

Kondylomer er mere end en benign tilstand

Helle Kiellberg Larsen¹ & Kristian Kofoed²

Kondylomer er en af de hyppigste virale, seksuelt overførbare infektioner (SOI) og skyldes langt overvejende de nononkogene human papillomvirus (HPV)-typer 6 og 11 [1]. Derfor betragtes kondylomer oftest udelukkende som en benign tilstand. Imidlertid har de ofte fysiske og psykosociale konsekvenser, bl.a. i form af bivirkninger af kondylombehandlingen og en senere øget risiko for anogenitale cancerer samt påvirket selvfølelse. I denne artikel gennemgår vi den relevante diagnostik og behandling ved mistanke om kondylomer samt konsekvenserne for patienten.

EPIDEMOLOGI

Da kondylomer ikke er en anmeldelsespligtig SOI, baseres et skøn over forekomsten overvejende på epidemiologiske studier. I to store nordiske studier med kvinder og mænd i alderen 18-45 år fandt man, at henholdsvis 10,6% og 7,9% rapporterede tidligere at være blevet diagnosticeret med kondylomer [2, 3].

Forekomsten af kondylomer er størst hos unge kvinder under 24 år og hos mænd i 25-29-årsalderen [4]. Epidemiologiske studier fra Danmark og Australien viser imidlertid, at efter indførelsen af den firevalente HPV-vaccine, der netop inkluderer beskyttelse mod HPV-typerne 6 og 11, i de nationale vaccinationspro-

grammer, er dette billede ændret markant [5-7]. Et dansk registerbaseret studie viste, når man sammenlignede perioden 2006-2008 (før indførelse af HPV-vaccinationsprogrammet) med perioden 2011-2013 (indtil fem år efter indførelse af HPV-vaccinationsprogrammet), et signifikant fald i andelen af tilfælde af kondylomer hos kvinder op til 35 år, størst for unge piger i alderen 16-17 år [6]. For unge mænd op til 29 år sås ligeledes et signifikant fald i andelen af tilfælde af kondylomer, og størst for unge mænd i alderen 16-19 år, sidstnævnte indikerer en »flokbeskyttelse« af uvaccinerede unge mænd [6].

Det er ikke muligt på baggrund af de danske register at undersøge, om vaccinationsprogrammet har en beskyttende effekt hos mænd, der har sex med mænd

STATUSARTIKEL

- 1)** Dermato-venerologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
2) Hud- og Allergiklinikken, Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
 2018;180:V01180031

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kondylomer er en af de hyppigste seksuelt overførbare infektioner.
- ▶ Det tilrådes at følge en behandlingsalgoritme og at monitorere behandlingen med faste intervaller for effekt, bivirkninger og komplians.
- ▶ Med et nationalt human papillomvirus (HPV)-vaccinationsprogram, der beskytter mod HPV-typerne 6 og 11, og med høj vaccinedækning kan kondylomer med tiden blive en sjælden sygdom i Danmark.

**FIGUR 1**

Verrukøse kondylomer.



(MSM). I en australisk undersøgelse har man ud fra data for perioden 2004-2011 fra de otte største klinikker for kønssygdomme fundet en beskeden, men signifikant reduktion [7]. Samme forfattergruppe fandt dog i et tidligere studie fra perioden 2004-2009 ikke nogen signifikant reduktion i forekomsten af genitale kondylomer hos MSM [8]. MSM synes således ikke eller kun i ringe grad at være inkluderet i »flokeskyttelsen« ved et vaccinationsprogram rettet mod kvinder.

Der foreligger få studier vedrørende forekomsten af anogenitale kondylomer hos immunsupprimerede personer sammenholdt med raske kontrolpersoner. I to studier med henholdsvis hiv-inficerede og ikke-hiv-inficerede kvinder og mænd fandt man i begge signifikant højere *baseline*-prævalens og incidensrater af eksterne genitale kondylomer hos hiv-inficerede end hos ikke-hiv-inficerede [9, 10].

