

# Imikwimod w leczeniu kłykcin kończystych narządów płciowych

## Imiquimod in the treatment of anogenital warts

Igor Michajłowski<sup>1</sup>, Michał Sobjanek<sup>1</sup>, Jerzy Michajłowski<sup>2</sup>, Adam Włodarkiewicz<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Krajka

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Włodarkiewicz

Przeł Dermatol 2009, 96, 411–418

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
imikwimod, kłykciny  
kończyste, leczenie.

**KEY WORDS:**  
imiquimod, genital warts,  
treatment.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
lek. Igor Michajłowski  
Katedra i Klinika  
Dermatologii, Wenerologii  
i Alergologii  
Gdański Uniwersytet  
Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
tel. +48 513 350 082  
e-mail: igor.mich@amg.gda.pl

### ABSTRACT

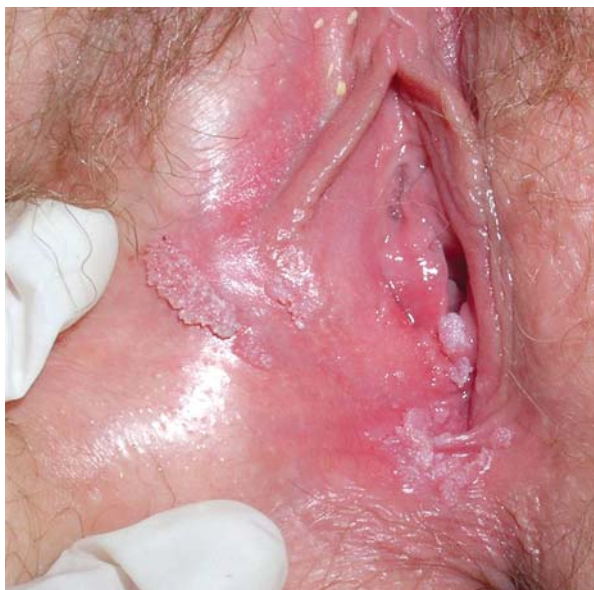
In the treatment of genital warts invasive and non-invasive methods are currently used. More and more often these methods are combined. We present the current knowledge on topical treatment of anogenital warts with imiquimod monotherapy or in combination with other methods. We focus on the treatment of immunocompetent patients, immunosuppressed patients (HIV positive) and pregnant women.

### WPROWADZENIE

Wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus* – HPV), wywołujące zmiany na narządach płciowych, podzielono na podstawie ryzyka onkogennego na trzy typy – małego, umiarkowanego i dużego ryzyka, przy czym nierzadko u jednego pacjenta stwierdza się zakażenie kilkoma typami. Najczęściej wirus jest przenoszony drogą płciową, a wczesne rozpoczęcie współżycia i większa liczba partnerek/partnerów seksualnych koreluje z większym ryzykiem wystąpienia zakażenia HPV. Zaka-

żenie może przebiegać w postaci klinicznie jawnej, subklinicznej (potwierdzenie za pomocą kolposkopii/penisoskopii po wcześniejszej próbie octowej lub badania cytologicznego) oraz utajonej (potwierdzenie testem na obecność DNA HPV) [1]. Większość infekcji HPV przebiega w postaci utajonej.

Kłykciny kończyste są najczęstszą formą klinicznie jawnego zakażenia w obrębie błony śluzowej narządów płciowych. Najczęściej wywołują je typy 6 i 11 wirusa, rzadziej 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52 i 54. W obrazie klinicznym manifestują się zwykle jako kalafiorowate twory, a w początkowej fazie jako



**Rycina 1.** Liczne kłykciny kończyste na wargach sromowych  
**Figure 1.** Multiple genital warts on the labia majora and minora



**Rycina 2.** Kłykciny kończyste zlokalizowane w okolicy ujścia oraz bezpośrednio w cewce moczowej  
**Figure 2.** Genital warts in the urethral orifice and urethra



**Rycina 3.** Przebarwione kłykciny na wzgórku łonowym oraz pojedyncze płaskie grudki na trzonie prącia  
**Figure 3.** Hyperpigmented genital warts on the pubis and single flat papules on the shaft of the penis

zmiany grudkowe o cielistym zabarwieniu (ryc. 1., 2.). Rzadziej spotyka się odmianę barwnikową w postaci płaskich grudek lub guzków o brunatnym zabarwieniu (ryc. 3.). W wyniku tarcia (zazwy-

czaj przy lokalizacji pod napletkiem lub na wargach sromowych) można obserwować zmiany zapalne. Rozpoznanie zazwyczaj ustala się na podstawie obrazu klinicznego. W przypadkach wątpliwych mogą okazać się pomocne badania histopatologiczne oraz testy laboratoryjne wykrywające DNA HPV.

