



lek. med. Radomir Reszke,
dr hab. n. med. Adam Reich, prof. nadzw.

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii
i Alergologii Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

Postępy w farmakoterapii kłykcin kończystych

Kłykciny kończyste (*condylomata acuminata*), określane również mianem brodawek płciowych, należą do grupy zakażeń przenoszonych drogą płciową i stanowią obecnie problem zdrowotny o znaczeniu globalnym. Na podstawie szerokiej analizy piśmiennictwa Patel i wsp.^[1] donoszą, że rocznie obserwuje się około 200 nowych zachorowań na 100 tys. mieszkańców, natomiast rozpowszechnienie brodawek płciowych w niektórych grupach sięga nawet 5%.

W badaniu Kjaer i wsp.^[2] przeprowadzonym w krajach nordyckich wykazano, że średnio 1 na 10 kobiet prezentowała kiedykolwiek tego typu zmiany. Za powstanie brodawek płciowych odpowiedzialne jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), zwłaszcza typami 6 oraz 11^[3]. Obraz kliniczny zmian śluzówkowo-skórnych wywołanych przez HPV może być różnorodny – w przypadku kłykcin kończystych typowo obserwuje się niewielkie egzofityczne zmiany o gładkiej lub brodawkowatej powierzchni^[4]. Czasami obserwuje się wykwity uszypułowane lub o szerokiej podstawie. Barwa zmian odpowiada kolorowi skóry, rzadziej przybierają one kolor brązowy lub w przypadku maceracji – biały. Kłykciny zwykle lokalizują się w okolicy anogenitalnej, niekiedy zajmując także pochwę, cewkę moczową czy kanał odbytu. Spektrum schorzeń wy-

woływanych przez wirusy brodawczaka obejmuje ponadto grudkowatość bowenoidalną (*bowenoid papulosis*), erytroplazję Queyrata, kłykciny Buschke-Lowensteina oraz inwazyjne raki kolczystokomórkowe. Możliwość transformacji złośliwej, obniżenie jakości życia pacjentów oraz znaczne i nadal rosnące koszty ponoszone przez systemy opieki zdrowotnej to główne przyczyny rozwoju nowych metod terapii i profilaktyki brodawek płciowych^[5-8].

Wielopłaszczyznowość problematyki kłykcin kończystych dobrze obrazuje kwestia wyboru odpowiedniej metody leczenia. Nie można obecnie wyróżnić jednego złotego standardu terapeutycznego. Wytyczne amerykańskiego Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zalecają, by przed dobo-rem terapii każdorazowo wziąć pod uwagę szeroko rozumiany obraz kliniczny schorze-

nia, preferencje samego pacjenta, koszt i wygodę terapii, możliwe działania niepożądane oraz doświadczenie podmiotu realizującego leczenie^[9]. Wynik leczenia może także zależeć od współistniejących zaburzeń immunologicznych oraz nieprzestrzegania przez pacjenta reżimu terapeutycznego. W terapii brodawek płciowych stosowane są zarówno metody chirurgiczne, jak i wiele leków miejscowych. Jak dotychczas w zasadzie wszystkie powszechnie stosowane metody terapii cechują się brakiem możliwości przyczynowego oddziaływania na wirusy brodawczaka oraz nawrotowością zmian. Wiley i wsp.^[10] podkreślają ponadto, że na podstawie niektórych badań kontrolowanych placebo samoistna kliniczna remisja brodawek płciowych sięga nawet 40% przypadków. W pewnych przypadkach można zatem rozważyć wyłącznie obserwację zmian.

