

Therapie von Warzen

M. Streit, L. R. Braathen

Korrespondenz:
Dr. med. Markus Streit
Dermatologische
Universitätsklinik
Inselspital
CH-3010 Bern

Einleitung

An Vorschlägen, wie Warzen behandelt werden können, mangelt es nicht: In der medizinischen Literatur allein sind über 40 Verfahren beschrieben, wie Warzen zum Verschwinden gebracht werden können [1] (siehe Tab. 1). Dieses Ziel wird am häufigsten durch eine Gewe-

bedestruktion erreicht, die entweder durch chemische Stoffe oder physikalische Einwirkung herbeigeführt wird. Aber auch über eine Immunmodulation, eine direkte antivirale Wirkung oder psychologische Beeinflussung versucht man, Warzen zum Verschwinden zu bringen. Neben diesen Verfahren existiert zudem eine Vielzahl von «Hausrezepten» und anderen teils obskuren Mitteln, deren Anzahl die medizinisch etablierten Methoden noch übertreffen dürfte. Die Vielfalt der Behandlungen drückt das Dilemma der Warzenbehandlung aus: Es existiert keine allgemein hundertprozentig wirksame Therapie.

Zwar liegen für viele Methoden Untersuchungen vor, die auf den ersten Blick eindruckliche Behandlungserfolge aufzeigen. Kontrollierte Studien sind aber bis heute in der Minderzahl. Gerade was die Vielzahl der unkontrollierten Studien betrifft, muss bedacht werden, dass Warzen als virale Infektionen einen selbstlimitierenden Verlauf aufweisen. In grösseren Untersuchungen zeigen Warzen bereits nach zwei Monaten in 42% der Warzenbefallenen eine komplette Rückbildung. Nach sechs Monaten haben sich bei 53% die Warzen zurückgebildet und nach 2 Jahren bei 65% [1].

Eine tatsächlich effiziente Behandlungsmethode muss deshalb eine signifikante bessere Abheilung gegenüber dem Spontanverlauf beweisen. Combemale hat noch 1998 in einer Evaluation der Untersuchungen zu 39 Warzenbehandlungen nur für intraläsionäres Bleomycin und den CO₂-Laser eine signifikante Wirksamkeit in der Warzenbehandlung als erwiesen betrachtet [1]. In den Guidelines zur Warzenbehandlung der British Association of Dermatology von 2001 wird demgegenüber die Kryotherapie als besterwiesene Therapie beurteilt, gefolgt von der photodynamischen Therapie, während Bleomycin wie Salicylsäure als nur mässig gut dokumentiert betrachtet wird [2]. Trotz mehrerer gut kontrollierter Studien zu neuen Behandlungsverfahren in den letzten Jahren sind Aussagen zur Effizienz von Warzetherapien immer noch mit Vorsicht zu geniessen; die britischen Dermatologen behaupten in ihren Guidelines gar: «No treatment has a very high success rate» [2].

Tabelle 1. Warzenbehandlungsmethoden.

Gewebedestruktion	
Destruktion durch chemische Stoffe	
Keratolytika	Salicylsäure Vitamin A
Ätzmittel	Monochloressigsäure Solcoderm® Silbernitrat
Zytostatika	Bleomycin 5-Fluorouracil Podophyllin/Podophyllotoxin
Destruktion durch physikalische Mittel	
Kryotherapie	
Kürettage	
Elektrokoagulation	
Chirurgie	
CO ₂ -Laser	
Farbstofflaser	
Photodynamische Therapie	
Immunmodulation	
Interferon-α	
Dinitrochlorobenzol (DNCB) / Diphenylcyclopropenon (DCPC) / Quadratsäureester (SADBE)	
Cimetidine	
Antiviral	Cidofovir
Alternativmethoden	
Homöopathie	
Suggestion	
Hypnose	
Fernheilung	

Allgemeine Behandlungsrichtlinien

Im Einzelfall wird man in der Praxis mit verschiedensten Warzenbehandlungsverfahren durchaus befriedigende Erfolge sehen. Im Einzelfall wird sich die Wahl einer Behandlungsmethode oder -strategie auch nach der klini-

schen Situation und weniger nach der dokumentierten Wirksamkeit in der Literatur richten.

Folgende Grundsätze sind dabei zu beachten:

