

**Diplomarbeit**

**VERRUCA VULGARIS**  
**Therapiealgorithmus**

eingereicht von

**Marcus Zauner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr\*in Daisy Kopera**

**Univ. Prof. Dr\*in Angelika Hofer**

Graz, am 11.3.2021

# 1 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.

Graz, am 11.3.2021

Marcus Zauner eh.

## 2 Vorwort

Da Verrucae vulgares bei mehr als einem Zehntel der Erwachsenen und noch mehr Kindern zu finden sind und ihre Existenz schon sehr lange zurückdatiert wurde, sammelten sich über die vielen Jahre auch multiple Therapievarianten an. Da eine Therapieindikation von „gemeinen Warzen“ aus ärztlicher Seite nur bei funktioneller Störung oder psychischer Belastung gegeben ist, sollten jene mit dem aktuellen Wissensstand und bestem Gewissen mit den Patient\*innen besprochen und durchgeführt werden. Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Therapiealgorithmus aus Studien der letzten Jahrzehnte zu erstellen, um sowohl das Handling dieser Erkrankung für Mediziner\*innen zu erleichtern, einen Überblick über die am häufigsten verwendeten Methoden zu geben, als auch das Outcome für die betroffenen Personen zu verbessern.

### 3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich während meines Studiums und im speziellen während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Frau Dr.\*in Daisy Kopera und Frau Dr.\*in Angelika Hofer, welche meine Diplomarbeit betreut und begutachtet haben. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Weiters danke ich den Queer Referaten der ÖH – Graz und den Rosalilapanther\*innen, welche mich während meiner Studienzeit für die Öffentlichkeitsarbeit und Gleichberechtigung begeistert haben.

Ein besonderer Dank gilt all meinen Freunden, die mich fortwährend durch mein Studium begleitet und mir den Rücken gestärkt haben - Alex, Felix, Boxi, Caro, Angi und Sarah.

Ebenfalls ein Danke gilt meinen Studienfreunden Christian, Elli, Berfin, Lisi und Alex. Auf das wir uns im späteren Privat- und Berufsleben hoffentlich weiter sehen werden.

Auch ein großes Dankeschön geht an meinen Partner Aimen, welcher mich in den letzten Monaten ertragen musste und trotzdem immer an meiner Seite gestanden ist und mir Kraft gegeben hat.

Das größte Danke geht an meine Schwestern Barbara und Kornelia für ihre guten Ratschläge und tröstenden Momente, welche mir aus so manchem Tief heraushalfen.

Aber vor allem auch an meine Eltern Brigitte und Hermann, welche mir unentwegt nicht nur materiellen, sondern auch psychischen Beistand leisteten. Ohne euch wäre ich heute sicher nicht dort, wo ich bin und ich weiß nicht, wie ich euch das jemals vergelten könnte.

Marcus Zauner

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>II</b>
<b>2</b>	<b>VORWORT</b> .....	<b>III</b>
<b>3</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>IV</b>
<b>4</b>	<b>ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNGEN</b> .....	<b>VII</b>
<b>5</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>6</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>IX</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>X</b>
	<i>Hintergrund und Fragestellung</i> .....	<i>x</i>
	<i>Ergebnisse</i> .....	<i>x</i>
<b>8</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XI</b>
	<i>Background</i> .....	<i>xi</i>
	<i>Results</i> .....	<i>xi</i>
<b>9</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
A	ENTSTEHUNG DER HAUT .....	1
B	AUFBAU UND ENTWICKLUNG DER HAUT .....	1
	<i>Epidermis</i> .....	2
	<i>Dermis (Corium/Lederhaut)</i> .....	3
	<i>Subkutis</i> .....	3
<b>10</b>	<b>IMMUNSYSTEM DER HAUT</b> .....	<b>4</b>
A	BIOMOLEKÜLE DER HAUT .....	4
B	PH-WERT DER HAUT .....	4
C	IMMUNZELLEN DER HAUT .....	5
	<i>Myeloische Zellen</i> .....	5
	<i>Langerhans-Zellen</i> .....	6
	<i>Dermale dendritische Zellen</i> .....	7
	<i>Mastzellen</i> .....	8
	<i>Makrophagen</i> .....	8
D	MIKROBIOM DER HAUT .....	9
<b>11</b>	<b>VIRUSERKRANKUNGEN DER HAUT</b> .....	<b>11</b>
A	POCKENVIRUS .....	11
B	HERPESVIRUS .....	12
<b>12</b>	<b>HUMANE PAPILLOMAVIREN (HPV)</b> .....	<b>13</b>
A	PATHOPHYSIOLOGIE .....	13
B	ÄTIOLOGIE .....	14
<b>13</b>	<b>VERRUCA VULGARIS</b> .....	<b>16</b>
A	DEFINITION, DIFFERENTIALDIAGNOSEN UND PHÄNOTYP .....	16

B	EPIDEMIOLOGIE .....	17
C	HISTOLOGIE.....	17
<b>14</b>	<b>THERAPIEZIELE .....</b>	<b>18</b>
<b>15</b>	<b>BEHANDLUNG TOPISCH UND INTRALÄSIONAL .....</b>	<b>19</b>
A	KERATOLYTISCH .....	19
	<i>Salicylsäure</i> .....	19
B	ZYTOTOXISCH.....	20
	<i>5% 5 – Floururacil</i> .....	20
	<i>Bleomycin</i> .....	21
	<i>Adapalene</i> .....	23
C	PFLANZLICH .....	24
	<i>Schöllkraut (Chelidonium majus L. - Papaveraceae)</i> .....	24
	<i>Knoblauch (Allium sativum)</i> .....	25
D	IMMUNOLOGISCH.....	26
	<i>Imiquimod</i> .....	26
	<i>Antigen Injektionen</i> .....	27
	<i>Zink Oxid</i> .....	29
<b>16</b>	<b>BEHANDLUNG OPERATIV .....</b>	<b>30</b>
	<i>Kryotherapie</i> .....	30
	<i>Shaving</i> .....	32
	<i>Elektrokauterisierung</i> .....	33
<b>17</b>	<b>BEHANDLUNG LICHTTHERAPIE.....</b>	<b>34</b>
	<i>Pulsed Dyed Laser</i> .....	34
	<i>ND. Yag Laser</i> .....	35
	<i>Photodynamische Therapie</i> .....	36
<b>18</b>	<b>BEHANDLUNG ALTERNATIV .....</b>	<b>38</b>
	<i>Homöopathie</i> .....	38
	<i>Akupunktur</i> .....	38
	<i>Spontanheilungsrate und Placebo</i> .....	39
	<i>Sonstige Behandlungsversuche</i> .....	39
<b>19</b>	<b>METHODIK .....</b>	<b>40</b>
<b>20</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>41</b>
<b>21</b>	<b>THERAPIEALGORITHMUS .....</b>	<b>48</b>
<b>22</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>50</b>
<b>23</b>	<b>ABBILDUNGEN .....</b>	<b>54</b>
<b>24</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>

## 4 Abkürzungen und deren Erklärungen

AMPs= Antimikrobielle Peptide  
dDZ = dermale dendritische Zellen  
DZ = Dendritische Zellen  
FA/FÄ = Facharzt/Fachärztin  
FKE = Flüssiger Knoblauch Extrakt  
FU = Fluorouracil  
HHV = Humanes Herpesvirus  
HTT = Halo Thaw Time  
LK = Lymphknoten  
LZ = Langerhans – Zellen  
PDL = Pulsed Dyed Laser  
PDT = Photo - Dynamische Therapie  
PS = Photosensibilisator  
ROS = Reaktiver Sauerstoff  
SA = Salicylsäure  
Vv = Verruca vulgaris

## 5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Variola Virus.....	54
Abbildung 2 - Herpes Labialis.....	55
Abbildung 3 - Kalottenförmige Verruca Vulgaris.....	55
Abbildung 4 - Filiforme Verruca Vulgaris .....	56
Abbildung 5 - Histologie Verruca Vulgaris .....	56

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 HPV induzierte Krankheiten.....	15
Tabelle 2 Effektive Behandlungsmodalitäten und ihr statistischer Outcome.....	45
Tabelle 3 Therapiealgorithmus mit den besten Studiendaten.....	48
Tabelle 4 Therapiealgorithmus mit den wenigsten Nebenwirkungen.....	49
Tabelle 5 Therapiealgorithmus bei schlechter Compliance.....	49

## 7 Zusammenfassung

### Hintergrund und Fragestellung

Bei der Verruca vulgaris handelt es sich um eine durch das Humane Papilloma – Virus ausgelöste Hautpathologie, welche lebenslänglich an betroffenen Stellen im Körper persistiert. Rund ein Zehntel der Weltbevölkerung leidet an derartigen Hautveränderungen. Da die einzigen Therapieindikation bei den vulgären Warzen ein psychischer Leidensdruck und die Verhinderung der Ausbreitung und Ansteckung anderer Personen ist sowie gegebenenfalls eine funktionelle Störung dadurch ausgelöst wird, sollte die Behandlung hierbei nach bestem Gewissen und größter Evidenz gewählt werden.

In dieser Arbeit wurden Daten von Therapiemodalitäten, welche in den letzten Jahrzehnten veröffentlicht wurden, gesammelt und analysiert. Insgesamt wurden rund 2.163

Personen, welche an Verrucae vulgares litten, in über 20 Studien erfasst. Die Therapiemodalitäten variierten zwischen topischen, intraläsionalen, chirurgischen, alternativen und lichttherapeutischen Verfahren.

### Ergebnisse

Die derzeitige Studienlage beschreibt, dass es zum jetzigen Zeitpunkt keine evidente, nebenwirkungsfreie und zugleich wirksame Therapieoption für nongenitale HPV induzierte Warzen gibt. Die First – Line Therapie aus einer Kombination von Salicylsäure und Kryotherapie ist aufgrund der zahlreichen Studien unbestritten. Ein großes Forschungspotential bietet sich jedoch hinsichtlich der Therapie des topischen Knoblauchextraktes und intraläsionalem Bleomycin an, da diese in randomisierten, placebo-kontrollierten Studien -jedoch mit kleiner Testpopulation - bereits gute Ergebnisse lieferten. Die photodynamischen und lasertherapeutischen Verfahren wären ebenfalls noch weiter in Bezug auf ihre Evidenz zu untersuchen, da sie, wenig abhängig von der Compliance der Patient\*innen, multiple Warzen in wenigen Sitzungen eliminieren können.

## 8 Abstract

### Background

Verruca vulgaris is a skin pathology caused by the HPV virus, which persists a lifetime in affected areas of the skin. About one tenth of the world population suffers from such skin lesions. Since the only therapeutic indication for vulgar warts is psychological distress and prevention of spreading and infection of other persons, treatment should be chosen in good faith and on the basis of the best available evidence.

In this work, data of therapeutic modalities published in the last decades were collected and analyzed. In total, about 2.163 individuals suffering from an infestation of verrucae vulgares were included in more than 20 studies. Therapeutic modalities varied between topical, intralesional, surgical, alternative, and light therapeutical methods.

### Results

The current state of studies describes that there is no evidenced-based therapeutic option for nongenital HPV-induced warts that is both free of side effects and effective at the same time. The first - line therapy, consisting of a combination of salicylic acid and cryotherapy is undisputed due to numerous studies. However, there is a great research potential regarding the therapy of topical garlic extract and intralesional bleomycin, as these methods already gave good results in randomized, placebo-controlled studies although they were carried out only with a small test population. The photodynamic and laser therapeutic procedures should be further investigated as well in terms of their evidence, as they eliminate multiple warts in a few sessions, with little dependence on patient compliance.

## 9 Einleitung

### a Entstehung der Haut

Die Bestandteile der Haut entstehen aus zwei der drei Keimblätter, nämlich dem Ekto und Mesoderm. Aus dem Ektoderm, welches die äußerste Schicht darstellt, differenziert sich die Epidermis. Die gefäßreiche Subkutis und Dermis entsteht aus dem Mesoderm. Bei einem Neugeborenen ist die Epidermis voll ausdifferenziert, wobei sich die protektive und geburtserleichternde Käseschmiere (Vernix caseosa) aus Talg und abgeschilferten Schuppen zusammensetzt. Die Interaktion zwischen der epidermalen und mesodermalen Entwicklung startet im ersten Trimester, wobei in der finalen Phase alle Elemente präsent sind und für pränatale Diagnostik eine bedeutsame Rolle spielen. Die Hautanhangsgebilde entwickeln sich ebenfalls aus der Epidermis, während andere epidermale Zellen, wie die Langerhans- Zellen, Melanozyten oder Merkel Zellen, jedoch aus dem Knochenmark bzw. der Neuralleiste entstehen. (1)

### b Aufbau und Entwicklung der Haut

Die Haut, welche im medizinischen Fachausdruck Kutis genannt wird, ist das größte Organ des menschlichen Körpers mit multiplen Funktionen, welche für ein Leben in der Umwelt essentiell sind. Die Funktionen umfassen nicht nur den Schutz gegen äußere Einflüsse und Wasserverlust, sondern auch diverse Sinneswahrnehmungen wie Drucksinn, Tastsinn, sowie die wichtige Aufgabe der Thermoregulation. Sie setzt sich zusammen aus der Epidermis, einem verhornenden mehrschichtigen Plattenepithel, und der Dermis, dem bindegewebigen Anteil. Die Schicht unter der Kutis wird Subkutis genannt, in welcher je nach Region mehr oder weniger Fett zur Unterpolsterung der Haut eingelagert wird. Diese drei Schichten definieren zusammen den Ausdruck für die Haut bzw. die Hautdecke und stellen gemeinsam eine Funktionseinheit im humanen Organismus dar. Abkömmlinge der Epidermis, sogenannte Hautanhangsgebilde, werden in zwei verschiedene Verhornungsprodukte klassifiziert, nämlich

den Nägeln und Haaren. Jedoch werden diesen Produkten auch Hautdrüsen und die Brustdrüse zugeschrieben.

Die Haut nimmt beim ausgewachsenen menschlichen Körper eine Oberfläche von rund 2m<sup>2</sup> ein, wobei sich ihr Oberflächenrelief regional unterscheiden lässt. Die so genannte Felderhaut nimmt den größten Teil der Oberfläche ein und besitzt neben Haarfollikeln auch zahlreiche Drüsen, wie Schweiß- und Talgdrüsen. Die Haut an den Handflächen und Fußsohlen wird als Leistenhaut bezeichnet und ist unbehaart mit individuell unterschiedlichem „Leistenmuster“, wie zum Beispiel dem Fingerabdruck. (2)

Epidermis:

Die verhornende Epidermis besteht überwiegend aus gefäßfreiem Plattenepithel, welches als Schutzschicht des Körpers funktioniert. Die hier am häufigsten vorkommenden Zellen sind unter anderem Keratinozyten, Melanozyten, Langerhans- Zellen und Merkel – Zellen. Des Weiteren besteht die Epidermis aus verschiedenen Etagen. Von innen nach außen beginnen die Schichten mit dem Stratum basale. Es ist mit seinen Stammzellen und deren Mitosen für den „Zellnachschub“ verantwortlich. Sekundär findet man das Stratum spinosum vor. Diese, aus Polygonale Zellen bestehende Schicht, besitzt vorwiegend Desmosomen, welche als Zellverbindungen wirken. Hier ist der Beginn des Verhornungsprozesses der Haut. Das dem Stratum spinosum aufgelegene Stratum granulosum enthält Keratohyalin granula, welche mit dem Verhornungsprozess in Zusammenhang stehen. Zu guter Letzt findet sich das Stratum corneum, die äußerste Schicht. Ihr Hauptbestandteil sind Korneozyten, welche nur mehr 40% des Wassergehaltes der anderen Schichten besitzen. Hier finden sich keine Zell oder Kernorganellen. Die Hornschicht steht durch die Desquamation in ständiger Erneuerung, wobei alle vier Wochen alle Zellen durch die unteren Ebenen ersetzt werden. Ihre Hauptbestandteile sind Protein, Involucrin, Loricrin und Barrierelipide, welche jedoch nicht an den Schleimhäuten zu finden sind. Des Weiteren besitzt sie Korneozyten, welche man sich als polygonale Plättchen vorstellen kann. Ausnahmen existieren an Hand- und Fußsohlen, welche eine zusätzliche Schicht - das Stratum lucidum – besitzen. Es befindet sich in der Leistenhaut zwischen Stratum granulosum und -corneum und enthält Vorstufen des Strukturproteins Keratin. (2,3)

## Dermis (Corium/Lederhaut)

Die unter der Epidermis gelegene Dermis erstreckt sie sich bis zum subkutanen Fettgewebe. Sie liefert den mechanischen Widerstand für die Haut und enthält die terminalen Blutgefäße, welche die gefäßlose Epidermis mit Blut versorgen. Des Weiteren beinhaltet sie die Hautdrüsen und Haarfollikel. Sie besteht aus Fibroblasten, kollagenem Bindegewebe und elastischen Fasern.

Die Dermis besteht ebenfalls aus multiplen Etagen. Das Stratum papillare besteht aus lockerem Bindegewebe und Kollagenfasern vom Typ I und III und enthält unter anderem auch die ersten Abwehrzellen des menschlichen Immunsystems. Zu ihnen gehören Makrophagen, Mastzellen, Dendritische Zellen, sowie Papillarschlingen mit eigenen Nervenendigungen, welche Schmerz und Juckreiz vermitteln (Meissner – Tastkörperchen). Das Stratum reticulare ist ein straff, verflochtenes Bindegewebe aus dicken Kollagenfasern (Typ I) und ermöglicht der Kutis die mechanische Widerstandsfähigkeit, welche durch ihre Reißfestigkeit und reversible Dehnbarkeit definiert ist. Die Ausrichtung der Kollagenfasern definieren die Hautspaltlinien, welche streng genommen die Hauptverlaufsrichtung des Kollagens darstellen und beschreiben die Areale der minimalsten Dehnbarkeit der Haut. In dieser Schicht finden sich auch Haarfollikel und Schweißdrüsen. Dem 2mm bis 4mm dicken Stratum folgt das Unterhautfettgewebe. (2,4)

## Subkutis

Sie ist ein lockeres Bindegewebe und differenziert unterschiedliche Anhäufungen von Fettgewebe. Sie ist der Durchgangsort der epifaszialen Leitungsbahnen der Hautnerven und verankert die Haut, das Periost und die Faszien. Die Subkutis ist unter anderem der Ort der Energiespeicherung aufgrund der eingelagerten Fettzellen und die daraus resultierende Wärmeisolation und Abfederung. (2,4)

## 10 Immunsystem der Haut

### a Biomoleküle der Haut

Antimikrobielle Peptide (AMPs) und Lipide sind die Hauptklassen von Biomolekülen, welche an der Hautabwehr beteiligt sind, indem sie pathogene bakterielle Membranen zerstören. (5)

AMPs sind amphipathische Peptide und werden kontinuierlich exprimiert oder nach Zellaktivierung als Reaktion auf entzündliche oder homöostatische Stimulationen induziert. Die am gründlichsten untersuchten AMP-Familien in der menschlichen Haut sind die Defensine und die Cathelicidine, die von einer Vielzahl von Zellen in der Haut wie Keratinozyten, Fibroblasten, dendritischen Zellen, Monozyten und Makrophagen sowie Schweiß- und Talgdrüsen produziert werden. AMPs werden als Propeptide produziert und werden nach proteolytischer Spaltung aktiv. (6)

### b pH-Wert der Haut

Der pH-Wert der menschlichen Haut liegt bei 5,4-5,9, was die Haut zu einer unwirtlichen Umgebung für potenzielle Krankheitserreger macht. Darüber hinaus dient der Unterschied im pH-Wert zwischen Haut und Blut ( $\text{pH} = 7,4$ ) als sekundärer Abwehrmechanismus für den Fall, dass Mikroben das Hautgewebe durchdringen und in den Blutkreislauf gelangen. Es gibt verschiedene Wege, wie die Haut einen niedrigen pH-Wert aufrechterhält.

