

Laser in der Therapie der Warzen

Auch 30 Jahre nach der von McBurnie beschriebenen gelungenen Behandlung von Verrucae vulgares und Condylomata acuminata mittels CO₂-Laser liegen immer noch keine richtungsweisenden Daten aus randomisierten, prospektiven Studien vor, die eine sog. „Therapie der ersten Wahl“ zur Behandlung von Warzen definieren könnten [1]. Dies ist jedoch nicht verwunderlich, handelt es sich schließlich bei der Infektion mit humanen Papillomaviren mitnichten um ein klinisch homogenes Bild. Von den über 120 inzwischen identifizierten humanen Papillomavirus-subtypen infizieren 30 die Genitalschleimhaut. Die Infektion mit genitalem humanem Papillomavirus ist die weltweit häufigste sexuell übertragbare Infektionserkrankung [2]. Hier wie auch im Bereich der übrigen Haut ist die Infektiosität abhängig von der aktuellen Immunsituation des erkrankten Individuums. Extragenital wird eine erleichterte Virusinkulation sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit atopischer Diathese festgestellt. Während die Inzidenz von Condylomata acuminata bei 1–2% der sexuell aktiven Bevölkerung liegt, beträgt die Inzidenz für Verrucae vulgares bei Erwachsenen ca. 5% und bei Kindern 8–20%. Eine Untersuchung in australischen Schulen ergab sogar einen Befall bei 22% der Kinder [3, 4]. Summiert man diese beiden Gruppen, sind in der Bundesrepublik mindestens 4 Mio. Menschen mit HPV infiziert.

Allgemeine Therapiemodalitäten

Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung von vulgären Warzen sind vielfältig. Die konventionellen Therapieverfahren, die alternativ zum Laser zur Verfügung stehen, sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Trotz der Bedeutung der Infektion mit Warzen als Volkskrankheit finden sich in den letzten 25 Jahren nur 45 Studien, von denen nur 2 Studien über ein Evidenzniveau 2b verfügen. Fallberichte über nichtablative Verfahren, wie z. B. Thuja-Extrakte oder Teebaumöl, finden sich in der Tabelle nicht wieder.

Die Interpretationsfähigkeit der Daten ist aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns stark eingeschränkt. Das beruht auf folgenden Gründen:

1. In verschiedenen Studien werden „frische“ neben „chronischen“ und neben „therapieresistenten“ Verrucae behandelt. Es gibt jedoch keinen ver-

bindlich festgelegten Standard der definiert, ab wann eine frische von einer chronischen HPV-Infektion unterschieden wird.

2. Aus der klinischen Erfahrung heraus sind die Lokalisation und die Größe der Warze ein wichtiger Parameter für das therapeutische Ansprechen.
3. Es werden einzeln stehende Verrucae am Körper oder an den dorsalen Handseiten ebenso wie tiefe Verrucae plantares als auch Beete (Mosaik) von Verrucae plantares behandelt. Abheilungsraten werden jedoch oft nicht den unterschiedlichen Manifestationsformen zugeordnet.

Somit kann sämtliches Datenmaterial aufgrund einer großen heterogenen Bandbreite der Studien und Fallberichte nur

Widmung. Diese Arbeit ist Herrn Professor Dr. med. Manfred Goos mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

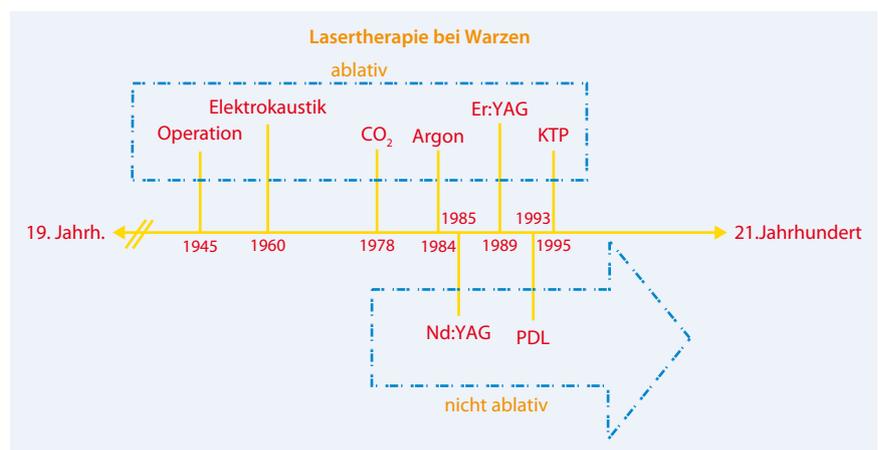


Abb. 1 ▲ Zeitliche Entwicklung der Lasertherapie von Warzen



Abb. 2 ◀ CO₂-Laserbehandlung prä- und intraoperativ



Abb. 3 ◀ Narbige Abheilung nach CO₂-Laserbehandlung

mit Vorsicht interpretiert werden, insbesondere kann der Stellenwert des einen oder anderen Lasersystems gegenüber herkömmlichen „alternativen/konventionellen“ Therapien nur abgeleitet und klinisch analysiert werden.

Ablative Verfahren

CO₂-Laserung von Verrucae vulgares

Die Therapie extragenitaler Verrucae mittels CO₂-Laser wird methodisch mit der Kryotherapie und mit elektrochirurgischen Techniken in die Gruppe der „ablativen Warzenbehandlung“ eingeordnet (▣ **Abb. 1**). Dabei kann der CO₂-Laser entweder zur Vaporisierung von kleineren Verrucae oder auch zur Exzision größerer Beete genutzt werden [4]. Serour und Somekh [5] beschreiben in ihrer nicht placebo-kontrollierten, nicht randomisierten Studie (Evidenzniveau 3b) eine 100%ige Abheilungsrate bei 40 mittels CO₂-Laser behandelten Kindern. Die von anderen Autoren beschriebenen Abheilungs-

raten belaufen sich stattdessen auf 56–94,5% mit einem Interstudienmittelwert von 75,25% [4]. Serour et Somekh [5] führen ihre Erfolge hingegen auf ihre Technik mit Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von 5 mm und einer zusätzlichen Vaporisierung im defokussierten Zustand des Wundgrundes nach erfolgter Laserexzision zurück. Dies bewirkte eine Rezidivfreiheit in allen Fällen auch noch nach 1 Jahr.

