

Microneedling with topical administration of bleomycin as a treatment method for plantar warts

Mikronakłuwanie z bleomycyną w leczeniu brodawek podeszwowych

Michał Smoczok, Szymon Leonik, Beata Bergler-Czop, Katarzyna Nowak

Department of Dermatology, School of Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Katedra i Klinika Dermatologii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 43–51

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.116732>

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
Michał Smoczok
Katedra i Klinika
Dermatologii
Wydział Nauk Medycznych
Śląski Uniwersytet
Medyczny
Katowice, Polska
tel.: +48 517 351 927
e-mail: michalsmoczok@gmail.com

STRESZCZENIE

Plantar warts are a viral disease caused by a broad spectrum of HPV viruses (in particular HPV 1, 2, 27 and 57), with a frequency of 7–14% in the general population. Bleomycin, a cytostatic used in the treatment of plantar warts, shows variable efficacy in the conducted studies (16–97% cure rate), depending on the concentration used and the method of administration of the drug. One of the methods of increasing the efficacy of bleomycin is the use of microneedling, a procedure that creates a series of channels to improve penetration of the substance. It has shown an improvement in the response time to bleomycin treatment of plantar warts, as well as a reduction in the number of treatment sessions required. The rate of relapse using this method is similar to that of other injection-based methods.

Key words: bleomycin, warts, intralesional.

STRESZCZENIE

Brodawki podeszwowe są chorobą wirusową wywołaną przez szerokie spektrum wirusów z grupy HPV (w tym w szczególności HPV 1, 2, 27 i 57). Szacuje się, że chorobowość wynosi 7–14% populacji ogólnej. Jedną z opcji terapeutycznych jest stosowanie bleomycyny, leku o działaniu cytostatycznym. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że bleomycyna cechuje się zróżnicowaną skutecznością (wskaźnik wyleczeń 16–97%) w terapii brodawek podeszwowych, zależną od stosowanego stężenia i metody zastosowania leku. Jedną z metod zwiększających skuteczność działania tego leku jest mikronakłuwanie. Zabieg ten powoduje powstawanie w skórze szeregu drobnych kanalików, które ułatwiają wnikanie substancji aktywnej. Dzięki mikronakłuwaniu możliwe jest skrócenie czasu odpowiedzi na leczenie brodawek podeszwowych bleomycyną, a także zmniejszenie liczby zabiegów. Wskaźnik nawrotów w przypadku tej metody jest zbliżony do innych metod iniekcyjnych.

Słowa kluczowe: bleomycyna, brodawki, doogniskowe.

INTRODUCTION

Plantar warts (*verrucae plantares*) are a state of benign cell proliferation, forming papular lesions located on the plantar side of the foot [1]. The factor that causes them is HPV virus, Human papillomavirus. Together with common warts (*Verrucae vulgares*), they are among the most common warts in the population.

The etiopathogenesis of plantar warts covers the entire spectrum of HPV variants. So far, more than 170 types of human papillomavirus have been described [2]. The isolated types include, among others, HPV: 1, 2, 3, 4, 27, 29, 57, 60, 63, 65, 66, and 69. However, most of the warts are caused by HPV-1 and HPV-2 [3]. The source of infection can be both direct contact with an infected person and a number of fomites. A factor which makes an HPV infection especially likely is the conditions associated with skin maceration such as saunas, swimming pools [2]. Other conditions related to breaking the epidermal barrier, injuries, abrasions, the state after wound treatment, are also a predisposing factor [2]. The virus is able to survive in unfavourable conditions (dry surfaces) even up to several months, being a potential source of infection [4]. All of the above-mentioned translates into a significant prevalence of the HPV carrier and its manifestations, including plantar warts, in the population. In most of the cases, an HPV infection is asymptomatic. However, it is estimated that about 2% of the population reports to the health care system because of skin manifestations, warts [3].

The biggest group which reports falling ill with plantar warts comprises children and teenagers. Epidemiological data concerning the occurrence of warts vary. According to Lambeth's research, their frequency is 32.8/1000 [5]. The plantar warts alone affect 7-14% of the population [4]. In most of the cases, the course of the disease is only paucisymptomatic. About 30% of plantar warts show a self-limiting course [6].

A predominant symptom in the course of plantar warts is pain. Due to the location and constant exposure to mechanical irritation, they can become a serious problem in the daily functioning of patients

WPROWADZENIE

Brodawki podeszwowe (*verrucae plantares*) powstają w wyniku niezłśliwej proliferacji komórek naskórka. Mają postać zmian grudkowych umiejscowionych na podeszwowej powierzchni stopy [1]. Czynnikiem wywołującym brodawki jest wirus brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* - HPV). Obok brodawek zwykłych (*verrucae vulgares*) brodawki podeszwowe należą do najczęściej występujących brodawek w populacji.

