

Τιμητικός Τόμος Καθηγητού Καρδιολογίας

Δημητρίου Θ. Κρεμαστινού



Επιστημονικό Προσωπικό
Β' Καρδιολογικής Κλινικής
Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών





Τυχαιοποιημένη Μελέτη σχετικά με την Αποτελεσματικότητα της β-σιτοστερόλης και του Γλυκοσιδίου της σε Συνδυασμό με την Κρυοθεραπεία για τη Θεραπεία των Οξυτενών Κονδυλωμάτων

**Χριστίνα Στεφανάκη, Χαρά Φασουλάκη, Χρυσιής Καρώνη, Ανδρέας Κατσάμπας,
Μαρία Χατζηβασιλείου**

Περίληψη

Όλες οι διαθέσιμες θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση των οξυτενών κονδυλωμάτων έχουν σημαντικά ποσοστά αποτυχίας. Ένας παράγοντας που θα ενίσχυε την ανοσία του ασθενούς θα ήταν πολύτιμος για την μείωση των υποτροπών των κονδυλωμάτων.

Μέθοδος: 123 ασθενείς συμμετείχαν στην μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, η μία ομάδα υπεβλήθη μόνο σε κρυοθεραπεία ($n=60$) ενώ η δεύτερη ομάδα υπεβλήθη σε κρυοθεραπεία και ελάμβανε και ένα μίγμα που περιείχε 20 mg στερόλης και 0.2mg στερολίνης (BSS-BSSG mixture), γνωστό για τις ανοσοτροποητικές του ιδιότητες ($n=63$).

Αποτελέσματα: πλήρης ανταπόκριση μετά από 3 μήνες παρατηρήθηκε στο 18.3% των ασθενών της πρώτης ομάδας και στο 30.2% της δεύτερης, ενώ 61.7% της πρώτης ομάδας και 79.4% της δεύτερης ήταν ελεύθεροι βλαβών μετά την πάροδο 6 μηνών.

Η ανάλυση με τη στατιστική μέθοδο Cox regression του χρόνου μέχρι την ανταπόκριση έδειξε σημαντικό πλεονέκτημα της ομάδας κρυοθεραπεία και μίγμα (hazard ratio 2.76, 95% confidence interval 1.61 - 5.67).

Συμπέρασμα: Το μίγμα BSS-BSSG βοηθά την θεραπευτική ανταπόκριση ασθενών με οξυτενή κονδυλώματα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά με άλλες μεθόδους.

Εισαγωγή

Παρότι η HPV λοίμωξη αποτελεί το συχνότερο σεξουαλικώς μεταδιδόμενο νόσημα,¹ δεν υπάρχει μέχρι τώρα αποτελεσματική θεραπεία, παρά τις διάφορες θεραπευτικές μεθόδους που εφαρμόζονται για τα οξυτενή κονδυλώματα. Η θεραπεία των οξυτενών κονδυλωμάτων μέχρι σήμερα βασίζεται σε καταστροφή των βλαβών είτε με θερμότητα (διαθερμοπηξία), με ψύχος (κρυοθεραπεία), με οξέα (τριχλωροξεικό οξύ), ή με laser, είτε στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων (ποδοφυλλοτοξίνη). Όλες οι διαθέσιμες θεραπείες έχουν σημαντικά ποσοστά αποτυχίας και υπολογίζεται ότι το 20-30% των ασθενών εμφανίζουν βλάβες σε παλιές ή νέες θέσεις.² Το ποσοστό υποτροπής ποι-



κίλει και σε μερικές μελέτες υπολογίζεται σε 50%, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κρυοθεραπεία.³ Από όλες τις διαθέσιμες θεραπείες μόνο η ιμικουιμόδη σχετίζεται με χαμηλό ποσοστό υποτροπών (9-19%),^{4,5} και για το λόγο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά μετά από κάποια μέθοδο καταστροφής των ιστών.⁶ Η ιμικουιμόδη αποτελεί τη μόνη θεραπεία που ενισχύει την ανοσολογική απάντηση του ίδιου του ασθενούς, ώστε να ελέγξει την HPV λοίμωξη.^{7,8}

Είναι φανερή η ανάγκη για κάποια νέα θεραπευτική προσέγγιση, η οποία θα μπορούσε να μειώσει τα ποσοστά υποτροπής μετά από θεραπευτική καταστροφή των οξυτενών κονδυλωμάτων. Με βάση τις πολλά υποσχόμενες ανοσοδιεργερτικές ιδιότητες των στερολών και των στερολινών,⁹⁻¹² οργανώσαμε την παρούσα μελέτη με σκοπό να προσδιορίσουμε την αποτελεσματικότητα τους στην μείωση των υποτροπών των οξυτενών κονδυλωμάτων σε συνδυασμό με την κρυοθεραπεία.