Stosowane w leczeniu kłykciny kończyste metody terapeutyczne można podzielić na inwazyjne i nieinwazyjne [2], przy czym często metody te są łączone (tab. I).

Na początku lat 90. ubiegłego wieku pojawiły się pierwsze doniesienia dotyczące stosowania imikwimodu (IM) w leczeniu zmian na narządach płciowych związanych z zakażeniem wirusem HPV, a w 1997 roku Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) zatwierdziła ten lek do terapii kłykciny kończyste [3]. Obecnie dostępne są wyniki badań dotyczących stosowania 5-procentowego IM w kremie w leczeniu kłykciny kończyste narządów płciowych u chorych immunokompetentnych oraz u pacjentów z immunosupresją. Podejmowano również próby wykorzystania tego leku u dzieci oraz u kobiet w ciąży. Wyniki tych badań przemawiają za skutecznością IM w leczeniu kłykciny kończyste oraz potwierdzają bezpieczeństwo jego stosowania.

Imikwimod jest agonistą receptorów toll-podobnych (ang. *toll-like receptor* – TLR), stymuluje wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną [4]. Wykazuje pośrednie działanie przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe. Aktywność IM opiera się na aktywacji głównie wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, poprzez oddziaływanie z receptorami toll-podobnymi 7. i 8. Stymulacja tego szlaku sygnalizacji prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego  $\kappa$ B, jego przemieszczenia do jądra komórki i indukcji transkrypcji genów dla cytokin prozapalnych,

**Tabela I.** Metody terapeutyczne kłykcinek kończystych  
**Table I.** Therapeutic options for external genital warts

Inwazyjne	Nieinwazyjne
kriochirurgia	miejscowa aplikacja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• imikwimod</li> <li>• podofilina, podofilotoksyna</li> <li>• kwasy – azotowy, salicylowy, trichlorooctowy</li> <li>• 5-fluorouracyl (5-FU)</li> <li>• interferon</li> <li>• cydofowir</li> </ul>
elektrokoagulacja	doogniskowe podanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon</li> </ul>
waporyzacja laserowa (laser CO <sub>2</sub> )	podanie ogólnoustrojowe:
chirurgia (wyłęczekowanie lub styczne ścięcie zmian; obrzezanie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon</li> <li>• pochodne witaminy A (izotretynoina, acytretyna)</li> </ul>

m.in. interferonu  $\alpha$  (ang. *interferon  $\alpha$*  – INF- $\alpha$ ), czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), interleukin 2, 6, 8, 12, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF) oraz chemokin [ang. C-C motif chemokine 3- CCL3 (*macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$*  – MIP-1 $\alpha$ ), C-C motif chemokine 4- CCL4 (ang. *macrophage inflammatory protein-1 $\beta$*  – MIP-1 $\beta$ ), i C-C motif chemokine 2- CCL2 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1)]. Stymulacja odpowiedzi komórkowej polega na aktywacji komórek plazmatycznych produkujących cytokiny, limfocytów B oraz komórek Langerhansa (komórki prezentujące antygen; ang. *antigen presenting cell* – APC), powodując w ten sposób zmniejszenie liczby kopii DNA wirusa.

### IMIKWIMOD W LECZENIU KŁYKCIN KOŃCZYSTYCH U OSÓB IMMUNOKOMPETENTNYCH

Obecnie dostępne są wyniki 5 badań klinicznych, randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, do których włączono 644 pacjentów (tab. II) [5–9]. W 4 badaniach 5-procentowy IM w kremie aplikowano 3 razy w tygodniu [5, 6, 8, 9], a w jednym badaniu codziennie [7]. W 3 badaniach IM stosowano do ustąpienia zmian lub do 16 tygodni [5, 7, 9], a w 2 badaniach – do 8–12 tygodni [6, 8]. Całkowite ustąpienie zmian mieściło się w przedziale od 40% [6] do 70% [8] vs placebo od 0% [6] do 34% [9], częściowe ustąpienie zmian (> 50%) od 76% [5, 6] do 97% [8] vs placebo od 8% [6] do 28% [5]. Podczas obserwacji po 10, 12 oraz 24 tygodniach od zakończenia leczenia odsetek bezobjawowych pacjentów wyniósł odpowiednio 29% [6], 36–41% [5, 8] oraz 70% [8] (ryc. 4A.–C. i 5A., B.).

