

## Kondylombehandling, hvor effektiv er den?

Af Helle Kiellberg Larsen\*

*Effekt  
Bivirkninger* × *pris* = *Rationel  
Farmakoterapi*

Kondylomer skyldes i 90 % af tilfældene Human Papillomavirus (HPV) type 6 og 11. Disse tilhører gruppen af lav-risiko HPV-typer.

Synlige kondylomer udgør »toppen af isbjerget« ved HPV-infektioner.

Kondylomer findes hos 1-2 % af den seksuelt aktive del af befolkningen. Subkliniske HPV-infektioner kan påvises hos 10-15 %.

En nyere publiceret nordisk undersøgelse af kvinder har vist, at 10,6 % på et tidspunkt havde haft kondylomer.

Livstidsrisikoen for at pådrage sig mindst én HPV-infektion er estimeret til at være omkring 80 %.

Op mod 50 % er co-inficerede med flere HPV-typer samtidig, herunder højrisiko typer. Undersøgelser har vist, at langt de fleste HPV-infektioner er forbigående og svinder spontant inden for 1-2 år.

Man har vist, at højrisiko HPV-typer har mindre tendens til at svinde spontant end lavrisiko HPV-typer.

HPV-infektion findes hyppigst i aldersgruppen 15-29 år. Prævalensen for HPV-infektion stiger med stigende antal seksualpartnere, ligesom det er vist, at HPV primært overføres ved samleje (vaginalt/anal). Oral-genital og digital-genital smitteoverførsel synes minimal.

\* Bispebjerg Hospital  
Dermato-venerologisk afd D.

HPV kan transmitteres perinatalt. Barnet kan få ano-genitale papillomer eller i sjældne tilfælde larynxpapillomer.

Inkubationstiden varierer fra 3 uger til 9 måneder med et gennemsnit på 2-3 måneder fra smittetidspunktet.

Kondylomer kan være fladeformede, stilkede, filiforme eller verrukøse nærmest blomkålsformede og er oftest hudfarvede, men kan være pigmenterede. Pigmenterede kondylomer kræver ofte biopsi for at udelukke Bowenoid papulose, der kan betragtes som præcancrose, ofte positiv for HPV-type 16. I sjældne tilfælde ses udvikling af giant kondylomer, »Buschke-Löwenstein tumorer«, der er lokalt invasive, men som ikke metastaserer. Disse skyldes oftest HPV-type 6.

25 % af kvinder med eksterne kondylomer har også kondylomer på cervix og/eller i vagina; op til 50 % flade læsioner eller cervikal intraepitelial neoplasie (CIN) forandringer, de fleste low-grade. Hos 20-25 % af mænd

og hos 4-8 % af kvinder findes kondylomer i ostium urethrae. Omkring 20 % af uretrale kondylomer kan kun nås ved endoskopi. Patienter med co-eksisterende intrauretrale kondylomer bør tidligt henvises til urologisk regi, ligesom kvinder med intravaginale/cervikale kondylomer bør henvises til gynækolog. Ved perianale kondylomer ses hos ca. 1/3 også intraanale kondylomer, hvorfor der hos patienter med perianale kondylomer bør foretages anoskopi.

At leve med kondylomer er vist at kunne påvirke patienters selvopfattelse og seksualliv i en negativ retning.

Alle patienter, der får diagnosticeret kondylomer, bør tilbydes undersøgelse for seksuelt overførte sygdomme, og kvinder skal opfordres til at overholde smearundersøgelse hvert 3. år.

### Behandling

Sædvanligvis giver synlige kondylomer få symptomer og er forbundet

**Tabel 1.** Diagnosticering af kondylomer.

- Diagnosen kondylomer stilles klinisk.
- Biopsi bør reserveres atypiske kondylomer (pigmenterede, ulcerative) og ved manglende behandlingsrespons.
- HPV-typebestemmelse anvendes ikke rutinemæssigt ved typiske læsioner.
- Applikation af eddikesyre 2-5 % har lav specificitet som diagnostisk test og bør ikke anvendes.

med en minimal langtidsrisiko. Behandlingsmålet er – udover at fjerne kondylomerne og mindske smitterisiko – at være så lidt ubehagelig som mulig for patienten.

Behandling af ano-genitale vorter kan reducere HPV-infektion, men hvorvidt transmissionsrisikoen reelt nedsættes, er uklart.

Faktorer, der influerer på valg af behandling, er antal kondylomer, størrelse, lokalisering, morfologi, hvad patienten foretrækker, pris af behandlingen, bivirkninger og behandlerens erfaring.

Faktorer, der kan påvirke behandlingsresponsen, inkluderer immunosuppression og compliance ved behandlingen.

