

Nadzór po wprowadzeniu do obrotu leczenia mikrofalowego brodawek podeszgowych i zwykłych u osób dorosłych.

Ivan Bristow ¹, Shailesh Joshi ², Jonathan Williamson ², Michael Ardern-Jones ³

¹Private Practice, Lymington, Wielka Brytania

² Emblation Limited, Alloa, Wielka Brytania

³ Faculty of Medicine, University of Southampton, Wielka Brytania

Abstrakt

Ręczny wyrób mikrofalowy (Swift[®], Emblation Limited) uzyskał licencję i jest dostępny do zastosowań klinicznych od 2016 roku w dziedzinie podologii i dermatologii oraz jest szeroko stosowany w leczeniu brodawek skórnych. W ramach prowadzonego przez producenta nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu, do klinik podologicznych w Wielkiej Brytanii, w których stosuje się wyrób Swift[®], rozesłano internetową ankietę składającą się z 79 pytań. Odpowiedzi udzieliło łącznie 126 klinik (59,6%). 6998 dorosłych (< 65 lat) poddano leczeniu brodawek metodą mikrofalową (81,9% brodawek podeszgowych; 18,1% brodawek zwykłych, innych niż podeszwove). Mediana współczynnika skuteczności wyniosła odpowiednio 79,2% (65,9–87,5%) i 82,3% (71,4–100%). U starszych osób dorosłych (powyżej 65 lat) współczynniki skuteczności były podobne w obu lokalizacjach: podeszwovej (73,2%, 50-90%, n=1232) i innej niż podeszwowa (80,0%, 42,1-100%, n=276). Mediana trzech zabiegów była wymagana do ustąpienia choroby. Analiza danych w podgrupach wykazała dobry wskaźnik wyleczenia u pacjentów z cukrzycą (79,6%), ale niższy u osób z obniżoną odpornością (61,3%) i osób z chorobami autoimmunologicznymi (58,6%). Ogólnie rzecz biorąc, średnie zadowolenie użytkownika zostało ocenione jako „bardzo zadowolony” w 10-punktowej skali (n=93 badanych). Zgłoszono niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych, w tym powstawanie pęcherzy, powierzchowne owrzodzenia i utrudnione gojenie (n=7). Pomimo ograniczeń ankiety przeprowadzonej po wprowadzeniu produktu do obrotu, dane te dostarczają dobrych dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia brodawek skórnych metodą mikrofalową Swift[®].

Co już wiadomo na ten temat?

- Wykazano, że leczenie mikrofalami jest skuteczne w leczeniu brodawek skórnych.

Co dodaje badanie?

INFORMACJA: To wydanie wstępne przedstawia nowe badania, które nie zostały potwierdzone w drodze recenzji naukowej i nie powinno być wykorzystywane do wyznaczania wytycznych dla praktyki klinicznej.

- Niniejsza ankieta dla klinik stosujących zabiegi mikrofalowe SWIFT wykazała skuteczność i bezpieczeństwo wyrobu w leczeniu 8506 dorosłych pacjentów z brodawkami zwykłymi i podeszwowymi.
- Odpowiadające kliniki sygnalizują skuteczność z dobrymi współczynnikami wyleczenia i niskim poziomem zdarzeń niepożądanych, wykazując, że mikrofałe są bezpiecznym i skutecznym sposobem leczenia brodawek podeszwowych i zwykłych.

Wstęp

Brodawki skórne są częstą infekcją naskórka wywoływaną przez wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Pomimo szerokiego zakresu zalecanych metod leczenia, metaanaliza wyników leczenia wykazała rozczarowujące współczynniki wyleczenia w porównaniu z placebo ¹. W ostatnich latach ukazało się wiele prac badających wykorzystanie ciepła jako metody leczenia infekcji skóry wywołanej wirusem HPV ^{2,3}. Brodawki podgrzane do około 41° – 44° Celsjusza wykazały lepszy współczynnik wyleczenia w porównaniu ze zmianami nieleczonymi⁴. Energia mikrofalowa to metoda zdolna do szybkiego zwiększania temperatury tkanek poprzez ogrzewanie dielektryczne i jest dostępna do ręcznego stosowania na skórze (Swift® Emblation Limited, Alloa, Szkocja). W badaniach przedklinicznych na ludzkiej skórze wykazaliśmy, że terapia mikrofalowa indukuje regulację białka szoku cieplnego o masie 70 (HSP70) i zwiększa ekspresję antygenów HPV przez komórki dendrytyczne do limfocytów T CD8+ przez keratynocyty. Powoduje to zwiększoną aktywację limfocytów T ⁵. Kolejne badanie kliniczne wykazało 75,9% współczynnik wyleczenia opornych zmian podeszwowych u dorosłych po czteromiesięcznym stosowaniu energii mikrofalowej na zmiany chorobowe za pomocą wyrobu⁶. Wyrób wprowadzono na rynek powszechny w 2016 roku, a poniżej zamieszczono najnowsze wyniki nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, zgodnie z wymogami przepisów UE dotyczących wyrobów medycznych.