Filaggrin, ein filamentassoziiertes Protein, welches Keratinfasern bindet, wird zu Histidin abgebaut und weiter von den der Corneozyten produzierten Histidase, zu dem sauren Metaboliten trans-Urocaninsäure weiterverarbeitet. Dies wurde mit der Ansäuerung des Stratum corneum in Verbindung gebracht. Im Stratum corneum produzierte Fettsäuren verändern ebenfalls den Säuregehalt der Haut. Darüber hinaus produzieren Schweißdrüsen saure Elektrolyte und Milchsäure, welche ebenfalls den pH-Wert der Haut senken. (6)

## c Immunzellen der Haut

Hautresidente Immunzellen fördern die Gewebefunktion und deren Homöostase, indem sie als spezifischer Wächter fungieren und ihre Umwelt aktiv nach Antigenen abtasten. Sowohl myeloide als auch lymphoide Zelluntergruppen befinden sich in der Haut in ständigem Bereitschaftszustand. Einige dieser residenten Immunzellen wandern in die Lymphknoten, um entweder eine periphere Toleranz gegen eigene Antigene zu induzieren oder um rasche Immunantworten zu initiieren. Im Falle einer Aktivierung der Immunzellen, wie z. B. einer Infektion oder einer Gewebeerletzung, interagieren die in der Haut residenten Immunzellen, um ein komplexes Verteidigungsnetzwerk zu bilden, welches pathogene Erreger beseitigt und das Gewebe in seinen ursprünglichen Zustand zurückversetzt.

### Myeloische Zellen

Zu den Haut-eigenen myeloischen Zellen gehören Langerhans-Zellen, dermale dendritische Zellen, Makrophagen, Mastzellen und eosinophile Zellen. Neutrophile kommen in gesunder Haut selten vor und sind daher keine "hautresidenten Zellen". Allerdings besiedeln Neutrophile die Haut bei Entzündungen und nach einer offenen Wunde, was sie zu einem Indikator in der Histologie für Inflammationen macht.

Hautresidente myeloische Zellen tragen zur Homöostase der Haut bei, indem sie Wachstumsfaktoren sezernieren, die für das Überleben von Keratinozyten, Fibroblasten und Endothelzellen benötigt werden. Darüber hinaus erhalten sie die optimale Gewebefunktion aufrecht, indem sie biologischen Abfall und apoptotische Zellen phagozytieren und die Integrität der Gefäße unterstützen. Bei entzündlichen Vorkommnissen reagieren myeloische Zellen sofort und produzieren proinflammatorische Mediatoren, welche die Aktivierung von Zellen in der lokalen Umgebung fördert und die Infiltration der betroffenen Stelle durch periphere Immunzellen induziert. Myeloische Zellen der Haut dienen auch als Bindeglied zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem.

## Langerhans-Zellen

Langerhans-Zellen (LZ) sind epidermale, residente Antigen-präsentierende Zellen, welche einen gemeinsamen Ursprung mit Makrophagen teilen, aber als dendritische Zellen (DZ) fungieren. Ihre Entwicklung, Rekrutierung und Retention in der Epidermis wird durch Interaktionen mit Keratinozyten über mehrere Mechanismen orchestriert. LZ und dermale DZ-Untergruppen zeigen oft eine funktionelle Redundanz. LZ sind jedoch für bestimmte Arten der adaptiven Immunantworten erforderlich, wenn ein Antigen in der Epidermis konzentriert ist.

(7)

In der Homöostase verankern sich LZ innerhalb der Epidermis durch Interaktionen zwischen epithelialen Zelladhäsionsmolekülen EpCAM/E-Cadherin, welche beide auf LZs exprimiert werden, und E-Cadherin, welches auch von Keratinozyten exprimiert wird. Während sie verankert sind, nehmen LZ Antigene auf, und bei Aktivierung können sie ihre Fortsätze vom Zellkörper nach außen zum Stratum corneum oder nach unten zum Stratum basale ausdehnen. LZ nehmen an der Bildung von Tight Junctions teil und können so die Mikroumgebung beproben, ohne die Barriere zu beschädigen.

Weiters sind LZ migrierende Zellen und wandern ständig zu den hautnahen Lymphknoten, um die Toleranz in der Homöostase zu fördern, oder um eine adaptive Immunantwort zu initiieren.

In Anwesenheit von Entzündungsmediatoren und anderen Aktivatoren wie pathogen-assoziierten molekularen Mustern (PAMPs) und gefahr-assoziierten molekularen Mustern (DAMPs) regulieren LZ co-stimulatorische Moleküle hoch und wandern massenhaft aus der Epidermis zu den drainierenden Lymphknoten, wo sie adaptive Immunantworten in einer Weise auslösen, welche den von konventionellen dendritischen Zellen entsprechen. LZ sind professionelle Antigen-präsentierende Zellen und aktivieren sowohl CD8<sup>+</sup> zytotoxische T-Lymphozyten als auch CD4<sup>+</sup> Helfer-T-Lymphozyten. (8)

## Dermale dendritische Zellen

Dendritische Zellen, die sich in der Dermis befinden, werden als dermale dendritische Zellen (dDZ) bezeichnet. Ähnlich wie die LZ wandern dDZ in die Lymphknoten und sind professionelle Antigen-präsentierende Zellen, welche eine adaptive Immunantwort auslösen können. (9)

Im Gegensatz zu LZ stammen alle dDZ aus Vorläuferzellen des Knochenmarks ab, welche sich etwa alle sieben Tage erneuern. Im Gegensatz zu den LZ, welche schon seit vielen Jahren bekannt sind, wurden die dDZ erst vor ca. 10 Jahren im Detail untersucht. (10)

Obwohl dDZ anhand vieler Marker in Untergruppen eingeteilt werden können, ist die vielleicht einfachste Unterscheidung die zwischen den dDZ, dass es eine Gruppe gibt, welche Langerin exprimiert und eine, die dies nicht tut. Langerin+ dDZ sind eine bestimmte DZ-Untergruppe, welche sich aus Vorläufern des Knochenmarks in einer anderen Weise entwickelt. Wie LZ wandern sie sowohl im stationären Zustand als auch als Reaktion auf eine Entzündung in die nächstgelegenen Lymphknoten. Sie sind auch in der Lage, in der Peripherie erworbene Antigene an T-Zellen zu präsentieren, damit diese infizierte Zellen erkennen können und daraufhin die Apoptose einleiten. Im Gegensatz zu LZ erreichen sie die LK schneller und können innerhalb von 18 Stunden nach Stimulation identifiziert werden. Langerin+ dDZ machen zwar nur einen kleinen Prozentsatz der gesamten DZ-Population in der Dermis aus (~3%), befinden sich aber in einem hohen Fluss und werden ständig durch neue Rekruten aus dem Blut ersetzt. (10)

## Mastzellen

Mastzellen sind in der Regel in jeder Hautschicht zu finden, jedoch sind sie an Armen und Beinen am zahlreichsten vertreten. Sie gelangen als Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in die Haut und reifen lokal als Reaktion auf Umweltreize. (6,11) Mastzellen sind klassischerweise für ihre Beteiligung an allergischen Reaktionen bekannt, da sie große Mengen an Histamin produzieren und freisetzen, wenn ihre Rezeptoren durch IgE-Antigen-Komplexe vernetzt werden. Des Weiteren produzieren sie auch große Mengen an Prostaglandin D<sub>2</sub>, einem von Lipiden abgeleiteten Entzündungsmediator. Die Rolle von Prostaglandin ist sehr diffus und zum Teil auch ungeklärt, da es nachweislich sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Funktionen ausübt. Das von Mastzellen produzierte TNF $\alpha$  unterstützt zusätzlich die Migration der dermalen dendritischen Zellen zu drainierenden Lymphknoten. (12)

## Makrophagen

Bislang wurden zwei Quellen für dermale Makrophagen identifiziert. Die erste Quelle sind embryonale Vorläuferzellen, welche die Haut pränatal besiedeln und sich ähnlich wie die LZ selbst erneuern. Die zweite und wichtigste Quelle der dermalen Makrophagen sind zirkulierende Monozyten, welche reifen, sobald sie die Haut erreichen. Diese Population füllt sich etwa alle 10 Tage auf. (6) Im eingeschwungenen Zustand entfernen Makrophagen zelluläre Ablagerungen und wurden weiters auch mit der homöostatischen Haarregeneration in Verbindung gebracht. (13) Makrophagen können an postkapillaren Venolen in der Haut lokalisiert werden und sezernieren Chemokine, welche die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten fördern. Eine Möglichkeit Makrophagen und ihre Funktionen zu kategorisieren, ist sie als pro-inflammatorisch "M1" oder anti-inflammatorisch/reparativ "M2" zu unterteilen. Diese Nomenklatur kann verwendet werden, um die Funktionen der Makrophagen als pro-inflammatorisch oder anti-inflammatorisch/pro-repair zu beschreiben und zu kategorisieren. M1-Makrophagen sezernieren entzündliche Zytokine wie TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6. M2 Makrophagen nehmen einen anti-inflammatorischen und/oder Pro-Reparatur-Phänotyp an. (14)

## d Mikrobiom der Haut

Symbiotische Mikroorganismen, darunter Bakterien, Pilze und Viren, kommen in der Epidermis, Dermis und den dermalen Anhängseln der Haut vor und bilden eine zusätzliche Verteidigungsschicht für ihre\*n Wirt\*in. Ihre Stabilität ist jedoch stark abhängig von ihrer Lokalisation und ihrem Aufbau. Das Mikrobiom besiedelt die Haut früh nach der Geburt in einem immunregulierten Prozess. Indem es zugängliche Bereiche besetzt, reguliert das Mikrobiom die Besiedlung des Gewebes durch pathogene Mikroorganismen, fördert die homöostatische Immunität und moduliert die Genexpression.

Die wichtigsten kommensalen Mikroben, welche die Haut bewohnen, sind *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) und *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Symbiosen schützen auch den Wirtorganismus, indem sie um bewohnbaren Raum konkurrieren und so die Besiedlung der Haut durch pathogene Keime verhindern. Die Kolonisierung der Haut durch pathogene Stämme wird gewöhnlich mit einem geringen Vorkommen von symbiotischen Bakterien und Mikroben in Verbindung gebracht. Einige dieser Hautstämme können ihre eigenen antimikrobiellen Wirkstoffe, wie zum Beispiel Bakteriozine, absondern, welche das Wachstum pathogener Bakterienstämme hemmen. Die Gallo-Gruppe fand heraus, dass koagulase-negative *S. epidermidis* auf der menschlichen Haut eigene Anti-mikrobielle Peptide (AMP) produziert, welche vor der pathogenen Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) schützen (15,16).

Symbiotische Bakterien können auch die Immunantwort des Wirtsorganismus manipulieren. Cogen et al. zeigten, dass *S. epidermidis* Delta-Toxin absondert, welches die Bildung von neutrophilen extrazellulären Fallen induzieren und die AMP-Aktivität gegen Streptokokken der Gruppe A fördern kann.(17) Lipoteichonsäure, welche aus den *S. epidermidis* gewonnen wird, rekrutiert Mastzellen über das toll-like Rezeptor 2-Signal an die Haut, wenn sie mit dem Vaccinia-Virus angegriffen wurden. Symbiosebakterien, welche Haarfollikel besetzen, können für die Anhäufung von Gedächtnis-T-Lymphozyten in der Umgebung verantwortlich sein. Es wird vermutet, dass diese residenten Bakterien die Produktion von Chemokinen und

Zytokinen durch Haarfollikel-Keratinozyten induzieren und so die Rekrutierung von Immunzellen fördern. (18,19)

Überraschenderweise könnten Hautbakterien eine Rolle bei der Förderung der Antitumorimmunität spielen. Nakatsuji et al. zeigten, dass die *S. epidermidis* 6-N-Hydroxyaminopurin (6-HAP) produziert, welches das Melanomwachstum in C57BL/6-Mäusen unterdrückt und vor UV-induzierter Neoplasie in haarlosen SKH-1-Mäusen schützt (20). In derselben Studie wurde auch festgestellt, dass 6-HAP von *S. epidermidis* in der menschlichen Haut produziert wird.

Das Pilzreich in der Haut ist nicht sehr vielfältig und die am häufigsten vorkommende Art ist *Malassezia* spp. *Malassezia* kann keine eigenen Lipide synthetisieren und kommt daher meist auf talgreicher Haut vor, wo es die hauteigenen Lipide in freie Fettsäuren umwandelt. Dies könnte darauf hindeuten, dass *Malassezia* zur kutanen Abwehr beiträgt.

Viren befinden sich ebenfalls auf einer gesunden Haut. Das virale Mikrobiom (Virom) ist nicht gut abgegrenzt und obwohl es nicht so vielfältig ist wie das Bakterienreich, weist es eine größere Diversität auf, als das der Pilze (21). Beim Menschen ist eines der häufigsten in der Haut vorkommenden Viren das Merkelzell-Polyomavirus (MCV), welches bei etwa 60% der Erwachsenen vorkommt. Jedoch wurden auch zwei weitere Polyomaviren auf der menschlichen Haut gefunden. Die humanen Polyomaviren-6 und 7 (HPyV6 und HPvV7) (22). Während über die Funktionen, welche diese kommensalen Viren auf gesunde Haut ausüben, nicht viel bekannt ist, können Personen mit geschwächter Immunantwort durch diese Viren von Tumoren befallen werden, wie dem des Merkelzellkarzinom, da dieses mit dem Polyomavirus assoziiert ist. (23)

## 11 Viruserkrankungen der Haut

Klinisch am häufigsten vorkommend und relevant werden drei verschiedene pathogene Viren aufgelistet, welche die Cutis befallen, infizieren und sich dort vermehren. Die Infektion erfolgt durch direkten Hautkontakt, hämatogen, oral bzw. durch Reaktivierung des Virus aufgrund verschiedener extrakutaner Einflüsse. [11]

- Pockenviren (Paravaccina Virus, Parapox Virus)
- Herpesviren (Herpes Simplex, Varicella Zoster)
- Humane Papillomviren (verschiedene Stämme)
  
- Seltener: Rubellavirus, Epstein-Barr, Coxsackievirus, Ebola (24)

### a Pockenvirus

Glaubt man der Literatur so ist dieses Virus, lat. auch Variola Virus genannt, eines der ältesten der Menschheitsgeschichte und entstand vor ca. 3.000-4.000 Jahren im Westen des Afrikanischen Kontinents durch Übertragung von Tieren auf den Menschen. Durch die Kreuzzüge und die Kolonisation verbreitete es sich ubiquitär. 1980 wurde das Virus von der WHO als ausgerottet klassifiziert, jedoch existieren aus ihm entstandene Subtypen, welche weltweit noch immer zu Infektionen führen, z.B. in Madagaskar. Häufig verursacht dieses Virus auch typische Hautveränderungen. Weil diese meist narbig abheilen hat sich der Begriff „Pockennarbe“ für derart eingesunkene Narben etabliert. (25,26) Siehe Abbildung 1/ S. 54

Für den Menschen wichtige Pockenviren sind folgende drei Gattungen:

1. Molluscipoxvirus (Molluscum contagiosum Virus)
2. Orthopoxvirus (Variola Virus, Kuhpocken Virus, Monkeypox – Virus)
3. Parapoxvirus (Bovine – Stomatitis Papulosa Virus, Orf Virus, Pseudokuhpocken Virus)

## b Herpesvirus

Das Herpesvirus (vom griechischen herpein = kriechen) ist ein doppelsträngiges DNA- Virus, welches über hundert verschiedene Variationen aufweist. In der Natur infizieren verschiedene Herpesviren sowohl Wirbeltiere als auch Nicht-Wirbeltiere, von denen jedoch nur acht routinemäßig vom Menschen isoliert und charakterisiert wurden (Abkürzung: HHV; Humanes Herpesvirus). Die Bandbreite umfasst kleine harmlose periorale Bläschen (siehe Abbildung 2/ S. 55), bis hin zu tödlichen Gehirnhautentzündungen und in seltenen Fällen HHV induzierte Tumore. Das Virus verbreitet sich als Schmierinfektion durch Speichel oder Blut, als auch durch vertikale Infizierung. (27)

Zu den wichtigsten Herpes Virusvertretern gehören:

- Herpes Simplex Virus Typ 1
- Herpes Simplex Virus Typ 2
- Varizella-Zoster-Virus
- Cytomegalovirus
- Epstein-Barr-Virus, humanes Herpesvirus 6, Kaposi-Sarkom-Herpesvirus.

