



# Humaanpapillomavirusinfectie - anogenitale wratten Richtlijn



HPV AGW condylomata acuminata

## Samenvatting

**Verwekker:** humaan papillomavirus

**Besmettingsweg:** seksueel contact

**Incubatietijd:** 1-8 maanden, meestal 3 maanden

**Besmettelijke periode:** symptomatische fase: 'wrattenperiode'

**Maatregelen:** contactonderzoek, partnerwaarschuwing en verminderen van de transmissiekans door condoomgebruik

**Symptomen:** jeuk en irritatie bij de geslachtsorganen

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI en goedgekeurd Gezondheidsraad: augustus 2008.

Wijzigingen:

- 13 februari 2017: in de paragraaf Immunisatie en Profylaxe is een link naar de nieuwe [informatie voor professionals HPV-vaccinatie buiten het RVP](#) toegevoegd.
- Juni 2013: aangepast aan de Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen voor de 2e lijn, 2012-2013, van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Hierdoor staat er mogelijk meer informatie in de richtlijn dan strikt noodzakelijk voor gebruik in de openbare gezondheidszorg.
- December 2009: geactualiseerd in verband met het verschijnen van het Handboek Soa.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Humane papillomavirussen (HPV) zijn kleine DNA-virussen van circa 55-60 nanometer met daarin een dubbelstrengs, circulair DNA-genoom van circa 8000 baseparen (Egelkrount 2008). Ze worden onderscheiden in een cutane groep, die huidafwijkingen (wratten) veroorzaakt, en een mucosale groep, die genitale afwijkingen geeft. Daarnaast wordt ook onderscheid gemaakt tussen de benigne en oncogene HPV-typen.

Er zijn momenteel meer dan honderd verschillende HPV-typen bekend, waarvan ten minste 35 het genitale epitheel kunnen infecteren. In de genitale groep zijn HPV-6 en HPV-11 de belangrijkste verwekkers van AGW, die als benigne worden beschouwd.

Zie ook de richtlijn [Humaanpapillomavirusinfectie - cervixkanker](#).

## Pathogenese

Het HPV-type 6 en HPV-type 11, de belangrijkste veroorzakers van AGW, zijn epitheliotroof en vermeederen zich in gedifferentieerd plaveiselcelepitheel en cilindrisch epitheel. Viraal DNA wordt aangetoond in cellen van de basale laag van het epitheel. Virale kapselwitten en de virionen worden alleen in de buitenste lagen van het epitheel aangetroffen (Holmes 1999, Zielinski 1999). Het geïnfecteerde epitheel wordt hyperplastisch en de retelijsten worden 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.

Daarnaast kan er hypergranulose aanwezig zijn, wat een kenmerk is voor een virale infectie.

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;
- platte maculopapuleuze wratten.

De kleur varieert van rozerood tot grijsig wit (Von Krogh 2001a, Zielinski 1999).

Durante-partubesmetting van de pasgeborene kan leiden tot de zeer zeldzame juveniele larynxpapillomen.

HPV-type 6 en 11 worden ook geassocieerd met conjunctivale, nasale, orale, urethrale en laryngeale wratten (CDC 2010).

Zie ook de richtlijn [Humaanpapillomavirusinfectie - cervixkanker](#).

## Incubatieperiode

De incubatieperiode duurt 1 tot 8 maanden, meestal 3 maanden. Incubatieperioden langer dan 20 maanden, tot 7 jaar in uitzonderlijke gevallen, zijn beschreven.

## Ziekteverschijnselen

Infecties met HPV geven, afhankelijk van het type, verschillende ziektebeelden en zijn dikwijls asymptomatisch. HPV-infecties, ook die met een mogelijk oncogeen type, zijn veelal latent zonder zichtbare symptomen (Egelkrouit 2008).

### HPV-typen 1, 2 en 4

De HPV-typen 1, 2 en 4 veroorzaken de gewone huidwratten en zijn overdraagbaar via direct huid-huidcontact, voornamelijk onder kinderen.

### HPV-typen 6 en 11

Infecties veroorzaakt door HPV-6 of HPV-11 zijn seksueel overdraagbaar en hebben als klinisch beeld condylomata acuminata (AGW). De door HPV-6 of HPV-11 veroorzaakte AGW zijn exofytisch (naar buiten) groeiende, scherp begrensde verhevenheden die een verruceus (bloemkoolachtig) oppervlak hebben. 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 (CDC 2010, Egelkrout 2008, Lacey 2010). Wratten rond de anus hoeven niet te betekenen dat er anale seksuele contacten zijn geweest, intra-anele wratten wel (Van Voorst Vader 2000, Lacey 2010).