Μέθοδος και Υλικό

Η ανοικτή, τυχαιοποιημένη, μη ελεγχόμενη μελέτη την οποία οργανώσαμε, εκπονήθηκε στο τμήμα Σεξουαλικώς Μεταδιδόμενων Νοσημάτων του Νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός και εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με οξυτενή κονδυλώματα, μη ανοσοκατεσταλμένοι. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η εγκυμοσύνη, σοβαρή συνυπάρχουσα νόσος (αιματολογική, ηπατική, νευρολογική, νεφρική, ενδοκρινική, νόσος του κολλαγόνου ή του γαστρεντερικού), bowenoid βλατιδωση, καθώς και χρήση ενδοφλέβιων ουσιών και αλκοολισμός. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε εξέταση για σύφιλη και HIV και συμπεριελήφθησαν μόνο οι αρνητικοί. Επίσης αποκλείστηκαν οι ασθενείς που είχαν λάβει πρόσφατα θεραπεία με κορτικοστεροειδή, κυτταροστατικά φάρμακα ή ιντερφερόνες.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, αυτούς που υπεβλήθησαν μόνο σε κρυοθεραπεία και αυτούς που υπεβλήθησαν σε κρυοθεραπεία και έλαβαν και ένα μίγμα που περιέχει 20 mg στερόλης και 0.2 mg στερολίνης (μίγμα BSS-BSSG) το οποίο κυκλοφορεί στην Ελλάδα με το όνομα moducare μία ταμπλέτα τρεις φορές/ημέρα. Η κρυοθεραπεία εφαρμοζόταν από τον ίδιο δερματολόγο με την μέθοδο του ανοικτού ψεκασμού για 10-20' σε κάθε κονδύλωμα, μέχρι την ψύξη του κονδυλώματος και μιας μικρής άλω στην περιφέρεια του. Για ευμεγέθεις βλάβες εφαρμόζονταν 2 κύκλοι ψύξης. Στην αρχική επίσκεψη πριν την θεραπεία έγινε μέτρηση των βλαβών, της έκτασης τους σε cm² και καταγραφή της εντόπισης τους στην γεννητική περιοχή και του χρόνου της νόσου.

Οι επανεξετάσεις προγραμματίστηκαν στους 3 και στους 6 μήνες, ενώ σε κάθε επίσκεψη γινόταν καταγραφή του αριθμού των βλαβών και των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας. Σαν ανταπόκριση ορίστηκε 100% αποδρομή των βλαβών για τουλάχιστον 1 μήνα.

Στατιστική Ανάλυση

Έγινε ανάλυση του χρόνου μέχρι την ανταπόκριση στη θεραπεία με το μοντέλο Cox's semi-parametric proportional, σχετικά με την θεραπευτική ομάδα (ομάδα μόνο κρυοθεραπεία, ομάδα κρυοθεραπεία και moducare) το φύλο, την ηλικία, τον χρόνο νόσου, προηγούμενες θεραπείες, αριθμό βλαβών, και χρόνο νόσου σαν πιθανούς παραγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την ανταπόκριση. Καθώς οι ασθενείς δεν βρίσκονται σε συνεχή παρακολούθηση κατά τη μελέτη, το ακριβές χρονικό διάστημα της ανταπόκρισης στη θεραπεία είναι άγνωστο και υπολογίζεται μόνο βάσει των χρονικών διαστημάτων των επανεξετάσεων. Τα δεδομένα αυτής της μορφής είναι γνωστά με το όνομα interval censored (REF) και απαιτείται ειδικό πρόγραμμα για την επεξεργασία τους. Χρησιμοποιήσαμε το πρόγραμμα intcox γραμμένο από τους V. Henschel, C. Heiss and U. Mansmann (2009) intcox: Compendium to apply the iterative convex minorant algorithm to interval censored event data. (Available from <http://cran.r-project.org/web/packages/intcox/vignettes/intcox.pdf>, accessed 12 June 2010). Η πιθανότητα ένας ασθενής να μην έχει ανταποκριθεί σε συνάρτηση με το χρόνο, υπολογίζεται από άλλη R routine γραμμένη από τους R. Gentleman and A. Vandal (2010) Package 'icens'. Version 1.20.0. (Available from <http://cran.r-project.org/web/packages/icens/index.html>, accessed 14 June 2010).