Etiopatogeneza brodawek podeszwowych obejmuje pełne spektrum wariantów HPV. Dotychczas w piśmiennictwo opisano ponad 170 typów wirusa brodawczaka ludzkiego [2]. Wyizolowane typy wirusa obejmują między innymi HPV 1, 2, 3, 4, 27, 29, 57, 60, 63, 65, 66, 69. W większości przypadków brodawki są wywoływane przez wirusy HPV-1 i HPV-2 [3]. Źródłem zakażenia może być bezpośredni kontakt zarówno z osobą zakażoną, jak i różnymi powierzchniami i przedmiotami. Czynnikiem, który zwiększa prawdopodobieństwo zakażenia HPV, jest przebywanie w miejscach sprzyjających maceracji skóry, np. saunach i pływalniach [2]. Do pozostałych czynników predysponujących do zakażenia zalicza się inne stany związane z naruszeniem bariery naskórkowej, m.in. urazy, otarcia, stany po leczeniu ran [2]. Wirus jest w stanie przetrwać w niesprzyjających warunkach (na suchych powierzchniach) przez okres nawet do kilku miesięcy, stanowiąc potencjalne źródło zakażenia [4]. Wszystkie wskazane czynniki przekładają się na znaczne rozpowszechnienie nosicielstwa HPV i manifestacji zakażenia wirusem, do których należą brodawki podeszwowe. W większości przypadków zakażenie HPV przebiega bezobjawowo, jednak według szacunków około 2% populacji zgłasza się do placówki opieki zdrowotnej z powodu objawów skórnych zakażenia - brodawek [3].

Największą grupą, u której stwierdza się brodawki, jest dzieci i młodzież. Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia brodawek są zróżnicowane. W badaniu Lambetha ustalono, że schorzenie występuje z częstością 32,8/1000 osób [5]. Brodawki podeszwowe dotyczą 7-14% populacji [4]. U większości pacjentów przebieg choroby jest skąpoobjawo-

Table I. Problems reported by patients with warts [8]

Tabela I. Problemy zgłaszane przez pacjentów z brodawkami [8]

The ailment reported/Zgłaszana dolegliwość	% of patients/% pacjentów
Discomfort/Dyskomfort	52
Limitation of the possibility to practice sports/Ograniczenie możliwości uprawiania sportu	25
Moderate to severe embarrassment/Uczucie wstydu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	81
Moderate to severe embarrassment, concern about other people's judgment/Obawa przed oceną innych ludzi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	70

[7]. They are also a source of numerous subjective ailments limiting social interactions (table 1) [8].

The aim of the study is to review information concerning the use of microneedling with topical bleomycin in the treatment of plantar warts caused by the HPV viruses.

While writing the study, the PubMed medical database was used to search for scientific publications which cover the subject of the analysed problem. During the search the following phrases were used: "microneedling bleomycin"; "microneedling warts"; "plantar warts microneedling"; and "plantar warts treatment". A selection of works was carried out in terms of the use of microneedling with topical administration of bleomycin. The results were compared.

AVAILABLE TREATMENT METHODS

One of the strategies applied by clinicians is conservative treatment. A 2-year observation shows a spontaneous remission in up to 78% of patients [3]. Surgical procedures are also performed. For this purpose, the lesion is resected by the classic method or using electrodissection. Other methods which lead to the degeneration of warts include also a whole range of physical methods, such as ablation methods, the use of lasers, cryotherapy and others [9]. A whole set of acids which when applied topically lead to the destruction of lesions has also been identified. In this case, however, the results of treatment vary depending on the local concentration and type of the substance, an example of an acid presenting a very high efficiency is formic acid (92% cure rate) [3, 10].

Various pharmacotherapy, using antimetabolic (bleomycin), antiviral and immunotherapeutic mechanisms, among others, is also available. The way the drug is delivered to plantar warts also varies. The method working the most superficially is applying the active substance directly to the wart. An example can be the use of preparations containing cidofovir, which cause an improvement of the condition of 80% of respondents [11]. Another way is applying the drug directly to the lesion by injection. This mechanism shows a very good efficacy profile, e.g. in comparison to the effectiveness of cryotherapy [12].

A relatively new method increasing the possibilities of delivering the drug is the use of microneedling, which is recommended especially in association with bleomycin.

Current observations indicate that the best choice in clinical practice is a multifaceted approach. Therefore, combining individual therapeutic methods is recommended (table 2) [3, 5, 6, 13–15].

W około 30% przypadków brodawki podszewowe mają przebieg samoograniczający się [6].

Głównym objawem w przebiegu brodawek podszewowych jest bolesność. Ze względu na umiejscowienie i stałe narażenie na drażnienie mechaniczne brodawki mogą utrudniać codzienne funkcjonowanie [7]. Mogą być również źródłem wielu problemów ograniczających interakcje społeczne (tab. 1) [8].

Celem artykułu jest przegląd danych dotyczących stosowania mikronakłuwania z miejscowym podaniem bleomycyny w leczeniu brodawek podszewowych wywołanych przez wirusy HPV.

Wykorzystano medyczną bazę danych PubMed w celu wyszukania publikacji naukowych związanych z analizowanym zagadnieniem. Przeszukiwanie bazy przeprowadzono, stosując następujące zwroty: „microneedling bleomycin”; „microneedling warts”; „plantar warts microneedling”; „plantar warts treatment”. Wybrano prace poświęcone metodzie mikronakłuwania stosowanej w skojarzeniu z miejscową aplikacją bleomycyny. Porównano wyniki badań.

