

## Hartnäckige Warzen und Kondylome

# Update zu Prävention und Therapie

Zur Behandlung von gewöhnlichen Warzen und Kondylomen stehen zahlreiche medikamentöse, physikalische oder operative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Allerdings verspricht keine dieser Methoden eine sichere Heilung. An den Zürcher Dermatologischen Fortbildungstagen gingen zwei Zürcher Spezialisten auf die verschiedenen Therapieoptionen ein.

Gewöhnliche Warzen an Händen und Füssen sind weitverbreitet. So zeigte ein Bevölkerungsquerschnitt unter britischen Schulkindern, dass 3,9 bis 4,9 Prozent zum Untersuchungszeitpunkt Warzen aufwiesen (1). Eine australische Studie deutete mit 6 bis 15 Prozent bei Schulkindern auf noch deutlich höhere Prävalenzen (2). Dagegen leidet unter den Erwachsenen weniger als 1 Prozent unter Verrucae. Das Gute an Warzen: Die meisten verschwinden von selbst. So heilen Plantarwarzen, gemäss einer älteren Arbeit, innerhalb von drei Jahren in zwei Drittel der Fälle spontan wieder ab (3).

### Wasser und Viren

Wie kommt man zu Warzen? In einer älteren Studie mit Schulkindern konnte gezeigt werden, dass Schüler und Schülerinnen, die nach dem Turnen duschten, zu 27 Prozent mit Plantarwarzen zu tun hatten, während Kinder, die nicht nach dem Sport duschten, nur zu 1,25 Prozent Warzen aufwiesen (4). Der Grund dafür liegt auf der Hand: Die verantwortlichen HPV-2-Viren können nur durch das Stratum corneum hindurch, wenn die Haut stark hydriert ist. Entsprechend ist das Risiko für bestimmte Berufsgruppen wie Schlachthausangestellte oder Metzger mit 33 Prozent rund doppelt so hoch, Warzen – zumeist des Typs HPV-7 – zu entwickeln, als beispielsweise bei Büroangestellten mit 15 Prozent (5). Die «Metzgerwarze» sei daher auch als Berufskrankheit anerkannt, erklärte Prof. Thomas M. Kündig vom Universitätsspital Zürich.

### Sehr unterschiedliche Wirksamkeiten

Die klassische Therapie gegen Warzen sei die Behandlung mit hoch konzentrierter Salicylsäure, deren Wirksamkeit aber nicht besonders gut sei, so Kündig. Seine eigene Erfahrung wird durch eine grosse Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2012 bestätigt, nach der lediglich mit einer Ansprechrate von 50 Prozent im Vergleich zu Placebo zu rechnen ist (6). Bei aggressiveren Säuren, wie beispielsweise Monochloressigsäure, liegt die Ansprechrate bei allgemeinen Warzen rund dreimal und bei Plantarwarzen rund doppelt so hoch wie mit Salicylsäure (7). Neu ist ein Präparat mit 85-prozentiger Amei-

ensäure. Es verspricht gemäss zweier iranischer Studien, mit einer Ansprechrate von 91 Prozent im Vergleich zur Aqua-dest-Kontrollgruppe mit 11 Prozent, eine deutliche Verbesserung (8). Allerdings darf die aggressive Säure nicht zur Behandlung von Gesichtswarzen, Genitalwarzen, Dellwarzen oder anderen Hautveränderungen eingesetzt werden. In einem eindrücklichen Beispiel zeigte Kündig, welche Schäden eine falsche Behandlung anrichten kann: Ein Patient hatte eine Warze am Finger mit Ameisensäure behandelt, diese Stelle jedoch fatalerweise über Nacht mit einem Pflaster abgedeckt. Durch die Okklusion entwickelte sich bis zum nächsten Morgen eine Verbrennung, die sich zu einem grossen Ulkus auswuchs. «Das ist schon eine aggressive Säure, die nicht okklusiv verwendet werden darf», so der Zürcher Dermatologe. Bei richtiger Anwendung habe man mit diesem sehr potenten Mittel in der Klinik jedoch gute Erfahrungen gemacht.

Bei der Kryotherapie sollte nach vorgängigem leichtem Abtragen der Hornschicht darauf geachtet werden, dass um die Warze herum zusätzlich ein schmaler Rand von zwei Millimetern eingefroren werde. Das Ergebnis sei mit einem rund 45-prozentigen Ansprechen gegenüber Placebo allerdings «nicht wahnsinnig toll», so Kündig (6). Manche Patienten würden sich, ohne längerfristigen Erfolg, jahrelang ihre Warzen vereisen lassen. Immerhin: Im Vergleich zur Salicylsäure ist die Kryotherapie etwas effizienter. Interessanterweise scheint dabei ein vierwöchiges Behandlungsintervall wirksamer zu sein als ein dreiwöchiges.

