

Diplomarbeit

**Behandlung von Warzen – Vergleich zweier nicht
invasiver Behandlungsmethoden bei
juvenilen Verrucae vulgares :
35 % TCA vs. Kryotherapie**

eingereicht von

Lisa Schmidhumer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr*in Daisy Kopera, MBA

Graz, 15.05.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 15.05.2025

Lisa Schmidhumer e.h.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während des Studiums begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Univ. Prof. Dr*in Daisy Kopera für ihre Unterstützung und konstruktive Kritik im Diplomarbeitsprozess. Nicht nur die gemeinsame Hingabe zur Dermatologie, sondern auch die geteilten Vorlieben für Reisen, Kunst und Kulinarik ermöglichten mir eine angenehme Zusammenarbeit mit einer inspirierenden Persönlichkeit.

Mein aufrichtiger Dank gebührt auch allen Schüler:innen und Erziehungsberechtigten, die an der Studie mitwirkten und diese somit ermöglichten.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Eltern Manuela und Jochen, die nie den Glauben an mich verlieren, meine Urgroßeltern und Großeltern für ihre Geduld und ihre moralische wie auch finanzielle Unterstützung während meiner Studienzeit. Ohne euren Beistand wäre es jetzt nicht möglich, diese Worte niederzuschreiben.

Ebenfalls bedanke ich mich bei meinen Freunden Lukas, Daniela, Patricia und Florian mit denen ich viele schöne, traurige und vor allem lustige Momente teilen darf. Ihr habt einen besonderen Platz in meinem Herzen.

Mein tiefster Dank geht an meine Partnerin Michaela, die mich in jeder Lebenslage begleitet und mich stets mit ihrer Warmherzigkeit und Geborgenheit auffängt. Danke für deine aufrichtige Liebe.

Lisa Schmidhumer

Zusammenfassung

Die Diplomarbeit *Behandlung von Warzen - Vergleich zweier nicht invasiver Behandlungsmethoden bei juvenilen Verrucae vulgares: 35 % TCA vs. Kryotherapie* bearbeitet einerseits in einem literaturbasiertem Anteil den theoretischen Hintergrund von Warzen und andererseits einen empirischen Teil, welcher das Ansprechen auf zwei verschiedene topische Interventionen an gewöhnlichen Warzen an Händen und/oder Füßen bei Kindern zwischen 10 und 16 Jahren untersucht.

Der experimentelle Teil der Diplomarbeit umfasst ein Projekt, bei dem das Studienteam der Universitätsklinik Graz für Dermatologie und Venerologie Schüler:innen der 5. – 10. Schulstufe ermöglichte, anhand eines Einladungsschreibens an der Studie mitzuwirken.

All jene Kinder, die an der nicht randomisierten klinischen Studie teilnahmen, wurden anschließend durch die Prüferin, nach dem Zufallsprinzip, in zwei unterschiedliche Behandlungsgruppen eingeteilt: Gruppe A: 35 % Trichloressigsäure (TCA) und Gruppe B: Kryotherapie mittels Norfluran-Kryospray. Es wurden jeweils bis zu neun Behandlungsdurchgänge im Abstand von einer Woche durchgeführt. Ergebnisse und Vergleiche wurden anhand von Fotodokumentation erhoben und gemäß einer fünfstufigen Skala beurteilt (1 Abheilung, 2 deutliche Besserung, 3 Besserung, 4 gleichbleibend, 5 Verschlechterung). Des Weiteren wurden die Schüler:innen angehalten, mithilfe einer Schmerzskala den Grad der Empfindung der Behandlung zu beurteilen (von 0 nicht unangenehm bis 10 sehr unangenehm).

Mithilfe der so gewonnenen Daten wurde der Unterschied dieser zwei nicht invasiven Methoden zur Behandlung von Verrucae vulgares an Händen und/oder Füßen eingeschätzt und mögliche Zusammenhänge zwischen Remission und der gewählten Therapie analysiert.

Abstract

The diploma thesis *Treatment of warts - Comparison of two non-invasive treatments for juvenile verrucae vulgares: 35 % TCA vs. cryotherapy* deals with the theoretical background of warts in a literature-based part as well as an empirical part that examines the response to two different topical interventions for common warts on hands and/or feet in children between the ages of 10 and 16.

The experimental part of the diploma thesis comprises a project in which the study team of the University's Clinic Graz for Dermatology and Venereology enabled school pupils (grades 5-10) to participate in the study by means of an invitation letter. Those children who participated in the non-randomised study were then randomly divided into two different treatment groups by the investigator: Group A: 35 % trichloroacetic acid (TCA) and Group B: cryotherapy using norflurane - cryospray. In each case, up to nine treatment rounds are to be carried out at intervals of one week. Results and comparisons were assessed by photo documentation and the outcome divided into groups according to a five-level scale (1 healing, 2 clear improvement, 3 improvement, 4 constant, 5 worsening). Furthermore, the students are asked to rate the degree of sensation of the treatment using a pain scale (from 0 not unpleasant to 10 very unpleasant).

The data obtained was used to assess the difference between these two non-invasive methods for the treatment of verrucae vulgares on hands and/or feet and to analyse possible correlations between remission and the chosen therapy.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

- Kopera, D., Schmidhumer, L. Profan, aber immer aktuell: Behandlung von Warzen. *hautnah* (2025). <https://doi.org/10.1007/s12326-025-00700-1>.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
1. Einleitung	4
2. Grundlagen der Haut	5
2.1 <i>Anatomie der Haut</i>	5
3. Wichtige Virusinfektionen der Haut	6
3.1 <i>Pockenviren</i>	6
3.2 <i>Coxsackieviren</i>	7
3.3 <i>Herpesviren</i>	8
3.4 <i>Paramyxoviren</i>	9
4. Humanes Papillomavirus	10
4.1 <i>Ätiologie</i>	10
4.2 <i>Pathogenese</i>	11
4.3 <i>Diagnostik</i>	12
4.4 <i>Risikofaktoren</i>	12
4.5 <i>Krankheitsbilder</i>	13
5. Verruca vulgaris	17
5.1 <i>Definition</i>	17
5.2 <i>Morphologie</i>	18
5.3 <i>Differentialdiagnosen und Prognose</i>	19
5.4 <i>Therapiemöglichkeiten</i>	19
6. Einleitung zur klinische Studie	24
6.1 <i>Hintergrund</i>	24
6.2 <i>Ziele der Studie</i>	26
6.3 <i>Studienpopulation und Dauer</i>	27
6.4 <i>Rekrutierung</i>	28
6.5 <i>Studienablauf</i>	28
6.6 <i>Ein/Ausschlusskriterien der Studie</i>	30
6.7 <i>Ethische Überlegungen</i>	30
6.8 <i>Risikoabschätzung</i>	31

7. Material und Methoden	32
8. Ergebnisse	35
8.1 <i>Wirksamkeit</i>	36
8.2 <i>Empfindung</i>	40
8.3 <i>Weitere Erkenntnisse</i>	41
9. Diskussion	43
Literaturverzeichnis	45
Anhang.....	57

Abkürzungen und deren Erklärung

TCA	-	Trichloroacetic Acid / Trichloressigsäure
HSV	-	Herpes Simplex Virus
HPV	-	Humanes Papillomavirus
LrHPV	-	Low risk Humanes Papillomavirus
HrHPV	-	High risk Humanes Papillomavirus
DNA	-	Deoxyribonucleic Acid / Desoxyribonukleinsäure
HIV	-	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	-	Acquired Immune Deficiency Syndrome
STD	-	Sexually Transmitted Disease
CIN	-	Cervical Intraepithelial Neoplasia
LSIL	-	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion
HSIL	-	High grade Squamous Intraepithelial Lesion
uVIN	-	usual type Vulvar Intraepithelial Neoplasia
OPSCC	-	Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma
SA	-	Salicylic Acid / Salicylsäure
PDL	-	Pulsed Dye Laser
ICF	-	Informed Consent Form
CRF	-	Case Report Form

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 - HPV-Genera (25).....	10
Abb. 2 - Histologie Verruca vulgaris (67).....	18
Abb. 3 - Strukturformel TCA (eigene Darstellung).....	21
Abb. 4 - Gruppenverteilung (107).....	35
Abb. 5 – Geschlechterverteilung Behandlungsgruppen	35
Abb. 6 - Therapieerfolg (107)	36
Abb. 7 - Abheilung TCA (107)	37
Abb. 8 - therapierefraktäre Warze TCA (107).....	38
Abb. 9 - Abheilung Kryotherapie I (107).....	38
Abb. 10 - Abheilung Kryotherapie II.....	39
Abb. 11 - deutliche Besserung Kryotherapie	39
Abb. 12 - teilweise Abheilung Kryotherapie (107).....	40
Abb. 13 - Schmerzmittelwert (107).....	40
Abb. 14 - Lokalisation.....	41
Abb. 15 – Geschlechterverteilung Warzenanzahl.....	42
Abb. 16 – Häufigkeit Warzen nach Alter.....	42

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 - HPV-induzierte Warzen, nach Häufigkeit gereiht, angelehnt an (30)	17
Tab. 2 - Häufigkeit Alter.....	42

1. Einleitung

Warzen sind häufig, ärgerlich und meist ohne Krankheitswert. Sie werden durch das Humane Papillomavirus übertragen und neigen in den meisten Fällen zu einer hohen Spontanheilungsrate. Manche Warzen können jedoch über Monate und Jahre persistieren und dadurch ästhetische und schmerzhaft Probleme verursachen. Vor allem Kinder und Jugendliche sind häufig aufgrund der hohen Kontagiosität des Virus betroffen, wodurch eine Behandlung zur Leidensminderung notwendig werden kann. (1,2)

Da in dieser vulnerablen Bevölkerungsgruppe ein adäquater Therapieansatz positiv zur Compliance und damit zu einem höheren Therapieerfolg beitragen kann, wird in der vorliegenden Diplomarbeit neben dem theoretischen Einblick in die Thematik auch ein empirischer Teil mit Gegenüberstellung zweier verschiedener Topika bei der Behandlung von Warzen behandelt.

Ziel der Arbeit ist es herauszufinden, welche Therapieart bei Kindern und Jugendlichen die bessere Wirkung erzielt und welche der Behandlungsmethoden als angenehmer empfunden wird. Dazu wurden die Schüler:innen nicht randomisiert, nach dem Zufallsprinzip, in zwei unterschiedliche Behandlungsgruppen separiert: Gruppe A – Behandlung mit 35 % Trichloressigsäure und Gruppe B – Kryotherapie mit Norfluran.

Die folgende Aufarbeitung der Diplomarbeit bietet einerseits den nötigen theoretischen Hintergrund über Grundlagen und andererseits eine prospektive Studie, welche Hypothesen zur Wirksamkeit und Schmerzempfindung der unterschiedlichen Therapiearten bei Kindern und Jugendlichen aufschlüsselt.

2. Grundlagen der Haut

Die Haut ist mit einer Oberfläche von bis zu 2 m² und einem Gesamtgewicht von etwa 15 kg das größte und schwerste Organ des Menschen. Sie steht im ständigen Austausch mit der Umwelt und schützt vor dieser. Neben ihrer Schutzfunktion dient sie vor allem zur individuellen Präsentation nach außen und Kommunikation mit der Umwelt. (3,4)

2.1 Anatomie der Haut

Anatomisch unterscheidet man makroskopisch in Felder- und Leistenhaut. Während die Felderhaut den Großteil des Körpers bedeckt und Haare und Drüsen besitzt, betrifft die Leistenhaut nur die Palmar- und Plantarflächen der Extremitäten mit dem typischen genetisch-determinierten Leistenmuster. (3)

Mikroskopisch werden drei verschiedene Schichten mit unterschiedlichen Strukturen und Funktionen beschrieben. (3,4)

Die Epidermis, auch Oberhaut genannt, stellt die äußerste Barriere zur Umgebung dar. Bestehend aus verhorntem Plattenepithel mit reichlich Keratinozyten, Melanozyten, neuroendokrinen Zellen und Immunzellen trägt sie neben der Barrierefunktion auch zur Pigmentierung der Haut und zum Tastsinn bei. (3,4)

Die Epidermis ist fest an der darunterliegenden Dermis, der Lederhaut, fixiert. Beide Hautschichten gemeinsam werden als Kutis zusammengefasst. Im Übergang zur Lederhaut findet man vor allem lockeres Bindegewebe aus Kollagen Typ III und I, Gefäße, Nerven und Mechanorezeptoren. Näher an die Subkutis reichend, dominieren straffe Kollagenfasern vom Typ I und elastische Fasern für die Reißfestigkeit und Dehnbarkeit der Haut, Zellen des taktilen Systems, Drüsen, Gefäße, Nervenfasern und Haarfollikel. (3,4)

Die tiefste Schicht der Hautdecke bildet die Großteils aus Fett- und Bindegewebe bestehende Subkutis, welche sowohl als Druckpolster, Wärmeisolator und als Verankerung vieler Gefäße und Nerven dient. (3,4)

Aufgrund der anatomischen Beschaffenheit ist es diesem Sinnesorgan möglich, einer Vielzahl an Umweltfaktoren standzuhalten. Neben mechanischen Einflüssen, ultraviolettem Licht oder Temperatur ist die Haut auch ständig Mikroorganismen wie Pilzen, Bakterien oder Viren ausgesetzt. (3,4)

3. Wichtige Virusinfektionen der Haut

3.1 Pockenviren

- **Molluscum contagiosum**

Eine Art des Pockenvirus, namens Molluscipoxvirus, verursacht kleine, kugelige Papeln mit zentraler Einkerbung, die vor allem Stamm, Achseln, Extremitäten und Gesicht bei Kindern und hauptsächlich anogenitale Bereiche des Erwachsenen besiedeln. Das DNA-Virus wird durch Kontakt- und Schmierinfektionen übertragen. Aufgrund von Entzündungen, Juckreiz oder auch aus kosmetischen Gründen kann eine Behandlung mit Kryotherapie, Kürettage oder Cantharidin notwendig werden. (5,6)

- **Ecthyma contagiosum**

Ein anderer Stamm der Pockenfamilie, das Parapoxvirus, wird durch Kontakt zu Tieren wie Schafe oder Ähnlichem übertragen. Das hoch ansteckende DNA-Virus verursacht ein anfängliches Erythem mit anschließenden nekrotischen Knoten, die im Verlauf spontan und narbenlos abheilen. (7,8)

- **Melkerknoten**

Das üblicherweise durch Kühe übertragene Virus gehört ebenfalls zur Gattung der Parapoxviren. Dies erklärt die ähnliche Morphologie zum Krankheitsbild des Ecthyma contagiosum mit initialer Bildung von Papeln, die sich im weiteren Verlauf zu Knötchen mit Krustenbildung entwickeln, welche anschließend zur narbenlosen Spontanremission neigen. (8,9)

- **Affenpocken**

Seit 2022 verbreitet sich das Orthopoxvirus vermehrt in über 100 Ländern. Zu den natürlichen Wirten zählen vor allem Nagetiere und Primaten aus zentralen Regionen Afrikas. Durch Kontakt zu infizierten Tieren und Menschen gelangt das Virus zum Menschen und kann durch horizontale und vertikale Transmission weiterverbreitet werden. Neben grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Myalgie oder Kopfschmerz sind kutane Manifestationen in Form von Bläschen und Pusteln, welche anschließend verkrusten, möglich. Das Virus kann ebenso die Schleimhäute betreffen. Die Infektion geht meist mit einem komplikationslosen, selbstlimitierenden Verlauf einher, wobei sie in Ausnahmefällen zu schweren Komplikationen mit hämorrhagischen, nekrotischen und obstruktiven Komponenten führen kann. (10,11)

3.2 Coxsackieviren

- **Hand-Fuß-Mund-Krankheit**

Coxsackie A16 gehört zu den dominierenden Erregern der Hand-Fuß-Mund-Krankheit und tritt am häufigsten im Kindesalter auf. (12) Makroskopisch imponieren orale Enantheme mit vesikulösen Exanthenen vor allem an den Handinnenflächen und Fußsohlen. (11) Die Krankheit zeigt normalerweise einen milden und selbstlimitierenden Verlauf, kann in seltenen Fällen jedoch auch lebensbedrohlich werden. (13)