AGW zijn multifocaal en komen meestal met tussen de 5 en 15 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 (Egelkrout 2008). In het algemeen geneest een HPV-infectie zonder behandeling. Van nieuwe infecties was 20% na 3 maanden spontaan genezen en 90% na 2 jaar (Boeke 1999, Zielinski 1999). Tijdens een vaginale baring kan een neonaat worden besmet met HPV. In zeldzame gevallen kan dit aanleiding geven tot de vorming van een juveniel larynxpapilloom veroorzaakt door HPV-2, -6 of -11 (Donne 2010).

Zie ook de richtlijn [Humaanpapillomavirusinfectie - cervixkanker](#) en de webpagina [Ziekteverschijnselen HPV op RIVM.nl](#).

## Natuurlijke immuniteit

Over immuniteit is weinig bekend. HPV-infecties zijn doorgaans voorbijgaand en 'self-limiting' van aard, maar kunnen lang persisteren, en het recidiefpercentage 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 bepaald 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 (Egelkrout 2008).

De door vaccinatie met VLPs opgewekte antistoffen zijn veelal in een hoge titer aanwezig en geven wel bescherming tegen nieuwe infecties met hetzelfde type.

Zie ook de richtlijn [Humaanpapillomavirusinfectie - cervixkanker](#).

## Reservoir

De mens, er is geen tussengastheer. Elk zoogdier heeft zijn eigen papillomavirussen. De mens is alleen bevattelijk voor de humane (HPV).

## 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 niet-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 (Egelkrouit 2008, Von Krogh 2001a, Boeke 1999).

## Besmettelijke periode

De besmettingskans is het grootst tijdens de 'wrattenperiode' of symptomatische fase. Over het algemeen zijn nieuwe AGW besmettelijker dan oude. Ook als er geen zichtbare of subklinische laesies meer zijn, is virusuitscheiding mogelijk. Behandeling en het verdwijnen van de AGW 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 (Egelkrouit 2008, Von Krogh 2001a, Boeke 1999, Hogewoning 1999, CDC 2002).

## 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 (Egelkrouit 2008, Boeke 1999, Zielinski 1999).

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

## Diagnostiek

### Microbiologische diagnostiek

De diagnose AGW geschiedt voornamelijk op het klinisch beeld. Het is niet gebruikelijk om een biopsie te nemen voor histologisch en HPV-onderzoek. Het verdient wel aanbeveling om ook standaard soa-onderzoek (inclusief speculumonderzoek bij vrouwen en proctoscopisch onderzoek bij perianale wratten) te verrichten, waaronder syfilisserologie ter differentiatie met condylomata lata (papels).

### Overige diagnostiek

Subklinische HPV-infecties kunnen aangetoond worden met de azijnzuurtest. Met HPV geïnficeerd (cervix- of rectum-)weefsel kleurt grijswit na aanstippen met 5% azijnzuur.

Differentiatie tussen vlakke condylomen en laaggradige CIN-laesies kan echter lastig zijn. Tegenwoordig wordt er ook anoscopisch hoog resolutieonderzoek geadviseerd bij hiv-positieve MSM in verband met de sterk verhoogde kans op anuscarcinoom binnen deze populatie. Bij verdachte afwijkingen zal een biopsie worden genomen (Park 2010).

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.

Histopathologisch onderzoek moet wel worden verricht bij twijfel aan de diagnose AGW en bij verdenking op een carcinoom. Histologisch is de mate van dysplasie van belang en in het stratum corneum kunnen koilocyten (ballonvormig gezwollen cellen) worden aangetroffen. Bij beoordeling wordt gebruikgemaakt van een histologische indeling, uitgedrukt als intra-epithale

neoplasie. Daarnaast kan het biopt onderzocht worden op de aanwezigheid van HPV-DNA via moleculairdiagnostische technieken of immunostaining (Pirog 2010).

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 (VanVoorst Vader 2000, Boeke 1999).

Differentiaaldiagnostiek wordt bijvoorbeeld ingezet vanwege het soms moeilijke onderscheid met condylomata lata: syfilisdiagnostiek. Verder dienen andere soa (hiv, syfilis, hepatitis B, infectie met Chlamydia trachomatis of Neisseria gonorrhoeae) te worden uitgesloten.

