

Možnosti liečby condylomata acuminata

MUDr. Martina Part, PhD.

Dermatovenerologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Condylomata acuminata patria medzi najčastejšie sexuálne prenosné infekcie spôsobené ľudským papilomavírusom, najčastejšie nízko onkogénnymi genotypmi HPV 6 a 11. Liečba condylomata acuminata je často zdĺhavá a vyznačuje sa vysokým rizikom recidívy. V súčasnosti existuje množstvo terapeutických prostriedkov, ktorých cieľom je eliminovať klinické prejavy HPV. Žiadna z dostupných liečebných metód nezaručuje elimináciu HPV vírusu. Článok poskytuje prehľad o možnostiach terapie anogenitálnych bradavíc. Z lokálnych terapeutických modalít je dostupná kryoterapia tekutým dusíkom, lokálna cytostatiká alebo imunomodulačná liečba, lieky na báze sinekatechínov. K možnostiam liečby patrí aj chirurgická alebo laserová ablácia či iné menej často používané metódy ako terapia cidofovirom či interferónom. Vzhľadom na narastajúci počet prípadov condylomata acuminata v populácii sa objavuje čoraz viac experimentálnych, menej používaných terapeutických možností.

Kľúčové slová: HPV, condylomata acuminata, genitálne bradavice, lokálna terapia, experimentálna liečba

Treatment of genital warts

Condylomata acuminata are considered one of the most common sexually transmitted infections caused by HPVs (Human Papilloma Viruses), mainly low risk HPV 6 and 11. Therapy of condylomata acuminata is difficult due to the high risk of recurrence. Currently, the available therapeutic modalities are focused to eliminate the clinical manifestation of HPV. The manuscript provides the information about therapeutic methods of condylomata acuminata. Cryotherapy with liquid nitrogen, topical cytotoxic agents, topical immunomodulators, sinecatechins are usually used in the topical therapy. Surgery and laser ablation, cidofovir or interferon are possible therapeutics. Due to increasing trend in cases of condylomata acuminata a lot of experimental therapeutics are available.

Key words: HPV, condylomata acuminata, genital warts, topical therapy, experimental therapy

Dermatol. prax, 2016, 10(3): 96–98

Úvod

Condylomata acuminata sú benígne lézie spôsobené HPV vírusmi. Za viac ako 95 % condylomata acuminata sú zodpovedné nízkorizikové typy vírusu, HPV 6 a HPV 11 (1). Genitálne bradavice v súčasnosti patria medzi najčastejšie sexuálne prenosné infekcie s najvyššou incidenciou vo vekovo mladšej populácii. Za klinickú manifestáciu infekcie HPV je zodpovedný stav imunity postihnutého jedinca, rovnako ako aj presný genotype HPV vírusu. Condylomata acuminata v počiatočných štádiách nespôsobujú subjektívne ťažkosti. S rastom lézií sa môžu vyskytnúť bolesti v postihnutej oblasti, svrbenie, krvácanie či problémy so sexuálnym stykom (1).

Primárnym cieľom liečby genitálnych bradavíc je odstrániť viditeľné prejavy HPV infekcie. Liečbou sa súčasne snažíme zabrániť šíreniu infekcie, rovnako ako postupu infekcie ascendentne, čo by mohlo viesť k vzniku dysplastických zmien infikovanej lokality. Dosiaľ žiadna z dostupných liečebných metód nemá absolútnu 100 % účinnosť bez rizika recidívy (2).