- **Herpangina**

Ein weiterer Vertreter der Coxsackie A Viren verursacht Vesikel und Ulzerationen der Mundschleimhaut bei gleichzeitig grippeähnlichen Symptomen und Halsschmerzen. Bevorzugt zeigt sich dieses Krankheitsbild bei Kindern, insbesondere in den Sommermonaten. (14)

3.3 Herpesviren

- **Varizellen**

Das Varicella-Zoster Virus verursacht initial rote Flecken, welche sich zunächst zu Papeln und anschließend zu juckenden, kontagiösen, flüssigkeitsgefüllten Bläschen entwickeln. Auch Enantheme der Mundschleimhaut sind möglich. Meistens kommt es nach zwei bis drei Wochen zur narbenlosen Abheilung. (15) Selten kommt es zu einem infektiösen Befall des Zentralnervensystems mit einhergehender Meningitis, Enzephalitis oder Myelopathien. (16)

- **Herpes zoster**

Das Varicella-Zoster Virus verbleibt nach Erstinfektion in den Ganglienzellen und kann durch Reaktivierung zum klinischen Bild einer Zoster-Infektion führen. (17) Meist sind die Nervensegmente der thorakalen oder lumbalen Region mit dem charakteristischen neuralgischen Schmerz und einem primären Erythem betroffen. Im weiteren Verlauf kommt es zur Entwicklung herpetiformer Bläschen mit anschließender Abheilung innerhalb von zwei bis drei Wochen. (8) Durch Beteiligung des Trigemminusnervs in Form eines Zoster ophthalmicus kann es zu Komplikationen einer Keratitis, Uveitis oder bei Infektion der zerebralen Gefäße auch zu Schlaganfällen kommen. (17)

- **Herpes simplex**

Herpes Simplex Virus 1 (HSV 1) oder HSV 2 können sich entweder genital oder extragenital manifestieren. Auch diese Herpesviren etablieren eine Latenz in Neuronen, weshalb auch hier eine Reaktivierung möglich ist. Unter der Entstehung eines ödematösen Erythems kommt es im Verlauf zu Erosionen und Verkrustungen und narbenloser Spontanremission innerhalb von zwei Wochen. (15,18)

Eine schwere Infektion kann bei vorliegender reduzierter Immunabwehr aufgrund konsumierender Erkrankungen, in Form eines Ekzema herpeticum, mit begleitendem reduziertem Allgemeinzustand und hohem Fieber auftreten. (15,18)

3.4 Paramyxoviren

- **Masern**

Die Infektion mit dem höchstinfektiosen Morbillivirus führt zu den typischen oralen Koplik-Flecken und einem makulopapulösen Exanthem mit üblichem Ausbreitungsmuster von zentral nach peripher. (15,19)

Schwerwiegendere Komplikationen wie Enzephalitis oder Pneumonie können vor allem bei Infektionen im Erwachsenenalter oder bei Immunschwäche vorkommen. (19) Nach Infektion besteht eine dauerhafte Immunität. (15)

- **Rötelviren**

Das Rubivirus, im Volksmund auch als Rötelvirus bekannt, verursacht ein generalisiertes, nicht konfluierendes Exanthem mit stecknadelkopfförmigen Papeln. Vor Auftreten der Hautläsionen kann es primär zu einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Fieber, Müdigkeit und Kopfschmerzen mit begleitender Lymphadenopathie kommen. (20)

Aufgrund der Plazentagängigkeit des RNA-Virus sind vor allem Komplikationen in der Schwangerschaft schwerwiegend und können neben kongenitalen fetalen Schäden auch zum Abort führen. (21)

4. Humanes Papillomavirus

4.1 Ätiologie

Das humane Papillomavirus, kurz HPV, gehört zur Familie der Papillomaviridae und ist ein doppelhelikales DNA-Virus in Form eines hüllenlosen symmetrischen Polyeders. (22) Die mehrere Millionen Jahre anhaltende Persistenz des Papillomavirus macht es zu einem der ältesten verantwortlichen Agentien für Virusinfektionen der Wirbeltiere. (23) Mittlerweile sind bereits mehr als 200 HPV-Arten bekannt, welche jeweils in fünf große Gattungen, den Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu- und Nupapillomaviren, unterteilt sind. (Abb.1) (23,24,25)

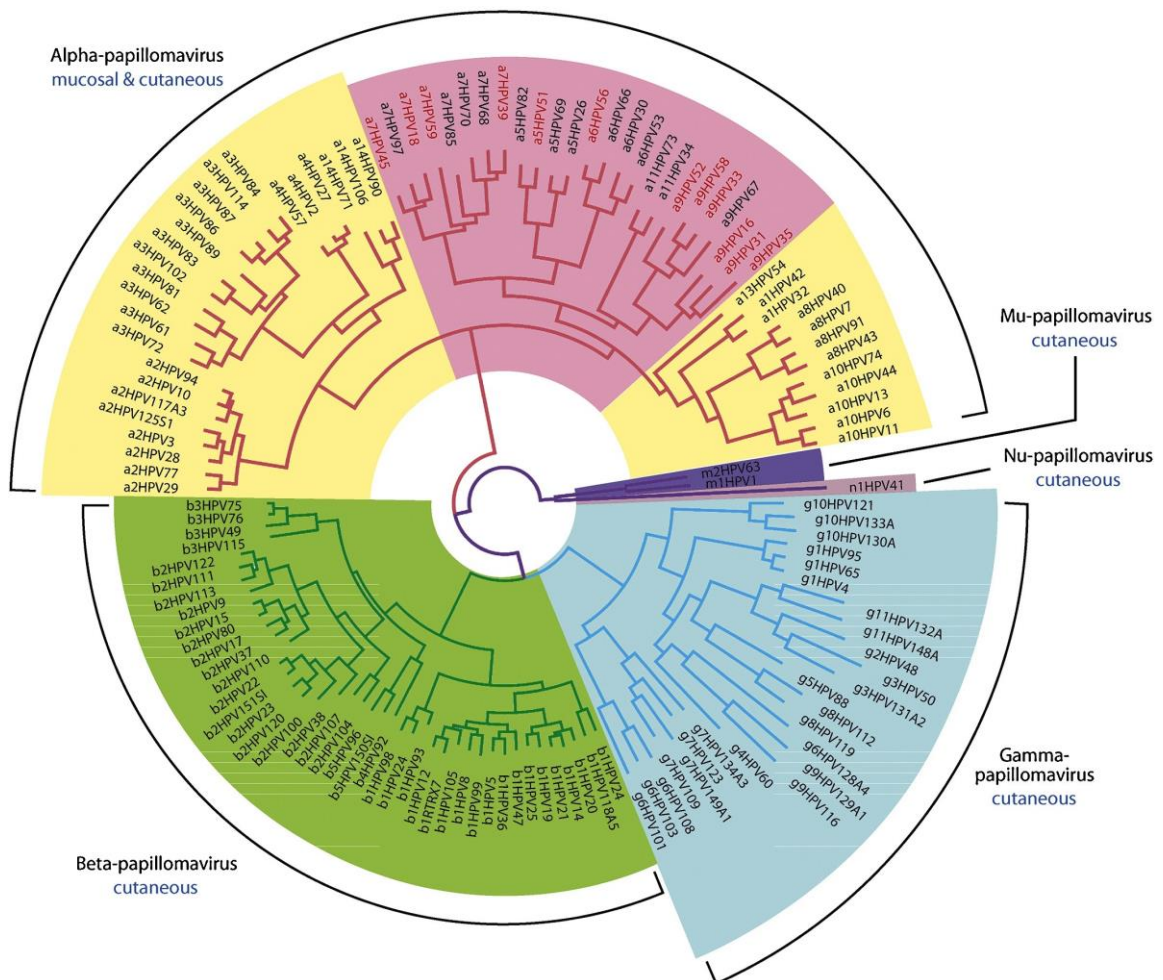


Abb. 1 - HPV-Genera (25)

Die Alphapapillomaviren bilden die größte Untergruppe und sind für eine Vielzahl an gut- und bösartigen epithelialen Läsionen verantwortlich. (25) Je nach malignem Potential wird jedoch grob in Niedrigrisiko- und Hochrisiko-Typen unterschieden. Während die low-risk Stämme (LrHPV), wie HPV 1, 2, 4, 27 oder 57 für benigne mukosale und kutane Veränderungen sorgen, sind die high-risk Typen (HrHPV) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 mit oropharyngealen Karzinomen oder kanzerogenen Erkrankungen in anogenitalen Bereichen assoziiert. (26)

Vor allem Alphapapillomaviren des Typ 16 und 18 sind für rund fünf Prozent aller Karzinome weltweit verantwortlich. (25) Vorwiegend sind diese Typen stark mit Gebärmutterhalskrebs verknüpft, weshalb ein regelmäßiges Screening der Cervix uteri mittels Papanicolaou-Abstrich und HPV-DNA-Test angeboten wird. (27,28) Als Primärprävention von HPV-assoziierten sexuell übertragbaren Erkrankungen (STD) empfiehlt die Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut (STIKO) eine Grundimmunisierung für Kinder im Alter von 9-14 Jahren. (29)

4.2 Pathogenese

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch Körperkontakt, insbesondere durch Geschlechtsverkehr. (30)

Manche humane Papillomaviren persistieren in der Umwelt, wodurch bei Kontakt mit kontagiösen Oberflächen oder Gegenständen eine indirekte Infektion möglich ist. Vorbelastungen der Haut wie Mazeration, durch feuchtkühles Klima wie in Schwimmbädern oder Kühlhäusern, begünstigen eine Infizierung. (1,31)

Durch kleinste Störungen der Hautintegrität können die Papillomaviren durch Endozytose die Wirtszelle besiedeln. (1)

Nach Infektion der undifferenzierten Basalzelle persistiert die episomale HPV-DNA in der Wirtszelle und unterliegt dem physiologischen Proliferationsprozess der Haut. Der potenteste Lebenszyklus der Viren etabliert sich erst in den differenzierten Keratinozyten, bei denen es durch Genexpression zur Replikation der viralen DNA und zur Produktion von Viruspartikeln kommt. (24,32) Hauptverantwortlich hierfür sind vor allem die Mediator-Proteine E5, E6 und E7, welche die Apoptose hemmen und die Zellproliferation unter anderem durch Inaktivierung von p53 fördern können. (24)

Auch der Wundheilungsprozess begünstigt aufgrund vermehrter Zellproliferation die Entstehung von Läsionen. (24) Das Virus kann mit langer Latenz in den Basalzellen persistieren und durch Immunsuppression reaktiviert werden. (33)

4.3 Diagnostik

Die Diagnostik variiert mit der Lokalisation der HPV-induzierten Läsion. (34) Warzen werden üblicherweise anhand einer Blickdiagnose, mit oder ohne Unterstützung eines Dermatoskops, gestellt. Eine histopathologische Befundung ist nur bei atypischen Hautveränderungen erforderlich. (35)

Bei HPV-induzierten zervikalen Präkanzerosen oder Karzinomen der Cervix uteri dient der Papanicolaou-Abstrich als zytologische Diagnostik. (22) Dabei kann die individuelle Färbung der verschiedenen Zellstrukturen Hinweis auf Atypien, wie etwa einer verschobenen Kern-Zytoplasma-Relation, geben. (36) Darüber hinaus ist eine regelmäßige HPV-DNA-Testung ab einem Alter von 30 Jahren empfohlen. (28,30) Zudem können potentielle pathologische Veränderungen der Portio durch das Benetzen mit Essigsäure detektiert werden. Hierbei ist jedoch eine hohe falsch-positive Rate aufgrund anderer entzündlicher Prozesse zu berücksichtigen. (37) Bei Karzinomen des Aerodigestivtrakts wird die Erstdiagnostik durch flexible Endoskopie des Oropharynx mit anschließender Bildgebung laut National Multidisciplinary Guidelines gestellt. (38) Um eine adäquate Therapie gewährleisten zu können, werden Immunhistochemie und Hybridisierung für die genaue Bestimmung des HPV-Subtyps kombiniert. (39,40,41)

4.4 Risikofaktoren

Mögliche Komplikationen im Verlauf einer HPV-Infektion sind eng mit systemischem und lokalem Immundefizit des infizierten Wirtes verbunden. (42)

Dabei können HPV-Koinfektionen mit anderen Erregern wie Hepatitis-, Herpes-, oder Epstein-Barr-Viren, aber auch bakterielle Superinfektionen mit Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalum oder Gruppe-B-Streptokokken die Schwere und Prognose des Krankheitsverlaufs deutlich beeinflussen. Eine höhere Kanzerogenität steht in engem Zusammenhang mit der Koinfektion des Humanen Immundefizienz-Virus, kurz HIV. (22,30,43)

Das Zervixkarzinom zählt unter anderem zu den AIDS-Defining-Illnesses und ist mit einer höheren Prävalenz bei HIV-positiven Personen assoziiert. (22,30,43) Andere Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum können vor allem die Entwicklung eines HPV-induzierten Oropharynxkarzinoms begünstigen. (40) Auch häufig wechselnde Geschlechtspartner:innen, Komorbiditäten wie Rheumatoide Arthritis oder Immunsuppressiva und orale Kontrazeptiva als Dauermedikation zählen zu malignitätsfördernden Faktoren. (42,44)

4.5 Krankheitsbilder

- **Zervixkarzinom**

Das Zervixkarzinom ist eines der vier häufigsten Karzinome bei Frauen weltweit. (45) Vor allem die Persistenz der HrHPV-Typen 16 und 18 in der Zervixschleimhaut ist für die Entwicklung intraepithelialer Neoplasien ausschlaggebend. (44,46) Die Transformationszone der Cervix uteri unterliegt einer ständigen physiologischen squamösen Metaplasie und stellt somit den idealen Nährboden für die HPV-Replikation dar. (44) Je nachdem welche Epithelschichten betroffen sind, wird eine dreiteilige Graduierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie in CIN I,II,III, bzw. eine Einteilung in low-grade und high-grade squamöse intraepitheliale Läsionen, kurz LSIL und HSIL beschrieben. (44,47) Aus diesen Krebsvorstufen können sich invasive Plattenepithel- oder Adenokarzinome entwickeln. (44,47)

- **Vulvakarzinom**

Rund 40 % aller Vulvakarzinome sind mit high-risk Typen des Humanen Papillomavirus assoziiert. (48) Die HPV abhängige vulväre intraepitheliale Neoplasie, kurz uVIN, gilt als Krebsvorstufe und betrifft meist jüngere Frauen. (49) Diese Vorläuferversion kann zu fünf Prozent in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen und ist somit für fast die Hälfte aller Plattenepithelkarzinome der Vulva verantwortlich. (48,49)

- **Peniskarzinom**

Das Humane Papillomavirus ist eng mit penilen Krebsvorstufen und Peniskarzinomen vergesellschaftet, wobei vor allem der Subtyp HPV 16 eine zentrale Rolle bei der Entstehung maligner Läsionen einnimmt. (50) Hervorzuheben ist, dass auch low-risk HPV-Typen, wie HPV 6 oder 11, mit invasiven penilen Neoplasien assoziiert sind. (51)

Mit einer höheren Prävalenz in den Entwicklungsländern ist das Peniskarzinom jedoch global betrachtet eine seltene Tumorerkrankung. (52)

- **Analkarzinom**

Die HPV-Typen 16 und 18 sind für fast alle analen Plattenepithelkarzinome verantwortlich. (30,53,54)

Wie auch bei anderen anogenitalen Karzinomen geht eine high-grade squamöse intraepitheliale Läsion, kurz HSIL, voraus, welche durch verschiedene Screening-Methoden frühzeitig detektiert werden kann. (53)

Aufgrund der steigenden Inzidenz in bestimmten Populationen – insbesondere bei HIV-positiven Personen, Männern, die Geschlechtsverkehr mit Männern haben, Frauen mit vaginalen oder zervikalen präkanzerösen oder kanzerösen Läsionen, sowie immunsupprimierten Menschen – sind Vorsorgeuntersuchungen in diesen Bevölkerungsgruppen sinnvoll. (54) Zusätzlich wird die Zweckmäßigkeit einer Primärprävention in Form der HPV-Impfung, analog zu anderen HPV-assoziierten anogenitalen Krebsarten, abermals unterstrichen. (29,30)