## Risicogroepen

### 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/persisteren 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 worden hogere HPV-prevalenties gevonden bij mensen met immuundeficiënties (Egelkrouit 2008).

### 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 (Egelkrouit 2008). Bij immuno-incompetenten, maar ook bij sommige zwangeren, kunnen zich zeer veel en zeer grote AGW ontwikkelen. In zeer zeldzame gevallen kunnen invasieve, destructieve, maar niet-metastaserende tumoren ontstaan, de zogenaamde reuzencondylomen of buschke-löwensteintumoren. Er is geen relatie tussen het voorkomen van cervixcarcinomen en AGW (Van Voorst Vader 2000, Boeke 1999). Een infectie met een laagrisico-HPV-infectie kan echter wel als een marker dienen voor het hebben van een infectie met een hoogrisico-HPV-type.

Ook vermelden publicaties een verhoogde kans op anuscarcinomen bij immuno-incompetente patiënten met AGW (Byars 2001, Sobhani 2001).

Voor de volledigheid wordt hier nog vermeld dat een aantal HPV-typen (onder andere 5, 8, 9, 12 en 20) kan worden gevonden in tumoren bij patiënten met de zeldzame huidaandoening epidermodysplasia verruciformis. Daarnaast zijn de persisterende infecties met oncogene HPV-typen sterk geassocieerd met hoofd-halstumoren zoals het larynxcarcinoom en tonsilcarcinomen (Syrjänen 2004).

Zie ook de richtlijn [Humaanpapillomavirusinfectie - cervixkanker](#).

### Risico's tijdens de zwangerschap

#### Risico voor zwangere (zelf)

Tijdens de zwangerschap kunnen het aantal en/of de grootte van de wratten toenemen. In zeer

zeldzame gevallen kunnen invasieve, destructieve, maar niet-metastaserende tumoren ontstaan: de zogenaamde reuzecondylomen of Buschke-Löwenstein-tumoren. Er is geen relatie tussen anogenitale wratten en cervixcarcinomen.

### **Gevaar voor pasgeborene**

Perinatale transmissie via het geboortekanaal is zeldzaam, maar mogelijk. Hierdoor kunnen bij het kind larynxpapillomen ontstaan.

Zie voor beleid [Vragen en antwoorden professionals](#).

## **Epidemiologie**

### **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 gevallen van 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 ontwikkelt mogelijk slechts 1% AGW (Gilson 2001, Egelkrout 2008, Zielinski 1999).

### **Voorkomen in Nederland**

In 2009 werd 2.729 keer de diagnose AGW gesteld bij de GGD'en en andere soacentra (41% heteroseksuele mannen, 37% vrouwen, 22% MSM). Het aantal neemt de laatste jaren (sinds 2005) toe; in 2008 waren er nog 2.465 gevallen gemeld. De gemiddelde leeftijd van vrouwen en heteroseksuele mannen was 24-27 jaar. In MSM was dit gemiddeld 38 jaar. De meest voorkomende co-infectie is in 10% van de gevallen Chlamydia trachomatis, wat uiteraard goed te verklaren is door het feit dat beide soa een hoge prevalentie hebben (RIVM 2010).

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van HPV in Nederland:

- [HPV - Humaan papillomavirus \(RIVM.nl\)](#)

## **Preventie**

### **Immunisatie**

Primaire preventie van door HPV-6/11-veroorzaakte AGW is recent beschikbaar gekomen via vaccinatie met een profylactisch quadrivalent vaccin, Gardasil® van Sanofi Pasteur MSD gericht tegen de typen HPV-6, -11, -16 en -18. Dit vaccin is gebaseerd op virusachtige partikels (VLPs). Het bivalent vaccin van GlaxoSmithKline is alleen gericht tegen de HPV-typen 16 en 18, die baarmoederhalskanker kunnen veroorzaken. De VLPs 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, wat waarschijnlijk zorgt voor langetermijnimmunitet (Roden 2006, Olsson 2007).

Deze vaccins lijken een 11 maal hogere antilichaamresponse te geven dan een natuurlijke infectie, waardoor personen langdurig beschermd blijven tegen infecties.

Update 2017: Zie [HPV-vaccinatie buiten het Rijksvaccinatieprogramma](#).

## **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 (Von Krogh 2001a, Van Voorst Vader 2000, Boeke 1999, Stichting soa-bestrijding 1999).

## **Desinfectie**

Conform de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Geen.

### **Bronopsporing**

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

### **Contactonderzoek**

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 (zie draaiboek [Partnermanagement](#)).