Behandling af ano-genitale kondylomer indeles i

- Ablative/destruktive: Kryoterapi, kirurgisk ekscision, elektrokaustik og CO<sub>2</sub> – laserbehandling samt trikloreddikesyre.
- cytotoxiske/kemiske: Podofyllin, podofyllotoksin og 5-fluorouracil.
- Immunmodulerende: Imiquimod og interferon.

Generelt responderer kondylomer på fugtige overflader og intertriginøse områder bedre på topikal behandling end kondylomer på tørre overflader.

De fleste kondylomer svinder inden for 3 måneders behandling. Behandlingsmetoden bør ændres, såfremt patienten ikke responderer inden for denne periode.

Ablative behandlinger kan forårsage hypo- eller hyperpigmentering og sjældent underminerede eller hypertrofiske ar.

Behandlingerne medfører lokale hudreaktioner, der inkluderer kløe, brænden, erosioner og smerte. Sjældent kan behandling af kondylomer medføre kroniske smertesyndromer som vulvodyni, analdyni og penidyni og hyperæstesi af det behandlede område.

*Alle behandlinger af kondylomer er forbundet med recidiv i 20-30 % af tilfældene.*

Der skelnes mellem hjemmebase-rede behandlinger og klinikbaserede behandlinger. Hjemmebaserede kon-

dylombehandlinger er fundet effektive og sikre og bør foretrækkes som 1. valgsbehandling, hvor det er muligt for patienten.

#### *Podofyllin*

Podofyllin er en mitosehæmmer, der inducerer lokal vævsnekrose. Det fremstilles magistrelt.

På grund af risiko for systemisk toksicitet bør man ikke behandle i et område større end 110 mm<sup>2</sup> og man bør højst behandle med 0,5 ml.

Podofyllin anvendes 1 gang ugentlig med afvaskning efter 2 timer stigende til 10-12 timer for at mindske lokalirritation.

Podofyllin er i kontrollerede randomiserede studier fundet at være mindre effektiv end podofyllotoksin (se Tabel 2). På grund af det mutagene potentiale frarådes podofyllin i internationale guidelines til brug på slimhinder, og enkelte mener, at behandlingen helt burde ophøre.

Et nyere prospektivt, randomiseret studie har vist, at kombinationsbehandling med kryobehandling og podofyllin en gang ugentlig er signifikant mere effektivt end monoterapi med podofyllin og bedre ved få kondylomer.

Podofyllin er kontraindiceret ved graviditet.

#### *Podofyllotoksin*

Podofyllotoksin er den oprensede aktive ingrediens i podofyllin og findes i creme eller kutanopløsning. Risikoen for systemisk toksicitet er minimal, ligesom podofyllotoksin ikke er mutagent.

Podofyllotoksincreme har vist sig

lige så sikker og effektiv som podofyllotoksinkutanopløsning.

Podofyllotoksincreme anvendes til penile kondylomer. Podofyllotoksincreme er nemmere at anvende til vulva og det perianale område.

Behandlingen anvendes 2 gange daglig i 3 dage med efterfølgende 4 dages pause. Hvis der ikke er effekt efter 4-6 ugers behandling, bør man overveje behandlingsskift.

Selv om dyrestudier ikke har vist teratogenicitet, bør podofyllotoksin ikke anvendes under graviditet, idet det ikke helt kan udelukkes, at stoffet kan akkumulere i fostret.

#### *Imiquimodcreme (Aldara)*

Imiquimodcreme er en immunmodulerende, topikal behandling, der stimulerer dannelsen af cytokiner, som bl.a. IL-2, TNF- $\alpha$  og IFN- $\alpha$ , hvoraf sidstnævnte formentlig er den vigtigste.

Imiquimod appliceres på vorterne 3 gange ugentlig før sengetid og afvaskes den følgende morgen gennem 16 uger.

Der kan søges enkelttilskud til behandlingen, idet den ikke er tilskudsberettiget.

Effekten af imiquimod har ikke været sammenlignet med podofyllotoksin i kontrollerede studier. En nyere meta-analyse viste, at der ikke var signifikant forskel på effekt af podofyllotoksin i forhold til imiquimod, men at bivirkningerne var mere udtalte for podofyllotoksin end imiquimod, og at der var lavere recidivrate for imiquimod.

Studier har vist bedre og/eller hurtigere effekt hos kvinder end hos mænd af behandling med imiquimod-

**Tabel 2.** Behandling af kondylomer.

#### *Hjemmebehandling*

- Podofyllotoksin (Wartec creme, Condylone opløsning)
- Ved manglende effekt heraf: Imiquimod (Aldara) creme

#### *Klinikbehandling*

- Podofyllin spir. 20 %
- CO<sub>2</sub>-laser, elektrokirurgi, afklipping, curretage
- Kryoterapi
- Trikloreddikesyre
- Interferon intralæsionelt, 5-fluorouracil creme

creme, formentlig fordi penetrationen er bedre i den fugtige delvist keratiniserede hud i vulva end på den tørre, fuldt keratiniserede hud på penisskaffet.