- **Oropharynxkarzinom**

Das Plattenepithelkarzinom des Oropharynx, kurz OPSCC ist eines der am stärksten zunehmenden Malignome vieler Industrieländer. (40) Bei ca. 85 % der HPV positiven OPSCCs ist HPV 16 der vorherrschende Stamm. (55) Vor allem das kryptenreiche lymphatische Gewebe der Tonsillen schafft gute Voraussetzungen für eine Virusinfektion. (27)

Initial zeigen sich klinisch Halsschmerzen, eine sichtbare Halsmasse oder sonstiger Gewebsszuwachs, Otalgie, Dysphagie oder Odynophagie. (56) In Europa liegt die Mortalität bei 25 %. (45)

- **Morbus Heck**

Die bukkalen Schleimhautläsionen treten vor allem im Kindes- und Jugendalter auf. (57) Die multifokale epitheliale Hyperplasie betrifft meist die Unterlippe und ist hauptsächlich mit den Stämmen 13 und 32 assoziiert. (15,58) Für gewöhnlich sind die Läsionen selbstlimitierend, es kann aber bei Persistenz zu Einschränkungen beim Essen oder Kauen führen. (59)

- **Condylomata acuminata**

Die durch die humanen Papillomaviren 6 und 11 hervorgerufenen Condylome zählen zu den häufigsten STDs. Mikroskopisch zeigen sich hyperkeratotische Veränderungen, die im Gegensatz zu gewöhnlichen Warzen eine papillomatöse, blumenkohlartige Wuchsform aufweisen. (60,61) Prädilektionsstellen sind Glans penis, Labien, Klitoris, Vulva, Vagina, sowie Harnröhre und intraanal. Die Läsionen können bluten, jucken und Schmerzen verursachen oder als Buschke-Löwenstein Tumore Körperareale destruieren. Neben der Stigmatisierung spielt das maligne Potential durch Immunsuppression eine wesentliche Rolle. (62)

- **Epidermodysplasia verruciformis**

Durch einen seltenen Gendefekt wird die Immunantwort auf manche HPV-Stämme gestört und es kommt zum unkontrollierten Wachstum von verrukösen Läsionen mit möglicher Transformation in Plattenepithelkarzinomen. Die Malignitätsrate liegt hier zwischen 30 und 60 %. Eine definitive Therapie gibt es bisher nicht, wobei die Aufklärung über Schutz vor Sonnenexposition und konsequente Kontrollen suspekter Läsionen essenziell sind. (63)

- **Verruca vulgaris**

Im folgendem Kapitel 5 werden Definition, Morphologie, Differentialdiagnosen, Prognosen und Therapiemöglichkeiten der Verrucae vulgares näher erläutert.

5. Verruca vulgaris

5.1 Definition

Der Begriff „Verruca vulgaris“ entspringt dem Lateinischen und bedeutet gewöhnliche, alltägliche, gemeine Warze und wurde schon in der Antike beschrieben. (64) Dies gibt bereits Aufschluss über die hohe Präsenz in der Gesellschaft. Am häufigsten sind Kinder und Jugendliche in der zweiten Lebensdekade betroffen. (2) Ausschlaggebend hierfür ist mitunter das zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig ausgereifte Immunsystem und eine damit einhergehende unzureichende Immunantwort gegen bestimmte Erreger. (59)

Laut einer niederländischen Studie leiden rund 40 % der Schulkinder unter HPV-induzierten Warzen. (65) In dieser Bevölkerungsgruppe dominieren vor allem die Subtypen HPV 2, HPV 27, HPV 57, HPV 63, aber auch andere low-risk Stämme können sowohl in junger als auch älterer Population Warzen verursachen (Tab. 1). (2,30) Die Prädilektionsstellen sind vor allem Hände und Füße, wobei auch Gesicht, Knie, Ellbogen oder andere Körperregionen betroffen sein können. (31,35,65)

Warzen	HPV-Stamm
Verrucae vulgares	2, 1, 7, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65, 77, 1, 3, 4, 10, 28
Verrucae plantares	1, 2, 4, 63
Verrucae planae	3, 10, 26, 27, 28, 38, 41, 49, 75, 76

Tab. 1 - HPV-induzierte Warzen, nach Häufigkeit gereiht, angelehnt an (30)

5.2 Morphologie

Makroskopisch zeigen sich hyperkeratotische, unregelmäßige, raue, braungräulich- bis gelbgräuliche Läsionen mit exophytischem oder endophytischem Wachstum, die einzeln oder gruppiert auftreten können. Neben kalottenförmigem, papillomatösem, filiformem Phänotyp gruppieren sich *Verrucae vulgares* auch zu Mosaikwarzen. (15,66)

An den Fußsohlen ist eine froschlaichartige Morphologie mit begleitender Halo-Bildung um dilatierte braun-rötlich, schwarz imponierende Kapillaren mit Unterbrechung der Papillarleisten üblich. (2)

Die Fleischer-Warze ist als eine Unterart der *Verrucae vulgares* durch ein proliferatives blumenkohlartiges Wachstum charakterisiert. (31)

Histologisch zeigt sich ein verbreitertes Stratum papillare mit proliferierenden Reteleisten neben einer Hyperparakeratose und Akanthose sowie typische Koilozyten, die mit Keratohyalin-Granula gefüllt sind. (Abb. 2) (66,67)

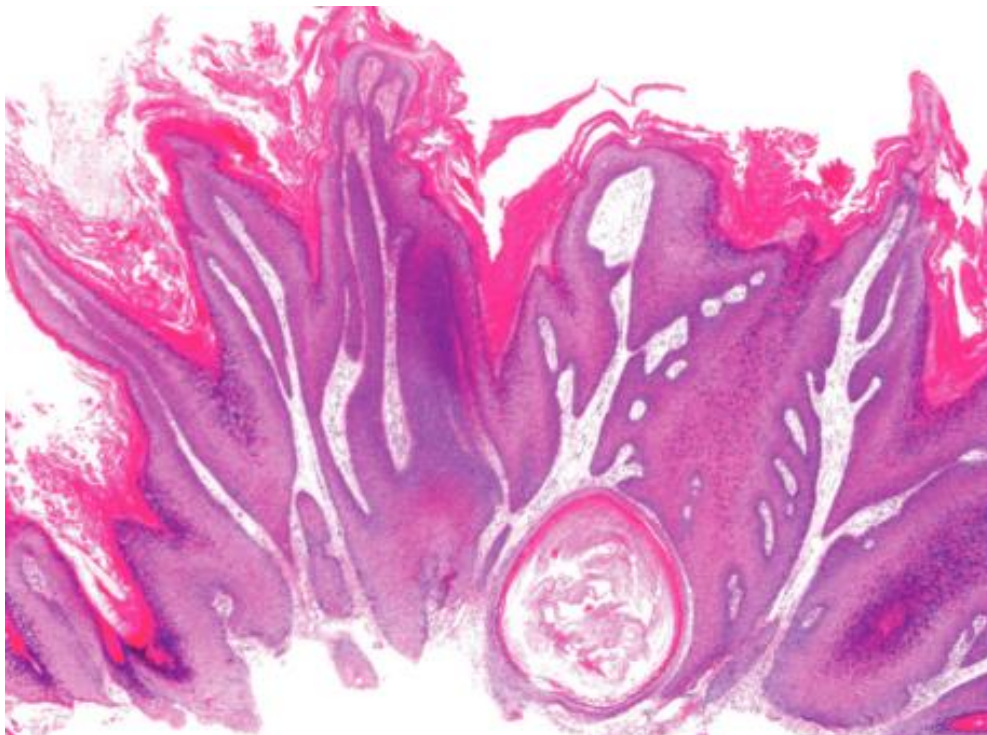


Abb. 2 - Histologie *Verruca vulgaris* (67)

5.3 Differentialdiagnosen und Prognose

Als mögliche Differentialdiagnosen kommen aufgrund morphologischer Ähnlichkeiten vor allem Molluscum contagiosum, seborrhoische Keratose, Lichen planus verrucosus, Keratoakanthom oder Plattenepithelkarzinome in Frage. (68) Prinzipiell unterliegen Warzen einer hohen Spontanremissionsrate und heilen bei fast zwei Drittel der Betroffenen innerhalb weniger Monate oder Jahre ohne Narbenbildung aus. (69)

LrHPV-Stämme neigen nur selten zu malignen Entartungen, jedoch können verruköse Läsionen an sonnenexponierten Arealen ein erhöhtes Risiko für Karzinome aufweisen. (69) Außerdem sollen Immunsuppression und Komorbiditäten wie Lymphödeme den Progress eines Plattenepithelkarzinoms unterstützen. (67,70,71,72) Vorrangig ist jedoch die Stigmatisierung und der hohe psychosoziale Druck, wie auch die mögliche Schmerzbelastung bei HPV – induzierten Warzen, sodass in diesen Fällen eine Therapie empfohlen wird. (73)

5.4 Therapiemöglichkeiten

Mit der Zeit haben sich verschiedene Therapieansätze etabliert. Aufgrund der unterschiedlichen Ansprechraten gibt es bislang keinen ubiquitären Algorithmus zur Warzenbehandlung.

Die meistverwendeten und bestdokumentierten Behandlungsformen sind Kryotherapie und topische Salicylsäure. (74,75)

- **Kryotherapie**

Bei der konventionellen Methode wird flüssiger Stickstoff auf die betroffene Läsion gesprüht, welcher dort das Gewebe durch sehr niedrige Temperaturen von bis zu -196°C zerstört. (74) Da dies mit erheblichen Schmerzen einhergehen kann, ist besonders bei jungen Patient:innen eine vorherige lokale Anästhesie hilfreich. (76)

Üblicherweise wird das Kryogen mittels Spray, bei vulnerablen Körperregionen mit Watte, ein paar Sekunden lang auf die Haut appliziert, bis sich ein Eiskranz am gefrorenen Gewebe bildet. Dieser Vorgang kann mehrmalig wiederholt werden. (1)

Neuerdings gibt es andere Kältemittel, die ebenfalls zur Warzenbehandlung geeignet sind. 1,1,1,2 – Tetrafluorethan, oder Norfluran, ein nicht brennbarer, schwach wasserlöslicher Fluorkohlenwasserstoff, ist mit einem Siedepunkt von -26°C eine mögliche Alternative zum konventionellen Flüssigstickstoff. (77) Distickstoffmonoxid, Kohlenstoffdioxid und Dimethylether werden ebenso als Kryogene bei der Warzentherapie eingesetzt. (64)

Als mögliche lokale Nebenwirkungen werden Schmerzen während oder nach der Behandlung, Erytheme, Juckreiz, Hypo- oder Hyperpigmentierung, Narbenbildung und Blasenbildung beschrieben. (74,78,79)

- **Salicylsäure**

Salicylsäure (SA) ist neben der Kryotherapie das am häufigsten dokumentierte und gebräuchlichste Präparat bei der Therapie von Warzen und wird in unterschiedlicher Konzentration und Galenik angewendet. (74,80,81) Der Haupteffekt liegt in der keratolytischen, ätzenden Wirkung auf die Epidermis. Durch die Irritation der SA kann die ausgelöste Immunantwort, wie auch bei anderen destruktiven Behandlungsformen, die Virus-Eradikation fördern. (74,80,81) Die Abheilungsdauer kann bei täglicher Anwendung mehrere Monate betragen. Zudem versprechen Kombinationstherapien mit Kryogenen oder Imiquimod eine schnellere und effektivere Besserung von Warzen. (82,83,84)

Als mögliche Nebenwirkungen sind vor allem lokale Hautreizung und chemische Verbrennung durch die ätzende Wirkung der Salicylsäure zu nennen. (85) In hohen Konzentrationen oder großen Mengen besteht besonders bei Kindern ein potenzielles Risiko systemischer Toxizität in Form von Tinnitus, Nausea oder Emesis. (64,74)

- **Trichloressigsäure**

Trichloressigsäure (TCA) wirkt ätzend und blutstillend. (86,87) Sie wird üblicherweise lokal mittels Wattestäbchen, Zahnstocher oder Ähnlichem aufgetragen und bedingt eine Hydrolyse von Zellproteinen, die zum anschließenden Zelltod führen. TCA wird üblicherweise bei anogenitalen Warzen als eine mögliche Therapieform verwendet. (86) Unerwünschte Komplikationen wie Kribbeln oder Brennen, mögliche Blasen- und Narbenbildung, Schmerzen und vorübergehende Hyperpigmentierung sind möglich und in Ausprägung und Stärke konzentrationsabhängig. (87)

TCA hat gegenüber Salicylsäure den Vorteil, dass bisher keine systemische Toxizität beschrieben wird, sodass eine Anwendung auch bei schwangeren Personen zugelassen ist. (79,86,88)

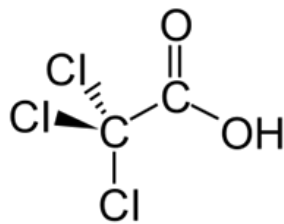


Abb. 3 - Strukturformel TCA (eigene Darstellung)

- **Imiquimod**

Der Immunmodulator gehört zu den Imidazochinolinamnininen und wirkt antiviral sowie antitumoral durch Aktivierung der unspezifischen und adaptiven Immunabwehr infolge einer Zytokininduktion. (89,90)

Das Therapeutikum wird standardmäßig als Creme, in einer 5 % Konzentration, dreimal pro Woche für 6-10 Stunden dünn aufgetragen und anschließend abgewaschen. Imiquimod kommt vor allem bei aktinischen Keratosen, anogenitalen Warzen und juvenilen Verrucae vulgares zur Anwendung. (35,91)

Erytheme, Exkoriationen und Erosionen können in Verbindung mit Pruritus, Schmerzen oder Brennen der Haut als mögliche Nebenwirkung auftreten. (90,92)

- **5-Fluorouracil**

5-Fluorouracil (5-FU) gehört zur Gruppe der Zytostatika und kann als Pyrimidinanalogon zur Synthesehemmung führen. (93,94) Wie auch andere Chemotherapeutika wirkt 5-FU besonders auf dermatologische Läsionen, die mit erhöhter Keratinozytenproliferation einhergehen. (93)

Neben weißem Hautkrebs, aktinischen Keratosen und Keratoakanthomen wird es auch bei Warzen sowohl intraläsional als auch lokal, in Form einer Creme, appliziert. (94,95) Mögliche Nebenwirkungen sind Schmerz, lokale Irritation der Haut, Hyperpigmentation und Blasenbildung. Letztere treten häufiger bei intraläsionaler Applikation auf. (80,93)

- **Bleomycin**

Eine weiteres in den Zellzyklus eingreifendes, antimitotisch wirkendes Therapeutikum führt zum Zelltod der HPV- infizierten Keratinozyten. (96)

Im Gegensatz zu 5-FU wird Bleomycin hauptsächlich direkt in die Warze injiziert. (93,94)

Aufgrund des sklerosierenden Effekts des Zytostatikums kann die Injektion mit erheblichen Schmerzen einhergehen. Dies bedingt vor allem bei jungen Patient:innen eine mögliche Noncompliance, sodass beide Chemotherapeutika, 5-FU sowie Bleomycin bei therapierefraktären Warzen bevorzugt werden. (35,93)

- **Gepulster Farbstofflaser**

Der gepulste Farbstofflaser (engl.: Pulsed Dye Laser, kurz PDL) richtet sich mit einem Wellenlängenbereich von etwa 580-600 nm an das Hämoglobin der kleinen Blutgefäße und infolge von lokaler thermischer Destruktion der feinen Blutgefäße kommt es durch Mangelernährung zur Nekrose der Warze. (81,97,98)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Hyper- und Hypopigmentation, sowie Purpura der Haut. Seltener kommt es zu atrophen Narben. (99,100)

Aufgrund der apparativ aufwändigen und teils schmerzhaften Therapie wird die Nutzung des Farbstofflaser bei pädiatrischen Warzen in den Hintergrund gestellt. (101)

- **Alternativen**

Die Anwendung des Milchsafte von *Chelidonium majus*, dem Schöllkraut, zur Warzenbehandlung wird aufgrund der potentiellen systemischen hepatotoxischen Wirkung kritisch bewertet. (102)

Auch Knoblauch- oder Koniferenextrakt, als weitere pflanzliche Alternative, wird eine Wirkung gegen Warzen zugesprochen. (103,104)

Neben dem Einsatz von Schneckenschleim, Hundekot und Schweineblut gelten auch Heuschrecken, welche Warzen abknabbern oder Beschwörungen und Waschen der Warzen im Mondschein als weitere erwähnenswerte, kuriose und teils grausame Therapiealternativen und verdeutlichen die historische Persistenz der Erreger. (105) Aufgrund der hohen Spontanremissionsrate der *Verrucae* ist es durchaus nachvollziehbar, dass solchen Behandlungsmethoden gelegentlich Vertrauen entgegengebracht wird. (25)

6. Einleitung zur klinische Studie

Aufgrund einer Vielzahl an Therapiemöglichkeiten ist eine adäquate Therapieanpassung für pädiatrische Patient:innen sinnvoll. Aus diesem Grund untersucht die nicht-randomisierte klinische Studie *Behandlung von Warzen - Vergleich zweier nicht invasiver Behandlungsmethoden bei juvenilen Verrucae vulgares: 35 % TCA vs. Kryotherapie* das Ansprechen zweier unterschiedlicher topischer Interventionen an gewöhnlichen Warzen an Händen und/oder Füßen bei Kindern und Jugendlichen.

