

Humaanpapillomavirusinfectie – met de nadruk op anogenitale wratten

A63

Condyloma acuminatum

1. Algemeen

Anogenitale wratten (AGW), condylomata acuminata (letterlijk 'spitse wratten'; maar er zijn ook vlakke), worden in de eerste eeuw na Christus voor het eerst beschreven. (Ziegg) Het zijn goedaardige wratten veroorzaakt door bepaalde typen van het humaan papillomavirus (HPV). Begin vorige eeuw werd de virale etiologie van AGW beschreven. (Hol99) Vanaf de jaren zeventig werd steeds meer bekend over de cellulaire veranderingen die HPV-infecties kunnen veroorzaken en werd het verband tussen HPV en AGW enerzijds en HPV en cervixcarcinomen anderzijds steeds duidelijker. HPV-infecties worden ingedeeld in laag risico, dat wil zeggen niet oncogeen, zoals het geval is bij AGW, en hoog risico, oftewel potentieel oncogene infecties. AGW is een van de meest voorkomende soa's en de meest frequent voorkomende virale soa.

2. Ziekte

2.1 Pathogenese

De veroorzakers van AGW, HPV (voornamelijk type 6 en 11), zijn epitheliotroof en vermeerderen zich in gedifferentieerd plaveiselcel epitheel. Viraal DNA wordt in alle epitheelagen gevonden; kapselwitten en de virionen alleen in de buitenste lagen. (Hol 99, Ziegg) Het geïnfecteerde epitheel wordt hyperplastisch en de dermis papillen langer en scherp begrensd. Typisch zijn de koilocyten: rijpe plaveiselcellen met grote, heldere perinucleaire zones en grote, soms dubbele celkernen, waarin soms virussen gevonden kunnen worden.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de volgende morfologische typen AGW:

- condylomata acuminata, met de typische bloemkoolachtige structuur;
- papuleuze wratten van 1-4 mm;
- keratotische wratten, met een dikke, keratotische bovenlaag en
- de platte maculopapuleuze wratten.

De kleur varieert van rozerood tot grijs wit. (Krogoia, Ziegg)

Durante partu besmetting van de pasgeborene kan leiden tot de zeer zeldzame juveniele larynxpapillomen.

2.2 Incubatieperiode

De incubatieperiode duurt 1 tot 8 maanden, meestal 3 maanden. Incubatieperioden langer dan 20 maanden zijn beschreven.

2.3 Ziekteverschijnselen

De schatting is dat slechts 1% van de geïnfecteerden met HPV klinische symptomen ontwikkelt. (Hol99) Belangrijkste symptoom is cosmetisch; het ontdekken van de AGW. Soms zijn er klachten zoals jeuk, pijn of een brandend gevoel, soms vaginale afscheiding of afscheiding uit de urethra. De voorkeurslokalisaties van de wratten zijn bij de man: penis, scrotum, meatus urethrae en het perianale gebied. Bij de vrouw zijn de voorkeurslokalisaties de introïtus, vulva, clitoris, perineum en het perianale gebied. Soms worden ze ook gevonden in de vagina en op de cervix. (Hol99, Euro1) Wratten rond de anus hoeven niet te betekenen dat er anale seksuele contacten zijn geweest, intra-anales wratten wel. (Vooroo, Boegg, Euro1) AGW zijn multifocaal en komen meestal met tussen de vijf en vijftien laesies tegelijk voor. Invloed op het natuurlijke beloop en ernst van een HPV-infectie wordt beschreven voor factoren zoals gebruik van orale contraceptiva, roken, zwangerschap en andere soa, maar eenduidige bewijzen hiervoor ontbreken. (Hol99) In principe geneest een HPV-infectie zonder behandeling. Van nieuwe infecties was 20% na drie maanden spontaan genezen en 90% na twee jaar. (Boegg, Ziegg)

2.4 Verhoogde kans op ernstig beloop

Een ernstiger beloop van een infectie wordt vooral gezien bij immuno-incompetenten.