- *Ziele der Behandlung:* Die behandelten Warzen sollten vollständig verschwinden und nicht wiederauftreten. Wünschenswert wäre eine Viruselimination oder zumindest der Aufbau einer lebenslangen Immunität. Die Behandlung sollte keine Narben verursachen [2].
- *Indikation zur Therapie:* Nicht alle Warzen müssen behandelt werden. Als Indikationen zur Behandlung gelten Schmerzen, Funktionseinschränkung, malignes Transformationsrisiko, starke kosmetische Beeinträchtigung [2]. Auch die mögliche Ausbreitung der Infektion z.B. bei Plantarwarzen ist eine Behandlungsindikation. Bei Kindern sollte auch der Wunsch der Eltern ernst genommen werden, gerade was die Angst einer Infektionsausbreitung betrifft.
- *Immunkompetenz des Patienten:* Da bei vielen Therapien eine Immunantwort notwendig ist, zeigt sich bei Immunsupprimierten für gewisse Verfahren häufig eine Therapie-resistenz.
- *Alter der Warzen:* Wegen der Möglichkeit der Spontanregression wird man bei immunkompetenten Patienten Warzen, die weniger als zwei Jahre alt sind, zurückhaltend angehen und möglichst Verfahren wählen, die primär wenig Schaden anrichten. Warzen, die länger als zwei Jahre bestehen, werden von Beginn weg aggressiver behandelt [1].
- *Alter des Patienten:* Bei Kindern wird man generell Verfahren wählen, die möglichst ohne Anästhesie durchführbar sind.
- *Lokalisation:* Je nach Lokalisation der Warzen sind gewisse Verfahren sinnvoller, andere kontraindiziert.
- *Verfügbarkeit der Methode:* Nicht alle Methoden sind für den behandelnden Arzt verfügbar. Oft wird man primär zu Mitteln greifen, die auf einfachem Weg erhältlich sind. Auf dem Markt werden verschiedene kommerzielle Produkte als Warzenbehandlungsmittel angeboten. Tabelle 2 und 3 geben eine Übersicht über die Produkte, welche im Schweizerischen Arzneimittelkompendium 2001 unter der Indikation Warzenbehandlung aufgeführt sind. Ergänzt ist die Liste durch die an unserer Klinik bestbewährte Abaisalbe (Berner Warzensalbe), die über die Dermatologische Poliklinik des Inselspitals Bern bezogen werden kann. Die aufgeführten Fertigprodukte enthalten einen oder mehrere Wirkstoffe, die in der folgenden Übersicht über heute gängige Warzenbehandlungsverfahren diskutiert werden.

- *Ärztliche Kompetenz:* Die meisten der anschliessend besprochenen Therapieverfahren erfordern viel Erfahrung im Umgang mit der Methode oder bedingen eine spezielle Infrastruktur. Damit sind die meisten der hier aufgeführten Behandlungen dem Dermatologen vorbehalten. Dem Allgemeinpraktiker bleiben die kommerziell erhältlichen Warzentherapeutika, vor allem Keratolytika oder Ätzmittel. Eine Kenntnis der heute etablierte(re)n Verfahren ist aber auch für den Allgemeinpraktiker sinnvoll.

Behandlung durch chemische Destruktion

Keratolytika

Salicylsäure

Salicylsäure (Ortho-Hydroxybenzoesäure) ist wahrscheinlich die am häufigsten eingesetzte keratolytische Substanz. Die Hornauflösung wird über eine Zerstörung der interzellulären Kohäsion im Stratum corneum erreicht und durch eine leichte Reizung wahrscheinlich eine Immunantwort ausgelöst. In den kommerziell erhältlichen Produkten in der Schweiz findet sich Salicylsäure meist neben anderen Substanzen in Konzentrationen von 1–15%. Untersucht wurde Salicylsäure in Konzentrationen von 1 bis 60%. In alten Studien wurde die Abheilungsrate in 12 Wochen mit 67% bei Handwarzen und 84% bei Plantarwarzen angegeben [3]. Eine Signifikanz der Behandlung gegenüber der Spontanregression konnte in zwei kontrollierten Studien für die ersten drei Monate nach der Behandlung nachgewiesen werden [4, 5]. In diesen Untersuchungen war Salicylsäure allerdings mit anderen Therapeutika kombiniert. Interessanterweise war nach einem Jahr kein signifikant besseres Ergebnis mehr gegenüber der Spontanregression zu verzeichnen [4]. Die Konzentration scheint zudem keine entscheidende Rolle zu spielen, werden doch in fast allen übrigen Beobachtungen mit den unterschiedlichsten Konzentrationen ähnliche Resultate erzielt [1]. Die Wirkung von Salicylsäure könnte damit vor allem auf eine Beschleunigung der Spontanabheilung in den ersten Wochen der Behandlung zurückgeführt werden.

Vitamin-A-Säure

Vitamin-A-Säure (Tretinoin) wirkt über Retinoidrezeptoren und führt zu einer Normalisierung der epidermalen Proliferation und Ausdifferenzierung bei hyperkeratotischen Störungen. Topisches Tretinoin wird zur Behandlung

der planen Warzen empfohlen, wobei diesbezügliche Studien fehlen. Untersucht wurde Tretinoin vor längerer Zeit in einer valablen Studie mit einer 2%igen Salbe unter Okklusion an Plantarwarzen, wobei die Heilung von 68% innerhalb von drei Monaten nicht als signifikant betrachtet werden kann [6].

Ätzsubstanzen

Monochloressigsäure

Monochloressigsäure wirkt verätzend. In der Schweiz ist die Substanz als 50%ige Lösung kommerziell erhältlich (Acetocaustin®). Bei der Anwendung wird die Säure mit einer Spatelspitze zwei- bis dreimal auf die Warze getupft, die umliegende gesunde Haut wird mit Fettcrème geschützt; die extreme Ätzwirkung muss gut im Auge behalten werden. Die behandelte Warze wird mit einem Pflaster abgedeckt, der Schorf löst sich nach einigen Tagen bei der Pflasterentfernung. In einer Studie konnten in Kombination mit Salicylsäure signifikante Re-

sultate bezüglich Abheilung gezeigt werden [5]. Nachteilig werden von Patienten oft Schmerzen angegeben.