Anmerkung der Autorin: Die Erkenntnisse dieser Studien wurden in Kurzform veröffentlicht in: Kopera, D., Schmidhumer, L. Profan, aber immer aktuell: Behandlung von Warzen. *hautnah* (2025). <https://doi.org/10.1007/s12326-025-00700-1>.

6.1 Hintergrund

Wie bereits in den letzten Kapiteln aufgearbeitet, sind Warzen häufig und störend. Zumeist gestalten sie sich harmlos, doch in manchen Lebenssituationen können *Verrucae vulgares* deutlich einschränken und Schmerzen verursachen. Obwohl eine hohe Wahrscheinlichkeit zur spontanen Remission besteht, können hartnäckige Warzen persistieren und Probleme verursachen. (1) Vor allem an Händen und Füßen werden sie oft zu ästhetischen und schmerzhaften Herausforderungen. (2,31)

Kinder sind am häufigsten betroffen. Laut einer niederländischen Studie von 2015 erkrankten rund 40 % der Grundschüler:innen an Warzen. (65) In Kapitel 5 wurde eine Vielzahl an Therapieansätzen vorgestellt, wobei Salicylsäure und Kryotherapie als Vorreiter in der Behandlung von gewöhnlichen Warzen gelten. (74,75)

Kryotherapie

Als Alternativmöglichkeit beinhaltet Kryotherapie in Form des Hydrozid®-Sprays keinen flüssigen Stickstoff, sondern Norfluran (1,1,1,2 - Tetrafluoroethan) - ein Fluorkohlenwasserstoff - welcher Vorteile gegenüber herkömmlichen Kältemitteln mit sich bringt. Das Gewebe wird mit schonenderer Temperatur gefroren, deshalb kann auf eine vorangehende lokale Anästhesie verzichtet werden. Dies könnte positive Effekte auf die Compliance der Patient:innen erzielen. (77)

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass bei der Norfluran-Therapie keine speziellen Schutzvorkehrungen beachtet werden müssen, da das Tragen von Schutzhandschuhen und -brillen nicht notwendig ist und das Medizinprodukt im Hausmüll, aufgrund der Beschaffenheit eines nicht toxischen, nicht entzündlichen Kryogens, entsorgt werden kann. (77)

Trichloressigsäure

Als mögliche Alternative zur Salicylsäure hat Trichloressigsäure (TCA) eine ätzende und blutstillende Wirkung und wird üblicherweise bei anogenitalen Warzen verwendet. (87) Pezeshkpoor et al. untersuchten diese Behandlungsform erstmals 2012 bei gewöhnlichen Warzen an Händen und Füßen. Dabei wurde die Wirksamkeit von 80 % und 35 % TCA-Lösungen bei gewöhnlichen Warzen verglichen, mit dem Ergebnis, dass 80 % TCA-Lösung zwar eine stärkere Wirkung erzielte, jedoch unerwünschte Komplikationen wie Kribbeln oder Brennen, Blasen- und Narbenbildung, Schmerzen und vorübergehende Hyperpigmentierung möglich sind, die in der Gruppe mit TCA 35 % seltener vorkamen. (87)

Weiters stellten Cengiz et al. in ihrer Studie Effizienz und Sicherheit bei der Therapie von Verruca plana mit 10 % TCA, 25 % TCA und Kryotherapie gegenüber und brachten in Erfahrung, dass unerwünschte Nebenwirkungen wie Hyperpigmentierung, Schmerzen und Hautrötung in der mit Kryotherapie behandelten Gruppe signifikant höher waren als in den Gruppen mit 10 % TCA und 25 % TCA. (78)

Auch Meguid et al. kamen in ihrer Studie, bei der Kryotherapie in der Behandlung von gewöhnlichen Warzen TCA 90 % gegenübergestellt wurde, zu dem Entschluss, dass ähnliche Nebenwirkungen in Gruppe A (Kryotherapie) häufiger waren als in Gruppe B (TCA 90 %). (106)

Bei Cengiz et al. und Meguid et al. wurde konventioneller Flüssigstickstoff als Kryogen verwendet. (78,106)

6.2 Ziele der Studie

In der klinischen Studie *Behandlung von Warzen - Vergleich zweier nicht invasiver Behandlungsmethoden bei juvenilen Verrucae vulgares: 35 % TCA vs. Kryotherapie* wurden die bereits beschriebenen Erkenntnisse adaptiert, um mögliche schonendere oder effizientere Methoden zu untersuchen.

- **Fragestellungen**

- I. Gibt es einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden nicht invasiven Behandlungsmöglichkeiten (TCA 35 % vs. Kryotherapie mit Norfluran) juveniler Verrucae vulgares?
- II. Erzielt eine Methode ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Remission von Warzen?
- III. Welche Therapieform ist angenehmer für junge Patient:innen?

Hypothesen

Primäre Hypothese:

H1: Es gibt einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden verschiedenen nicht invasiven Behandlungsgruppen (Gruppe A: TCA 35 %; Gruppe B: Kryotherapie mit Norfluran-Spray) juveniler Verrucae vulgares.

H0: Es gibt keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden verschiedenen nicht invasiven Behandlungsgruppen (Gruppe A: TCA 35 %; Gruppe B: Kryotherapie mit Norfluran- Spray) juveniler Verrucae vulgares.

Nebenhypothese:

H1: Es gibt einen Unterschied in der Empfindung zwischen den beiden verschiedenen nicht invasiven Behandlungsgruppen (Gruppe A: TCA 35 %; Gruppe B: Kryotherapie mittels Norfluran-Spray) juveniler Verrucae vulgares.

H0: Es gibt keinen Unterschied in der Empfindung zwischen den beiden verschiedenen nicht invasiven Behandlungsgruppen (Gruppe A: TCA 35 %; Gruppe B: Kryotherapie mittels Norfluran-Spray) juveniler Verrucae vulgares.

6.3 Studienpopulation und Dauer

So viele Teilnehmer:innen wie möglich, zwischen 10 und 16 Jahren pro Behandlungsgruppe, wurden angestrebt.

Es wurden männliche und weibliche Studienteilnehmer:innen eingeschlossen, darunter auch Gebärfähige zwischen 10 und 16 Jahren. Nicht persönlich Einwilligungsberechtigte wurden miteingeschlossen.

Die Gesamtdauer der Studie betrug insgesamt sechs Monate, wobei maximal neun Wochen davon dem Behandlungszeitraum entsprachen.

6.4 Rekrutierung

Ausgewählte Grazer Schulen wurden akquiriert und über die Studie informiert. Die Freigabe dazu wurde durch die Bildungsdirektion des Landes Steiermark gegeben.

Anhand eines Einladungsblattes wurden Schüler:innen auf die Studie aufmerksam gemacht. Jene Schüler:innen, beziehungsweise deren Eltern, die an der Teilnahme der Studie interessiert waren, setzten sich mit dem Studienteam telefonisch in Verbindung und vereinbarten die jeweiligen Behandlungstermine.

Das Formular für die Einverständniserklärung/PatientInneninformation durch die Erziehungsberechtigten (Informed consent form = ICF) und das Informationsblatt für die Kinder selbst wurden an interessierte Erziehungsberechtigte per E-Mail zugesendet.

Schüler:innen, die selbst und deren Eltern durch schriftliches Einverständnis in die Behandlung einwilligten, wurden durch die Prüffärztin, nach dem Zufallsprinzip, in zwei Gruppen (Gruppe A = TCA, Gruppe B = Kryo) eingeteilt.

Die Vorlage der Zustimmung der Studienteilnehmer:innen sowie deren Erziehungsberechtigten erfolgte durch die unterschriebene Einverständniserklärung/PatientInneninformation am ersten Behandlungstag. Ab Ende Jänner 2024 wurde mit den Behandlungen begonnen. An mehreren aufeinanderfolgenden Terminen wurden die unterschiedlichen Gruppen jeweils einmal pro Woche behandelt. Ein Monat nach dem letzten Behandlungstermin wurde ein Nachkontrolltermin vereinbart.

6.5 Studienablauf

Schüler:innen wurden nach Vereinbarung mit der Schulleitung im Rahmen eines Einladungsschreibens zur Studie rekrutiert. Jene Schüler:innen, die von Warzen betroffen waren, konnten sich bei Interesse an einer Behandlung an der Universitätsklinik für Dermatologie melden, um einen Termin zu vereinbaren. An diesem Termin wurde von den Betroffenen und/oder deren Erziehungsberechtigten je eine Einverständniserklärung unterschrieben.

Anschließend erfolgte die Erhebung der Anamnese bezüglich der Ein-/Ausschlusskriterien und anschließend wurden die von Warzen betroffenen Jugendlichen in die Studie aufgenommen. Die Zuordnung zu den zwei Behandlungsgruppen erfolgte durch die Prüferärztin.

Gruppe A: Benetzung der Warzen mit einem Wattestäbchen mit 35 % Trichloressigsäure (TCA); Gruppe B: Kryotherapie mittels Hydrozid®-Kryospray. In wöchentlichen Abständen wurden bis zu maximal neun Behandlungen pro Teilnehmer:in beider Gruppen jeweils mit der zugeordneten Methode durchgeführt, wobei bei Nichtansprechen die Therapie der betreffenden Gruppe nach fünf Zyklen abgebrochen wurde. Wenn nach dem dritten Behandlungsdurchgang keine komplette Remission der Warzen erreicht werden konnte, wurde die Behandlung wöchentlich fortgesetzt. Das Ansprechen auf die Therapie wurde mittels Fotodokumentation festgehalten.

Anhand einer Schmerzskala (von 0 nicht unangenehm bis 10 sehr unangenehm) beurteilten die Schüler:innen ebenfalls das Empfinden während der Therapie.

Im Falle, dass ein Kind mehrere Warzen an Händen und/oder Füßen aufwies, wurden alle Warzen mit der gleichen Behandlungsmethode therapiert und statistisch ausgewertet. Ein Monat nach dem letzten Behandlungstermin erfolgte eine Nachkontrolle am Universitätsklinikum, bei der das finale Ergebnis per Fotodokumentation festgehalten wurde.

Die Fotodokumentation wurde nach Abschluss der Behandlungen von zwei unabhängigen Dermatolog:innen anhand einer fünfstufigen Skala beurteilt (1 Abheilung = 100 % Remission, 2 deutliche Besserung = ab 26 % Remission, 3 Besserung = bis 25 % Remission, 4 gleichbleibend = 0 % Remission, 5 Verschlechterung).

Die erhobenen Daten wurden anschließend statistisch analysiert und ausgewertet. Mögliche Nebenwirkungen wie Juckreiz, Hyperpigmentierung, Hautrötung, Schmerz und Narbenbildung wurden bei jeder Kontrolluntersuchung festgehalten.

6.6 Ein/Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien

- Schüler:innen zwischen 10 und 16 Jahren mit Verrucae vulgares an Händen und/oder Füßen.

Ausschlusskriterien

- Ablehnung der Einverständniserklärung durch Erziehungsberechtigte oder Schüler:innen.
- Spontane Remission der Warzen vor dem geplanten Behandlungsbeginn.
- Schüler:innen mit Diabetes mellitus, Wundheilungsstörungen sowie peripheren Gefäßerkrankungen.
- Schüler:innen, die zum Studienzeitpunkt mit anderen Therapiemethoden gegen Warzen behandelt wurden.

6.7 Ethische Überlegungen

Die zur Anwendung kommenden Methoden sind nicht invasiv und subjektiv angenehmer als andere konventionelle Therapiemethoden gegen gewöhnliche Warzen, wie chirurgische Entfernung oder Farbstofflasertherapie.

Die Untersuchung und Behandlung der Studienteilnehmer:innen beschränkte sich ausschließlich auf deren Hände und Füße und betraf keine vulnerablen Regionen, wie z.B. das Gesicht oder die Genitalschleimhaut.

Es entstand für den/die Teilnehmer:in lediglich ein Zeitaufwand von insgesamt ca. 10 Minuten pro Behandlung.

Zudem wurden die Daten der Teilnehmer:innen vollständig anonymisiert, womit ein Rückschluss auf die teilnehmenden Personen unmöglich ist. Ein vorzeitiges Abbrechen der Behandlung hatte keinerlei Konsequenzen für die Person und bedurfte daher auch keiner weiteren Nachsorge. Jedoch fließen alle bis zum Abbruchzeitpunkt eingegebenen Daten in die Auswertung mit ein.

Die Teilnahme war kostenlos und völlig freiwillig und durfte zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden. Ebenso kann aus den Therapieinterventionen sowohl ein gesundheitlicher als auch ein kosmetischer Benefit gezogen werden.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und unter folgender EK-Nummer bewilligt: 35-236 ex 22/23.

6.8 Risikoabschätzung

Folgende Nebenwirkungen konnten auftreten:

- Schmerzen
- Hautrötung
- Hyperpigmentierung
- Narbenbildung
- Juckreiz

Anzumerken ist jedoch, dass die Ausprägung der Nebenwirkungen bei den gewählten Behandlungsmethoden gegenüber anderen konventionellen Therapieformen eher mild zu erwarten war.

7. Material und Methoden

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte klinische Studie, die von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter der EK-Nummer 35 - 236 ex 22/23 geprüft und genehmigt wurde.

Die betroffenen Kinder und Jugendlichen wurden durch die Prüffärztin, nach dem Zufallsprinzip, einer der zwei Behandlungsgruppen zugeordnet. Gruppe A: Benetzung der Warzen mit 35 % Trichloressigsäure (TCA); Gruppe B: Kryotherapie mittels Hydrozid®-Kryospray. Es wurden bis zu maximal neun Behandlungsdurchgänge in einem Abstand von einer Woche durchgeführt.

In Gruppe A wurde die TCA 35 % mittels Wattestäbchen insgesamt drei Mal hintereinander auf die betroffene Läsion appliziert und so lange gewartet, bis sich die behandelte Stelle weiß verfärbt.

Trichloressigsäure, mit der Summenformel $C_2HCl_3O_2$, ist eine organische Verbindung und gehört den Carbonsäuren an. TCA ist mit einer Säurestärke von 0,66 unter Standardbedingungen stärker als Salicylsäure (pKs: 2,98). Bei einer Temperatur von 20°C liegen ein fester Aggregatzustand und gute Wasserlöslichkeit vor. (88)

In Gruppe B wurde der Hydrozid®-Spray per einmaligem Aufsprühen, wenn notwendig mittels Applikationshilfen (Durchmesser: 3 mm – 10 mm), so lange auf die zu behandelnden Läsionen appliziert, bis sich die behandelte Stelle weiß verfärbt, d.h. eingefroren war.