## 12 Humane Papillomaviren (HPV)

### a Pathophysiologie

Die 52-55nm großen HPV Viren sind doppelsträngige DNA-Viren. Ein Virus besteht aus einem doppelsträngigen DNA-Strang mit rund 8.000 Basenpaaren, welcher an zelluläre Histone gebunden ist und aus einer Hülle (Protein Kapsid). Diese besteht aus 72 pentamerischen Kapsomeren, welche zwei viral kodierte Strukturproteine bilden. Beide Strukturproteine sind essentiell für eine virale Infektion. Sie werden unterteilt in L1, welches ca. 80% der viralen Proteinmasse definiert - und dem zweiten, kleinerem Protein L2. (28,29) Ihr Genom besteht aus einer frühen E (early)-Region, welche die viralen Regulationsproteine kodiert, einer späten L (late) -Region, welche die viralen Strukturproteine kodiert und aus einer nicht-kodierenden Region. Diese ist für den viralen Lebenszyklus essentiell. Damit eine Infektion stattfinden kann, muss das Virus die basale epidermale Schicht erreichen, wo das L2-Protein nach Endozytose und Abbau des viralen Kapsids den Transfer des viralen Genoms in die Kerne mitotischer Keratinozyten vermittelt. Das virale Genom wird während des normalen Lebenszyklus in verpackter Form erhalten und repliziert synchron mit der Mitose der DNA der Wirtszelle in der S- Phase unter Vermittlung seiner viralen Proteine. Der virale Lebenszyklus schließt mit der Verpackung des viralen Genoms und der Virusfreisetzung in den oberen Epithelschichten ab. (29)

Damit das Virus zu den gesunden Keratinozyten in der Epidermis eines neuen Wirtes/einer neuen Wirtin gelangen kann, benötigt das HPV kleinere Läsionen eben dieser Hautschicht. Hierbei können, durch schon leichte Reibung verursacht, HPV besiedelte Keratinozyten einer infizierten Person abschilfern und in die Epidermis des neuen Trägers/der neuen Trägerin einwandern. (30)

Eine besondere Eigenschaft des HPV ist, die Immunabwehr seines Opfers zu umgehen und sich so weltweit in Individuen zu verbreiten, ohne eine wesentliche Inflammation des infizierten Gewebes hervorzurufen. Hierbei spielt der Lebenszyklus und die Infektionsweise des HPV eine unentbehrliche Rolle, da es vollständig von der Differenzierung seiner

Wirtszelle abhängig ist. (30) Da weder eine Zytolyse, Zellnekrose oder Virämie ausgelöst wird, kommt es auch zu keiner Entzündung und Aktivierung der Immunzellen der Haut. Allen voran der LZ, Mastzellen und DZ, welche Typ 1 Interferone zu ihrer Rekrutierung benötigen, werden nicht oder nur in geringem Ausmaß aktiviert. (31) Trotz dieser Tricks schafft es der Mensch und seine Immunabwehr derartige Infektionen im Zaum zu halten. Werden die humanen dermalen Abwehrzellen, wie DZ und LZ, mit einem viralen Antigen geprimed, können diese eine T – Zell vermittelte Immunantwort auslösen und infizierte Zellen zerstören bzw. diese an ihrer Vermehrung hindern. (32) In bereits infizierten Keratinozyten verweilt jedoch die HPV – DNA, welche bei Immunsuppression (zum Beispiel Status HIV Infektion), oder anderen Einflüssen wieder Zellen infiltrieren und zu einer Reaktivierung des HPV – Phänotyps führen kann. So ist nach heutigem Stand ein kurativer Ansatz der HPV Infektion nicht möglich, da es nach erfolgter Behandlung zu einer Reaktivierung kommen kann. (33)

## b Ätiologie

Ursprünglich vom Polyomavirus stammend, welcher sich laut Studien bis vor 250 Million Jahre zurückverfolgen lässt (34), wurden bezüglich HPV bereits über 180 verschiedene Subtypen identifiziert. In der Medizin wird in einer einfacheren Kategorisierung, nämlich den High Risk Clustern und Low Risk Clustern, unterschieden. Während die HPV Typen der High Risk Cluster, zu welchen die Typen 16 und 18 gehören, häufig zu malignen Entartungen und Malignomen führen, können Low Risk Typen häufig pathologisch benigne Hautveränderungen hervorbringen. Ebenfalls vorkommend in Säugetieren, Schildkröten, Vögeln und Schlangen, infizieren sich rund 80% der menschlichen Weltbevölkerung im Laufe des Lebens mit dem HPV, während bei nur 10% der Betroffenen Krankheitssymptome auftreten. (35,36) So fand eine Studie aus dem Jahre 2003 heraus, dass bereits Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder bis zu 73 unterschiedliche HPV Typen aufweisen. (37)

Tabelle 1 HPV induzierte Krankheiten

<i>Manifestationsort</i>	<i>Klinische Manifestation</i>	<i>Häufigste Subtypen</i>
Haut	Verrucae vulgares (besonders an Händen/Fingern)	1,2,4,7,27,57
	Filiformae Warzen (Gesicht, Hals)	1,2,4
	Verrucae plantares (Fußsohlen)	1,2,4
	Verrucae planae (Gesicht, Handrücken)	3,10
	Fleischerwarzen (Hände)	7
	<i>Epidermodysplasia verruciformis</i>	3,5,8
	<i>Genitoanalregion</i>	<i>Condylomata acuminata</i>
<i>Buschke - Löwenstein – Tumor</i>		6,11
<i>Larynxpapillome</i>		6,11
<i>Intraepitheliale Neoplasien (Condylomata plana, Morbus Bowen, bowenoide Papulose, Erythroplasie Queyrat) und invasive CA des Anogenitaltraktes</i>		16,18

Therapie: Prophylaxe durch den Impfstoff Gardasil gegen die Stämme 6, 11 ,16 und 18  
(38)

## 13 Verruca vulgaris

### a Definition, Differentialdiagnosen und Phänotyp

Die Definition Verruca vulgaris ist eine Zusammensetzung aus den Wörtern „Verruca“, welches aus dem lateinischen kommt und das Wort für Warze ist, und aus dem Wort „Vulgaris“, welches so viel wie allgegenwärtig, gewöhnlich, gemein, der Öffentlichkeit zugänglich, bedeutet. Die Vv entstehen durch eine Infizierung mit den oben genannten HPV Subtypen, während die Warzen vom Typ 2, 27 und 57 am häufigsten im deutschsprachigen Raum zu finden sind und gleichzeitig zu den Therapieresistentesten gehören, da ihre Persistenz im Schnitt länger als 18 Monate dauert. (39) Der Phänotyp der Warze wird definiert durch eine epitheliale Hyperplasie und Hyperkeratose mit hypertrophen dermalen Papillen. Ihr Phänotyp ist derb, rau und unregelmäßig über dem Hautniveau. Die raue Oberfläche entsteht durch die fortschreitende Verhornung und liefert teils graugelbliche zerklüftete Oberflächen. In der Peripherie der Warzen entstehen durch Autoinokulation teils multiple Tochterwarzen insbesondere, wenn an den Warzen gekratzt wird. Die Form kann sich bei Verruca zwischen kalottenförmig (siehe Abbildung. 3/S.55), filiform (siehe Abbildung.4/S. 56) und papillomatös unterscheiden. Weiters gibt es noch subunguale Verruca, welche durch ihr Wachstum unter dem Nagel definiert werden. Der Befall durch HPV Viren und die daraus resultierende Infizierung findet hauptsächlich an den Akren statt, während es bei einem defekten Immunsystem zu einer Verbreitung der Warzen auf den ganzen Körper kommen kann (Verrucosis generalisata). (24)

Zu den Differentialdiagnosen der Verruca vulgaris gehören die seborrhoische Warzen, Cornu cutaneum auf aktinischer Keratose, Clavus und der Lichen ruber verrucosus.

## b Epidemiologie

Verrucae vulgares kommen bei ca. 10% der Weltbevölkerung vor. Bei Schulkindern liegt die Prävalenz zwischen 10% und 20%. Sie kommen am häufigsten bei immunsupprimierten Patienten und Patientinnen vor, bzw. gehäuft bei Menschen, die in der Fleischindustrie arbeiten. Verrucae können in jedem Lebensalter auftauchen. Obwohl die Infektion bei Säuglingen und Kleinkindern selten ist, steigt die Rate mit dem Schulalter und hat ihren Höhepunkt zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr. Interessant zu beobachten ist, dass Warzen in der weißen Bevölkerung zweimal so häufig vorkommen, wie in der schwarzen und asiatischen Bevölkerung. Die Prävalenz zwischen weiblichen und männlichen Patient\*innen ist wiederum annähernd gleich. (40)

## c Histologie

Das histopathologische Bild der Verruca vulgaris beinhaltet eine Akanthose, fingerförmige Hyperplasien mit gewundenen Kapillaren innerhalb der dermalen Papille und vertikale Schichten von parakeratotischen Zellen mit roten Blutzellen über den „tips of the digitations.“ Die verlängerten Reteleisten (rete ridges) können spiral/kreisförmig zur zentralen Stelle der Läsion hindeuten. Die granuläre Schicht, welche aus HPV infizierten Zellen besteht, hat keratohyaline Granula und Vakuolen umgeben von faltig ausschauenden Nucleoli. Koilozytische Zellen sind für das Krankheitsbild der Verrucae vulgares kennzeichnend. (40) (Siehe Abbildung 5/S.56)

## 14 Therapieziele

Patienten und Patientinnen, welche an einem durch Verrucae vulgares ausgelösten Krankheitsbild leiden und dieses beheben wollen, kommen oft aufgrund verschiedenster Gründe in eine dermatologische Praxis. Einerseits stellt sich bei viele Personen, welche eine dermatologische Praxis aufsuchen, die Frage nach einer möglichen Malignität. Nach Abschätzung verschiedener Differentialdiagnosen sollte die genaue Aufklärung seitens der Mediziner\*innen erfolgen. Eine Therapieindikation bei Vv stellt sich aus medizinischer Seite nur bei großer psychischer Belastung. Sollten Patienten und Patientinnen nach möglichen Therapien fragen, ist es unabdinglich ausreichende Informationen für die bestmögliche Behandlung aus medizinischer Sicht vorzustellen. Ebenfalls sollte eine Aufklärung der Patienten und Patientinnen über die individuellen Vorstellungen des kosmetischen Ausgangs erfolgen. Da einige Therapien Narbenbildung und Depigmentation als Folge haben können, bzw. eine Multiplikation der Warze und diverse multiple Entzündungen am gesamten Körper über einen gewissen Zeitraum, sind jene Informationen von großer Wichtigkeit.

Ein weiterer wichtiger Punkt für Personen mit Vv ist die Behandlungsdauer, wie oft eine Therapie angewandt werden muss, um zum gewünschten Ergebnis zu gelangen. Hierbei spielt auch eine Rolle wie viele Vv die jeweiligen Patient\*innen besitzen und ob sie jene in mehreren Behandlungsschritten selbst zu Hause oder bei niedergelassenen Dermatolog\*innen behandeln wollen.

Des Weiteren sollte die Rezidivrate evaluiert werden (Rate, mit der das Krankheitsbild nach erfolgreichem Abklingen wieder auftritt) und ob die jeweilige Therapien mit Schmerzen verbunden sind.

Im nächsten Kapitel werden die gängigsten Therapiemodelle erörtert und ihre Erfolgsrate inklusive Vor und Nachteile anhand von Studien der letzten Jahre abgewogen.

## 15 Behandlung Topisch und Intraläsional

### a Keratolytisch

#### Salicylsäure

Salicylsäuren (SA) Präparate sind die am meisten verwendeten Komponenten in der Behandlung der Verruca vulgaris. Sie werden auch als First – Line Therapie der deutschen Gesellschaft evidenzbasierter Medizin aufgrund der zahlreichen Studien und deren Outcome, bezüglich der Vv- Therapie, empfohlen. (41) Der SA wird nachgesagt, dass sie unterstützend bei der Abschilferung der epidermalen Zellen wirke (Keratolyse). In hohen Konzentrationen wirkt sie irritierend für die Haut. Die meist verwendete Applikationsform der SA, ist jene der Tinktur. Diese Tinkturen besitzen in der Regel eine Konzentration zwischen 10% und 26% und werden oft in einem mit Milchsäure vermischten Kombipräparat verwendet. SA – Pflaster gibt es in einer Konzentration von 40% und SA – Salben in bis zu 50% Konzentration. Bei diesen Warzen Behandlungen wird empfohlen die Verruca vorher zu verkleinern oder aufzuweichen. Bei der Abtragung wird jedoch zur Vorsicht aufgerufen, da durch zusätzliche Verletzungen der intakten Haut rund um die Läsion, der Virus verbreitet werden könnte.

In einer Metastudie aus dem Jahr 2011 wurde aus insgesamt 5 Studien und 333 Patient\*innen herausgefunden, dass Personen welche mit SA behandelt wurden eine um 1,6x höhere Heilungsrate besaßen als jene mit dem Placebo (42) Eine Studie aus dem Jahr 2004 verglich indes bei 625 Patienten mit Vv die Therapie von 10% SA mit einer Kombination aus 10% SA und 0,5% 5- Fluorouracil. Das Ergebnis lieferte eine komplette Remissionsrate von 63.4% mit der Therapiekombination von SA und FU, während die singuläre Therapie von SA nur eine Remissionsrate von 23.1% betrug. (43)

Bezüglich der Nebenwirkungen wurde berichtet, dass alle Behandlungen mit SA, außer sehr niedrigen Konzentrationen, zu chemischen Verbrennungen führen können. Sie sollten unter anderem nicht in Bereichen mit schlechter Heilung, wie z. B. neuropathischen Füßen, verwendet werden. (44)

Im Gesicht sind SA-Produkte aufgrund des Risikos einer Reizverbrennung, welche ebenfalls an anderen Stellen des Körpers bei jener Behandlung auftreten können, kontraindiziert. (45)

## b Zytotoxisch

### 5% 5 – Floururacil

Glaubt man verschiedenen Studien, so ist eine Behandlung mit 0,5% 5- Floururacil eine sehr effektive Methode zur Behandlung von Vv. 5- Flourouracil ist ein Arzneistoff der Zytostatika, welcher in die DNA und RNA Synthese eingreift und im Rahmen von Krebstherapien benutzt wird. 5-FU wirkt während der S-Phase des Zellzyklus hemmend auf die DNA-Synthese, indem es die Verfügbarkeit von Thymidylat einschränkt. In dieser Phase versucht auch das HPV sich in die Wirts-DNA einzuschleusen und genau anhand dieses Faktums wurde die Therapie mit 5-FU untersucht. (46) Oft wird der Wirkstoff bei Hauterkrankungen als 5% Cremeform aufgetragen – unter anderem auch bei der Verruca vulgaris.

In einer amerikanischen Open Label Studie aus dem Jahre 2004 wurden 39 pädiatrische Patient\*innen mit einer 5% 5- Fluorouracil Creme einmal oder zweimal täglich behandelt und über einen Zeitraum von 6 Wochen beobachtet. Die Creme wurde hierbei auf die Läsion aufgetragen und okkludiert. 88% der behandelten Warzen verbesserten sich nach dieser Zeitperiode, während 41% eine komplette Remission erfuhren. Einen Unterschied zwischen einer einmal-täglichen und zweimal-täglichen Applikation wurde hierbei nicht festgestellt. Ein Kontrolltermin nach 6 Monaten zeigte, dass 87% weiterhin in Remission waren. Die Verträglichkeit der 5% 5 – Fluorouracil Creme wurde ebenfalls als sehr gut beschrieben, da weder Schmerzen noch ein signifikanter Anstieg von Fluorouracil im Blut nachgewiesen werden konnte. (47) Jedoch gibt es zu dieser Therapie keine Studien während einer bestehenden Schwangerschaft, womit sie während dieser Zeit nicht empfohlen wird. (39)

In einer weiteren prospektiven, randomisierten, placebo- kontrollierten, doppel -blinden Studie wurde 0,5% 5 – Fluorouracil intraläsional direkt in die Verruca vulgaris appliziert. Es wurde ein Kombinationspräparat aus 5 – Fluorouracil, Lidocain zur Schmerzstillung und Epinephrin zur Verengung der Blutgefäße gespritzt. 34 Patienten mit je zwei Warzen bekamen 5-Fu-LE in

die erste Warze gespritzt. In die zweite Verruca wurde eine Placebo Kochsalzlösung injiziert. Die Studienteilnehmer\*innen bekamen insgesamt vier Injektionen in wöchentlichen Abständen. Kontrolliert wurde das Ergebnis nach 1 und 6 Monaten. Ein kompletter Rückgang der Warze wurde bei 64,7% der Teilnehmer\*innen beobachtet, welche den 5-Fu-LE Mix erhielten, während bei nur 35,3% der Placebo-Patient\*innen eine Abheilung festgestellt wurde ( $p < .05$ ). Ein Unterschied bezüglich Nebenwirkungen und Wiederauftreten der Verrucae konnte zwischen den zwei Behandlungsformen nicht festgestellt werden. (48)

## Bleomycin

Bleomycin gehört zu einer Unterfamilie von Glykopeptid-Antibiotika und wird hauptsächlich als antineoplastisches Mittel eingesetzt. Es wurde erstmals 1975 für die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen, malignen Lymphomen und Hodenkrebs zugelassen. Aufgrund von verschiedenen Faktoren, einschließlich des hohen Risikos von unerwünschten Wirkungen bei diesem Medikament, werden in vielen Fällen zunehmend Chemotherapieschemata bevorzugt, welche weniger gefährliche Alternativen zu Bleomycin darstellen. Der primäre Wirkmechanismus von Bleomycin beinhaltet die Fähigkeit, die DNA oxidativ zu schädigen, indem es an Metallionen, unter anderem an jene von Eisenverbindungen, anheftet und Metallobleomycin-Komplexe bildet. Die von diesen Komplexen erzeugten reaktiven Sauerstoffspezies verursachen DNA-Einzelstrang- und Doppelstrangbrüche zwischen 3'-4'-Bindungen in der Desoxyribose. Diese Strangbrüche verursachen einen Zellzyklusstop in der G2-Phase. Chromosomenaberrationen, Fragmente, Chromatidenbrüche und Translokationen können zytologisch nach Bleomycin-Exposition beobachtet werden. Die Resistenz gegen Bleomycin in normalen Geweben korreliert mit dem Vorhandensein des Enzyms Bleomycin-Hydrolase, einem Mitglied der Familie der Cysteinproteinasen. Dieses Enzym ersetzt ein terminales Amin durch eine Hydroxylgruppe und hemmt dadurch die zytotoxische Aktivität, indem es die Bindung von Eisen reduziert. Die geringe Konzentration von Hydrolase im Haut- und Lungengewebe hat zur Hypothese für die einzigartige Bleomycin-Empfindlichkeit beigetragen, die an jenem Gewebe zu beobachten ist. (49)(50)