PATOGENESE, MIKROBIOLOGI OG PARAKLINIK

Der er beskrevet omkring 40 HPV-typer, der har særlig affinitet over for hud og slimhinder i anogenitalområdet. HPV-typerne inddeltes i såkaldte nononogene eller lavrisiko (lr) HPV-typer og i onkogene eller højrisiko (hr) HPV-typer ud fra deres onkogene potentielle. HPV-typerne 6 og 11 er lrHPV-typer, som er årsag til mere end 90% af kondylomtilfældene [1]. Inkubationstiden varierer fra tre uger til otte måneder [11].

Kondylomer er en klinisk diagnose, og kun i tvivlstilfælde samt ved mistanke om dysplasi bør der tages biopsi til histologisk undersøgelse, f.eks. bør pigmenterede (frasert hos patienter med mørk hudfarve), ulcereerde eller indurerede kondylomer vække mistanke om dysplasi forårsaget af en onkogen HPV-type [12].

Det anbefales ikke at supplere med podning til HPV-DNAundersøgelse i udredning for kondylomer [11].

Mange patienter med kondylomer er koinficerede med hrHPV. Et dansk studie viste, at 36% af mændene og 69% af kvinderne med genitale kondylomer samti-

dig var positive for en eller flere hrHPV-typer [13]. Det er påvist, at anale kondylomer kan indeholde foci af moderat til svær dysplasi, hvilket ses oftere hos hiv-inficerede end hos ikke-hiv-inficerede MSM [14].

SYMPOTOMER/KLINISKE FUND

Kondylomer kan være solitære, multiple eller konfluerende, f.eks. i form af konglomerater. Det enkelte kondylomer kan være papuløst, verrukøst (**Figur 1**), blomkålslignende eller stilket.

Kondylomer giver ofte ikke symptomer, men kan medføre kløe og ved større kondylomer maceration, irritation og blødning.

Fund af eksterne kondylomer bør give anledning til undersøgelse for interne kondylomer. Ved penile kondylomer skal der inspiceres for intrauretrale kondylomer, ved kondylomer i vulva for cervikovaginale kondylomer og ved perianale kondylomer for intraanale kondylomer. Kondylomer kan også være lokaliseret på mundslimhinden [11].

I sjældne tilfælde kan der ses tumorøs vækst af kondylomer i form at et gigantkondylom, Buschke-Löwensteins tumor, ofte er det lokaliseret perianalt, men det kan også være lokaliseret til glans penis, vulva eller genitofemoralt. Disse tumorer kan være lokalt invasive [15].

Af differentialdiagnoser kan nævnes vulvovestibular papillomatose, tilstanden er formentlig analog til spiculae på corona glans [16]. Seboroiske keratoser, mollusker samt planocellulære papillomer og dermale naevi kan ligeledes mistolkkes som kondylomer. En vigtig differentialdiagnose er anogenital dysplasi og cancer. En sjældnere differentialdiagnose er condylomata lata i sekundærstadiet af syfilis.

KONSEKVENSER/KOMPLIKATIONER

I en dansk kvalitativ gruppeinterviewundersøgelse med heteroseksuelle mænd og kvinder i alderen 18-30 år fandt man, at deltagerne opfattede det at have kondylomer som stigmatiserende, ligesom de følte skam og angst for at smitte eller frastøde partneren, eller det påvirkede modet til at finde en ny partner. Den psykosociale byrde blev forstærket af den usikre tidshorisont og den svingende effektivitet af behandlinger [17].

Risiko for senere udvikling af HPV-relaterede anogenitale cancere samt hoved-hals-cancer (især tonsilcancer) i relation til infektion med hrHPV er i et dansk registerstudie fundet at være forøget hos patienter med tidligere anogenitale kondylomer, risikoen forblev forøget mere end ti år efter kondylomdiagnosen [18].