Nützen diese Methoden überhaupt nicht, kann als Ultima Ratio bei therapieresistenten Warzen Diphenylcyclopropanol in Duofilm eingesetzt werden. Tatsächlich ist eine Behandlung mit DNCB/DCP sehr effizient (nicht bei Immunsuppression anwenden!), wobei mögliche Nebenwirkungen, inklusive Alopecia areata, beachtet werden sollten. Deshalb gehöre eine solche Therapie auch in die Hände von Spezialisten, so Kündig.

Intraläsionales Bleomycin sollte mangels Wirksamkeit und wegen der dadurch verursachten starken Schmerzen eigentlich nicht mehr eingesetzt werden. Auch intraläsionales Interferon und topisches Imiqui-

mod würden bei solchen Warzen überhaupt nichts nützen. Manch einer schwört hingegen auf mehr oder weniger obskure Hausmittelchen. Auch diese können in Einzelfällen dazu beitragen, dass Warzen wieder verschwinden. Letztlich müsse die Immunantwort in der Epidermis irgendwie angestossen werden, sagte Kündig. Eine Beobachtung lässt aufhorchen: Bei Rauchern ist die Abheilungsrate von Warzen nur halb so gut wie bei Nichtrauchern.

#### 40 sexuell übertragbare HPV-Typen

Unter den humanen Papillomaviren (HPV) existieren über 120 Typen; 40 davon sind sexuell übertragbar und zwar genital, anal und oral (9). HP-Viren seien damit die weltweit am häufigsten sexuell übertragbaren Erreger, erklärte Prof. Stephan Lautenschlager vom Stadtpital Triemli in Zürich. So sind bis zu 80 Prozent der Bevölkerung irgendwann von einer zumeist unbemerkten HPV-Infektion betroffen, wobei 90 Prozent von ihnen dieses Virus innerhalb von zwei Jahren wieder komplett und symptomlos eliminieren (10). Bei rund 1 Prozent entwickeln sich allerdings Kondylome (*Condylomata acuminata*). Sie werden grundsätzlich klinisch diagnostiziert. Eine Biopsie wird jedoch empfohlen, wenn die Diagnose unsicher ist, wenn es sich um therapierefraktäre Läsionen handelt oder wenn die Betroffenen immunsupprimiert sind (z.B. bei HIV-Koinfektion).

Sind die Läsionen pigmentiert oder sind sie induziert, nicht verschieblich oder überschreiten sie eine Grösse von einem Zentimeter, könnte es sich um einen malignen Tumor handeln. Mit HPV-Typisierungen sollte insgesamt nicht unnötig viel Aufwand betrieben werden und sie sollten eigentlich nur zur zervikalen oder analen Krebsvorsorge eingesetzt werden. Solche intraepithelialen (anal) Neoplasien können beispielsweise bowenoide, verruköse, erythroplaquische oder leukoplaquische Veränderungen sein. «Wenn Sie so etwas ano-genital sehen, erfordert das eine Biopsie», so der Zürcher Spezialist.

#### Kondylome: Therapie grundsätzlich empfohlen

Das Ziel einer *Condylomata*-Therapie ist die Entfernung sämtlicher sichtbarer Warzen. Dabei sind bis zur klinischen Abheilung zumeist mehrere Behandlungszyklen notwendig. Eher seltener, jedoch durchaus möglich, ist die therapiefreie spontane Abheilung der Kondylome. Aber auch das Gegenteil kann eintreten, nämlich eine grössen- und zahlenmässige Zunahme dieser Veränderungen. «Deshalb sollten solche Manifestationen eigentlich immer therapiert werden», betonte Lautenschlager. Mit einer Therapie wird die HPV-Infektion zwar nicht eliminiert, jedoch die HPV-DNA und damit möglicherweise auch die Infektiosität wird reduziert. Eine solche Behandlung ist unter anderem abhängig von der Ausdehnung des Befundes, dem Immunstatus und der Präferenz des

Patienten – und natürlich auch von der Erfahrung des Therapeuten (11). Bei selbst applizierten Behandlungen kommen Imiquimod 5%, Podophyllotoxin, Polyphenon E10% infrage, bei den fremdapplizierten Therapien die Kryotherapie, der Elektrokauter, der CO<sub>2</sub>-Laser oder eine Exzision; zudem sind einige Off-label-Therapien möglich.

Etwas ernüchternd sei jedoch die Datenlage darüber, welche Therapieform einer anderen überlegen sei, so der Dermatologe. Sogar bei gleichen Therapieformen besteht in verschiedenen Studien hinsichtlich ihrer Heilungsraten bei Feigwarzen eine enorme Diskrepanz. So werden für die Kryotherapie Abheilungsraten von 27 bis 88 Prozent, für die Elektrochirurgie 61 bis 94 Prozent und für die Lasertherapie 23 bis 52 Prozent angegeben (12). «Diese Differenzen widerspiegeln eher die Kompetenz der Therapeuten und die Compliance der Patienten», so die Einschätzung des Zürcher Spezialisten. Positiv ist, dass bei der Mehrheit der Patienten keine ausgedehnten Läsionen bestehen.

