



Therapiemöglichkeiten bei Warzen

Warzen werden durch humane Papillomaviren (HPV) übertragen und verschwinden oft spontan. Bestimmte HPV-Typen können jedoch an der Entstehung maligner epithelialer Tumoren, insbesondere des Zervixkarzinoms, kausal beteiligt sein. Dieser Beitrag geht auf die Behandlungs- und Prophylaxemöglichkeiten ein.

Eine kausale Therapie gegen Viruswarzen existiert nicht. Obwohl diese unter Umständen zu einer spontanen Abheilung neigen, ist eine Behandlung sinnvoll, um eine weitere Verbreitung zu verhindern. Je nach warzenspezifischen Faktoren, Compliance des Patienten und Erfahrung des Therapeuten sind alle ablativen, chemodestruktiven und immunmodulatorischen Verfahren in Bezug auf das Resultat vergleichbar. Es bestehen jedoch grosse Unterschiede sowohl im Preis als auch im therapeutischen Aufwand, was bei der Evaluation des geeignetsten Verfahrens berücksichtigt werden muss. Bei den herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: Therapien, welche die Warzen zerstören, und der Einsatz von Immunmodulatoren.

Zerstörung der Warzen

Einfach durchführbar sind *antiseptische Behandlungen*, zum Beispiel mit Gentianaviolett 0,3 Prozent, sowie *keratolytische Verfahren* mit salicylsäurehaltigen Produkten, die auch okklusiv (Pflaster, Nagellack) verwendet werden. Vorteilhaft ist eine Aufweichung und Abtragung der Hornhaut vor der Anwendung. Traditionelle *chemische Verfahren* umfassen die Verwendung von Podophyllin, Podophylloxin, Mono-, Bi- und Trichloressigsäure. Letztere ist besonders geeignet bei kleinen, wenig keratinisierten und im Schleimhautbereich lokalisierten Kondylomen. Sie kann auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Das Zytostatikum 5-Fluorouracil wird auch kombiniert mit Salicylsäure und Dimethylsulfoxid oder zusammen mit Lidocain und Adrenalin verwendet. Lokal verwendetes Bleomycin spielt heute eine untergeordnete Rolle. Die topische Applikation von *Retinoiden* (Tretinoin 0,025 Prozent) ist bei *Verrucae planae* erfolgreich.

Der Hausarzt kann auch *Kryotherapie* mit flüssigem Stickstoff oder Kohlendioxid einsetzen, deren Effektivität mit 60 bis 90 Prozent und die Rezidivrate mit 25 bis 39 Prozent angegeben wird (3). Gegen Schmerzen ist, vor allem bei Kindern, allenfalls ein topisches Anästhetikum notwendig. Es sind auch verschiedene keratolytische Produkte mit Salicylsäure und Kryotherapieprodukte zur Heimanwendung erhältlich (siehe auch *Kasten 1*).

Alternativen zur Kryotherapie sind *chirurgisch-ablative Verfahren* wie Kohlendioxidlaser, gepulster Farbstofflaser und Elektrokauterisation, bei denen

Kasten 1:

Behandlung nichtgenitaler Warzen

Bevor eine Entfernung beim Hausarzt mittels Kryotherapie, chirurgischer oder elektrischer Methoden, ätzender Chemikalien oder Laser vorgenommen wird, kommt ohne Kontraindikationen auch eine Beratung beim Apotheker für eine Heimtherapie mit salicylsäurehaltigen Produkten (in Flüssigform oder als Pflaster) in Frage. Die Selbstbehandlung mit Salicylsäureprodukten erwies sich im Kosten-Nutzen-Vergleich als günstigste Behandlungsvariante (6).

Patienten sollten aber vor zweifelhaften Eigenbehandlungen und falschen Angaben im Internet gewarnt werden. Gewisse Autoren empfehlen öffentliche Infokampagnen über die Selbstbehandlung von Warzen (6).