Imiquimod har i et ublindt, randomiseret studie vist sig i enten monoterapi eller i kombination med ablativ behandling at være ablativ behandling som monoterapi overlegen, hvad angår varig effekt.

Behandlingen med imiquimod har også vist sig at være sikker og at kunne reducere antallet af kondylomer hos HIV-positive.

Imiquimod er kontraindiceret ved graviditet.

#### Kryobehandling

Kryoterapi med flydende nitrogen (-196 °C) inducerer epidermal og dermal nekrose og trombose af den dermale mikrovaskulatur. Behandlingen foretages med 1-2 ugers mellemrum, 2×5 sekunder eller 1×10 sekunder.

Behandlingen anvendes bedst ved få kondylomer, idet behandlingen er forbundet med et moderat ubehag.

Kombinationsbehandling med kryoterapi og podofyllin er ikke signifikant bedre end monoterapi med kryoterapi. Kryoterapi synes desuden at være mere effektiv end trikloreddikesyre.

Kryobehandling kan anvendes under graviditet.

#### Trikloreddikesyre

Trikloreddikesyre (TCA) er et kemisk kaustisk agens, der forårsager cellenekrose gennem koagulation af cellulære proteiner. TCA anvendes bedst i en opløsning på 60-90 % til få, små, akuminate eller papuløse kondylomer og er mindre effektivt til større eller keratiniserede elementer. Det anvendes 1×ugentlig. TCA er meget vævsirriterende og skal tørre, indtil en hvid forandring fremkommer.

Såfremt overskydende TCA kommer på ikke afficeret væv, skal området afvaskes med flydende sæbe eller natriumhydrogenkarbonat.

TCA kan anvendes på slimhinder, i vagina og anus. Applikation af TCA ledsages af en brændende fornemmelse op til 5-10 minutter efterfølgende. Behandlingen anvendes aktu-

**Tabel 3.** Effekt af kondylombehandling.

	Clearance	Recidiv
Podofyllotoksin	37,1-91 %	14-34 %
<i>Podofyllin</i>		
Lacey et al 2003	Podofyllotoksin opløsning og creme har henh. 3 og 2 gange øget korttidseffekt (clearance) i forhold til podofyllin 25 %	
Sherrard et al 2007	Podofyllin 25 % (58,2 %) vs TCA (55,7 %) vs kryoterapi (75 %) vs TCA + podofyllin (74,1 %) vs kryoterapi + podofyllin (77,6 %). Ingen data vedr. recidiv.	
<i>Imiquimodcreme 5 %</i>	50-70 %	13-18%
<i>Kryobehandling</i>		
Abdullah et al 2004	Kryo 86 % vs TCA 70 %	Ingen data
Stone et al 1991	Podofyllin 41 % vs kryo 79 % vs elektrodesiccation 94 %	25% for alle 3 behandlinger
<i>CO<sub>2</sub>-laser</i>	23-93 %	7-38,2 %

Alle arbejder er randomiserede, kontrollerede undersøgelser.

elt ikke på de venerologiske afdelinger i Danmark, men er udbredt i USA og flere steder i Europa

Trikloreddikesyre kan anvendes under graviditet.

#### CO<sub>2</sub>-laserbehandling

CO<sub>2</sub>-laser evaporerer det afficerede væv med efterfølgende overfladiske brandsår.

CO<sub>2</sub>-laserbehandling anvendes i Danmark til terapiresistente kondylomer, hvor topikal behandling ikke har været tilstrækkeligt effektiv gennem 3-6 måneder eller til større perianale kondylomer.

Behandling af intraanale kondylomer udføres i øjeblikket udelukkende på dermatovenerologisk afd. D BBH.

Behandlingen kræver anlæggelse af lokalanalgesi og kan i sjældne tilfælde give ardannelse. Behandleren skal anvende speciel filtermaske og udsugning for at minimere risikoen for smitteoverførsel af HPV i »laserøgen« til de øvre luftveje.

Der foreligger sparsomme kontrollerede randomiserede studier vedrørende CO<sub>2</sub>-laserbehandling og ingen nyere undersøgelser.

CO<sub>2</sub>-laserbehandling kan anvendes under graviditet.