**Tabela II.** Imikwimod w leczeniu kłykcinek kończystych u osób immunokompetentnych  
**Table II.** Imiquimod in the treatment of anogenital warts in immunocompetent patients

Autorzy	Liczba pacjentów	Sposób stosowania	Całkowite ustąpienie zmian/ częściowe ustąpienie zmian (> 50%)
Edwards i wsp. [5] <sup>1</sup>	109 100	IM 3 razy w tygodniu placebo	50/76 11/28
Beutner i wsp. [6] <sup>2</sup>	45 50	IM 3 razy w tygodniu placebo	40/76 0/8
Beutner i wsp. [7] <sup>1</sup>	94 95	IM codziennie placebo	52/93 3/23
Arican i wsp. [8] <sup>3</sup>	33 10	IM 3 razy w tygodniu placebo	70/97 10/20
Nakagawa [9] <sup>1</sup>	55 53	IM 3 razy w tygodniu przez 4–8 tygodni placebo	64/? 34/?
IM	336		
placebo	308		

<sup>1</sup>IM aplikowano do ustąpienia zmian lub do 16 tygodni, <sup>2</sup>IM aplikowano do 8 tygodni, <sup>3</sup>IM aplikowano do 12 tygodni, ?brak danych



**Rycina 4.** Liczne zmiany wirusowe na żołądździ i napletku. A – przed leczeniem, B – słabo nasilony odczyn zapalny oraz częściowe ustąpienie zmian po tygodniu leczenia, C – całkowite ustąpienie wykwitów po 4 tygodniach leczenia

**Figure 4.** Multiple viral lesions on glans and prepuce of the penis. A – before treatment, B – slight inflammatory reaction and partial disappearance of the lesions after one-week therapy, C – complete disappearance of the lesions after four weeks of treatment



**Rycina 5.** Pojedyncza kłykcina na napletku. A – przed leczeniem, B – ustąpienie zmiany po 4 tygodniach leczenia  
**Figure 5.** Single genital wart on prepuce. A – before treatment, B – disappearance of the lesion after four weeks of treatment

#### IMI KWIMOD VS 5-FLUOROURACYL

W jednym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą porównano skuteczność IM z 1-procentowym 5-fluorouracylem (5-FU) (tab. III) [10]. Oba preparaty aplikowano 3 razy w tygodniu do ustąpienia zmian lub do 16 tygodni. Całkowite ustąpienie zmian było większe w grupie chorych leczonych IM. Po 12 tygodniach od zakończenia terapii odsetek bezobjawowych pacjentów w obu grupach praktycznie się nie zmienił.

**Tabela III.** Imikwimod vs 5-FU w leczeniu kłykciny kończystych  
**Table III.** Imiquimod vs. 5-FU in the treatment of genital warts

Autorzy	Liczba pacjentów	Rodzaj terapii	Całkowite ustąpienie zmian
Romero-Sanchez i wsp. [10]	55	IM 3 razy w tygodniu	55
	55	5-FU 3 razy w tygodniu	36