Metody

Użytkownicy wyrobu mikrofalowego Swift zostali zidentyfikowani na podstawie bazy danych klientów producenta i zaproszeni pocztą elektroniczną do wypełnienia ankiety. Respondentom zaoferowano zachętę do wypełnienia ankiety w postaci przyszłej zniżki na serwisowanie wyrobu Swift. Przybliżony czas potrzebny na wypełnienie ankiety wynosił 45-60 minut. Na wypełnienie ankiety wyznaczono termin dwóch miesięcy. Odpowiedzi zebrano przy użyciu bezpiecznego oprogramowania do ankiet online. Spośród 79 pytań (plik uzupełniający 1),

52 było niezależnych, a 27 było zależnych. 49 (62%) badało zastosowanie kliniczne, 18 (23%) skuteczność i 7 (9%) zadowolenie pacjentów. Dane oceniano przy użyciu oprogramowania statystycznego Minitab® 14.0.

Wyniki

Na 193 wystanych zaproszeń do systemu on-line wpłynęło 126 odpowiedzi (65,3%) (tabela 1). Spośród nich 22 (17,4%) stanowiły zduplikowane odpowiedzi otrzymane od 11 gabinetów, co równa się wskaźnikowi odpowiedzi na kwestionariusz wynoszącemu 59,6% zaproszonych gabinetów podologicznych, co wskazuje na szeroki zakres doświadczeń respondentów ze Swift (tabela 2). Dokładny powód zduplikowanych odpowiedzi nie był możliwy do wykrycia retrospektywnie, ale z zarejestrowanego czasu wprowadzania danych wynikało, że w większości przypadków druga odpowiedź zawierała więcej danych, co sugeruje, że pierwsze wprowadzanie danych zostało wstrzymane w celu zebrania większej ilości informacji. Chociaż w ramach rygorystycznego podejścia do analizy danych wykluczaliśmy wszystkie praktyki z duplikatami wpisów, analiza wrażliwości wykazała, że poprzez uwzględnienie jednego ze zduplikowanych wpisów (z największą ilością danych), zgłoszone ustalenia nie uległy znaczącej zmianie. Odrzucono 11 odpowiedzi (8,7%), gdyż co najmniej jedna z podanych odpowiedzi była niezgodna z inną, co sugerowało możliwość niezrozumienia postawionych pytań. Ogółem wprowadzono dane dla 77,5% ($\sigma = 0,16$) pytań niezależnych (rys. 1).

Skuteczność

U dorosłych (poniżej 65 roku życia), 5733 (mediana 53,5 na praktykę) pacjentów z brodawkami podeszwowymi i 1265 (mediana 6 na praktykę) pacjentów z brodawkami zwykłymi (niepodeszwowymi) było leczonych wyrobem Swift. Analiza skuteczności na podstawie danych z retrospektywnego kwestionariusza nie była możliwa w przeliczeniu na brodawkę, dlatego wyniki przedstawiono w odniesieniu do każdego pacjenta. Mediana współczynnika skuteczności (zdefiniowana jako liczba wyleczonych przypadków podzielona przez liczbę zakończonych terapii) wyniosła odpowiednio 79,2% (65,9–87,5%) i 82,3% (71,4–100%). Grupa dorosłych w wieku powyżej 65 lat obejmowała mniejszą liczbę leczonych pacjentów (1232 brodawki podeszwowe i 276 brodawek zwykłych), ale wykazała podobne wskaźniki wyleczenia wynoszące odpowiednio 73,2% (50-90%) dla brodawek podeszwowych i 80,0% (42,1-100%) dla brodawek zwykłych (Tabela 3).