DOSTĘPNE METODY LECZENIA

Jedną ze strategii stosowanych w terapii brodawek jest leczenie zachowawcze. W okresie 2-letniej obserwacji samoistna remisja następuje u nawet 78% chorych [3]. Stosowane są również zabiegi chirurgiczne. Resekcję brodawek można wykonywać metodami klasycznymi lub przy zastosowaniu techniki elektrodysekcji. Wśród innych opcji należy wymienić szeroką gamę metod fizycznych obejmujących ablację, laseroterapię, krioterapię itp. [9]. Zidentyfikowano również dużą grupę kwasów, które mogą być stosowane miejscowo na skórę do usuwania zmian chorobowych. W tym przypadku efekty leczenia różnią się w zależności od rodzaju substancji i jej miejscowego stężenia. Bardzo wysoką skutecznością charakteryzuje się na przykład kwas mrówkowy (wskaźnik wyleczeń 92%) [3, 10].

Dostępne są także różne środki farmakologiczne o antymitotycznym (bleomycyna), przeciwwirusowym i immunoterapeutycznym mechanizmie działania. W leczeniu brodawek podszewowych leki te można stosować różnymi drogami. Metodą o najbardziej powierzchownym działaniu jest aplikacja substancji aktywnej bezpośrednio na brodawkę. Przykładem może być stosowanie preparatów zawierających cydofowir, które wywołują poprawę stanu u 80% badanych [11]. Innym sposobem jest doogniskowe podawanie leku w postaci iniekcji. Metoda ta cechuje się bardzo dobrym profilem skuteczności, m.in. w porównaniu ze skutecznością krioterapii [12].

BLEOMYCIN IN THE TREATMENT OF WARTS

Bleomycin is one of glycopeptide antibiotics. It is a mixture of compounds from the group of glycopeptides. It is obtained from a strain of *Streptomyces verticillus* [16]. It shows a cytostatic effect as a DNA inhibitor, which is why it is applied as an antineoplastic [14]. In addition to its use in oncology, bleomycin has also been applied in dermatology, where it is used to treat such conditions as vascular malformations, hemangioma, telangiectasia and warts.

The effectiveness of bleomycin in the treatment of plantar warts varies considerably according to the available studies (16–97% cure rate). It is connected with the diversity of administration methods, concentration and number of procedures performed in one patient [3, 17]. In the literature, many methods of delivering bleomycin directly to plantar warts are described. Among them we can distinguish injecting the preparation into the lesion (the delivery process can be improved by combining this method with the use of a laser), adhesive methods, multiple puncture and microneedling [18, 19].

While using bleomycin in the treatment of plantar warts, some side effects of this therapy may occur. Due to the topical nature of the procedures performed, no systemic side effects are observed in practice [20].

Both during the direct injection of bleomycin into the lesion and in other methods, many patients experience pain. Its intensity may increase in the phase of

Stosunkowo nową metodą, która zwiększa stopień penetracji leku, jest mikronakłuwanie, zalecane zwłaszcza w skojarzeniu z bleomycyną.

Na podstawie najnowszych doniesień należy uznać, że w praktyce klinicznej optymalnie sprawdza się leczenie wielotorowe. Z tego względu zalecane jest stosowanie leczenia skojarzonego (tab. 2) [3, 5, 6, 13–15].

BLEOMYCINA W LECZENIU BRODAWEK

Bleomycyna jest mieszaniną związków z grupy glikopeptydów. Należy do kategorii antybiotyków glikopeptydowych. Lek otrzymywany jest ze szczepu *Streptomyces verticillus* [16]. Bleomycyna ma działanie cytostaticzne jako inhibitor DNA, dlatego jest wykorzystywana jako lek przeciwnowotworowy [14]. Poza onkologią bleomycyna znalazła również zastosowanie w dermatologii, gdzie jest stosowana w leczeniu malfornacji naczyńniowych, naczyńniaków, telangiektazji i brodawek.

Na podstawie dotychczasowych badań skuteczność bleomycyny w leczeniu brodawek podeszwowych wykazuje dość duże zróżnicowanie (wskaźnik wyleczeń 16–97%). Ma to związek z różnymi drogami podawania leku, jego stężeniem i liczbą zabiegów wykonywanych u pacjenta [3, 17]. W piśmiennictwie opisano wiele metod podawania bleomycyny bezpośrednio do brodawek podeszwowych. Wśród nich można wyróżnić iniekcje preparatu bezpośrednio do zmiany (proces dostarczenia leku do tkanek można usprawnić poprzez dodatko-

Table 2. Examples of methods used in the treatment of plantar warts [3, 5, 6, 13–15]

Tabela 2. Przykładowe metody stosowane w leczeniu brodawek podeszwowych [3, 5, 6, 13–15]