De meeste studies zijn gedaan bij hivseropositieven en onderzoeken gedaan onder transplantatiepatiënten bevestigen dit. (Hol99) Bij immuno-incompetenten, maar ook bij sommige zwangeren, kunnen zich zeer veel en zeer grote AGW's ontwikkelen. In zeer zeldzame gevallen kunnen invasieve, destructieve, maar niet-metastaserende tumoren ontstaan, de zogenaamde reuzecondylomen of Buschke-Löwenstein-tumoren. Er is dus geen relatie tussen het voorkomen van cervixcarcinomen en AGW. (Vooroo, Boegg) Wel vermelden publicaties een verhoogde kans op anuscarinomen bij immuno-incompetente patiënten met AGW. (Byao1, Sobo1)

2.5 Immuniteit

Over immuniteit is weinig bekend. HPV-infecties zijn doorgaans voorbijgaand en 'self-limiting' van aard, maar kunnen lang persisteren, en het recidiepercentage na behandeling is hoog. Het is niet duidelijk of de gastheer het virus volledig elimineert, of dat het virus zich in niet-detecteerbare hoeveelheden kan handhaven. Na infectie is er een beperkte antilichaamvorming die serologisch aantoonbaar is, maar de rol hiervan in een mogelijke immuniteit is onduidelijk. Onbekend is in hoeverre een infectie met een bepaalde HPV-type bescherming biedt tegen een infectie met hetzelfde type in de toekomst. Co-infecties met meerdere HPV-typen tegelijkertijd komen vaak voor. In hoeverre kruisimmuniteit bestaat is niet bekend. (Hol99)

3. Microbiologie

3.1 Verwekker

Thans zijn meer dan honderd verschillende HPV-typen geïdentificeerd, waarvan ten minste 35 het genitale epitheel kunnen infecteren. Met name de HPV-typen 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor de AGW, deze worden in meer dan 90% van de AGW gevonden. (Krogo1a, Euro1) Ze behoren tot de laagrisico typen en hebben dus geen associatie met cervixcarcinomen.

HPV zijn kleine DNA-virussen van circa 55-60 nanometer met daarin een dubbelstrengs, circulair DNA-genoom van circa 8000 baseparen. (Hol99)

3.2 Diagnostiek

De diagnose AGW is vooral een klinische diagnose. Over het algemeen is aanvullend onderzoek niet nodig.

Subklinische HPV-infecties kunnen aangetoond worden met de azijnzuurtest. Met HPV geïnfecteerd weefsel kleurt grijswit na aanstippen met 5% azijnzuur. De test is echter weinig specifiek en screenen op asymptomatische HPV-infecties wordt niet aangeraden omdat de winst van het weten te beperkt is. (Beroo)

Histopathologisch onderzoek kan overwogen worden bij:

- lang bestaande, therapieresistente AGW;
- bij twijfel over eventuele (pre-)maligne laesies;
- immuno-incompetente patiënten;
- bij verdenking op seksueel misbruik van kinderen.

Gezien het ontbreken van een relatie tussen AGW en cervixcarcinomen is een cervixuitstrijk bij patiënten met AGW buiten het bevolkingsonderzoek niet nodig. Uitzonderingen zijn immuno-incompetente vrouwen met AGW bij wie een jaarlijkse cervixuitstrijk aanbevolen wordt. (Vooroo, Boegg)

Uretroscopie, colposcopie en proctoscopie zijn zelden nodig. HPV-typering door PCR is mogelijk maar heeft geen klinische implicatie en wordt dus afgeraden. (Krogo1a)

4. Besmetting

4.1 Reservoir

De mens, er is geen tussengastheer.

4.2 Besmettingsweg

De belangrijkste besmettingsroute voor genitale HPV-infecties is seksueel. Microlaesies ten gevolge van seksuele activiteit, zoals coïtus, zijn nodig voor inoculatie van het virus in het slijmvlies.