In Klinik und Praxis bewährte Warzenpaste (nach Eyermann [2]):
Rp. Cignolin 0,5; Acid. Salicylic. 12,5; Paraffin liquid. 2,5; Vasel. Alb. Ad 50,0; MDS: Warzenpaste, Anwendung 2 x täglich während 5 bis 10 Tagen

Heilungsraten bis zu 100 Prozent möglich sind und Rezidivraten bis zu 49 Prozent angegeben werden (3). Ausgedehnte Kondylome der Vorhaut sind durch eine Zirkumzision manchmal besser zu behandeln. Exzision ist wegen Narbenbildung und Rezidivneigung in der Regel nur bei malignen Hautveränderungen indiziert, Entfernung mittels Scherenschlag oder Kürettage ist bei einzelnen und gestielten Feigwarzen sinnvoll. Bei Kürettage und Kryotherapie ist es wichtig, auch die periläsionale Haut zu therapieren.

Bei Genitoanalwarzen und gewöhnlichen Warzen sowie hartnäckigen Papillomen kann in Sonder-situationen auch *Cidofovir*, ein azyklisches Nukleosidphosphonat mit antiviraler Aktivität gegen verschiedene DNA-Viren, topisch verwendet werden.

Die *photodynamische Therapie* wurde für Papillome experimentell angewandt. Auch ein Effekt gegen Kondylome wurde mehrfach nachgewiesen. Von Vorteil ist die Detektion subklinischer Läsionen mittels Fluoreszenz, nachteilig sind die Schmerzen und das schlechte Ansprechen von stärker keratinisier-ten Warzen.

Weitere Substanzen mit potenzieller Wirksamkeit gegen Warzen sind *Idoxuridin*, ein Nukleosidanalogo-n mit antiviraler Aktivität gegen Herpes-simplex- und Varicella-Zoster-Viren, sowie *Polyphenon® E*, ein Extrakt aus grünem Tee.

Einsatz von Immunmodulatoren

Die Therapie mit *Imiquimod* ist das Mittel der Wahl gegen genitoanale Warzen (siehe auch *Tabelle*). Sie ist nur für Kondylome zugelassen. Die topische Anwendung der Substanz stimuliert die Produktion von Zytokinen, wodurch nach acht bis zehn Wochen eine spezifische TH1-Immunantwort hervorgerufen wird. Nebenwirkungen wie Erythem, Erosionen und Juckreiz können auftreten und kommen bei Atopikern gehäuft vor. Während alle anderen Verfahren eine Rezidivrate von etwa 50 Prozent aufweisen, liegt diejenige von Imiquimod unter 15 Prozent. Dokumentiert sind auch Erfolge mit intraanal verwendeten Imiquimod-Tamppons zur Behandlung von Kondylomen im Analkanal. Diese Therapieform kann möglicherweise einen wichtigen Beitrag zur Behandlung und Rezidivprophylaxe von intra-analen Kondylomen leisten.

Interferon (IFN) kann intraläsional oder auch systemisch (subkutan) verabreicht sowie zur Rezidivprävention nach chirurgischer Entfernung der Warzen topisch als Gel verwendet werden. Nur die intraläsionale Injektion von natürlichem und rekombinantem IFN ergab ein mässiges Ansprechen, sonst war IFN nicht effektiver im Vergleich mit Placebo oder Podophyllin. Der Einsatz dieses Zytokins mit antiviraler und antitumorale immunmodulatorischer Wirkung ist nur bei Problemfällen zu rechtfertigen.

Prävention und allgemeine Massnahmen

Wichtig zur Vermeidung der Virenausbreitung bei Plantarwarzen sind leichtes, luftdurchlässiges Schuhwerk, gutes Abtrocknen der Füsse und Zehenzwischenräume sowie das Meiden von feuchtem, kaltem Milieu.

Bei akralem Warzenbefall ist vom Rauchen abzu-sehen, da Nikotin die akrale Durchblutung ver-schlechtert.

Patienten mit Genitoanalwarzen sollten besonders gut informiert sein. Es empfiehlt sich, einen Gynä-kologen, Urologen oder Dermatologen aufzusuchen. Vor der Untersuchung des Enddarms müssen äusserlich sichtbare Warzen entfernt werden, da die Viren auch über die Instrumente übertragen werden können. Auch der Partner sollte Bescheid wis-sen und einen Arzt aufsuchen. Beim Sexualverkehr sollte ein Kondom benutzt werden, das vor Warzen im Genitalbereich und anderen Geschlechtskrank-heiten schützt. In etwa 30 Prozent der Fälle ver-schwinden die Kondylome spontan, insbesondere bei Schwangeren.