## IMIKWIMOD A METODY INWAZYJNE

Schöfer i wsp. [11] ocenili częstość nawrotów kłykcinek kończystych po leczeniu metodami inwazyjnymi (grupa A), po terapii IM w monoterapii (grupa B) oraz po leczeniu metodami inwazyjnymi z następową aplikacją IM (grupa C). W grupie A (100 pacjentów) kłykciny kończyste usuwano za pomocą jednej z następujących metod: kriochirurgii, elektrokoagulacji, waporyzacji laserowej lub zabiegu chirurgicznego. W niektórych przypadkach (przy braku skuteczności po pierwszym zabiegu) tę samą procedurę powtórzono po 4 tygodniach. W grupie B (155 osób) w leczeniu kłykcinek kończystych stosowano IM 3 razy w tygodniu do ustąpienia zmian lub do 16 tygodni. Pacjentów z grupy C (103 chorych) poddawano najpierw zabiegom inwazyjnym, a dopiero po ustąpieniu widocznych zmian chorobowych (kłykcinek oraz zmian zapalnych) stosowano IM 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni. Następnie z każdej grupy wyłoniono bezobjawowych pacjentów oraz włączono ich do grupy, którą obserwowano przez 6 miesięcy. Odsetek bezobjawowych pacjentów po tym czasie obserwacji był największy w przypadku stosowania IM w monoterapii (grupa B) i wyniósł 93,7%. Nieco mniejszy odsetek (91,5%) obserwowano w grupie C oraz znacznie mniejszy w grupie A (73,6%). Wysoką skuteczność adiuwantowej terapii IM u pacjentów po wcześniejszym usunięciu zmian wirusowych za pomocą lasera w zapobieganiu nawrotom kłykcinek kończystych potwierdzają Hoyme i wsp. [12].

Kaspari i wsp. [13] również donoszą o skuteczności adiuwantowej terapii kłykcinek kończystych za pomocą IM (3 razy w tygodniu przez 3–4 miesiące) u pacjentów po chirurgicznym usunięciu zmian wirusowych z kanału odbytu. Podczas 9-miesięcznej obserwacji po leczeniu autorzy nie stwierdzili nawrotów.

## IMIKWIMOD W LECZENIU KŁYKCIŃ KOŃCZYSTYCH U KOBIET W CIĄŻY

W badaniach oceniających skuteczność IM u kobiet w ciąży (łącznie u 18 kobiet w II–III trymestrze ciąży) lek ten aplikowano 3 razy w tygodniu do usta-

pienia zmian lub do 4–8 tygodni (tab. IV) [14, 15]. Całkowite ustąpienie zmian odnotowano u 14 ciężarnych. Ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (1 pacjentka) oraz skurcze macicy (1 pacjentka). W ostatnim przypadku terapię przerwano. U urodzonych dzieci nie stwierdzono żadnych zaburzeń.

## IMIKWIMOD U PACJENTÓW Z IMMUNOSUPRESJĄ

W czterech badaniach oceniono skuteczność IM w leczeniu kłykcinek kończystych u 233 pacjentów zakażonych HIV (tab. V) [16–19]. 5% IM w kremie aplikowano 3 razy w tygodniu do ustąpienia zmian lub do 16–20 tygodni. Całkowite ustąpienie zmian po 16 tygodniach leczenia stwierdzono w 11–32% przypadków [16, 19]. Największy odsetek wyleczeń (40%) osiągnięto przy przedłużeniu terapii do 20 tygodni [18]. Częściowe ustąpienie zmian (> 50%) mieściło się w przedziale 24–49% (ryc. 6A.–D.) [17, 18].

## CZYNNIKI MAJĄCE WPŁYW NA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE IMIKWIMODEM

Dede i wsp. [20] badali u kobiet różnice w odpowiedzi na leczenie za pomocą IM (3 razy w tygodniu przez 16 tygodni) w zależności do typu HPV. Do badania włączono 132 kobiety z histologicznie potwierdzonymi kłykcinkami kończystymi w okolicy anogenitalnej. Oznaczenia poszczególnych typów wirusa HPV wykonano za pomocą metody PCR. U 80% kobiet odnotowano całkowite ustąpienie zmian, przy czym największy odsetek wyleczeń (72,6%) stwierdzono u chorych zakażonych HPV 6, nieco mniejszy (66,7%) w przypadku typu HPV 11. W razie współistnienia obu typów wirusa (HPV 6 i HPV 11) odsetek wyleczeń był znacznie mniejszy 35%.

Maqueo i wsp. [21] oceniali skuteczność leczenia za pomocą IM u pacjentów w zależności od lokalizacji i wielkości zmian. Lek aplikowano 3 razy w tygodniu do ustąpienia zmian lub do 12 tygodni. U 22 le-

**Tabela IV.** Imikwimod w leczeniu kłykcinek kończystych u kobiet w ciąży

*Table IV.* Imiquimod in the treatment of anogenital warts in pregnant women

Autorzy	Liczba pacjentek/ /tydzień (trymestr) ciąży	Rodzaj terapii	Całkowite ustąpienie zmian (liczba pacjentów [%])/częściowe ustąpienie zmian (liczba pacjentów [%])
Maw [15]	I/16. tydzień	IM 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie	1 (100%)/1 (100%)
Audisio i wsp. [14]	17/II–III trymestr	IM 3 razy w tygodniu do 8 tygodni	13 (76,6%)/1 (5,8%)