Kryoterapia tekutým dusíkom

Kryoterapia tekutým dusíkom patrí medzi najrozšírenejšie liečebné metódy používané v liečbe genitálnych bradavíc. Využíva sa liečba zmrazením. Aplikovať sa môže ako tzv. otvorená

metóda s použitím tampónu namočeného v tekutom dusíku alebo ako uzavretá metóda. Uzavretý systém kryoterapie využíva cirkulujúci dusík v prístrojoch, sprejoch. Tekutý dusík má teplotu až do $-195,5$ °C. Aplikátor sa prikladá priamo na patologické ložisko až do zmrazenia tkaniva. Tekutý dusík sa rýchlo vyparuje, jeho teplota pri kožnej alebo slizničnej aplikácii sa pohybuje okolo -10 až -15 °C. Ošetruje sa každý kondylóm zvlášť. Vhodné je ošetriť ložisko aj s niekoľkomilimetrovým lemom (1). V mieste ošetrovania pociťuje pacient počas liečby, ale aj niekoľko dní po nej bolestivosť. Kryoterapiu tekutým dusíkom je potrebné opakovať až do vymiznutia príznakov. Klinické štúdie potvrdili účinnosť kryoterapie tekutým dusíkom u 44 – 75 % liečených pacientov (1). Recidíva ochorenia sa opisuje v 21 – 42 % prípadov s odstupom jeden až tri mesiace po ukončení liečby (1).

Podofylotoxín

Podofylotoxín je purifikovaný extrakt podofylínu, využíva sa v 0,5 – 1,5 % koncentracii. Podofylín sa získava z koreňov rastliny Podophyllum peltatum a Podophyllum emodi, ktoré rastú v Indii a v Severnej Amerike (3). Cytotoxický účinok rastlinného toxínu je daný jeho schopnosťou pôsobiť antimitoticky. Aplikácia podofylotoxínu prebieha samotným pacientom dvakrát denne počas troch po sebe idúcich dní s nasledujúcou

štvordňovou prestávkou. Podofylotoxín je vhodný aj na slizničné lézie. Účinnosť liečby roztokom podofylotoxínu v 0,5 % koncentrácii je 45 – 83 % pri liečbe trvajúcej 3 – 6 týždňov. Účinok terapie 0,15 % podofylotoxínu v kréme je 43 – 70 % pri 4-týždňovej dĺžke terapie (1). Nižšia účinnosť podofylotoxínu bola zaznamenaná u žien a u mužov s obriezku. Keratinizované genitálne bradavice sú na terapiu podofylotoxínom zväčša refraktérne. Recidíva býva zaznamenaná po 8 – 21 týždňoch od ukončenia terapie u 6 – 100 % pacientov (1). Aplikácia čistého podofylínu sa neodporúča pre nedostatočný efekt a pomerne vysokú toxicitu. Quercetin a kaempferol sú mutagénne zložky, ktoré obsahuje podofylín. Quercetin a kaempferol sú vysoko absorbované kožou a sliznicami, čím môže dôjsť k systémovým nežiaducim účinkom v podobe enteritíd, neurologických porúch, útlmu kostnej drene či smrti (1).

Sinekatechíny

Masť s obsahom sinekatechínov bola v roku 2012 integrovaná do Európskych odporúčaní liečby anogenitálnych bradavíc. Sinekatechíny predstavujú prvý prírodný lokálny terapeutický prostriedok určený na terapiu condylomata acuminata. Sinekatechíny sú dostupné na Slovensku od roku 2014 ako masť v koncentrácii 10 %. Táto forma terapie vykazuje vysokú účinnosť s dobrou