Gravide kvinder, der på fødselstidspunktet har genitale kondylomer, har en risiko for at overføre infektionen perinatalt til barnet, hvor den kan manifestere sig som kondylomer i anogenitalområdet [19] eller som larynxpapillomer [11].

BEHANDLING/FOREBYGGELSE

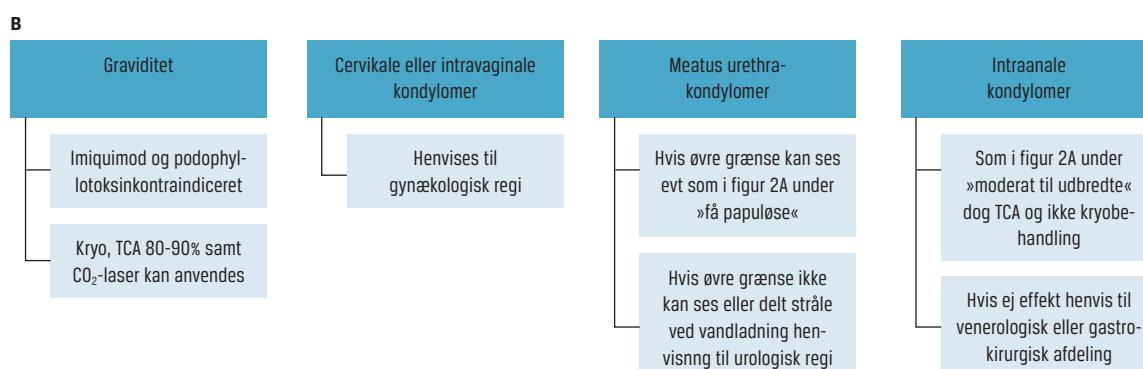
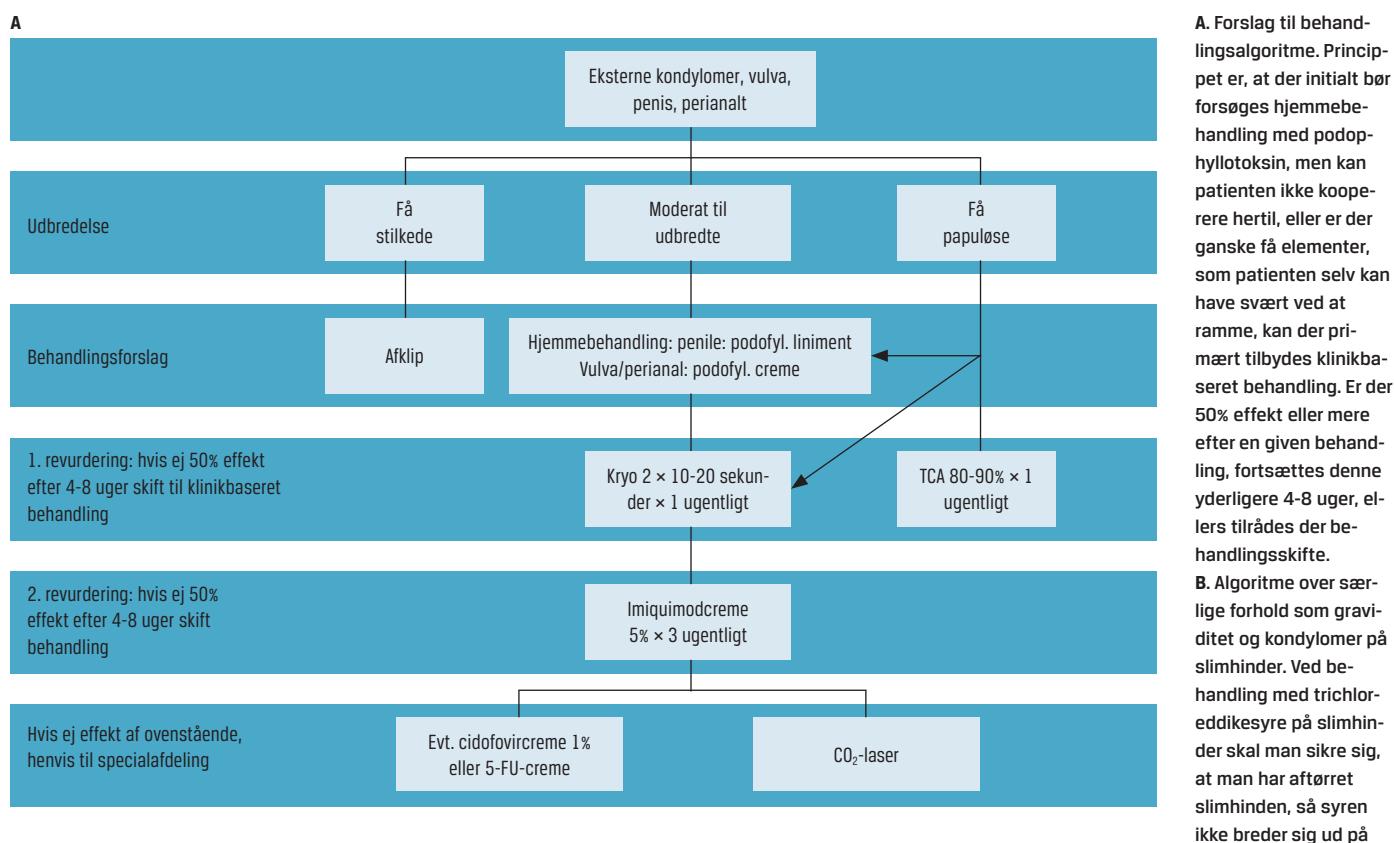
Hjemmebehandling