Besmetting kan ook plaatsvinden via vingers en zelfs handdoeken van patiënten met AGW. Dit is vooral belangrijk bij kinderen met AGW. De aanwezigheid van AGW bij kinderen hoeft dus niet te betekenen dat er sprake is van seksueel misbruik, ook al is dit natuurlijk wel mogelijk. De transmissiekans via niet-seksuele weg is wel kleiner dan via een seksuele route. Bovendien neemt de kans op seksuele transmissie af met de leeftijd van het kind, onder andere door de steeds minder intensief wordende verzorging van het kind.

Perinatale transmissie via het geboortekanaal is zeldzaam, maar mogelijk. Hierdoor kunnen larynxpapillomen ontstaan. (Hol99, Krogo1a, Boe99)

4.3 Besmettelijke periode

De besmettingskans is het grootst tijdens de ‘wrattenperiode’ of symptomatische fase. Over het algemeen zijn nieuwe AGW’s besmettelijker dan oude. Ook als er geen zichtbare of subklinische laesies meer zijn, is virusuitscheiding mogelijk. Behandeling en het verdwijnen van de AGW’s heeft niet altijd invloed op de virusuitscheiding en dus ook niet op de besmettelijke periode. Bovendien kunnen virussen aanwezig zijn in haarfollikels in de anogenitale regio en zo infecties of recidieven blijven veroorzaken. (Hol99, Krogo1a, Boe99, Hoge99, St soa99, Mmwro2)

4.4 Besmettelijkheid

HPV is zeer besmettelijk en 60 tot 80% van de seksuele partners van patiënten met AGW is ook besmet. De berekende transmissiekans tijdens één seksueel contact wordt geschat op 60%. De transmissiekans via een niet-seksuele weg is veel kleiner dan via een seksuele route. (Hol99, Boe99, Zie99)

Het humaan papillomavirus wordt snel geïnactiveerd bij kamertemperatuur en in droge omstandigheden.

5. Desinfectie (zie voor uitwerking standaardmethoden blz 655)

Oppervlakken:	standaardmethode 2.1
Instrumenten:	standaardmethode 2.2
Textiel:	niet van toepassing
Intacte huid:	standaardmethode 2.4.1
Niet-intacte huid (wond):	standaardmethode 2.4.2
Handen:	standaardmethode 2.4.3

6. Verspreiding

6.1 Risicogroepen

Zoals bij alle soa is de kans dat iemand wordt besmet afhankelijk van het aantal seksuele partners en de aard van de seksuele activiteiten. Roken als risicofactor voor het verkrijgen van een HPV-infectie wordt vaak genoemd maar is nooit bewezen. Hetzelfde geldt voor het gebruik van orale anticonceptiva en zwangerschap als mogelijke risicofactoren.

Over het algemeen wordt hogere HPV-prevalenties gevonden bij mensen met immuun-deficiënties. (Hol99)

6.2 Verspreiding in de wereld

AGW komen overal in de wereld voor, het is de meest voorkomende virale soa. De laatste twintig à dertig jaar is er wereldwijd een forse stijging geweest in de prevalentie. De meeste AGW worden gezien in de leeftijd 15-29 jaar. Meer dan 50% van alle seksueel actieven zijn ooit geïnfecteerd door een of meer HPV-typen, sommige schattingen spreken zelfs over 80%. De meeste infecties zijn asymptomatisch en zonder consequenties. Van de geïnfecteerden ontwikkelen mogelijk slechts 1% AGW. (Gilo1, Hol99, Zie99)