toleranciou u pacientov s normálnou funkciou imunitného systému. Masť sa aplikuje na kondylómy trikrát denne, maximálne po obdobie 16 týždňov. Nie je určená na slizničnú aplikáciu. V liečbe sa využíva antioxidantný, antiproliferačný, antivírusový a imunostimulačný účinok sinekatechínov. Sinekatechínová masť sa vyrába z výťažkov rastliny *Camellia sinensis* známej aj ako čajovník čínsky. Tento zelený ker sa bežne vyskytuje v Číne. Hlavným komponentom zeleného čaju, ktorého účinok sa využíva, sú polyfenoly zastúpené štyrmi flavonoidmi (epigalokatechíny, epigalokatechíngaláty, katechínepikatechíny, epikatechíngaláty) (4). Sinekatechíny v liečbe condylomata acuminata vykazujú veľmi podobný účinok ako imiquimod a podofylotoxín (5). Úspešnosť terapie sinekatechínmi je podľa Európskych odporúčaní liečby v 47 – 59 % prípadov, pričom dĺžka terapie je 12 – 16 týždňov (1). Recidíva po liečbe je u 7 – 11 % jedincov, čo je jeho výhoda v porovnaní s inými lokálnymi metódami (1). Podľa randomizovanej kontrolnej štúdie je počet recidív nižší, a to 5,8 % (6). V mechanizme terapeutického pôsobenia sinekatechínov sa predpokladá modulácia zápalovej reakcie, ktorá prebieha cez inhibíciu transkripčných faktorov AP-1 a NF- κ B, ktoré sú indukované oxidačným stresom. Zároveň sa predpokladá, že sinekatechíny sú schopné znížiť úroveň expresie cyklooxygenázy-2, ktorá je spojená s aktiváciou prostaglandínu E2 a súčasne s vývojom dysplastických zmien (7).

Imiquimod

Z chemickej stránky je imiquimod derivát imidalochinolínu a zaraďujeme ho do skupiny lokálnych imunomodulátorov na domáce použitie. Imiquimod vykazuje antitumorózne, antivirotické a antiangiogénne účinky, ktoré sú zabezpečené cez väzbu na TLR7 receptory (toll-like receptory) imunitného systému. Väzbou imiquimodu na TLR7 dochádza k modifikácii prirodzenej a špecifickej celulárnej imunitnej odpovede. Po naviazaní sa na receptor dochádza k stimulácii Langerhansových buniek, ktoré uvoľňujú prozápalové cytokíny, tumor nekrotizujúci faktor, interferón alfa a zároveň podporujú Th1 bunkovú odpoveď jedinca. Cez stimuláciu NK-buniek a T-lymfocytov dochádza k apoptóze patologicky zmenených buniek, k inhibícii rastu a k celkovej deštrukcii HPV vírusom infikovaných buniek (8). Imiquimod sa aplikuje trikrát do týždňa (pondelok, streda, piatok) na noc. V prípade neznesiteľných lokálnych nežiaducich účinkov (pálenie, erytém, pruritus, erózie) je možné liečbu dočasne prerušiť. Zo skúsenosti je zjavné, že vo väčšine prípadov vymiznutiu

genitálnych bradavíc predchádza búrlivá lokálna reakcia. Nežiaduce účinky možno minimalizovať aplikáciou lieku výhradne na patologické prejavy v tenkej vrstve. Liečba imiquimodom je možná maximálne po obdobie 16 týždňov. Kompletné vymiznutie kondylómov je zaznamenané v 35 – 68 % prípadoch (1). Táto forma lokálnej terapie je účinnejšia u žien ako u mužov. Recidíva ochorenia po liečbe je 6 – 26 % (1). V niektorých štúdiách zaznamenali recidívu v rozmedzí 13 – 19 % (9).

Kyselina trichlóroctová

Kyselina trichlóroctová sa používa v liečbe genitálnych bradavíc vo vysokej koncentrácii, t. j. 80 – 90 %. Pri aplikácii tejto liečby je nevyhnutné mať dostupnú neutralizačnú látku pre prípadné komplikácie, pri ktorých hrozí vývoj ulcerácií a nekroz v mieste pôsobenia kyseliny. Ako neutralizačná látka sa najčastejšie používa bikarbonát sodný. Kyselina trichlóroctová účinkuje cez navodenie koagulačnej nekrózy (7). Aplikuje sa výlučne na patologické lézie s týždennou frekvenciou. Dobrú účinnosť terapie možno pozorovať už po prvej aplikácii, zvyčajne je potrebné liečbu zopakovať. Účinnosť terapie kyselinou trichlóroctovou je v rozmedzí 70 – 80 % (2). Recidíva je zaznamenaná u 36 % pacientov (1).