Eine einfach verblindete placebo - kontrollierte Studie aus dem Jahre 2011 untersuchte die Wirkung von intraläsionalem Bleomycin auf Verrucae vulgares. (51) Fünfzig Patienten mit multiplen palmo-plantaren und periungualen Warzen wurden in diese Studie aufgenommen und in die Gruppen A und B mit jeweils 25 Personen eingeteilt. Die Patient\*innen wurden abwechselnd in die Gruppen A und B aufgenommen und jeweils entweder mit intraläsionalem Bleomycin (1 mg/mL Lösung), oder NaCl als Placebo behandelt, vierzehntägig für maximal bis zu zwei Injektionen in dieser Zeit. Die Patient\*innen wurden 1 Monat lang wöchentlich, bis zu 12 Wochen lang alle zwei Wochen und dann 1 Jahr lang vierteljährlich nachbeobachtet. Wenn die Warzen nach 12 Wochen nach Beginn der Behandlung persistierten, wurde dies als Misserfolg gewertet. Die Personen der Gruppe A hatten 85 Warzen und die der Gruppe B 72 Warzen. Die Heilungsrate bei den Personen in der Gruppe A und B betrug 96,47% (82/85 Warzen) bzw. 11,11% (8/72 Warzen) nach einer bzw. zwei Injektionen innerhalb von 12 Wochen. Der Unterschied in der Heilungsrate zwischen den beiden Gruppen war statistisch hoch signifikant ( $<0,0001$ ). Bei den Studienteilnehmer\*innen der Gruppe A bildete sich ein hämorrhagischer Schorf, der innerhalb von 8-12 Wochen allmählich abheilte, ohne dass es zu Atrophie oder Pigmentierung kam. Dieses Phänomen wurde in der Gruppe B nicht beobachtet. (51) Ein Fallbericht aus dem Jahre 2015 berichtet ebenfalls von der erfolgreichen Behandlung von multiplen Verrucae vulgares eines Patienten in den äußeren Gehörgängen, welcher durch die oben genannte intraläsionale Therapie eine komplette Remission erfuhr. (52)

Als Nebenwirkungen wurden nur mäßige Schmerzen von den meisten Patient\*innen während der Injektion in beiden Gruppen angegeben. Des Weiteren wurde keine systemische Toxizität festgestellt. (51)

## Adapalene

Adapalene ist ein Derivat der Naphthoesäure und gehört zu den Wirkstoffen der Tretionine. Adapalene ist ein aktiver Metabolit und erfordert daher keine metabolische Umwandlung. Es dringt bei topischer Anwendung aufgrund seiner lipophilen Natur in ca. 5 Minuten in die Haarfollikel ein und bindet an die nukleären Retinsäurerezeptoren (RAR), RAR-beta und RAR-gamma. Dieser Komplex bindet dann über Retinsäure-Response-Elemente an die DNA und induziert eine Gentranskription, welche zu einer nachgeschalteten Proliferation und Differenzierung von Keratinozyten führt. Infolgedessen verringert Adapalene die Bildung von Mikrokomedonen, exfoliiert reife Komedonen und hat einen entzündungshemmenden Effekt. (53)

Eine Studie aus dem Jahr 2015 untersuchte 50 Personen mit 424 Plantarwarzen. Diese wurden in eine unizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene Studie eingeschlossen. Die Patienten und Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen mit je 25 Personen eingeteilt. Die Personen der Gruppe A mit 299 Plantarwarzen wurden mit Adapalene-Gel 0,1% unter Okklusion behandelt, während die Personen der Gruppe B mit 125 Warzen mit Kryotherapie behandelt wurden. Alle Teilnehmer\*innen wurden wöchentlich bis zur Beseitigung aller Warzen untersucht und die Ergebnisse verglichen.

Ergebnis: Alle Warzen der 25 Personen aus der Gruppe A, welche mit Adapalene-Gel 0,1% behandelt wurden, verschwanden in rund 37 Tagen, außer bei einem Patienten. In der Gruppe B, der Kryotherapiegruppe, verschwanden die Warzen bei allen bis auf einer Person, in rund 52 Tagen. In der Adapalene-Gruppe traten keine Nebenwirkungen wie Narbenbildung, Reizung, Erythem oder Infektionen auf, während in der Kryo-Gruppe bei 2 Personen Narben, bei 24 Schmerzen, bei 10 Erythemen und bei 3 Personen Infektionen auftraten. Diese Therapieform scheint eine schnellere Therapieform als jene der Kryotherapie darzustellen, ist durch die fehlende Placebokontrolle und die niedrige Teilnehmer\*innenanzahl jedoch zu hinterfragen. (54)

## c Pflanzlich

### Schöllkraut (*Chelidonium majus* L. - Papaveraceae)

Der milchige Saft des Schöllkrauts wird seit Jahren in der Volksmedizin und in der Homöopathie zur Behandlung von viralen Warzen verwendet. Während die klassische Medizin die Produkte dieser Pflanze jedoch nicht für eine derartige Therapie verwendet, gibt es dennoch eine Nachfrage bezüglich dieser Behandlungsart. Eine Literaturrecherche aus dem Jahr 2020 widmete sich dieser Fragestellung, um das Potential zur Behandlung viraler Hautwarzen mit dem Milchsaft des Schöllkrauts kritisch zu bewerten. Untersucht wurde diese Methodik unter anderem auch um eine „sanfte“ Alternative gegenüber den Standardtherapien zu finden, da diese, mit potentiell schmerzhaften Nebenwirkungen, schwerer bei jüngeren Personen anzuwenden sind. (55) Die Recherche fand heraus, dass ein Fallbericht bezüglich einer kompletten Remission der *Verruca vulgaris* bei einem 4-jährigen Jungen beschrieben wurde, dessen Eltern ihn über zwei Monate topisch mit der Milch von Schöllkraut behandelten. Dieser einzelne Fallbericht und die fehlende Datenlage lassen jedoch keinen Schluss zu, ob jene Therapiemodalität einen positiven Effekt auf die Clearance von gemeinen Warzen hat. Potentielle hepatotoxische und phototoxische Wirkungen der *Ch. majus* L. bei oraler Gabe erschweren auch eine weitere wissenschaftliche Untersuchung, da die topische Applikation und ihre Wirkung auf die inneren Organe noch nicht untersucht wurde. (56) Der Europäische Rat entschied 2008, dass die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um die Sicherheit des Extraktes aus *Ch. majus*-Kraut für die Anwendung in kosmetischen Mitteln zu bestätigen. Darüber hinaus beschloss er aufgrund des Potenzials für Leberschäden und sehr spärlichen Informationen zur systemischen Toxizität, die Verwendung von *Ch. majus*-Extrakt in allen kosmetischen Produkten zu verbieten. (57)

Somit bleibt die äußerliche Anwendung von *Ch. majus* Milchsaft zur Behandlung von Viruswarzen ein offenes Thema, zumal die transdermale Penetration noch nicht geklärt ist.

## Knoblauch (*Allium sativum*)

Eine weitere Substanz, welche seit Jahrzenten für die Behandlung von Warzen verwendet wird, ist Knoblauch. Eine Studie aus dem Jahr 2014 untersuchte in einer randomisierten, placebo kontrollierten Studie, ob topischer applizierter flüssiger Knoblauchextrakt (FKE) gegenüber einer Kochsalzlösung bezüglich der Behandlung von Vv einen Vorteil habe. Die Studie schloss 50 Personen mit rezidivierenden multiplen gewöhnlichen Warzen ein. Sie wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: die erste Gruppe (25 Personen) erhielt FKE, und die zweite Gruppe (25 Personen) erhielt die Kochsalzlösung als Kontrollgruppe. In beiden Gruppen wurden einzelne Läsionen, oder bei multiplen Läsionen die größte Warze behandelt, bis zur vollständigen Remission - oder für maximal 4 Wochen. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen dem therapeutischen Ansprechen von Vv auf das FKE-Antigen und der Kochsalzlösung-Kontrollgruppe gefunden ( $p < 0,001$ ). In der FKE-Gruppe wurde bei 96 % der Personen mit Vv eine vollständige Remission erreicht. Es wurde kein Rezidiv in der FKE-Gruppe beobachtet. (58)

Jedoch wurden in diversen Studien auch Nebenwirkungen der Knoblauchtherapie beobachtet, welcher bei zu großer Menge und langer Applikation zu „chemischen Verbrennungen“ (toxischen Reaktionen) führen kann. (59)

## d Immunologisch

### Imiquimod

Imiquimod (ein Imidazochinolinamin) ist ein Immunantwortmodifikator, der für die topische Behandlung von diversen Hautkrankheiten zugelassen ist. Imiquimod wirkt über einen Toll-like-Rezeptor (TLR7), der nicht nur die lokale angeborene Immunität mit potenten Antitumoreffekten stimulieren kann, sondern auch eine adaptive Immunantwort (z. B. spezifische T-Zell-Effektoren) in sekundären lymphatischen Geweben durch die Aktivierung von Gewebeantigen-präsentierenden Zellen antreibt. Die antiviralen und antitumoralen Wirkungen ergeben sich also aus der Stimulation der angeborenen Immunantwort durch Induktion von Zytokinen und dem zellulären Arm der erworbenen Immunität durch Interferone und Interleukine. (60)

Imiquimod, auch unter dem Handelsnamen Aldara – Creme bekannt, ist bereits eine anerkannte Therapieform für anogenitale Warzen, aktinische Keratosen und superfizielle Basalzellkarzinome und durch viele Studien belegt. (61) Bezüglich Vv ist die Studienlage eher spärlich und fraglich. Eine Studie aus dem Jahr 2002 berichtet von 10 Patient\*innen, welche unter rezidivierenden Warzen litten. Sie wurden mit einer 5% Imiquimod Creme behandelt. 9 der 10 Personen erfuhren nach täglicher Applikation der Creme unter Okklusion über 4 Wochen erfolgreich eine komplette Remission der Warzen. Jedoch ist die Anzahl der Studienteilnehmer\*innen und das Studienverfahren nicht aussagekräftig. (62) Bei einer weiteren Studie aus dem gleichen Jahr behandelten sich 37 Personen mit therapierestistenten Warzen ,durchschnittlich 19 Wochen lang, 2x täglich mit einer 5% Imiquimod Creme. 10 Personen erfuhren hierbei eine komplette Remission der Warzen, während 18 Personen einen Rückgang von mehr als 50% erfuhren und 5 Personen einen Rückgang unter 50%. Jedoch ist auch hier wieder die Studienqualität und Evidenz aufgrund der fehlenden Randomisierung und geringen Teilnehmer\*innenanzahl zu hinterfragen. (63) Eine Literaturrecherche untersuchte 393 Studien bis zu dem Jahre 2014 bezüglich Imiquimod- Therapie bei vulgären Warzen hinsichtlich ihrer Signifikanz und kam zu dem Entschluss, dass es nur eine begrenzte Anzahl an verwertbaren Studien gäbe, jedoch diese durch ihre geringe Personenzahl und ihre Unkontrolliertheit schwer einzuschätzen wären und es noch weiteren Untersuchungen bezüglich des Wirkstoffs bedürfe. (64)

Wesentliche Nebenwirkungen wurden in den Studien nicht näher beschrieben, jedoch finden sich in der Packungsbeilage der Aldara 5% Creme Nebenwirkungen wie Hautrötungen, Brennen und Stechen auf der Haut, Juckreiz, Entzündungsreaktionen und Schuppenbildung.

### Antigen Injektionen

Eine weitere Methode der Warzenbehandlung ist die intraläsionale Injektion von Antigenen. Unter anderem wurden Candida-, Mumps- und Tuberkulin-Antigene verwendet, um eine Warzenbeseitigung durch Hochregulierung des wirtszellvermittelten Immunsystems zu induzieren.

Eine Studie aus dem Jahr 2020 verglich achtundvierzig Personen mit multiplen gewöhnlichen und plantaren Warzen. Sie wurden in zwei Gruppen eingeteilt: entweder zur intraläsionalen Injektion mit dem MMR-Impfstoff (Gruppe A) oder zur Kryotherapie (Gruppe B). Vierzig Patienten schlossen die Studie ab. In der MMR-Gruppe zeigten 70% der Patienten ein vollständiges Ansprechen, 5% ein teilweises Ansprechen und 25% zeigten kein Ansprechen auf die Behandlung. In der KRYO-Gruppe zeigten 45 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen, 35 % ein teilweises Ansprechen und 20 % zeigten kein Ansprechen auf die Behandlung. Das komplette Ansprechen war in der MMR-Gruppe insgesamt höher als in der KRYO-Gruppe, jedoch war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant. Das partielle Ansprechen war dagegen in der KRYO-Gruppe signifikant höher.  
(65)

Innerhalb einer Studie aus dem Jahr 2014 wurde gereinigtes *C. albicans* Antigen an insgesamt 40 Personen mit resistenten oder rezidivierenden Warzen verabreicht. Sie erhielten maximal drei intraläsionale Injektionen in eine einzelne Warze in 3-wöchigen Abständen. Die Personen wurden bezüglich Remission der injizierten Warze, sowie anderer unbehandelter Warzen überwacht. Die Patient\*innen, welche positiv auf die Behandlung ansprachen, wurden dann in den nächsten 6 Monaten auf eventuelle Rückfälle hin beobachtet. Unerwünschte Ereignisse, falls vorhanden, wurden ebenfalls dokumentiert. Von den 40 Personen, welche in die Studie

aufgenommen wurden, schlossen 34 das gesamte Behandlungsprotokoll von drei Injektionen und 6 Monaten Nachbeobachtung ab. Von diesen 34 Personen zeigten 19 (56 %) eine vollständige Auflösung der Warzen an allen Stellen des Körpers. Darüber hinaus zeigten zwei Personen (6 %) eine teilweise oder vollständige Auflösung der behandelten Warze, wobei hier kein Effekt auf unbehandelte Warzen festzustellen war. Dreizehn Personen (38 %) zeigten kein Ansprechen auf das Behandlungsschema. Bei allen Patient\*innen, welche ein Abklingen der Warzen aufwiesen, kam es in den folgenden 6 Monaten der Nachbeobachtung zu keinem Rückfall am gesamten Körper. (66) Eine der größten retrospektiven Studien bezüglich der Injektion mit C. Albicans Antigenen aus dem Jahre 2016, untersuchte den Outcome von 100 Personen, welche mit dieser Therapieoption hinsichtlich ihrer Vv behandelt wurden. Von diesen Personen sprachen 80 % auf die Therapie an. 39 % dieser zeigten eine vollständige Remission und 41 % ein teilweises Ansprechen. Die am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung waren Schmerzen während der intraläsionalen Injektion. (66,67)

Die Behandlung von HPV induzierten Warzen mittels Antigeninjektion wurde in den USA bereits als Erstlinientherapie empfohlen, da man dort bereits von der hohen Erfolgsrate und geringen Nebenwirkungen überzeugt ist. (68) Größere vergleichende Studien sind jedoch notwendig, um die effektivsten Immunotherapien sowie die am besten geeigneten Dosierungsparameter zu bestimmen. (69)

Bei Schwangeren und Immunschwachen Personen sollte jedoch von dieser Therapie abgesehen werden, da Lebendimpfstoffe abgeschwächte Virusbestandteile enthalten und die Therapieform hierbei nicht genügend erforscht ist. (70)

## Zink Oxid

Zink könnte als eine Form der Immuntherapie kategorisiert werden, wenn man seine Rolle bei der Regulierung des Immunsystems betrachtet. Es wirkt auf Makrophagen- und Neutrophilenfunktionen, natürliche Killerzellen mit ihren Phagozytenaktivitäten und auf verschiedene entzündliche Zytokine. Weiters reguliert es darüber hinaus direkt die Interaktion zwischen Wirtszellen und viralen Komponenten. (71)

Eine randomisierte placebo - kontrollierte Studie aus dem Jahr 2019, in welcher 16 Personen inkludiert wurden, fand heraus, dass eine 15% Zink Oxid Tinktur gegenüber einem Placebo zwar einen Unterschied bezüglich Warzendurchmesser, jedoch nicht hinsichtlich einer Remission der Vv machte. Die Tinkturen wurden über vier Wochen dreimal täglich appliziert. 8 Personen bekamen das Zink, 8 Personen die Placebolösung. Das Ergebnis war nicht signifikant. (72)

## 16 Behandlung Operativ

### Kryotherapie

Bei dieser Art der Therapie wird das Warzengewebe durch starke Unterkühlung abgetötet. Eine breite Variation an Instrumenten und Techniken wird hierbei genutzt, um diesen Effekt bei den Verrucae zu erzielen. Flüssiger Stickstoff, übertragen durch einen Kryospray oder durch einen Wattebausch, ist die am meisten verwendete Methode in der medizinischen Praxis. Hierbei werden Temperaturen von bis zu  $-196^{\circ}$  erreicht. (73) Komprimierte Gas Dosen, welche Propan oder Dimethyl Ether beinhalten, können ohne medizinisches Rezept akquiriert werden, jedoch erreichen diese lediglich eine Unterkühlung von bis zu  $-78,5^{\circ}$  bis  $-88^{\circ}$ . Der Wirkungsmechanismus bei der Kryotherapie besteht hierbei aus der Zerstörung des Gewebes, welches durch Erfrierung herbeigeführt wird. Die Größen und Tiefenausdehnung der zu behandelnden Verrucae gibt hierbei die Vereisungszeit vor. Ein Kontrollparameter bei der Kryotherapie ist die „halo thaw time“ nach Torre, welche bei solaren Lentigenes 3 – 4 Sekunden beträgt (sanfte Kryotherapie), da Melanozyten empfindlicher auf Kälteverletzungen reagieren, wohingegen die HTT bei gutartigen Läsionen, wie den Verrucae, auch 5 – 10 Sekunden andauern kann (10 – S Methode). Die Intervalldauer der einzelnen Kryotherapie Sitzungen sollte 2 – 3 Wochen betragen. (42,73,74)

Die Studienlage bezüglich Unterschieden des Behandlungserfolges von Stickstoff und weniger kalten Variationen der Warzenbehandlung sind eher spärlich. Eine randomisiert klinisch kontrollierte einfach-verblindete Studie aus dem Jahr 1996 kam jedoch zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen flüssigem Stickstoff und dem weniger kaltem Dimethyläther-Propan gäbe. (75) Eine Studie aus dem Jahr 2001 verglich die herkömmliche Kryotherapie Methode, bei welcher flüssiger Stickstoff ca. 3 Sekunden auf eine Warze aufgetragen wird bis eine Umrandung aus Eis rund um die Warze feststellbar ist, mit der aggressiveren Kryotherapie Methode. Hierbei wird Stickstoff 10 Sekunden auf die Läsion appliziert. Es wurden rund 100 Patienten in jeder Versuchsgruppe untersucht und die Ergebnisse nach fünf Behandlungen ausgewertet. Während in der 10 S – Kryotherapie Gruppe

rund 74 der 100 Personen komplett Warzenfrei bis eine Verbesserung der Warze erzielten, wurden bei der herkömmlichen Kryotherapie Anwendung nur bei 59 Personen derselbe Effekt evaluiert. Bei der 10 S – Methode wurde jedoch eine größere Anzahl von unangenehmen Nebenwirkungen festgestellt als bei der herkömmlichen Kryotherapie. 64 Personen der 10 S – Gruppe litten an Schmerzen und Blasenbildung, während bei der Standardtherapie lediglich 44 Personen dieselben Symptome beschrieben. 5 Personen brachen in der 10 S – Gruppe aufgrund dieser Begleitsymptome die Therapie ab, während in der Standardgruppe nur eine Person aufgrund der oben genannten Symptomatik ebenfalls die Studie verließ. (76)