**Tabela V.** Imikwimod w leczeniu kłykcin kończystych u pacjentów z immunosupresją  
**Table V.** Imiquimod in the treatment of genital warts in immunosuppressed patients

Autorzy	Liczba pacjentów	Rodzaj terapii	Całkowite ustąpienie zmian (% pacjentów)/częściowe ustąpienie zmian (> 50%) [%]
Gilson i wsp. [16] <sup>1*</sup>	65	IM 3 razy w tygodniu placebo	11/38
	35		6/14
Cusini i wsp. [17] <sup>*</sup>	75 (HIV+)	IM 3 razy w tygodniu	31/24
	50 (HIV-)	IM 3 razy w tygodniu	62/24
Herrera i wsp. [18] <sup>2**</sup>	43	IM 3 razy w tygodniu	23/49 (po 16 tygodniach) 40/32 (po 20 tygodniach)
Saiag i wsp. [19] <sup>1**</sup>	50	IM 3 razy w tygodniu	32/58

<sup>\*</sup>badanie kontrolowane, <sup>\*\*</sup>badanie otwarte, <sup>1</sup>IM aplikowano do ustąpienia zmian lub do 16 tygodni, <sup>2</sup>IM aplikowano do 8 tygodni



**Rycina 6.** Atypowe zmiany wirusowe umiejscowione na żołądź u pacjenta z immunosupresją. A – przed leczeniem, B – uwidocznienie zmian subklinicznych (próba octowa), C – nadżerka w miejscu aplikacji leku (po 6 tygodniach leczenia), D – całkowite ustąpienie zmian (po 10 tygodniach leczenia)

**Figure 6.** Atypical viral lesions on glans penis in immunosuppressed patient. A – before treatment, B – visualization of subclinical lesions (acetic acid test), C – erosion in place of drug application (6 weeks after treatment), D – complete disappearance of the lesions (10 weeks after treatment)



**Rycina 7.** A – rozlany rumień na żołędzi i napletku, szczególnie nasilenie odczynu zapalnego w miejscu wcześniejszych zmian wirusowych. B – liczne kłykiciny na żołędzi i napletku: miernie nasilony odczyn zapalny (po tygodniu leczenia). C – liczne kłykiciny na żołędzi i napletku, nasilony stan zapalny po 2 tygodniach leczenia – terapię przerwano

**Figure 7.** A – erythema on glans penis and prepuce, increased inflammatory reaction in place of previous viral lesions. B – multiple genital warts on glans penis and prepuce, mild inflammatory reaction (after one week of treatment). C – multiple genital warts on glans and prepuce: pronounced inflammatory reaction after two weeks of treatment. The therapy was discontinued

czonych chorych nie stwierdzono wpływu powyższych czynników na skuteczność terapii.

#### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej dotyczą one reakcji skórnych i śluzówkowych w miejscu aplikacji leku i wiążą się z jego mechanizmem działania (ryc. 7A.-C.). Zaczerwienienie, tworzenie się nadżerek oraz powierzchownych owrzodzeń należy do najczęstszych z nich i obserwuje się je u około 30% pacjentów [5-9]. Najczęstszymi dolegliwościami subiektywnymi, które zwykle ustępują po odstawieniu leku na kilka-kilkanaście dni są świąd, pieczenie oraz bolesność. Obecność u pacjentów powyższych reakcji może być związana nie tylko z IM, lecz również z podłożem stosowanego kremu. Do znacznie rzadziej występujących objawów ogólnych zalicza się: bóle głowy, mięśni oraz zmęczenie.

#### PODSUMOWANIE

IM 5% w kremie znajduje zastosowanie w leczeniu kłykcin kończystych w okolicy anogenitalnej, a wiele badań potwierdza jego skuteczność u osób immunokompetentnych zarówno w monoterapii,

jak i w połączeniu z metodami inwazyjnymi. Próby leczenia zakażeń wirusowych u pacjentów z immunosupresją oraz u kobiet w ciąży okazały się również skuteczne. W tych grupach chorych niezbędne są jednak dalsze badania, które pozwolą określić optymalny czas terapii (u chorych z immunosupresją) oraz jej bezpieczeństwo (u kobiet w ciąży).

