ.; Magrina, JF.; Capen, CV.: *Management of condylomata acuminata with the carbon dioxide laser.* Obstetrics and Gynecology 59: 105-108 (1982)
- [12] Carpinello, VL.; Zderic, SA.; Mallory, TR.; Sedlacek, T.: *Carbon dioxide laser therapy of subclinical condyloma found by magnified penile surface scanning.* Urology 29: 608-610 (1987)
- [13] Castellsagué, X.; Bosch, FX.; Munoz, N.; Meijer, CJ.; Shah, KV.; de Sanjosé, S.; Eluf-Neto, J.; Ngelangel, CA.; Chichareon, S.; Smith, JS.; Herrero, R.; Moreno, V.; Franceschi, S.: *Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners.* New England journal of medicine 15: 1105-1112 (2002)
- [14] Chuang, TY.; Perry, HO.; Kurland, LT.; Ilstrup, DM.: *Condyloma acuminatum in Rochester, Minn, 1950-1978. I. Epidemiology and clinical features.* Archives of dermatology 120: 469-475 (1984)

- [15] Clutterbuck, D.: *Genital warts*. In: Clutterbuck D.: *Sexually transmitted infections and HIV*, I. Edition, Elsevier Mosby, Edinburgh London New York, S. 157-164 (2004)
- [16] Cook, LS.; Koutsky, LA.; Holmes, KK.: *Clinical presentation of genital warts among circumcised and uncircumcised heterosexual men attending an urban STD clinic*. *Genitourinary medicine* 69: 262-264 (1992)
- [17] de Villiers, EM.; Fauquet, C.; Broker, TR.; Bernard, HU.; zur Hausen, H.: *Classification of papillomaviruses*. *Virology* 324: 17-27 (2004)
- [18] Deutsche STI-Gesellschaft e.V.. Gesellschaft zur Förderung der sexuellen Gesundheit. <http://www.dstig.de/was-sind-stdsti/genitalwarzen.html>
- [19] Ferenczy, A.: *Laser therapy of genital condylomata acuminata*. *Obstetrics and Gynecology* 64: 703-707 (1984)
- [20] Ferenczy, A.: *Laser treatment of genital human papillomavirus infections in the male patient*. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 18: 525-535 (1991)
- [21] Ferenczy, A.: *Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata*. *American journal of obstetrics and gynecology* 172: 1331-1339 (1995)
- [22] GenID® GmbH, Handbuch HPV Screening, S.2-13 (2007)
- [23] Gessner, A. Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg. http://www.imhr.de/a_medien/inhalte/pdfs/bakteriologie/Diagnose_HIV-Inf.pdf (05.01.2013)

- [24] Gissmann, L.; zur Hausen, H.: *Human papillomavirus DNA: physical mapping and genetic heterogeneity*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 73: 1310-1313 (1976)
- [25] Gissmann, L.; zur Hausen, H.: *Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condylomata acuminata)*. International journal of cancer 25: 605-609 (1980)
- [26] Giuliano, AR.; Lee, JH.; Fulp, W.; Villa, LL.; Lazcano, E.; Papenfuss, MR.; Abrahamsen, M.; Salmeron, J.; Anic, GM.; Rollison, DE.; Smith, D.: *Incidence and clearance of genital human papillomavirus in men (HIM): a cohort study*. The Lancet 377: 932-940 (2011)
- [27] Gross, G.: *Die genitale Papillomvirusinfektion – eine sexuell übertragbare Erkrankung*. In: Gross, G.; Pfister, H.; Seidl, S.; Stegner, HE.: *Genitale Infektionen durch Papillomviren*. Zuckerschwerdt, München Bern Wien S. 1-38 (1992)
- [28] Gross, G.: *Condylomata acuminata und andere HPV assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre. Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft (DSTDG)*. Der Hautarzt 52: 405-410 (2001 a)
- [29] Gross, G.: *Klinik und Therapie anogenitaler Warzen und papillomvirusassoziierter Krankheitsbilder*. Der Hautarzt 52: 6-17 (2001 b)
- [30] Gross, G.; Hillemanns, P.; Iftner, T.; Ikenberg, H.; Kaufmann, A.; Petry, KU.; Pfister, H.; Rzany, B.; Schneede, P.; Schneider, A.: *HPV-Vakzine: Wer sollte wann, wo und wie geimpft werden?* Deutsches Ärzteblatt 103: A-3384/B-2945/C-2825 (2006)
- [31] Gross, G.: *Condylomata acuminata und andere HPV-assozierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre. Leitlinie der Deutschen*