2011 wurde eine Meta- Analyse aus randomisierten kontrollierten Versuchen veröffentlicht, bei der 77 relevante Studien bezüglich der Wirksamkeit von SA, Kryotherapie und deren kombiniertes Verfahren bei der Behandlung der Verruca vulgaris untersucht wurden. In dieser Statistik war die herkömmliche Kryotherapie den Placeboversuchen mit einer Risk Ratio von 0,89 nicht überlegen. Die Ergebnisse der Pool – Analyse brachten eine Heilungsrate von 23% bei der Placebo Gruppe, 52% in den SA Gruppe, 49% in der Kryotherapie Gruppe, 54% in der 10 S Kryotherapie und 58% in der Kombinationsgruppe von SA + 10 S Kryotherapie, welche die am häufigsten verwendete Kombinationstherapie in der Warzentherapie ist. (77)

Eine weitere Studie verglich, ob eine Kombination von 5% 5 – Fluorouracil + 10 – S Kryotherapie eine positive Auswirkung auf die Heilungsrate herkömmlicher Warzen hätte. Hierbei wurde ein randomisierter, doppelblind, placebo – kontrollierter Versuch mit 80 Personen durchgeführt. Die Patient\*innen wurden randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt. Beide Gruppen unterzogen sich einer 10 S – Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff einmal alle drei Wochen, bis zu einem Maximum von fünf Sitzungen. Zwischen den Sitzungen applizierten sie zwei Mal täglich entweder eine 5% 5 – Fluorouracil Lösung (Gruppe A), oder eine Placebo – Creme (Gruppe B), auf die Verrucae. Die durchschnittliche Reduktion des Warzenareals betrug 58.57 +/- 0.06% in Gruppe A und 65.29 +/- 0.06% in Gruppe B. Zusammengefasst hatten 19 Personen in Gruppe A und 24 Personen in Gruppe B eine Reduktion des Areals von 75% oder mehr (P = 0.50), während 12 Personen in Gruppe A und 17 Personen in Gruppe B eine komplette Remission ihrer Warzen hatten (P = 0.245). In dieser Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich ihrer Heilungstendenz

festgestellt, obwohl eine höhere Schmerzwahrnehmung in Gruppe A, welche 5% 5 – Fluorouracil beinhaltete, festgestellt wurde. Zusammengefasst ergab diese Analyse, dass 5% 5 – Fluorouracil mit Kryotherapie keinen positiven Effekt zur Heilung der Warzen beitrug. (78)

Diese Behandlung sollte vorsichtig angewendet werden, da Kryotherapie zu Schmerzen und Blasenbildung führen kann, was oft eine lokale Anästhesie zur Voraussetzung macht. Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Arealen, wo Hautnerven, Sehnen oder der Nagelapparat liegen, um jene nicht zu schädigen. Personen mit eingeschränkter Blutzirkulation sollten ebenfalls Acht geben, da durch die Behandlung Wunden entstehen können, welche durch die schlechte Blutzirkulation leichter von Infektionen befallen werden können. Hyper oder Hypopigmentationen können ebenfalls auftreten, besonders bei Patient\*innen mit dunkleren Hauttypen. (42)

## Shaving

Bezüglich der Abtragung von Vv durch Shaving, bei dem das gesamte pathologische Gewebe einmalig mittels Kürette oder Biopsy - Blade entfernt wird, ist die Studienlage eher gering. Glaubt man Fachbüchern und einer Studie aus dem Jahre 2006, so liegt die Erfolgsrate bei Abtragung zwischen 65 – 85%. Da der Resektionsrand jedoch nicht immer frei von HPV infizierten Zellen ist, kommt es mit einer Rate von 30% häufig zu einem Rezidiv. (39,79) Des Weiteren untersuchten einige Studien, ob der Therapieausgang bei topischen oder Lichttherapien besser ist, wenn die Warze vorher mittels Curretage abgetragen wurde. (siehe PDT)

Als Nebenwirkungen werden oft problematische Narbenbildungen, Schmerzen und Depigmentation beschrieben.

## Elektrokauterisierung

Basierend auf der Entdeckung hochfrequenter elektrischer Schaltkreise durch d'Arsonval im Jahr 1891, wurde 1928 das Konzept der Hyfrefraktion entwickelt. Dies ist eine Form des elektrochirurgischen Verfahrens, bei dem hochfrequenter Wechselstrom niedriger Leistung (500 kHz bis 4 MHz) über spitze, unipolare Elektroden in den Körper geleitet wird. In jeder lebenden Zelle gibt es zahlreiche Kationen und Anionen, welche versuchen, sich entsprechend der Polarität eines angelegten Stroms auszurichten. Wenn sich jedoch die Polarität angesichts des hochfrequenten Wechselstroms so schnell ändert, können die Ionen nur noch schwingen, statt zu fließen, und erzeugen so innerhalb kurzer Zeit schlagartig Wärme. Die aufsteigende Hitze führt zur Proteinkoagulation ( $> 45^{\circ}\text{C}$ ) und anschließend zum Zelltod ( $> 60^{\circ}\text{C}$ ). Je nach Kontaktgrad zwischen Elektrode und Körperoberfläche kommt es zur Elektrokauterisierung. In Kombination mit der Kürettage ist diese Methode ein anerkanntes Verfahren zur Behandlung von Basalzellkarzinomen, Condylomata accuminata und risikoarmen Plattenepithelkarzinomen. (39,80)

Eine Studie aus dem Jahr 2012 verglich Elektrochirurgie mit 40%iger Salicylsäure zur Behandlung von nicht-genitalen gewöhnlichen Warzen. In dieser Studie wurden 60 Personen mit nicht-genitalen Warzen randomisiert - entweder elektrochirurgisch (der Autor hat weder das Protokoll noch die verwendeten Geräte angegeben), oder mit 40%iger Salicylsäure über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt. Die Remissionsrate bei der Elektrochirurgie betrug in der Studie 90 % gegenüber 16,7 % bei der Salizylsäure. (80)

Die Gesamtverträglichkeit der Behandlung wurde als sehr zufriedenstellend beschrieben, jedoch wurde bei der Behandlung von Condylomata accuminata durch die Elektrokauterisierung beschrieben, dass Viruspartikel durch die Erhitzung in die Umgebungsluft, und damit als potentielle Ansteckungsmöglichkeit an Schleimhäuten der Atemwege funktionieren können.

Generell ist die Studienlage zu diesem Therapieverfahren eher schlecht.

## 17 Behandlung Lichttherapie

### Pulsed Dyed Laser

Das Konzept der selektiven Photothermolyse besagt, dass wenn man das Zielgewebe mit einem Laser erhitzt, da die Zielstruktur selektiv dieses Licht absorbiert. Hierbei sollte die Hitze lange genug anhalten, um das Zielgewebe zu schädigen, aber nicht so lange, dass sich die Hitze auf das umliegende Gewebe ausbreitet. Der gepulste Farbstofflaser (PDL) war der erste Laser, der das Konzept der selektiven Photothermolyse zur Behandlung von dermatologischen Erkrankungen nutzte. Dieses Prinzip wird bei vielen Hauterkrankungen benutzt unter anderem bei Rosacea, Narbengewebe, Feuermalen, Besenreisern oder Vv. (81)

Eine Studie aus dem Jahr 2003 untersuchte das Ansprechen von Vv auf die Wirkung von Farbstofflasern. Bei 134 Personen wurden in 18 Monaten mit einem 585-nm-FPDL rezidivierende oder unbehandelten Verrucae vulgares am Körper in einem 3-wöchigen Zeitintervall behandelt. Den zu behandelten Personen wurde von einer begleitenden topischen Therapie abgeraten. 8 der 134 Personen gingen bei den Folgeuntersuchungen verloren, während die Daten der restlichen 126 Patient\*innen ausgewertet wurden. Die Auswertung der Daten kam zu dem Ergebnis, dass die bis zu acht Laserbehandlungen bei 62,69 % der Behandelten zu einer vollständigen und bei 21,42 % zu einer teilweisen Remission führte. Bei 9,52 % konnte kein Behandlungserfolg verzeichnet werden. 6,34 % der Personen brachen die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen nach ein bis zwei Behandlungen ab. In einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 5,38 Monaten (2-16 Monate) trat nur ein Rezidiv auf. (82)

Eine weitere retrospektive Studie aus dem Jahr 2009 untersuchte Krankenakten von Kindern mit rezidivierenden Warzen, welche zwischen März 1995 und Januar 1999 in Chicago, Illinois, mit dem PDL bezüglich ihrer Verrucae behandelt wurden. 61 Kinder mit rezidivierenden Warzen wurden mit einem PDL behandelt. Bei 75 % von ihnen wurden die Warzen nach durchschnittlich 3,1 Behandlungssitzungen vollständig entfernt. Die Gesamterfolgsraten betragen 100 % bei perinealen und perianalen Warzen sowie bei Warzen,

welche nur das Gesicht betrafen, 93 % bei Händen, 69 % bei Plantarwarzen, 67 %, wenn sowohl Gesicht als auch Extremitäten betroffen waren, und 60 %, wenn mehrere Extremitäten betroffen waren. Bei 75 % der Patient\*innen traten nach einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten keine Rezidive auf. (83)

Behandlungsübergreifend wurde Anfang 2000 die PDL Therapie mit der herkömmlichen Kryotherapiebehandlung verglichen. Vierzig gesunde erwachsene Personen mit Verrucae wurden randomisiert, um entweder eine PDL (585 nm)-Therapie oder eine konventionelle Therapie zu erhalten. Es gab je 4 Behandlungssitzungen in 1-monatigen Abständen, wobei die Vv zum Zeitpunkt jeder Behandlungssitzung einzeln gezählt und gemessen wurden. Insgesamt wurden 194 Warzen bis zum Abschluss der Studie ausgewertet. Eine vollständige Remission wurde bei durchschnittlich 70 % der mit konventioneller Therapie behandelten Vv und bei 66 % der Warzen in der PDL-Gruppe festgestellt. Das Ergebnis wies keine statistische Signifikanz auf. (84) Als Nebenwirkungen des PDL wurden Schmerzen an den Behandlungsstellen und leichte Narbenbildung beschrieben. (81–83)

#### ND. Yag Laser

Eine weitere Lasertherapieform mit einem ND. YAG Laser wurde ebenfalls im Jahre 2009 bezüglich ihrer Wirkung auf Vv untersucht. Über einen Zeitraum von 1 Jahr wurden 369 Personen mit rezidivierenden oder unbehandelten Warzen mit einem langgepulsten Nd:YAG-Laser behandelt. Die Parameter waren eine Spotgröße von 5 mm mit einer Pulsdauer von 20 msec und Fluenz von 200 J/cm<sup>2</sup>. Begleitend wurde keine topische Behandlung verwendet, jedoch wurden die Warzen vorher mittels Shaving abgetragen. Die Patient\*innen hatten in einem Abstand von jeweils vier Wochen bis zu vier Therapiesitzungen. Insgesamt gingen 21 Studienteilnehmer\*innen während der Nachbeobachtung aufgrund fehlender Compliance verloren. Die Daten von 348 Personen, mit einer Alterspanne von 3 – 67 Jahren, wurde ausgewertet. Die Clearance-Rate lag bei 96 %, (336 der 348 Warzen), wobei eine komplette Remission erreichten. Die Clearance-Rate der Vv nach der ersten Behandlung betrug 72,6%, während die Clearance-Rate der tiefen palmopantaren Warzen nach der ersten Behandlung mit

44,1% deutlich niedriger war. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von durchschnittlichen 2,24 Monaten wurden 11 Rezidive beobachtet (Rezidivrate, 3,27%). (85)

Als Nebenwirkungen wurden bei der ND. YAG Laser Therapie, neben stark entzündetem Gewebe, starke Schmerzen an den Behandlungsstellen beschrieben, wenn diese nicht vorher unter Lokalanästhesie mit Lidocain betäubt wurden. Eine Vorbehandlung mit einer Lidocaincreme reichte meist nicht aus. Weitere Nebenwirkungen waren vorübergehendes Taubheitsgefühl (15 %), hämorrhagische Bullae (7 %), Hyperpigmentierung (5 %) und Hypopigmentierung (4 %). Darüber hinaus traten bei 2 % der Patienten mit periungualen Warzen Nageldystrophien auf. (85)

#### Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT) ist eine therapeutische Technik, welche präklinische und klinische Wirksamkeit bei der Behandlung von Makuladegenerationen, lokalen Infektionen, und Krebstumoren gezeigt hat. (86) PDT beinhaltet die Anregung eines exogen aufgetragenen, lichtempfindlichen Farbstoffs, welcher als Photosensibilisator (PS) bezeichnet wird. Normalerweise sind diese PS Verbindungen mit makrozyklischen Strukturen, einschließlich Porphyrine, Chlorine und andere Tetrapyrrole. Aus einem nicht ganz geklärten Grund haben hyperproliferierende Zellen, wie Krebs oder Viruszellen, aber auch Bakterien, eine bevorzugte Aufnahme von PS. Nach der Applikation von eben diesen Stoffen führt deren Lichtanregung zu einer Reaktionskaskade, welche in der Haut zur Bildung von reaktivem Sauerstoff (ROS) und Hydroxylradikale führen kann. Es hat sich gezeigt, dass diese ROS HPV - Erkrankungen durch zwei verschiedene Mechanismen beeinflussen können. Erstens durch eine direkte Zytotoxizität gegenüber pathogenen Zellen, was zu einer Apoptose und Nekrose führen kann. Zweitens durch die Induktion einer akuten Entzündungsreaktion und als Folge zu einer Stimulation des Immunsystems, spezifisch durch eine Mobilisierung der neutrophilen und dendritischen Zellen. (87)

Eine Studie aus dem Jahr 2007 untersuchte bei zwanzig Personen mit insgesamt 40 periungualen und subungualen Warzen, ob die PDT eine gute Behandlungsmethode für Vv wäre. Ein PS, eine 20%ige Delta-Aminolävulinsäure, wurde auf die Warzen appliziert. Nach einer mittleren Inkubationszeit von 4,6 h wurden die Warzen mit dem VersaLight zwischen 5-30 min bestrahlt. Es stellte sich heraus, dass nach durchschnittlich 4,5 Behandlungen bei 90% der Personen eine Clearance von 100% erreicht wurde. Eine Person (5%) zeigte eine Clearance von 50% und eine Person sprach nicht auf die Therapie an. Die subunguale oder periunguale Lage der Warze hatte keinen Einfluss auf die Anzahl der Behandlungen oder das Endergebnis ( $P > 0,05$ ). Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,9 Monaten traten zwei Rezidive auf. (88)

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2019 kombinierte die PDT mit einem vorangegangenen superfiziellen Shaving, um eine bessere Penetration der Vv und des Gewebes durch den PS zu ermöglichen. Unter einer lokalen Anästhesie und der sofort darauffolgenden PDT wurden 23 Personen mit 61 Vv behandelt. Bei einer Kontrolle nach drei Monaten und insgesamt drei Therapiesitzungen, hatten alle Studienteilnehmer\*innen eine Remission bei über 50% ihrer Warzen. Nach einer 12- monatigen Kontrolle erreichten 21 Personen eine komplette Remission.

Da die Studien weder randomisiert noch placebo- kontrolliert wurden und die Personenanzahl ebenfalls relativ geringgehalten wurde, ist ihre Qualität und Aussagekraft zu hinterfragen. (89) Die PDT wird jedoch als gute Therapiemöglichkeit diskutiert bei Personen mit multiplen Vv, da sie großflächig applizierbar ohne jeglichen Gewebsverlust ist. Eine Herausforderung stellt jedoch die lokale oder generalisierte Anästhesie dar, um diese Methode schmerzfrei zu ertragen. (90)

Als die häufigsten Nebenwirkungen wurden Schmerzen bis zu 24h nach der Behandlung und Hyperpigmentierung bei den behandelten Arealen angegeben, ebenso wie die Notwendigkeit von Sonnenschutz kurz nach den Therapiesitzungen. (39,86,88)

## 18 Behandlung Alternativ

### Homöopathie

Die Homöopathie hat viele Gegner und die Anwendung einer extremen Verdünnung einer Substanz und deren Behandlungserfolg haben bis heute keine wissenschaftliche Erklärung. Jedoch ist sie für viele Personen eine Alternative zur Schulmedizin. In einem Fallbericht aus dem Jahre 2013 berichtet über die erfolgreiche homöopathische Therapie eines Patienten, welcher den Wirkstoff Thuja occidentalis, nach erfolgloser Kryotherapie, 3x täglich topisch auf eine persistierende Vv applizierte und zusätzlich oral einnahm. Die Warze verkrustete und fiel nach 3 wöchiger Behandlung ab. (91) Eine Studie aus dem Jahr 1997 untersuchte die Wirkung von Calcium carbonicum, welches aus den weißen Bestandteilen der Austernschale gewonnen wird, bei der Behandlung von Warzen gegenüber einem Placebo. Diese randomisierte, placebo-kontrollierte Studie mit 60 Kindern stellte jedoch fest, dass die homöopathischen Mittel keinen Effekt im Vergleich zum Placebo zeigten. (92)

### Akupunktur

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit der Vv, mit einer geringen Studienevidenz, ist die der Akupunktur. Eine einfach verblindete, randomisierte Studie aus dem Jahre 2012 verglich aurikuläre Akupunktur gegenüber einer 0,1% topischen Tretionin Behandlung von plantaren Warzen. 60 Personen wurden ambulant behandelt, wobei 30 Personen in jeder Gruppe waren. Dreißig Personen in Gruppe A wurden 10 Wochen lang mit wöchentlicher Ohrakupunktur behandelt, während die Kontrollgruppe 10 Wochen lang mit 0,1%iger Tretinoin-Salbe topisch behandelt wurde.