Die anderen retrospektiven Analysen, z. B. von Sloan et al. [6], geben durchschnittliche Abheilungsraten von 61,4% an und berichten über Neuinfektionen und/oder Rezidive von bis 28% in einem 3-Jahres-Beobachtungszeitraum nach Operation. Diese Daten fügen sich auch gut in die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse unserer Klinik und unseres eigenen Patientengutes ein. Wir behandelten 75 Patienten im Alter zwischen 7 und 81 Jahren (Durchschnitt 29,1 Jahre; 30 Männer und 45 Frauen) mit therapieresistenten Verrucae vulgares an Händen und Füßen mittels CO₂-Laser. Sämtliche Patienten waren zuvor schon ambulant mit verschiedenen lokaltherapeutischen Maßnah-

men wie Kryotherapie und Kürettage erfolglos therapiert worden und wiesen in mehr als 75% der Fälle große Warzenbeete (über 10 cm²) auf. Bei den 45 weiblichen Patienten zeigte sich eine Vollremission in 77,7% an Händen und Füßen, in 22,2% konnte ein kleinherdiges Rezidiv beobachtet werden. Von 30 männlichen Patienten zeigte sich in 76,6% eine vollständige Rückbildung, und 23,3% der Patienten erlitten ebenfalls ein kleinherdiges Rezidiv. Rezidive traten somit in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 4 Monaten in 22,6% der Fälle auf. Im Gegensatz zur Lasertherapie der Verrucae an den Füßen sprach die Behandlung von Verrucae an den Händen deutlich besser an [7]. Auch in anderen Studien zeigte sich generell eine schlechtere therapeutische Wirkung bei insbesondere großflächigen Verrucae plantares im Gegensatz zu Verrucae palmares [6].

Der Einsatz des CO₂-Lasers zur Behandlung chronisch therapieresistenter Verrucae als Standardtherapie hat sich klinisch entwickelt. In vielen publizierten Studien wurden Patienten mit vulgären Warzen erst dem CO₂-Laser zugeführt, nachdem andere Therapien, wie insbesondere die Kryotherapie, erfolglos waren. Abheilungsraten von z. B. 70% nach einer erfolglosen Kryotherapie führten dann zu der Schlussfolgerung der therapeutischen Überlegenheit des CO₂-Lasers gegenüber konventionellen Methoden.

➤ **Bei extragenitalen Verrucae vulgares lassen sich mittels CO₂-Laser auch größere Warzenbeete laserchirurgisch entfernen**

Im Fall extragenitaler Verrucae vulgares lassen sich mittels CO₂-Laser schnell, sau-

ber und ohne große Blutung auch größere Warzenbeete (■ **Abb. 2a-c**) laserchirurgisch entfernen. Die Nebenwirkungen dieser ablativen Therapie sind jedoch, insbesondere bei großen Beeten, plantar oder palmar nicht gering und in ■ **Tab. 2** unter Berücksichtigung des vorhandenen Datenmaterials zusammengefasst [2, 4, 6, 7]. Die ■ **Abb. 3** zeigt zudem exemplarisch die Narbenentwicklung an einer abgeheilten Fußsohle.

Es fehlen jedoch randomisierte Studien, die die Überlegenheit der CO₂-Laserbehandlung in der Therapie extragenitaler Verrucae z. B. gegenüber elektrokauterischen Verfahren belegen. Bei unserem Patientengut handelte es sich wie bei den von Sloan et al. beschriebenen Patienten um solche mit therapieresistenten Verrucae. Die durchschnittliche Manifestationszeit betrug bei diesem Kollektiv 47,4 Monate. Obwohl in allen Publikationen ab den 1990er-Jahren zur Behandlung von Verrucae vulgares mittels CO₂-Laser sowohl die Bezeichnungen „chronisch“, „therapieresistent“ und der Satz „der CO₂-Laser wird nun gewöhnlich/standardmäßig zur Behandlung von therapieresistenten Verrucae vulgares benutzt“ zu lesen ist [6, 8], fehlen bis heute einheitliche Definitionen für „chronisch“, „therapieresistent“ und „Vorbehandlungen“.

Der Einsatz des CO₂-Lasers gegenüber elektrotherapeutischen Verfahren wird somit nicht durch eine evidente Datenlage, sondern durch seine praktischen Anwendungskriterien im klinischen Alltag geschätzt. Dabei kann der Laser entweder schnell und präzise im cw-Modus schneiden als auch einzelne Verrucae im ultragepulsten Modus bei minimaler thermischer Gewebeschädigung abtragen.