Chirurgická, elektrochirurgická ablácia, kyretáž, laser

Využitie chirurgických a elektrochirurgických metód je limitované lokalizáciou prejavov. Chirurgický zákrok sa však považuje za zákrok s najvyššou mierou kurability, takmer 100 % (1). V anogenitálnej oblasti sú chirurgické intervencie veľmi riskantné pre potenciálny možný vznik jaziev a striktúr. Chirurgická intervencia je nutná hlavne pri léziách s rizikom malígneho zvrhnutia, respektíve pri prejavoch s prítomnými známkami malignity. Elektrochirurgická ablácia využíva na odstránenie bradavíc a kondylómov fyzikálne vlastnosti elektrického prúdu. Okamžitý efekt je až na miernu bolestivosť vynikajúci, prejavy však môžu recidivovať. Kyretáž pomocou ostrej lyžičky je vhodná najmä pri dobre ohraničených léziách menšieho rozsahu. Lasery možno využiť v liečbe condylomata acuminata aj v horšie dostupných lokalitách, ako napríklad uretra, rektum. Majú výborný terapeutický aj kozmetický efekt. Riziko recidívy pri laserových ablačných technikách sa pohybuje od 60 – 77 % (1). Tento typ zákroku však predstavuje riziko diseminácie vírusu, pretože odparovaním lézie dochádza k uvoľňovaniu partikul vírusu, musia byť preto

zabezpečené ochranné pomôcky pre pacienta aj pre ošetrojúci personál. Laserové a chirurgické metódy je možné kombinovať s inými, najmä lokálnymi terapeutikami.

Menej často používané liečebné metódy

5-florouracil (Efudix)

5-florouracil, flórový pyrimidínový antimetabolit, patrí medzi cytostatické látky. Mechanizmus jeho účinku je sprostredkovaný cez blokovanie syntézy vírusovej nukleovej kyseliny. 5-florouracil nie je zahrnutý do Európskych odporúčaní liečby genitálnych bradavíc. Používa sa v liečbe condylomata acuminata, najmä v uretrálnej lokalizácii (2) v podobe instilačného roztoku 5-florouracilu (spolu s lido-kaínom) do uretry. 5-florouracil je možné použiť v liečbe vaginálnych genitálnych bradavíc v 1 % koncentrácii spolu s vaginálnym hydrofilným gélom (10). Z nežiaducich účinkov sa vyskytujú erózie a ulcerácie vo vagíne (10). Neodporúča sa ako prvolíniová liečba (11). Účinky 5-florouracilu sú porovnateľné a účinkami imiquimodu, ale s častejšou recidívou. Celková dĺžka tejto terapie je 3 – 6 týždňov v aplikácii pacientom 2-krát denne. Ideálne sa lokálny 5-florouracil využíva v kombinácii s CO₂ laserom (12).

Interferón (IntronA)

Interferón nepatrí medzi bežne odporúčané prostriedky na liečbu HPV infekcií. Nevýhodou tejto formy liečby sú časté systémové nežiaduce účinky (3). Účinok liečby sa skúmal u pacientov s condylomata acuminata v troch aplikačných formách – lokálnej, intralezionálnej a systémovo podávanej. Lokálna a systémová liečba nepriniesla v porovnaní s placebom výraznú účinnosť. Mierna terapeutická odpoveď bola zaznamenaná pri intralezionálne aplikovanom interferóne (3).

Cidofovir (Vistide)

Cidofovir má antiproliferačné účinky, ktoré sa spájajú s indukciou apoptózy, zastavením mitotického delenia v S-fáze bunkového cyklu. Cidofovir je schopný zvyšovať množstvo tumor supresorových proteínov. Všetky spomenuté mechanizmy účinku sú selektívne a pôsobia výlučne na HPV vírusom infikované bunky (13).