Αποτελέσματα

Από τους 123 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη 111 ήταν άνδρες και 12 ήταν γυναίκες. Μετά την τυχαιοποίηση 60 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στην ομάδα της κρυοθεραπείας και 63 ασθενείς στην ομάδα κρυοθεραπεία και moducare. Η ηλικία των ασθενών της πρώτης ομάδας κυμαινόταν μεταξύ 18-75 έτη (mean 30.8 έτη ± 9.5), ενώ της δεύτερης ομάδας 19 έως 76 έτη (mean 30.0 ± 9.0) η διάρκεια της νόσου κυμαινόταν από <1 μήνα έως 60 μήνες για κάθε ομάδα με μέση διάρκεια για την πρώτη 7.5 μήνες και 12 μήνες για την δεύτερη. Οι ασθενείς παρουσίαζαν μέχρι 9 κονδυλώματα στα γεννητικά όργανα και οι περισσότεροι (65.1%) είχαν τουλάχιστον 3. Περίπου το 1/3 (32.8%) των ασθενών παρουσίαζαν κονδυλώματα για πρώτη φορά, ενώ οι υπόλοιποι είχαν τουλάχιστον μία υποτροπή πριν τη συμμετοχή στη μελέτη. Το φύλο, η ηλικία, ο χρόνος νόσου, ο αριθμός των βλαβών και ο αριθμός των υποτροπών των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η μόνη διαφορά που παρουσίαζαν τα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων, σαν αποτέλεσμα της τυχαιοποίησης, ήταν ότι οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (μόνο κρυοθεραπεία) είχαν μικρότερο αριθμό βλαβών από τη δεύτερη ομάδα. (Πίνακας 1) Ανεξαρτήτως ομάδας στην πλειοψηφία των ανδρών τα κονδυλώματα εντοπίζονταν στο σώμα του πέους (77.5%), ενώ στις γυναίκες στο εφήβαιο (75%). Η κατανομή των κονδυλωμάτων στα γεννητικά όργανα παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Τριάντα τοις εκατό των

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Φύλο, ηλικία χρόνος νόσου, αριθμός βλαβών και υποτροπές των δύο θεραπευτικών ομάδων

		Θεραπευτική ομάδα			
		Μόνο κρυοθεραπεία (n=60)		Κρυοθεραπεία + μίγμα BSS-BSSG (n=63)	
		n	%	n	%
Φύλο	άρρεν	55	91.7	56	88.9
	θίλυ	5	8.3	7	11.1
Ηλικία	<25	9	15.5	11	17.5
	25-29	23	39.7	30	47.6
	30-34	15	25.9	9	14.3
	35-44	7	12.1	10	15.9
	45+	4	6.9	3	4.8
Χρόνος νόσου	<6	21	35.0	17	27.0
πριν την είσοδο	6-11	11	18.3	10	15.9
στη μελέτη	12-23	19	31.6	19	30.2
(μήνες)	24+	9	15.0	17	27.0
Υποτροπές	0	22	36.7	18	29.0
Πριν την είσοδο	1	9	15.0	11	17.7
στη μελέτη	2	14	23.3	9	14.5
	3+	15	25.0	24	38.1
Αριθμός βλαβών	1-2	11	18.3	3	4.8
	3-4	20	33.3	15	23.8
	5-9	19	31.7	26	41.3
	10-14	7	11.7	7	11.1
	15+	3	5.0	12	19.0

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Εντόπιση των βλαβών στη γεννητική περιοχή και στις δύο ομάδες