► Ein Problem aller ablativer Verfahren stellt die Kontamination der Raumluft durch Gewebeerddampfung dar

Ein Problem aller ablativen Verfahren, also CO₂-, Erbium-Yag-Laser oder Elektrokauterisation stellt die Kontamination der Raumluft durch Gewebeerddampfung dar. In den freigesetzten Aerosolen konnte bakterielle und virale DNA bzw. RNA ebenso nachgewiesen werden wie intakte Viren. In den gesammelten Aero-

Hautarzt 2008 DOI 10.1007/s00105-007-1468-9
© Springer Medizin Verlag 2008

H.M. Ockenfels · S. Hammes Laser in der Therapie der Warzen

Zusammenfassung

Humanpathogene Papillomaviren (HPV) führen bei ca. 5% der Bevölkerung zu einem Befall mit vulgären und bei ca. 1% der sexuell aktiven Bevölkerung zu genitalen Warzen. Obwohl über 50% der durch Virusinfektion induzierten Warzen eine spontane Regression zeigen, ist der Abheilungszeitpunkt ungewiss. Zu langes Zuwarten führt oft zu einer Progredienz und Streuung. Bewegungseinschränkungen und Schmerzen beim Gehen bei plantarem Befall sind ebenso Komplikationen wie eingeschränkte soziale Kontakte bei Warzenbeeten an den Palmae oder genital. Das therapeutische Spektrum zur Warzentherapie ist vielfältig und schließt den Einsatz von verschiedenen Lasersystemen ein. In der Gruppe der ablativen Therapiemaßnahmen fällt insbesondere der CO₂-Laser auf, der in Kohorten- und Fallkontrollstudien

bei Patienten mit therapieresistenten Verrucae vulgares Abheilungsraten von bis 75% erzielt. Den Abheilungsraten stehen Nebenwirkungen wie Blutung, Schmerzen und Funktionseinschränkungen über mehrere Wochen entgegen. Der gepulste Farbstofflaser führt zu einer selektiven und unblutigen, nichtablativen Zerstörung von extragenitalen und genitalen Warzen und kann sich zur Therapie der ersten Wahl entwickeln. In prospektiv randomisierten Studien konnten Abheilungsraten bei therapieresistenten Warzen von bis zu 82% bei nur geringen Nebenwirkungen erzielt werden.

Schlüsselwörter

Humanpathogene Papillomaviren (HPV) · CO₂-Laser · Gepulster Farbstofflaser · Vulgäre Warzen · Genitale Warzen

Laser treatment of warts

Abstract

Human papilloma viruses (HPV) lead to common warts in 5% of the population and genital warts in 1% of sexually-active individuals. Although about 50% of HPV infections regress spontaneously, the course is uncertain. Expectant waiting often leads to progression and dissemination. Plantar warts may cause pain on walking, while palmar and genital warts may impair social contacts. There are many treatments for warts, including a variety of laser systems. The CO₂ laser is the best ablative approach, producing cure rates of up to 75% for therapy-resistant common warts in cohort and case-control studies. Side effects such as bleeding, pain and re-

duced function over weeks must be weighed against the likelihood of success. Considering non-ablative approaches, pulsed dye lasers can be used for a selective, non-bloody destruction of extragenital and genital warts and may become the treatment of choice. In prospective randomized studies, they produced cure rates of up to 82% for therapy-resistant warts with few side effects.

Keywords

Human papilloma virus (HPV) · CO₂ laser · Pulsed dye laser · Common warts · Genital warts



Abb. 4 ◀ Farbstofflasertherapie: links vorher, rechts nachher

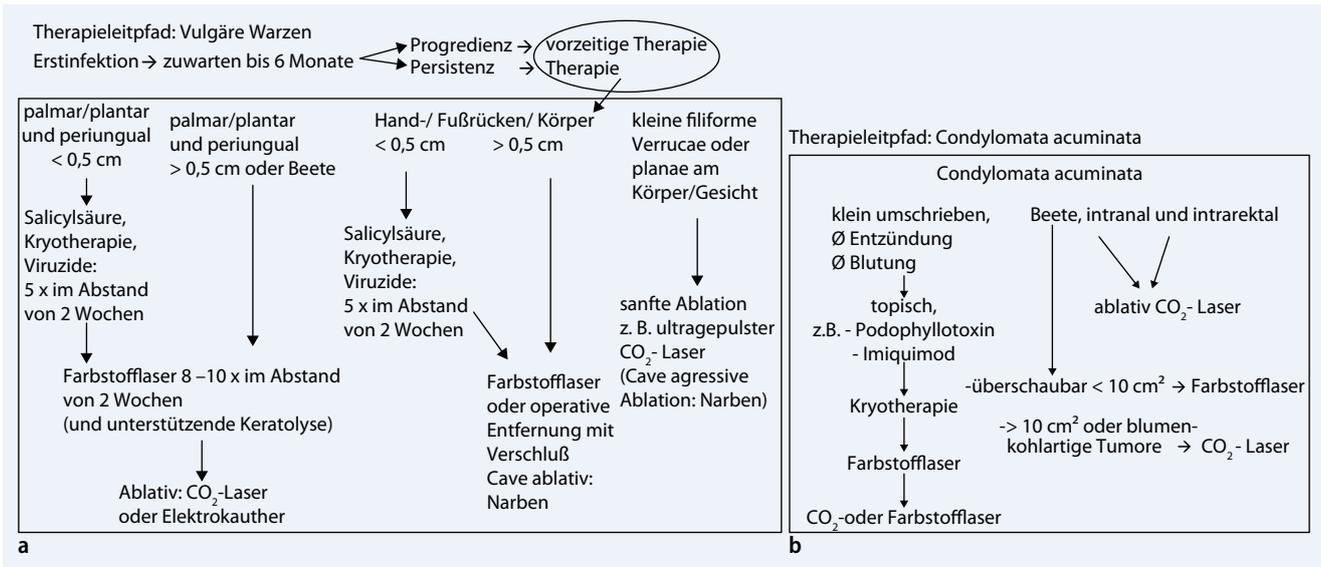


Abb. 5 ▲ Therapieleitpfad: a vulgäre Warzen, b Condylomata acuminata

solen nach CO₂-Laserung konnten Garden et al. [9] in fast allen getesteten Proben virale DNA nachweisen und experimentell Viruspapillome durch bovine Papillomaviren entstehen lassen. Sowohl der Operateur als auch das operative Personal und der Patient sind somit bei allen Formen der Vaporisierung durch effektive Schutzmaßnahmen wie aerosoldichte Schutzmasken, leistungsstarke Absaugvorrichtungen mit Abluftfiltern sowie den entsprechenden Augenschutz zu schützen [9, 10].