#### Medikamentöse Therapien bei Kondylomen

Bei Kondylomen ist Imiquimod eine Behandlungsoption. Der Immunmodulator wird bis zu vier Monate dreimal wöchentlich appliziert. Dabei liegt die Clearance-Rate gemäss randomisierter, klinischer Studien nach 8 bis 16 Wochen bei 37 bis 52 Prozent. Die Ansprechrate einer solchen Therapie ist bei Frauen höher als bei Männern. Auch bei nicht zirkumzidierten Männern sind die Heilungschancen grösser. Die Hauptindikation für Imiquimod liegt deshalb bei lokalisierten Kondylomen bei Frauen und bei weniger keratinisierten Kondylomen bei Männern. Bleibt die Therapie über vier Monate erfolglos, sollte man sie abbrechen.

Der Mitosehemmer Podophyllotoxin wird als Lösung zweimal täglich über drei Tage appliziert, was nach sieben Tagen Pause dann wiederholt wird. Zeigen vier Zyklen keine Besserung, sollte man auch hier die Therapie verändern. Die Wirksamkeit ist ähnlich der einer Exzision (aber geringer als bei Kryotherapie), allerdings ist die Rezidivrate höher als bei Imiquimod. Podophyllotoxin ist durch die bessere Auftragbarkeit bei nicht zirkumzidierten Männern wirksamer als bei Frauen. Hauptindikationen sind unter anderem weniger ausgedehnte, weiche, nicht keratinisierte Feigwarzen, wobei mit Nebenwirkungen wie Brennen, Schmerzen, Erosionen oder Ulzerationen zu rechnen ist.

Ein sehr gutes Sicherheitsprofil, etwas weniger Nebenwirkungen und eine gute Anwendbarkeit besitzt Polyphenon-10%-Salbe. Allerdings muss die aus Grüntee-Extrakt hergestellte Salbe über maximal 16 Wochen täglich dreimal appliziert werden (13). Die Rezidivrate ist dabei geringer als bei Imiquimod.

## Kälte und CO<sub>2</sub>

Die Anwendung der Kryotherapie ist hingegen stark von der Erfahrung des Therapeuten abhängig, Über- und Untertherapien sind möglich. Bei einer solchen Kältebehandlung sind meist mehrere Sitzungen in wöchentlichen Abständen erforderlich (14). Als Nebenwirkungen werden Schmerzen, Blasen- und Narbenbildung (mit aufwendiger Wundpflege) oder Hypopigmentierungen beschrieben. Indikationen sind wenig ausgedehnte, perianale und endoanale Kondylome, sowie eine HIV-Koinfektion.

Dagegen werden CO<sub>2</sub>-Laser eher bei ausgedehnten Kondylomen und anatomisch heiklen Lokalisationen eingesetzt (15). Eine solch schwierige Lokalisation ist beispielsweise eine intraurethrale Beteiligung. Tatsächlich betreffen 10 bis 20 Prozent aller Condylomata acuminata die Harnröhre. Sie dringen in der Regel jedoch nicht tief ein und sind zumeist im Meatus lokalisiert. Wichtig sei hier eine Diagnostik nach der Therapie, um sicher zu sein, dass die Viren nicht weiter verschleppt würden, bemerkte der Spezialist. Die Effektivität von CO<sub>2</sub>-Lasern ist mit Elektrokauter und Exzision vergleichbar, jedoch sind bei CO<sub>2</sub>-Laser-Monotherapien höhere Rezidivraten zu beobachten (12). Noch wirksamer ist die Kombination aus CO<sub>2</sub>-Laser und Imiquimod. Gemäss einer Untersuchung aus dem Jahr 2002 kann dabei mit einer Erfolgsrate von 65 Prozent gerechnet werden, 7 Prozent der Betroffenen entwickeln nach sechs Monaten ein Rezidiv (16). Eine weitere wichtige Beobachtung: Die Rasur des Intimbereichs fördert die Verschleppung der Kondylome. Daher sollte während der Therapie ganz auf die Rasur verzichtet werden.