*Wszystkie zamieszczone w pracy ryciny są własnością autorów.*

#### Piśmiennictwo

1. **Majewski S.:** Zmiany wywołane przez genitalne typy wirusów brodawczaka: profilaktyka i leczenie. *Dermatol Estet* 2003, 5, 58-60.
2. **Lacey C.J.:** Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol* 2005, 32 Suppl 1, S82-S90.
3. **Majewski S., Jabłońska S.:** Nowy immunomodulator – imiquimod w leczeniu zmian w obrębie błon śluzowych narządów płciowych i skóry wywołanych wirusem brodawczaka (HPV). *Przeł Dermatol* 2003, 90, 47-53.
4. **Schön M.P., Schön M.:** Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007, 157 Suppl 2, S8-S13.
5. **Edwards L., Ferenczy A., Eron L., Baker D., Owens M.L., Fox T.L. i inni:** Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Human PapillomaVirus Study Group. Arch Dermatol* 1998, 134, 25-30.
6. **Beutner K.R., Spruance S.L., Hougham A.J., Fox T.L., Owens M.L., Douglas J.M. Jr.:** Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998, 38, 230-239.
7. **Beutner K.R., Tyring S.K., Trofatter K.F. Jr, Douglas J.M. Jr, Spruance S., Owens M.L. i inni:** Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment

- of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42, 789-794.
8. **Arican O., Guneri F., Bilgic K., Karaoglu A.:** Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2004, 31, 627-631.
  9. **Nakagawa H.:** Randomized, double-blind, dose-response study of imiquimod cream in patients with external genital/perianal warts (condyloma acuminatum). *Jpn J Sex Transm Dis* 2007, 18, 134-144.
  10. **Romero-Sanchez A., Castro-Castaneda B., Abad-Gastelum M.A.:** Comparative study using 5% imiquimod cream vs 1% 5-fluorouracil cream for the treatment of genital warts in male patients. Abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 22 Sep 2001, Chicago (IL), 457.
  11. **Schöfer H., Van Ophoven A., Henke U., Lenz T., Eul A.:** Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 642-648.
  12. **Hoyme U.B., Hagedorn M., Schindler A.E., Schneede P., Hopfenmüller W., Schorn K. i inni:** Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002, 10, 79-88.
  13. **Kaspari M., Gutzmer R., Kaspari T., Kapp A., Brodersen J.P.:** Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol* 2002, 147, 757-759.
  14. **Audisio T., Roca F.C., Piatti C.:** Topical imiquimod therapy for external anogenital warts in pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2008, 100, 275-276.
  15. **Maw R.D.:** Treatment of external genital warts with 5% imiquimod cream during pregnancy: a case report. *BJOG* 2004, 111, 1475.
  16. **Gilson R.J., Shupack J.L., Friedman-Kien A.E., Conant M.A., Weber J.N., Nayagam A.T. i inni:** A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. *Imiquimod Study Group. AIDS* 1999, 13, 2397-2404.
  17. **Cusini M., Salmasso F., Zerboni R., Carminati G., Vernaci C., Franchi C. i inni:** 5% imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS* 2004, 15, 17-20.
  18. **Herrera S., Correa L.A., Wolff J.C., Gaviria A., Tyring S.K., Sanclemente G.:** Effect of imiquimod in anogenital warts from HIV-positive men. *J Clin Virol* 2007, 39, 210-214.
  19. **Saiag P., Bauhofer A., Bouscarat F., Aquilina C., Ortonne J.P., Dupin N. i inni:** Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study. *Br J Dermatol* 2009, 161, 904-909.
  20. **Dede M., Kubar A., Yenen M.C., Alanbay I., Guven S., Mesten Z. i inni:** Human papillomavirus-type predict the clinical outcome of imiquimod therapy for women with vulvar condylomata acuminata. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007, 86, 968-972.
  21. **Maqueo J.A., Cortés-González J.R., Gómez-Guerra L.S.:** Localization and size as prognostic factors of response to treatment with 5% imiquimod cream in non circumcised males with penile condyloma acuminata. *Arch Esp Urol* 2008, 61, 711-715.

**Otrzymano:** 20 X 2009 r.

**Zaakceptowano:** 13 XI 2009 r.