PDT – fotodynamická terapia

Zriedka sa v liečbe condylomata acuminata používa fotodynamická terapia s použitím fotosenzibilizátora. Princípom PDT je neinvazívne

využitie účinku červeného svetla. PDT je prísne selektívna metóda s účinkom na rýchlo sa deliace bunky. Má antiproliferačné, cytotoxické účinky. Účinky žiarenia sú potenciovane lokálnym preparátom 5-aminolevulovej kyseliny alebo methylaminolevulinátu ako fotosenzibilizátorov, ktoré sa aplikujú lokálne na postihnuté miesto. Lokálne použité fotosenzibilizátory sa v rámci syntézy červeného farbiva hemu menia na protoporfyríny a po aplikácii červeného svetla sa menia na vysokoenergetické voľné radikály. Podstatou PDT je tvorba voľných radikálov kyslíka, ktoré vedú k deštrukcii rýchlo sa deliacich buniek, čo v konečnom dôsledku vedie k navodeniu apoptózy alebo nekrózy liečeného tkaniva (14). Opisovaná je výborná účinnosť PDT v liečbe condylomata acuminata, ale so subjektívnou bolestivosťou.

Lokálna hypertermia

Pomocou špeciálnych sond sa na postihnutú lokalitu aplikuje teplota od 40 – 50 °C. Mechanizmus účinku hypertermie na HPV lézie nie je úplne objasnený. Predpokladá sa, že hypertermia navodzuje zrýchlenú diferenciaciu a migráciu Langerhansových buniek v zdravej, ale aj vo vírusom infikovanej koži a sliznici (15), čo má za následok účinnú elimináciu HPV vírusu.

Ingenol mebutát (Picato)

Ingenol mebutát vyvoláva lokálnu aplikáciou na postihnuté miesto zápalovú reakciu v epiderme a hornej časti dermy s infiltráciou T-lymfocytov, makrofágov a neutrofilov (16). Jeho použitie v liečbe condylomata acuminata je zdokumentované iba formou ojedinelých kazuistík. Ingenol mebutát je indikovaný na liečbu aktinických keratóz a nemelanómových nádorov kože.

Záver

Condylomata acuminata sú benígne lézie spôsobené HPV 6 a HPV 11. Ich liečba je náročná najmä pre časté recidívy. Pacienti s anogenitálnymi bradavicami, rovnako ako ich sexuálni partneri, by mali byť dôsledne vyšetrení a podrobení skríningu iných sexuálne prenosných infekcií (HIV, syfilis, hepatitída B, C), odporúča sa aj cytologické vyšetrenie cervixu, uretry, prípadne análneho otvoru.

Účinnosť jednotlivých terapeutík nie je rovnaká, odlišuje sa mechanizmom účinku a percentom recidív. Pri výbere vhodnej terapie treba zohľadniť hrúbku, veľkosť, početnosť a anatomická lokalitu výskytu condyloma acuminatum. Rovnako je nutné dbať aj na preferenciu pacienta, časovú, finančnú náročnosť terapie a stav imunitného systému jedinca. Pravidelné kontroly pacienta počas liečby sú založené na individuálnej skúsenosti lekára. Dôvodom na zmenu liečby sú závažné nežiaduce účinky a nedostatočná terapeutická odpoveď po 4 týždňoch od začatia liečby (1). Genotyp HPV vírusu z infikovanej lézie nerozhoduje o efektívnosti zvolenej terapie.