Dieses Vorgehen wurde bei jeder Behandlung nach dem Auftauen der behandelten Stelle zwei Mal wiederholt und somit insgesamt drei Mal durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt auf Norfluran-Basis. (77)

Die zur Behandlung benötigten Produkte sind in der Routine des Klinikalltags in Verwendung und wurden vom Universitätsklinikum Graz für Dermatologie und Venerologie zur Verfügung gestellt.

Die Teilnehmenden wurden im Abstand von einer Woche bis zu maximal neun Mal behandelt. Der Behandlungsfortschritt wurde per Fotodokumentation vor jeder Wiederholungsbehandlung festgehalten.

Die Beurteilung des Behandlungserfolgs erfolgte nach Abschluss der Behandlungsphase anhand der Fotodokumentation durch zwei unabhängige Dermatolog:innen anhand einer fünfstufigen Skala (1 Abheilung, 2 deutliche Besserung, 3 Besserung, 4 gleichbleibend, 5 Verschlechterung).

Zusätzlich zum Behandlungsfortschritt wurden die Schüler:innen dazu angehalten, das Empfinden der Therapie mithilfe einer Schmerzskala einzuschätzen (von 0 nicht unangenehm bis 10 sehr unangenehm).

Mögliche Nebenwirkungen wie Rötung, Hyperpigmentierung, Schmerzen, Juckreiz oder Narbenbildung wurden bei jeder Visite am CRF erhoben. Am CRF waren ursprünglich drei Behandlungen vorgesehen. Aufgrund des Ausbleibens einer kompletten Remission nach drei Behandlungszyklen wurde die Anzahl der Behandlungen auf maximal neun erhöht und diese wurden zusätzlich am ursprünglichen CRF dokumentiert.

Jene Patient:innen, bei denen nach Ausschöpfung der maximalen Anzahl von neun Therapiedurchgängen keine vollständige Abheilung erreicht wurde, erhielten die Empfehlung, alternativ bis zum Kontrolltermin ein salizylsäurehaltiges Hornhautpflaster aufzutragen.

Um die Compliance und Adhärenz der Patient:innen so gut wie möglich zu fördern, wurden neben der einfachen Anwendbarkeit und dem gering gehaltenen Nebenwirkungsprofil der gewählten Therapiearten, sowie der kostenlosen Behandlung der Patient:innen am Universitätsklinikum Graz für Dermatologie und Venerologie, auch eine transparente Kommunikation in der Patient:innen/Ärzt:innen-Beziehung im Sinne des Motivational Interviewing angestrebt. Beurteilt wurde die Compliance/Adhärenz anhand einer geringen Abbruchrate.

Aufgrund transparenter Kommunikation und zufriedenstellender Ergebnisse wurde die Studie von keinem bzw. keiner Teilnehmer:in abgebrochen.

Anschließend wurden die erhobenen Daten mittels IBM SPSS Statistics Version 28 ausgewertet. Dabei wurde ein P-Wert bei einem 95 % Konfidenzintervall von weniger als 0.05 als signifikant anerkannt. Die qualitativen Zielgrößen wurden bei kleiner Stichprobe mittels Fisher-Exakt Test dargestellt.

Die apriori-Analyse mittels GPower ergab bei einem anhand bestehender Literatur geschätztem Cohen's d von 0,4 (kleiner Effekt), einem Alpha-Fehler (α -err prob) von 0,05 und einer ausgehenden Power ($1-\beta$ err prob) von 0,8 eine Stichprobengröße von $n = 100$ pro Behandlungsgruppe. Daraus folgt eine Gesamtstichprobengröße von $n = 200$.

Da aufgrund begrenzter Ressourcen auftretende Schwierigkeiten bezüglich der Rekrutierung der benötigten Stichprobengröße nicht auszuschließen waren, lag der Schwerpunkt der Diplomarbeit bei der Rekrutierung so vieler Teilnehmer:innen wie möglich, um eine ausreichende statistische Power zu erreichen.

Die Datenverarbeitung erfolgte indirekt personenbezogen. Um den Datenschutz gewährleisten zu können, wurde jedem/jeder Schüler:in eine Nummer zugeteilt, mit der im Anschluss die Daten statistisch ausgewertet wurden. Ein Rückschluss auf die Teilnehmenden ist jeglichen Personen außerhalb des Studienteams zu keinem Zeitpunkt möglich.

8. Ergebnisse

Insgesamt wurden drei Teilnehmer:innen mit sieben Warzen in Gruppe A (35 % TCA) und sechs Teilnehmer:innen mit 34 Warzen in Gruppe B (Kryotherapie) zugeteilt (Abb. 4). Die Kinder wurden zunächst abwechselnd durch das Zufallsprinzip zu den Behandlungsgruppen zugeteilt. Mit steigender Anzahl an Therapiezyklen und erkennbarer Tendenz zur potenteren Wirkung wurden Teilnehmer:innen mit therapieresistenten Warzen zu Studienbeginn der wirksameren Gruppe zugewiesen, um das Risiko mangelnder Therapieadhärenz zu verringern. (107) Somit ergab sich eine Aufteilung von insgesamt zwei männlichen Schülern und einer weiblichen Schülerin in Gruppe A, sowie drei männlicher und drei weiblicher Schüler:innen in Gruppe B (Abb. 5).

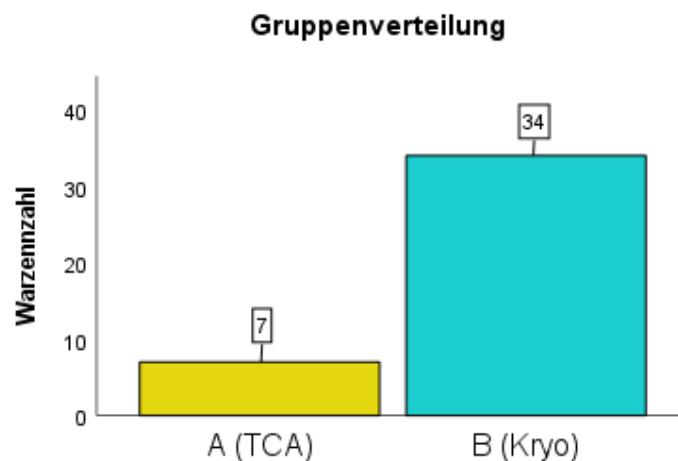


Abb. 4 - Gruppenverteilung (107)

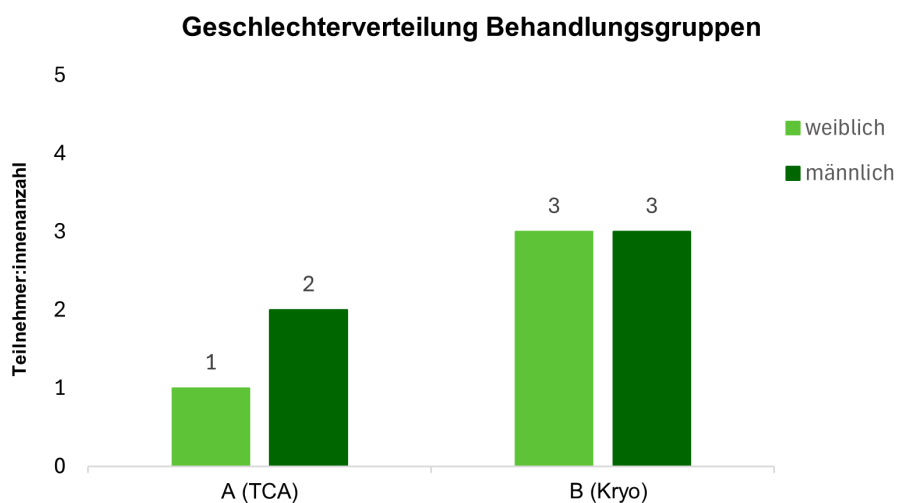


Abb. 5 – Geschlechterverteilung Behandlungsgruppen

8.1 Wirksamkeit

Die statistische Auswertung mittels Fisher-Exact-Test ergibt bei kleiner Stichprobengröße einen signifikanten Unterschied ($p=0,026$) zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Besserung der Warzen. (107) Dabei wird die Abheilung der Warzen aufgrund einer bedingten 2x2 Kontingenztabelle mit Besserung (impliziert Abheilung, deutliche Besserung und Besserung) und keine Besserung (einschließlich gleichbleibendem Zustand und Verschlechterung) beurteilt und analysiert. Ein Chi-Quadrat-Test ist bei fehlenden Voraussetzungen nicht aussagekräftig.

In Gruppe B (Kryotherapie) erzielen 100 % der Warzen zumindest eine Besserung während 0 % keine Besserung aufweisen. In Gruppe A (35 % TCA) hingegen zeigt sich bei 71,4 % der Warzen eine Besserung und 28,6 % der Läsionen bleiben nach fünf Therapiezyklen refraktär (Abb. 6). (107)

Diese Studienteilnehmer:innen wurden nach Beendigung der klinischen Prüfung laut Studienprotokoll (Therapieende nach fünf Zyklen bei gleichbleibendem Ergebnis) außerhalb des Studienprotokolls weitertherapiert.

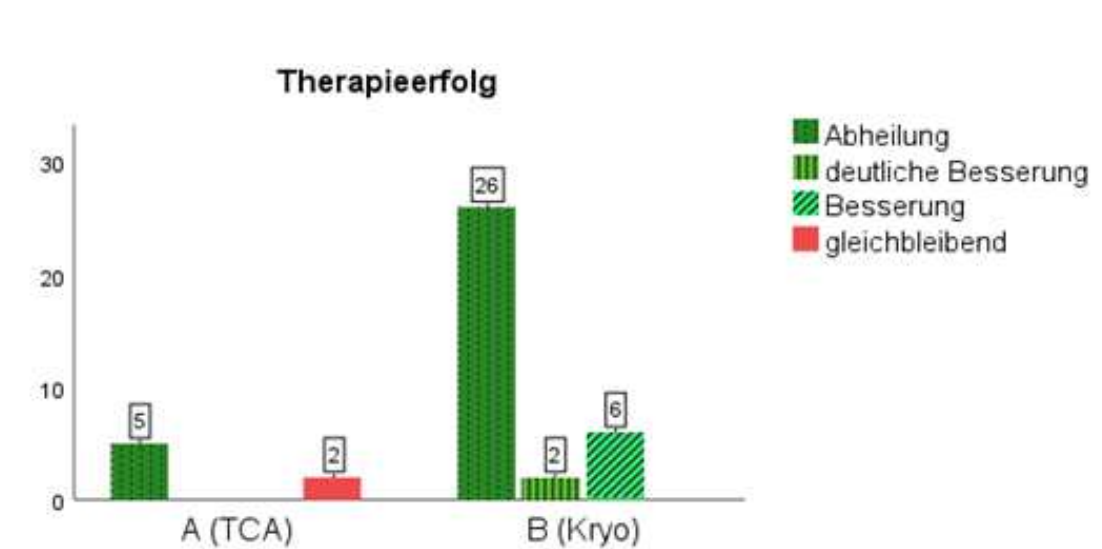


Abb. 6 - Therapieerfolg (107)

Abbildung 7 präsentiert eine vollständige Abheilung nach fünf Therapiezyklen mit TCA 35 %, während Abbildung 8 eine therapierefraktäre Warze am Knie in der TCA-Gruppe darstellt, bei welcher eine begleitende Rötung als Nebenwirkung ersichtlich ist. (107)



Abb. 7 - Abheilung TCA (107)



Abb. 8 - therapierefraktäre Warze TCA (107)

Abbildung 9 zeigt die komplette Remission dreier Warzen an der Fußsohle nach insgesamt neun Therapiedurchgängen in Gruppe B (Kryotherapie). (107)



Abb. 9 - Abheilung Kryotherapie I (107)

In Abbildung 10 ist die vollständige Abheilung einer Warze nach 9 Therapiezyklen unter Kryotherapie mit Norfluran ersichtlich.



Abb. 10 - Abheilung Kryotherapie II

Abbildung 11 zeigt eine deutliche Besserung nach neun Therapiezyklen in der Kryotherapie - Gruppe.



Abb. 11 - deutliche Besserung Kryotherapie

Abbildung 12 veranschaulicht eine teilweise Abheilung der Warzen am Handrücken mit begleitender Irritation der Umgebung in Gruppe B (Kryotherapie). (107)



Abb. 12 - teilweise Abheilung Kryotherapie (107)

8.2 Empfindung

Der Unterschied der Empfindung ergibt mittels Mann-Whitney-U-Test ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$) zwischen den beiden Therapiegruppen, wobei der Schmerzmittelwert in Gruppe B (Kryotherapie) bei 3,85 ($\sim 4/10$) liegt und in Gruppe A (TCA) ein Mittelwert von 0,14 ($\sim 0/10$) angegeben wurde (Abb.13). (107)

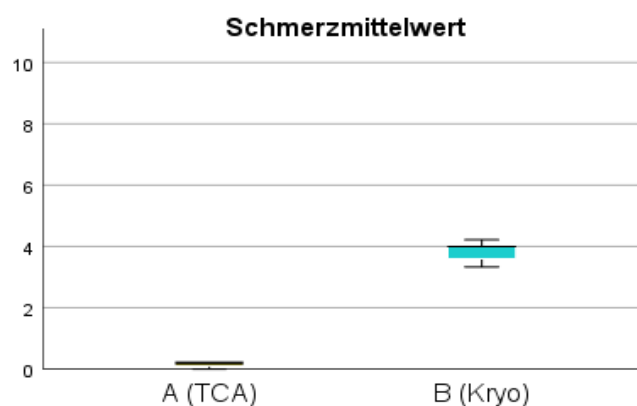


Abb. 13 - Schmerzmittelwert (107)

8.3 Weitere Erkenntnisse

Die Häufigkeiten der unterschiedlichen Lokalisationen werden in Abbildung 14 dargestellt. Dabei waren 15 (36,59 %) Warzen an den Zehen, 12 (29,27 %) an der Fußsohle und eine (2,44 %) am Knie, also insgesamt 27 (68,3 %) der 41 eingeschlossenen Warzen an der unteren Extremität lokalisiert.

An der Hand wurden 13 (37,71 %) Warzen behandelt, wobei 11 Verrucae (26,83 %) auf den Handrücken und zwei (4,88 %) auf die Finger entfielen.

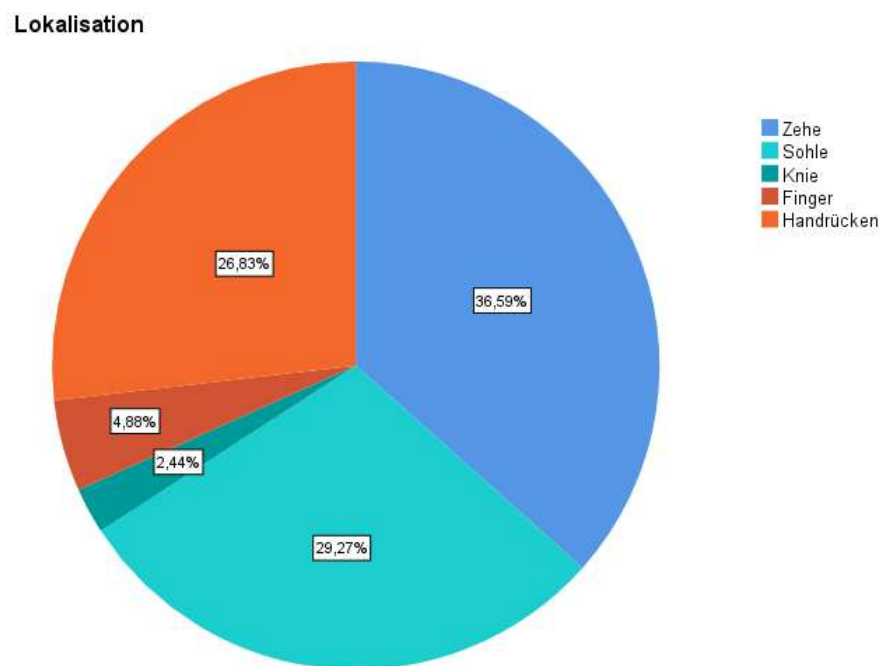


Abb. 14 - Lokalisation

Weitere Erkenntnisse zur Geschlechterverteilung zeigen, dass von insgesamt neun Schüler:innen, 25 (61 %) Warzen bei männlichen und 16 (39 %) bei weiblichen Studienteilnehmer:innen therapiert wurden (Abb. 15). Dies gibt Hinweise auf eine höhere Infektionstendenz bei männlichen Teilnehmer:innen, wobei die Rekrutierung von insgesamt vier weiblichen und fünf männlichen Schüler:innen annähernd ausgeglichen ist.