Das Ergebnis war, dass sich sechzehn Personen in der Behandlungsgruppe (53,33%) vollständig von flachen Warzen ohne Rezidiv erholten, im Vergleich zu nur einer Person in der Kontrollgruppe (3,33%). Der therapeutische Effekt der Behandlungsgruppe war statistisch besser als der der Kontrollgruppe ( $P < 0,01$ ). Während des Behandlungszeitraums und der anschließenden sechsmonatigen Nachbeobachtung wurden keine unerwünschten Wirkungen von den Prüfern beobachtet oder von den Patienten berichtet. (93)

## Spontanheilungsrate und Placebo

Der Placebo - Effekt ist nicht nur eine Möglichkeit Behandlungsmöglichkeiten und deren Wirkung zu überprüfen, sondern auch eine eigene Therapiemöglichkeit. Er ist ein komplexes Phänomen mit verschiedenen psychologischen und neurobiologischen Faktoren. (94) Ihn nun direkt von der Spontanheilungsrate bei Vv abzugrenzen ist jedoch eine schwere Aufgabe. Ist die Warze nun aufgrund der Spontanheilungsrate verschwunden oder durch den Placebo - Effekt?

Bei Kindern ist durch eine hohen Spontanheilungsrate von 67 % innerhalb von zwei Jahren eine eher abwartende Haltung jedenfalls eine Überlegung wert. (24)

Die Spontanremission bei Erwachsenen ist ebenfalls nicht zu unterschätzen. Sie beträgt nach 2 Monaten 20%, 3 Monaten 30% und nach 2 Jahren ebenfalls zwischen 65 – 80%. Bei geschwächtem Immunsystem liegt die Persistenz der Vv nach 5 Jahren noch immer bei 90%. (39)

## Sonstige Behandlungsversuche

Da es Warzen schon seit dem Anbeginn der Menschheit gibt, hier noch einige nennenswerte Behandlungsmethoden. Einer dieser Therapieversuche der Vv bestand darin, mit einer Schnur einen Knoten, um die Warzen zu binden und diesen Knoten später im Garten zu vergraben. Eine weitere Methode war (und ist es zum Teil noch heute) Warzen zu besprechen, bestreichen oder mit Schneckenschleim zu einer Remission zu bewegen. (95)

Eine Gruppe von Wissenschaftler\*innen untersuchte in England bei 84 Personen, ob das so genannte „Distance Healing“ einen Effekt auf Warzen hätte. 50% der Studienteilnehmer\*innen wurden „Heiler\*innen“ zugewiesen, welche durch Gedankenübertragung Energie an die jeweilige Vv schickten und diese damit zum Verschwinden bewegen sollte. Hierbei wurde kein Heilungsunterschied zur Kontrollgruppe festgestellt. (96)

## 19 Methodik

Zum Erstellen eines Therapiealgorithmus wurde seit 1.1.2020 folgende elektronische Suchmethode nach dem PICO-Format durchgeführt:

Was sind die aktuellen Therapieoptionen für Verrucae vulgares für Menschen?

Population: Personen mit Verrucae vulgares.

Intervention: Modalitäten der Warzenbehandlung.

Control: Keine Intervention/Andere Therapiemodalitäten

Ergebnis: Remission der Verrucae.

Es wurden die Internetplattform NCBI, sowohl die Wiley- Online Library als auch diverse Fachzeitschriften für Dermatologie und Medizin in englischer und deutscher Sprache bezüglich der Verruca vulgares Therapie verwendet, um relevante Artikel, welche von 2000 bis 2020 veröffentlicht wurden, unter Verwendung von medizinischen Schlagwörtern (MeSH) zu suchen.

Es wurden die Schlagwörter Verruca vulgaris, common wart und andere Unterbegriffe dieser Krankheit verwendet.

## 20 Ergebnisse

In den unten angeführten Tabellen wurden diverse Therapiealgorithmen übersichtlich dargestellt und nach folgenden Kriterien aufgeteilt:

- Tabelle mit Behandlungsmodalitäten und deren statistischer Outcome
- Therapiealgorithmus mit den höchsten statistischen Evidenzen
- Therapiealgorithmus mit den wenigsten Nebenwirkungen
- Therapiealgorithmus bei schlechter Compliance

Es wurden 29 Studien mit 23 verschiedenen Therapievarianten bezüglich der Behandlung der Verruca vulgaris zusammengefasst in Tabelle Nr. 1.

Sterling u. A. fasste 5 Studien bezüglich Salicylsäure vers. Placebo zusammen und kam zu dem Entschluss, dass die Salicylsäure eine 1,6-fach höhere Heilungsrate als das Placebo hatte. (42) Zschocke analysierte 2014 verschiedene randomisierte – kontrollierte Studien, welche die Kombinationstherapie von 10% SA und 0,5% 5- Fluorouracil mit der alleinigen Behandlung von 10% SA betrafen. Die Kombinationstherapie erreichte eine komplette Remissionsrate von 63,4%, während die Rate der 10% SA nur 23,1% betrug. (43) Eine Open Label Studie aus dem Jahr 2004 untersuchte die Wirkung von 5% 5- Fluorouracil Creme bezüglich Vv bei Kindern. 41% der Warzen erreichten eine komplette Remission. Die Studienqualität ist jedoch zu hinterfragen. (47) In Vv intraläsional appliziertes 0,5% 5 – Fluorouracil, in einer Kombination aus Lidocain zur Schmerzstillung und Epinephrin zur Blutstillung, wurde in einer randomisiert-placebo kontrollierten Studie von Yazdanfar untersucht. Eine komplette Remission durch diese Therapievariante wurde bei 64,7% der Teilnehmer\*innen beobachtet. Eine 35,3% Remissionsrate bei der Placebogruppe. (48) Soni fand 2011 in einer einfach verblindeten, placebo kontrollierten Studie heraus, dass intraläsionales Bleomycin in einer Dosierung von (1 mg/mL Lösung) eine Heilungsrate von 96,47% besaß, während die Placebogruppe nur 11,11% erreichte. (51) 2015 wurde die Wirkung von 0,1% topisch

applizierten Adapalene mit der herkömmlichen Kryotherapie in einer prospektiv, randomisierten kontrollierten Studie verglichen. Die Dauer der kompletten Remission der Warzen betrug bei der Adapalene Gruppe durchschnittlich 37 Tage, während die durchschnittliche Dauer zur kompletten Remission bei der Kryotherapiegruppe 52 Tage betrug. (54) Bezüglich der Therapie mit Schöllkraut wurden keine statistisch relevanten Publikationen gefunden. Lediglich ein Fallbericht mit schlechter wissenschaftlicher Qualität. (55) Ein interessantes Ergebnis lieferte Kenawy in einer randomisierten, placebo kontrollierten Studie aus dem Jahre 2014 bezüglich der Wirkung von Knoblauch auf Vv. 96 % der mit Knoblauch behandelten Personen erreichte innerhalb von 4 Wochen eine komplette Remission. Es wurde ein statistisch Signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ) gegenüber dem Placebo mit Kochsalzlösung festgestellt. (58) Zwei Open Label Studien rund um den Effekt von 5% Imiquimod Creme auf gemeine Warzen wurden 2002 publiziert, welche einen positive Wirkung hinsichtlich der Remissionsrate beschrieben. (62,63) Die Studienlage ist aufgrund der geringen Teilnehmer\*innenanzahl und der Studienqualität jedoch nicht aussagekräftig. Die Behandlung der Verrucae mittels Antigeninjektion wurde in einer Studie des Jahres 2020 untersucht. Hierbei wurde die intraläsionale Injektion des MMR mit der herkömmlichen Kryotherapie verglichen. In der MMR Gruppe zeigten 70% eine komplette Remissionsrate, während in der Kryo - Gruppe nur 45% in derselben Zeit dieses Ergebnis lieferten. (65) Die Injektion mit dem C. Albicans Antigen wurde 2014 in einer Open Label Studie und 2016 in einer retrospektiven Studie untersucht. 2014 wurde in eine Warze das Antigen appliziert und auf eine Immunreaktion des Körpers gewartet. 56% der behandelten Personen erfuhren eine komplette Remission aller Warzen am Körper, während bei 38% der Studienteilnehmer\*innen überhaupt kein Effekt feststellbar war. (66) In der retrospektiven Studie sprachen 80 % auf die Therapie an, während 39 % dieser Personen eine vollständige Remission und 41 % ein teilweises Ansprechen zeigten. (67) Die am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung waren Schmerzen während der intraläsionalen Injektion. (66) (67)

Der Effekt von topischem 15% Zink Oxid wurde in einer randomisierten Placebo - kontrollierten Studie mit geringer Teilnehmerzahl im Jahre 2019 untersucht. Der Unterschied zwischen Behandlungs- und Placebo – Kontrollgruppe war hierbei nicht signifikant. (72) Der Effekt der Kryotherapie wurde in verschiedenen Abwandlungen in multiplen Studien untersucht. Caballero Martinez untersuchte in einer klinisch randomisierten, einfach

verblindeten Studie, ob es einen Unterschied zwischen flüssigem Stickstoff und den weniger kaltem Dimethyläther-Propan gäbe. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich Remissionsrate festgestellt. (75) Einige Jahre später untersuchte Connolly, ob es hinsichtlich der Behandlung von Vv einen Unterschied machen würde, ob der Stickstoff die herkömmlichen 3 Sekunden, oder „aggressive“ 10 Sekunden auf die Warze appliziert wurde. Während in der 10S Gruppe 74/100 Personen eine Remission erfuhren, waren es in der 3S Gruppe nur 59/100. (76) Diese Studie wurde 2011 erneut im Rahmen einer aus 77 Studien bestehenden Meta- Analyse bestätigt, bei der Kwok, Holland, und Gibbs Kryotherapiebehandlung, Behandlungen mit Salicylsäure, bzw. deren Kombinationsbehandlung erforschten. Das Ergebnis war eine Heilungsrate von 23% bei der Placebo Gruppe, 52% in den SA Gruppe, 49% in der Kryotherapie Gruppe, 54% in der 10 S Kryotherapie und 58% in der Kombinationsgruppe von SA + 10 S Kryotherapie. (77) Eine Kombination von Kryotherapie mit 5% 5 – Fluorouracil wurde in einer randomisierter, doppelblind, placebo – kontrollierten Studie mit der alleinigen Therapie von flüssigen Stickstoff verglichen. Hierbei wurde jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt. (78) In der Fachzeitschrift „Der Hautarzt“ Ausgabe 1/2011 schilderte Prof. Dr. A. Rübgen, dass der Behandlungserfolg von Vv durch ein „Shaving“ zwischen 65 – 85% läge, es jedoch aufgrund pathologischer Resektionsränder es zu einer 30% Rezidivrate kommen würde. (39) 2012 wurde die Therapie der Elektrochirurgie mit der herkömmlichen Behandlung mit 40% Salicylsäure verglichen. Bei der Elektrochirurgie betrug die Abheilungsrate 90 % gegenüber 16,7 % bei der Behandlung mit der Salizylsäure. Jedoch ist die Studienlage zu diesem Thema eher spärlich. (80) Kopera untersuchte die Wirkung des Pulsed Dyed Lasers bezüglich der Behandlung von Vv. Bei 62,69 % der Behandelten kam es zu einer vollständigen Remission, während es bei weiteren 21,42 % zu einer teilweisen Remission kam. (82) Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2009 untersuchte ebenfalls die Wirkung des PDL bei Kindern in den USA. Die Ergebnisse betrug eine 100 % Erfolgsrate bei perinealen und perianalen Warzen, sowie bei Warzen, die nur das Gesicht betrafen. 93 % bei Vv der Hände, 69 % bei Plantarwarzen, 67 %, wenn sowohl Gesicht als auch Extremitäten betroffen waren, und 60 % betrug die Erfolgsrate, wenn mehrere Extremitäten betroffen waren. (83) Ebenfalls wurde der PDL mit der herkömmlichen Kryotherapie verglichen. Hierbei wurde keine statistische

Signifikanz festgestellt. (84) Verrucae vulgares und ihre Behandlung mittels ND: YAG Lasers wurde 2009 untersucht. Die Remissionsrate betrug nach 4 Monaten 96%. (85)

Die Wirkung der Photodynamische Therapie auf Warzen konnte ebenfalls bewiesen werden. Schroeter bewies, dass nach durchschnittlich 4,5 Behandlungen bei 90% der Personen eine Remission von 100% erreicht wurde. 5% zeigten eine Clearance von 50% und 5% sprachen nicht auf die Therapievariante an. (88) In einer weiteren Studie bezüglich PDT erreichten 91% eine komplette Clearance. (89) Ebenfalls wurde ein homöopathischer Ansatz in einer Studie bezüglich der Behandlung von gemeinen Warzen untersucht, wo jedoch kein Unterschied zum Placebo festgestellt werden konnte. (92) Die letzte angeführte Studie verglich Akupunktur mit einer topischen 0,1% Tretioin Applikation. Bei 53,33% der Akupunkturgruppe wurde eine komplette Clearance festgestellt, während sich im Vergleich nur 3,33% der Kontrollgruppe erholten. Die Studienqualität ist ebenfalls fraglich. (93)

Tabelle 2 Effektive Behandlungsmodalitäten und ihr statistischer Outcome

Methoden	Wirksamkeit
Salicylsäure 10% + 0,5% 5- Fluorouracil	Besser als 10% Salicylsäure
Salicylsäure	Besser als Placebo Gleich wie Kryotherapie
Salicylsäure + Kryotherapie 10s	Besser als Placebo Besser als Salicylsäure Besser als Kryotherapie 10s
0,5% 5 – Fluorouracil intraläsionell	Besser als Placebo
5% 5 – Fluorouracil Creme	Fraglich besser als nativ
Bleomycin	Besser als Placebo
Adapalen	Besser als Kryotherapie
Schöllkraut	Fragliche besser als nativ
Knoblauch	Besser als Placebo
5% Imiquimod Creme	Fraglich besser als nativ
MMR – Impfstoff intraläsionell	Besser als Kryotherapie
C. Albicans Antigen intraläsionell	Besser als nativ
Zink Oxid	Nicht besser als Placebo
Pulsed Dyed Laser (PDL)	Besser als nativ Gleich wie Kryotherapie
ND. Yag Laser	Besser als nativ
Photodynamische Therapie	Besser als nativ
Homöopathie	Nicht besser als Placebo
Akupunktur	Besser als Tretionin
Kryotherapie 3s	Besser als Placebo Schlechter als Kryotherapie 10s
Kryotherapie 10s	Besser als Placebo Gleich wie Salicylsäure Gleich wie Pulsed Dyed Laser

Kryotherapie + Flouoruracil	Gleich wie Kryotherapie
Shaving	Besser als Nativ
Elektrokauterisation	Besser als Salicylsäure

Vorweg genommen gibt es für die Behandlung der Verrucae vulgares keine Therapieindikation, außer die der psychischen Belastung und Ansteckungsprävention. Die spontane Selbstheilungsrate ist ebenfalls ein Faktor, der, vor allem bei Kindern und Schwangeren, nicht außer Acht gelassen werden sollte, da diese nach nur zwei Jahren sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen um die 67% liegt. (24,39) Diese beiden Patient\*innengruppen könnten gegebenenfalls auch mit flüssigem Knoblauchextrakt behandelt werden, da diese Behandlungsmethode sowohl den geringsten physischen, als auch psychischen Stress bei Personen verursacht.

Die Studienlage zu den oben genannten Therapien ist nicht immer gleich. Laut einer Ausgabe der evidenzbasierten Medizin im Jahre 2015 in Deutschland (41) stellte bis zu diesem Zeitpunkt die First Line Therapie der Verruca Vulgares jene der Salicylsäure dar. Von ihr gibt es die meisten randomisierten, placebo- kontrollierten Studien, als auch die meisten Vergleichsstudien mit anderen Therapieverfahren. Die 1,6-fach höhere Heilungsrate gegenüber dem Placebo spricht ebenfalls für sich. Es gibt jedoch wenige Studien darüber, ob eine höhere SA Konzentration mit einer besseren Remissionsrate gleichzusetzen ist. Die Studien in dieser Arbeit benutzen meist 10% Salicylsäure. Ebenfalls eine gute Qualität hat jene Studie, welche die Kombination zwischen 10% Salicylsäure und 0,5% 5- Fluorouracil untersuchte. (43) Gäbe es hier weitere placebo-kontrollierte Studien, könnte sie die bisherige First Line Therapie ablösen.

Die Behandlung mittels Kryotherapie gehört ebenfalls zu den am besten dokumentierten. Hierbei ist die 10s Methode der 3s Methode statistisch überlegen. (76) Ebenfalls die Kombination aus Kryotherapie und Salicylsäure. (97)

Eine gute placebo – kontrollierte, einfach verblindete Studienqualität, jedoch mit geringer Personenanzahl, bietet die Behandlung mittels intraläsionalem Bleomycin. Das Ergebnis der Studie war hierbei hoch signifikant. (51)

Ebenfalls einen guten Studienansatz bietet die Therapie mittels topischen Knoblauch. Die randomisierte, placebo - kontrollierten Studie kam in einer 4-wöchigen Therapie zu einer Remissionsrate von 96% und zu einem statistisch hoch signifikanten Ergebnis gegenüber dem Placebo ( $p < 0,001$ ). Jedoch ist hier wieder die geringe Teilnehmer\*innenanzahl zu bedenken. (58)

Die letzte prospektive, randomisierte, placebo - kontrollierte, doppel -blind Studie, welche durch meine Recherchen gefunden wurde, ist jene der intraläsionalen Applikation von 0,5% 5 – Fluorouracil. Es wurde im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis gefunden ( $p < .05$ ). Jedoch ist hierbei wieder die Personenanzahl kritisch zu hinterfragen. (48)

Bei den anderen oben genannten Therapieverfahren seien sie jetzt durch Lichttherapie, Antigeninjektion oder chirurgischen Methoden – reichen Studienlage bzw. die Studienqualität oftmals nicht aus, um eine sichere Empfehlung auszusprechen.

## 21 Therapiealgorithmus

Tabelle 3 Therapiealgorithmus mit den besten Studiendaten

Behandlung	Anwendung
1. 10% Salicylsäure	Topisch/ Tägliche Anwendung. Bessere Heilungsrate bei vorangegangener Abtragen der Vv. und späterer Okklusion
2. 10% Salicylsäure + 0,5% 5- Fluorouracil	Topisch/ Tägliche Anwendung. Bessere Heilungsrate bei vorangegangener Abtragen der Vv. und späterer Okklusion
3. 10S Kryotherapie + Salicylsäure	Topisch/Chirurgisch Tägliche Anwendung der SA. 1x alle zwei Wochen Kryotherapie bei der/m FÄ/FA.
4. 10s Kryotherapie	Chirurgisch 1x alle zwei Wochen Kryotherapie bei der/m FA.
5. Bleomycin (1 mg/mL Lösung)/off label	Intraläsional. Einmalgabe ggf. nach einer Woche wiederholen.
6. Knoblauch	Tägliche Applikation bis zu 4 Wochen.
7. 0,5% 5 – Fluorouracil/off label	Intraläsional. Max. 4 Gaben in wöchentlichen Abständen bei der/m FÄ/FA.