CO₂-Laser-Therapie von Condylomata acuminata

Für die Behandlung genitaler Warzen liegen randomisierte Studien für Kryotherapie vs. Podophyllin, Kryotherapie vs. Trichloressigsäure und Kryotherapie vs. elektrochirurgische Techniken vor. In allen diesen Behandlungen zeigten sich ähnliche Abheilungsraten von 61–94%, die Rezidive von 30% traten innerhalb von

3 Monaten auf. Scheinfeld und Lehmann [2] zeigten in einer randomisierten Studie eine 86%ige Abheilungsrate bei Patienten mit Condylomata acuminata anhand elektrochirurgischer und 75% mittels CO₂-Lasertechnik. In beiden Gruppen kam es in 14–22% zu einem Rezidiv.

➤ **In der AWMF-Leitlinie zur Therapie von „Genitalwarzen“ wird für die intraanale und intrarektale Therapie der CO₂-Laser empfohlen**

Noch deutlicher als bei den extragenitalen Verrucae favorisieren die Autoren die Anwendung des CO₂-Lasers gegenüber elektrochirurgischen Verfahren zur Behandlung von Condylomata acuminata. Als ein Vorteil wird die Präzision geschildert, mit der Condylomata acuminata unter Schonung des gesunden Gewebes Schicht für Schicht abgetragen und infektiöses Material eliminiert werden kann. Dies geschieht schnell, selektiv und aufgrund des

koagulierenden Effektes weitgehend unblutig sowie im Genitalbereich im ultragepulsten Modus weitgehend narbenfrei [2, 3, 4, 5]. Aus dem letztgenannten Grund ordnen Kodner und Nasraty die CO₂-Laserbehandlung von intraurethralen und ausgeprägten vaginalen Warzen als die Therapie der ersten Wahl ein. In der AWMF-Leitlinie zur Therapie von „Genitalwarzen“ aus dem Jahr 2002 wird für die intraanale und intrarektale Therapie ausschließlich der CO₂-Laser empfohlen.

KTP-Nd:YAG-Laser

Aufgrund seiner koagulierenden Fähigkeit kann der KTP-Nd:YAG-Laser im Dauerstrichmodus für kleinere Verrucae vulgares zur laserchirurgischen Exzision oder bei kleineren Condylomata acuminata zur Vaporisierung eingesetzt werden. Die Größe und Dicke der Verhornung (z. B. plantar) der zu behandelnden Warzen/Beete und der damit auch verbundene

ne Zeitfaktor limitiert die Anwendung bei einem größeren Befall.

Die depigmentierenden Fähigkeiten des frequenzverdoppelten Q-switched-Neodym-Yag-Lasers bei einer Wellenlänge von 532 nm in der Behandlung von Lentiginen und auch Tätowierungen sind gut bekannt. Aus der Beobachtung heraus, dass flache Verrucae oft in einem rötlich-bräunlichen Farbton schimmern, wandten Li und Yang [11] im Jahr 2001 dem KTP-Neodym-Yag-Laser in einer Fallstudie bei 7 Patienten an. In allen Fällen wurde eine vollständige, nebenwirkungsfreie und rezidivfreie Abheilung beobachtet. Zuvor hatten bereits im Jahr 1995 Kauvar et al. [12] ebenfalls auf die erfolgreiche Therapie von Verrucae vulgares durch den KTP-Neodym-Yag-Laser hingewiesen.

Erbium:Yag-Laser

Aufgrund der Unfähigkeit des Erbium:Yag-Lasers zur Blutstillung und der kontaminierten Raumluft wird dieser für die Behandlung von plantaren und palmaren Verrucae selten eingesetzt. In einer neuen prospektiven Studie [13] an 58 Patienten (Evidenzniveau 3b) wurden insgesamt 121 Plantarwarzen mittels Erbium-Yag-Laser mit dem 2-mm-Handstück und 960 mJoule/cm² ablatiert und anschließend der kutane Defekt am Tag 2, 6 und 10 zusätzlich mit rotem LED-Licht (633 nm, 96 Joule/cm²) bestrahlt. Die komplette Remission lag innerhalb von 12 Monaten bei 95%. Bei diesen Patienten handelte es sich jedoch um Erstinfektionen nicht chronischer und nicht therapieresistenter Verrucae an verschiedenen Körperstellen.

In einer weiteren Publikation von Wolina et al. [14] wird eine Abheilungsrate von 72,5% bei Verrucae plantares et palmares beschrieben. Aufgrund der praktischen Anwendbarkeit und der tatsächlich nicht vorhandenen Blutstillung eignet sich unserer Ansicht nach jedoch ein Erbium:Yag-Laser nur zur Abtragung kleiner, z. B. gestielter Verrucae oder flacher Verrucae planae juveniles oder aber auch zur Behandlung einiger weniger Condylomata acuminata. Für tiefsitzende, stark durchblutete Verrucae palmares et plantares oder Beete von extragenitalen oder

Tab. 1 Lokalthherapie von Warzen (Review aus [4])

| Behandlung | Placebokontrollierte Studien | CR (%) | Placebo (%) | Odds Ratio | Konfidenzintervall |
|---------------------------|------------------------------|--------|-------------|------------|--------------------|
| Salizylsäure | 6 | 75 | 48 | 3,9 | 2,4–6,4 |
| Kryotherapie (aggressiv) | 4 | 52 | 31 | 3,7 | 1,5–9,4 |
| Bleomycin (intraläsional) | 5 | 16–94 | – | – | – |
| Photodynamische Therapie | 1 | 56 | 42 | – | – |
| Imiquimod 5% | 5 | 51 | 6 | – | 5,2–13 |