## Enthaltbarkeit ist eine Zier, aber ...

Zwar wäre zur Prävention von Kondylomen die Abstinenz sexueller Aktivität respektive Monogamie eine sehr wirkungsvolle Möglichkeit, aber das sei nicht sonderlich realistisch, so Lautenschlager. Dagegen haben Kondome sowohl für Hochrisiko- als auch Niedrigrisiko-HPV-Formen einen hohen präventiven Wert. So reduziert sich das Risiko einer Kondylom-übertragung bei korrekter Kondomverwendung um 70 Prozent, im Vergleich zum Geschlechtsverkehr ohne Präservativ (17). Allerdings kann es auch bei fehlender Penetration durch Haut-zu-Haut-Kontakt, aber auch durch falsche Anwendung der Kondome zu Übertragungen kommen. Zu einer solchen fehlerhaften Kondombenutzung gehört bei Männern übrigens auch die Überschätzung der eigenen Kondomgrösse.

Schliesslich stehen seit einigen Jahren auch HPV-Impfungen zur Verfügung. Immerhin werden durch HPV 5 Prozent aller malignen Tumoren verursacht, neben dem Zervixkarzinom (HPV zu 99,7 % verantwortlich), auch Anal- (90%), Vulva- (40–60%), Vagina- (40–65%), Penis- (40%) und Oropharynxkarzinome (12–30%)

(18). Tatsächlich hat in Australien eine 70-prozentige Impftrate dazu geführt, dass bei geimpften Mädchen die Kondylomhäufigkeit um rund 90 Prozent gesunken ist (von 18,6% auf 1,9%) (19).

Eine aktuelle Hochrechnung besagt, dass sogar eine Elimination der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 möglich sei, wenn 80 Prozent der Mädchen und Knaben geimpft wären. Dazu könnte auch der seit dem 1. Januar 2019 in der Schweiz zugelassene 9-valente Impfstoff beitragen, der den bisherigen 4-valenten ersetzt. Derzeit sind hierzulande 48 Prozent der 16-jährigen Mädchen gegen HPV geimpft, wobei sehr grosse kantonale Unterschiede bestehen (20). Während im Wallis 70 bis 79 Prozent geimpft sind, liegt die Quote in der Innerschweiz nur bei 20 bis 29 Prozent. «Wir sind damit von einer Elimination noch weit entfernt», so das Resümee von Lautenschlager. ▲

## Klaus Duffner

### Referenzen:

- Williams HC et al.: The descriptive epidemiology of warts in British schoolchildren. *Br J Dermatol* 1993; 128: 504-511.
- Kilkenny M et al.: The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 3. acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998; 139(5): 840-845.
- Ordoukhanian E et al.: Warts and molluscum contagiosum: beware of treatments worse than the disease. *Postgrad Med* 1997; 101: 223-233.
- Johnson LW et al.: Communal showers and the risk of plantar warts. *J Fam Pract* 1995; 40(2): 136-138.
- Keef M et al.: Cutaneous warts in butchers. *Br J Dermatol* 1994; 130: 9-14.
- Kwok CS et al.: Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Issue 9. Art. No.: CD001781.
- Bruggink SC et al.: Monochloroacetic acid application is an effective alternative to cryotherapy for common and plantar warts in primary care: a randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2015; 135(5): 1261-1267.
- Faghihi G et al.: A double-blind, randomized trial of local formic acid puncture technique in the treatment of common warts. *Skinmed* 2010; 8(2): 70-71.
- Thomas R et al.: Recurrence of Human Papillomavirus External Genital Wart Infection Among High-Risk Adults in Montreal, Canada. *Sex Transm Dis* 2017; 44: 700-706.
- Baseman JG et al.: The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32(1): 16-24.
- Lautenschlager S: Genitale Warzen. *Kompodium Evidenzbasierte Medizin* 2006; Hans Huber.
- Maw R et al.: Critical appraisal of commonly used treatment for genital warts. *Int J STD & AIDS* 2004; 15: 357-364.
- Gross G et al.: Polyphenon® E. Eine neue topische Therapie für Condylomata acuminata. *Hautarzt* 2008; 1: 31-35.
- von Krogh G et al.: European guideline for the management of anogenital warts. *Int J STD & AIDS* 2001; 12: 40-47.
- Maw R et al.: National guidelines for the management of anogenital warts. *Sex Transm Dis* 1999; 75: 71-75.
- Hoyne UB et al.: Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10: 79-88.
- Winer RL et al.: Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *NEJM* 2006; 354: 2645-2654.
- Marra E et al.: Type-Specific Anal Human Papillomavirus Prevalence Among Men, According to Sexual Preference and HIV Status: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2019; 219: 590-598.
- Read TRH et al.: The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 544-547.
- Dietrich L et al.: Vaccination anti-HPV: mise à jour 2019 pour la consultation. *Swiss Med Forum* 2019; 19(1314): 220-226.

Quelle: Zürcher Dermatologische Fortbildungstage; Vorträge «Warzen: Klinik und Behandlungsmöglichkeiten» (Thomas Kündig), «Genitale HPV-Infektionen: Klinik, Therapie und Prävention» (Stephan Lautenschlager). 26. Juni 2019 in Zürich.