\*Spontanheilungsrate innerhalb zwei Jahren bei über 67%

Tabelle 4 Therapiealgorithmus mit den wenigsten Nebenwirkungen

Behandlung	Nebenwirkung
1) Spontanheilung	Keine
2) Knoblauch	Keine Beschrieben. In extremer Dosierung leichte Verätzungen.
3) Bleomycin intraläsional/off label	Schmerzen an Einstichstelle. Laut Studie keine systemischen Nebenwirkungen
4) 0,5% 5 – Fluorouracil/ off label intraläsional	Schmerzen an Einstichstelle. Laut Studie keine systemischen Nebenwirkungen
5) 10% Salicylsäure	Schmerzen, Verätzungen
6) 10% Salicylsäure + 0,5% 5- Fluorouracil	Schmerzen, Verätzungen
7) Kryotherapie	Schmerzen, Blasenbildung, Hypo/Hyperpigmentation.
8) 10S Kryotherapie + Salicylsäure	Schmerzen, Verätzungen, Blasenbildung, Hypo/Hyperpigmentation.

Tabelle 5 Therapiealgorithmus bei schlechter Compliance

1) Bleomycin/off label	Max. 1 -2 Gaben
2) Kryotherapie	Wöchentliches Applikationsverfahren durch FA.
3) 0,5% 5 – Fluorouracil intraläsional/off label	Wöchentliche Gabe bis zu 4 Wochen
4) Spontanheilung	Abwartendes Verfahren
5) Salicylsäure/Knoblauch	Tägliche Applikation

## 22 Diskussion

Multiple Therapievarianten bezüglich der Verruca vulgaris wurden recherchiert, um die bestmögliche Behandlung mit der größten statistischen Evidenz den Patientinnen und Patienten in Zukunft bieten zu können. Viele der Studien haben ihre eigene Art der Intervention, der Methodik und des Vergleichs. Die jedoch nicht immer placebo-verglichenen, randomisierten oder verblindeten Studien, mit fehlenden Arbeits- und Materialprotokollen, erschweren die Möglichkeit einen umfangreicheren Therapiealgorithmus nach bestem Gewissen zu erstellen.

Da die Therapie der Vv mittels Salicylsäure und Kryotherapie im deutschsprachigen Raum seit längerer Zeit zur First- Line Therapie gemacht wurde, gibt es hinsichtlich dieser Behandlungsmodalität die größte Anzahl von Studien und Fallberichten und sie ist am besten wissenschaftlich fundiert, da die Studien auch die größte Anzahl von Proband\*innen untersuchten. So wird die Therapiekombination aus lokaler Salicylsäure und ambulanter Kryotherapie nicht durch diese Diplomarbeit als First- Line Therapie ersetzt werden. Weitere Forschungen wären hier eventuell abzuwägen, beispielsweise ob eine höhere Dosierung der Salicylsäure auch zu einer schnelleren Clearance der Vv führt. Die anderen, oben im Therapiealgorithmus angeführten Therapiemethoden wie Bleomycin, Knoblauch oder Fluorouracil scheitern simpel durch die geringe Anzahl von Studienteilnehmer\*innen, um ein fundiertes Urteil abgeben zu können.

Bleomycin wäre insofern eine interessante Therapievariante, da es, laut Studie, durch die 1 – 2-malige Gabe bereits zum gewünschten Behandlungserfolg führen könnte. Auch die statistisch hoch signifikante Heilungsrate gegenüber dem Placebo und die als gering beschriebenen Nebenwirkungen sprechen dafür, diese Behandlungsmethode weiter zu erforschen. Sie würde vor allem bei Patient\*innen, welche eine geringe Compliance aufweisen, ebenso wie jenen mit geringer Mobilität bzw. geringen Zeitressourcen, die tägliche Applikation oder die wöchentliche Fahrt zur niedergelassenen Fachärztin oder Facharzt ersparen und innerhalb von 2 – 3 Monaten vollständig abheilen.

Die Behandlungsmodalität mittels Knoblauch scheitert studententechnisch ebenfalls durch ihre geringe Anzahl von Studienteilnehmer\*innen. Sie würde eine kostengünstige, effektive und sanfte Alternative zu den bisherigen Therapievarianten aufzeigen, welche durch ihren biologischen Faktor ebenfalls viel Zuspruch finden würde. Allein die tägliche Applikation durch die Patienten und Patientinnen selbst könnte eine negative Variable darstellen.

Die letzte Empfehlung des Algorithmus ist die der 0,5% 5 – Fluorouracil Injektion. Das Kombinationspräparat aus Fluorouracil, Epinephrin und Lidocain, welche Patient\*innen 2x wöchentlich bis zu 1 – 6 Monate bekamen, hatte fast eine doppelt so hohe Heilungsrate gegenüber der Placeboinjektion. Jedoch sollten die lange Therapiedauer und die zweimal wöchentlichen Besuche bei dem/der FA/FÄ gut abgewogen werden. Ebenso ist der fehlende Nachweis, ob diese Therapievariante bei Schwangeren ungefährlich anzuwenden wäre, ein fraglicher Faktor.

Die topische Therapie mit einer 0,1% Adapalencreme von Gupta und Gupta (54) liefert zwar gute Ergebnisse im Vergleich zur Kryotherapie, wurde jedoch nie ausführlich placebo-kontrolliert. Die beschriebene „kurze“ 37-tägige Therapiedauer ist im Vergleich zu anderen Therapieformen ebenfalls nicht wesentlich kürzer. Des Weiteren erschwert die geringe Anzahl an Proband\*innen die genaue Analyse und infolgedessen eine gesicherte Empfehlung als Kryotherapie Ersatz.

5% Imiquimodcreme ist zwar für anogenitale Warzen eine anerkannte Behandlungsweise, für die Behandlung von Vv ist die Studienlage jedoch sehr schwach. Es gibt weder placebo-kontrollierte noch verblindete, randomisierte Studien zu dieser Therapiemodalität. Die 19-wöchige Behandlung mit 2x täglicher Applikation erscheint für manche Patient\*innengruppen ebenfalls mit einem deutlichen Mehraufwand durchführbar. Die starken Entzündungsreaktionen, welche am gesamten Körper durch diese Therapie auftreten können, sind ebenfalls ein Minuspunkt hinsichtlich dieser Therapie.

Eine Behandlung mittels Injektion des MMR Impfstoffes scheint ebenfalls als eine interessante Therapieoption. Bezüglich des Behandlungsablaufes wurde leider nicht erläutert,

in welchen Abständen und welcher Dosis die Injektionen erfolgten. Die Studie hat jedoch aufgrund ihrer fehlenden Randomisierung und Placebokontrolle statistisch keine große Aussagekraft. Ein negativer Punkt ist ebenfalls die fragliche Applikation während einer Immunsuppression bzw. Gravidität, da es sich um einen Lebendimpfstoff handelt.

Des Weiteren ist die Therapiemodalität mittels C. Albicans Injektion bezüglich ihrer Heilungstendenz am gesamten Körper sehr interessant. Die in 3-wöchigen Abständen verabreichten Antigene verursachten bei 56% eine komplette Clearance aller Warzen am Körper. Hier ist ebenfalls die fehlende Randomisierung und placebo-kontrolle ein Faktor, welcher eine Aufnahme in den Therapiealgorithmus unmöglich macht.

Hinsichtlich des Shavings bzw. Curettagen von Vv ist die Studienlage ebenfalls schlecht. Obwohl sie am simpelsten und schnellsten durchgeführt werden könnte, fanden sich nur in zwei Fachbüchern bzw. in nur einer Studie Informationen dazu. Da die Erfolgsrate der Therapie bei einmaliger Anwendung zwischen 65 und 85% beschrieben wurde, sprechen lediglich die erhöhte Rezidivrate von 30% und die später auftretende, mögliche Narbenbildung bzw. „Verschleppung“ gegen diese Therapieform. Das Shaving wird jedoch bereits vor den meisten topischen und photodynamischen Behandlungen der Vv angewandt, um die Penetration des Gewebes durch den applizierten Wirkstoff zu verbessern. Weitere Forschungen wären bezüglich dieser Therapievariante sehr zu empfehlen.

Die elektrochirurgische Studie scheitert ebenfalls an ihrer schlechten Studienlage.

Die Therapie mittels PDL stellt ebenfalls eine gute Therapieoption dar, welche vorzugsweise bei multiplen Warzen am ganzen Körper anzuwenden ist. Die hier angeführten Studien variieren jedoch hinsichtlich ihrer Behandlungsdauer und Studienpopulation. Während die Studie aus dem Jahre 2003 Vv bei Erwachsenen untersucht, wertete die retrospektive Studie aus dem Jahre 2009 die Daten von Kindern aus. Die Erwachsenen benötigten bis zu einer Clearance von rund 63% bis zu 8 Behandlungen in 3-wöchigen Abständen, während die Kinderpopulation nach durchschnittlich 3,1 Sitzungen bei 75% der Testpopulation eine

Clearance von 100% erreichte. Während bei Kindern nach 3 Therapiesitzungen ein sehr gutes Outcome beschrieben wurde, ist die längere Therapiedauer bei Erwachsenen abzuwägen.

Die Therapie mittels ND: YAG Laser lieferte ebenfalls interessante Ergebnisse, welche lediglich wegen der fehlenden Randomisierung und placebo-kontrolle schwer auszuwerten waren. Vier Therapiesitzungen in vier wöchentlichen Abständen lieferten eine komplette Remissionsrate von 96%, während nach nur einer Sitzung eine 72,6% Remissionsrate beschrieben wurde.

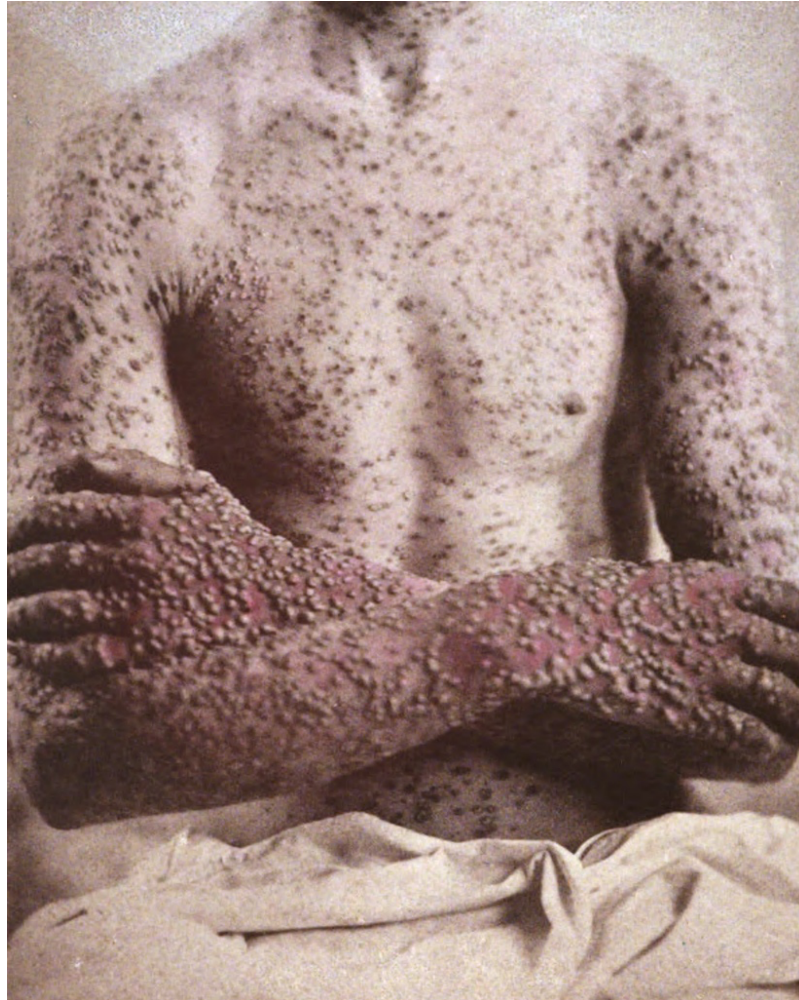
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlungen durch eine Lasertherapie weniger der Patient\*innen-Compliance abhängen als andere Behandlungsoptionen, jedoch auch um einiges schmerzhafter sind. Verblindete, randomisierte, placebo – kontrollierte Studien sind jedoch Bedingungen, um eine bessere Validierung äußern zu können.

Die Photodynamische Therapie würde ebenfalls eine gute Alternative darstellen, bei Personen mit multiplen Vv am Körper, bzw. schlechter Patient\*innen – Compliance. Die 20 Personen, welche an der Studie hinsichtlich der Vv Therapie ausgewertet wurden, lassen jedoch keine gute Interpretation zu. Die Nebenwirkungen hinsichtlich posttherapeutischen Schmerzen, Hyper/Hypopigmentierung und notwendiger Sonnenkarenz sollten jedoch eingerechnet werden.

Generell sollte jedoch immer die hohe Spontanheilungsrate abgewogen werden, da sie sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen rund 67% nach zwei Jahren beträgt und keinerlei Nebenwirkungen, außer eventuelle psychische Beschwerden, beinhaltet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Behandlungen mit Laser oder Photodynamischer Therapie weniger von der Patient\*innen-Compliance abhängen als andere Behandlungsoptionen, jedoch auch um einiges schmerzhafter sind. Verblindete, randomisierte, placebo-kontrollierte Studien wären jedoch eine Voraussetzung, um eine bessere Empfehlung geben zu können.

## 23 Abbildungen



### **ABBILDUNG 1 - VARIOLA VIRUS**

Quelle: Fox, George Henry (1886) Variola; *Photographic illustrations of skin diseases.*,  
in commons.wikimedia.org, 2.März, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Variola\\_1.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Variola_1.jpg)  
Letzter Zugriff 2.März.2021

(98)



### ABBILDUNG 3 - HERPES LABIALIS

Quelle: Speifensender/ 2011 Herpes labialis: offene und stark nässende Bläschen., in commons.wikimedia.org, 2.März, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Herpes\\_labialis\\_Ulcus.jpeg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Herpes_labialis_Ulcus.jpeg),  
Letzter Zugriff 2.März.2021

(99)



### ABBILDUNG 2 - KALOTTENFÖRMIGE VERRUCA VULGARIS

Quelle: Klaus D. Peter, Wiehl, Germany/ 2008  
Verruca vulgaris, in commons.wikimedia.org, 2. März,  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca.jpg> ,  
Letzter Zugriff 2.März.2021

(100)

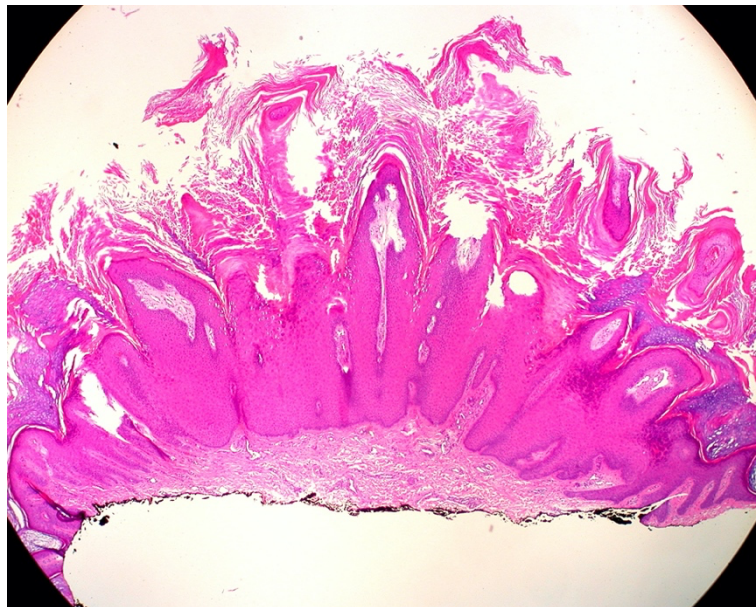


#### **ABBILDUNG 4 - FILIFORME VERRUCA VULGARIS**

Quelle: [AfroBrazilian/2013](#)

Filiform wart in commons.wikimedia.org, 2. März,  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca\\_filiformis\\_01.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca_filiformis_01.JPG) ,  
Letzer Zugriff 2.März.2021

(101)



#### **ABBILDUNG 5 - HISTOLOGIE VERRUCA VULGARIS**

Quelle: [Ed Uthman](#) from Houston, TX, USA/2010

Verruca vulgaris in commons.wikimedia.org, 2. März,  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca\\_Vulgaris\\_\(5242100122\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca_Vulgaris_(5242100122).jpg) ,  
Letzer Zugriff 2.März.2021

(102)

## 24 Literaturverzeichnis

1. Braun – Falco, Plewig, Wolff, Burgdorf L. Dermatologie und Venerologie. In: Dermatologie und Venerologie. Springer-Verlag; 2005. S. 3.
2. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. In: Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. S. 634–5.
3. Goebeler M, Hamm H. Basiswissen Dermatologie. In: Basiswissen Dermatologie. 1. Aufl. Springer-Verlag; 2017. S. 4–5.
4. Moll I. Dermatologie. In: Duale Reihe. 8. Aufl. Thieme-Verlag; 2016. S. 24 – 25.
5. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases [Internet]. Bd. 26, Experimental Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. S. 989–98. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28191680/>
6. Nguyen A V, Soulika AM. The Dynamics of the Skin’s Immune System. Int J Mol Sci [Internet]. 12. April 2019;20(8):2–16. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013709>
7. Kaplan DH. Ontogeny and function of murine epidermal Langerhans cells [Internet]. Bd. 18, Nature Immunology. Nature Publishing Group; 2017. S. 1068–75. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC6422157/?report=abstract>
8. Deckers J, Hammad H, Hosten E. Langerhans cells: Sensing the environment in health and disease [Internet]. Bd. 9, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2018. S. 1. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC5799717/?report=abstract>
9. Tomura M, Hata A, Matsuoka S, Shand FHW, Nakanishi Y, Ikebuchi R, u. a. Tracking and quantification of dendritic cell migration and antigen trafficking between the skin and lymph nodes. Sci Rep [Internet]. 12. August 2014;4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25112380/>
10. Kaplan DH. In vivo function of Langerhans cells and dermal dendritic cells [Internet]. Bd. 31, Trends in Immunology. Trends Immunol; 2010. S. 446–51. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21035396/>
11. Janssens AS, Heide R, Den Hollander JC, Mulder PGM, Tank B, Oranje AP. Mast cell distribution in normal adult skin. J Clin Pathol [Internet]. März 2005;58(3):285–9. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC1770584/?report=abstract>
12. Suto H, Nakae S, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast Cell-Associated TNF Promotes Dendritic Cell Migration. J Immunol [Internet]. 1. April 2006;176(7):4102–12. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16547246/>
13. Yanez DA, Lacher RK, Vidyarthi A, Colegio OR. The role of macrophages in skin homeostasis [Internet]. Bd. 469, Pflügers Archiv European Journal of Physiology. Springer Verlag; 2017. S. 455–63. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC5663320/?report=abstract>
14. Mills CD. Anatomy of a discovery: M1 and M2 macrophages [Internet]. Bd. 6, Frontiers in Immunology.