Kriochirurgia

Powszechnie stosowaną metodą w leczeniu brodawek płciowych jest kriochirurgiczne usunięcie zmian. Kontrolowana aplikacja kriogenu odbywa się za pomocą sondy, spreju lub krioaplikatora z bawełnianym zakończeniem. Najczęściej wykorzystuje się technikę obejmującą fazę zamrażania przez 20 sekund, fazę odtajania, a następnie ponownie fazę zamrażania^[11]. Zwykle zabiegi powtarzane są co tydzień, przez 6-10 tygodni. Kriochirurgia powodowała całkowite ustąpienie zmian w ponad połowie przypadków^[12-14], natomiast w jednym z badań skuteczność wynosiła aż 88%^[15]. Nawroty obserwowano jednak nawet u 40% pacjentów. Powikłania kriochirurgicznego usunięcia brodawek obejmują m.in. wystąpienie bólu, krwawienia, powstawanie pęcherzy, obrzęku, rozedmy podskórnej, nadmiernego tworzenia ziarniny, powstawanie owrzodzeń, ognisk hipopigmentacji, prosaków czy blizn przerostowych^[16]. Typowa sekwencja obja-

wów w trakcie cyklu zamrażania przebiega w postaci palącego bólu, uczucia rozpierania z rumieniem i obrzękiem, natomiast kilka godzin później obserwuje się krwotoczny pęcherz. W ciągu kilku tygodni tworzy się następnie martwiczy strup. Podkreśla się bezpieczeństwo tej metody u kobiet ciężarnych. Przeciwwskazania do stosowania kriochirurgii dotyczą zwłaszcza osób z niewyjaśnionymi schorzeniami hematologicznymi, nietolerancją zimna, chorobą Raynauda, pokrzywką z zimna czy krioglobulinemią^[17].

Pozostałe chirurgiczne metody leczenia brodawek płciowych

Z reguły zarówno wycięcie klasyczne, jak i elektrochirurgia już przy pierwszej wizycie powodują ustąpienie zmian w odsetku przekraczającym 90%. Wadą zabiegów chirurgicznych jest wysoki odsetek nawrotów, sięgający przynajmniej 20-30% przypadków^[11,12,19]. Metody chirurgiczne wymagają także przeprowadzenia znieczulenia; w większości przypadków wystarczające jest zastosowanie kremu EMLA, a następnie iniekcja środka znieczulającego miejscowo. Zmiany rozległe, zlokalizowane w okolicy odbytu lub wewnątrz kanału odbytu oraz większe guzy u dzieci powinny być usuwane w znieczuleniu ogólnym. Metody chirurgiczne obejmują także wyłyżeczkowanie oraz laseroterapię. Wyłyżeczkowanie to prosta metoda wskazana przy niewielkiej liczbie brodawek, która może być łączona z innymi technikami^[11]. W jednym z badań oceniano skuteczność np. wyłyżeczkowania kłykcin okolicy okołodbytnicznej skojarzonej z trzykrotnym zastosowaniem terapii fotodynamicznej (ALA-PDT)^[20]. Zmiany ustąpiły u wszystkich 40 pacjentów, natomiast nawroty w przeciągu 3 miesięcy obserwowano u 15%. Zastosowanie lasera CO₂ to metoda dosyć kosztowna^[21,22], ale z powodzeniem wykorzystywana w przypadku dużych bro-

dawek zlokalizowanych w cewce moczowej czy pochwie, a także u pacjentów zakażonych HIV^[23]. Niestety, wykazano także znaczną nawrotowość zmian, sięgającą nawet 60-77%^[10]. Należy także pamiętać o możliwości rozpylenia oparów zawierających zakaźne cząstki HPV, dlatego też laseroterapia, podobnie jak metody elektrochirurgiczne, powinny być wykonywane z zastosowaniem masek ochronnych i pod wyciągiem. Wycięcie chirurgiczne brodawek płciowych jest zalecane przy zmianach rozległych, mnogich bądź opornych na inne metody leczenia. Pomimo możliwych powikłań związanych z gojeniem ran zabieg chirurgiczny zapewnia zwykle dobry efekt kosmetyczny. Ze względu na szczególne lokalizacje brodawek, metody te zwykle stosowane są w mniejszym stopniu przez dermatologów, a przede wszystkim przez specjalistów z dziedziny chirurgii, ginekologii czy urologii. Dotyczy to zwłaszcza zmian podejrzanych o transformację złośliwą.