		Θεραπευτική ομάδα			
		Μόνο κρυοθεραπεία (n=55)		Κρυοθεραπεία + μίγμα BSS-BSSG (n=56)	
		n	%	n	%
Φύλο					
Άρρεν	Σώμα πέους	41	74,5%	45	80,4%
	Εφρήβαιο	12	21,8%	17	30,4%
	Βάλανος	12	21,8%	17	30,4%
	Βάση πέους	8	14,5%	7	12,5%
	Πρωκτός	6	10,9%	8	14,3%
	Οσχεο	5	9,1%	7	12,5%
	Μηρογ/κες πτυχές	2	3,6%	4	7,1%
	Στεφάνη	2	3,6%	1	1,8%
	Χαλινός	1	1,8%	1	1,8%
	Ακροποσθία	0	,0%	1	1,8%
	Ουρήθρα	1	1,8%	0	,0%
	περίνεο	1	1,8%	0	,0%
	Χαλινός	1	1,8%	1	1,8%
		(n=5)		(n=7)	
		n	%	n	%
Θήλυ	Εφρήβαιο	3	60,0%	6	85,7%
	Αιδοίο	3	60,0%	4	57,1%
	Πρωκτός	2	40,0%	2	28,6%

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Θεραπείες που είχαν λάβει οι ασθενείς πριν τη μελέτη

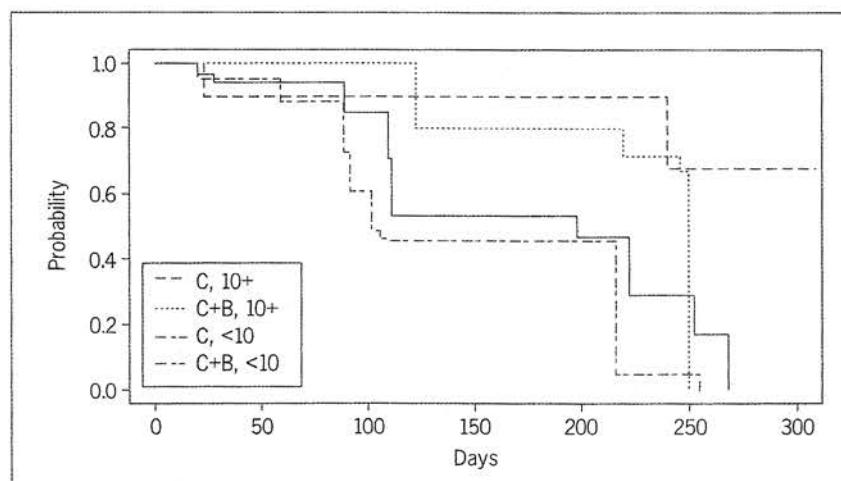
	Θεραπευτική ομάδα			
	Μόνο κρυοθεραπεία (n=60)		Κρυοθεραπεία + μίγμα BSS-BSSG (n=63)	
	n	%	n	%
Κρυοθεραπεία	35	58.3	32	50.8
Ιμικουιμόδη	17	28.3	25	39.7
Ποδοφυλοτοξίνη	4	6.7	10	15.9
Laser	2	3.3	5	7.9
Διαθερμοπηξία	1	1.7	2	3.2
Καμία	18	30.0	13	20.6

ασθενών της πρώτης ομάδας και 20.6% της δεύτερης δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη (Πίνακας 3), ενώ όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν λάβει διάφορες θεραπείες συμπεριλαμβανομένων της ποδοφυλοτοξίνης (κρέμα ή λοσιόν), κρυοθεραπείας, laser, διαθερμοπηξίας και ιμικουιμόδης.

Όλοι οι ασθενείς, εκτός από 6 της ομάδας της κρυοθεραπείας και 1 της ομάδας κρυοθεραπεία και moducare οι οποίοι δεν προσήλθαν, επανεξετάστηκαν 3 μήνες μετά την είσοδο τους στη μελέτη. Στην πρώτη ομάδα 18.3% και στη δεύτερη 30.2% ανταποκρίθηκαν πλήρως στη θεραπεία σε 3 μήνες, ενώ στους 6 μήνες 61.7% της πρώτης ομάδας και 79.4% της δεύτερης δεν παρουσίαζαν βλάβες. Η συσχέτιση του χρόνου ανταπόκρισης με την ηλικία (25, 26-30, >30 έτη), φύλο (άρρεν, θήλυ), διάρκεια νόσου (≤ 3 μήνες, 4-12, >12), προηγούμενες θεραπείες (ναι-όχι), αριθμός βλαβών (1-4, 5-9, 10+) και είδος θεραπείας (κρυοθεραπεία, κρυοθεραπεία και moducare), εξετάστηκε με τη στατιστική μέθοδο Cox's semi-parametric propor-