CR komplette Remission; % aus gepoolten Daten

Tab. 2 Nebenwirkungen einer CO₂-Lasertherapie

| | |
|--|---|
| Narbenbildung | 50% |
| Notwendigkeit der präoperativen Anästhesie | 100% |
| Abheilungszeit/Regeneration/Reepithelisierung | In Abhängigkeit von der Größe des Defektes 2–6 Wochen |
| Postoperative Schmerzen | ≤50% der Patienten bis maximal 3 Wochen |
| Postoperative Blutung, verzögerte Wundheilung (Infektion) | <30% |
| Postoperative Infektion des Therapierenden oder des Patienten durch infektiöse Viruspartikel im Laserrauch | Theoretisch |

genitalen Verrucae sind blutstillende Verfahren deutlich überlegen.

Nichtablative Verfahren

Neben der Immuntherapie mit Imiquimod, die insbesondere bei genitalen Verrucae eine Abheilungsrate von nahezu 50% in randomisierten Studien aufweist, zählen nichtablative, Lasertherapien mittels gepulstem Farbstofflaser zu den innovativen und zukunftsorientierten Behandlungsmethoden von akuten, chronischen und chronisch therapieresistenten Verrucae vulgares und Condylomata acuminata. Aufgrund der in **Tab. 2** dargestellten Nebenwirkungen des CO₂-Lasers, die für allgemein ablativ destruierende Therapieformen wie Elektrokauterisation und Operation ebenfalls gelten, sollte die ideale Therapie von Verrucae vulgares und Condylomata acuminata wie folgt definiert sein:

1. hohe Effektivität durch hohe Abheilungsrate bei geringem Rezidiv,
2. nicht traumatisierend,
3. minimale lokale und systemische Nebenwirkungen,
4. (zusätzlich kostengünstig).

Farbstofflaser

Das Licht der meistverwendeten Farbstofflaser hat eine Wellenlänge um 595 nm. Es wird besonders von Hämoglobin und Oxyhämoglobin absorbiert und kommt deshalb zur Behandlung von gefäßreichen Hautveränderungen (Hämangiome, Naevus flammeus) zur Anwendung. Kapillargefäße von Hämangiomen und auch die reichlichen Kapillargefäße von Verrucae, deren Erythrozyten die Zielstruktur für den Farbstofflaserimpuls darstellen, rupturieren unter den relativ kurzen, energiereichen Impulsdauern. Es bildet sich innerhalb weniger Minuten in der papillären Dermis eine Purpura, die gleichzeitig ein Hinweis auf die korrekt applizierte Energie ist. Weist die Verruca eine sehr dicke Hornschicht auf, empfiehlt es sich, diese vorher durch salizylsäurehaltige Präparate aufzuweichen und mit vorsichtiger Kürettage zu entfernen. Dies ist wichtig, da die maximale Eindringtiefe des Farbstofflaserimpulses bei 2 mm liegt.

In den meisten Publikationen und auch in unserer eigenen Klinik werden bei Verrucae Dosen zwischen 7 und 10 Joule/cm² bei einer Impulsdauer von 500 µs und einem Spottdurchmesser von 5–7 mm angewendet (reviewed in [15, 16, 17]).

Die **Tab. 3** gibt eine Übersicht über die wichtigsten Studien zur extragenitalen

Tab. 3 Farbstofflaserbehandlungen extragenitaler Verrucae

| | Autor | Patientenzahl | Komplette Remission (%) |
|------|------------------------|---------------|-------------------------|
| 1993 | Tan et al. [18] | 39 | 72 |
| 1995 | Kauvar et al. [12] | 142 | 95 palmar, 84 plantar |
| 1996 | Borovoy et al. [15] | 200 | 79,9 |
| 1997 | Jain, Storwick [19] | 33 | 70 |
| 1997 | Jacobson et al. [20] | 32 | 68 |
| 1999 | Ross et al. [21] | 33 | 48 |
| 1999 | Kenton-Smith [16] | 28 | 92 |
| 2000 | Robson et al. [17] | 40 | 66 |
| 2002 | Vargas et al. [22] | 12 | 100 |
| 2003 | Kopera et al. [23] | 126 | 63 |
| 2005 | Šmucler [24] | 24 | 86 |
| 2006 | Akarsu et al. [25] | 19 | 64,4 |
| 2006 | Pollock et al. [26] | 16 | 89 |
| 2007 | Schellhaas et al. [27] | 73 | 89 |

Warzenbehandlung mittels Farbstofflaser zwischen 1993 und 2007. Es handelt sich dabei um prospektive und z. T. auch um prospektiv randomisierte Studien bis zu einem Evidenzniveau 2b mit dem Wirksamkeitsnachweis des Farbstofflasers zur Therapie von Verrucae vulgares. Auch diese Daten sind, wie bereits für den CO₂-Laser diskutiert, nicht exakt vergleichbar. So wird von dem einen Autor [23] die Therapieresistenz der behandelten Verrucae oft als „monatelang“, bei einem anderen Autor [16] mit einem 2-jährigen Bestehen der Warzen und einem Therapieversagen von mindestens einer konventionellen Therapie definiert. Die „konventionelle Therapie“ wird jedoch nicht benannt. Gerade in der gut angelegten, randomisierten, prospektiven Studie von Robson [17] bewirkt die Festlegung des Patientenkollektivs gleiche Remissionswerte in beiden Gruppen: In beiden Kollektiven kann eine ca. 70%ige komplette Remission der Warzen sowohl durch Farbstofflaser als auch durch Kryotherapie festgestellt werden. Es handelt sich im ausgewählten Patientenkollektiv um insgesamt 40 Patienten mit 223 Verrucae, die keine Vortherapie erhalten hatten. Die Patienten wurden entweder 1-mal pro Monat gelasert oder kryotherapiert. Für beide Kollektive ist das Abheilungsergebnis recht hoch. Selbst für nicht vortherapierte Verrucae liegt das von Robson beschriebene Abheilungsergebnis von ca. 70% in der Kryotherapiegruppe über dem therapeutischen Erfolg der von Gibbs im Review zusammengefassten Daten einer

„aggressiven Kryotherapie“, die nur zwischen 50 und 64% beträgt [4].