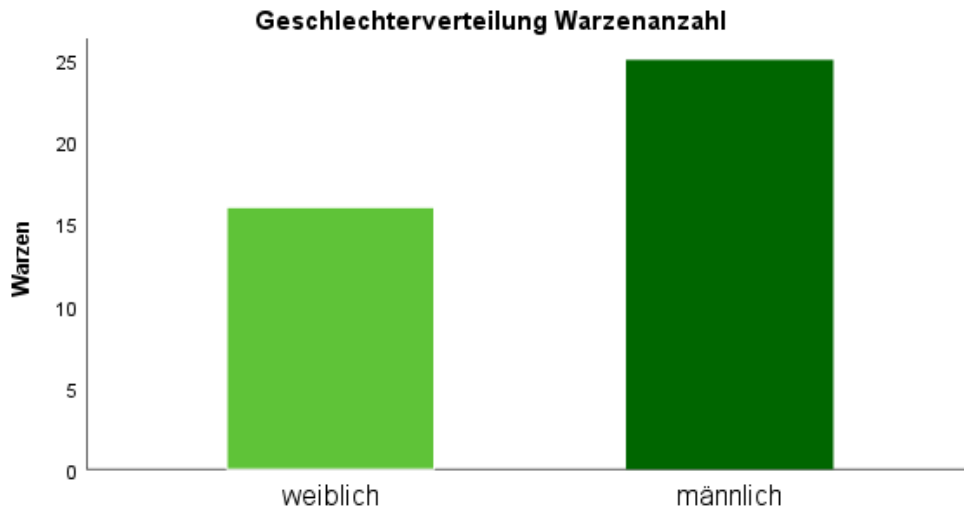


Abb. 15 – Geschlechterverteilung Warzenanzahl

Bei den 16 - jährigen Teilnehmer:innen traten mit insgesamt 53,6 % die häufigsten Warzen auf (Tab. 2). Jeweils 12,2 % der Verrucae vulgares entfielen auf die zehn bis elf - jährigen Studienteilnehmer:innen (Tab.2) (Abb.16).

Alter in Jahren	Warzenanzahl	Anteil (%)
10	5	12,2 %
11	5	12,2 %
12	4	9,8 %
13	2	4,9 %
14	3	7,3 %
16	22	53,6 %

Tab. 2 - Häufigkeit Alter



Abb. 16 – Häufigkeit Warzen nach Alter

9. Diskussion

Im Rahmen der klinischen Studie wurden zwei topische Behandlungsmethoden – 35 % Trichloressigsäure (Gruppe A) und Kryotherapie mit Norfluran (Gruppe B) – bei Warzen im Kindes- und Jugendalter verglichen. Die Studie umschloss die Behandlungen von insgesamt 41 Warzen bei neun Studienteilnehmer:innen. (107)

Die Studienergebnisse weisen auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen hin, sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit ($p=0,026$) als auch der Schmerzempfindung ($p<0,001$). (107) Somit kann für die Primärhypothese, als auch für die Nebenhypothese jeweils die Nullhypothese H_0 verworfen und stattdessen die Alternativhypothese H_1 verifiziert werden.

Die Erkenntnisse implizieren demnach eine bessere Wirksamkeit der Kryotherapie mit Norfluran (Hydrozid®-Spray) im Vergleich zu TCA 35 %, jedoch mit einem höheren Schmerzprofil (4/10) als TCA (0/10). (107)

Eine Studie aus 2018 zeigt ähnliche Ergebnisse, bei der die Kryotherapie bei Warzen zwar eine effektivere Wirkung als 90 % TCA aufweist, jedoch weniger Komplikationen durch die Behandlung mit Säure verursacht werden. (106)

Zudem können beide Behandlungsoptionen eine Irritation der Haut in unmittelbarer Umgebung verursachen (Abb. 6, Abb. 11). (107)

Die für die nicht randomisierte Studie rekrutierten Kinder wurden bei Studienbeginn vorerst abwechselnd, nach dem Zufallsprinzip, einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Aufgrund einer ersichtlichen Tendenz zur besseren Wirksamkeit im Studienverlauf wurden Kinder mit therapieresistenten Warzen initial der potenteren Gruppe zugewiesen, um das Risiko einer Noncompliance zu minimieren. (107)

Zusätzlich wird eine Ungleichverteilung durch die zuletzt eingeschlossene Person mit insgesamt 19 Warzen zugunsten der Norfluran-Gruppe akzentuiert. Die geringe Stichprobengröße, insbesondere in Gruppe A (TCA), limitiert zusätzlich die Aussagekraft der Ergebnisse. Zusammenfassend kann jedoch festgehalten werden, dass die Erkenntnisse dieser Studie Anstoß für weiterführende Forschung bieten können. (107)

Literaturverzeichnis

1. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol.* 2014 Oct;171(4):696-712. doi: 10.1111/bjd.13310. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25273231.
2. Bristow I. Paediatric Cutaneous Warts and Verrucae: An Update. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Dec 7;19(24):16400. doi: 10.3390/ijerph192416400. PMID: 36554279; PMCID: PMC9779159.
3. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2015. S. 580-590.
4. Hamm H. Grundlagen. In: Goebeler M, Hamm H., Hrsg. Basiswissen Dermatologie. 1. Auflage. Springer Verlag; 2017. S. 4-6.
5. Meza-Romero R, Navarrete-Dechent C, Downey C. Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019 May 30;12:373-381. doi: 10.2147/CCID.S187224. PMID: 31239742; PMCID: PMC6553952.
6. Dohil MA, Lin P, Lee J, Lucky AW, Paller AS, Eichenfield LF. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):47–54. doi:10.1016/j.jaad.2005.08.035.
7. Tobler C, Ritter-Schenk C, Zimmermann P. Orf Virus Infection: Ecthyma Contagiosum. *J Pediatr.* 2022 Apr;243:236-237. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.067. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34863816.
8. Meissner M. Viruskrankheiten der Haut. In: Moll I, Hrsg. Duale Reihe Dermatologie. 8. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. S.230-247.
9. Poudel GP, Agrawal S, Dhakal S. Milker's nodule: An under-reported and under-diagnosed occupational infection. *Clin Case Rep.* 2020 Apr 14;8(7):1162-1165. doi: 10.1002/ccr3.2850. PMID: 32695349; PMCID: PMC7364086.

10. Lu J, Xing H, Wang C, Tang M, Wu C, Ye F, et al. Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention, and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Dec 27;8(1):458. doi: 10.1038/s41392-023-01675-2. PMID: 38148355; PMCID: PMC10751291.
11. Fleißner J, Ickrath F, Hamm H. Virale Erkrankungen der Haut. In: Goebeler M, Hamm H., Hrsg. *Basiswissen Dermatologie*. 1. Auflage. Springer Verlag; 2017. S. 202-220.
12. Wang X, Hu Z, Zhang W, Wu S, Hao Y, Xiao X, et al. Inhibition of lysosome-tethered Ragulator-Rag-3D complex restricts the replication of Enterovirus 71 and Coxsackie A16. *J Cell Biol*. 2023 Dec 4;222(12):e202303108. doi: 10.1083/jcb.202303108. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37906052; PMCID: PMC10619577.
13. Chong P, Liu CC, Chow YH, Chou AH, Klein M. Review of enterovirus 71 vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;60(5):797-803. doi: 10.1093/cid/ciu852. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25352588.
14. Coxsackie A Pharyngitis. *Br Med J*. 1963 May 25;1(5342):1363. PMID: 20789808; PMCID: PMC2124035.
15. Dirschka T, Hartwig R, Haake N, Chrissafidou A, Oster-Schmidt C, Tietz HJ, et al. Erregerbedingte Hauterkrankungen. In: Dirschka T., Oster-Schmidt C., Hartwig R., Hrsg. *Klinikleitfaden Dermatologie*. 3. Auflage. Urban & Fischer in Elsevier. 2011. S. 229-266.
16. Nagel MA, Niemeyer CS, Bubak AN. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Jun;33(3):273-278. doi: 10.1097/QCO.0000000000000647. PMID: 32332223.
17. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gildea D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 2;1:15016. doi: 10.1038/nrdp.2015.16. PMID: 27188665; PMCID: PMC5381807.
18. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):2670-2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373. PMID: 34676800; PMCID: PMC8923070.
19. Naim HY. Measles virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):21-26. doi: 10.4161/hv.34298. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25483511; PMCID: PMC4514292.

20. Winter A.K., Moss W.J. Rubella , *Lancet* 2022; 399 (10332), pp. 1336-1346.
21. Pereira L. Congenital Viral Infection: Traversing the Uterine-Placental Interface. *Annu Rev Virol.* 2018 Sep 29;5(1):273-299. doi: 10.1146/annurev-virology-092917-043236. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30048217.
22. Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses.* 2024 Apr 26;16(5):680. doi: 10.3390/v16050680. PMID: 38793561; PMCID: PMC11125882.
23. McBride AA. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2022 Feb;20(2):95-108. doi: 10.1038/s41579-021-00617-5. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34522050.
24. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.,* 25 (Suppl. 1) 2015, pp. 2-23. doi: 10.1002/rmv.1822.
25. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res.* 2017, 231, 119–127. doi: 10.1016/j.virusres.2016.12.017. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28040475.
26. de Sanjosé S, Brotons MA, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol.* 2018 Feb;47:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28964706.
27. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. (2015). Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses.* 2015 Jul 16;7(7):3863-3890. doi: 10.3390/v7072802. PMID: 26193301; PMCID: PMC4517131.
28. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Humane Papillomaviren (HPV). 2024. Verfügbar unter: [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Humane-Papillomaviren-\(HPV\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Humane-Papillomaviren-(HPV).html) Abgerufen am 10.02.2025.
29. Ständige Impfkommission (STIKO). Impfkalender. 2024. Berlin: Robert Koch Institut; Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html. Abgerufen am 06.01.2025.

30. Wolf J, Kist LF, Pereira SB, Quessada MA, Petek H, Pille A, et al. Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Rev Med Virol.* 2024 May;34(3):e2537. doi: 10.1002/rmv.2537. PMID: 38666757.
31. Skubic L, Breznik V, Poljak M. Different skin wart types, different human papillomavirus types? A narrative review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2023 Dec;32(4):165-171. PMID: 38126099.
32. Pyeon D, Pearce SM, Lank SM, Ahlquist P, Lambert PF. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathog.* 2009 Feb;5(2):e1000318. doi: 10.1371/journal.ppat.1000318. Epub 2009 Feb 27. PMID: 19247434; PMCID: PMC2642596.
33. Maglennon GA, McIntosh PB, Doorbar J. Immunosuppression facilitates the reactivation of latent papillomavirus infections. *J Virol.* 2014 Jan;88(1):710-716. doi: 10.1128/JVI.02589-13. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24173230; PMCID: PMC3911712.
34. Burd EM, Dean CL. 2016. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr* 4:10.1128/microbiolspec.dmih2-0001-2015. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.dmih2-0001-2015>.
35. Zhu P, Qi RQ, Yang Y, Huo W, Zhang Y, He L, et al. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of cutaneous warts (2022). *J Evid Based Med.* 2022 Sep;15(3):284-301. doi: 10.1111/jebm.12494. Epub 2022 Sep 18. PMID: 36117295; PMCID: PMC9825897.
36. Dasgupta S. The Efficiency of Cervical Pap and Comparison of Conventional Pap Smear and Liquid-Based Cytology: A Review. *Cureus.* 2023 Nov 6;15(11):e48343. doi: 10.7759/cureus.48343. PMID: 38060751; PMCID: PMC10698710.
37. Kumar B, Gupta S. The acetowhite test in genital human papillomavirus infection in men: what does it add? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Jan;15(1):27-29. doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00196.x. PMID: 11451317.
38. Mehanna H, Evans M, Beasley M, Chatterjee S, Dilkes M, Homer J, et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S90-S96. doi: 10.1017/S0022215116000505. PMID: 27841123; PMCID: PMC4873902.

39. Lim YX, Mierzwa ML, Sartor MA, D'Silva NJ. Clinical, morphologic and molecular heterogeneity of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oncogene*. 2023 Sep;42(40):2939-2955. doi: 10.1038/s41388-023-02819-y. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37666939; PMCID: PMC10541327.
40. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 May;19(5):306-327. doi: 10.1038/s41571-022-00603-7. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35105976; PMCID: PMC8805140.
41. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, Filia A, Jones TM, Sheard J, et al. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 1;17(19):6262-6271. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0388. PMID: 21969383; PMCID: PMC3188400.
42. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, Markozannes G, Athanasiou A, Grout-Smith H, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Med*. 2023 Jul 27;21(1):274. doi: 10.1186/s12916-023-02965-w. PMID: 37501128; PMCID: PMC10375747.
43. Maiman M, Fruchter RG, Clark M, Arrastia CD, Matthews R, Gates EJ. Cervical Cancer as an AIDS-Defining Illness. *Obstetrics & Gynecology* 89(1):p 76-80, January 1997.
44. Bowden SJ, Kyrgiou M. Human papillomavirus. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2020;30(4):109–118. doi: 10.1016/j.ogrm.2020.02.003.
45. Global Cancer Observatory: Cancer Today GLOBOCAN 2022 (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-populations>, Abgerufen am 19.01.2025.
46. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):28-44. doi: 10.1002/ijgo.13865. PMID: 34669203; PMCID: PMC9298213.
47. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Jan;16(1):1-17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003. PMID: 12525422; PMCID: PMC145302.

48. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer*. 2017 Sep 15;141(6):1161-1169. doi: 10.1002/ijc.30821. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28577297.
49. Capria A, Tahir N, Fatehi M. Vulvar Cancer. 2023 Jan 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 33620867.
50. Alemany L, Cubilla A, Halc G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E, et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol*. 2016 May;69(5):953-961. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.007. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26762611.
51. Guimerà N, Lloveras B, Lindeman J, Alemany L, van de Sandt M, Alejo M, et al. The occasional role of low-risk human papillomaviruses 6, 11, 42, 44, and 70 in anogenital carcinoma defined by laser capture microdissection/PCR methodology: results from a global study. *Am J Surg Pathol*. 2013 Sep;37(9):1299-1310. doi: 10.1097/PAS.0b013e31828b6be4. PMID: 24076770.
52. Montes Cardona CE, García-Perdomo HA. Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2017 Nov 30;41:e117. doi: 10.26633/RPSP.2017.117. PMID: 31384255; PMCID: PMC6645409.
53. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer*. 2024 May 15;154(10):1694-1702. doi: 10.1002/ijc.34850. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38297406.
54. Ebrahimi F, Rasizadeh R, Jafari S, Baghi HB. Prevalence of HPV in anal cancer: exploring the role of infection and inflammation. *Infect Agent Cancer*. 2024 Dec 18;19(1):63. doi: 10.1186/s13027-024-00624-0. PMID: 39696546; PMCID: PMC11654204.
55. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Feb;14(2):467-475. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551. PMID: 15734974.