tional hazards regression analysis προσαρμοσμένη σε interval-censored data. Μόνο ο είδος της θεραπείας (hazard ratio 2.76, 95% confidence interval 1.61 - 5.67) και ο αρχικός αριθμός των βλαβών (hazard ratio 1.05, 95% confidence interval 0.57 - 1.78 for 5-9 lesions, and hazard ratio 0.31, 95% confidence interval 0.10 – 0.62 for 10+ lesions) βρέθηκαν να επηρεάζουν την ανταπόκριση των ασθενών. Ο απαιτούμενος χρόνος για την ανταπόκριση ήταν σημαντικά μικρότερος αν ο ασθενής ελάμβανε moducare, αλλά μεγαλύτερος αν παρουσίαζε μεγάλο αριθμό βλαβών. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται χρονικά η πιθανότητα της πλήρους ανταπόκρισης των ασθενών και για τις δύο ομάδες ασθενών σε συσχέτιση με τον αριθμό των βλαβών.

Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από τη γαστρεντερικό δεν σημειώθηκε στην ομάδα κρυοθεραπείας και moducare. Δεν έγινε έλεγχος της γενικής αίματος, της ουρίας, των ηλεκτρολυτών και της ηπατικής λειτουργίας στη δεύτερη ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης.



Εικόνα 1. Υπολογισμός της πιθανότητας ένας ασθενής να μην έχει ανταποκρίθει στη θεραπεία σε συνάρτηση με το χρόνο.

Συζήτηση

Η κύρια φυτική στερόλη β-σιτοστερόλη (BSS) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1922 και η θεωρήθηκε ότι η κύρια βιολογικά σημαντική δράση της ήταν να ελέγχει τα επίπεδα της κοληστερόλης στον ορό.¹⁴ Στα γλυκοσίδια των στερολών, ιδίως το γλυκοσίδιο της β-σιτοστερόλης (BSSG) δεν δόθηκε ιδιαίτερη σημασία, καθώς είναι παρόντα σε μικρές ποσότητες στο πλάσμα των ανθρώπων.¹⁵ Τα γλυκοσίδια αυτά όμως αποδείχθηκε στην πορεία του χρόνου ότι διαθέτουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες.^{9,11} Οι Bouic και συνεργάτες¹¹ έδειξαν ότι ένα σκεύασμα μίγματος στερολών και στερολινών (BSS-BSSG) ενισχύει τη δράση των T λεμφοκυττάρων *in vitro* όσο *in vivo*, καθώς και τη κυτταροτοξική δράση των φυσικών φονέων κυττάρων (natural killer cells, NK) έναντι της κυτταρικής σειράς NK562. Έδειξαν επίσης ότι το μίγμα ενίσχυε ιδιαίτερα τη δράση των CD4+ κυττάρων TH1 φαινοτύπου. Αυτά τα δεδομένα υπεδείκνυαν την πιθανότητα το μίγμα να μπορεί να αποκαθιστά την ανισορροπία της TH1 και TH2 ανοσολογικής απάντησης σε καταστάσεις όπου αυτή είναι διαταραγμένη και η ανοσολογική ανταπόκριση είναι μειωμένη. Μία στροφή της ανοσολογικής απάντησης προς TH2 φαινότυπο έχει σαν αποτέλεσμα χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις, όπως αυτό συμβαίνει στην HIV και HPV λοίμωξη. Το ανοσολογικό σύστημα παίζει κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση της HPV λοίμωξης.¹⁶ Τα οξυτενή κονδυλώματα που υποχωρούν αυτόματα παρουσιάζουν σημαντικό ποσοστό ενεργοποιημένων CD4+ λεμφοκυττάρων μνήμης στην επιδερμίδα και στο χόριο, σε αντίθεση με τα κονδυλώματα που δεν υποχωρούν.¹⁷ Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ο ίδιος HPV έχει την ικανότητα να περιορίζει την τοπική ανοσία προκαλώντας μείωση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων, των κυττάρων Langerhans και των CD4+ λεμφοκυττάρων μειώνοντας την παραγωγή των κυττοκινών.¹⁸⁻²¹ Το πόσο σημαντικό ρόλο παίζει η σωστή ανοσολογική ανταπόκριση στην HPV λοίμωξη φαίνεται στους HIV+ ασθενείς, οι οποίοι υποφέρουν συχνότερα από οξυτενή κονδυλώματα και επιπλέον έχουν μεγαλύτερες και πολλαπλές βλάβες.¹⁸ Είναι φανερό λοιπόν ότι από θεωρητική άποψη το μίγμα BSS-BSSG θα μπορούσε να ενισχύσει την ανοσία του ίδιου του ασθενούς να πολεμήσει την λοίμωξη HPV. Μία προηγούμενη ανοικτή μελέτη σε HIV+ ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν πρόσβαση σε αντιερετροϊκή αγωγή λόγω υψηλού κόστους, έδειξε ότι οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν το μίγμα BSS-BSSG παρουσίασαν σημαντική μείωση του ιικού φορτίου καθώς και σταθεροποίηση των επιπέδων των CD4+ λεμφοκυττάρων σε διάστημα 40 μηνών.²²