Nur 3 Studien sind prospektiv und weisen zugleich ein Studienkollektiv von über 70 Patienten auf [12, 23, 27]. Kauvar et al. [12] behandelten in einer prospektiven Studie 1995 142 Patienten mit 703 chronisch therapieresistenten Warzen. Kopera publizierte 2002 die Behandlung von 126 Patienten und unsere Arbeitsgruppe die Behandlung von 73 Patienten mit chronisch therapieresistenten Verrucae vulgares [27]. In allen Arbeitsgruppen findet man genaue Definitionen über die Dauer der bestehenden Warzen und auch über die Vortherapien, die bei Kauvar et al. am übersichtlichsten aufgeführt sind. Komplette Remissionen werden von Kopera et al. und auch Kauvar et al. zwischen 62,7 und 93% abhängig auch von der Anzahl der Lasertherapien erzielt.

➤ Die Remissionsrate ist von der Behandlungsanzahl abhängig

Wir konnten erstmals die Abhängigkeit der Remissionsrate von der Behandlungsanzahl dokumentieren: Wir behandelten in einer prospektiven Studie 73 Patienten (42 Frauen, 31 Männer), die bis zu 12 Behandlungen alle 14 Tage erhielten. Dazu wurde eine Energiedichte von 8–12 Joule/cm² bei einer Pulsdauer von 450 ms und einem 5-mm-Handstück nach vorausgegangener Kürettage gewählt. Die Behandlung wurde beendet, wenn eine komplette Remission erzielt war bzw. nach der 12. Behandlung gestoppt; 15,1% der Patienten er-

zielten eine komplette Abheilung nach einer Sitzung und 47,9% nach 2–5 Sitzungen. Insgesamt zeigten 63% der Patienten nach 5 Sitzungen und 89% nach 10 Sitzungen eine komplette Remission. Nach 11 oder mehr Sitzungen konnte keine verbesserte Remissionsrate mehr erzielt werden. Somit konnten in unserer und in den 2 anderen prospektiven Studien in Abhängigkeit von der Anzahl der Lasertherapien komplette Remissionen zwischen 62,7 und 93% erzielt werden. Die Abheilungsraten in diesen prospektiven Studien sind, auch wenn die entsprechenden direkten Vergleichsstudien (Halbseitenvergleich) zu CO₂-Laser oder elektrochirurgischen Verfahren fehlen, höher als in vergleichbaren Untersuchungen mit ablativen Verfahren. Vargas et al. erzielen in einer prospektiven Fallkontrollstudie bei 12 Patienten eine 100%ige Remission von im Gesicht lokalisierten flachen Verrucae. Borovoy et al. [15] beschreiben in einer retrospektiven Analyse eine 79,9%ige komplette Remission von Verrucae vulgares. In diesem Kollektiv befanden sich jedoch Patienten mit chronisch therapieresistenten Verrucae neben solchen mit frischen Infektionen.

Nebenwirkungen

Im Gegensatz zu den ablativen chirurgischen und lasertherapeutischen Verfahren mit der beschriebenen selektiven Destruktion der Epidermis und der nicht sicher steuerbaren Tiefenausdehnung der Nekrose bei der Kryobehandlung treten diese Nebenwirkungen bei der Farbstofflasertherapie nicht auf. Die Patienten berichten über Schmerzen, die mit der Kryotherapie vergleichbar sind und bis zu 2 Tage im behandelten Gebiet anhalten. Im Gegensatz zur Kryotherapie kommt es jedoch nicht zu einer Nekrose. An den Händen oder im Gesicht aufgetretene vorübergehende Purpura wurde ohne Probleme toleriert, von dauerhaften Hypo- oder Hyperpigmentierungen wird in weniger als 1% der Fälle berichtet. Es kommt mit diesem Behandlungsregime nicht zu Arbeitsunfähigkeitszeiten und im Regelfall zu einer narbenfreien Abheilung (■ Abb. 4).

Farbstofflaser als Erstbehandlung?

Inzwischen wird offen diskutiert, ob eine Farbstofflasertherapie nur den chronisch therapieresistenten Verrucae vorbehalten sein soll oder nicht stattdessen auch direkt zur Erstbehandlung von Verrucae nach Abwarten der üblichen Selbstheilungszeit eingesetzt werden sollte [15, 16, 23]. Šmudler et al. [24] zeigten in einer randomisierten prospektiven Studie eine 81%ige Abheilung bei einer Erstbehandlung [24]. Kenton-Smith et al. [16] und Borovoy et al. [15] empfehlen die Therapie ebenfalls als Behandlung der ersten Wahl sowohl für chronisch therapieresistente als auch für „normale“ Warzen. Einige Autoren untersuchten erstmals auch die Lasertherapie in einer Kosten-Nutzen-Analyse [28, 29]. Zum einen wurde der Schluss gezogen, dass die beim Arzt erfolgte Kryotherapie über einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr zu teuer, hingegen eine Therapie mittels gepulstem Farbstofflaser 40% preiswerter und eine 1-malige CO₂-Laserbehandlung sogar bis zu 70% preiswerter wäre. In diesen Kosten-Analyse-Modellen gehen jedoch bei allen Autoren unverständlicherweise nicht die hohen Geräteanschaffungspreise, sondern nur die Arzt-Patienten-Kontakte mit ein. Auch sollten in solchen Berechnungen volkswirtschaftliche Bewertungen wie Arbeitsunfähigkeitszeiten des Patienten zukünftig mitberücksichtigt werden [28, 29]. Obwohl die Datenlage der konventionellen Therapien (■ Tab. 1) – wie dargelegt – nicht ausreichend und die Datenlage zur Farbstofflaserbehandlung von vulgären Warzen vergleichbar umfangreicher ist, ist eine Lasertherapie von vulgären Warzen bislang nicht in den GKV-Katalog aufgenommen worden. Geschähe dies, müssten jedoch Geräteanschaffungspreise mitberücksichtigt werden.