- STD-Gesellschaft im Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Der Hautarzt 58: 179-186 (2007)*
- [32] Gross, G.; Ikenberg, H.; Petry, KU.; Pfister, H.; Schneede, P.; Schöfer, H.; Szeimies, RM.: *Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre. Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft im Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 6: 153-62 (2008)*
- [33] Gross, G.: *Differentialdiagnostik anogenitaler Condylomata acuminata. Indikation für die histopathologische Untersuchung. Der Hautarzt 60: 465-471 (2009)*
- [34] Gross, G.; Gissmann, L.; Hillemanns, P.; Ikenberg, H.; Kaufmann, AM.; Petry, KU.; Pfister, H.; Schneede, P.; Schneider, A.; Simola, S.: *Die Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien- eine Zusammenfassung der deutschen S3-Leitlinie. Deutsche Medizinische Wochenschrift 135: 1083-1086 (2010)*
- [35] Grußendorf-Conen, EI.: *Behandlung von HPV-induzierten klinischen Veränderungen. Deutsches Ärzteblatt 90: A1 2326-2330 (1993)*
- [36] Hansfield, HH.: *Clinical presentation and natural course of anogenital warts. The American journal of medicine 102: 16-20 (1997)*
- [37] Heimbach, D.; Brühl, P.: *Aktuelle Diagnostik und Therapie bei Condylomata acuminata. Aktuelle Dermatologie 21: 196-201 (1995)*
- [38] Herold, G.: *Infektionskrankheiten. Sexuell übertragbare Erkrankungen. In: Herold, G.: Innere Medizin. Gerd Herold, Köln, S. 795-806 (2007)*

- [39] Hofstetter, A.; Schneede, P.; Rothenberger, KH.; Klammert, R.: *Klinik*. In: Hofstetter, A.: *Laser in der Urologie. Eine Operationslehre*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 49-67 (1995)
- [40] Jacobs, M.; Snijders, P.; Van den Brule, A.; Helmerhorst, M.; Meijer, C.; Walboomers, J.: *A General Primer GP5+/GP6+ Mediated PCR-Enzyme Immunoassay Method for Rapid Detection of 14 High-Risk and 6 Low-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Scrapings*. Journal of clinical microbiology 35: 791-795 (1997)
- [41] Johansson, H.; Bzhalava, D.; Ekström, J.; Hultin, E.; Dillner, J.; Forslund, O.: *Metagenomic sequencing of "HPV negative" condylomas detects novel putative HPV types*. Virology 440: 1-7 (2013)
- [42] Kim, JJ.; Andres-Beck, B.; Goldie, SJ.: *The value of including boys in an HPV vaccination programme; a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting*. British journal of cancer 97: 1322-1328 (2007)
- [43] Koutsky, L.: *Epidemiology of genital human papillomavirus infection*. The American journal of medicine 102: 3-8 (1997)
- [44] Krawtchenko, N.; Stockfleth, E.: *Infektionen mit humanen Papillomviren. Condylomata acuminata*. In: Plettenberg, A.; Meigel, W.; Schöfer, H.: *Infektionskrankheiten der Haut*. 3. Auflage, Thieme Stuttgart, S. 73-75 (2010)
- [45] Krebs, HB.: *Management of human papillomavirus-associated genital lesions in men*. Obstetrics and gynecology 73: 312-316 (1989 a)
- [46] Krogh, J.; Beuke, HP.; Miskowiak, J.; Honnes de Lichtenberg, M.; Nielsen, OS.: *Long-term results of carbon dioxide laser treatment of meatal condylomata acuminata*. British Journal of urology 65: 621-623 (1990)