Het aantal nieuwe gevallen met AGW in Nederland wordt geschat op 14.000 per jaar. Per huisartspraktijk wordt de

prevalentie op ongeveer 1:1000 geschat, met een evenredige verdeling tussen mannen en vrouwen (0.5 per 1000 mannelijke patiënten en 0.5 per 1000 vrouwelijke patiënten per jaar). In 2008 werd in de soacentra 2465 keer de diagnose genitale wratten gesteld (60% mannen, 40% vrouwen). Van de mannen betreft het bij 32% mannen die seks hebben met mannen. Van de vrouwen met AGW is 5% prostituee. Ook in Nederland is de prevalentie van HPV leeftijdsafhankelijk, met een piek tussen 20 en 24 jaar. (Boe99, Schu01, Ziegg)

☞ 6.3 Voorkomen in België

Bij de Belgische soapeilartsen (een selectie van artsen die een aantal soa met kwalitatieve gegevens registreert) waren AGW de meest voorkomende diagnose bij mannen. Bij vrouwen staan AGW op de tweede plaats na Chlamydia (www.iph.fgov.be/epidemiologie/epin/aidsnl/isto7_nl.pdf).

☞ 7. Behandeling

De belangrijkste reden om AGW te behandelen is cosmetisch. AGW is in principe een self-limiting disease, tot 90% verdwijnt spontaan in twee jaar tijd. Kleine en nieuwe wratten reageren beter op behandeling dan oudere en grotere wratten. Hoe kleiner het aantal wratten, hoe groter de kans op eradicatie. Ongeacht de behandelingsmethode, varieert het genezingspercentage tussen 32 en 88%. De recidiefkans is groot. Mogelijk heeft dit ook te maken met de reeds genoemde aanwezigheid van HPV in de haarfollikels in de anogenitale regio. Geen enkele therapie is doelmatiger dan een andere therapie en er zijn geen aanwijzingen dat combinatietherapieën effectiever zijn dan monotherapieën. Wel zijn er aanwijzingen dat het nieuwe middel imiquimod een lager recidief risico kent. Aan podofylline kleven zulke belangrijke bezwaren dat behandeling hiermee inmiddels wordt afgeraden. (Hol99, Wil01, Ziegg, Gar01, Krogo1b, CBO02)

Keuze van behandeling wordt gemaakt in overleg met de patiënt zelf, waarbij aspecten als therapietrouw, doeltreffendheid en kosteneffectiviteit een rol spelen. Doel van de behandeling is het verwijderen van de wratten. Hierbij zal de virusuitscheiding en dus de besmettelijkheid waarschijnlijk afnemen maar niet verdwijnen. Over behandelmethoden bestaat in de literatuur een grote mate van consensus. De meeste behandelingen kunnen in de eerste lijn plaatsvinden. Vooral in de Engelstalige literatuur, maar ook in de Nederlandse richtlijnen wordt een duidelijk onderscheid gemaakt tussen therapieën die de patiënt zelf kan toepassen ('home therapy') en therapieën die de arts moet toepassen ('clinical therapy'). (CBO02, Euro1, Mmwro2, Who01)

Door de patiënt zelf kunnen de volgende behandelregimes op voorschrift van de arts gebruikt worden:

- Podofyllotoxine (crème 0,15, vloeistof 0,5%): 2 dd gedurende drie dagen, maximaal vijf opeenvolgende weken.
- Imiquimod crème 5%: driemaal per week, om de dag, maximaal zestien opeenvolgende weken.

Door een ter zake kundig arts, veelal de dermatoloog, kunnen overige therapieën, zoals laser-, cryo- en electrochirurgie, worden uitgevoerd al dan niet in combinatie met lokale therapie door de patiënt.

Podofyllotoxine is, met name bij recent ontstane AGW, sneller effectief en aanzienlijk goedkoper dan imiquimod. Maar bij imiquimod lijken er minder recidieven op te treden. Sommigen vinden daarom imiquimod een tweedelijnsmiddel. Bij langer bestaande AGW wordt, zeker na mislukken van behandeling met lokale therapie, door de patiënt veelal gekozen voor een vorm van chirurgie (met name cryochirurgie) waarbij de resultaten verbeteren door combinatie met lokaal imiquimod. Essentieel is een duidelijk behandelingsplan met de patiënt overeen te komen met evaluatiemomenten.