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι εξίσου ενθαρρυντικά καθώς οι ασθενείς που ελάμβαναν το μίγμα BSS-BSSG και υπεβλήθησαν σε κρυοθεραπεία είχαν καλύτερη ανταπόκριση από αυτούς που υπεβλήθησαν μόνο σε κρυοθεραπεία. Μόνο 18% της ομάδας μόνο κρυοθεραπεία παρουσίασαν ανταπόκριση στο τέλος των 3 μηνών

σε αντίθεση με εκείνους που ελάμβαναν το μίγμα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν σε ποσοστό 30%. Η διαφορά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν εξίσου εμφανής και στο τέλος του εξαμήνου όταν 62% της πρώτης ομάδας και 80% της δεύτερης ήταν ελεύθεροι βλαβών. Ένα σημαντικό στοιχείο στη μελέτη μας είναι ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν το μίγμα ξεκίνησαν από μια λιγότερη πλεονεκτική θέση καθώς παρουσίαζαν μεγαλύτερο αριθμό βλαβών από την άλλη ομάδα.

Στην κρυοθεραπεία χρησιμοποιούμε υγρό άζωτο για τη ψύξη των προσβεβλημένων ιστών το οποίο προκαλεί φλεγμονή και πληγή πριν την επιθηλιοποίηση. Κατά μέσον όρο απαιτούνται τρεις θεραπείες με σκοπό την εξάλειψη των βλαβών, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστούν πολλές θεραπείες.^{3,16,23-27} Το χαμηλό ποσοστό θεραπευτικής επιτυχίας που παρατηρήσαμε στην παρούσα μελέτη έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενα δεδομένα που έχουμε παρουσιάσει,³ αλλά μπορεί να εξηγηθεί από τη διαφορετική μεθοδολογία, καθώς ορίσαμε σαν ανταπόκριση όχι μόνο την αποδρομή των βλαβών αλλά και πλήρη αποδρομή όλων βλαβών για τουλάχιστον ένα μήνα.

Η ιδανική δόση του μίγματος στερολών και στερολινών που έχει προταθεί από τους Bouic και συνεργάτες^{10,11} 20 mg στερόλης και 0.2 mg στερολινής σε αναλογία 100:1 χορηγούμενο τρεις φορές ημερησίως, έχει δειξει ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro* και *in vivo*. Στην παρούσα μελέτη δεν ελέγχαμε την ασφάλεια του χορηγούμενου μίγματος καθώς αυτό σε προηγούμενες κλινικές μελέτες βρέθηκε ασφαλές και μη τοξικό.^{9,10,28,29}

Το κύριο μειονέκτημα της μελέτης μας είναι ότι είναι μη ελεγχόμενη και δεν μπορεί να αποκλειστεί η δράση του μίγματος BSS-BSSG ως εικονικού φαρμάκου. Εντούτοις, αυτόματη υποχώρηση των κονδυλωμάτων σπάνια έχει παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες και παρά μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις σε γυναίκες.^{5,16,30}

Συμπερασματικά, η χορήγηση ενός μίγματος στερολών και στερολινών είναι πολλά υποσχόμενη στη θεραπεία ασθενών με οξυτενή κονδυλώματα. Τα φυτικά αυτά προϊόντα μπορεί να προσφέρουν ένα θεραπευτικό συμπλήρωμα ιδιαίτερα σε ασθενείς με επίμονα και υποτροπιάζοντα κονδυλώματα. Είναι βέβαιο ότι περισσότερες μελέτες απαιτούνται πριν εξαχθούν σαφή συμπεράσματα, αλλά οι φυτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις μπορεί να αποδειχθούν πολύ χρήσιμες στο μέλλον.

