



# Wie soll man vulgäre Warzen behandeln?

## *How to Treat Common Cutaneous Warts?*

Andreas Sönnichsen

### Frage

Vulgäre Warzen (*Verrucae vulgares*) stellen in der hausärztlichen Praxis einen häufigen Behandlungsanlass dar, da sie trotz ihrer Harmlosigkeit als störend und vor allem kosmetisch unerwünscht empfunden werden. Es werden zahlreiche Therapiemöglichkeiten angeboten, teilweise verschreibungspflichtig, teilweise auch frei verkäuflich. Gibt es belastbare Studienevidenz zu den angebotenen Therapiemöglichkeiten? Welche Therapie sollte primär empfohlen werden? Welche Behandlung kommt am ehesten als Reservetherapie bei Versagen einer „Standardtherapie“ in Betracht?

### Antwort

Für die Anwendung von Salicylsäurepräparaten als Pflaster oder Lösung liegt Studienevidenz aus Metaanalysen randomisiert kontrollierter Studien vor (Evidenzlevel Ia, Empfehlungsgrad A, Number needed to treat [NNT] 5). Diese Behandlung empfiehlt sich daher als First-Line-Therapie. Auch für die Kombination von Salicylsäure und 5-Fluorouracil gibt es belastbare Evidenz aus mehreren randomisiert kontrollierten Studien. Der Evidenzlevel muss jedoch aufgrund von Studiengröße und -qualität abgewertet werden (IIa, Empfehlungsgrad B, NNT 2,5). Diese Kombination sollte beim Versagen einer alleinigen Salicylsäurebehandlung eingesetzt werden. Die Studienlage hinsichtlich der Effektivität der Kryotherapie ist eingeschränkt bzw. widersprüchlich. Ein sicherer Wirknachweis wurde bisher nicht erbracht. Die Evidenz für andere Chemo-/Immuntherapeutika ist auf unkontrollierte Fallserien begrenzt und für eine generelle Empfehlung unzureichend.

### Question

Common cutaneous warts (*verrucae vulgares*) are a frequent cause of consultation in family practice. Though harmless in most cases, many patients perceive them as annoying and as a cosmetic problem. Various therapeutic measures are available, either per prescription or over the counter. Is there reliable evidence from clinical studies supporting any of these treatment methods? Which type of therapy should be recommended as first line treatment? Which alternative therapy should be recommended if first line treatment fails?

### Answer

The effectiveness of salicylic acid patches and solutions has been shown in meta-analyses of randomized controlled trials (evidence level Ia, grade of recommendation A, NNT 5). Salicylic acid is therefore recommended as first line therapy. There also exists evidence from several randomized controlled trials regarding the beneficial effect of a combination of salicylic acid and 5-fluorouracil, but evidence level must be downgraded because of study size and quality (evidence level IIa, grade of recommendation B, NNT 2,5). It is recommended to use this combination if salicylic acid alone fails. Studies on the effectiveness of cryotherapy are limited and inconsistent, and secure proof remains lacking. Evidence for all other chemo- or immunotherapeutic agents is limited to uncontrolled case series and therefore insufficient for a general recommendation.

### Hintergrund

*Verrucae vulgares* oder vulgäre Warzen sind benigne epitheliale Akanthome der Haut und gehören zu den häufigsten Hauterkrankungen schlechthin. Je nach Literaturquelle wird eine Prävalenz von 10–20 % in der Bevölkerung angegeben. Kinder sind deutlich häufiger betroffen als Erwachsene. Eine besondere Disposition besteht bei zellulären Immundefekten oder unter immunsuppressiver Therapie (z.B. nach Organtransplantation)

[1, 2]. *Verrucae vulgares* werden durch Humane Papilloma Viren (ds-DNA-Viren aus der Gruppe der Papillomaviridae) hervorgerufen und sind infektiös. Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion oder direkten Kontakt. Eintrittspforte für die Erreger können kleinste Hautverletzungen sein. In den meisten Fällen ist der Ansteckungsweg nicht mehr nachvollziehbar, da die Inkubationszeit Wochen bis Monate beträgt. Mittlerweile sind über 150 genetisch distinkte HPV-Typen bekannt, die

verschiedenste Haut und Schleimhauterkrankungen auslösen können (neben vulgären Warzen z.B. Dornwarzen, plane Warzen, spitze Kondylome [anogenitale Feigwarzen]), sowie das Cervix-, Anal- und Peniskarzinom. Für die Entstehung von vulgären Warzen sind die HPV-Typen 1, 2, 4, 5, 29 und wahrscheinlich weitere verantwortlich [1, 2].