Indicaties voor verwijzing naar de tweede lijn kunnen zijn (Vooroo, Ziegg, Euro1):

- Kinderen (cave seksueel misbruik).
- Zeer grote hoeveelheden wratten.
- Zwangeren: Cave juveniele laryngeale papillomatose. De kans hierop bij een moeder met AGW is 1:1500, te klein om een sectio caesarea te rechtvaardigen. (Burg8)
- Immunosuppressie.

- Therapieresistentie.
- Ongebruikelijke (inwendige) locaties (urethra, intra-anaal, cervix etc).
- Diagnostische problemen.
- (Verdenking op) neoplasie.

8. Primaire preventie

8.1 Immunisatie

Primaire preventie van door HPV6/11-veroorzaakte AGM is recent beschikbaar gekomen via vaccinatie met een profylactisch quadrivalent vaccin, Gardasil®, van Sanofi Pasteur MSD gericht tegen de typen HPV6, 11, 16 en 18. Dit vaccin is gebaseerd op virusachtige partikels (VLP). Het bivalent vaccin van GlaxoSmithKline is alleen gericht tegen de HPV-typen 16 en 18, die baarmoederhalskanker kunnen veroorzaken. De VLP's uit deze vaccins lijken morfologisch en qua antigeen sterk op HPV-virionen maar bevatten geen viraal DNA-genoom en kunnen daardoor geen infectie veroorzaken. De primaire vaccinatierreeks (met Gardasil®) bestaat uit 3 intramusculaire injecties op tijdstip 0, 2, en 6 maanden en induceert neutraliserende IgG-antistoffen tegen de HPV-typen 6 en 11 en immunologisch geheugen, hetgeen waarschijnlijk zorgt voor langetermijnimmunitet. (Rodo6, Giau6, Olso7)

In 2010 werd Gardasil® opgenomen in het basisvaccinatieprogramma in Vlaanderen voor meisjes in het eerste leerjaar van de middelbare school of geboren in 1998. Voor andere leeftijdsgroepen is er gedeeltelijke terugbetaling in het kader van de ziekteverzekering.

8.2 Algemene preventieve maatregelen

Voorlichting en persoonlijke hygiëne vormen hier de hoekstenen. Contact met laesies of geïnfecteerd materiaal dient vermeden te worden. Het gebruik van condooms in een vaste relatie lijkt niet zinvol. Bij nieuwe seksuele relaties kan condoomgebruik de transmissiekans van HPV verminderen. (Krog01a, Vooroo, Boegg, St soa99)

9. Maatregelen naar aanleiding van een geval

9.1 Bronopsporing

Omdat bij soa en zeker bij AGW vaak niet vast te stellen is wie de oorspronkelijke infectiebron is geweest, wordt in de soa-bestrijding niet gesproken over bronopsporing, maar van contactonderzoek en partnerwaarschuwing.

9.2 Contactonderzoek en partnerwaarschuwing

Gezien de hoge seroprevalentie in de bevolking en het grote aantal asymptomatische HPV-dragers, heeft contactonderzoek weinig zin. Wel wordt geadviseerd huidige vaste partner(s) te informeren. In een vaste relatie waarbij een van de partners AGW heeft, is in een meerderheid van de gevallen de partner reeds besmet. Partnerwaarschuwing als middel voor verder soa onderzoek lijkt ook niet zinvol, aangezien er weinig overtuigende relaties bestaan tussen AGW en andere soa. Contactopsporing en partnerwaarschuwing zijn bij AGW dus over het algemeen niet zinvol; "don't hunt the virus". Partners met klachten kunnen uiteraard wel geadviseerd worden een arts te raadplegen. (Boegg, Ziegg, UK99)

In verband met de onrust die een soa kan geven in een relatie, is goede en duidelijke informatie over het (asymptomatische) beloop van de infectie belangrijk.