- Frontiers Research Foundation; 2015. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC4419847/?report=abstract](#)
15. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, u. a. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* [Internet]. 22. Februar 2017;9(378):4680. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC5600545/?report=abstract](#)
  16. Nguyen A V, Soulika AM. *Molecular Sciences The Dynamics of the Skin's Immune System*. Verfügbar unter: [www.mdpi.com/journal/ijms](#)
  17. Cogen AL, Yamasaki K, Muto J, Sanchez KM, Alexander LC, Tanios J, u. a. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial  $\delta$ -toxin (phenol-soluble modulin- $\gamma$ ) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A *Streptococcus*. *PLoS One* [Internet]. 5. Jänner 2010;5(1). Verfügbar unter: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20052280/](#)
  18. Nagao K, Kobayashi T, Moro K, Ohyama M, Adachi T, Kitashima DY, u. a. Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. *Nat Immunol* [Internet]. August 2012;13(8):744–52. Verfügbar unter: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22729248/](#)
  19. Adachi T, Kobayashi T, Sugihara E, Yamada T, Ikuta K, Pittaluga S, u. a. Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma. *Nat Med* [Internet]. 1. November 2015;21(11):1272–9. Verfügbar unter: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26479922/](#)
  20. Nakatsuji T, Chen TH, Butcher AM, Trzoss LL, Nam SJ, Shirakawa KT, u. a. A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci Adv* [Internet]. 28. Februar 2018;4(2). Verfügbar unter: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507878/](#)
  21. Hannigan GD, Zheng Q, Meisel JS, Minot SS, Bushman FD, Grice EA. Evolutionary and functional implications of hypervariable loci within the skin virome. *PeerJ* [Internet]. 2017;2017(2). Verfügbar unter: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28194314/](#)
  22. Schowalter RM, Pastrana D V., Pumphrey KA, Moyer AL, Buck CB. Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin. *Cell Host Microbe* [Internet]. 17. Juni 2010;7(6):509–15. Verfügbar unter: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20542254/](#)
  23. Cogshall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging [Internet]. Bd. 78, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2018. S. 433–42. Verfügbar unter: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229574/](#)
  24. Moll I. *Dermatologie*. In: *Duale Reihe*. 8. Aufl. Thieme-Verlag; 2016. S. 230–45.
  25. Babkin I V., Babkina IN. The origin of the variola virus [Internet]. Bd. 7, *Viruses*. MDPI AG; 2015. S. 1100–12. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC4379562/?report=abstract](#)
  26. Fenner F. *Smallpox: emergence, global spread, and eradication* - PubMed [Internet]. 1993. Verfügbar unter: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7529932/](#)
  27. Van Lint AL, Knipe DM. *Herpesviruses*. In: *Encyclopedia of Microbiology* [Internet]. Elsevier; 2019. S. 565–79. Verfügbar unter: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8157/](#)
  28. Icenogle J. Analysis of the Sequences of the L1 and L2 Capsid Proteins of Papillomaviruses.
  29. Nguyen HP, Ramírez-Fort MK, Rady PL. The biology of human papillomaviruses. *Curr Probl*

- Dermatology [Internet]. 2014;45:19–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643175/>
30. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, u. a. The biology and life-cycle of human papillomaviruses [Internet]. Bd. 30, Vaccine. Elsevier Ltd; 2012. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199966/>
  31. Stanley MA, Sterling JC. Host Responses to Infection with Human Papillomavirus. In: Current Problems in Dermatology (Switzerland) [Internet]. S. Karger AG; 2014. S. 58–74. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/355964>
  32. Kumar B V., Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life [Internet]. Bd. 48, Immunity. Cell Press; 2018. S. 202–13. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC5826622/?report=abstract>
  33. E.V. IA der P-E-G für C, Forum HM. S2k Leitlinie HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut AWMF-Registernummer: 082-008.
  34. García-Vallvé S, Alonso Á, Bravo IG. Papillomaviruses: Different genes have different histories. Trends Microbiol [Internet]. 1. November 2005;13(11):514–21. Verfügbar unter: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
  35. Goebeler M, Hamm H. Basiswissen Dermatologie. In: Basiswissen Dermatologie. 1. Aufl. Springer-Verlag; 2017. S. 159 – 173.
  36. Humans IWG on the E of CR to. Human Papillomavirus (HPV) Infection. 2007; Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b56w1063.han.medunigraz.at/books/NBK321770/>
  37. Antonsson A, Karanfilovska S, Lindqvist PG, Hansson BG. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. J Clin Microbiol [Internet]. 1. Juni 2003;41(6):2509–14. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12791874/>
  38. Goebeler M, Hamm H. Basiswissen Dermatologie. In: Basiswissen Dermatologie. 1. Aufl. Springer-Verlag; 2017. S. 162.
  39. Rübben A. Klinischer algorithmus zur therapie von kutanen, extragenitalen HPV-induzierten warzen. Hautarzt. Jänner 2011;62(1):6–16.
  40. Al Aboud AM, Nigam PK. Wart (Plantar, Verruca Vulgaris, Verrucae) [Internet]. StatPearls. 2018. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613701>
  41. Sönnichsen A. Wie soll man vulgäre Warzen behandeln? How to Treat Common Cutaneous Warts? Bd. 91, | Z Allg Med |. 2015.
  42. 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 [Internet]. Bd. 171, British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2014. S. 696–712. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.13310>
  43. Zschocke I, Hartmann A, Schlobe A, Cummerow R, Augustin M. Wirksamkeit und Nutzen eines 5-FU-/Salicylsäure-haltigen Präparates in der Therapie vulgärer und plantarer Warzen - systematische Literaturübersicht und Metaanalyse. Efficacy and benefit of a 5-FU/salicylic acid preparation in the therapy of common and pl. J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft [Internet]. 1. März

- 2004;2(3):187–93. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1439-0353.2004.04703.x>
44. Tavakkolizadeh A, Povlsen B. A serious complication of topical wart treatment on the hand. *J R Soc Med* [Internet]. April 2004;97(4):180. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15056740/>
  45. Tiong WHC, Kelly EJ. Salicylic acid burn induced by wart remover: A report of two cases. *Burns* [Internet]. Februar 2009;35(1):139–40. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18375067/>
  46. Focaccetti C, Bruno A, Magnani E, Bartolini D, Principi E, Dallaglio K, u. a. Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ros production in endothelial cells and cardiomyocytes. *PLoS One* [Internet]. 11. Februar 2015;10(2):115686. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4324934/?report=abstract>
  47. Gladsjo JA, Alió Sáenz AB, Bergman J, Kricorian G, Cunningham BB. 5% 5-Fluorouracil cream for treatment of verruca vulgaris in children. *Pediatr Dermatol* [Internet]. Mai 2009;26(3):279–85. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19706088/>
  48. Yazdanfar A, Farshchian M, Fereydoonjad M, Farshchian M. Treatment of common warts with an intralesional mixture of 5-fluorouracil, lidocaine, and epinephrine: A prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Dermatologic Surg* [Internet]. Mai 2008;34(5):656–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261100/>
  49. Brandt JP, Gerriets V. Bleomycin. 18. September 2020; Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555895/>
  50. Dorr RT. Bleomycin pharmacology: mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics. *Semin Oncol*. April 1992;19(2 Suppl 5):3–8.
  51. Soni P, Khandelwal K, Aara N, Ghiya B, Mehta R, Bumb R. Efficacy of intralesional bleomycin in palmo-plantar and periungual warts. *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2011;4(3):188. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC3263129/?report=abstract>
  52. Lee JH, Burm JS, Yang WY, Kang SY, Byun SW. Treatment of verruca vulgaris in both external auditory canals using bleomycin injections. *Clin Exp Otorhinolaryngol* [Internet]. 1. September 2015;8(3):295–7. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4553363/?report=abstract>
  53. Shear N. ADAPALENE. In: *Litt's Drug Eruptions & Reactions Manual* [Internet]. CRC Press; 2020. S. 20–20. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482509/>
  54. Gupta R, Gupta S. Topical adapalene in the treatment of plantar warts; Randomized comparative open trial in comparison with cryo-therapy [Internet]. Bd. 60, *Indian Journal of Dermatology*. Medknow Publications; 2015. S. 102. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25657417/>
  55. Nawrot J, Wilk-jędrusik M, Nawrot S, Nawrot K, Wilk B, Dawid-pač R, u. a. Milky sap of greater celandine (*Chelidonium majus* L.) and anti-viral properties. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 1. März 2020;17(5). Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC7084376/?report=abstract>
  56. Moro PA, Cassetti F, Giugliano G, Falce MT, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, u. a. Hepatitis from Greater celandine (*Chelidonium majus* L.): Review of literature and report of a new case. *J Ethnopharmacol*. 15. Juli 2009;124(2):328–32.
  57. Active ingredients used in cosmetics: safety survey [Internet]. Verfügbar unter:

<https://book.coe.int/en/health-protection-of-the-consumer/3966-active-ingredients-used-in-cosmetics-safety-survey.html>

58. Kenawy S, Mohammed GF, Younes S, Elakhras AI. Evaluation of TNF- $\alpha$  serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by lipid garlic extract. *Dermatol Ther* [Internet]. 1. September 2014;27(5):272–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910383/>
59. Schimmel J, Camarena-Michel A, Hoyte C. Pediatric Cases Involving Chemical Burns to Garlic Used to Treat Warts. *Dermatitis* [Internet]. 1. Jänner 2019;30(1):80–2. Verfügbar unter: <http://journals.lww.com/01206501-201901000-00013>
60. Stern PL, Burg SH van der, Hampson IN, Broker T, Fiander A, Lacey CJ, u. a. Therapy of Human Papillomavirus-Related Disease. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(0 5):F71. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4155500/?report=abstract>
61. Harwood CA, Perrett CM, Brown VL, Leigh IM, Mcgregor JM, Proby CM. Imiquimod cream 5% for recalcitrant cutaneous warts in immunosuppressed individuals. *Br J Dermatol* [Internet]. Jänner 2005;152(1):122–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15656812/>
62. Muzio G, Massone C, Rebora A. Treatment of non-genital warts with topical imiquimod 5% cream. *Eur J Dermatol*. 2002;12(4):347–9.
63. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, Rübber A, Dethlefsen U. Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. *Dermatology* [Internet]. 2002;205(2):139–45. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12218229/>
64. Ahn CS, Huang WW. Imiquimod in the Treatment of Cutaneous Warts: An Evidence-Based Review [Internet]. Bd. 15, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2014. S. 387–99. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186654/>
65. Abd El-Magiud EM, Abd El-Samea GM, Gaber HD. Intralesional injection of measles, mumps, and rubella vaccine versus cryotherapy in treatment of warts: A randomized controlled trial. *Dermatol Ther* [Internet]. 16. März 2020;33(2). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13257>
66. Majid I, Imran S. Immunotherapy with intralesional *Candida albicans* antigen in resistant or recurrent warts: A study. *Indian J Dermatol* [Internet]. September 2013;58(5):360–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24082180/>
67. Alikhan A, Griffin JR, Newman CC. Use of *Candida* antigen injections for the treatment of verruca vulgaris: A two-year mayo clinic experience. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 3. Juli 2016;27(4):355–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558635/>
68. Abeck D, Tetsch L, Lüftl M, Biedermann T. Extragenitale kutane Warzen – Klinik, Diagnose und Therapie. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 26. Juni 2019 [zitiert 30. Jänner 2021];17(6):613–36. Verfügbar unter: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ddg.13878\\_g](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ddg.13878_g)
69. Aldahan AS, Mlacker S, Shah V V., Kamath P, Alsaidan M, Samarkandy S, u. a. Efficacy of intralesional immunotherapy for the treatment of warts: A review of the literature [Internet]. Bd. 29, *Dermatologic Therapy*. Blackwell Publishing Inc.; 2016. S. 197–207. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991521/>

70. White SJ, Boldt KL, Holditch SJ, Poland GA, Jacobson RM. Measles, mumps, and rubella. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. Juni 2012;55(2):550–9. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC3334858/?report=abstract](#)
71. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: A review [Internet]. Bd. 2014, *Dermatology Research and Practice*. Hindawi Publishing Corporation; 2014. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25120566/>
72. Songsantiphap C, Asawanonda P. Topical 15% Zinc Oxide Ointment Significantly Reduces the Size of Common Warts After Four Weeks: A Randomized, Triple-blinded, Placebo-controlled Trial. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. September 2019;12(9):26–31. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31641414>
73. Der A. Kryochirurgie in der Dermatologie.
74. Pasquali P, Trakatelli MG. Cryotherapy. In: *Hyperpigmentation* [Internet]. CRC Press; 2017. S. 258–65. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482319/>
75. Caballero Martínez F, Nohales Plaza C, Pérez Canal C, Lucena Martín MJ, Holgado Catalán M, Olivera Cañadas G. Cutaneous cryosurgery in family medicine: dimethyl ether-propane spray versus liquid nitrogen. 1996; Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8963007/>
76. Connolly M, Bazmi K, O’Connell M, Lyons JF, Bourke JF. Cryotherapy of viral warts: a sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method. *Br J Dermatol* [Internet]. 1. Oktober 2001;145(4):554–7. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.2001.04449.x>
77. Kwok CS, Holland R, Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: A meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. Bd. 165, *British Journal of Dermatology*. 2011. S. 233–46.
78. Luk NM, Tang WYM, Tang NLS, Chan SW, Wong JKW, Hon KLE, u. a. Topical 5-fluorouracil has no additional benefit in treating common warts with cryotherapy: A single-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. Mai 2006;31(3):394–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16681586/>
79. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments [Internet]. Bd. 4, *Clinical Medicine and Research*. Marshfield Clinic; 2006. S. 273–93. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC1764803/?report=abstract](#)
80. Leung L. Hyfrecation for recalcitrant nongenital warts. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2013;2(2):141. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC3894036/?report=abstract](#)
81. Liu A, Moy RL, Victor Ross E, Hamzavi I, Ozog DM. Pulsed dye laser and pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy in the treatment of dermatologic disorders. *Dermatologic Surg*. März 2012;38(3):351–66.
82. Kopera D. Verrucae vulgares: Flashlamp-pumped pulsed dye laser treatment in 134 patients. *Int J Dermatol* [Internet]. November 2003;42(11):905–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14636211/>
83. SETHURAMAN G, RICHARDS KA, HIREMAGALORE RN, WAGNER A. Effectiveness of Pulsed Dye Laser in the Treatment of Recalcitrant Warts in Children. *Dermatologic Surg* [Internet]. 1. Jänner 2010;36(1):58–65. Verfügbar unter: <http://journals.lww.com/00042728-201001000-00009>

84. Robson KJ, Cunningham NM, Kruzan KL, Patel DS, Kreiter CD, O'Donnell MJ, u. a. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: A prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2000;43(2 1):275–80. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10906651/>
85. Han TY, Lee JH, Lee CK, Ahn JY, Seo SJ, Hong CK. Long-pulsed Nd:YAG laser treatment of warts: Report on a series of 369 cases. *J Korean Med Sci* [Internet]. Oktober 2009 [zitiert 30. Jänner 2021];24(5):889–93. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC2752774/?report=abstract>
86. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, u. a. Photodynamic therapy [Internet]. Bd. 90, *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press; 1998. S. 889–905. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9637138/>
87. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three - Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction [Internet]. Bd. 2, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. Photodiagnosis Photodyn Ther; 2005. S. 91–106. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25048669/>
88. Schroeter CA, Kaas L, Waterval JJ, Bos PM, Neumann HAM. Successful treatment of periungual warts using photodynamic therapy: A pilot study. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. Oktober 2007;21(9):1170–4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17894700/>
89. Wu L, Chen W, Su J, Li F, Chen M, Zhu W, u. a. Efficacy of the combination of superficial shaving with photodynamic therapy for recalcitrant periungual warts. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 1. September 2019;27:340–4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252143/>
90. Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, u. a. Therapy of human papillomavirus-related disease [Internet]. Bd. 30, *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2012. S. F71. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4155500/?report=abstract>
91. Joseph R, Pulimood SA, Abraham P, John GT. Successful treatment of verruca vulgaris with Thuja occidentalis in a renal allograft recipient. *Indian J Nephrol* [Internet]. September 2013;23(5):362–4. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC3764712/>
92. Gengoux P. Homeopathic versus Placebo Therapy of Children with Warts on the Hands. *Dermatology* [Internet]. 1997;195(2):183–4. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/245730>
93. Ning S, Li F, Qian L, Xu D, Huang Y, Xiao M, u. a. The successful treatment of flat warts with auricular acupuncture. *Int J Dermatol* [Internet]. 1. Februar 2012;51(2):211–5. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2011.05232.x>
94. Benedetti F. Placebo Effect. In: *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences: Second Edition* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015. S. 153–6. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513296/>
95. What are the treatment options for warts? 7. November 2019; Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279585/>
96. Harkness EF, Abbot NC, Ernst E. A randomized trial of distant healing for skin warts. *Am J Med* [Internet]. 15. April 2000;108(6):448–52. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10781776/>
97. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts [Internet].

Bd. 2012, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2012. Verfügbar unter:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001781.pub3/full>

98. File:Variola 1.jpg - Wikimedia Commons [Internet]. [zitiert 2. März 2021]. Verfügbar unter:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Variola\\_1.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Variola_1.jpg)
99. File:Herpes labialis Ulcus.jpeg - Wikimedia Commons [Internet]. [zitiert 2. März 2021]. Verfügbar unter:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Herpes\\_labialis\\_Ulcus.jpeg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Herpes_labialis_Ulcus.jpeg)
100. File:Verruca.jpg - Wikimedia Commons [Internet]. [zitiert 2. März 2021]. Verfügbar unter:  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca.jpg>
101. File:Verruca filiformis 01.JPG - Wikimedia Commons [Internet]. [zitiert 2. März 2021]. Verfügbar unter:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca\\_filiformis\\_01.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca_filiformis_01.JPG)
102. File:Verruca Vulgaris (5242100122).jpg - Wikimedia Commons [Internet]. [zitiert 2. März 2021].  
Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca\\_Vulgaris\\_\(5242100122\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verruca_Vulgaris_(5242100122).jpg)