Aplikacja kwasu trójchlorooctowego

Do metod leczenia stosowanych przez personel medyczny zalicza się także miejscową aplikację od 80- do 90-procentowego roztworu kwasu trójchlorooctowego (TCA). Substancja ta wywiera działanie kaustyczne poprzez koagulację białek w obrębie danego wykwitu skórniego. Ważne jest, aby lek aplikować w niewielkich ilościach i aby nie dostał się na powierzchnię otaczającej skóry/błony śluzowej, gdyż może to prowadzić do bliznowacenia^[9]. Zapobiega temu zabezpieczenie skóry wokół brodawki maścią cynkową. Zanim pacjent zmieni pozycję ciała, lek powinien wyschnąć i utworzyć na skórze powłokę przypominającą szron. W badaniu Godleya i wsp.^[15] TCA stosowano w odstępach tygodniowych, nie dłużej niż przez 10 tygodni. Całkowite ustąpienie zmian zaobserwowano u 85% pacjentów, co stanowi

wynik podobny do uzyskanego w grupie pacjentów leczonych metodą krioterapii (88%). Nawroty obserwowano odpowiednio u 36% i 40% badanych. W innym badaniu Abdullah i wsp.^[24] stwierdzili nieco większą skuteczność krioterapii (86%) w porównaniu z TCA (70%). Z kolei Schwartz i wsp.^[25] z powodzeniem leczyli kłykciny u kobiet w ciąży, łącząc miejscowo stosowany 85-procentowy roztwór TCA wraz z laseroterapią, uzyskując ustąpienie zmian u 97% z 32 pacjentek.

Imikwimod

Brodawki płciowe mogą być również leczone substancjami przepisanyymi przez lekarza, ale aplikowanymi na zmiany chorobowe samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych. Lekiem z tej grupy jest imikwimod. Jest to syntetyczna pochodna imidazolochinolinowa, która zwiększa odpowiedź immunologiczną pacjenta poprzez indukcję syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych, wywierając efekt immunomodulujący, przeciwwirusowy oraz hamujący rozwój guzów^[26]. Mechanizm działania imikwimodu polega na pobudzaniu receptora TLR-7 z grupy *Toll-like receptors* (tzw. receptory żetonowe), zlokalizowanego na powierzchni komórek Langerhansa, monocytów, makrofagów oraz komórek dendrytycznych. W efekcie dochodzi do syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych (interferonu α , TNF- α , interleukin: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) oraz pobudzenia odpowiedzi komórkowej zależnej od limfocytów T. Obecnie imikwimod zalecany jest w postaci 5-procentowego kremu stosowanego trzy razy w tygodniu przed snem, pozostawianego na skórze przez 6-10 godzin^[27]. Terapia trwa do momentu ustąpienia zmian, nie dłużej jednak niż przez 16 tygodni. W badaniu Fife i wsp.^[28] imikwimod stosowany 3 razy w tygodniu doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian

u 35% badanych mężczyzn w przeciągu 16 tygodni. Zaobserwowano ponadto znaczne zmniejszenie całkowitej powierzchni zmian. Inni autorzy uzyskali całkowite ustąpienie brodawek u ponad połowy pacjentów^[29-31]. Autorzy ci donoszą o częstości nawrotów sięgającej 13-19%. Główne działania niepożądane obejmują wystąpienie umiarkowanie nasilonych zmian zapalnych w miejscu aplikacji leku w postaci rumienia, pęcherzyków, nadżerek, owrzodzeń oraz przeczosów. Zdarzają się również ogólnoustrojowe objawy związane z działaniem interferonu w postaci gorączki, zmęczenia, bólów głowy i mięśni. Sporadycznie obserwowano także powikłania w postaci bólu neuropatycznego czy indukcji spondyloartropatii o podłożu autoimmunologicznym^[26]. W trakcie stosowania leku zwiększona jest wrażliwość skóry na promieniowanie słoneczne, należy więc rozważyć stosowanie filtrów UV. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, niemniej jednak nie zaleca się stosowania leku u kobiet w ciąży, a w trakcie jego stosowania wskazana jest antykoncepcja.