Group/Grupa	Mechanism/Mechanizm	Examples/Przykłady
Destruction/ Destrukcja	Physical methods/Metody fizyczne	- Thermocoagulation/Termokoagulacja - Cryoablation/Krioablacja - Laser CO ₂ /YAG/Pulsed Dye/Laser CO ₂ /YAG/Pulsacyjny barwnikowy - Radiofrequency ablation/Ablacja prądem o częstotliwości radiowej
	Surgical methods/Metody chirurgiczne	- Resection/Resekcja
	Chemical destruction/Destrukcja chemiczna	- Glycolic acid 5%/Kwas glikolowy 5% - Salicylic acid 10–60%/Kwas salicylowy 10–60% - Formic acid/Kwas mrówkowy - Citric acid 50%/Kwas cytrynowy 50% - Cauterization (phenol, AgNO ₃)/Kauteryzacja (fenol, AgNO ₃)
Pharmacotherapy/ Leczenie farmakologiczne	Antiproliferative treatment/Leczenie antyproliferacyjne	- Bleomycin/Bleomycyna - Podophyllin/Podofilina - Podophyllotoxin/Podofilotoksyna - Retinoids/Retinoidy - Methotrexate/Metotreksat - 5-Fluorouracil/5-fluorouracyl
	Antiviral treatment/Leczenie przeciwwirusowe	- Cidofovir/Cydofowir - Valaciclovir/Walacyklowir - Formaldehyde/Formaldehyd
	Immunotherapeutic treatment/Leczenie immunoterapeutyczne	- Imiquimod/Imikwimod

scab formation after the treatment (about a week after administration by injection). A local inflammation involving the wart may also occur [7, 16, 21].

The complications include a number of dyspigmentation changes, for example Flagellate hyperpigmentation [12, 22]. Other described side effects included: infectious complications, nail loss, hives and others [7, 21].

MICRONEEDLING WITH BLEOMYCIN AS A METHOD OF TREATMENT OF PLANTAR WARTS

The skin creates a barrier to active substances used in dermatology. There are many methods that allow its penetration and delivering drugs deep into the skin itself and the tissues beneath it. The stratum corneum significantly reduces the transmission of hydrophilic and macromolecular substances [23]. As mentioned, bleomycin can be applied directly to the skin or delivered through injections into deeper layers. A method, so to say, transitional, is the use of microneedling technology.

Microneedling can take many forms. There are transdermal patches available on the market that use microneedles in the form of patches that deliver substances such as insulin, pilocarpine and many others [24]. Depending on the needs, during microfabrication it is possible to create microneedles with different properties (solid, coated, dissolving, hollow microneedle) [23].

In dermatology, devices in the form of stamps, derma-rollers and pens are especially useful, equipped with microneedles arranged in sets which cause a series of skin damages, enabling increased penetration of active substances. Using needles with a penetration of 0.2–0.3 mm, it is possible to increase the absorption of the substance even up to 1000 times in comparison with a cream/lotion/gel with an absorption of 0.3% (penetration resulting from the possibility to overcome the barrier of the stratum corneum, mainly by micromolecular substances) [24]. The active substance can be applied before or after the microneedling procedure (fig. 1).

One of the uses of microneedling is the improvement of bleomycin penetration in the treatment of plantar warts.

The studies led by Al-Naggar, which were carried out on a group of 60 patients, compared the effectiveness of bleomycin in direct injection into plantar warts to its administration in the form of aerosol after a series of punctures with a pen-type device [25]. Penetration used – 2 mm. Each group underwent a maximum of 4 therapeutic sessions in a row. A total remission was achieved in 70% (partial remission

we zastosowanie lasera), metody adhezyjne, wielokrotne nakłuwanie oraz mikronakłuwanie [18, 19].

Stosowanie bleomycyny w leczeniu brodawek podeszwowych wiąże się z pewnymi działaniami niepożądanymi. W praktyce klinicznej nie obserwuje się ogólnoustrojowych działań niepożądanych [20].

Zarówno podczas bezpośredniej iniekcji bleomycyny do zmiany, jak i w innych metodach wielu pacjentów zgłasza ból. Dolegliwości mogą być bardziej nasilone w fazie tworzenia się strupów po zabiegu (po upływie około tygodnia od iniekcji). Istnieje także ryzyko miejscowego stanu zapalnego obejmującego brodawkę [7, 16, 21].

Wśród powikłań obserwowano również szereg zaburzeń barwnikowych, czego przykładem może być tzw. pigmentacja wiciowcowa [12, 22]. Inne opisywane działania niepożądane obejmują m.in. powikłania infekcyjne, utratę płytki paznokciowej i pokrzywkę [7, 21].

MIKRONAKŁUWANIE Z BLEOMYCYNĄ JAKO METODA LECZENIA BRODAWEK PODESZWOWYCH

Skóra stanowi barierę dla substancji aktywnych wykorzystywanych w dermatologii. Istnieje jednak szereg metod umożliwiających wnikanie leków do skóry właściwej i leżących pod nią tkanek. Warstwa rogowa naskórka znacznie ogranicza przenikanie substancji hydrofilowych i wielkocząsteczkowych [23]. Jak opisano powyżej, bleomycyna może być stosowana bezpośrednio na skórę lub podawana w postaci iniekcji do jej głębszych warstw. Dostępna jest także metoda pośrednia, czyli mikronakłuwanie.