81,8% (63 z 77) respondentów nie zgłosiło żadnego przypadku nawrotu w miejscach poddanych działaniu mikrofał. Pozostali klinicyści, którzy zaobserwowali jakiegokolwiek oznaki nawrotu, zgłosili bardzo niski odsetek pacjentów w porównaniu z ogólną liczbą leczonych pacjentów. Liczba ta

(% pacjentów) nie została uwzględniona, ponieważ nie ma pewności, czy rutynowo kontaktowano się ze wszystkimi pacjentami w sprawie nawrotu choroby.

Stosowane schematy leczenia

80,5% respondentów potwierdziło, że stosowało opublikowany schemat leczenia z dawką energii 8-10 W dostarczaną przez 2 sekundy (16-20 J), powtarzaną 3 – 5 razy podczas każdej wizyty. Co ciekawe, 78,7% klinicystów zgłosiło zastosowanie zmodyfikowanego schematu leczenia w konkretnych przypadkach, który zazwyczaj polegał na zmniejszeniu energii podczas zabiegu (mediana 12 dżuli, IQR 10–20 dżuli) zwiększeniu liczby aplikacji na miejsce (mediana 6 powtórzeń, IQR 5–9,5). Jako przyczyny zróżnicowanego schematu leczenia podano okoliczności, takie jak zmiany długotrwałe, zmiany agresywne, próg bólu, różna lokalizacja anatomiczna itp.

Respondenci zgłosili, że do ustąpienia zmian w reakcji na leczenie wymagana była mediana 3 zabiegów, przy czym odstępy między zabiegami wynosiły średnio 4 tygodnie, a średni okres obserwacji wynosił 3 miesiące. Spośród respondentów (84%), którzy opisali dane kliniczne dotyczące leczonych zmian, 69,2% (n=54) zgłosiło leczenie wszystkich obecnych zmian, podczas gdy 30,8% (n=24) zgłosiło leczenie tylko zmiany pierwotnej (zmian pierwotnych), pozostawiając zmiany satelitarne bez leczenia. Nie było dowodów na to, że skuteczność była większa w przypadku leczenia wszystkich zmian jednocześnie (P

> 0,05 dla wszystkich analiz osób w wieku 18-65 lat lub powyżej 65 lat z brodawkami podeszwowymi i zwykłymi, test Manna-Whitneya). Spośród 24 respondentów leczących wyłącznie zmiany pierwotne, 16 (66,6%) stwierdziło, że nieleczone zmiany ustąpiły bez bezpośredniego leczenia mikrofalami.

Specjalne grupy pacjentów

Respondentów poproszono o wskazanie pacjentów ze znanymi schorzeniami, które mogą mieć wpływ na wyniki ich leczenia – pacjentów ze schorzeniami, o których wiadomo, że osłabiają odporność (takimi jak terapie lekowe), pacjentów z cukrzycą oraz osób z chorobami autoimmunologicznymi. W tej podgrupie 52,1% zgłosiło, że leczyło pacjentów z obniżoną odpornością, 45,3% z cukrzycą i 30,7% z chorobą autoimmunologiczną. Nie było zaskoczeniem, że zgłaszane wskaźniki reakcji były niższe u osób z obniżoną odpornością (współczynnik wyleczenia w kohorcie 61,3%, n=163) i u osób z chorobą autoimmunologiczną (współczynnik wyleczenia w kohorcie 58,6%, n=75), ale wydają się być podobne w przypadku osób chorych na cukrzycę (współczynnik wyleczenia w kohorcie 79,6 %, n=206).