Podofilotoksyna

Podofilotoksyna jest pochodną lignanu uzyskaną z korzeni oraz kłączy indyjskiej rośliny z rodzaju *Podophyllum spp.*^[32]. Wywiera działanie cytotoksyczne poprzez wiązanie się z mikrotubulami i zahamowanie procesu mitozy. W leczeniu dermatologicznym zalecana jest w formie kremu 0,15% oraz 0,5-procentowego roztworu, do stosowania dwa razy dziennie przez 3 dni w tygodniu. Maksymalny czas leczenia wynosi 4-6 tygodni. Roztwór 0,5-procentowy jest z powodzeniem stosowany przy zmianach zlokalizowanych na prąciu, natomiast krem 0,15% jest bardziej odpowiedni do leczenia brodawek umiejscowionych w okolicy sromu i odbytu^[11]. W badaniu von Krogha i wsp.^[33] roztwór podofilotoksyny o stężeniu 0,5%

doprowadził do całkowitego wyleczenia brodawek płciowych u 81% pacjentów, natomiast nawroty po terapii dotyczyły 38%. Lacey i wsp.^[34] wykazali wyższość 0,5-proc. roztworu nad kremem 0,15%, uzyskując całkowite ustąpienie zmian odpowiednio u 75% i 65% leczonych, natomiast nawrót brodawek dotyczył odpowiednio 45% i 55%. Kirby i wsp.^[35] stwierdzali jednak nawroty u wszystkich pacjentów poddanych wystarczająco długiemu okresowi obserwacji. Działania niepożądane terapii w postaci świądu, uczucia palenia, tkliwości zmiany, reakcji rumieniowej oraz nadżerek są zwykle łagodne lub umiarkowanie nasilone^[36]. Podobnie jak w przypadku imikwimodu podofilotoksyna jest przeciwwskazana u kobiet ciężarnych, a kobiety w wieku prokreacyjnym powinny stosować antykoncepcję.

Synekatechiny

Kolejną formą terapii kłykcin kończystych są synekatechiny (określane również mianem polifenonu E). Są to flawonoidy obecne w zielonej herbacie z gatunku *Camellia sinensis*^[37]. Głównym składnikiem czynnym jest galusan epigallokatechiny (EGCG). Substancje obecne w zielonej herbacie cechują się szerokim działaniem antyoksydacyjnym. W badaniach *in vitro* wykazano m.in. bezpośredni efekt przeciwwirusowy, aktywność antyproliferacyjną w komórkach nowotworowych czy stymulowanie apoptozy. Przykładowo Tyring i wsp.^[38] zaobserwowali eliminację komórek raka szyjki macicy zakażonych HPV-16 i HPV-18. Obecnie synekatechiny zalecane są w terapii brodawek płciowych na podstawie wytycznych europejskich w postaci maści 10-proc., wytyczne amerykańskie zalecają zaś maść 15-proc. Lek stosuje się każdego dnia 3 razy dziennie aż do ustąpienia zmian, nie dłużej niż przez 16 tygodni^[39]. Gross i wsp.^[40] osiągnęli całkowite wyleczenie zmian u 61% mężczyzn i 57%