Solcoderm®

Solcoderm® besteht aus einer Mischung von organischen und anorganischen Säuren mit einem pH unter 1. Durch Salpetersäure werden vorerst in einer «chemischen Kauterisierung» Proteine denaturiert. Eine oxidierende Reaktion mit dem Anfall von Nitrit soll den denaturierenden Prozess fixieren und auf das Warzengewebe beschränken. Die in einer Ampulle als Lösung erhältliche Substanz wird durch eine Medizinalperson appliziert. Der Hersteller legt Wert auf eine korrekte Anwendung mit vorheriger Entfettung der Warzenoberfläche durch Alkohol und Einarbeitung der aufgetragenen Flüssigkeit mit einem Applikator vom Rand her in die Warze. Eine gelbliche Verfärbung zeigt die beginnende Mumifizierung. Der mumifizierte Schorf soll sich anschliessend von selbst ablösen. In den in den achtziger Jahren durchgeführten (nicht kontrollierten) Anwen-

Tabelle 2. In der Schweiz 2001 kommerziell erhältliche Warzenthapeutika: Wirkstoffe und Indikation.

	Acetocaustin	Aldara	Clabin	Condylone	Duofilm	Grafco Silbernitratstübchen	Solcoderm	Scholl Warzenfilm Gel	Verramed	Verrumal	Warix	Waruzol	Warz-ab Extor	Berner Warzen-salbe
Vehikel	Lösung	Crème	Lösung	Lösung	Lösung	Feststoff	Lösung	Gel	Lösung	Lösung	Lösung	Lösung	Lösung	Salbe
Silbernitrat Kaliumnitrat Kupfernitrat						X (75%) X (25%)	X							
Monochloressigsäure Essigsäure Salpetersäure Milchsäure	X (50%)						X (5%) X (65%) X (5%)					X (6%) X (2,8%)	X (11%)	
Salicylsäure Tretinoin Resorcin			X (15%) X (5%)		X (17%)			X (12,5%)	X (10%) X (1%)	X (1%)		X (7,5%)	X (10%)	X (13%)
Beta-Naphtol Olei thymi Phenol														X (13%) X (13%) X (13%)
Podophyllotoxin 5-Fluorouracil				X (5%)	X (5%)						X (0,5%)			
Imiquimod		X (5%)												
Indikation	vulgäre Warzen	Condylom. acuminata	vulgäre Warzen	Condylom. acuminata	vulgäre Warzen	vulgäre Warzen	vulgäre Warzen Condylom. acuminata	vulgäre Warzen	vulgäre Warzen	vulgäre Warzen	Condylom. acuminata	vulgäre Warzen	vulgäre Warzen	vulgäre Warzen

Tabelle 3. In der Schweiz 2001 kommerziell erhältliche Warzetherapeutika: Anwendung, Kontraindikation und Preis.

	Acetoc-austin®	Aldara®	Clabin®	Condyline®	Duofilm®	Grafco® Silbernitratstäbchen	Solcoderm®	Scholl Warzenfilm Gel®	Verramed®	Verrumal®	Warix®	Waruzol®	Warz-ab-Extor	Berner Warzensalbe®
Applikationsvorschrift	einmalig 1-2 Trpf. auftupfen	abends mit Finger auftragen, über Nacht einwirken lassen	2-3x tgl. auftupfen	2x tgl. mit Wattestäbchen auftragen	tgl. bis 4x im Abstand von Min. aufpinseln	Kontakt mit genetztem Stäbchen	mit Glaskapillare auftragen, mit Plastik-Applikator einarbeiten	1x tgl. auftupfen	2-3x tgl. auftragen	2-3x tgl. auftragen	2x tgl. auftragen	2-3x tgl. auftragen	2x tgl. auftragen	1x tgl. okklusiv für 24 Stunden
Behandlungszyklen	wöchentlich 2-3x wiederholen	3x/Woche während 16 Wochen	täglich nach 3-4 Tagen aufgeweichte Haut entfernen	3 aufeinanderfolgende Tage	täglich	1-2x wöchentlich	einmalig (1 Amp.)	täglich über 4 Wochen	täglich	täglich	3 aufeinanderfolgende Tage	täglich abtragen nach 4-5 Tagen	täglich nach 3-4 Tagen mit Hobel film abziehen	täglich nach 3-4 Tagen mit Hobel abtragen
Dauer bis Abheilung	2-3 Wochen	innerhalb von 16 Wochen	?	6-12 Wochen	?	2-3 Wochen (2-4 Mo. bis vollständig)	?	?	3-6 Wochen	6 Wochen	?	2-3 Wochen	?	?
Vorsichts-Massnahmen	gesunde Haut mit Salbe schützen		Cave: Diabetes	nicht grossflächig; 4 Wochen Kontrazeption über Behandlung	gesunde Haut abdecken	gesunde Haut nicht mehr als 2-3 cm ²	gesunde Haut mit Fettcreme schützen Cave: Diabetes, Durchblutungsstörung	nicht mehr als 25 cm ² Cave: Diabetes, Durchblutungsstörung	nicht mehr als 25 cm ² Cave: Sonnenlicht	nicht mehr als 25 cm ² Cave: Diabetes, Durchblutungsstörung	nicht grossflächig; 4 Wochen Kontrazeption über Behandlung	Cave: Diabetes, Durchblutungsstörung	gesunde Haut mit Pflaster abdecken	
Kontra-indikationen														
- Gesicht	X		X		X		X		X	X			X	
- Auge	X		X	X	X		X		X	X	X		X	
- Schleimhäute genital	X		X	X	X		X		X	X	X		X	
- andere	Keloidneigung	offene Wunden	vorgeschiedigte Haut Säuglinge Kleinkinder	offene Wunden		verletzte Haut	Keloidneigung	Säuglinge Kleinkinder	akute Dermotose Rosazea verletzte Haut	nicht über Nagelmatrix Säuglinge	offene Wunden	offene Wunden behaarte Warzen Kleinkinder	Wunden behaarte Warzen	?
Schwangerschaftskategorie	C	B	?	C	erlaubt	C	B	?	C	D	C		?	?
Stillzeit	nein	?	?	nein	erlaubt	(nein)	?	?	nein	nein	nein		?	?
Menge / OP	1,8 mL	12 Sachets à 12,5 mg	8 g	3,5 mL	15 mL	100 Stäbchen	5 Amp. 0,2 mL	5 mL	13 mL	13 mL	3,5 mL	5,5/10 mL	10 mL	10 g
Preis / OP in sfr.	15.85	182.30	4.90	55.45	6.40	23.20	88.95	?	15.75	15.15	61.20	11.-/17.-	8.-	8.75