Bei der Behandlung ist aufgrund einer hohen Spontanheilungsrate (für Kinder 67 % innerhalb von zwei Jahren [3]) eine abwartende Haltung gerech-

<b>Keratolytische Verfahren</b>	Salicylsäure Trichloressigsäure Ameisensäure
<b>Chirurgische Verfahren</b>	Exzision Curettage Kryotherapie (Vereisung) Farbstofflaserbehandlung
<b>Chemo- und Immuntherapeutika</b>	5-Fluorouracil Imiquimod Bleomycin Dithranol (Anthralin, Cignolin)
<b>Sonstige Verfahren</b>	Dinitrochlorobenzol Okklusionsbehandlung mit Klebeband

**Tabelle 1** Therapieverfahren zur Behandlung vulgärer Warzen

fertigt. Auch alternative und esoterische Methoden haben hier möglicherweise einen Platz. Für Fälle, in denen die Spontanremission ausbleibt oder eine schnellere Heilung erwünscht ist, bei ausgedehntem Befall und bei Ausbreitungstendenz werden eine Vielzahl von Mitteln und Methoden angeboten. Die wichtigsten therapeutischen Verfahren sind in Tabelle 1 aufgeführt. Neben den Einzelverfahren werden zahlreiche Kombinationen angewandt. Es stellt sich nun die Frage, welche dieser Verfahren oder Kombinationsverfahren durch belastbare Studienevidenz abgesichert sind und zur Anwendung empfohlen werden können.

## Literaturrecherche

In einer unsystematischen Literatursuche recherchierten wir in der Cochrane Database of Systematic Reviews, in Medline/Pubmed und in Google sowie auf den Herstellerseiten nach Reviews und randomisiert kontrollierten Einzelstudien.

## Ergebnisse

In einen Cochrane Review aus dem Jahr 2012 wurden 85 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, die sich mit diversen Verfahren zur Behandlung von Hautwarzen verschiedenster Art befassen [4]. Es wurden sowohl placebo-kontrollierte Studien als auch Vergleichsstudien zweier oder mehrerer Verfahren untersucht.

In sechs Studien wurde die Heilungsrate von lokal applizierter Salicylsäure gegen Placebo oder keine Therapie getestet.

Diese lag für Salicylsäure um den Faktor 1,56 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,20–2,03) über Placebo. Allerdings lag die Heilungsrate mit Placebo auch bereits bei fast 40 %, und knapp über 40 % der mit Verum Behandelten waren Therapieversager. Die Number Needed to Treat (NNT) lag somit bei etwa 5.

In drei Studien wurde die Kryotherapie mit Placebo bzw. keiner Behandlung verglichen. Auch hier fand sich eine um 1,45 höhere Heilungsrate unter Kryotherapie. Das Ergebnis war jedoch bei einem 95%-KI von 0,65–3,23 statistisch nicht signifikant, möglicherweise aufgrund zu niedriger Fallzahlen in den Studien. Die Behandlungsintervalle spielten für den Erfolg der Kryotherapie keine Rolle. Die „Aggressivität“ der Kryotherapie ist jedoch möglicherweise bedeutsam: In vier Studien zeigt sich beim Vergleich von „aggressiver“ versus „zurückhaltender“ Kryotherapie ein Vorteil für die aggressive Therapie (Heilungsrate um den Faktor 1,90, 95%-KI 1,15–3,15, signifikant höher in der zurückhaltend behandelten Gruppe).

Vier randomisiert kontrollierte Studien verglichen lokal applizierte Salicylsäure mit Kryotherapie und fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Verfahren (Heilungsrate Kryotherapie 43,6 %, Salizylsäure 35,4 %, relativ 1,26, 95%-KI von 0,88–1,71). Allerdings zeichneten sich auch diese Studien durch niedrige Fallzahlen aus (insgesamt 351 Patienten mit Kryotherapie, 356 Patienten mit Salicylsäure).

In zwei Studien war die Kombinationsbehandlung aus Kryotherapie und Salicylsäure einer alleinigen Behandlung mit Salicylsäure leicht, aber signifikant überlegen (Heilungsrate um den

Faktor 1,24, 95%-KI 1,07–1,43, höher). Dagegen verfehlte die Kombinations-therapie gegenüber alleiniger Kryotherapie knapp das Signifikanzniveau (Heilungsrate um den Faktor 1,20, 95%-KI 0,99–1,45, höher).

In zwei Studien wurde lokal appliziertes Dinitrochlorobenzol (DNCB) untersucht. Diese Substanz soll als lokaler Kontaktsensibilisator zu einer Immunreaktion führen, die den Heilungsprozess einleitet. Es scheint zwar durchaus eine gewisse Effektivität vorzuliegen, die Studienlage ist aber begrenzt, die hochgiftige Substanz ist als Arzneimittel in Deutschland nicht verfügbar, und die Risiko/Nutzen-Relation rechtfertigt den Einsatz bei einer Behandlung harmloser Warzen nicht.

5-Fluorouracil erwies sich in Kombination mit Salicylsäure sowohl gegenüber Placebo (Heilungsrate um 1,75 höher) als auch gegenüber Curettage (Heilungsrate um 1,29 höher) als wirkungsvoll. Eine Metaanalyse wurde jedoch im Cochrane-Review nicht durchgeführt und die 95%-KI wurden nicht berichtet.