kobiet stosujących 15-proc. maść z synekatechiną, nawroty dotyczyły nieco ponad 10% badanych. W innym badaniu Stockfleth i wsp.^[41] wykazali skuteczność synekatechiny w postaci całkowitego ustąpienia brodawek płciowych u nieco ponad 50% pacjentów, przy czym nieco wyższą skuteczność stwierdzono w grupie badanych kobiet niż mężczyzn (60% vs 45%). Odsetek procentowy nawrotów był niewielki, osiągając wartości 4-6%. Z kolei Tatti i wsp.^[42] zaobserwowali całkowite ustąpienie zmian u 56% i 57% chorych leczonych odpowiednio 10- lub 15-proc. maścią, natomiast nawroty po zakończeniu terapii dotyczyły odpowiednio 8,3% i 6,5% pacjentów. Działania niepożądane najczęściej manifestują się pod postacią łagodnych reakcji skórnych w miejscu aplikacji leku. Obejmują one rumień, świąd, uczucie pieczenia, ból, obrzęk, owrzodzenia, stwardnienie i powstawanie pęcherzyków^[39]. Łagodne reakcje niepożądane są częste, ale w pierwszych tygodniach leczenia ulegają zwykle zmniejszeniu. Rzadkim powikłaniem jest wystąpienie stulejki u nieobrzezanych mężczyzn. Lek nie powinien być stosowany na zmiany zlokalizowane wewnątrz pochwy, cewki moczowej czy kanału odbytu. Przeciwwskazania dotyczą także stosowania synekatechiny u kobiet w ciąży oraz u osób z ciężkim uszkodzeniem wątroby.

Wodorotlenek potasu

Korzystną ekonomicznie formą terapii, która nie jest oficjalnie zaaprobowana do terapii kłykcin kończystych, jest wodorotlenek potasu (KOH). Substancja ta cechuje się silnie zasadowym odczynem i prowadzi do rozpuszczenia keratyny. Począwszy od terapii zmian w przebiegu mięczaka zakaźnego w ostatnich latach pojawiły się doniesienia o skuteczności 5-proc. roztworu KOH także w terapii brodawek płciowych. W badaniu

Loureiro i wsp.^[43] uzyskano całkowite ustąpienie zmian u 87,5% pacjentów, Camargo i wsp.^[44] uzyskali zaś skuteczność sięgającą 54% (w porównaniu do 50% u pacjentów leczonych krioterapią). Isik i wsp.^[45] zaobserwowali znaczne zmniejszenie liczby brodawek u 70% pacjentów leczonych KOH, w porównaniu z 76,7% w grupie osób leczonych w sposób skojarzony za pomocą 0,5-proc. 5-fluorouracylu z 10-proc. kwasem salicylowym. W omawianych badaniach KOH był aplikowany raz dziennie za pomocą wykałaczki z bawełnianym zakończeniem przez około 2-3 miesiące. Prawidłowo zastosowany cechuje się dobrą tolerancją, a działania niepożądane wyrażają się w postaci odczynu rumieniowego, obrzęku, uczucia pieczenia i klucia, nadżerek czy ognisk hipopigmentacji.

Pozostałe metody terapii brodawek płciowych

W wytycznych europejskich obecnie nie zaleca się stosowania podofliny ze względu na właściwości toksyczne i teratogene^[11]. Swoistym działaniem przeciwwirusowym przeciwko HPV charakteryzuje się z kolei cydofowir, którego skuteczność w terapii kłykcin zlokalizowanych w okolicy okołoodbytniczej wykazali Coremans i wsp.^[46], natomiast Hengge i Tietze^[47] – w przypadku opornych na leczenie zmian na prąciu. Co ciekawe, ostatnio poczyniono starania w kierunku wykorzystania terapii genowej w terapii kłykcin kończystych. Ma to związek z naturalnie występującą w organizmie defensyną HNP-1, która wykazuje właściwości przeciwwirusowe. W badaniu Zhao i wsp.^[48] dokonano transfekcji rekombinowanego plazmidu z cDNA HNP-1 do fragmentu tkankowego kłykcin, uzyskując apoptozę oraz zmniejszenie ekspresji HPV. Być może w przyszłości tego typu metody znajdą swoje miejsce w praktyce klinicznej.