In een vaste relatie waarbij een van de partners AGW heeft, is in een meerderheid van de gevallen de partner reeds besmet. Contactopsporing en partnerwaarschuwing zijn bij AGW dus over het algemeen niet zinvol. Er bestaan weinig overtuigende relaties tussen AGW en andere soa; "don't hunt the virus". Partners met klachten kunnen uiteraard wel geadviseerd worden een arts te raadplegen (Zielinski 1999).

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 (CDC 2010).

### **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 (Von Krogh 2001a, Van Voorst Vader 2000, Boeke 1999, Stichting soa-bestrijding 1999).

### **Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau**

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.



# Profylaxe & Behandeling

## Profylaxe

Er zijn twee HPV-vaccins die bescherming bieden tegen HPV-16 en -18 die verantwoordelijk zijn voor 70% van alle gevallen van baarmoederhalskanker. Een van deze vaccins biedt ook bescherming tegen HPV-6 en -11 die 90% van de genitale wratten veroorzaken. Het vaccin is bedoeld voor meisjes vanaf 9 tot 12 jaar. Ook meisjes in de leeftijd van 13 tot en met 26 jaar die nog geen vaccin hebben ontvangen komen hiervoor in aanmerking, nadat een aanwezige HPV-infectie is uitgesloten. In deze leeftijdsklasse is het effect voor het begin van de seksuele activiteit het grootst. Het vaccin dat ook bescherming biedt tegen HPV-6 en -11 kan ook aan jongens in de leeftijdscategorie 9-26 jaar toegediend worden, om genitale wratten te voorkomen en transmissie te verkleinen. Beide vaccins kunnen in een drievoudige dosering over een interval van 6 maanden i.m. toegediend worden. De 2e en 3e dosering worden respectievelijk 1-2 en 6 maanden na de 1e dosis gegeven.

Vrouwen dienen na vaccinatie deel te nemen aan routine-screeningsonderzoek op baarmoederhalskanker, omdat 30% van de baarmoederhalskanker veroorzaakt wordt door andere HPV-typen (CDC 2010).

Update 2017: Zie [HPV-vaccinatie buiten het Rijksvaccinatieprogramma](#).

## Behandeling

De belangrijkste reden om AGW te behandelen is cosmetisch. Daarnaast kunnen AGW ook obstructies veroorzaken van bijvoorbeeld de urethra of anus. AGW is in principe een self-limiting disease, tot 90% verdwijnt spontaan in 2 jaar tijd (CDC 2010).

Er bestaan verschillende vormen van ablatieve (weefselvernietigende) behandeling van AGW. De hiermee gepaard gaande weefseldestructie brengt vervolgens een lokale immunologische reactie op gang die uiteindelijk het virus opruimt. In aanmerking komen applicatie van podophylline, podofyllotoxine, cryotherapie, elektrocoagulatie en laser. Tevens is applicatie van 5-fluorouracilcrème mogelijk. Aan podophylline kleven zulke belangrijke bezwaren (instabiliteit van de actieve stof en bijwerkingen voor de patiënt) dat behandeling hiermee inmiddels wordt afgeraden.

Een nieuwere therapeutische mogelijkheid is de applicatie van imiquimod, een immunomodulator die de productie van interferon-gamma induceert en in de vorm van een crème die door de patiënt zelf kan worden aangebracht. Deze behandeling activeert lokaal de cellulaire immuniteit, waardoor de klaring van het virus wordt versneld. 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. Er worden verschillende lasers gebruikt voor behandeling van AGW. Helaas zijn geen prospectief vergelijkende studies voor handen. In sommige centra is laserbehandeling al langere tijd in gebruik (De Kort 2001). Voor alle lasertherapieën geldt dat nooit precies op de behandelde plaats een recidief wordt gezien, wel in de directe omgeving (Yang 2008).

Geen enkele therapie is doelmatiger dan een andere therapie en er zijn geen evidence-based aanwijzingen dat combinatietherapieën effectiever zijn dan monotherapieën. Wel zijn er



aanwijzingen dat het nieuwe middel imiquimod een lager recidief risico kent (Holmes 1999, Wilson 2001, Zielinski 1999, Garland 2001, Von Krogh 2001b, CBO 2002). Het topicaal aanbrengen van 5-fluorouracil (5-FU) in immunocompetente patiënten met AGW lijkt eenzelfde effect te hebben als gebruik van podofyllotoxine (Batista 2010, Egelkrout 2008, Wilson 2001, Zielinski 1999, Garland 2001, Von Krogh 2001b, CBO 2002).