Opracowano różne warianty tej techniki. Na rynku dostępne są plastry z tzw. mikroigłami transdermalnymi, które dostarczają do skóry takie substancje, jak insulina, pilokarpina i wiele innych [24]. W zależności od potrzeb w procesie mikrofabrykacji możliwe jest wytworzenie mikroigieł o różnych właściwościach (litych, powlekanych, rozpuszczalnych, wydrążonych w środku) [23].

W dermatologii szczególnie przydatne są wyroby w postaci stempli, obrotowych wałków (dermarollerów) i „pisaków” (dermapenów), wyposażone w specjalnie rozmieszczone mikroigły, które powodują mikrouszkodzenia skóry, co umożliwia wzmożone wnikanie substancji aktywnych. Dzięki wykorzystaniu igieł wprowadzanych w skórę na głębokość 0,2–0,3 mm można zwiększyć wchłanianie substancji nawet 1000-krotnie w porównaniu z kremem, balsamem lub żelem o stopniu wchłaniania 0,3% (wnikanie wynikające z możliwości penetracji bariery, którą stanowi warstwa rogowa naskórka, głównie przez substancje mikrocząsteczkowe) [24]. Substancja ak-

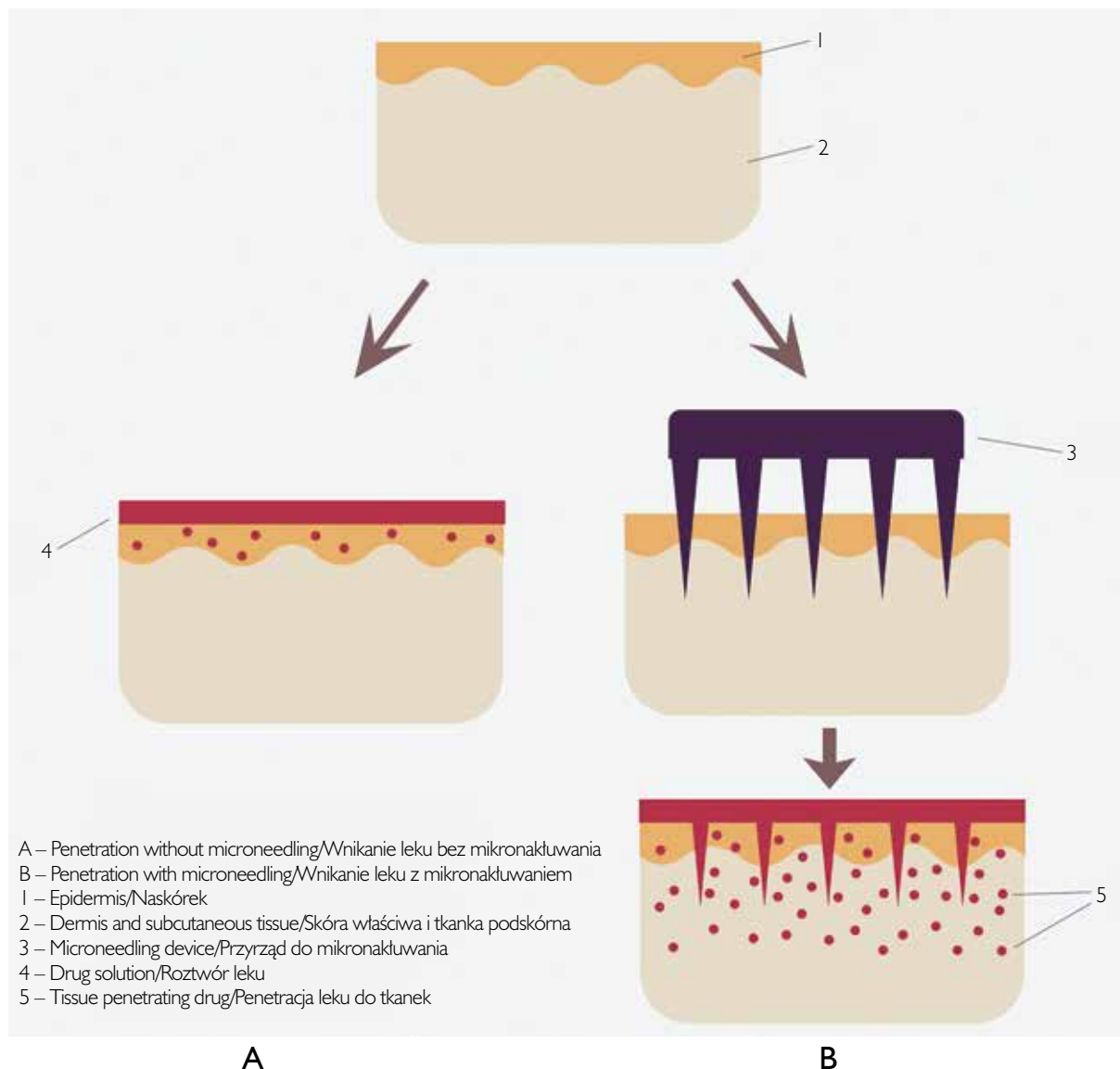


Figure 1. Drug penetration with (B) and without microneedling (A)
Rycina 1. Wnikanie leku w skórę z mikronakłuwaniem (B) i bez mikronakłuwania (A)

– 30%) of patients in the first group and in 83.3% (partial remission in 16.7%) of patients in the group which had microneedling. It was demonstrated that there is a statistically significant difference in the dynamics of improvement in the patient's condition. In the group which had the microneedling procedure, a much faster response to bleomycin and a reduction in the number of treatment sessions necessary to conduct the therapy was observed. After a 3-month observation, no recurrence was observed in the study groups.