- [47] Lacey, C.J.; Fairley, I.: *Medical therapy of genital human papilloma virus-related disease*. International journal of STD & AIDS 6: 399-407 (1995)
- [48] Larsen, J.; Petersen, C.S.: *The patient with refractory genital warts in the STD-clinic. Treatment failure with CO₂-laser*. Danish medical bulletin 37: 194-195 (1990)
- [49] Manseck, A.: *Humanes Papilloma-Virus-(HPV-) Impfung für den Mann- Sinn oder Unsinn?* Blickpunkt Der Mann 6: 15-17 (2008)
- [50] Maw, R.D.: *Treatment of anogenital warts*. Dermatologic clinics 16: 829-834 (1998)
- [51] Maw, R.D.: *National guideline for the management of anogenital warts. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases)*. Sexually transmitted infections 75 : 71-75 (1999)
- [52] Nielson, C.M.; Harris, R.B.; Dunne, E.F.; Abrahamsen, M.; Papenfuss, M.R.; Flores, R.; Markowitz, L.E.; Giuliano, A.R.: *Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men*. The journal of infectious diseases 196: 1137-1145 (2007)
- [53] Oriel, J.D.: *Natural history of genital warts*. The British journal of venereal diseases 47: 1-13 (1971)
- [54] Orth, G.; Favre, M.; Croisant, O.: *Characterization of a new type of human papillomavirus that causes skin warts*. Journal of virology 24: 108-120 (1977)
- [55] Paul Ehrlich Institut. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/publ/veranstalt/101203_Symposium/101203_cichutek.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (01.12.2013)

- [56] Phelps, WC.; Alexander, KA.: *Antiviral therapy of human papillomaviruses: ration and prospects*. Annals of internal medicine 123: 368-382 (1995)
- [57] Plötz, SG.; Hein, R.; Ring, J.: *Virusinduzierte benigne Hauttumoren (Warzen). Verrucae vulgares*. In: Plötz, SG.; Hein, R.; Ring, J.: *Häufige Hauttumoren in der Praxis*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 59-68 (2012)
- [58] Qu, W.; Jiang, G.; Cruz, Y.; Chang, C.; Ho, G.; Klein, R.; Burk, R.: *PCR Detection of Human Papillomavirus: Comparison between MY 09/MY 11 and GP5+/GP6+ Primer Systems*. Journal of clinical microbiology 35: 1304-1310 (1997)
- [59] Reitano, M.: *Counseling patients with anogenital warts*. The American journal of medicine 102: 38-43 (1997)
- [60] Riva, JM.; Sedlacek, TV.; Cunnane, MF.; Mangan, MF.: *Extended carbon dioxide laser vaporization in the treatment of subclinical papillomavirus infection of the lower genital tract*. Obstetrics and gynecology 73: 25-30 (1989)
- [61] Robert Koch Institut. Ständige Impfkommission (STIKO). http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/32_09.pdf?__blob=publicationFile (03.02.2011)
- [62] Robert Koch Institut. Ständige Impfkommission (STIKO). http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Ausgabenlinks/12_07.pdf?__blob=publicationFile (22.10.2011)
- [63] Robert Koch Institut. Ständige Impfkommission (STIKO). http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/30_12.pdf?__blob=publicationFile (02.03.2013)

- [64] Robert Koch Institut. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gonorrhoe.html#doc3763050bodyText2 (11.12.2013)
- [65] Savoca, S.; Nardo, LG.; Rosano, TF.; D'Agosta, S.; Nardo, F.: *CO₂ laser vaporisation as primary therapy for human papillomavirus lesions*. Acta obstetrician et gynecologica Scandinavica 80: 1121-1124 (2001)
- [66] Schneede, P.; Muschter, R.: *Laseranwendung bei Condylomata acuminata*. Der Urologe A 33: 299-302 (1994)
- [67] Schneede, P.: *Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Genitalerkrankungen durch Humane Papillomviren (HPV)*. Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie. Der Urologe A 40: 511-520 (2001)
- [68] Schneede, P.; Frimberger, D.; Zaak, D.; Hofstetter, A.: *Fluorescence Diagnosis of Penile Carcinoma- a New Technique to Assist and Control Nd:YAG-Laser Therapy*. Medical laser application 16: 43-48 (2001)
- [69] Schneede, P.; Münch, P.; Ziller, F.; Hofstetter, A.: *Harnröhrenkondylome. Eine therapeutische Herausforderung*. Der Hautarzt 52: 411-417 (2001)
- [70] Schneede, P.: *Genital human papillomavirus infections*. Current opinion in urology 12: 57-61 (2002)
- [71] Schneede, P.; Hillemans, P.; Hofstetter, A.: *Humane Papillomviren (HPV) in der Urologie. Teil 1: 10-Jahres-Ergebnisse interdisziplinärer HPV Diagnostik*. Der Urologe A 41: 26-31 (2002)
- [72] Schneede, P.; Hofstetter, A.: *Humane Papillomviren (HPV) in der Urologie*. Der Urologe A 47: 32-37 (2002)