Ból i działania niepożądane

Wiadomo, że stosowanie energii mikrofalowej jest dla niektórych pacjentów bolesne. Lekarzy poproszono o udokumentowanie, jakie metody zastosowali w celu zmniejszenia dyskomfortu podczas leczenia, jeżeli takie zastosowano. W tej grupie 66,2% (n=47) klinicystów aktywnie starało się złagodzić ból podczas leczenia. Metody obejmowały głębokie oddychanie/uspokajanie (37,6%), znieczulenie miejscowe (11,8%), znieczulenie powierzchniowe (8,6%), Entonox (6,5%), techniki bramkowania lub odwracania uwagi (4,3%) i lód (2,2%). Po zabiegu 37% (n=46) zalecało doustne leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol (96,3%) i rzadziej ibuprofen (11,1%). 4/74 (5,4%) respondentów podało, że odnotowało występowanie bólu pozabiegowego trwającego ponad cztery tygodnie. 13 respondentów (14,0%) przekazało informacje w pytaniu dotyczącym poważnych działań niepożądanych. Opisy były ograniczone, ale zidentyfikowano 7 przypadków złego gojenia, owrzodzeń lub pęcherzy w miejscu zabiegu. Jeden z klinicystów zidentyfikował dwa przypadki zapalenia naczyń chłonnych, które po zbadaniu (kontakt osobisty) uznano za niezwiązane z wyrobem.

Zadowolenie

W 10-punktowej skali (0 bardzo niezadowolony – 10 bardzo zadowolony) respondenci byli średnio bardzo zadowoleni (średnia 7,5; $\sigma=1,87$; n=93). Chociaż zadowolenie pacjentów było zgłaszane pośrednio przez lekarzy, zgłaszano je na podobnym poziomie (7,31; $\sigma=1,7$; n=93). Respondenci zgłosili, że zaleciłiby leczenie mikrofalami 88,2% ($\sigma=20,7\%$; n=93) pacjentów z brodawką podeszwową.

Dyskusja

Niniejsze badanie stanowi przegląd danych klinicznych dotyczących wyników leczenia 8506 pacjentów z brodawkami zwykłymi i podeszwowymi leczonymi w okresie trzech lat. Ogólna skuteczność w przypadku brodawek, wynosząca 78,0%, wypada korzystnie w porównaniu ze współczynnikiem wyleczenia zgłaszanym w pierwszym badaniu klinicznym wyrobu, sugerującym usunięcie 75,9% zmian po 4 lub mniej zabiegach w przypadku brodawek podeszwowych⁶.

Wykazano, że stopień usuwania zmian innych niż podeszwowe (brodawki zwykłe) jest podobny do współczynnika wyleczenia w odniesieniu do brodawek lub lepszy w przypadku stosowania technologii mikrofalowej (82,3% u dorosłych poniżej 65. roku życia, 80% w grupie wiekowej powyżej 65. roku życia). Można postawić hipotezę, że zmiany pozapodeszwowe reagują łatwiej, ponieważ naskórek w tych obszarach jest cieńszy, co ułatwia lepszą penetrację energii mikrofalowej do podstawowej warstwy keratynocytów, gdzie infekcja HPV jest najbardziej odporna i gdzie interakcja ze skórny układem odpornościowym jest najściślej dopasowana, promując w ten sposób oparty na odporności proces leczenia, który nie jest zależny od martwicy spowodowanej ablacją lub krioterapią.

Ogólnie oczekuje się, że w przypadku pacjentów z zaburzeniami wpływającymi na układ odpornościowy odsetek wyleczeń może być niższy. Jednakże, chociaż stwierdzono, że wskaźnik wyleczenia był niższy, wskaźnik wyleczenia wynoszący 58,6% u osób z chorobami autoimmunologicznymi i osobami z obniżoną odpornością (61,3%) był nadal korzystny. Pacjenci z cukrzycą mogą cierpieć na przedłużające się infekcje brodawek ⁷ i mogą być wykluczeni z tradycyjnych metod leczenia, takich jak kwasy stosowane powierzchniowo. Stwierdzono, że ogrzewanie zmian HPV jest bardzo skuteczne w usuwaniu brodawek narządów płciowych u pacjentów chorych na cukrzycę ⁸. U 2,4% pacjentów leczonych w tej kohorcie odnotowano cukrzycę, ale nie wydaje się, aby miało to wpływ na wyniki leczenia, ponieważ u 79,6% pacjentów odnotowano usunięcie brodawek po leczeniu mikrofalami, co jest wskaźnikiem równoważnym z osobami bez cukrzycy.