Die im Cochrane-Review ebenfalls untersuchte Okklusionstherapie mit Klebeband, die photodynamische Therapie und die Farbstofflaserbehandlung erwiesen sich in den eingeschlossenen, randomisiert kontrollierten Studien als wirkungslos.

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2004 befasste sich explizit mit der Kombinationsbehandlung aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Salicylsäure [5]. In dieser Arbeit führten die Autoren im Gegensatz zu den Autoren des Cochrane-Reviews eine Metaanalyse durch. Die Kombinationsbehandlung erwies sich in dieser Metaanalyse aus acht randomisiert kontrollierten Studien sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Salicylsäure alleine als signifikant überlegen. Das relative Risiko für Therapieversagen lag unter der Kombinations-therapie bei 0,42 (95%-KI 0,34–0,50). Die Erfolgsrate unter der Kombinations-therapie betrug 63,4 % versus 23,1 % ohne 5-FU (NNT etwa 2,5).

Über die anderen in Tabelle 1 genannten Chemotherapeutika existiert wie schon am Cochrane Review abzulesen so gut wie keine Studienliteratur. Dithranol ist in Kombination mit Salicylsäure als Antipsoriasisikum verfügbar und wird *off label* gegen Warzen eingesetzt. Randomisiert kontrollierte Studi-

en über die Substanz in der Behandlung von Warzen konnten nicht gefunden werden.

Über die Effektivität chirurgischer Verfahren wie Exzision, Curettage oder Entfernung mit der Diathermieschlinge existieren nur Fallberichte oder Fallserien, keine randomisiert kontrollierten Studien [1]. Eine generelle Empfehlung lässt sich daher nicht ableiten und diese Therapieformen bleiben Einzelfällen vorbehalten, die auf die empfohlene Therapie nicht ansprechen. Gleiches gilt für CO<sub>2</sub>-Laser, Erbium-Laser, und Farbstofflaser. Bei all diesen Therapieformen ist zu bedenken, dass es zu Wundheilungsstörungen, Narbenbildung und Hyperpigmentierung kommen kann [1].

### Fazit

Die breiteste Studienevidenz (Ia) liegt für Salicylsäurepräparate (entweder als Lösung, z.B. Verroid, oder als Pflaster, z.B. Guttaplast) vor. Die NNT für diese Behandlung liegt bei etwa 5, Empfehlungsgrad A. Ebenfalls akzeptable Evi-

denz (IIa) kann für die Kombination aus Salicylsäure und 5-Fluorouracil (z.B. Verurmal) festgestellt werden (NNT etwa 2,5), Empfehlungsgrad B.

Die Evidenz für die Einzeltherapie mit anderen Chemo-/Immuntherapeutika (Dithranol, Bleomycin, DNCB, Podophylloxylin, Imiquimod) oder Kombinationen dieser Substanzen mit Salicylsäure ist begrenzt. Teilweise liegen Studienergebnisse aus unkontrollierten Fallserien vor. Eine generelle Empfehlung ist nicht möglich. Die Behandlung erfolgt teilweise *off label*, da die Präparate nur zur Behandlung von spitzen Kondylomen zugelassen sind.

Die Studienlage hinsichtlich der Effektivität der Kryotherapie ist eingeschränkt bzw. widersprüchlich. Ein sicherer Wirknachweis wurde bisher nicht erbracht. Einzelne randomisiert kontrollierte Studien weisen darauf hin, dass Kryotherapie ähnlich effektiv sein könnte wie eine Behandlung mit Salicylsäure. Hier sind qualitative Studien mit ausreichend hohen Fallzahlen für einen belastbaren Wirksamkeitsnachweis zu fordern.

Alle anderen Therapieoptionen wurden bisher nur an Einzelfällen und Fallserien erprobt und stellen allenfalls Reservemaßnahmen bei Therapieresistenz dar.

### Literatur

1. Ploetz SG, Ring J. Verrucae vulgares – clinical overview. MMW Fortschr Med. 2011 Mar 24; 153: 38–41
2. Moll I. Dermatologie – Duale Reihe. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2010, S. 229–230
3. Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts. Arch Dermatol 1963; 87: 74–78
4. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD001781.
5. Zschocke I, Hartmann A, Schlobe A, et al. Efficacy and benefit of a 5-FU/salicylic acid preparation in the therapy of common and plantar warts-systematic literature review and meta-analysis. JDDG 2004; 2: 187–93



Quelle: Verkehrsamt der Stadt Bozen



Quelle Verkehrsamt der Stadt Bozen



Quelle: Südtirol Marketing/Valentin Fendler

## 49. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Bedeutung der Allgemeinmedizin: für Patient, Familie und Gesellschaft

vom 17. – 19. September 2015 in Bozen – Südtirol

unibz



Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Società Altoatesina di Medicina Generale



Südtiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin