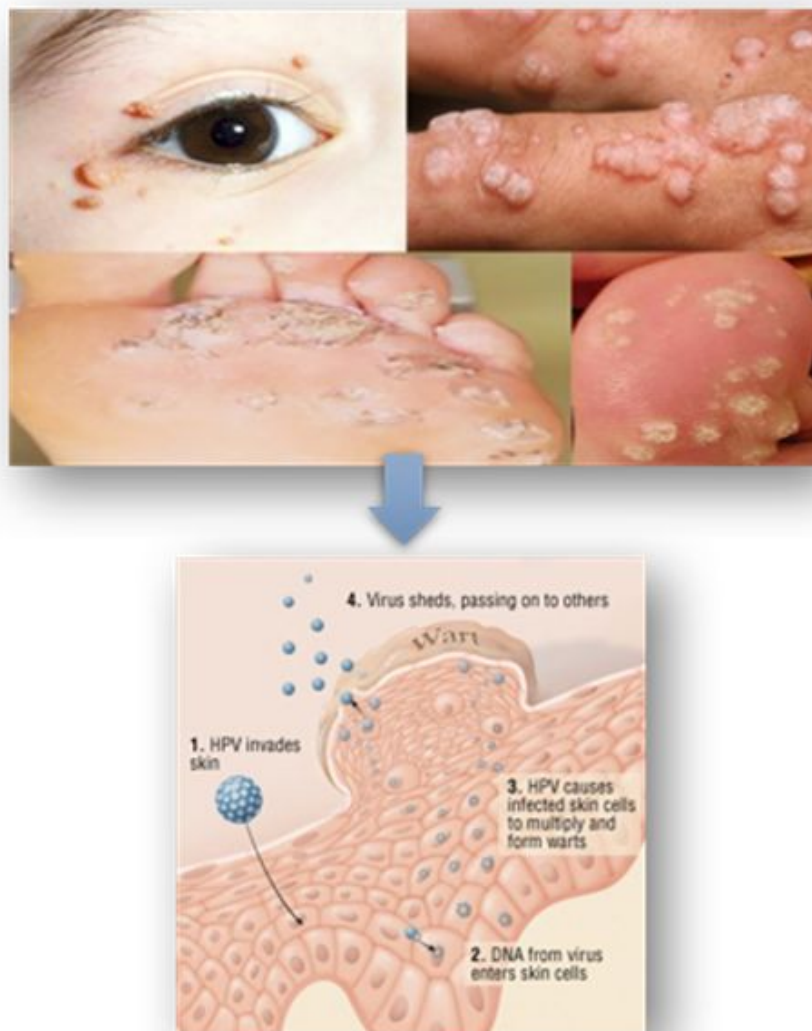


Vorter i alm. praksis - Er der forskel i succesraten ved behandling med kryoterapi versus topical behandling?



Forskningstræningsopgave hold 46

Ved cand. med.:

Signe Møller, Esben Toftegaard Knudsen & Hewa Yasin

Vejleder, Ph.d, Jette Kolding Kristensen

Indholdsfortegnelse:

Introduktion	2
Formål	4
Metode	4
Artikler	4
Resultater	9
Diskussion	10
Konklusion	13
Referenceliste	14

Introduktion

Vorter, verruca vulgaris, skyldes smitte med human papillomavirus (HPV) og er beskrevet så langt tilbage som 400 f.Kr. af Hippokrates.

Vorter udgør en af de hyppigste forekommende hudsygdomme. Tilstanden er særlig hyppig hos unge/skolebørn med en estimeret prævalens af finger- og fodvorter på omkring 5 %, med størst hyppighed i 12-16 årsalderen (7).

En relativ stor procentdel af befolkningen vil på et tidspunkt livet igennem blive ramt af vorter, oftest af selvlimiterende karakter med spontan remission.

HPV er en DNA virus, hvoraf ca. 130 undertyper er beskrevet. Vorter opstår ved, at HPV typisk gennem en defekt i hudbarrieren vil inficere epitelceller basalt og integreres i cellernes DNA-apparat med efterfølgende initiering af celleproliferation. Dette vil medføre lokal vækst i epidermis medførende karakteristisk hyperkeratose (fortykkelse af stratum corneum) med vorte dannelse, som mekanisk er med til at indkapsle virus, hvilket vanskeliggøre genkendelse og reaktion fra immunforsvaret. Dette er med til at gøre virus særlig resistent. Trods denne resistens, vil immunforsvaret oftest med tiden genkende virus hvilket initierer et T-celle lymfocyt-medieret respons, med enten total eradikation eller suppression af virus, så det forekommer latent og uden kliniske manifestationer. Alligevel er der tilfælde, hvor vorter kan persistere i flere år og derfor i hele denne periode udgøre en konstant smittekilde og gene for patienten.

Inkubationstiden er svingende fra 1-6 måneder og smitte kan ske direkte såvel som indirekte samt ved auto inokulation.

Vorter er fuldstændig harmløse, så behandlingsindikation skal i høj grad ses i forlængelse af, at vorter er forbundet med socialt stigma grundet deres udseende, særligt i vor tid. Vorter kan naturligvis også være forbundet med smerter, især fodvorter på trædepuderne, hvor vedvarende mekanisk irritation kan være en betydelig faktor for behandling. Uden behandling vil vorter ofte forsvinde. Et Britisk studie viser, at over en 5-års observationsperiode af skolebørn med vorter, så forventes vorterne at være væk hos 95 % af disse (7).

Selvom der ikke findes nogen 100 % effektiv behandling for vorter, som er målrettet selve virus, så er princippet bagved de tilgængelige behandlinger af keratolytisk karakter med fokus på vævsdestruktion af vorten. Netop denne destruktion kan medføre ustabil indkapsling for virus, hvilket øger chancen for immunologisk genkendelse af virus og angreb fra immunforsvaret.

Keratolytisk behandling kan være enten ved medicinsk applikation af syre, kryoterapi, laserbehandling, fotodynamisk-behandling (specialist-opgave) og kirurgisk excision eller elektro curettage.

Ideelt set, så vil den bedste behandling være en som er effektiv, billig, uden bivirkninger og med behov for få gentagelser af behandling.

Der er ingen tvivl om, at siden fjernelsen af ydelsen for behandling af vorter i almen praksis i 2008, har dette medført en noget ændret tilgang og strategi mht. behandling af vorter. Dette afspejler sig ganske fint ved en spørgeskemaundersøgelse i 2016

tildelt praktiserende læger i region midt-og Nordjylland, hvor 27 ud af 72 læger svarede tilbage (3). Her fremgik det, at over 50 % af praksis ikke havde nogen instruks for behandling af vorter, samt at kryoterapi kun anvendes i en tredjedel af praksis. Derimod anbefaler omkring 95 % hjemmebehandling med pensling. Er der her tale om en rationel tilgang til behandling af vorter eller har økonomiske dispositioner i den enkelte lægepraksis haft en uhensigtsmæssig effekt på behandlingstilbuddet.

Ovenstående kunne være interessant og udforske, hvorfor vi netop har valgt og kigge på kryoterapi versus topikal behandling med syre, navnlig salicylsyre og eddikesyre. Er der evidens for, med udgangspunkt i succesraten, at vælge den ene fremfor den anden type behandling?

Formål

Formålet med vores opgave er at vurdere om der er forskel i succesraten ved behandling af vorter med kryoterapi sammenlignet med topikal behandling med applikation af syreholdige præparater. Dette vil også blive sammenholdt med en eventuel spontan remission, det vil sige hvor stor forskel gør behandling egentlig sammenholdt med en mere afventende holdning til behandling.

Desuden vil vi også undersøge om selve temperaturen man påfører vorter spiller en rolle i forhold til behandlingssucces ved kryoterapi.

Metode

Vi ønskede at vores opgave skulle være et litteraturstudie med fokus på kryoterapi og topikal behandling.

Vi havde besluttet at de topikale behandlinger vi ville fokusere på, skulle være behandlinger som bliver brugt til behandling af fodvorter og almindelige vorter i Danmark. For at identificere de præparater der bliver anvendt af patienter og kan købes i fri handel søgte vi på Webapoteket.dk samt på Matas.dk for at finde de præparater der bliver brugt i Danmark til behandling af fodvorter og almindelige vorter. Vi fandt at de stoffer der primært bliver brugt i Danmark er salicylsyre (SA), trikloreddikesyre (TCA) og monokloreddikesyre (MCA). Disse stoffer findes fx i Wartner vortepen, Vortex, SkinOcare vortefjerner, Kidsner vortebehandling og Salvequick vorteplaster.

Vi søgte derfor på Pubmed efter artikler. Vi brugte søgeordene ”cryotherapy”, ”topical” og ”warts”. Vi fik 143 artikler frem som indeholdt alle tre ord. Vi kombinerede derefter vores søgning på Pubmed med ”salicylic acid”, ”trichloroacetic acid” og ”monochloroacetic acid”. Resultatet blev henholdsvis 54 artikler med ”salicylic acid”, 14 artikler med ”trichloroacetic acid” og 1 artikel med ”monochloroacetic acid”. Således var vi nu nede på 69 artikler i alt.

Vi gennemgik nu disse 69 artikler for at finde de relevante for vort studie. Vi læste både abstracts og den fulde tekst. En del af dem kunne sorteres fra fordi de omhandlede kønsvorter eller vandvorter, da vort fokus begrænsede sig til fodvorter og almindelige vorter. Vi fandt også at flere af artiklerne refererede tilbage til det samme studie, hvorfor flere artikler på denne baggrund kunne sorteres fra. Ud af de 69 artikler opfyldte kun 5 af dem ovenstående kriterier.

Dette er således de 5 artikler vi har lavet vores litteraturstudie på. Vi ville desuden undersøge sammenhængen mellem varierende frysningstemperaturer og effektivitet på vorter. Vi søgte derfor på Pubmed hvor vi brugte søgeordene "cryotherapy", "temperature" og "warts". Vi fik 13 artikler frem som indeholdt alle tre ord. Vi gennemgik disse artikler, og fandt at kun en af artiklerne tog udgangspunkt i mere end en temperatur ved kryoterapi. Således var kun denne ene artikel relevant i forhold til vores opgave.

SC Bruggink et al.; Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: Randomized controlled trial.

RCT udført i Leiden, Holland i 2007 med publikation i 2010. Studiet er udviklet af et forskningsnetværk bestående af praktiserende læger fra lokalområdet og forsøgsparticipanterne er rekrutteret fra samme geografiske område. Studiedesignet er pragmatisk for at afspejle virkeligheden i almen praksis og sikre størst mulig overførbare af resultater til en klinisk hverdag. I alt er randomiseret 250 patienter fordelende sig ligeligt på tre arme: Kryoterapi i form af pensling med flydende nitrogen hver 2. uge, daglig selvbehandling med SA salve 40% og en kontrolgruppe (vent-og-se). Kun 4 % (n=10) er udtrådt af studiet ved follow up efter 3 måneder, hvor primære endemål opgøres. 8 heraf fordi de ikke ønskede videre deltagelse, en var inkluderet ved en fejl og en udtrådte af ukendte årsager. Studiet er ublindt og forsøgsparticipanterne har til enhver tid mulighed for sideløbende at behandle med håndkøbsprodukter mod vorter, men frarådes dette. De må ikke modtage anden specialistbehandling et år op til og under studieperioden. Resultaterne er stratificeret på fodvorter og almindelige vorter, hvilket hovedsageligt er håndvorter (86%). Kønsvorter er ekskluderet. Den kliniske vurdering foretages af en forskningssygeplejerske efter 1, 3 og 6 måneder. Som kvalitetskontrol er 5% af evalueringerne superviseret af en af de lægelige forsøgsledere. Primært endemål er at vorterne er væk efter 3 måneder.

Resultaterne peger på en signifikant bedre effekt af kryoterapi overfor både SA og ingen behandling for håndvorter (almindelige vorter) med en helbredelsesrate på 49% efter 3 måneder sammenholdt med hhv. 16% og 8% i øvrige grupper uden at alder synes at påvirke denne effekt. Der blev derimod ikke fundet statistisk eller klinisk signifikant forskel på behandlingsresultaterne for fodvorter i de tre arme. Derimod synes alder <12 år og varighed af vorter <6 måneder, at være betydende variable, idet nyttilkomne vorter og vorter hos børn har en omtrent 50/50 chance for at forsvinde indenfor 3 måneder uanset behandlingsmodalitet med næsten lige så gode resultater i gruppen af ubehandlede.

Antallet af forsøgsparticipantere i de forskellige arme ligger i underkanten af hvad der kræves for at opnå høj statistisk styrke ifølge forskernes eget udsagn. Subgruppeanalyser er ligeledes foretaget på et lavt antal deltagere hvilket yderligere gør resultaternes almen gyldighed tvivlsom. Med de forbehold vurderer vi at resultaterne i dette velgennemførte RCT har en høj grad af overførbare til en dansk almen praksis kontekst. Sammenlignelige produkter til selvbehandling som det anvendt i studiet er tilgængelige i handlen herhjemme. Frysningsskålen vil også

kunne anvendes i lægepraksis her til lands men er kun tilgængelig i få klinikker af ydelsesmæssige årsager.

SC Bruggink et al.; Monochloroacetic acid application is an effective alternative to cryotherapy for common and plantar warts in primary care: A RCT.

På baggrund af fundene i gruppens RCT kryoterapi vs SA fra 2010 samt konklusionerne i et Cochrane review fra 2012 ønsker man i dette studie at undersøge MCA som alternativ til ovennævnte gængse 1. linje behandlingsmetoder. Studiets design og gennemførelse er i grove træk identisk med det tidligere med den undtagelse at hånd- og fodvorter er inddelt i to parallelgrupper på baggrund af den observerede forskel i behandlingsresponsen man så i det tidlige studie. Man sammenligner i begge grupper effekten af pensling med MCA hver 2. uge med kryoterapi i tilsvarende intervaller, men for fodvorternes vedkommende en kombination af kryoterapi og daglig SA selvbehandling, ud fra en antagelse af at dette er mere effektivt end kryoterapi alene. Endelig er den statistiske bearbejdning rettet mod at vise "superiority" ud fra risikodifference estimaterne (RD). I alt er inkluderet 415 patienter med lidt flere i fodvortegruppen (n=227) end i håndvortegruppen (n=188). Ifølge forfatterne nok til at opnå god statistisk styrke. Igen ses meget lavt frafald ved opfølgning efter 3 måneder (9/415). En forholdsvis stor andel af forsøgsparticipanterne (26%, n=106) har ikke overholdt studieprotokollen, ved ikke at have gennemgået det minimale antal påkrævede behandlinger (n=92) eller ved at have modtaget behandling udenfor studieprotokollen. Dette gør sig specielt gældende i fodvortegruppen behandlet med kombination af kryoterapi og SA (40%). Forskernes statistiske analyser peger på at dette ikke har skævvredet resultaterne betydeligt.

Overordnet set findes der ifølge forskergruppen ikke klinisk eller statistisk signifikant forskel på MCA og kryoterapi til behandling af almindelige vorter med kurative rater på hhv. 43% og 54%. Det samme gør sig gældende for fodvorter med kurative rater på hhv. 46% og 39%. Dog ses der i den stratificerede analyse en statistisk signifikant forskel i monoklorsyres favør ved vorter ældre end 6 måneder (32% vs. 17%) med konfidensintervallet for risikodifferencen lige akkurat ikke omfattende nul. Derudover opnår MCA som den eneste behandlingsmodalitet statistisk og klinisk "superiority" over vent-og-se i fodvortegruppen (RD=23%).

MCA synes at være et ligeværdigt alternativ til kryoterapi og andre tilgængelige topikale behandlinger til både fod- og håndvorter. Særligt for fodvorter synes midlet at have potentiale, specielt når der tages højde for behandlingsbyrden. Som med ovennævnte søsterstudie (1) er der tale om et relativt højt evidensniveau (1b), men flere RCT med sammenligneligt design er nødvendigt for at underbygge resultaterne. Midler med det aktive indholdsstof er tilgængelige i handelen (SkinOCare, Kidsner Willey) og behandlingsprincipperne ligner det der er anvendt i studiet.

Cockayne et al.; Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial.

Randomiseret kontrolleret studie fra Storbritannien og Irland fra 2011. Deres primære mål var at sammenligne 50% SA med kryoterapi til behandling af fodvorter, hvor de kiggede på den kliniske effektivitet af behandlingerne.

Der var tale om et multicenterstudie med 242 patienter fra i alt 14 fodterapiklinikker og almen praksis mellem november 2006 og januar 2010. Deres eksklusionskriterier var patienter med dårlig helingsevne, immunsupprimerede eller i immunsupprimerende behandling, neuropati, dialyse, kuldeintolerance, anden alvorlig sygdom, patienter der ikke var i stand til at give informeret samtykke og patienter der var med i andre forsøg med behandling af fodvorter.

Patienterne skulle være mindst 12 år og have en fodvorte som en sundhedsprofessionel havde vurderet egnet til behandling både med SA og kryoterapi. De 242 patienter der matchede inklusionskriterierne blev randomiseret, men to af dem faldt fra på grund af randomiseringsfejl. 117 fik kryoterapi og 123 fik topikal behandling med 50% SA. Randomiseringen blev foretaget af et computerprogram eller af York Trials Unit via telefon.

De 117 patienter i kryoterapi-armen fik behandling med flydende nitrogen med 2-3 ugers mellemrum, max 4 gange, af en sundhedsprofessionel. De 123 patienter i 50% SA-armen, blev instrueret af en sundhedsprofessionel i at applicere 50% SA samt plasterforbinding på deres fodvorter i eget hjem dagligt i max 8 uger. Begge grupper fik taget billeder af vorterne ved baseline samt ved opfølgning 12 uger efter randomiseringen. To personer der var blindede for behandlingen vurderede billederne hver for sig. Hvis deres vurdering af en patients behandlingsresultat var forskelligt, blev det vurderet af en tredje person. Det er ikke nærmere beskrevet hvilken baggrund de tre personer der vurderer har.

Hvis der ikke var taget billeder kiggede man på hvordan vorten var blevet beskrevet ved opfølgningen og hvis dette heller ikke forelå, kiggede man på patientens selvbeskrivelse af fodvorterne udfyldt på spørgeskema.

Man grupperede behandlingseffekten i tre kategorier – vorten væk, ikke væk og ikke muligt at vurdere.

På grund af frafald ved opfølgning endte man med 110 patienter i kryoterapi-armen og 119 patienter i 50% SA-armen efter 12 uger.

Man fandt at behandlingsresponsen var ens i de to grupper. Hos 15 patienter i kryoterapigruppen og hos 17 patienter i 50% SA-gruppen fandt man at fodvorterne var væk efter 12 uger. Således behandlingseffekt hos 14% i begge grupper. Man stratificerede for alder, tidligere behandling og fodvortetype mellem de to grupper og fandt at der ikke var signifikant forskel.

Som et sekundært mål kiggede man på hvor mange der oplevede at fodvorterne var væk efter 6 måneder. Dette oplevede 32% af patienterne uden signifikant forskel mellem de to behandlinger. Man kiggede også på patienttilfredsheden med de to behandlinger, og fandt at der var signifikant mere patienttilfredshed med behandlingen i kryoterapigruppen i forhold til i SA-gruppen.

Således fandt man at behandling af fodvorter var lige så effektiv med 50% salicylsyre som med kryoterapi både efter 12 uger og efter 6 måneder, men at der var større patienttilfredshed med kryoterapi.

Der er tale om et relativt stort studie og selve designet er velbeskrevet, hvorfor dette vurderes at være et stærkt studie.

Abdel Meguid et al.; Cryotherapy vs trichloroacetic acid 90% in treatment of common warts.

I dette egyptiske interventionsstudie fra 2018 udført på ambulante patienter i dermatologisk klinik på Assiut universitetshospital sammenlignes frysning med flydende nitrogen spray hver 2 uge i op til 6 uger med ugentlig applikation af trikloreddikesyre ligeledes i op til 6 uger. I alt inkluderes 35 patienter med almindelige vorter på begge kropshalvdele, samlet 414 vorter svarende til 12 vorter per forsøgsdeltager. Patienterne inddeles i to behandlingsarme således at højresidige vorter behandles med frysning og venstresidige med TCA. Resultaterne opgøres dels som graden af volumenreduktion af vorterne i de to behandlingsarme respektivt, men også som komplet kurativ rate fordelt på de to arme. Endelig opgøres bivirkninger. Studiepopulationen (n=35) består hovedsageligt af kvinder og er primært voksne og større børn (>12 år) med en gennemsnitlig alder omkring 26 år. Vorternes alder varierer meget men er gennemsnitligt over et år. Mere end $\frac{2}{3}$ af vorterne er lokaliseret på overekstremiteten.

Man observerede i kryo-gruppen en kurativ rate efter 6 uger på 83% af vorterne, mod blot 21% af vorterne i gruppen der modtog behandling med TCA. Signifikant flere patienter oplevede bivirkninger af kryobehandlingen (71%) sammenholdt med trikloreddikesyre (35%).

Den undersøgte population må antages at adskille sig afgørende fra en dansk almen praksis kontekst, dels på aldersfordelingen blandt patienterne, dels den typiske varighed af vorterne men specielt antallet af vorter hvor det Hollandske materiale ligger <4 og typisk 1-2 vorter per deltager ligger gennemsnittet på 12 i det egyptiske. Dernæst er der tale om en ret lille studiepopulation (n=35). Der synes også at være tale om en mere aggressiv fryseteknik end det formentlig er kutyme hertilands. Den korte behandlingsvarighed kan også have spillet ind på resultatet idet det spekulativt kunne antages at en forsinket immunologisk aktivering mod HPV-virus kunne øge den kurative rate ved en senere kontrol. Med disse forbehold er det imidlertid svært at se bort fra den overbevisende effekt af kryoterapi overfor trikloreddikesyre i behandling af håndvorter og andre almindelige vorter som dette studie peger på.

Cengiz et al.; Effectiveness and safety profile of 40% trichloroacetic acid and cryotherapy for plantar warts

Randomiseret kontrolleret studie fra Istanbul fra 2015. Deres mål var at sammenligne 40% TCA med kryoterapi til behandling af fodvorter, hvor de kiggede på virkning og sikkerhed.

De fandt 65 patienter på den dermatologiske afdeling på Bezmialem Vakif University Hospital mellem februar og april 2015. Eksklusionskriterierne var immunsupprimerende behandling, graviditet/amning, sekundær infektion i vorten, systemisk behandling indenfor 6 måneder, topikal behandling indenfor 2 uger og andre alvorlige sygdomme. Patienterne skulle have mindst 5 vorter som skulle være kommet indenfor 18 måneder. De 65 patienter der matchede inklusionskriterierne blev fordelt så 33 af dem fik kryoterapi og de andre 32 fik topikal behandling med 40% TCA. De 33 patienter i kryoterapi-armen, fik behandling med nitrogenspray i to gange 15 sekunder hver anden uge af den samme læge. De 32 patienter i 40%

TCA-armen, fik penslet fodvorter én gang ugentligt i måned af den samme læge. Begge grupper fik behandling fire gange, men blev set i afdelingen fem gange. Hver gang noterede man udseendet af fodvorter, og tog billeder. Man grupperede behandlingseffekten i fire kategorier - ingen ændring, mild, moderat og god. Fem patienter faldt fra undervejs fordi de stoppede med at komme til opfølgning og de fordelte sig mellem begge grupper således at hver behandlingsgruppe ved afslutningen var på 30 patienter.

Der var ikke signifikant forskel på alder, køn og alderen på vorterne mellem de to grupper.

Man fandt at behandlingsresponsen overordnet set var bedre i 40% TCA-gruppen i forhold til kryoterapi-gruppen. Kun syv patienter blev helt fri for fodvorter, hvoraf seks af dem var i 40% TCA-gruppen. Hvis man alene kiggede på patienter med det bedste behandlingsrespons (moderat og god) befandt 76,6% i TCA-gruppen og kun 46,7% i kryoterapi-gruppen sig indenfor disse to kategorier med bedst outcome. Man fandt ingen systemiske bivirkninger i nogen af behandlingsgrupperne, men fandt at der var signifikant mere smerte ved kryoterapi-behandlingen og signifikant mere kløe ved 40% TCA-behandlingen. Bullae og ulcerationer blev kun fundet i kryoterapi-gruppen.

Således fandt man at behandlingen af fodvorter med 40% TCA var mere effektiv end behandling med kryoterapi og desuden med færre bivirkninger.

Der er tale om et lille studie og beskrivelsen af designet er mangelfuld, hvorfor dette vurderes at være et svagt studie.

Walczuk et al.; Efficacy and Safety of Three Cryotherapy Devices for Wart Treatment: A Randomized, Controlled, Investigator-Blinded, Comparative Study.

Artikel omhandler et randomiseret kontrolleret studie, hvor man sammenligner effekten af 3 kryogene produkter med hhv. nitrogenoxid (N₂O) og dimethylether baseret gasser (DME) fungerende som køleagent.

Undersøgelsens primære fokus er, at undersøge om selve temperaturen spiller en rolle ved behandling af vorter samt et sekundært fokus, om selve applikationsmaterialet af det anvendte produkt spiller en rolle ved behandlingssucces.

Undersøgelsen fandt sted på en dermatologisk klinik i Polen med rekruttering af patienter over 1 år (Juli 2015 - November 2016). Her opnås total antal n=142. Fire personer frasorteres da de ikke opfylder inklusionskriterierne, hvorfor man ender på n=138, hvoraf disse fordeles i 3 behandlingsarme sv.t. n=58, n=40 og n=40. Ved hver behandlingsarm anvendes hhv. produkt 1, 2 og 3, hvor målet er maks. 3 behandlinger med ca. 2-3 uger mellem hver behandling og med fokus på en enkelt vorte.

Observation med vurdering af behandlingseffekt blev foretaget af uafhængigt personale som vurderede progressionen af behandling ved anvendelse af et relevant score-system (Bilag 1).

Vigtigste kriterier for deltagelse var bl.a. alder > 4 år, minimum x 1 nyttilkommet vorte/under 6 måneder, overordnet raske/sunde personer, type af vorte enten hånd/ eller fod/plantar vorte ect. (Bilag 2). Desuden ville man i hver behandlingsarm lave en 50/50 fordeling mellem hånd og fod/plantar vorter. Metodisk tog opfølgning udgangspunkt i ITT analyse gruppen (intention to treat) samt en PP gruppe (per

protokol), hvor man i PP gruppen havde frasorteret 14 patienter sammenlignet med ITT gruppen ved afslutning (Bilag 3).

Ad primær fokus:

Her opererer man med 2 forskellige temperaturer, nemlig nitrogenoxid (N₂O) som præsterer en temp. sv.t. minus 87 grader (celcius) og anvendes ved produkt 1.

Ved produkt 2 og 3 anvendes dimethylether baseret gasser, som opnår en temp. sv.t. omkring minus 57 grader, altså en forskel på 30 grader mellem produkt 1 versus produkt 2/3. Kigger vi på behandlingssucces ved hhv. 1. og 3. behandling opgjort i procent ved hvert produkt, så har vi (Bilag 4):

Produkt 1/N₂O: 29,3% versus 70,7%

Produkt 2/DME: 10,4% versus 46,2%

Produkt 3/DME: 12,5% versus 47,5%

Ovenstående viser altså den kurative rate ved hhv. 1. og 3. behandling af ITT gruppen, altså RR (risk ratio) sv.t. ca. 3 gange højere ved 1. behandling ved sammenligning af produkt 1 versus produkt 2/3; ved PP gruppen var kurative rate endnu højere, sv.t. 82% ved produkt 1 efter 3 applikationer.

Ovenstående blev fundet af statistisk signifikans ved sammenligning af behandlingssucces efter 3 applikationer, ved sammenligning af produkt 1 versus produkt 2/3 med p=0,020 i ITT gruppen og p=0,001 i PP gruppen.

Ad sekundær fokus:

Ved produkt 1 og 2 brugte man polyurethan materiale (hærdet plast) som applikationstip, hvor ved produkt 3 var det metal. Mht. om materiale spiller en rolle, så var det mest relevant at kigge på produkt 2 og 3, hvor begge var identiske ift. type af køle gas, men forskellen var altså type materiale sv.t. tippet af selve produktet med polyurethan versus metal. Her havde man en teori om, at metal var mere termostabil og bedre som et termokonduktivt materiale. Det fremgår dog foroven, at trods denne forskel, så er det blot 1-2 % forskel i succesrate ved sammenligning af produkt 2 versus 3, hvor man må sige, at uanset materiale, så er temperaturen den afgørende faktor. Lavere temperatur medfører mere vævsdestruktion og dermed forbundet med højere succes ved bekæmpelse af vorter.

Resultater

I Cockayne et al. (3) Undersøges effekten af 50 % SA sammenlignet med frysning med flydende nitrogen. Man fandt i studiet ingen forskel i effekten mellem de to behandlinger til behandling af fodvorter efter 12 uger eller 6 måneder. Komplet helbredelse sås hos 14 % i begge grupper ved primært endemål efter 12 uger. Efter 6 måneder var samlet 32 % af deltagerne vortefri og der sås heller ikke her forskel i de to behandlingsarme. Man fandt lidt overraskende betydelig større behandlingstilfredshed i kryoterapi-armen end i SA-armen.

I Cengiz et al. (5) Sammenlignes 40 % TCA med flydende nitrogen. Man fandt bedst effekt på fodvorter af TCA svarende til at 6/30 (20 %), hvor man i kryoterapi-gruppen kun så komplet remission hos 1/30 (3 %). I studiet har man arbejdet med graduerede endepunkter for behandlingseffekten, og tendensen var generelt at TCA var mest

effektfuld også når man så på delvis remission. Der sås generelt færre bivirkninger i TCA-armen end kryoterapi-armen.

I Abdel Meguid et al (4) sammenlignes 90 % trikloreddikesyre med frysning med flydende nitrogen. Man har i studiet set på behandlingseffekten på vorteniveau og ikke patientniveau. Man så komplet remission af vorten i 21 % af tilfældene i TCA-gruppen, mod 83 % i kryogruppen. Der var betydeligt flere bivirkninger i gruppen der modtog kryoterapi.

Bruggink et al. (1) Undersøger SA overfor kryoterapi med flydende nitrogen. Der ses i studiet betydelig bedre effekt på håndvorter ved behandling med kryoterapi sammenholdt med SA. Forskellen er derimod ikke til stede for fodvorterne hvor der generelt sås lave helbredelsesrater men med betydelig forskel afhængig af alder og varighed af vorterne. Studiet har medtaget en kontrolgruppe og der ses i denne gruppe en forholdsvis høj spontan remission for børn med nytilkomne vorter over 40 % efter tre måneder.

I det senere studie af Bruggink et al (2) ser man på kryoterapi med flydende nitrogen overfor MCA til behandling af hånd- og fodvorter. Her findes der ikke signifikant forskel i resultaterne ved behandling af håndvorter. I fodvortegruppen er kryobehandlingen anvendt i kombination med SA uden at dette dog kan vise bedre effekt end MCA alene. Er vorten >6 måneder gammel er MCA faktisk bedst (32 % vs 17 %). Til behandling af fodvorter finder man ikke klinisk relevant forbedring af den kurative rate ved frysning sammenholdt med en vent og se tilgang. For begge de hollandske studier gælder at patienterne oplevede flere bivirkninger til kryoterapien end de topikale behandlinger. Dog var der gennemgående pæn tilfredshed med kryoterapi og på niveau med MCA. Patienterne oplevede behandlingsbyrden størst ved SA, formentlig pga. de hyppige behandlinger sammenholdt med alternativerne.

I studiet af Walczuk et al. Ses på forskellige kryogene metoder til behandling af hånd- og fodvorter. Primært sammenlignes nitrogenoxid med DME med 58 hhv. 40+40 deltagere i de forskellige behandlingsarme. Fokus er at belyse om lavere frysetemperatur øger effekten, dvs. den kurative rate, hvilket man finder at det gør. 71 % af de undersøgte vorter forsvinder efter tre behandlinger med nitrogenoxid, mod 47 % af vorterne ved brug af DME.

Diskussion

I de fem studier vi har gennemgået har vi vurderet tre af dem som værende stærke studier (1)(2)(3). Disse finder at der ikke er forskel på behandling med kryoterapi med flydende nitrogen og pensling med syre i form af MCA og SA. Dog finder man i et studie (1) bedre effekt med kryoterapi end SA når det er håndvorter der behandles og når fodvorter er ældre end 6 måneder finder et studie (2) bedre effekt af MCA end kryoterapi.

I de to svage studier (4)(5) finder man derimod forskel på behandlingseffekten. Det ene (4) finder at kryoterapi virker bedst og det andet (5) at TCA virker bedst.