dungsuntersuchungen konnten sehr gute Resultate aufgezeigt werden mit bis über 90% Abheilungen nach teils mehreren Anwendungen, welche einmal wöchentlich oder einmal monatlich durchgeführt wurden [7, 8]. Ein Nachteil ist sicherlich die zeitaufwendige Applikation.

Silbernitrat

Silbernitratstäbchen führen durch Kontakt mit der Warzenoberfläche zu einer chemischen Kauterisierung. Das Silber- und Kaliumnitrat enthaltende Köpfchen des Holzstäbchens wird angefeuchtet und die Warze unter Schonung der umliegenden gesunden Haut benetzt. Die Anwendung kann ein- bis zweimal pro Woche wiederholt werden. In nur einer, dafür kontrollierten Studie konnte mit Silbernitratstäbchen gegenüber Placebo eine signifikante Wirkung gezeigt werden (43% gegenüber 11% Heilungen), gerade auch bei alten rezenten Warzen [9].

Silbernitratstäbchen sind seit dem letzten Jahr nicht mehr kommerziell in der Schweiz im Handel erhältlich und müssen übers Ausland bezogen werden.

Berner Warzen Salbe

Die Abai-Salbe enthält mehrere stark reizende Substanzen. Die Salbe wird unter einem Pflaster okklusiv auf die Warze aufgetragen, unter Schonung der umgebenden Haut mit weiteren Pflastern. Das nach einigen Tagen aufgeweichte Gewebe lässt sich problemlos mit dem Warzenhobel abtragen. Die sehr guten Anwendungserfahrungen wurden leider nie in einer Studie dokumentiert. Allerdings dürfte auch hier die zusätzliche mechanische Entfernung von Warzenmaterial eine wesentliche Rolle in der Abheilung spielen.

Zytostatika

5-Fluorouracil

Das Zytostatikum 5-Fluorouracil (5-FU) wirkt als Antimetabolit. Durch die strukturelle Ähnlichkeit mit Thymin (5-Methyluracil) wird die DNA- und RNA-Synthese gestört. Dies führt bei lokaler Applikation auf HPV-befallener Haut zur Wachstumsstörung der Virus-befallenen Zellen, aber auch zur Wachstumsstörung der Viren. Die Resorption ist bei intakter Haut praktisch null, in geschädigter Haut kann aber bis 20% des aufgetragenen Stoffes resorbiert werden. An sich würde 5-FU rasch eliminiert, ein aktiver Metabolit kann aber bis mehrere Tage im Plasma nachgewiesen werden. Grossflächige Applikationen sind deshalb zu vermeiden. 5-FU wird seit den 70er Jahren für die topische Therapie von Warzen verwendet. Ein signifikanter therapeutischer Nutzen konnte

für 0,5%ige Lösungen in kontrollierten Studien nachgewiesen werden: Für kutane Warzen in 4 Wochen 56% Heilung gegenüber 16% mit Placebo [10], für Condylomata acuminata 60% Heilung gegenüber 27% mit Placebo [11]. Da 5-FU an den Schleimhäuten Nekrosen verursacht, wird die Behandlung für externe Genitalwarzen nur bei Therapieresistenz empfohlen. Gut ansprechen sollen intraurethrale Läsionen.

Podophyllin/Podophyllotoxin

Podophyllin ist ein Wurzelextrakt aus *Podophyllum peltatum*. Podophyllin hemmt als Spindelgift die Mitose in der Metaphase. Die Hemmung kommt durch die Bindung an Tubulin zustande, welches im Zytoplasma und in der Mitosespindel Mikrotubuli aufbaut. Daneben wird durch Podophyllin auch die DNA-Synthese durch Herabsetzung des intrazellulären Nucleosidtransports gehemmt. Podophyllin wird als 20%ige Lösung für die Behandlung von genitalen Warzen verwendet. In dem nicht standardisierten Substanzgemisch (bestehend aus Podophyllotoxin, Desoxy-/Dehydropodophyllotoxin, Picropodophyllin, Quercetin und Peltatine) ist der Gehalt an wirksamen Bestandteilen aber unterschiedlich, weshalb die Anwendung von gereinigtem, chemisch definiertem und standardisiertem Podophyllotoxin bevorzugt wird. Für dieses konnte in der Behandlung anogenitaler Warzen in mehreren (neueren) kontrollierten Studien ein Nutzen gezeigt werden. Unter anderem zeigte bei der Therapie von Condylomata acuminata die zweimal tägliche Applikation von 0,5% Podophyllotoxin-Lösung an drei aufeinanderfolgenden Tagen (entsprechend der Anwendung von Condylone®) eine Abheilung in über 85% der Patienten nach bis 3 Behandlungszyklen [12].