Profilaktyka zakażeń HPV

Oprócz omówionych metod terapii ważną rolę w zwalczaniu kłykcin kończystych odgrywa profilaktyka zakażeń HPV. Oprócz edukacji seksualnej i szeroko pojętego poradnictwa medycznego pewną rolę może odgrywać stosowanie prezerwatywy podczas stosunku płciowego. W literaturze wykazano, że u osób stosujących prezerwatywy brodawki płciowe występują rzadziej^[49,50]. Od pewnego czasu dostępna jest także czterowalentna szczepionka skierowana przeciwko białku L1 HPV typu 6, 11, 16, 18 (Silgard®). Zapobiega ona nie tylko rozwojowi raka szyjki macicy, ale także powstawaniu kłykcin kończystych. Potwierdza to duńskie badanie przeprowadzone przez Baandrup i wsp.^[51]. Wykazano, że od czasu wprowadzenia narodowego programu szczepień z użyciem szczepionki czterowalentnej uzyskano spadek częstości występowania kłykcin u dziewcząt, zwłaszcza w przedziale wiekowym 16-17 lat (średnio o 45% rocznie), przy nieziennej częstości występowania chlamydiozy, kiły i rzeżączki. W innym badaniu stwierdzono z kolei wyraźnie rzadsze występowanie kłykcin kończystych u mężczyzn zaszczepionych szczepionką czterowalentną w wieku 16-26 lat (spadek częstości o 67%)^[52].

Podsumowanie

Mimo licznych opcji terapeutycznych aktualnie dostępne metody profilaktyki i terapii brodawek płciowych nie zawsze są w pełni satysfakcjonujące z punktu widzenia zarówno pacjenta, jak i lekarza praktyka. Jednakże znajomość i umiejętność stosowania różnych metod terapii kłykcin kończystych umożliwiają optymalizację leczenia i skuteczną walkę z tym schorzeniem u większości chorych.

Piśmiennictwo:

1. Patel H, Wagner M, Singhal P i wsp. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 39.
2. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P i wsp. The burden of Genital Warts: A study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196: 1447-54.
3. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24, Suppl 1: S1-15.
4. Kirnbauer R, Lenz P. Human papillomaviruses. W: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (red.). *Dermatology*, 3rd Edition. Elsevier Limited; 2012: 1303-1319.
5. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health* 2010; 46: S20-S26.
6. Lee Mortensen G, Larsen HK. Quality of life of homosexual males with genital warts: a qualitative study. *BMC Res Notes* 2010; 3: 280.
7. Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C i wsp. The cost of managing genital warts in the UK. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 189-194.
8. Coles V, Chapman R, Lanitis T i wsp. The costs of managing genital warts in the UK by devolved nation: England, Scotland, Wales and Northern Ireland. *Int J STD AIDS* 2015 Feb 12 [Epub ahead of print].
9. Centers for Disease Control and Prevention: Genital warts. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Dostępne pod adresem: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm>.
10. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K i wsp. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35, Suppl 2: S210-S224.
11. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A i wsp. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e263-e270.
12. Stone KM, Becker TM, Hadgu A i wsp. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990; 66: 16-19.
13. Handley JM, Horner T, Maw RD i wsp. Subcutaneous interferon alpha 2a combined with cryotherapy vs cryotherapy alone in the treatment of primary anogenital warts: a randomised observer blind placebo controlled study. *Genitourin Med* 1991; 67: 297-302.
14. Gilson RJ, Ross J, Maw R i wsp. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 514-519.
15. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M i wsp. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987; 63: 390-392.
16. Zimmerman EE, Crawford P. Cutaneous cryosurgery. *Am Fam Physician* 2012; 86: 1118-1124.
17. Sharma VK, Khandpur S. Guidelines for cryotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75, Suppl S2: 90-100.
18. Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet* 1985; 8465: 1146-1148.