A study conducted on 54 patients led by Gamil *et al.* also compared the effectiveness of bleomycin in intralesional injection and microneedling [26]. Using analogical parameters, a total remission was achieved in 83.3% (partial remission – 16.7%) in the first group and in 88.9% (partial remission – 11.1%)

tywna może być aplikowana na skórę przed zabiegiem lub po zabiegu mikronakłuwania (ryc. 1).

Jednym z zastosowań mikronakłuwania jest poprawa wnikania bleomycyny w leczeniu brodawek podszwowych.

W badaniach Al-Naggara przeprowadzonych u 60 pacjentów porównywano skuteczność bleomycyny podawanej w iniekcji bezpośredniej do brodawek podszwowych oraz w postaci aerozolu po serii nakłuć wykonanych za pomocą urządzenia typu pen na głębokość 2 mm [25]. W każdej grupie pacjenci poddawani byli maksymalnie 4 seriom zabiegów. Całkowitą remisję osiągnięto u 70% (remisję częściową u 30%) pacjentów z pierwszej grupy i u 83,3% (remisję częściową u 16,7%) pacjentów z grupy, w której stosowano mikronakłuwanie. Stwierdzono statystycznie istot-

of patients from the microneedling group. In the case of complete remission, no recurrence was observed in a 6-month follow-up.

An observation in terms of the number of patients who achieved complete remission did not show a statistical difference between the study groups. However, a comparison made according to the criteria of the number of warts showed a significant difference in effectiveness: 95.06% in the microneedling group and 84.12% in the group with intralesional injection. In the studies conducted on individual patients, clinicians postulate the superiority of microneedling over the classic method of bleomycin application – injection, also because of the subjective feelings of the patient. The procedure is associated with the minimization of pain experienced during and after the procedure, as well as it reduces the risk of tissue necrosis [27].

DISCUSSION

The development of microneedling technology in the recent years has resulted in its adaptation to many areas of dermatology. Its activity, in addition to stimulating growth factors as a result of mechanical damage of skin tissues, also allows to overcome the barrier of the epidermis [28]. Therefore, this method has become one of the ways of drug administration. Thanks to crossing the cornified barrier of epidermis, it is possible to achieve drug penetration, exceeding significantly the capabilities of superficially applied creams/solutions/ointments [24]. Moreover, unlike laser methods supporting drug penetration, microneedling is associated with a lower risk of side effects and complications. It is also a much cheaper method as there is no need to purchase an expensive equipment. This increases the availability of microneedling for patients.

Microneedling with bleomycin started to be applied in the treatment of plantar warts. In the available databases there is still very little clinical work covering the topic of combining these two methods (Al-Naggar's and Gamil's studies). So far, researchers have focused on comparing the effectiveness of microneedling with intralesional injection. In each of the cases, the results obtained show the validity of introducing microneedling into the therapy of plantar warts as a treatment offering greater benefits than the methods used so far.

The major advantage of this method is the reduction of the risk of side effects occurring in the patient. Already in the first period, after the procedure, patients are exposed to less pain. In the case of intralesional injection, a method commonly used to deliver bleomycin, patients reported pain and other ailments, such as inflammation or nail loss [21].

ną różnicę pod względem dynamiki poprawy stanu pacjentów. U osób poddawanych mikronakłuwaniu zaobserwowano znacznie szybszą odpowiedź na bleomycynę oraz zmniejszenie liczby sesji zabiegowych niezbędnych w ramach leczenia. Podczas 3-miesięcznej obserwacji w badanych grupach nie odnotowano nawrotów choroby.

W badaniu przeprowadzonym przez Gamila i wsp. u 54 pacjentów porównano skuteczność bleomycyny podawanej w iniekcji bezpośrednio do zmiany oraz po mikronakłuwaniu [26]. Stosując analogiczne parametry, całkowitą remisję osiągnięto u 83,3% (remisję częściową u 16,7%) pacjentów z pierwszej grupy i u 88,9% (remisję częściową u 11,1%) pacjentów z grupy poddanej mikronakłuwaniu. U pacjentów, u których wystąpiła pełna remisja, nie stwierdzono nawrotów choroby podczas 6-miesięcznej obserwacji. Analiza liczby pacjentów, u których udało się osiągnąć całkowitą remisję, nie wykazała statystycznie istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami. Z kolei porównanie według kryterium liczby brodawek wykazało istotną różnicę pod względem skuteczności: 95,06% w grupie z mikronakłuwaniem i 84,12% w grupie z iniekcją bezpośrednio do zmiany chorobowej. Na podstawie obserwacji u poszczególnych pacjentów klinicyści wskazują na przewagę mikronakłuwania nad klasyczną metodą aplikacji bleomycyny w iniekcji, również ze względu na subiektywne odczucia pacjenta. Metoda umożliwia zminimalizowanie bólu odczuwanego podczas zabiegu i po jego wykonaniu. Zmniejsza również ryzyko martwicy tkanek [27].