Kondylombehandling inddeltes i hjemmebehandling og klinikbaseret behandling og herudover i topikal og ablativ behandling. Behandlingen afhænger af lokaliserings- og udbredelse af kondylomerne samt til en vis grad af patientpræferencer. Det er tilrådeligt at følge en behandlingsalgoritme [20] (Figur 2A + B).

Podophyllotoksin er en mitosehæmmer og påføres afhængig af lokalisationen som kutanopløsning eller creme, sidstnævnte benyttes hos kvinder og patienter med perianale/anale kondylomer [11].

Imiquimodcreme 5% er en immunmodulator, der stimulerer frigivelse af interferon-alfa og andre cytokiner [21]. En metaanalyse af effekt og bivirkningsprofil ved anvendelse af podophyllotoksin versus imiquimodcreme 5% viste ikke signifikant forskellige kurative rater, der var på henholdsvis 50% og 56%. Imidlertid var bivirkningsprofilen bedre og recidivraten mindre ved anvendelse af imiquimod [22]. Der skal ansøges om enkeltilskud til imiquimodcreme 5%, og det skal begrundes, at anden behandling har været forsøgt uden tilstrækkelig effekt. Latexkondomer kan svækkes af samtidig imiquimodbehandling [20].

FIGUR 2



5-FU = 5-fluorouracil, podofyl = podophyllotoksin, TCA = trichloreddikesyre.

FIGUR 3

A + B. Vitiligoalignende hypopigmentering efter behandling med imiquimodcreme 5%. **C.** Erosion og ødem efter excessiv påsmøring af podophyllotoksinliniment 5 mg/ml. **D.** Cicatricer efter CO₂-laserbehandling.



Grøn te-ekstrakt, sinecatechingel 10%, har vist kurativrater på niveau med dem, som er fundet for podophyllotoksin og imiquimod [23], denne behandling er dog ikke tilgængelig i Danmark p.t.

Klinikbaserede behandlinger

Podophyllinspiritus 20-50% har i mange år været anvendt, men anbefales ikke længere i flere internationale guidelines pga. risiko for systemisk toksicitet samt indhold af mutagene komponenter [11, 20].