Rizikovou skupinou pre rozvoj HPV infekcií sú imunosuprimovaní jedinci. U týchto pacientov dochádza v dôsledku autoimunitných dejov k zmenenej odpovedi organizmu na infekcie. Infekcie sú torpídne, chronické, recidivujú, prípadne sa vyskytujú v netypickej lokalizácii. V liečbe imunosuprimovaných jedincov vrátane HIV pozitívnych pacientov s condylomata acuminata možno použiť ablačné metódy, imiquimod alebo kombináciu oboch modalít (1). Používanie prezervatívy a cirkumcizia (1) významne eliminujú riziko infikovania sa HPV. Nezanedbateľnú úlohu v prevencii má vakcinácia žien a mužov proti HPV a monogamný spôsob života. Aktuálne sú dostupné tri profylaktické vakcíny vyrobené rekombinantnými technikami; 2-valentná (Cervarix), 4-valentná (Silgard) a 9-valentná (Gardasil 9), ktoré sú bezpečné, neinfekčné, vysokoimunogénne a poskytujú ochranu pred rôznymi genotypmi HPV. Pri vakcíne Silgard ide o ochranu pred HPV 6, 11, 16, 18 a poskytuje aj skríženú ochranu proti HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (17). Bivalentná vakcína Cervarix je určená na protekciu pred najčastejšími vysokorizikovými genotypmi vírusu HPV 16, 18 (18). V decembri 2014 bola v USA schválená rekombinantná nonavalentná profylaktická vakcína proti HPV s názvom Gardasil 9. Ide o vakcínu schválenú na ochranu proti HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 a pred nízkorizikovými HPV 6 a 11 (19). Všetky uvedené vakcíny sú dostupné aj na Slovensku.

Literatúra

1. Lacey CNJ, Woodhall SC, Wikstrom A, et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *JEAD*. 2013;27:263–270.

- Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies. *Clin in Dermatol*. 2014;32:299–306.
- Litvik R, Vantuchová Y. Problematika anogenitálnej HPV infekcie ve venerologii. *Referátový výber dermatovenerologie*. 2007;49(2):17–26.
- Part M, Švecová D. Camellia sinensis – možnosti jej využitia v dermatovenerológii. *Derma*. 2014;14(3):15–18.
- Stockfleth E, Meyer T. Sinecatechins (Polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts and possible future indications. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(7):1033–43.
- Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR et al. Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts. Randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):176–184.
- Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(6):25–36.
- Part M, Švecová D. Mnohopočetné verrucae vulgares spôsobené vysoko onkogénnym HPV 16 u imunodeficitného pacienta s HIV infekciou. *Čes-slov Derm*. 2015;90(1):20–24.
- Perry CM, Lamb HM. Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs*. 2012;58(2):375–390.
- Syed TA, Qureshi ZA, Ahmad SA, Ali SM. Management of intravaginal warts in women with 5-fluorouracil (1 %) in vaginal hydrophilic gel: a placebo-controlled double-blind study. *Int J STD AIDS*. 2000;11(6):371–374.
- Gammon DC, Reed KA, Patel M, et al. Intraurethral fluorouracil and lidocaine for intraurethral condyloma acuminatum. *Am J Health Syst*. 2008;65(19):1830–1833.
- Batista CU, Atallah AN, Saconato H, et al. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;14:4.
- De Schutter T, Andrei G, Topalis D, et al. Cidofovir selectivity is based on the different response of normal and cancer cells to DNA damage. *BMC Med Genomics*. 2013;6(18). doi 10.1186/1755-8794-6-18.
- Rossi R, Bruscinò N, Ricceri F, et al. Photodynamic treatment for viral infections of the skin. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144(1):79–83.
- Wei H, Gao XH, Sun XP, et al. Local hyperthermia at 44 °C for treatment of plantar warts: a randomized, patient-blinded, placebo-controlled trial. *J Infect Dis*. 2010;201(8):1169–1172.
- Braun SA, Jansen TM, Homey B, et al. Successful therapy of condylomata acuminata with ingenol mebutate. *Hautarzt*. 2015;66(4):223–225.
- Silgard [online]. *Súhrn charakteristických vlastností lieku*. Available from: <<https://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/silgard-spc-23903.html>>.
- Mahboobeh S, Porras C, Pan, Y, et al. Durable Antibody Responses Following One Dose of the Bivalent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res*. 2013;6:1.
- Gardasil 9 [online]. *Súhrn charakteristických vlastností lieku*. Available from: <<https://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/pil/gardasil-9-injekcna-suspenzia-v-napl-striekacke-pil-137925.html>>.

MUDr. Martina Part, PhD.

Dermatovenerologická klinika LF
UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
martina.part@icloud.com