OMÓWIENIE

Rozwój technologii mikronakłuwania w ostatnich latach umożliwił zastosowanie tej techniki w wielu dziedzinach dermatologii. Poza stymulowaniem czynników wzrostu w wyniku mechanicznego uszkodzenia tkanek skóry mikronakłuwanie umożliwia również pokonanie bariery, jaką stanowi naskórek [28]. Dzięki temu mikronakłuwanie znalazło zastosowanie jako jedna z metod podawania leków. Pokonanie bariery, jaką stanowi warstwa rogowa naskórka, pozwala na przenikanie leków w znacznie większym stopniu niż w przypadku kremów, roztworów lub maści aplikowanych na powierzchnię skóry [24]. W przeciwieństwie do laserowych metod wspomagania procesu wnikania leków – mikronakłuwanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i powikłań. Jest to również metoda znacznie tańsza, ponieważ nie wymaga zakupu drogiego sprzętu. Aspekt ten zwiększa dostępność mikronakłuwania dla pacjentów.

Mikronakłuwanie w skojarzeniu z aplikacją bleomycyny jest jednym ze sposobów leczenia brodawek podeszwy. W dostępnych bazach danych nadal

The issue of the effectiveness of microneedling therapy also seems to be promising. In the cited clinical studies, it is possible to observe greater effectiveness in comparison with intralesional injection therapy, as well as improvement in the dynamics of treatment. It is especially important for the patient himself, whereby reducing the length of therapy we improve his comfort related to contact with health care.

Despite the demonstration of the effectiveness of microneedling as a method of delivering bleomycin to plantar warts, the clinical studies describing this topic appear to be non-exhaustive. The research on other substances in related with this method can be helpful here [21]. However, also in this case, clinical observations are limited. Therefore, continuing clinical work and including microneedling in the therapeutic standard for the treatment of plantar warts is justified.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

niewiele jest prac klinicznych poświęconych skojarzonemu stosowaniu tych dwóch metod (badania Al-Naggara i Gamila). Dotychczas badacze koncentrowali się raczej na porównywaniu skuteczności mikronakłuwania i iniekcji doogniskowych. W każdym z dostępnych przypadków uzyskane wyniki potwierdzają jednak zasadność stosowania mikronakłuwania w terapii brodawek podeszwy jako zabiegu, który przynosi większe korzyści niż dotychczas stosowane metody.

Zasadniczą zaletą mikronakłuwania jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Już w początkowym okresie – bezpośrednio po zabiegu – osoby poddawane leczeniu są narażone na mniejsze dolegliwości bólowe. Iniekcje bezpośrednio do zmiany chorobowej, które są powszechnie stosowane przy podawaniu bleomycyny, wiążą się z bólem i innymi powikłaniami, m.in. stanem zapalnym i niekiedy utratą płytki paznokciowej [21].

Obiecująca wydaje się również skuteczność terapii z zastosowaniem mikronakłuwania. W przytoczonych badaniach klinicznych stwierdzano większą skuteczność tej metody w porównaniu z iniekcją bezpośrednio do zmiany, a także poprawę dynamiki leczenia. Jest to szczególnie ważne dla pacjentów, ponieważ skrócenie czasu trwania terapii zwiększa komfort związany z korzystaniem z systemu opieki zdrowotnej.

Pomimo potwierdzonej skuteczności mikronakłuwania jako metody dostarczania bleomycyny do brodawek podeszwy badania kliniczne dotyczące tego zagadnienia są nadal niepełne. Przydatne mogłyby być badania nad stosowaniem innych substancji leczniczych w skojarzeniu z mikronakłuwaniem [21]. Jednak także w tym przypadku obserwacje kliniczne są dotąd ograniczone. Z tego względu za zasadne należy uznać kontynuowanie prac klinicznych oraz włączenie mikronakłuwania do standardowych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu brodawek podeszwy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. El Sayed M.H., Sayed F.S., Afify A.A.: Intralesional zinc sulfate 2% vs intralesional vitamin D in plantar warts: a clinicodermoscopic study. *Dermatol Ther* 2020, 33, e13308.
2. Abdo H.M., Elrewiny E.M., Elkholy M.S., Ibrahim S.M.: Efficacy of intralesional methotrexate in the treatment of plantar warts. *Dermatol Ther* 2020, 33, e13228.
3. Witchev D.J., Witchev N.B., Roth-Kauffman M.M., Kauffman M.K.: Plantar warts: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *J Am Osteopath Assoc* 2018, 118, 92-105.
4. Barna Z., Kádár M.: The risk of contracting infectious diseases in public swimming pools. A review. *Ann Ist Super Sanita* 2012, 48, 374-386.
5. Gibbs S., Harvey I., Sterling J.C., Stark R.: Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 2, CD001781. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 3, CD001781.