Farbstofflaser und Condylomata acuminata

Aufgrund der einfachen und sicheren Anwendung, reduzierter Kosten aufgrund nicht notwendiger Verbandswechsel, dem Fehlen von Blutungen und Arbeitsunfähigkeitszeiten wird von einigen Autoren inzwischen die Farbstofflaserbehandlung ebenfalls als bevorzugte Therapieoption

auch zur Behandlung von Condylomata acuminata vorgeschlagen. Es liegen hierzu 3 prospektive Fallkontroll- bzw. prospektive Kohortenstudien aus den Jahren 2002–2006 vor [3, 30, 31, 32]. Komericki et al. [30] berichten über eine 100%ige Abheilung von Condylomata acuminata bei 20 Männern und 2 Frauen nach bis zu 5 Farbstofflaseranwendungen. Je nach Ausdehnung des Condylomabeetes blieben einige krustige Erosionen bei einigen Patienten und einige Abheilungen mit Hypo- oder Hyperpigmentierungen. Eine Narbenbildung trat nicht ein. Nach 18 Monaten waren die Patienten immer noch rezidivfrei. Es ist bekannt, dass auch in der klinisch erscheinungsfreien Haut im Umkreis von mehreren Zentimetern HPV nachgewiesen werden kann. Komericki et al. behandelten aus diesem Grund auch überlappend die klinisch gesunde, nicht befallene Haut. Dies konnte aufgrund der „Nebenwirkungsfreiheit“ einfach und schnell durchgeführt werden [30]. Badawi et al. behandelten prospektiv mit einer Dosis von 9–10 Joule/cm² und einer Spotgröße von 5–10 mm 174 männliche Patienten mit insgesamt 550 unkomplizierten Condylomata acuminata, die zu 96% rezidivfrei abheilten [32].

Fazit für die Praxis

Die erhobenen Daten der letzten Jahre zur Lasertherapie von Warzen zeigen den Weg von ablativen zu nichtablativen Therapiemaßnahmen. Ungeklärt sind jedoch viele Punkte, beginnend von der Zeitspanne des Zuwartens vor Therapie bis hin zur Definition des chronischen Therapieversagers. Ist eine 1 cm² große, dicke hyperkeratotische plantare Warze, die seit 2 Jahren besteht und nie behandelt wurde, zunächst konventionellen Maßnahmen wie der Kryotherapie zuzuführen, oder wäre dieser Fall, insbesondere aus der klinischen Erfahrung des häufigen Nichtansprechens solcher Warzen auf eine konventionelle Therapie, nicht lieber gleich mittels Farbstofflaser zu therapieren?

Bei zukünftigen Studien, in denen ein konventionelles Verfahren wie die Kryotherapie mit nichtablativen Verfahren des Farbstofflasers verglichen wird, sollte an erster Stelle eine strenge Definiti-

on des Patientenkollektivs und der zu behandelnden Warzen vorgenommen werden. Der in ■ Abb. 5 dargestellte Therapieleitpfad versucht eine Empfehlung zur Warzentherapie entsprechend den hier geschilderten, unterschiedlichen klinischen Verläufen vulgärer und auch von Condylomata acuminata abzubilden. Er ist als Diskussionsgrundlage insbesondere für zukünftige Studiendesigns zu verstehen und spiegelt die subjektive Meinung der Autoren wider.

Die Inhomogenität der verschiedenen Warzen, Lokalisation, Alter, Hautdicke etc. führen zu einer nur eingeschränkten Vergleichbarkeit der hier besprochenen Studien. CO₂-Laser wie Farbstofflaser ist gemein, dass sie mit hohen Abheilungsraten zwischen 54 und >90% zu einer kompletten Remission führen können. Die Therapie kann somit als sehr effektiv bezeichnet werden. Wir geben in unserer Klinik aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen des CO₂-Lasers dem Farbstofflaser den Vorzug. Große, z. T. 10 oder 20 cm² große Warzenbeete plantar sind jedoch erfahrungsgemäß auch mittels Farbstofflaser schlecht völlig kurativ zu behandeln. Somit steht hier der CO₂-Laser mit der Möglichkeit des großen kurativen Ausschneidens der befallenen Epidermis an letzter Stelle. Die beschriebenen Vorzüge gegenüber der Elektrokauterisation müssten deutlicher erarbeitet werden. Ob die Kryotherapie zusammen mit Salizylsäure immer bei allen Patienten an erster Stelle vor einer Farbstofflasertherapie steht, sollte ebenfalls eine entsprechende prospektiv randomisierte Studie mit definiertem Patientenkollektiv klären. Bis zum Vorlegen neuer Studien bestimmen weiterhin die Vielzahl, die Größe, die Lokalisation, die Kosten, die möglichen Nebenwirkungen und die klinische Erfahrung die Wahl der Therapie.