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) (CBO 2002, CDC 2002, WHO 2001).

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

- podofyllotoxine (crème 0,15%, vloeistof 0,5%): 2 dd gedurende 3 achtereenvolgende dagen per week, maximaal 5 opeenvolgende weken;
- imiquimodcrème 5%: driemaal per week, om de dag, maximaal 16 opeenvolgende weken;
- fluorouracilcrème (Efudix®), dagelijks aanbrengen 4-6 weken, in enkele gevallen langer (Batista 2010). Het nut van een occlusief verband is niet geheel opgehelderd;
- cidofovircrème 1% lokaal bij therapieresistente AGW bij transplantatiepatiënten: 1 dd appliceren gedurende 2 weken (Coremans 2009). Cidofovir is in Nederland niet in de handel en dient met een artsenverklaring te worden voorgeschreven.

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

Alternatieve behandelingen voor AGW:

- cryotherapie met vloeibaar stikstof of cryoprobe, herhalen elke 1-2 weken;
- podofyllotoxine resine 10%-25% in benzoïne;
- trichloorazijnzuur (TCA) of bichloorazijnzuur (BCA) 80-90%;
- coagulatie (CDC 2010).

AGW in de fossa navicularis van de urethra kunnen door middel van een shave biopteur worden verwijderd. Zijn er aanwijzingen voor AGW in het verloop van de urethra en is er sprake van urinewegobstructie, dan is een verwijzing naar een uroloog voor verder beleid geïndiceerd.

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. Een recent nieuwe behandelingsmethode is met sinecatechine 15% crème (een groenethee-extract). Deze behandeling wordt in de Verenigde Staten veelvuldig toegepast en is recent ook in Nederland geregistreerd. Sinecatechines worden niet aanbevolen aan patiënten met hiv, immuno-incompetente patiënten en patiënten met klinische genitale herpes omdat de veiligheid en effectiviteit bij deze groep patiënten onbekend is. De veiligheid van het gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap is onbekend (CDC 2010).

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 behandelplan met de patiënt overeen te komen met evaluatiemomenten.

Indicaties voor verwijzing naar de tweede lijn (Van Voorst Vader 2000, Zielinski 1999):

- kinderen (cave seksueel misbruik); dit speelt vooral bij kinderen ouder dan 4 jaar; tot die leeftijd is perinatale transmissie waarschijnlijk;
- zeer grote (hoeveelheden) wratten;
- zwangere vrouwen: cave juveniele laryngeale papillomatose; de kans hierop bij een moeder met AGW is 1:1500, te klein om een sectio caesarea te rechtvaardigen (Burger 1998);
- immunosuppressie;
- therapieresistentie;
- inwendige locaties (urethraal, intra-anaal, cervicaal etc.);
- diagnostische problemen;
- (verdenking op) neoplasie.

### **Behandeling bij recidief - onderhoudsbehandeling**

AGW kunnen zeer lastig te behandelen zijn, met een recidiefkans na behandeling van ongeveer 34.2%. Met name wanneer het gaat om zeer grote condylomata zoals een buschke-lowensteintumor (condyloma acuminatum giganteum), kunnen combinatietherapieën bestaand uit bijvoorbeeld ablatie + imiquimod bijdragen aan het verdwijnen van de AGW (expertopinie).

Verder zouden persisterende AGW kunnen worden behandeld met lokale interferoninjecties (Yang 2009). In deze meta-analyse wordt een significante verbetering in totale klaring gevonden in vergelijking met placebo. Het gebruik van systemisch interferon toont geen significant verschil met placebogebruik en wordt dus ook niet aangeraden, mede dankzij de kans op systemische bijwerkingen. Daarnaast lijkt de recidiefkans van lokaal interferongebruik significant lager te liggen dan bij placebo (RR 0.57, 95% CI 0.38 tot 0.88).

Een andere mogelijkheid zou fotodynamische therapie (PDT) met 5-aminolevulinezuur (5-ALA) acid zijn, waarbij in 'case reports' goede resultaten zijn omschreven bij externe genitale wratten (Nucci 2010).