Trichloreddikesyre 80-90% er en stærk syre, der ætter kondylomet ved at forårsage cellenekrose. Behandlingen egner sig bedst til få papuløse kondylomer på slimhinder eller hud, og syren appliceres f.eks. med træenden af en vatpind direkte på elementet. Det skal sikres, at slimhinden er aftørret inden applikation for at undgå bivirkninger på en rask slimhinde eller hud, herunder ardannelse. Med forsigtighed kan behandlingen således anvendes til interne kondylomer (meatus urethra, vagina, intraanalt) [11].

Ved kryobehandling sprayes flydende nitrogen på kondylomet med en mindre margin af rask hud i 2 × 10-20 sekunder afhængigt af størrelse af kondylomet [11]. Kirurgiske behandlinger, som CO₂-laser, diatermi eller afklipning med saks af stilkede kondylomer, er de eneste kondylombehandlinger, der nærmer sig en 100% kurativrate, men ligesom ved de øvrige behandlingsmodaliteter er recidivraterne på 30-50% [24].

Der er ligeledes beskrevet effekt af behandling med 5-flourouracilcreme 5% [20], samt cidofovircreme 1% [25] (Figur 2A). Disse behandlinger anvendes dog sjeldent, da medikamente kun fremstilles magistralt i Danmark.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af kondylomer hos gravide, hverken podophyllotoksin eller imiquimod må anvendes (Figur 2B).

Alle behandlingsformer er ledsaget af bivirkninger. De topikale behandlinger giver ofte bivirkninger af irritativ karakter som bræden, svien, og erosioner eller ødem (Figur 3C). Imiquimodcreme 5% kan ved applikation på slimhinder/hudfolder give influenzalignende symptomer og hypopigmentering (Figur 3A + B) samt potentiel risiko for forværring af autoimmune lidelser som f.eks. psoriasis. Ved de kirurgiske og destruktive behandlinger er der risiko for hypopigmentering, sår-dannelser og arvæv (Figur 3D), ligesom der er risiko for udvikling af smertetilstande i de behandlede områder som f.eks. vulvodyni [12, 21].

Mange af de anvendte topikale behandlinger er langvarige, op til 16 uger for imiquimodcreme 5%. Det er derfor ønskværdigt at finde effektive behandlinger med et kortere behandlingsregime. I en dansk undersøgelse om sikkerhed og effekt af ingenolmebutatgel 0,05%, der er indregistreret til behandling af aktiniske keratoser, blev der givet op til tre behandlinger med to ugers interval. I studiet fandt man en kurativrate på 44%, men høj forekomst af irritative bivirkninger. Dette samt den høje pris gør, at behandlingen foreløbig ikke kan anbefales som førstevalg [26].

Hiv-inficerede patienter har en højere recidivrate efter behandling af kondylomer end ikke-hiv-inficerede patienter. Et retrospektivt studie med 181 mandlige patienter med anogenitale kondylomer, hvor 23% var MSM og 15% var hiv-inficerede, viste, at i alt 33,7% havde recidiv efter behandlingen, fordelt med 12/27 (46%) af de hiv-inficerede patienter og 9/115 (8,2%) af de ikke-hiv-inficerede [27].

Kondylomer forebygges effektivt med den quadrivalente og nivalente HPV-vaccine, der begge beskytter mod HPV 6 og 11 og potentielt kan forebygge omkring 90% af kondylomerne, afhængigt af vaccinationsdækningen i HPV-vaccinationsprogrammet [28], hvilket også fremgår af ovennævnte epidemiologiske undersøgelser [5-7]. Anvendelse af kondom er beskrevet at have en vis beskyttende effekt mod smitte med kondylomer [29].

KONKLUSION

Kondylomer er kendtegnede ved at have en uvis tids-horisont og kan påvirke afficerede personers selvopfat-telse negativt. Behandlingen er oftest tidskrævende, be-sværlig og har overvejende irritative bivirkninger. Kondylomer er ofte koinficerede med hrHPV, og det er

påvist, at personer med tidlige anogenitale kondylomer har en øget risiko for anogenitale cancerer senere i livet. Den quadrivalente HPV-vaccine har signifikant nedbragt andelen af unge med anogenitale kondylomer i Danmark.