- [73] Schneede, P.; Hofstetter, A.: *Synoptische Leitlinie der sexuell übertragbaren Erkrankungen (STDs) mit Primärsymptomen im männlichen Genitale (S1)*. Der Urologe A 42: 104-112 (2003)
- [74] Schneede, P.; Schlenker, B.; Hungerhuber, E.: *Condylomata acuminata. Eine Indikation für prophylaktische HPV-Vakzination?* Der Urologe 45: 1514-1520 (2006)
- [75] Stanley, M.: *Immunobiology of HPV and HPV vaccines*. Gynecologic oncology 109: 15-21 (2008)
- [76] Statista GmbH. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/232298/umfrage/durchschnittliche-anzahl-der-sexualpartner-in-europaeischen-laendern/> (13.12.2013)
- [77] Statista GmbH. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/2334/umfrage/anzahl-bisheriger-sexpartner/> (13.12.2013)
- [78] Stockfleth, E.: *Infektionskrankheiten- Viren. Humane Papillomviren*. In: Braun-Falco, O.; Plewig, G.; Wolff, H.; Burgdorf, W.; Landthaler, M.: *Dermatologie und Venerologie*. 5. Auflage, Springer Heidelberg, S. 43-54 (2005)
- [79] Strauss, M.; Bunting, MD.; Melnick, JL.: *Virus-like particles and inclusion bodies in skin papillomas*. The Journal of investigative dermatology 15: 433-444 (1950)
- [80] Syrjänen, KJ.: *Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer*. Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica 97: 957-970 (1989)
- [81] Syrjänen, SM.; von Krogh, G.; Syrjänen, KJ.: *Detection of human papillomavirus DNA in anogenital condylomata in men using in situ*

- hybridisation applied to paraffin sections*. Genitourinary medicine 63: 32-39 (1987)
- [82] von Krogh, G.; Lacey, CJN.; Gross, G.; Barrasso, R.; Schneider, A.: *European Course on HPV-Associated Pathology: guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts*. Sexually transmitted infections 76: 162-168 (2000)
- [83] von Krogh, G.: *Management of anogenital warts (condylomata acuminata)*. European Journal of Dermatology 11: 598-603 (2001)
- [84] Wallboomers, J.; Jacobs, M.; Manos, M.; Bosch, F.; Kummer, J.; Shah, K.; Snijders, P.; Peto, J.; Meijer, CJ.; Munoz, N.: *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. The Journal of pathology 189: 1-3 (1999)
- [85] Wilkström, A.; Popescu, C.; Forslund, O.: *Asymptomatic penile HPV infection: a prospective study*. International journal of STD & AIDS 11: 80-84 (2000)
- [86] Wiltberger, G.: *Evaluierung der Leberteilresektion mittels Nd : YAG Laser im offenen, laparoskopischen und handassistierten Zugang*. Med Dissertation, Universität Berlin (2010)
- [87] World health Organisation. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses*. International Agency for Research on Cancer 64: 277-282 (1995)
- [88] zur Hausen, H.; Meinhof, W.; Scheiber, W.; Bornkamm, GW.: *Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus*. International journal of cancer 13: 650-656 (1974)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lasersystem Dornier Medilas Fibertom 5010 [86]	16
Abbildung 2: HPV-Screening Kit GenID® GmbH [1]	18
Abbildung 3: Anzahl der Effloreszenzen.....	25
Abbildung 4: Lokalisation der Effloreszenzen.....	26
Abbildung 5: Lokalisationsverteilung der einzelnen HPV Gruppierungen.....	27
Abbildung 6: Größe der Effloreszenzen	28
Abbildung 7: Condylomata acuminata des Penis [7]	29
Abbildung 8: Lokalisationsverteilung der Effloreszenzen vom high risk HPV Typ	30
Abbildung 9: Lokalisationsverteilung der HPV DNA negativen.....	32
Abbildung 10: Lokalisationsverteilung in Abhängigkeit vom Zirkumzisionsstatus.....	33
Abbildung 11: Vorherige Therapieformen.....	35
Abbildung 12: Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidives	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufige Manifestationsorte der Condylomata acuminata [32]	3
Tabelle 2: Therapiemöglichkeiten [31].....	8
Tabelle 3: Lokalisationen.....	14
Tabelle 4: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung	24
Tabelle 5: Verteilung der Effloreszenzen (anal/perianal versus Penis/suprapubische Region)	37
Tabelle 6: Anzahl der bisherigen Geschlechtspartner	39