#### Interferon

Generelt har systemisk subkutan indgift af interferon  $\alpha$ -2a (IFN $\alpha$ -2a) ikke vist at kunne addere yderligere effekt som kombinationsbehandling med podofyllin og kryoterapi end monoterapi med disse. Et studie viste signifikant øget effekt af adjuverende behandling med subkutan IFN $\alpha$ -2b efter CO<sub>2</sub>-laserbehandling i forhold til placebo. Et andet viste det modsatte med IFN $\alpha$ -2a som adjuverende behandling efter ablativ behandling. Ældre studier har vist effekt af intralæsi- onel injektion af IFN $\alpha$  og - $\beta$  i forhold til placebo, men ikke højere kurativerater end andre af de ovenstående behandlinger og med de samme recidivrater. Administration 3 gange ugentlig, høje priser og risiko for systemiske bivirkninger med influenzalignende symptomer reserverer denne behandling til kun særdeles terapiresistente kondylomer og da på specialafdeling.

Interferon er kontraindiceret under graviditet.

### 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) findes ikke som medicinsk specialitet. Det anvendes på specialafdelinger. Det er en pyrimidinantagonist, der virker via hæmning af nukleinsyresyntese. Stoffet er cytotoxisk. Der er varierende oplysninger om hyppigheden af bivirkninger, men stoffet kan forårsage ret udtalt inflammation i form af akut uretrovulvovaginit. Dette er set ved behandling med 5 % 5-FU.

Et randomiseret placebokontrolleret studie viste, at ved anvendelse af 1 % gel med 5-FU til intravaginale kondylomer, var clearanceraten 83,3 % mod 13,3 % for placebo ( $p < 0,0001$ ). Bivirkningerne var generelt milde.

I enkelte tilfælde er fundet vaginal adenose (metaplastisk cervix eller endometrie-epitel i vaginavæggen) efter længere tids brug af 5-FU 5 % samt CO<sub>2</sub>-laserbehandling og et

enkelt tilfælde med clear cell carcinoma.

### Forebyggelse

1. *Kondom*: Data vedrørende beskyttelse med kondom over for HPV-overførsel har været modstridende, også fordi de færreste studier har været designede til at evaluere brug af kondom. Et nyere studie har vist, at konsekvent anvendelse af kondom fra seksuel debut nedsætter risikoen for smitte med HPV med 70 %. At man ikke kan forvente 100 % beskyttelse ved anvendelse af kondom skyldes, at hud- og slimhindekontakt kan foregå der, hvor kondomet ikke dækker.
2. *Vaccine*: To HPV-vacciner, en bivalent, Cervarix (HPV 16,18), samt en quadrivalent, Gardasil (HPV 6,11,16 og 18), er på markedet. Begge vacciner har vist en 100 %

beskyttelse mod udvikling af HPV 16/18 relateret cervikal intraepitelial neoplasia (CIN). Gardasil har herudover vist en 98 % beskyttelse mod kondylomer forårsaget af HPV 6,11,16 og 18. Ideelt set skal vaccinen gives inden seksuel debut. Vaccinen er testet for aldersgruppen 9-26 år. Ved Finansloven per 1.03.2008 er det besluttet, at HPV-vaccine per 01.01.09 indføres i børnevaccinationsprogrammet for 12-årige piger født 1996 og senere som profylakse mod cervixcancer. Herudover vil der tilbydes »catch up« vaccination for piger født i 1993, 94 og 95 fra 01.10.08 til udgangen af 2010. Hvilken af de to vacciner, der skal indføres i børnevaccinationsprogrammet, besluttes i løbet af 2008.

### Referencer

Se artikel med referencer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

## Midaldrende kvinder får hyppigere apopleksi end mænd i samme alder

Af Niels C Heebøll-Nielsen, IRF

De fleste tilfælde af apopleksi forekommer hos personer over 65 år, men også yngre personer rammes af apopleksi.

Kvinder under 65 år har særlige risici for apopleksi som graviditet, p-piller, højere forekomst af migræne og brug af hormone replacement therapy.

Data fra det amerikanske National Health and Nutrition Examination Survey er gennemgået for perioden 1999-2004. Undersøgelsen omfattede 17.061 personer over 18 år. 606 personer (4 %) havde haft apopleksi, 51 % mænd og 49 % kvinder.

I alderen 35-44 år var der samme

hyppighed af apopleksi blandt kvinder og mænd.

I alderen 45-54 år så hyppigheden af apopleksi hos kvinder ud til at være mere end dobbelt så høj som hos mænd.

I alderen 55-64 år var der ingen forskel på kønnene ved apopleksi.

Litteratur: Towfighi A, Saver JL, Engelhardt R et al. A midlife stroke surge among women in the United States. *Neurology*. 2007;69:1898-904.

### Forekomst af apopleksi hos kvinder versus mænd

	Kvinder	Mænd	Odds ratio	95 % CI	P-værdi
35-44 år	1,2 %	1,0 %	1,2142	0,4715 til 3,1268	0,6876
45-54 år	2,5 %	1,0 %	2,3903	1,3205 til 4,3267	0,0040
55-64 år	3,4 %	3,0 %	1,1256	0,6218 til 2,0376	0,6961