56. McIlwain WR, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Initial Symptoms in Patients With HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(5):441–447. doi:10.1001/jamaoto.2014.141
57. Thangaraj R, Misra S. Heck's Disease. *Indian Pediatr.* 2023 Mar 15;60(3):243. PMID: 36916368.
58. Bendtsen SK, Jakobsen KK, Carlander AF, Grønhøj C, von Buchwald C. Focal Epithelial Hyperplasia. *Viruses.* 2021 Aug 2;13(8):1529. doi: 10.3390/v13081529. PMID: 34452393; PMCID: PMC8402694.
59. Sethi S, Ali A, Ju X, Antonsson A, Logan R, Jamieson L. An update on Heck's disease-a systematic review. *J Public Health (Oxf).* 2022 Jun 27;44(2):269-285. doi: 10.1093/pubmed/fdaa256. PMID: 33501985.
60. Betz SJ. HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. *Head Neck Pathol.* 2019 Mar;13(1):80-90. doi: 10.1007/s12105-019-01003-7. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30693456; PMCID: PMC6405797.
61. Pennycook KB, McCready TA. Condyloma Acuminata. 2023 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31613447.
62. Costa-Silva M, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C. Anogenital warts in pediatric population. *An Bras Dermatol.* 2017 Sep-Oct;92(5):675-681. doi: 10.1590/abd1806-4841.201756411. PMID: 29166505; PMCID: PMC5674701.
63. Myers DJ, Kwan E, Fillman EP. Epidermodysplasia Verruciformis. 2024 Jul 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30480937.
64. Leman JA, Benton EC. Verrucas. Guidelines for management. *Am J Clin Dermatol.* 2000 May-Jun;1(3):143-149. doi: 10.2165/00128071-200001030-00001. PMID: 11702295.
65. de Koning MNC, Quint KD, Bruggink SC, Gussekloo J, Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MCW, et al. High prevalence of cutaneous warts in elementary school children and the ubiquitous presence of wart-associated human papillomavirus on clinically normal skin. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):196-201. doi: 10.1111/bjd.13216. Epub 2014 Nov 30. PMID: 24976535.
66. Jablonska S, Majewski S, Obalek S, et al. Cutaneous warts. *Clin Dermatol* 1997;15:309–319. doi: 10.1016/s0738-081x(96)00170-8. PMID: 9255438.

67. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011 Sep;20(3):145-154. PMID: 22131115.
68. Al Aboutd AM, Nigam PK. Wart. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 28613701.
69. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology.* 2013 Oct;445(1-2):21-34. doi: 10.1016/j.virol.2013.06.007. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23932731.
70. Zaesim A, Jackson AC, Lee SW, Price SA. Squamous Cell Carcinoma Arising within Verruca Vulgaris on the Nipple. *Case Rep Dermatol Med.* 2018 Jun 20;2018:1984593. doi: 10.1155/2018/1984593. PMID: 30026989; PMCID: PMC6031089.
71. Lai KKH, Chan E, Ko SC. Combination of squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma arising from a giant verruca vulgaris involving the eyelid. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 Aug 5;21:100858. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100858. PMID: 33553803; PMCID: PMC7844115.
72. Shelley WB, Wood MG. Transformation of the common wart into squamous cell carcinoma in a patient with primary lymphedema. *Cancer.* 1981 Aug 1;48(3):820-824. doi: 10.1002/1097-0142(19810801)48:3<820::aid-cncr2820480325>3.0.co;2-h. PMID: 7248909.
73. Adusumilli N, Shoen E, Friedman A. Psychosocial Burden of Verruca Vulgaris: A Cross-Sectional Survey. *J Drugs Dermatol.* 2022 Jun 1;21(6):614-617. doi: 10.36849/JDD.6773. PMID: 35674752.
74. Soenjoyo KR, Chua BWB, Wee LWY, Koh MJA, Ang SB. Treatment of cutaneous viral warts in children: A review. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14034. doi: 10.1111/dth.14034. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32683782.
75. Hekmatjah J, Farshchian M, Grant-Kels JM, Mehregan D. The status of treatment for plantar warts in 2021: No definitive advancements in decades for a common dermatology disease. *Clin Dermatol.* 2021 Jul-Aug;39(4):688-694. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.05.024. Epub 2021 May 19. PMID: 34809773.

76. Gupta AK, Koren G, Shear NH. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of eutectic lidocaine/prilocaine cream 5% (EMLA) for analgesia prior to cryotherapy of warts in children and adults. *Pediatr Dermatol.* 1998 Mar-Apr;15(2):129-133. doi: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015129.x. PMID: 9572698.
77. BIBAWO Medical A/S 202-21. Hydrozid®. Verfügbar unter: <https://hydrozid.eu/wp-content/uploads/9.2-Hydrozid-Safety-Data-Sheet-EN-revision-06.pdf>. Abgerufen am 13.02.2025.
78. Cengiz FP, Emiroglu N. An open, comparative clinical study on the efficacy and safety of 10% trichloroacetic acid, 25% trichloroacetic acid and cryotherapy for verruca plana. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34(2):144-148. doi: 10.3109/15569527.2014.924961. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24938453.
79. Kore VB, Anjankar A. A Comprehensive Review of Treatment Approaches for Cutaneous and Genital Warts. *Cureus.* 2023 Oct 25;15(10):e47685. doi: 10.7759/cureus.47685. PMID: 38022045; PMCID: PMC10673707.
80. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;2012(9):CD001781. doi: 10.1002/14651858.CD001781.pub3. PMID: 22972052; PMCID: PMC8101088.
81. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol.* 2001 Jan;144(1):4-11. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04066.x. PMID: 11167676.
82. van Brederode RL, Engel ED. Combined cryotherapy/70% salicylic acid treatment for plantar verrucae. *J Foot Ankle Surg.* 2001 Jan-Feb;40(1):36-41. doi: 10.1016/s1067-2516(01)80039-9. PMID: 11202766.
83. Steele K, Irwin WG. Liquid nitrogen and salicylic/lactic acid paint in the treatment of cutaneous warts in general practice. *J R Coll Gen Pract.* 1988 Jun;38(311):256-258. PMID: 3255811; PMCID: PMC1711371.

84. Stefanaki C, Lagogiani I, Kouris A, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Katsarou A. Cryotherapy versus imiquimod 5% cream combined with a keratolytic lotion in cutaneous warts in children: A randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(1):80-82. doi: 10.3109/09546634.2015.1034079. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25886088.
85. Tavakkolizadeh A, Povlsen B. A serious complication of topical wart treatment on the hand. *J R Soc Med.* 2004 Apr;97(4):180. doi: 10.1177/014107680409700407. PMID: 15056740; PMCID: PMC1079356.
86. Sugai S, Nishijima K, Enomoto T. Management of Condyloma Acuminata in Pregnancy: A Review. *Sex Transm Dis.* 2021 Jun 1;48(6):403-409. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001322. PMID: 33093288; PMCID: PMC8132606.
87. Pezeshkpoor F, Banihashemi M, Yazdanpanah MJ, Yousefzadeh H, Sharghi M, Hoseinzadeh H. Comparative study of topical 80% trichloroacetic acid with 35% trichloroacetic acid in the treatment of the common wart. *J Drugs Dermatol.* 2012 Nov;11(11):e66-69. PMID: 23135096.
88. Lide DR, ed., *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Internet Version 2005, CRC Press, Boca Raton, FL, 2005: 660,661,1277,1325. Verfügbar unter: <http://webdelprofesor.ula.ve/ciencias/isolda/libros/handbook.pdf>. Abgerufen am 23.02.2025.
89. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol.* 1999 Jan;21(1):1-14. doi: 10.1016/s0192-0561(98)00068-x. PMID: 10411278.
90. Dockrell DH, Kinghorn GR. Imiquimod and resiquimod as novel immunomodulators. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Dec;48(6):751-755. doi: 10.1093/jac/48.6.751. PMID: 11733457.
91. Kopera D, Kerl H. Visualization and treatment of subclinical actinic keratoses with topical imiquimod 5% cream: an observational study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:135916. doi: 10.1155/2014/135916. Epub 2014 May 11. PMID: 24900953; PMCID: PMC4037597.

92. Nugent D, Apoola A, Coleman H, Gilmour C, Lawton MD, Nori A, et al. British association for sexual health and HIV national guideline for the management of anogenital warts in adults (2024). *Int J STD AIDS*. 2024 Jun;35(7):498-509. doi: 10.1177/09564624241233338. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38456387.
93. Kim S, Woo YR, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Clinical Efficacy of 5-Fluorouracil and Bleomycin in Dermatology. *J Clin Med*. 2024 Jan 6;13(2):335. doi: 10.3390/jcm13020335. PMID: 38256469; PMCID: PMC10816055.
94. Moore AY. Clinical applications for topical 5-fluorouracil in the treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(6):328-335. doi: 10.3109/09546630902789326. PMID: 19954388.
95. Isçimen A, Aydemir EH, Göksügür N, Engin B. Intralesional 5-fluorouracil, lidocaine and epinephrine mixture for the treatment of verrucae: a prospective placebo-controlled, single-blind randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Jul;18(4):455-458. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00984.x. PMID: 15196161.
96. Murray V, Chen JK, Chung LH. The Interaction of the Metallo-Glycopeptide Anti-Tumour Drug Bleomycin with DNA. *Int J Mol Sci*. 2018 May 4;19(5):1372. doi: 10.3390/ijms19051372. PMID: 29734689; PMCID: PMC5983701.
97. S2k-Leitlinie „Lasertherapie* der Haut“ (AWMF-Registernr. 013-095). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-095l_S2k_Lasertherapie-der-Haut_2022-03.pdf. Abgerufen am 13.02.2025.
98. Kopera D. Verrucae vulgares: flashlamp-pumped pulsed dye laser treatment in 134 patients. *Int J Dermatol*. 2003 Nov;42(11):905-908. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01994.x. PMID: 14636211.
99. Haedersdal M, Gniadecka M, Efsen J, Bech-Thomsen N, Keiding J, Wulf HC. Side effects from the pulsed dye laser: the importance of skin pigmentation and skin redness. *Acta Derm Venereol*. 1998 Nov;78(6):445-450. doi: 10.1080/000155598442764. PMID: 9833046.
100. Haedersdal M. Cutaneous side effects from laser treatment of the skin: skin cancer, scars, wounds, pigmentary changes, and purpura--use of pulsed dye laser, copper vapor laser, and argon laser. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1999;207:1-32. PMID: 10605602.

101. Boull C, Groth D. Update: treatment of cutaneous viral warts in children. *Pediatr Dermatol*. 2011 May-Jun;28(3):217-229. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01378.x. Epub 2011 Apr 26. PMID: 21517951.
102. Nawrot J, Wilk-Jędrusik M, Nawrot S, Nawrot K, Wilk B, Dawid-Pač R, et al. Milky Sap of Greater Celandine (*Chelidonium majus* L.) and Anti-Viral Properties. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb 27;17(5):1540. doi: 10.3390/ijerph17051540. PMID: 32120948; PMCID: PMC7084376.
103. Joseph R, Pulimood SA, Abraham P, John GT. Successful treatment of verruca vulgaris with Thuja occidentalis in a renal allograft recipient. *Indian J Nephrol*. 2013 Sep;23(5):362-364. doi: 10.4103/0971-4065.116316. PMID: 24049274; PMCID: PMC3764712.
104. Kenawy S, Mohammed GF, Younes S, Elakhras AI. Evaluation of TNF- α serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by lipid garlic extract. *Dermatol Ther*. 2014 Sep-Oct;27(5):272-277. doi: 10.1111/dth.12136. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24910383.
105. Burns DA. 'Warts and all'--the history and folklore of warts: a review. *J R Soc Med*. 1992 Jan;85(1):37-40. doi: 10.1177/014107689208500113. PMID: 1548655; PMCID: PMC1293460.
106. Abdel Meguid AM, Abdel Motaleb AA, Abdel Sadek AMI. Cryotherapy vs trichloroacetic acid 90% in treatment of common warts. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Apr;18(2):608-613. doi: 10.1111/jocd.12805. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30358072.
107. Kopera, D., Schmidhumer, L. Profan, aber immer aktuell: Behandlung von Warzen. *hautnah* (2025). <https://doi.org/10.1007/s12326-025-00700-1>.

Anhang

Einladungsschreiben

Informed Consent Form PatientInneninformation und Einwilligungserklärung

Informationsblatt für Kinder / Assent Form

Case Report Form / CRF



Einladung zur klinischen Studie

„Behandlung von Warzen - Vergleich zweier nicht invasiver Behandlungsmethoden bei juvenilen *Verrucae vulgares*: 35 % TCA vs. Kryotherapie“



Hast du gewusst, dass fast die Hälfte der zwischen 10- und 20-Jährigen an Warzen leidet? Falls es dich auch betrifft, bist du also kein Einzelfall! Wir – das Studienteam der Universitätsklinik Graz für Dermatologie und Venerologie – laden dich ein an der klinischen Studie „Behandlung von Warzen - Vergleich zweier nicht invasiver Behandlungsmethoden bei juvenilen *Verrucae vulgares*: 35 % TCA vs. Kryotherapie“ teilzunehmen und ermöglichen dir diesen fiesen Quälgeistern den Kampf anzusagen. Wenn du also Warzen an *Händen und/oder Füßen* hast und daran interessiert bist, diese endlich loszuwerden, würden wir uns freuen, wenn deine Eltern sich unter dieser Telefonnummer 0316-38581817 bei uns melden.

Hier sind noch ein paar Informationen für deine Eltern, um einen besseren Einblick zu bekommen, wie die Studie ablaufen wird:

Hintergrund:

Warzen sind häufig und lästig. Zwar sind sie meist harmlos, doch können sie in vielen Lebenssituationen deutlich einschränken und Schmerzen verursachen. Vor allem an Händen und Füßen werden sie oft zu unschönen und schmerzhaften Herausforderungen, überdies spielt auch die hohe Ansteckungsgefahr eine große Rolle. Gewöhnliche Warzen – medizinisch auch *Verrucae vulgares* genannt - werden auf direktem Wege oder z.B. durch Kontakt zu infizierten Oberflächen durch das humane Papillomavirus (HPV) übertragen. Kinder sind am häufigsten betroffen. Laut der jüngsten Studie von 2022 erkrankten rund 40 % der zwischen 10- und 20-Jährigen an Warzen. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an Therapieansätzen, wobei hier bedauerlicherweise keine als ultimative Behandlungsart angesehen werden kann. Vor allem bei Studien, die Kinder miteinbeziehen, weisen nur wenige Behandlungsmethoden der Warzen auch eine Wirkung nach. Deshalb wollen wir in dieser klinischen Studie den Vergleich zweier unterschiedlicher Behandlungsmethoden untersuchen, um mögliche Zusammenhänge zwischen der Linderung von Warzen und der gewählten Therapie aufzuzeigen.

Beschreibung der Studienart:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie, wobei die Aufteilung der Behandlungsgruppen durch die Prüffärztin vorgenommen wird. Dabei wird Ihr Kind Gruppe A (Behandlungsmethode: TCA 35 %) oder der Gruppe B (Behandlungsmethode: Kryotherapie) zugeteilt.

Beschreibung der Behandlungsarten:



- TCA 35 % / Gruppe A:

Bei der Trichloressigsäure – medizinisch auch mit TCA „trichloroacetic acid“ abgekürzt – handelt es sich um eine ätzende Säure, die das geschädigte Gewebe auflöst. Da sie saurer ist als alternative Behandlungsmöglichkeiten mit z.B. Salicylsäure, geschieht diese Gewebszerstörung rascher. Mittlerweile ist sie bei der Therapie von gewöhnlichen Warzen im anogenitalen Bereich gut etabliert. Trichloressigsäure wurde bei Warzen an Händen und Füßen bei Kindern schon jeweils zu unterschiedlichen Konzentrationen getestet, wobei die schwächer verdünnte Lösung (TCA 80 %) zwar die bessere Wirkung erzielte, jedoch die stärker verdünnte Variante (TCA 35 %) angenehmer hinsichtlich der Nebenwirkungen wie Brennen oder Juckreiz war. Auch beim Vergleich zwischen Vereisungstherapie mit flüssigem Stickstoff und verschiedenen stark verdünnter Trichloressigsäuren (25 % TCA bzw. 10 % TCA), triumphiert die TCA hinsichtlich der weniger vorhandenen Nebenwirkungen. In dieser Studie wird mit einer 35 % Trichloressigsäure behandelt, da bei der Therapie von Kindern vor allem das Ausmaß an unerwünschten Nebenwirkungen so niedrig als möglich gehalten werden soll.

Anwendung: In dieser Behandlungsgruppe (Gruppe A) wird TCA 35 % Lösung mit einem Wattestäbchen auf die betroffene Warze gebracht und gewartet, bis sich die Stelle weiß verfärbt.