Korrespondenzadresse

PD Dr. H.M. Ockenfels

Haut- und Allergieklinik, Klinikum Stadt Hanau
Leimenstraße 20, 63450 Hanau
hautklinikum-hanau@ndh.net

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. McBurney EI, Rosen DA (1984) Carbon dioxide laser treatment of verrucae vulgares. *J Dermatol Surg Oncol* 10: 45–48
2. Scheinfeld N, Lehmann D (2006) An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J* 12(3): 5
3. Kodner CM, Nasraty S (2004) Management of genital warts. *Am Family Physician* 70(12): 2335–2342
4. Gibbs S, Harvey T, Sterling J, Stark R (2002) Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *BMJ* Vol.325: 461–464
5. Serour F, Somekh E (2003) Successful treatment of recalcitrant warts in pediatric patients with carbon dioxide laser. *Eur J Pediatr Surg* 13: 219–223
6. Sloan K, Haberman H, Lynde CW (1998) Carbon dioxide laser-treatment of resistant verrucae vulgaris: retrospective analysis. *J Cutaneous Med Surg* 2(3): 142–145
7. Ha AT, Ockenfels HM (2003) Retrospektive Analyse der Rezidivhäufigkeit von Verrucae vulgares nach CO₂-Laserablation. *JDDG* 1(1): 125
8. Mancuso JE, Abramow SP, Dimichino BR, Landsman MJ (1991) Carbon dioxide laser management of plantar verruca: a 6-year follow-up survey. *J Foot Surg* 30(3): 238–243
9. Garden JM, O'Banion MK, Bakus AD, Olson C (2002) Viral disease transmitted by laser-generated plume (aerosol). *Arch Dermatol* 138(10): 1303–1307
10. Raulin C, Greve B, Hammes S et al. (2001) Laser und IPL-Technologie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin. Schattauer, Stuttgart
11. Li Y, Yang K (2001) Treatment of recalcitrant-pigmented flatwarts using frequency-doubled q-switched Nd-YAG Laser. *Lasers Surg Med* 29: 244–247
12. Kauvar ANB, McDaniel DH, Geronemus RG (1995) Pulsed dye laser treatment of warts. *Arch Fam Med* 4: 1035–1040
13. Treues MA, Allones I, Mayo E (2006) Er:YAG laser ablation of plantar verrucae with red LED therapy-assisted healing. *Photomed Laser Surg* 24(4): 494–498
14. Wollina U, Konrad H, Karamfilov T (2001) Treatment of common warts and actinic keratoses by Er: YAG laser. *J Cutaneous Laser Ther* 3: 63–66
15. Borovoy MA, Borovoy M, Elson LM, Sage M (1996) Flashlamp pulsed dye laser (585 nm): treatment of resistant verrucae. *J Am Podiatric Medical Assoc* 86(11): 547–550
16. Kenton-Smith J, Tan ST (1999) Pulsed dye laser therapy for viral warts. *Br J Plast Surg* 52(7): 554–558
17. Robson KJ, Cunnigham NM, Kruzan KL et al. (2000) Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: A prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 43(2): 275–280
18. Tan OT, Hurwitz RM, Stafford TJ (1993) Pulsed dye laser treatment of recalcitrant verrucae preliminary report. *Lasers Surg Med* 13(1): 127–137
19. Jain A, Storwick GS (1997) Effectiveness of the 585 nm-flashlamp-pulsed tunable dye laser (PTDL) for treatment of plantar verrucae. *Lasers Surg Med* 21(5): 500–505
20. Jacobsen E, McGraw R, McCagh R (1997) Pulsed dye laser efficacy as initial therapy for warts and against recalcitrant verrucae. *Cutis* 59:206–208
21. Ross BS, Levine VJ, Nehal K et al. (1999) Pulsed dye laser treatment of warts: an update; *Dermatol Surg* 25: 377–380
22. Vargas H, Hove CR, Dupree ML, Williams EF (2002) The treatment of facial verrucae with the pulsed dye laser. *Laryngoscope* 112: 1573–1576
23. Kopera D (2002) Verrucae vulgares: Behandlung mit dem Farbstofflaser. *Hautarzt* 53: 604–608
24. Šmudler R, Jatsóvá E (2005) Comparative study of aminolevulinic acid photodynamic therapy plus pulsed dye laser versus pulsed dye laser alone in treatment of viral warts. *Photomed Laser Surg* 23(2): 202–205
25. Akarsu S, Ilknur T, Demirtaşoğlu, Özkan Ş (2006) Verruca vulgaris: pulsed dye laser therapy compared with salicylic acid + pulsed dye laser therapy. *J EADV* 20: 936–940
26. Pollock B, Sheehan-Dare R (2002) Pulsed dye laser and intralesional bleomycin for treatment of resistant hand warts. *Lasers Surg Med* 30: 135–140
27. Schellhaas U, Gerber W, Hammes S, Ockenfels HM (2008) Pulsed dye laser treatment is effective in the treatment of recalcitrant viral warts. *Dermatol Surg* 34: 67–72
28. Keogh-Brown MR, Fordham RJ, Thomas KS et al. (2007) To freeze or not to freeze: a cost-effectiveness analysis of wart treatment. *Br J Dermatol* 156: 687–692
29. Clemons RJ, Clemons-Miller A, Johnson SM et al. (2003) Focus on: cost analysis model. Comparing therapy costs for physician treatment of warts. *J Drugs Dermatol* 2(6): 649–654
30. Komericki P, Akkilic M, Kopera D (2006) Pulsed dye laser treatment of genital warts. *Lasers Surg Med* 38: 273–276
31. Wu C, Langan S, Kilmurray M et al. (2003) Efficacy of pulsed-dye laser for viral warts – an internal audit. *Irish Med J* 96: 80–83
32. Badawi A, Shokeir HA, Salem AM et al. (2006) Treatment of genital warts in males by pulsed dye laser. *J Cosmetic Laser Ther* 8: 92–95