Bleomycin

Bleomycin ist ein Glykopeptid-Antibiotikum aus *Streptomyces verticillus*, welches u.a. zu einer Hemmung der Zellteilung, des Wachstums und der DNA-Synthese führt. Neben der systemischen Anwendung in der Onkologie zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen, malignen Lymphomen und Hodenteratomen wird die Substanz auch intraläsionär bei dermatologischen Indikationen gebraucht, für *Verrucae vulgares* seit den 70er Jahren. Verabreicht wird Bleomycin intraläsionär durch Skarifikation (z.B. mit bifurkierter Nadel), durch Injektion (mittels 25–30 Gauge-Nadel), mit Dermojet (Einspritzen mittels Überdruck), durch Multipunktur oder mittels Tätowiermaschine. Bleomycin führt zur Apoptose von Keratinozyten und zur Epidermis-Warzenabheilung – allerdings bei sehr unterschiedlicher Aussagekraft der Untersuchungen. Immerhin zeigen auch Placebokontrollierte Studien eine

signifikante Behandlungswirksamkeit mit bis über 80% Abheilung nach 2 Injektionen [13]. Bei der Behandlung von Plantarwarzen empfehlen wir die Abtragung der Warze mit Skalpell bis zum Auftreten einer punktförmigen Blutung, anschliessend die vertikale Infiltration mit 1–2 Schüssen aus dem Dermojet. Dabei zeigt sich eine Anämisierung des Warzengrundes und ein stechender Schmerz bei gelungenem Einschuss. Eine leichte lokale Entzündung und Druckdolenz sind in den ersten 48 Stunden zu erwarten, Hämatome und Nekrosen sind zu erwarten, ein entstehender Schorf löst sich nach 3–4 Wochen. An den Händen, v.a. den Fingern, ist wegen beschriebener, unter Bleomycin aufgetretener Raynaud-Symptomatik Vorsicht geboten. Wegen der Gefahr der Nageldystrophie sollte Bleomycin keinesfalls paravaginal verabreicht werden.

Da die Bleomycin-Nebenwirkungen dosisabhängig sind, sollte die Substanz immer stark verdünnt werden, z.B. 15 mg Bleomycin (15 IU) in 50 ml 1%iger Lidocainlösung (entsprechend einer Konzentration von 0,03%).

Behandlung durch physikalische Destruktion

Kryotherapie

Bei der Kryotherapie von Warzen wird durch Kälteapplikation eine Nekrose des behandelten Gewebes herbeigeführt. In den 70er Jahren wurde die Behandlung mittels Kontaktkryotherapie durchgeführt (5–30 Sekunden Kontaktzeit). Heute wird häufiger das offene Sprayverfahren mit Applikation von Flüssigstickstoff mittels Jet (KryAc) angewendet. Der flüssige Stickstoff (Siedepunkt -196°) wird durchschnittlich 10 Sekunden aufgesprüht. Die Auftauzeit ergibt ein Mass für die Effektivität der Gewebeschädigung, die sichtbare laterale Ausdehnung der Vereisungsfläche (lateral spread of freeze) wird als Parameter für die Tiefenausdehnung des Kältekegels benutzt. Die Behandlung führt zu einer starken exsudativen Entzündungsreaktion über mehrere Tage mit Blasenbildung nach 24 Stunden. Diese geht in eine trockene Nekrose mit oberflächlicher Kruste über, welche zuletzt abgestossen wird.

Die tatsächliche Wirksamkeit der Kryotherapie von Warzen ist schlecht belegt, plazebo-kontrollierte Studien sind auch nicht möglich. Trotzdem wird dieses Verfahren in den britischen Guidelines zur Warzenbehandlung als das besterwiesene betrachtet [2]! Die Therapieerfolge

sind in neueren Untersuchungen mit Abheilungen zwischen 38 und 45% nach mehreren Applikationen an sich sehr mässig [14, 15]. Immerhin kann aufgrund dieser Untersuchungen gezeigt werden, dass für Warzen an den Händen die einmalige Applikation direkt auf die Warze ausreichend sein sollte, während bei Plantarwarzen eine oberflächliche Warzenabtragung vor der Kryotherapie empfehlenswert wäre und die Kryotherapie nach 2 Wochen wiederholt werden sollte [1]. Oft werden auch Problemlokalisationen wie die periunguale damit angegangen. Es gilt aber zu bedenken, dass auch bei der Kryotherapie irreversible Schädigungen, z.B. gerade der Nagelmatrix entstehen können [16]. Auch sollten Plantarwarzen wegen der starken Entzündungsreaktion nur mit Vorsicht bzw. nach entsprechender Aufklärung des Patienten angegangen werden. Wahrscheinlich bewirkt die Kryotherapie vor allem eine Beschleunigung der Spontanheilung der Warzen.

Kürettage/Elektrokoagulation/Chirurgie

Die alleinige Kürettage zeigte bei Warzen keine sicheren signifikanten Resultate [1], ist aber bei der Behandlung der Mollusca contagiosa (nach EMLA-Anästhesierung) eine Erstwahl-Therapie.

Bei der Elektrokoagulation zusammen mit der Kürettage zeigen sich zwar bessere Resultate als mit der alleinigen Kürettage. Das Verfahren ist aber für den Patienten mit einer Lokalanästhesie verbunden (oder ansonsten sehr schmerzhaft). Das Risiko der Narbenbildung macht die Methode wenig attraktiv.

Die Exzision von Warzen ist bei sehr grossen therapierefraktären Warzen allenfalls zu überprüfen. Die Chirurgie mit dem Skalpell ist allgemein bei vulgären Warzen, vor allem aber bei Plantarwarzen, nicht zu empfehlen wegen der langen Heilzeit mit eventueller Immobilisation und Narbenbildung [16].

CO₂-Laser

Der CO₂-Laser emittiert im infraroten Bereich bei 10 600 nm. Wegen der sehr geringen Eindringtiefe von weniger als $\frac{1}{10}$ mm wird die Laserenergie sehr oberflächlich in der Haut in Wärme umgewandelt. Bei defokussiertem Strahlengang bewirkt man eine Koagulation (Temperatur um 100°), bei fokussiertem Strahlengang eine Vaporisation (Temperatur von 300°). Anästhesierende Massnahmen sind zur Behandlung unabdingbar. Die besten Resultate wurden in der Warzenbehandlung bei kontinuierlicher Abtragung mit einer Randüberschrei-

tung von 5 mm erreicht; nach 2 bis 3 Behandlungen zeigte sich innerhalb von 6 Monaten eine 100%ige Abheilung [17, 18].

Bei kutanen Warzen ist der Nachteil der Behandlung die Abheilzeit, weil mit funktionellen Einbussen während 2 Wochen gerechnet werden muss und die Vernarbung 2 bis 6 Wochen beansprucht [1]. Weniger diesbezügliche Probleme ergeben sich an den Übergangsepithelien, wo der CO₂-Laser eine sehr effiziente Behandlungsmethode für anogenitale Warzen darstellt. Auch hier muss die Wichtigkeit der Lokalanästhesie betont werden, oft ist auch eine Regionalanästhesie notwendig.

Farbstoff-Laser

Der gepulste Farbstofflaser, bei welchem Licht von 585 nm emittiert wird, führt im dermalen Gewebe zur Koagulation von Blutgefässen und damit zur Ischämie der Warze. Das gewebeschonende Verfahren zeigt kaum Nebenwirkungen. Die Abheilungsrate von Warzen wird nach mehreren Behandlungen im Abstand von einem Monat zwischen 45 und 92% angegeben [19–22]. Noch fehlen Langzeiterfahrungen.

Photodynamische Therapie (PDT)

Bei dieser Behandlung wird eine photosensibilisierende Substanz topisch aufgetragen, meist 5-Aminolävulinsäure (ALA), die von den pathologisch veränderten Zellen aufgenommen wird. Die anschliessende Belichtung mit Nicht-Laser- oder Laserlicht führt über eine phototoxische Reaktion zur Gewebedestruktion. Die Methode hat sich in der Behandlung von aktinischen Keratosen und Basaliomen bewährt. In der Warzenbehandlung konnte in neueren Studien nach mehrfacher PDT (ein- bis sechsmal) eine signifikant bessere Abheilung gegenüber Placebo-PDT oder Kryotherapie gezeigt werden [23, 24]. Das noch neue Verfahren wird in den britischen Guidelines zur Warzenbehandlung bereits stark favorisiert [2], ist aber bei uns noch nicht sehr etabliert.

Immunotherapie

Lokale Immunotherapie

Bei der lokalen Immunotherapie wird eine immunologische Reaktion unter der Warze und um sie herum ausgelöst, die die Warze zerstören soll. Mit Stoffen, die obligat eine Kontaktsensibilisierung auslösen, in der Umwelt

aber nicht präsent sind, wird nach Sensibilisierung mittels wiederholter Applikation ein lokales Kontaktekzem unterhalten. Eine spezifische Reaktion gegen das Virus könnte dadurch zustandekommen.

Dinitrochlorobenzol (DNCB) ist die am längsten immunotherapeutisch angewendete Substanz, wurde aber wegen seiner potentiellen Kanzerogenität verlassen. Heute wird vor allem Diphenylcyclopropenon (Diphencypron oder DCPC) gebraucht, u.a. auch in der Immunotherapie der Alopezia areata. Drei Wochen nach der Sensibilisierung (mit 0,1%iger Lösung über 24 Stunden in einer Finn Chamber am Rücken) wird die Lösung täglich in der minimalsten reaktionsauslösenden Konzentration aufgetragen. Die Heilungsrate wird mit über 85% auch für ältere Warzen angegeben [25].

Quadratsäureester (squaric acid dibutylester = SADBE) ist in neuesten Studien an Kindern erfolgreich eingesetzt worden [26].

Als Nachteil aufzuführen ist die sehr lange Behandlungsdauer, oft über Monate. Die Gefahr einer Generalisierung des ausgelösten Ekzems besteht; Depigmentierungen können beobachtet werden.

Interferon

Interferone sind Glykoproteine, die Zellen als Abwehrmassnahme bei viralen Infekten bilden. Beim Virusbefall der Epidermis bilden Keratinozyten Interferon- α , dessen antivirale Wirkung vor allem darauf beruht, dass Enzyme und Faktoren induziert werden, die intrazellulär die virale Replikation hemmen. Ins Interstitium sezerniertes Interferon- α hilft zudem, die benachbarten Zellen vor dem Virusbefall zu schützen, bis eine spezifische zellvermittelte Abwehr aufgebaut ist.

In der Warzenbehandlung wird rekombinantes Interferon- α -2B (IntronA[®]) in einer Dosierung von 1 Mio E 3 \times wöchentlich intraläsionär appliziert [27]. Gegen Placebo konnte bei der Behandlung von anogenitalen Warzen keine sichere signifikante Wirksamkeit aufgezeigt werden, dafür zeigten sich bei 80% der Behandelten Nebenwirkungen. Auch systemisch verabreichtes Interferon- α zeigte mehr Nebenwirkungen als Nutzen.

Imiquimod

Imiquimod ist ein Imidazo-Chinolin-Derivat, dem immunmodulatorische Eigenschaften zugeschrieben werden. Imiquimod induziert verschiedene Zytokine, hauptsächlich in Makrophagen, aber auch in Keratinozyten. Am meisten Bedeutung wird der Induktion von Inter-

feron- α zugeschrieben, welche wahrscheinlich durch Bindung des Imiquimods an Oberflächenrezeptoren von Makrophagen und Keratinozyten zustandekommt, mit anschliessender Aktivierung von Tyrosinase oder Proteininkinase C und Förderung der Transkription von Interferon- α . Imiquimod entspricht damit schlussendlich einer Therapie mit Interferon, mit dem Unterschied, dass das Interferon nur am erwünschten Wirkort auftritt [28].

Für die Behandlung von anogenitalen Warzen ist Imiquimod in Crèmeform kommerziell erhältlich (Aldara®). Die Crème wird 3 × wöchentlich abends vom Patienten mit den Fingern aufgetragen und soll über Nacht 6–10 Stunden einwirken. Diese Behandlung wird bis zur Abheilung der Warzen oder aber über 16 Wochen durchgeführt [29]. In der randomisierten, plazebokontrollierten Studie, die zur FDA-Zulassung führte, zeigte sich bei anogenitalen Warzen nach 16 Wochen eine Abheilung bei 50% aller Patienten gegenüber 16% mit Plazebo (bei Frauen 72% gegenüber 20% mit Plazebo) [30]. Als Nebenwirkungen treten in 40% der Patienten ein Erythem auf, Erosionen bei 11%. Für kutane Warzen laufen Anwendungsstudien. An unserer Klinik durchgeführte Behandlungen zeigten positive Ergebnisse. Die Therapie, die wie bei den anogenitalen Warzen durch den Patienten selbst durchgeführt wird, bedingt aber eine gute Compliance, allein schon wegen des hohen Preises.

Cimetidin

Dem H₂-Blocker Cimetidin werden schwache immunmodulatorische Eigenschaften zugeschrieben. Eine Wirksamkeit der oralen Behandlung (mit 3 × 400 mg täglich über 3 Monate) wurde postuliert, war aber in einer kontrollierten Studie [31] nicht nachweisbar.

Antivirale Mittel

Cidofovir ist ein Nukleotidanalogen mit Wirksamkeit gegen Zytomegalieviren. Der systemische Einsatz geht mit Nephrotoxizität einher. Die topische Anwendung von Cidofovir in der Warzenbehandlung hat sich bisher nicht etabliert, hat sich aber in Kasuistiken als erfolgreich erwiesen [32].

Alternative Methoden

Homöopathie

In zwei in den letzten zehn Jahren durchgeführten Studien konnte keine signifikante Wirkung in der Anwendung von homöopathischen Mitteln (welche von Homöopathen verordnet wurden) gegenüber Plazebo gezeigt werden [33, 34].

Suggestion/Hypnose

Bei Suggestionsverfahren wird die Heilkraft einer Substanz beschworen, z.B. die Heilung durch ein magisches Metall. In Untersuchungen konnten keine sicheren Unterschiede gegenüber Kontrollgruppen nachgewiesen werden, trotzdem könnten suggestive Einflüsse auch bei etablierten Verfahren durchaus von Bedeutung sein und werden deshalb auch empfohlen [1].

Ein signifikanter Behandlungserfolg war auch in Verfahren mit Hypnose nicht nachweisbar [35].

Fernheilung

In einer kürzlich publizierten kontrollierten Studie konnte keine Wirkung einer Behandlung durch Fernheiler aufgezeigt werden [36].

Vakzination

Nach Impfstoffen gegen bestimmte HPV-Typen wird immer noch geforscht. Virusähnliche, nichtinfektiöse Partikel aus L1-Kapsidproteinen scheinen vielversprechend für eine prophylaktische Vakzine, während Impfstoffe aus den Virusproteinen E6, E7 und E2 für die Therapie von HPV-induzierten Malignomen entwickelt werden. Die bisherigen Studien haben noch keine befriedigenden Ergebnisse gezeigt. Ob die HPV-Vakzination dereinst die Vielzahl der therapeutischen Bemühungen im Kampf gegen die Warzen ablösen wird, kann noch nicht beantwortet werden, die diesbezügliche Antwort scheint aber doch noch in einiger Ferne zu liegen.

Verdankung

Für die Durchsicht des Manuskript und kritische Anregungen danken wir Herrn Dr. med. Henri M. Perroud, Dermatologie FMH, Grand-Places 14, 1700 Fribourg.