6. Vlahovic T.C., Khan M.T.: The human papillomavirus and its role in plantar warts: a comprehensive review of diagnosis and management. *Clin Podiatr Med Surg* 2016, 33, 337-353.
7. Salk R., Douglas T.S.: Intralesional bleomycin sulfate injection for the treatment of verruca plantaris. *J Am Podiatr Med Assoc* 2006, 96, 220-225.
8. Kruter L., Saggat V., Akhavan A., Patel P., Umanoff N., Viola KV., et al.: Intralesional bleomycin for warts: patient satisfaction and treatment outcomes. *J Cutan Med Surg* 2015, 19, 470-476.
9. Bavinck J.N., Eekhof J.A., Bruggink S.C.: Treatments for common and plantar warts. *BMJ* 2011, 342, d3119.
10. Hatta J., Mochizuki T.: Successful treatment of plantar warts with topical glycolic acid. *J Dermatol* 2017, 44, e134-e135.
11. Padilla España L., Del Boz J., Fernández Morano T., Arenas Villafranca J., de Troya Martín M.: Topical cidofovir for plantar warts. *Dermatol Ther* 2014, 27, 89-93.
12. Dhar S.B., Rashid M.M., Islam A., Bhuiyan M.: Intralesional bleomycin in the treatment of cutaneous warts: a randomized clinical trial comparing it with cryotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009, 75, 262-267.
13. Dobson J.S., Harland C.C.: Pulsed dye laser and intralesional bleomycin for the treatment of recalcitrant cutaneous warts. *Lasers Surg Med* 2014, 46, 112-116.
14. García-Oreja S., Álvaro-Afonso F.J., García-Álvarez Y., García-Morales E., Sanz-Corbalán I., Lázaro Martínez J.L.: Topical treatment for plantar warts: a systematic review. *Dermatol Ther* 2021, 34, e14621. Erratum in: *Dermatol Ther* 2021, 34, e14941.
15. Nofal A., Albalat W., Ismail A., Khattab F.M.: Immunotherapeutic modalities for the treatment of recalcitrant plantar warts: a comparative study. *J Dermatolog Treat* 2020. doi: 10.1080/09546634.2020.922-927.
16. Barkat M.T., Abdel-Aziz R.T.A., Mohamed M.S.: Evaluation of intralesional injection of bleomycin in the treatment of plantar warts: clinical and dermoscopic evaluation. *Int J Dermatol* 2018, 57, 1533-1537.
17. Soni P., Khandelwal K., Aara N., Ghiya B.C., Mehta R.D., Bumb R.A.: Efficacy of intralesional bleomycin in palmo-plantar and periungual warts. *J Cutan Aesthet Surg* 2011, 4, 188-191.
18. Alghamdi K.M., Khurram H.: Successful treatment of plantar warts with very diluted bleomycin using a translesional multi-puncture technique: pilot prospective study. *J Cutan Med Surg* 2012, 16, 250-256.
19. Kaul S., Kaur I., Jakhar D., Edigin E., Caldito E.G.: The diverse methods of bleomycin delivery in cutaneous warts: a literature review. *Dermatol Ther* 2021, 34, e14401.
20. Bik L., Sangers T., Greveling K., Prens E., Haedersdal M., van Doorn M.: Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020, 83, 888-903.
21. Saitta P., Krishnamurthy K., Brown L.H.: Bleomycin in dermatology: a review of intralesional applications. *Dermatol Surg* 2008, 34, 1299-1313.
22. Abess A., Keel D.M., Graham B.S.: Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. *Arch Dermatol* 2003, 139, 337-339.
23. Waghule T., Singhvi G., Dubey S.K., Pandey M.M., Gupta G., Singh M., et al.: Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomed Pharmacother* 2019, 109, 1249-1258.
24. Bariya S.H., Gohel M.C., Mehta T.A., Sharma O.P.: Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *J Pharm Pharmacol* 2012, 64, 11-29.
25. Al-Naggar M.R., Al-Adl A.S., Rabie A.R., Abdelkhalik M.R., Elsaie M.L.: Intralesional bleomycin injection vs microneedling-assisted topical bleomycin spraying in treatment of plantar warts. *J Cosmet Dermatol* 2019, 18, 124-128.
26. Gamil H.D., Nasr M.M., Khattab F.M., Ibrahim A.M.: Combined therapy of plantar warts with topical bleomycin and microneedling: a comparative controlled study. *J Dermatolog Treat* 2020, 31, 235-240.
27. Konicke K., Olasz E.: Successful treatment of recalcitrant plantar warts with bleomycin and microneedling. *Dermatol Surg* 2016, 42, 1007-1008.
28. Faghihi G., Nabavinejad S., Mokhtari F., Fatemi Naeini F., Iraj F.: Microneedling in androgenetic alopecia; comparing two different depths of microneedles. *J Cosmet Dermatol* 2021, 20, 1241-1247.

Received: 7.01.2022

Accepted: 4.02.2022

Otrzymano: 7.01.2022 r.

Zaakceptowano: 4.02.2022 r.

How to cite this article

Smoczok M., Leonik S., Bergler-Czop B., Nowak K.: Microneedling with topical administration of bleomycin as a treatment method for plantar warts. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 43-51. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.116732>.