I Cockayne et al (3) har man til første behandling med kryoterapi kun frosset forsigtigt på vorterne for at vurdere tolerance hos patienterne. Dette betyder at de ikke har fået fuld behandling første gang hvorimod patienter der var i SA-armen fik fuld behandling fra start. Dette kan være et problem da kryo-armen således samlet set måske får mindre behandling end SA-armen. Det ville således være mere sammenligneligt hvis begge grupper fik fuld behandling fra start. Om det ville få en betydning på den endelige behandlingseffekt mellem de to arme er ikke til at vide. Omvendt kan der potentielt også være underbehandling i SA-armen da gruppen er allokeret til selvbehandling og det kræver derfor fuld compliance og korrekt penslingsteknik fra patienterne for at de får fuld behandling. Således vurderer vi samlet set at de to gruppers behandlingsresultater er sammenlignelige.

Der savnes i publikationen nærmere beskrivelse af fryseteknikken og der er potentielt skiftende behandlere involveret hvilket kan gøre at behandlingen ikke bliver ensartet mellem patienterne. Effekten heraf på resultatet er usikker og udgør næppe en systematisk bias. Der foreligger ikke en beskrivelse af hvem der foretager den visuelle bedømmelse af behandlingsresultatet, men da det er ens for begge behandlingsarme vurderer vi det ikke burde give skævvridning af resultaterne. Havde studiet haft en kontrol-arm havde det været muligt at vurdere om behandlingseffekten som er ens for kryo-armen og SA-armen reelt er en behandlingseffekt eller om vi ville se det samme end-point uden behandling. Studiepopulationen finder vi ikke er direkte sammenlignelig med den typiske vorte-population i almen praksis i Danmark, da man i studiet helt har fravalgt patienter under 12 år. Denne gruppe patienter er ellers dem vi ser flest af med fodvorter i almen praksis i Danmark. Vorternes alder er ikke nærmere beskrevet hvilket er ærgerligt da det har vist sig at være en vigtig variabel, særligt for fodvorternes vedkommende (2).

I de to studier af Bruggink et al (1)(2) er patienterne også allokeret til selvbehandling ligesom i Cockayne et al (3). Man har dog her forsøgt at minimere den potentielle underbehandling ved at lave tæt opfølgning af hjemmesygeplejersker, samt grundig oplæring af forsøgsdeltagerne. For at kvantificere compliance har man lavet spørgeskemaer til deltagerne og efterfølgende lavet stratificerede analyser som ikke tyder på at dårlig compliance har skævvredet resultaterne. Selvom studiedesigns med selvbehandling giver en risiko for underestimering af behandlingseffekten, så gør det også behandlingsresultaterne mere overførbare til virkeligheden, da det er forventeligt at compliance langt fra er 100% hos vores patienter. I det ældste studie (1) har man en mindre studiepopulation end i det senere studie (2), hvilket som anført kan svække resultaternes styrke. Der er dog i begge studier tale om ret store set-up's og resultaterne i studierne bestyrker hinanden. Det samme gælder det britiske studie (3) som overordnet set kommer frem til samme konklusion. De ovenfor beskrevne tre studier har i det store hele sammenlignelig opbygning og støtter således hinandens konklusioner.

Meguid et al (4) kommer som det eneste studie frem til at kryoterapi virker bedre end pensling med syre (TCA). Studiets store svaghed er de ganske få forsøgsdeltagere som man har forsøgt maskeret ved at tælle vorter i stedet for patienter. Slut-evalueringen finder allerede sted efter 6 uger og det betyder at der nok er nogle recidiver af vorter (hvor virus ikke er clearet sufficient) som ikke kommer med og behandlingsresultatet kommer til at fremstå bedre end det reelt er. Dette er dog ens for

behandlingsgrupperne og vi vurderer derfor at det ikke giver nogen skævvridning af resultatet.

Cengiz et al (5) er ligesom Meguid et al (4) et lille studie, men kommer frem til det modsatte resultat, nemlig at TCA virker bedre end frysning med flydende nitrogen. Der savnes en beskrivelse af randomiseringsprocessen hvilket kan skævvride resultatet hvis denne ikke er blindede. Der er anvendt forskellige frysuregimer i de to studier, hvilket kan have indvirkning på effekten. I det tyrkiske studie (5) er det problematisk at deltagerne så sent som 2 uger før inklusionen i studiet kan have modtaget anden topikal behandling af deres vorter. Hvis topikal behandling virker i mere end 2 uger vil dette give disse patienter et bedre slutresultat. Hvis sådanne patienter er ligeligt fordelt mellem behandlingsgrupperne giver det ikke skævvridning, men nu ved vi jo netop ikke noget om randomiseringsprocessen og vi ved derfor ikke om der er skævvridning.

Overordnet set finder vi at resultaterne i de to små studier ikke vægter betragteligt sammenholdt med de tre europæiske studier. De giver således ikke anledning til at rokke afgørende ved konklusionen deri.

Slutteligt kan vi konkludere at vi ikke finder overbevisende forskel på kryoterapi med flydende nitrogen og topikal behandling med de syrebaserede præparater SA, TCA og MCA. Dog skal det nævnes at hvis der er tale om håndvorter ser det ud til at kryoterapi er pensling med SA overlegent (1), men ikke hvis der pensles med MCA som er på lige fod med kryoterapi (2).