Ból jest kwestią związaną z większością zabiegów na brodawki, a dla niektórych osób zabieg mikrofalowy może powodować dyskomfort. Większość klinicystów stosowała metody łagodzenia bólu podczas leczenia, a około jedna trzecia zaleca swoim pacjentom dostępne bez recepty leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol. Częstość występowania przedłużającego się bólu pozabiegowego trwającego ponad 4 tygodnie okazała się bardzo niska, co stwierdziło 4/93 respondentów. Znane skutki uboczne leczenia mikrofalami obejmują miejscowy ból, długotrwały ból, zasinienie lub owrzodzenie leczonego obszaru, a ich występowanie zwiększa się wraz z zastosowaną dawką energii i leczonym obszarem anatomicznym.

W danych nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które można by zgłosić organom regulacyjnym. Zgłoszono jednak znane działania niepożądane (owrzodzenie, pęcherz, krwiak), a ogólna satysfakcja pacjentów była wysoka.

Ograniczenia

Dane zebrane w ramach tego badania odzwierciedlają odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu udzielone przez praktykujących klinicystów, a zatem podlegają stronnicy nieodłącznie związanej z analizami retrospektywnymi i danymi z kwestionariusza. Aby ograniczyć wpływ takiej stronnicy na interpretację danych, założyliśmy, że odsetek wyleczonych brodawek będzie dokładniejszy niż liczba bezwzględna. Dlatego w przypadku analizy brodawek podeszwowych i zwykłych podajemy tutaj medianę zgłoszonych współczynników wyleczenia, a nie współczynnik wyleczenia obliczony na podstawie całkowitej liczby usuniętych zmian i zmian leczonych (kohortowy współczynnik wyleczenia). Jednak różnica w wynikach pomiędzy obydwojema metodami jest minimalna. W przypadku mniejszych zbiorów danych, np. pacjentów z obniżoną odpornością, chorobami autoimmunologicznymi i cukrzycą, liczba leczonych była mniejsza, dlatego też

przedstawiono raportowany „kohortowy współczynnik wyleczenia”. Choć dołożono wszelkich starań, aby zebrać kompletny zbiór danych, uzyskano jedynie 58,5% kwestionariuszy. W kwestionariuszu respondentom zalecono wprowadzenie wszystkich danych dotyczących przypadku i odniesienie się do dokumentacji medycznej, ale nie ma możliwości zweryfikowania uzyskanych danych, ponieważ mogą być stroniczne w zakresie odniesień i raportowania. Uważamy jednak, że podeszliśmy do tych danych w bardzo rygorystyczny sposób, zmniejszając wpływ stroniczości. Dane porównawcze osób, które odpowiedziały i osób, które nie odpowiedziały na kwestionariusz, nie wykazały znaczących różnic między obiema grupami w oparciu o położenie geograficzne kliniki, czas trwania leczenia, dystrybucję społeczno-ekonomiczną lub średnie wykorzystanie wyrobu.

Wniosek

To badanie dotyczące leczenia mikrofalami 8506 dorosłych pacjentów z brodawkami wykazało, że leczenie to stanowi cenne narzędzie w arsenale leczenia brodawek podeszwowych i zwykłych. Randomizowane, kontrolowane badanie w pełni oceniłoby skuteczność leczenia mikrofalami.

Referencje

- 1 Kwok CS, Holland R, Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* 2011; **165**: 233-46.
- 2 Huo W, Di ZH, Xiao BH *et al.* Clearance of genital warts in pregnant women by mild local hyperthermia: a pilot report. *Dermatol Ther* 2014; **27**: 109-12.
- 3 Xinghua G, Hongduo C. Hyperthermia on skin immune system and its application in the treatment of HPV-infected skin diseases. *Front. Med. China* 2014; **12**: 9-13.
- 4 Huo W, Gao XH, Sun XP *et al.* Local hyperthermia at 44 degrees C for the treatment of plantar warts: a randomized, patient-blinded, placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.* 2010; **201**: 1169-72.
- 5 Ardern-Jones M, Lee A, Chean LW *et al.* Induction of antihuman papillomavirus immunity by microwave treatment of skin. *Br. J. Dermatol.* 2016; **175**: 151.
- 6 Bristow IR, Lim W, Lee A *et al.* Microwave therapy for cutaneous human papilloma virus infection. *Eur. J. Dermatol.* 2017; **27**: 511-8.
- 7 Yong M, Parkinson K, Goenka N *et al.* Diabetes and genital warts: an unhappy coalition. *Int. J. STD AIDS* 2010; **21**: 457-9.
- 8 Huo W, Li GH, Qi RQ *et al.* Clinical and immunologic results of local hyperthermia at 44 degrees C for extensive genital warts in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Hyperthermia* 2013; **29**: 17-20.