- Kryotherapie / Gruppe B:

Bei der Vereisungstherapie – medizinisch auch Kryotherapie genannt - in Form des Hydrozid®-Sprays wird nicht mit flüssigem Stickstoff, sondern mit Norfluran - ein Fluorkohlenwasserstoff - gearbeitet. Der wichtigste Unterschied zur herkömmlichen Vereisungstherapie ist, dass keine vorausgehende Betäubung der betroffenen Stelle notwendig ist, da die Anwendung mit Norfluran als angenehmer empfunden wird. Dies stellt ein großes Potential bei der Therapie von Kindern dar, da sie keine Angst vor stark brennenden Schmerzen befürchten müssen. Die Handhabung dieses CE-zertifizierten Medizinproduktes ist vergleichsweise unbedenklich, da es sich um einen nicht giftigen, nicht entzündlichen Stoff handelt.

Anwendung: In dieser Behandlungsgruppe (Gruppe B) wird mittels Hydrozid®-Kryospray so lange auf die zu behandelnde Warze gesprüht, bis sich die Stelle weiß verfärbt, also einfriert. Nach kurzer Auftauphase des Gewebes wird diese Methode noch zweimal wiederholt.

Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen:

- Schmerzen
- Hautrötung
- Hyperpigmentierung: dunkle Verfärbung der Haut
- Juckreiz
- Narbenbildung

Die Ausprägung der Nebenwirkungen bei den gewählten Behandlungsmethoden ist jedoch gegenüber anderen konventionellen Therapieformen als mild zu erwarten.

Bei etwaigen Fragen bzw. für die Anmeldung zur Studie (bis einschließlich 31.03.2024 möglich) erreichen Sie uns unter der hier angeführten Nummer:

0316-38581817



DANKE

für deine Mithilfe

Dein Studienteam der Universitätsklinik Graz für Dermatologie und Venerologie

Patient:inneninformation¹ und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

Behandlung von Warzen - Vergleich zweier nicht invasiver Behandlungsmethoden bei juvenilen Verrucae vulgares: 35 % TCA vs. Kryotherapie

Sehr geehrte Erziehungsberechtigte!

Wir laden Ihr Kind ein, an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt zusätzlich zum beiliegenden Informationsblatt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Die Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie oder Ihr Kind können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für die medizinische Betreuung Ihres Kindes.

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsblatt sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme Ihres Kindes zuzustimmen und
- wenn Sie sich über die Rechte Ihres Kindes als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Der Zweck dieser klinischen Studie ist es festzustellen, ob es einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden nicht invasiven (ohne Einschnitt oder Gewebeentnahme) Behandlungsmöglichkeiten (TCA 35 % vs. Kryotherapie mit Norfluran) gewöhnlicher Warzen im Kindesalter (medizinisch: juveniler Verrucae vulgares) gibt, ob eine Methode ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Remission erzielt und welche Therapieform angenehmer für die jungen Patienten ist.

¹ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Es können die im Rahmen dieser klinischen Studie durchgeführten Maßnahmen zu diskretem Schmerz und Hautrötungen führen, Hyperpigmentierung (dunkle Verfärbung der Haut) und/oder Narbenbildung sind selten, ein schwerwiegendes gesundheitliches Risiko besteht aber nicht.

5. Was ist zu tun beim Auftreten von Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Falls unvorhergesehene Begleiterscheinungen auftreten, wenden Sie sich bitte mit Ihrem Kind an das Behandlungsteam.

6. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?

Sie oder Ihr Kind können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen die Teilnahmebereitschaft widerrufen. Dies hat zu Folge, dass Ihr Kind aus der klinischen Studie ausscheidet, ohne dass dadurch etwaige Nachteile für die weitere medizinische Betreuung Ihres Kindes entstehen. Der Rücktritt aus der Studie ist somit jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile möglich.

7. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet? Datenschutz

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung werden Daten über Ihr Kind erhoben und verarbeitet. Es ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen

- 1) jenen personenbezogenen Daten, anhand derer eine Person direkt identifizierbar ist (z.B. Name, Geburtsdatum, Adresse, Sozialversicherungsnummer, Bildaufnahmen...),
- 2) pseudonymisierten personenbezogenen Daten, das sind Daten, bei denen alle Informationen, die direkte Rückschlüsse auf die konkrete Person zulassen, entweder entfernt, durch einen Code (z. B. eine Zahl) ersetzt oder (z.B. im Fall von Bildaufnahmen) unkenntlich gemacht werden. Es kann jedoch trotz Einhaltung dieser Maßnahmen nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass es unzulässigerweise zu einer Re-Identifizierung kommt.
- 3) anonymisierten Daten, bei denen eine Rückführung auf die konkrete Person ausgeschlossen werden kann.

Zugang zu den Daten, anhand derer Ihr Kind direkt identifizierbar sind (siehe Punkt 1), haben der Prüfarzt und andere Mitarbeiter des Prüfzentrums, die an der klinischen Prüfung oder Ihrer medizinischen Versorgung mitwirken. Zusätzlich können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors Medizinische Universität Graz sowie Beauftragte von in- und/ oder ausländischen Gesundheitsbehörden und jeweils zuständige Ethikkommissionen in diese Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung notwendig ist. Sämtliche Personen, die Zugang zu diesen Daten erhalten, unterliegen im Umgang mit den Daten den jeweils geltenden nationalen Datenschutzbestimmungen und/oder der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Der Code, der eine Zuordnung der pseudonymisierten Daten zu Ihrer Person ermöglicht, wird nur an Ihrem Prüfzentrum aufbewahrt.
Für etwaige Veröffentlichungen werden nur die pseudonymisierten oder anonymisierten Daten verwendet.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung ist keine Weitergabe von Daten in Länder außerhalb der EU (Drittland) vorgesehen.

Ihre Einwilligung bildet die Rechtsgrundlage für die Verarbeitung personenbezogener Daten Ihres Kindes. Sie können die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Daten Ihres Kindes jederzeit ohne Begründung widerrufen. Nach Ihrem Widerruf werden keine weiteren Daten mehr über Ihr Kind erhoben. Die bis zum Widerruf erhobenen Daten können allerdings weiter im Rahmen dieser klinischen Prüfung verarbeitet werden.

Nach der DSGVO stehen Ihnen grundsätzlich die Rechte auf Auskunft, Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung, Datenübertragbarkeit und Widerspruch zu, soweit dies die Ziele der klinischen Prüfung nicht unmöglich macht oder ernsthaft beeinträchtigt und soweit dem nicht andere gesetzliche Vorschriften widersprechen.

Das gemäß DSGVO vorgesehene Recht auf Löschung im Rahmen dieser klinischen Prüfung verarbeiteten Daten Ihres Kindes steht Ihnen aufgrund von Regelungen nach dem Arzneimittelgesetz und Medizinproduktegesetz nicht zu. Zusätzlich ist bei einer klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz das Recht auf Datenübertragbarkeit außer Kraft gesetzt.

Die voraussichtliche Dauer der klinischen Prüfung ist 8 Wochen. Die Dauer der Speicherung der Daten Ihres Kindes über das Ende oder den Abbruch der klinischen Prüfung hinaus ist durch Rechtsvorschriften geregelt.

Falls Sie Fragen zum Umgang mit den Daten Ihres Kindes in dieser klinischen Prüfung haben, wenden Sie sich zunächst an Ihren Prüfarzt. Dieser kann Ihr Anliegen ggf. an die Personen, die für den Datenschutz verantwortlich sind, weiterleiten.

Kontaktadressen der Datenschutzbeauftragten der an dieser klinischen Prüfung beteiligten Institutionen:

Datenschutzbeauftragte/r der MedUni Graz: datenschutz@medunigraz.at

Datenschutzverantwortliche/r der KAGes: datenschutz@kages.at

Sie haben das Recht, bei der österreichischen Datenschutzbehörde eine Beschwerde über den Umgang mit Ihren Daten einzubringen (www.dsb.gv.at; E-Mail: dsb@dsb.gv.at)

8. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch die Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entsteht für Ihr Kind ein Zeitaufwand von ca. 15 Minuten pro Behandlung. Eine Entschädigung oder Vergütung ist nicht vorgesehen. Die Behandlungen erfolgen für Ihr Kind kostenlos.

9. Versicherung

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Ihr Kind der gesetzlich vorgeschriebene verschuldensunabhängige Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung gemäß § 26 Medizinproduktegesetz, der alle Schäden abdeckt, die an dem Leben oder Gesundheit Ihres Kindes durch die an Ihrem Kind durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können, mit Ausnahme von Schäden auf Grund von Veränderungen des Erbmaterials in Zellen der Keimbahn.

Die Versicherung wurde für Ihr Kind bei Wiener Städtische Allgemeine Versicherungs-AG, HF 2 Haftpflicht Fachabteilung, Schottenring 30, 1010 Wien, Tel.: 050 350, unter der Polizzenummer: 08-N811.957 abgeschlossen. Auf Wunsch können Sie in die Versicherungsunterlagen Einsicht nehmen.

Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Für den Versicherungsvertrag ist österreichisches Recht anwendbar, die Versicherungsansprüche sind in Österreich einklagbar.

Zur Unterstützung können Sie sich auch an die Patientenanwaltschaft, Patientenvertretung oder Patientenombudsschaft wenden.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden

- darf Ihr Kind sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem behandelnden Prüfarzt Ihres Kindes unterziehen (ausgenommen davon sind Notfälle). Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten oder die Teilnahme an einer anderen Studie.
- müssen Sie dem behandelnden Prüfarzt - oder der oben genannten Versicherungsgesellschaft - eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich mitteilen.
- müssen Sie alles Zumutbare tun um Ursache, Hergang und Folgen des Versicherungsfalles aufzuklären und den entstandenen Schaden gering zu halten. Dazu gehört ggf. auch, dass Sie die behandelnden Ärzte Ihres Kindes ermächtigen, vom Versicherer geforderte Auskünfte zu erteilen.

10. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Studienarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die die Rechte Ihres Kindes als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet. Sobald allgemeine Ergebnisse dieser klinischen Studie vorliegen, können Sie ebenfalls darüber informiert werden, falls Sie dieses wünschen.

Name der Kontaktperson: A o . Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera MBA

Ständig erreichbar über: 0316-385-13103 (Ambulanz der Hautklinik)

11. Einwilligungserklärung

Name des Patienten:

Geb.Datum:

Ich erkläre mich bereit, mein Kind an der klinischen Prüfung Studie **Behandlung von Warzen - Vergleich zweier nicht invasiver Behandlungsmethoden bei juvenilen Verrucae vulgares: 35 % TCA vs. Kryotherapie** teilnehmen zu lassen. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich die Teilnahme ohne nachteilige Folgen, insbesondere für meine medizinische Betreuung, ablehnen kann.

Ich bin von Frau/Herrn (Dr.med.)ausführlich und verständlich über die klinische Prüfung, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 6 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und zufriedenstellend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, die freiwillige Mitwirkung meines Kindes jederzeit zu beenden, ohne dass daraus Nachteile, insbesondere für die medizinische Betreuung meines Kindes, entstehen.

Ich stimme ausdrücklich zu, dass die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten meines Kindes wie im Abschnitt „Datenschutz“ dieses Dokuments beschrieben verarbeitet werden.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Prüfarztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Prüfarztes.)

Informationsblatt/Informed Assent zur klinischen Studie

**Behandlung von Warzen - Vergleich zweier nicht invasiver
Behandlungsmethoden bei juvenilen Verrucae vulgares: 35 % TCA
vs. Kryotherapie**

Hallo!



Wir danken dir, dass du uns in dem Projekt im Kampf gegen lästige Warzen hilfst und bist somit ein wichtiger Baustein in der Forschung gegen diese fiesen Quälgeister.

Hast du gewusst, dass fast die Hälfte der zwischen 10 - und 20-Jährigen an Warzen leiden? Du bist also kein Einzelfall. Gemeinsam sagen wir den Warzen den Kampf an und schaffen mögliche Therapieerfolge für Kinder wie dich.

Bei der Studie wirst du durch die Prüfärztin einer von zwei Gruppen zugeteilt. Jede Gruppe wird mit unterschiedlichen Methoden therapiert:

Bist du in Gruppe A, so wird deine Warze mit Trichloressigsäure – medizinisch TCA – behandelt. Die Wirkungsweise dahinter kannst du dir ähnlich vorstellen wie bei einem rohen Ei, dass du für dein Frühstück in der Pfanne brätst. Dabei verliert nämlich das Protein, wie das Eiweiß deines Frühstückeis, seine ursprüngliche Form und funktioniert nicht mehr so wie es soll. Gleich wie beim Ei wird auch bei der Stelle, auf die diese Säure aufgetragen wird, eine weiße Verfärbung der Haut sichtbar werden. Diese Weißfärbung signalisiert die Zerstörung (Verätzung) der Warze. Meist ist eine Behandlung zu wenig aggressiv, deshalb bekommst du weitere Termine, um die mögliche Bekämpfung der Warzen sicherzustellen.



Bist du in Gruppe B, so wirst du mit Vereisungstherapie - medizinisch Kryotherapie – behandelt. Hier wird mit einem Spray, der ein sehr kaltes Mittel enthält, auf die Warze gesprüht, bis diese weiß wird, also einfriert. Bei solchen niedrigen Temperaturen fühlt sich deine Warze gar nicht wohl und somit ist diese Form der Therapie der ersten Behandlungsart sehr ähnlich – die Warze wird nämlich zerstört. Danach warten wir, bis die behandelte Stelle wieder auftaut und wiederholen das Aufsprühen noch zwei Mal.



Du wirst insgesamt bis zu drei Mal mit der dir zugeteilten Therapieart behandelt, aber deine Haut hat zwischen den Behandlungsterminen immer eine Woche Verschnaufpause. Vor jedem Behandlungstermin wird mit einer Kamera festgehalten, ob deine Warze schon kleiner geworden ist.

1

Alter: ____

Es werden außerdem nur Warzen behandelt, die sich auf deinen Händen und/oder Füßen befinden.

Nach jeder erfolgten Behandlung fragen wir dich, wie du die Therapie empfunden hast. Dazu zeigst du auf die Zahl (0 nicht unangenehm bis 10 sehr unangenehm) die am ehesten deine Empfindung widerspiegelt.

Im Rahmen der unterschiedlichen Behandlung können Nebenwirkungen wie Juckreiz, Brennen, Kribbeln und dunkle Verfärbungen der behandelten Haut auftreten.

Du hast jederzeit die Möglichkeit die Studie zu beenden, ohne irgendeinen Grund zu nennen.

All deine Daten, mit denen man dich zurückverfolgen kann, wie z.B. dein Name, werden so verändert, dass kein anderer mehr nachvollziehen kann, dass du ein Teil von dieser Studie warst.

Ich,....., habe die oben genannten Punkte verstanden und bin bereit bei der Studie **Behandlung von Warzen - Vergleich zweier nicht invasiver Behandlungsmethoden bei juvenilen Verrucae vulgares: 35 % TCA vs. Kryotherapie** teilzunehmen.



Datum:

Unterschrift:

(aufklärende Person)

CASE REPORT FORM

Evaluierung von Wirkung und Nebenwirkungen beim Vergleich zweier nicht invasiver Behandlungsmethoden bei juvenilen Verrucae vulgares: 35 % TCA vs. Kryotherapie

Klinische Studie

Name:

Patient:innennummer

Gruppe

Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien	(Zutreffendes ankreuzen)	
	ja	nein
Kriterium		
Diabetes mellitus		
Wundheilungsstörungen		
periphere Gefäßerkrankungen		
Cootherapie verrucae		

ja	nein

	Therapie 1	Therapie 2	Therapie 3	Nachkontrolle
Datum				
Fotodokumentation				
Schmerzsкала				
Nebenwirkungen	Hautrötung	Hautrötung	Hautrötung	
	Hyperpigmentierung	Hyperpigmentierung	Hyperpigmentierung	
	Juckreiz	Juckreiz	Juckreiz	
	Narbenbildung	Narbenbildung	Narbenbildung	
	Andere:	Andere:	Andere:	
Zusätzliche Anmerkungen				
Anzahl Warzen				
Lokalisation auszuwertende Warze				