Sideløbende har vi set på om behandlingseffekten ved frysning afhænger af den temperatur der opnås i det behandlede væv. Man har i studiet af Imko Walczuk et al (6) fokuseret på to forskellige kryogasser, henholdsvis Nitrogenoxid (NO) og dimetyläter (DME), med temperaturer på hhv. -87 grader og -57 grader. Konklusionen er at jo lavere frysetemperatur der anvendes des mere effektiv vævsdestruktion, og dermed øget behandlingssucces på vorterne. Ud over at kigge på temperatur som variabel har man i studiet også interesseret sig for om typen af device der anvendes til frysning med DME spiller nogen rolle. Det finder man ikke. Af kritiskpunkter i forhold til studiets opbygning kan nævnes at man har valgt ikke at stratificere på henholdsvis hånd- og fodvorter som jo synes at respondere forskelligt på kryobehandling. På samme måde udelukkes vorter ældre end 6 måneder, som netop har vist sig at være de mest behandlingsrefraktære. Havde man medtaget disse patienter havde det nok givet mindre behandlingseffekt hvilket havde udtyndet resultaterne og vist en mindre forskel på de forskellige frysningstemperaturer. I studiet observeres en aftagende behandlingsforskel over de gentagne frysecykli. Det kunne have været interessant at se om forskellen således var udlignet helt hvis man havde forlænget behandlingsperioden. Endeligt savner vi en behandlingsarm med flydende nitrogen (N), som synes generelt at være den anerkendte guldstandard indenfor dermatologisk praksis. N fryser ved en temperatur på -196 grader, så man kunne forestille sig at det gav endnu bedre behandlingsresultat end ved de frysetemperaturer der er brugt i studiet, men det vides ikke når det ikke er medtaget. Vi savner også en kontrolgruppe med ubehandlede patienter for at kunne sige noget om hvorvidt frysning overhovedet har en effekt sammenlignet med ingen behandling ligesom det også savnes i de tidligere nævnte studier.

Konklusion og perspektivering

Vores litteraturstudie viste at kryoterapi og pensling med syreholdige præparater er ligeværdige. Der er dog flere perspektiver at tage højde for når vi skal vurdere hvilken behandling der er den bedste til behandling af vorter i almen praksis. Der er naturligvis patienternes perspektiv, men også et samfundsperspektiv hvor økonomi spiller en afgørende rolle. Endelig er der den praktiserende læges perspektiv som både rummer økonomi, men også drift og kapacitet.

Ydelsen for kryoterapibehandling af vorter i almen praksis bortfaldt i 2008. Det er vores indtryk at derefter forsvandt en stor andel af vortebehandlingen ud af almen praksis. Formentlig er noget af behandlingen overgået til hudlægerne, men i særdeleshed foregår den nu også ude i de små hjem med pensling. Sidstnævnte medfører en større andel af egenbetaling for borgerne og samtidig en besparelse for den offentlige sygesikring. Vores litteraturstudie giver ikke anledning til at tro at dette har medført en generel forringelse af vortebehandlingen for patienterne. I mange almen praksisser er vortebehandlingen mere eller mindre forsvundet, men vi forestiller os ikke at dette har medført et økonomisk tab for praksis, da ressourcerne formentlig er kanaliseret andetsteds hen. Det er samtidig også forbundet med en del udgifter for almen praksis at anskaffe og vedligeholde apparatur til kryoterapi, særligt flydende nitrogen.

Lader man så patienterne i stikken ved at praksis ikke tilbyder kryoterapi af vorter. Umiddelbart nej, men en faldgruppe kan være de økonomisk trængte familier da penslingsbehandlingerne ofte er relativt dyre, især hvis vorterne kræver længere tids behandling. Endnu en faldgruppe er de patienter der simpelthen ikke har compliance til selvbehandling. I de tilfælde hvor lægen vurderer at rimelig compliance til selvbehandling ikke er realistisk, eller at familien ikke har de økonomiske ressourcer til selvbehandling bør denne overveje at henvise til hudlæge, hvis der ikke er mulighed for behandling i egen praksis. Alternativt kunne man tilbyde patienten at komme i praksis til ugentlig pensling med eksempelvis MCA over en periode, hvis compliance til selvbehandling skønnes utilstrækkelig. Vælger man i sit lægehus at anskaffe udstyr til frysning af vorter, må vi ud fra litteraturen formode at flydende nitrogen er guldstandard. Der er dog holdepunkter for, at man kan opnå rimelige resultater med metoder med lavere frysetemperatur, evt ved at anvende flere frysecykli. Drejer det sig om håndvorter kan tærsklen sænkes for viderehenvielse til hudlæge eller frysning i praksis, hvis denne mulighed forefindes, med baggrund i Bruggink et al (1).

Endeligt er det vigtigt at fastslå, at særligt for nytilkomne vorter og vorter hos børn ses der relativt høje spontane remissionsrater. Forskellen mellem afventende tilgang og behandling med kryoterapi eller topikale behandlinger er her beskedne, og i nogle tilfælde uden reel statistisk forskel. Dette forhold bør indgå i dialogen med patienten når der skal tages beslutning omkring behandlingen.

Referenceliste

1. SC Bruggink et al.; Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: Randomized controlled trial
2. SC Bruggink et al.; Monochloroacetic acid application is an effective alternative to cryotherapy for common and plantar warts in primary care: A RCT
3. Cockayne et al.; Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial
4. Abdel Meguid et al.; Cryotherapy vs trichloroacetic acid 90% in treatment of common warts
5. Cengiz et al.; Effectiveness and safety profile of 40% trichloroactic acid and cryotherapy for plantar warts
6. Walczuk et al.; Efficacy and Safety of Three Cryotherapy Devices for Wart Treatment: A Randomized, Controlled, Investigator-Blinded, Comparative Study
7. Williams Hc et al.; The descriptive epidemiology of warts in British school children

Hjemmesider:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

<https://www.matas.dk>

<https://www.webapoteket.dk>

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/>

https://www.speam.dk/files/21/vorter_i_almen_praksis.pdf

https://no.qwe.wiki/wiki/Main_Page