Tabelle:

Behandlung genitoanaler Warzen

(Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft, 2000)

Selbsttherapie

Podophyllotoxin
(Creme 0,15 %, Lösung 0,5% [1])

Imiquimod (Creme 5% [1])

Interferon-β
(Gel 0,1 Mio. IE/g adjuvant [1, 2])

1) Bei Schwangerschaft kontraindiziert

2) Nach chirurgischer Entfernung mit Laser/Elektrokauter oder Kryotherapie bei rezidivierenden Warzen

Ärztliche Therapie

Trichloressigsäure (Lösung < 85%)
Kryotherapie

Elektrochirurgie/Laser
Scherenschlag/Kürettage

In der Schwangerschaft, vor allem in den ersten beiden Trimestern, können die Kondylome aber auch schnell wachsen und sich ausbreiten (immunologische Toleranz). Ob eine Kaiserschnittentbindung eine Infektion des Neugeborenen zu verhindern vermag, ist nicht geklärt. Sie erscheint sinnvoll bei Obstruktion des Geburtsweges durch starken Befall und dem Risiko eines grossen Blutverlustes. Falls eine Therapie indiziert ist, sollte sie am Ende der Schwangerschaft durchgeführt werden. Dazu infrage kommen Behandlungen mit Trichloressigsäure, Kryotherapie und CO₂-Laser.

Bei den HPV-Vakzinen werden einerseits *präventive Impfstoffe* zur Prophylaxe von HPV-assoziierten Neoplasien verwendet, andererseits befinden sich *kurative Impfstoffe* zur Behandlung bereits manifester HPV-Läsionen in Entwicklung. Die hohe Häufigkeit von HPV-Infektionen in der sexuell aktiven Bevölkerung und ihr Zusammenhang mit der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs machte die Suche nach einem Schutz dringlich. Zwei Impfstoffe zeigten Erfolg versprechende Studienresultate, der eine ist bereits auch auf dem europäischen Markt zugelassen (siehe *Kasten 2*).

Effizienz der Therapien bei nichtgenitalen Warzen

W. S. Pray (3) interpretiert die Resultate einer umfassenden Cochrane-Datenbank-Auswertung der evidenzbasierten Daten zur Effizienz der Therapien bei nichtgenitalen Warzen. Berücksichtigt wurden nur randomisierte, kontrollierte Untersuchungen von Therapien bei immunkompetenten Testpersonen. 52 Untersuchungen erfüllten diese Kriterien. Bei 17 von diesen betrug die Heilungsrate bei der Placebo-Gruppe nach zehn Wochen 30 Prozent. Salicylsäure

erwies sich als potentestes Mittel. Bei 6 plazebokontrollierten Untersuchungen mit Salicylsäure als Therapeutikum betrug die Heilungsrate 75 Prozent, gegenüber nur 48 Prozent bei der Kontrollgruppe. Die Analyse der Kryotherapiebehandlungen, welche nur selten die erforderlichen Kriterien erfüllten, zeigte, dass Kryotherapie nicht wirkungsvoller war als die Verwendung von Salicylsäure oder Pflaster. Wenig Evidenz beziehungsweise Inkonsistenz der Datenlage bestand bezüglich der Wirksamkeit von intraläsionalem Bleomycin und Interferon sowie 5-Fluorouracil und photodynamischer Therapie.

Die Risiken oder die Toxizität dieser Behandlungen verlangen eine neue Beurteilung ihrer Verwendung. Der heute wegen seiner potenziellen Kanzerogenität in der Schweiz nicht zugelassene topische Kontaktsensibilisator Dinitrochlorobenzol (DNCB) erwies sich als wirkungsvoll, war jedoch der ungefährlicheren Salicylsäure nicht überlegen. Aufgrund dieser Resultate empfiehlt Pray eine Heimbehandlung mit frei verkäuflichen salicylsäurehaltigen Produkten, sofern nicht Kontraindikationen vorhanden sind (z.B. Diabetes, schlechte Durchblutung, entzündete Haut) oder die Warzen in infizierten oder geröteten Arealen, im Gesicht oder auf der Schleimhaut (Mund, Nase, Anus, Genitalien oder Lippen) lokalisiert sind. Infrage stellt der Autor den Nutzen der ärztlich verordneten Kryotherapie, die kostenaufwendiger, schmerzhafter und nicht nachweislich wirkungsvoller ist als die Anwendung von Salicylsäure. Weiter folgert er, dass die Kryotherapie zur Heimanwendung, die Dimethyläther bei höherer Temperatur verwendet, Salicylsäure klar unterlegen ist.

Andere Autoren (4) erwähnen auch Evidenz für die Heimanwendung topischer Salicylsäure und ebensolche für die ärztlich durchgeführte Kryotherapie. Zur Behandlung grossflächig befallener oder therapieresistenter Areale führen sie als Option die intraläsionale Immunotherapie auf.

Es gibt evidenzbasierte Empfehlungen für die Behandlung von Warzen, doch nur wenige der Therapien wurden konsequent durch doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien überprüft, sodass selten hohe Erfolgsquoten belegt sind. Dennoch, so M.M. Lipke (7), ist die Kenntnis der Richtlinien bei der Therapiewahl nützlich. Die Autorin weist auch auf die Bedeutung einer verbindlichen antiviralen Therapie gegen HPV hin: Nach den

Kasten 2:

Präventive Virusvakzine

Der gegen die High-risk-HPV-Typen 16 und 18 und gegen die Low-risk-Typen 6 und 11 gerichtete Impfstoff Gardasil™, der noch nicht infizierte Frauen vor Zervixkarzinomen, hochgradigen Zervix- und Vulvadysplasien sowie Genitoanalwarzen schützt, ist seit Juni 2006 in den USA und inzwischen auch in 15 europäischen Ländern, einschliesslich der Schweiz, zugelassen. Die Impfung ist indiziert für Kinder und Jugendliche von 9 bis 15 Jahren sowie für Frauen zwischen 16 und 26 Jahren.

Auch der Impfstoff Cervarix™, der gegen HPV 16 und 18 gerichtet ist und auch einen gewissen Schutz vor den HPV-Typen 31 und 45 bietet, wird weltweit bis jetzt erfolgreich an 13 000 jungen Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren (PATRICIA-Studie, Papilloma Trial to prevent Cervical Cancer In young Adults) getestet. Man rechnet mit der Marktzulassung im Jahr 2008.

Da für die Schweiz konkrete Zahlen zur Häufigkeit der HPV-Infektion und des Gebärmutterhalskrebses fehlen, will sich das Bundesamt für Gesundheit (BAG) noch nicht auf eine flächendeckende Impfstrategie festlegen, die Sektion Impfungen des BAG arbeitet jedoch an einer Empfehlung. Krebsvorsorgeuntersuchungen sind weiterhin unerlässlich, da die Impfung nicht gegen andere HPV-Typen schützt, die auch Ursache der Krebsentstehung sein können.

erfreulichen Resultaten im Bereich der onkogenen HPV-Viren sollten diese Technologien auch bei den Low-risk-HPV-Typen angewandt werden. Bis dahin bleiben das Alter des Patienten, die Lokalisation, Grösse, Anzahl und der Typ der involvierten Warzen, der Immunstatus, die verfügbaren Therapien sowie Kosten und Compliancemöglichkeiten wichtige Parameter für die Therapiewahl. In hartnäckigen Fällen sind Kombinationstherapien angezeigt. Wichtig ist auch die Patienteninstruktion, insbesondere über die Ätiologie der HPV-Infektionen. ●

Regula Patscheider

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Hengge U.R.: Papillomviruserkrankungen. Der Hautarzt 2004; 55(9): 841–854.
2. Eyermann R.: Warzen durch Infektionen mit humanen Papillomaviren, Pädiatrie 3 (2005) 16–18, Rosenfluh Publikationen.
3. Pray W.S., Pray J.J.: Treatment of Warts. US Pharmacist 2005; 30 (4).
Interessenkonflikte: W.S. Pray ist Professor für frei verkäufliche Produkte am College of Pharmacy an der Southwestern University in Weatherford, Oklahoma, J.J. Pray ist cand. pharm. ebendort.
4. Bacelieri R., Johnson S.: Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. Am Fam Physician 2005 Aug 15; 72(4): 647–652.
5. Kahn J., Berstein D.: Human papillomavirus vaccines and adolescents. Curr Opin Obstet Gynecol 2005 Oct;17(5): 476–482.
6. Thomas K.S. et al.: Effectiveness and cost-effectiveness of salicylic acid and cryotherapy for cutaneous warts. An economic decision model. Health Technol Assess 2006 Aug; 10(25): iii, ix–87.
7. Lipke M.M.: An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res 2006 Dec; 4(4): 273–293.