Anhang

Patientendokumentationsbogen

Datum:

Verteilungsmuster der Condylomata acuminata und ggf. Korrelation mit dem jeweiligen HPV-Typ

Patienten ID _____

Geburtsdatum _____

Erstdiagnose (Datum) _____

Zustand nach Zirkumzision ja nein

Rezidive

- Anzahl _____

- Vorbehandlungen (welche genau) _____

Anzahl der Papeln _____

Größe der Papeln

- stecknadelkopfgroß (Anzahl) _____

- erbsengroß (Anzahl) _____

- andere _____

Farbe der Papeln

- rötlich (Anzahl) _____

- grau-bräunlich (Anzahl) _____

- weißlich (Anzahl) _____

- sonstige _____

Serologie

- Nachweis von gegen HPV gerichtete Antikörper ja nein

Molekularbiologischer HPV- Nachweis

mit Typbestimmung:

Typ_____

Serologie

- Lues (positiv/negativ) _____

- HIV (positiv/negativ) _____

Lokalisation und Verteilungsmuster (bitte ankreuzen)

Lokalisation	Anzahl
Präputium	
Glans penis	
Sulcus coronarius	
Frenulum	
Penisstamm	
Urethra	
anal	
perianal	

Therapie

Nd-YAG-Laser _____

andere _____

Statistischer Erhebungsbogen

Alter

Lebenssituation

- allein lebend
 nicht allein lebend

Sexuelle Orientierung (hetero-/homo-/bisexuell)

Anzahl bisheriger Geschlechtspartner

- 1-2
 3-5
 6-9
 >9

Führen Sie regelmäßig/gelegentlich Rasuren

Im Intimbereich durch?

- ja nein

Hatten Sie ungeschützten Geschlechtsverkehr?

- mit festem Partner/fester Partnerin? ja nein
- mit wechselndem Partner/wechselnder Partnerin? ja nein

Hatten Sie ungeschützten Geschlechtsverkehr

während einer Condylomerkrankung?

- ja nein

Hatten Sie bisher Geschlechtserkrankungen?

- Chlamydien
 Gonorrhoe
 Herpes genitalis
 Syphilis
 Andere

Selbstverständlich werden Ihre Angaben anonym und äußerst vertraulich behandelt

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Sparwasser danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Martinschek für die hervorragende Betreuung. Seine fachliche Kompetenz und seine enorme Hilfsbereitschaft waren für das Gelingen der Dissertation maßgeblich.

Desweiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern der Urologie des Bundeswehrkrankenhauseses Ulm für die Unterstützung und gute dokumentarische Arbeit, sowie den Mitarbeitern der Pathologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm und des Labors Seelig in Karlsruhe für die gute Zusammenarbeit.

Im privaten Bereich danke ich besonders meinen Eltern, die mir neben der Ermöglichung des Medizinstudiums auch in schwierigen Phasen stets eine Unterstützung waren.

Ich danke meinem Mann, der mir stets Mut zugesprochen hat und mich in meiner Arbeit bestärkt hat.

Ein besonderer Dank gilt meinem Bruder Michael, der mir in EDV Fragen immer kompetent zur Seite stand und meinem Bruder Benjamin für das sorgfältige Korrekturlesen.

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen wurde der Lebenslauf entfernt.

Name: Viola Kiefer

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die Arbeit selbstständig angefertigt habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie die wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich habe keine Promotionsversuche an anderen Universitäten unternommen.

Es laufen keine Strafverfahren gegen mich.

Tübingen, den.....

Viola Kiefer