KORRESPONDANCE: Helle Kiellberg Larsen. E-mail: hellekl@dadlnet.dk

ANTAGET: 21. marts 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, in cancers other than cervical and in benign conditions. *Vaccine* 2008;26:K17-K28.
2. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P et al. 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. Munk C, Nielsen A, Liaw K-L et al. Genital warts in men: a large population-based survey of Danish men. *Sex Transm Dis* 2012;88:640-4.
4. Patel H, Wagner M, Singhal P et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:39.
5. Sandø N, Kofoed K, Zachariae C et al. A reduced national incidence of anogenital warts in young Danish men and women after introduction of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women - an ecological study. *Acta Derm Venereol* 2014;94:288-92.
6. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the Danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238-42.
7. Ali H, Dovovan B, Wand H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
8. Donovan B, Franklin N, Guy R et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011;11:39-44.
9. Chirgwin KD, Feldman J, Augenbraun M et al. Incidence of venereal warts in human immunodeficiency virus-infected and uninfected women. *J Infect Dis* 1995;172:235-8.
10. Neme S, Wahome E, Mwashigadi G et al. Prevalence, incidence, and clearance of anogenital warts in Kenyan men reporting high-risk sexual behaviour, including men who have sex with men. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv070.
11. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:e263-70.
12. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64:1-137.
13. Kofoed K, Sand C, Forslund O et al. Prevalence of human papillomavirus in anal and oral sites among patients with genital warts. *Acta Derm Venereol* 2014;94:207-11.
14. Schlecht HP, Fugelso DK, Murphy RK et al. Frequency of occult high-grade squamous intraepithelial neoplasia and invasive cancer within anal condylomata in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2010;51:107-10.
15. Fanget F, Pasquier A, Djeudji F et al. Should the surgical management of Buschke-Lowenstein tumors be aggressive? *Dig Surg* 2017;34:247-52.
16. Sarifakioğlu E, Erdal E, Gunduz C. Vestibular papillomatosis: case report and literature review. *Acta Derm Venereol* 2006;86:177-8.
17. Mortensen GL, Larsen HK. The quality of life of patients with genital warts; a qualitative study. *BMC Public Health* 2010;10:113.
18. Blomberg M, Friis S, Munk C et al. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50.000 patients with genital warts. *J Infect Dis* 2012;205:1544-53.
19. Hornor G. Ano-genital warts in children: sexual abuse or not? *J Paediatr Health Care* 2004;18:57-64.
20. Gilson R, Nathan M, Sonnex C et al. UK national guidelines on the management of anogenital warts 2015. British Association for Sexual Health and HIV, 2015.
21. Long FO, Zhao LS, Qian YH. Vitiligo or vitiligo-like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of condyloma acuminatum: not a casual event. *Chin Med J* 2017;130:503-4.
22. Yan J, Chen S-L, Wang H-N et al. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology* 2006;213:218-23.
23. Tatti S, Stockfleth E, Breutner KR et al. Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol* 2010;162:176-84.
24. Thurgar E, Barton S, Karner C et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts; systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:v-vi:1-486.
25. Snoeck R, Bossens M, Parent D et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:597-602.
26. Larsen HK, Banzhaf CA, Thomsen SF. An exploratory, prospective, open-label trial of ingenol mebutate gel 0.05% for the treatment of external anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 10. okt 2017 (e-pub ahead of print).
27. Jiamton S, Leeyaphan C, Maneeprasopchote P et al. Prevalence and clinical manifestations of male patients with anogenital warts attending a sexually transmitted disease clinic prior HPV vaccine recommendation. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014;45:1337-43.
28. Joura EA, Pils S. Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both? *Clin Microbiol Infect* 2016;22(suppl 5):S125-S127.
29. Manhart LE, Knoutsby LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external warts, or cervical neoplasia? *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.