19. Khawaja HT. Podophyllin versus scissor excision in the treatment of perianal condylomata acuminata: a prospective study. *Br J Surg* 1989; 76: 1067-1068.
20. Lu YG, Yang YD, Wu JJ i wsp. Treatment of perianal condylomata acuminata with topical ALA-PDT combined with curettage: outcome and safety. *Photomed Laser Surg* 2012; 30: 186-190.
21. Ferenczy A. Using the laser to treat vulvar condylomata acuminata and intraepidermal neoplasia. *Can Med Assoc J* 1983; 128: 135-137.
22. Ferenczy A, Behelak Y, Haber G i wsp. Treating vaginal and external anogenital condylomas with electrosurgery vs CO2 laser ablation. *J Gynecol Surg* 1995; 11: 41-50.
23. Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV): United Kingdom national guideline on the management of anogenital warts, 2007. Dostępne na: <http://www.bashh.org/documents/86/86.pdf>.
24. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993; 20: 344-345.
25. Schwartz DB, Greenberg MD, Daoud Y i wsp. Genital condylomas in pregnancy: use of trichloroacetic acid and laser therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1407-1416.
26. Lacarrubba F, Nasca MR, Micali G. Advances in the use of topical imiquimod to treat dermatologic disorders. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 87-97.
27. Aldara. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000179/WC500023122.pdf.
28. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM Jr i wsp. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 226-231.
29. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF Jr i wsp. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 789-794.
30. Arican O, Guneri F, Bilgic K i wsp. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2004; 31: 627-631.
31. Edwards L, Ferenczy A, Eron L i wsp. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Arch Dermatol* 1998; 13: 25-30.
32. Nagar N, Jat RK, Saharan R i wsp. Podophyllotoxin and their glycosidic derivatives. *Pharmacophore* 2011; 2: 124-134.
33. von Krogh G, Szpak E, Andersson M i wsp. Self-treatment using 0.25%-0.50% podophyllotoxin-ethanol solutions against penile condylomata acuminata: a placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med* 1994; 70: 105-109.
34. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall G i wsp. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 270-275.
35. Kirby P, Dunne A, King DH i wsp. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990; 88: 465-469.
36. Strand A, Brinkeborn RM, Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. *Genitourin Med* 1995; 71: 387-390.
37. Bhatia N. Overview of HPV-related dermatoses and applications of sinecatechins ointment. *Curr Dermatol Rep* 2012; 1: 161-167.
38. Tyring SK. Effect of sinecatechins on HPV-activated cell growth and induction of apoptosis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 34-41.
39. Veregen. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne na: http://nordicpharma.pl/wp-content/files/SPC_Veregen100mg-g_2013-10-29.pdf
40. Gross G, Meyer KG, Pres H i wsp. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1404-1412.
41. Stockfleth E, Beti H, Orasan R i wsp. Topical polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1329-1338.
42. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C i wsp. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1371-1379.
43. Loureiro WR, Caçõo FM, Belda W Jr i wsp. Treatment of genital warts in men with potassium hydroxide. *Br J Dermatol* 2008; 158: 180-181.
44. Camargo CL, Belda Junior W, Fagundes LJ i wsp. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 236-240.
45. Iæik S, Koca R, Sarici G i wsp. A comparison of a 5% potassium hydroxide solution with a 5-fluorouracil and salicylic acid combination in the treatment of patients with anogenital warts: a randomized, open-label clinical trial. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1145-1150.
46. Coremans G, Margaritis V, Snoeck R i wsp. Topical cidofovir (HPMPC) is an effective adjuvant to surgical treatment of anogenital condylomata acuminata. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1103-1109.
47. Hengge UR, Tietze G. Successful treatment of recalcitrant condyloma with topical cidofovir. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 143.
48. Zhao S, Zhou HY, Li H i wsp. The therapeutic impact of HNP-1 in condyloma acuminatum. *Int J Dermatol* 2015 Jan 20 (Epub ahead of print).
49. Wen LM, Estcourt CS, Simpson JM i wsp. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? *Sex Transm Inf* 1999; 75: 312-316.
50. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 725-735.
51. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C i wsp. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 130-5.
52. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S i wsp. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401-11.