Tabele

Tabela 1. Podsumowanie odpowiedzi

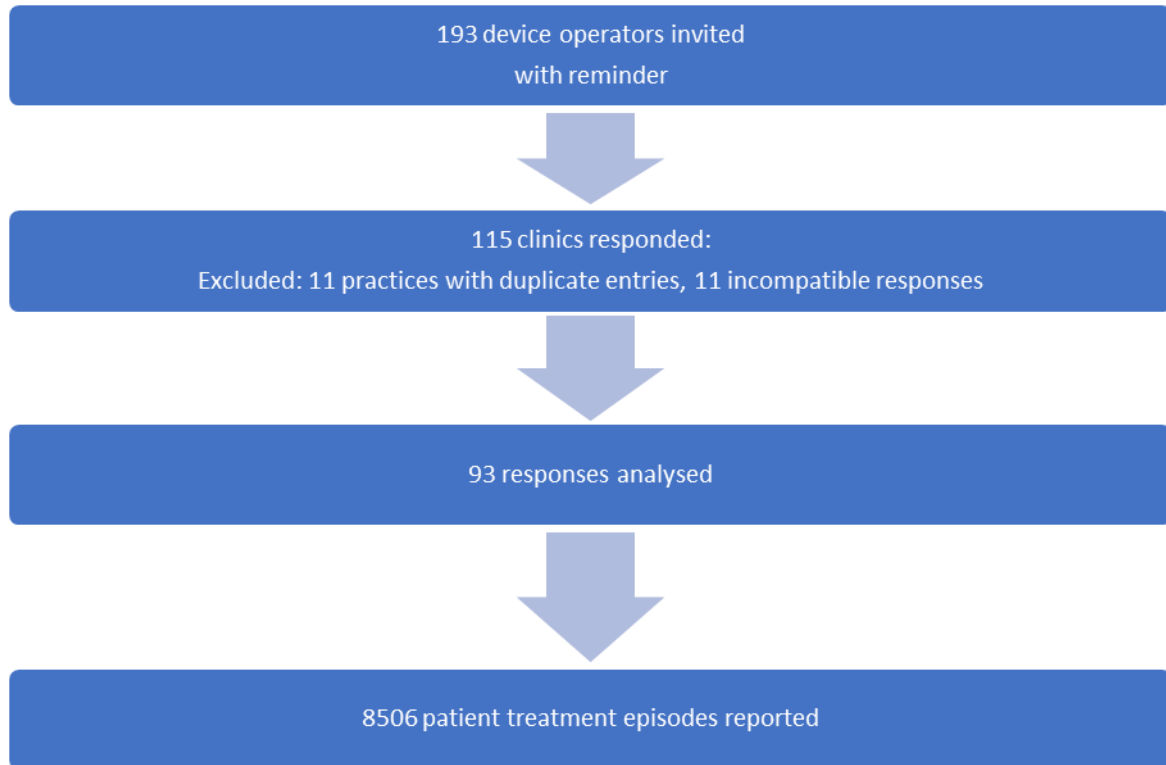


Tabela 2. Doświadczenia z systemem SWIFT zgłoszone przez respondentów.

Użycie wyrobu	% klinicystów
3 lata lub więcej	23%
Mniej niż 3 lata	30%
Mniej niż 2 lata	23%
6 miesięcy-1 rok	18%
Mniej niż 6 miesięcy	6%

Tabela 3. Zgłoszona skuteczność leczenia wyrobem SWIFT

	Brodawka		Brodawka zwyczajna	
	Liczba pacjentów	Mediana zgłaszanego % wyleczenia	Liczba pacjentów	Mediana zgłaszanego % wyleczenia
Dorośli	5733	79,2%	1265	82,3%
Osoby starsze	1232	73,2%	276	80,0%
Razem	6965	78,0%	1541	80,0%

(Skuteczność „na klinikę” oblicza się jako: liczba osób wyleczonych / liczba osób leczonych. Skuteczność w tabeli jest

medianą skuteczności wszystkich klinik).