Literatur

- 1 Combemale P, Delolme H, Dupin M. Traitement de verrues. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:443-62.
- 2 Sterling J, Handfield-Jones S, Hudson P. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001;144:4-11.
- 3 Bunney M, Nolan M, Williams D. An assessment of methods of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. *Br J Dermatol* 1976;94:667-9.
- 4 Bart B, Biglow J, Vance J, Neveau J. Salicylic acid in karaya gum patch as a treatment for verruca vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:74-6.
- 5 Steele K, Shirodaria P, O'Hare M, Merrett JD, Irwin WG, Simpson DI, et al. Monochloroacetic acid and 60% salicylic acid as a treatment of simple plantar warts: effectiveness and mode of action. *Br J Dermatol* 1988; 118:537-43.
- 6 de Bersaques J. Vitamin A acid in the topic treatment for verruca vulgaris. *Dermatologica* 1975; 150: 369-71.
- 7 Burri P. Treatment of naevi and warts by topical chemotherapy with solcoderm. *Dermatologica* 1984;Suppl 1:52-7.
- 8 Hettich R. Solcoderm as a tool for the plastic surgeon. The treatment of verrucae. *Dermatologica* 1984; 168 Suppl 1:36-42.
- 9 Yazar S, Basaran E. Efficacy of silver nitrate pencils in the treatment of common warts. *J Dermatol* 1994; 21:329-33.
- 10 Senff H, Reinell D, Matthies C, Witts D. Topical 5-fluorouracil solution in the treatment of warts – clinical experience and percutaneous absorption. *Br J Dermatol* 1988; 118:409-14.
- 11 Weismann K, Kassis V. Treatment of condyloma acuminatum with 0,5% 5-fluorouracil-solutio. A double blind clinical trial. *Z Hautkr* 1982; 57:810-6.
- 12 Wang B, Wang B, Shao Y. A primary clinical trial of genital warts treated with domestic highly purified podophyllotoxin. *Chung Kuo I Hsueh Kuo Hsueh Yuan Hsueh Pao* 1994;16:122-5.
- 13 Vanhooetghem O, Song M. Place de la bléomycine intralésionelle dans le traitement des verrues. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:53-8.
- 14 Berth-Jones J, Bourke J, Eglitis H, Harper C, Kirk P, Pavord S, et al. Value of a second freeze cycle-thaw in cryotherapy of common warts. *Br J Dermatol* 1994; 131:883-6.
- 15 Bourke J, Berth-Jones J, Hutchinson P. Cryotherapy of common warts at intervals of 1-2 and 3 week. *Br J Dermatol* 1995;132:433-6.
- 16 Rüdlinger R. Moderne Warzenbehandlung. *Ther Umsch* 1998;55: 498-501.
- 17 Mc Burney E, Rosen D. Carbon dioxide laser treatment of verrucae vulgaris. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:45-8.
- 18 Mueller T, Carlson B, Lindy M. The use of carbon dioxide surgical laser for the treatment of verrucae. *J Am Podiatr Med Assoc* 1981; 70:136-44.
- 19 Kauvar A, McDaniel D, Geronemus R. Pulsed dye laser treatment of warts. *Arch Fam Med* 1995;4:1035-40.
- 20 Kenton-Smith J, Tan S. Pulsed dye laser therapy for viral warts. *Br J Plast Surg* 1999; 52:554-8.
- 21 Ross B, Levine V, Nehal K, Tse Y, Ashinoff R. Pulsed dye laser treatment of warts: an update. *Dermatol Surg* 1999;25:377-80.
- 22 Robson K, Cunningham N, Kruzan K, Patel DS, Kreiter CD, O'Donnell MJ, et al. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:275-80.
- 23 Stender I, Lock Andersen J, Wulf H. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid: a pilot study. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:154-9.
- 24 Stender I, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf H. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double blind trial. *Lancet* 2000;355:963-6.
- 25 Buckley D, Keane F, Munn S, Fuller L, Higgins E, Du Vivier A. Recalcitrant viral warts treated by diphenylcyprone immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999;141:292-6.
- 26 Silverberg N, Lim J, Paller A, Mancini A. Squaric acid immunotherapy for warts in children. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:803-8.
- 27 Syed T, Cheema K, Khayyami M, Ahmad S, Ahmad S, Ahmad S. Human leukocyte interferon alpha versus podophyllotoxin in cream for the treatment of genital warts in males. A placebo-controlled, double blind, comparative study. *Dermatology* 1995;191:129-32.
- 28 Dahl M. Imiquimod: an immune response modifier. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S1-5.
- 29 Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S12-7.
- 30 Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
- 31 Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1005-7.
- 32 Davis M, Gostout B, Mc Govern R, Persing D, Schut R, Pittelkow M. Large plantar wart caused by human papillomavirus-66 and resolution by topical codofovir therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:340-3.
- 33 Labrecque M, Audet D, Latulippe L, Drouin J. Homeopathic treatment of plantar warts. *Can Med Assoc* 1992;146:1749-53.
- 34 Kainz J, Kozel G, Haidvogel M, Smolle J. Homeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands: a randomized, double-blind clinical trial. *Dermatology* 1996;193:318-20.
- 35 Spanos N, Stentstrom R, Johnston J. Hypnosis, placebo and suggestion in the treatment of warts. *Psychosom Med* 1988; 50:245-60.
- 36 Harkness E, Abbot N, Ernst E. A randomized trial of distant healing for skin wart. *Am J Med* 2000; 15:507-8.