9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

De soms zeer lange infectieuze periode wordt door sommige patiënten als een belemmerende factor in het aangaan van seksuele relaties ervaren. Het feit dat HPV overgedragen kan worden door asymptomatische dragers maakt effectieve preventie bijzonder lastig. Bij nieuwe seksuele relaties kan condoomgebruik de transmissiekans van HPV verminderen. (Krog01a, Vooroo, Boegg, St soa99)

9.4 Profylaxe

Profylaxe is niet mogelijk.

9.5 Wering van werk, school en kinderdagverblijf

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

10. Overige activiteiten

10.1 Meldingsplicht

Geen.

10.2 Inschakelen van andere instanties

Niet nodig.

☞ 10.3 Andere richtlijnen

- BASHH: National guideline for the management of anogenital warts
- IUSTI European guidelines
- WHO. Guidelines for the management of sexually transmitted infections, 2001
- MMWR. Sexually Transmitted Diseases Treatment guidelines 2006, KA Workowski, WC Levine, May 10, 2002 / 52(RR-6):1-80

☞ 10.4 Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal

- www.cdc.gov
- www.who.int
- www.bashh.org/
- www.iusti.org/

☞ 10.5 Literatuur

- Bergen J van. Welk onderzoek op soa is zinvol voor een man of vrouw zonder specifieke klachten? *Vademecum* april 2000;8 (16a).
- Boeke AJP. Condylomata acuminata. *Soa bulletin* 1999;20 (jubileumsnummer):60-62.
- Bohle A, Buttner H, Jocham D. Primary treatment of condylomata acuminata with viable bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2001 Mar;165(3):834-36.
- Burger MPM. Wat is het beleid bij condylomata acuminata tijdens de zwangerschap? *Vademecum* 1998;16(5).
- Byars RW, Poole GV, Barber WH. Anal carcinoma arising from condyloma acuminata. *Am Surg* 2001 May;67(5):469-72.
- Gall SA. Female genital warts: global trends and treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9(3):149-154.
- Galloway DA. Is vaccination against human papillomavirus a possibility? *Lancet* 1998;351(supplIII):22-24.
- Garland SM et al. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2001;11:722-29.
- Gilson RJC, Mindel A. Recent advances: Sexually transmitted infection. *BMJ* 2001;322:1160-1164.
- Hogewoning AA, Boxman LA. Ingezonden brief. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(38):2491.
- Holmes et al. Sexually transmitted diseases. 3rd edition McGraw-Hill 1999.
- Krogh G von, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. *Sex Transm Infect* 2001b Dec;77(6):409-12.
- Krogh G von. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001a Nov-Dec;11(6):598-604.
- Scholvink L. Wat is het beleid bij een klein kind met condylomata acuminata? *Vademecum* 1996;14(20).
- Schutter MA de. Vrouwen en soa in Nederland. *soa bulletin* nr. 1/2002 (23):11-15.
- Stichting soa-bestrijding. Fact sheet genitale wratten. Augustus 1999.
- Themnummer humaan papillomavirus-infectie. *Soa bulletin* 1993 juni; 14(3).
- Voorst Vader PC van. Condylomata acuminata. *Soa bulletin* 2000;21(3):6-7. -

- Wilson JD, Brown JB, Walker PP. Factors involved in clearance of genital warts. *Int J STD AIDS* 2001;12:789-92.
- Zielinski GD e.a. Condylomata acuminata: een zeldzaam symptoom van ubiquitair humaan papillomavirus en geen teken van risikant seksueel gedrag. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(38):1908-13.

LCI/Gr april 2004, gewijzigd december 2009

 Dit symbool markeert de paragrafen die aangepast zijn aan de Vlaamse situatie.