Βιβλιογραφία

- Cates W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sex Transm Dis 1999; 26(4 suppl):S2-7.
- Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin Infect Dis 2002; Suppl2: S210-24.

3. Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E, et al. Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. *Int J STD AIDS.* 2008; 19:441-4.
4. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM Jr. Treatment of genital warts with an immune response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998;38:230-9.
5. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134:25-30.
6. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kap A, Brodersen JP. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol* 2002; 147:757-9.
7. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002; 3:196-200.
8. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, et al. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Inf Dis* 1998; 78:551-5.
9. Breytenbach U, Clark A, Lambrecht J, Bouic P. Flow cytometric analysis of the TH1-TH2 balance in healthy individuals and patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) receiving a plant sterol/sterolin mixture. *Cell Biol International* 2001; 25:43-9.
10. Bouic P. Sterols and sterolins: new drugs for the immune system? *Drug Discovery Today* 2002;7:775-8.
11. Bouic PJD, Etsebeth S, Liebenberg RW, Albrecht CP, et al. Beta-sitosterol and beta-sitosterol glucoside stimulate human peripheral blood lymphocyte proliferation: Implications for their use as an immunomodulatory vitamin combination. *Int J Immunopharmacol* 1996; 18:693-700.
12. Bouic PJD, Lamprecht J. Plant sterols and sterolins: a review of their immune-modulating properties. *Alt Med Rev* 1999; 4:170-7.
13. Collett D. Modelling Survival Data in Medical Research (2nd ed). Chapman and Hall/CRC, Boca Raton FA.
14. Pollak OJ. Effect of plant sterols on serum lipids and atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 1985; 31:177-208.
15. Pegel RH, The importance of sitosterol and sitosterolins in human and animal nutrition. *S. Afr J Sci* 1997;93:263-8.
16. Lacey CJN. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J. Clin Virol* 2005; 328:S82-90.
17. Coleman N, Birley HDL, Renton AM, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994;102:768-74.
18. Gunter J. Genital and perianal warts: New treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstetr Gynecol* 2003; 189:S3-11
19. Tyring SR. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S18-26.
20. Altmann A, Jochmus I, Rosl F. Intra- and extracellular control mechanisms of human papillomavirus infections. *Intervirology* 1994; 37:180-8.
21. Arany I, Rady P, Tyring SR. Alterations in cytokine/ antioncogene expression in the skin lesions caused by low-risk types of human papillomavirus. *Viral Immunol* 1993;6:255-65.
22. Bouic P, Lambrecht JH, Freestone M, Clark A, et al. Plant sterol and sterolin supplement use in a cohort of SA HIV-infected patients: effects on immunological and virological surrogate markers. *S Afr Med J* 2001; 91:848-50.
23. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002; Suppl2: S210-24.
24. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy and trichloacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993;20:344-5.
25. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RNT. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987;63:390-2.
26. Stone K, Becker T, Hagdu A, Kraus S. Treatment of external genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990;66:16-9.
27. Maw R. Critical appraisal of commonly used treatment for genital warts. *Int J STD & AIDS* 2004;15:357-64.
28. Donald PR, Lamprecht JH, Freestone M, Albrecht CF, et al. A randomized placebo-controlled trial of the efficacy of beta-sitosterol and its glucoside as adjuvants in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:518-22.
29. Bouic PJD, Clark A, Lamprecht JH, Freestone M, et al. The effects of b-sitosterol (BSS) and b-sitosterol glucoside (BSSG) mixture on selected immune parameters of marathon runners: inhibition of post marathon immune suppression and inflammation. *Int J Sports Med* 1999;20:258-262.
30. Tying S, Edwards L, Cherry K, et al. Safety and efficacy of 0.5% podophylloxy gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;134:33-8.