### **Genezing, bijwerking en recidiefrisico na behandeling**

Cryotherapie heeft een klaringspercentage van 60-90% met een recidiefkans van 20-40%. Bijwerkingen van cryotherapie bestaan met name uit pijn en blaarvorming. Behandeling met imiquimod heeft een genezingspercentage van 30-50% en een recidiefkans van ongeveer 15%. Bijwerkingen van imiquimod bestaan uit erytheem (70%), irritatie, ulceratie en pijn (< 10%). Behandeling met podofyllotoxine heeft een genezingspercentage van 45-80% en een

recidiefkans van 5-30%. Bijwerkingen van podofyllotoxinecrème bestaan uit pijn (50%), branderig gevoel na aanbrengen (75%) en ontsteking (70%). Therapie met trichloorazijnzuur heeft een genezingspercentage van 50-80% en een recidiefkans van 35%. Bijwerkingen bestaan met name uit lokale pijn en irritatie. Bij chirurgische excisie is de clearance rate 35-70% en de recidiefkans 20%. Naast pijn en bloedingen is ook littekenvorming een bijwerking (National Guideline 1999, Kodner 2004).

## Nacontrole

Nadat zichtbare AGW zijn verdwenen is een nacontrole zinvol. Patiënten zullen ook zelf moeten controleren of er nieuwe AGW ontstaan, wat vooral gebeurt in de eerste 3 maanden na adequate behandeling. De aanwezigheid van AGW kan soms lastig vast te stellen zijn (met name bij interne afwijkingen), waardoor een nacontrole na 3 maanden wordt geadviseerd. Voor controle van urethrale letsels verder dan de fossa navicularis wordt altijd een controle-urethroscopie geadviseerd, los van klachten, vooral bij immuno-incompetente personen. Indien er dan geen recidieven aanwezig zijn, kan de patiënt uit de controle worden ontslagen. Eerdere controle kan zinvol zijn voor sommige patiënten om behandelingen complicaties te monitoren en aanvullende voorlichting te geven aan de patiënt over preventie tegen AGW. Vrouwen met AGW kunnen deelnemen aan het landelijk onderzoeksprogramma naar baarmoederhalskanker zonder verkorte intervallen. Additionele afname van cervixuitstrijken lijkt niet zinvol (CDC 2010).

## Historie

Anogenitale wratten (AGW), condylomata acuminata (letterlijk 'spitse wratten', maar er zijn ook vlakke), worden in de eerste eeuw na Christus voor het eerst beschreven (Zielinski 1999). Het zijn goedaardige wratten veroorzaakt door bepaalde typen van het humaan papillomavirus (HPV). Begin vorige eeuw werd de virale etiologie van AGW beschreven (Holmes 1999). 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-oncogene, zoals het geval is bij AGW, en hoog risico, ofwel potentieel oncogene infecties.

De relatie tussen HPV en cervix- en anuscarinomen wordt in de richtlijn [Humaanpapillomavirusinfectie - cervixkanker](#) beschreven. AGW is een van de meest voorkomende soa's en de meest frequent voorkomende virale soa.

## Literatuur

- Batista CS, Atallah AN, Saconato H, da Silva EMK. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4.
- Boeke AJP. Condylomata acuminata. Soa bulletin 1999;20 (jubileumnummer):60-62.
- 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.
- CBO-richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum, 2002.
- CDC. MMWR. Sexually Transmitted Diseases Treatment guidelines, KA Workowski, WC Levine, May 10,2002; 52(6):1-80.
- CDC 2010, Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. Human papillomavirus (HPV) infection. MMWR. December 2010; 59(12)69-74.
- Coremans G, Snoeck R. Cidofovir: clinical experience and future perspectives on an

acyclic nucleoside phosphonate analog of cytosine in the treatment of refractory and premalignant HPV-associated anal lesions. *Expert Opin. Pharmacother.* (2009) 10(8):1343-1352.

- Donne AJ, Clarke R. Recurrent respiratory papillomatosis: an uncommon but potentially devastating effect of human papillomavirus in children. *Int J STD AIDS* 2010 Jun; 21(6):381-5. Review.
- Egelkrout EM, Galloway DA. The biology of genital human papillomaviruses. In: Holmes KK, et al. *Sexually transmitted diseases*. Fourth edition. The McGraw-Hill Companies; 2008:463-487.
- 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.
- Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician*. 2004 Dec 15;70(12):2335-42.
- Kort LMO de, Lock MTWT, Swol van CFP. Behandeling van condylomata acuminata van penis en urethra met de Neodymium:Yag-laser. *Ned Tijdschr Urol* 2001;5:123-125.
- 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.
- Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A and Ross J. IUSTI: 2010 European Guideline for the Management of Anogenital Warts in Adults, V5 CL 231010.
- National guideline for the management of anogenital warts. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect*. 1999 Aug;75 Suppl 1:S71-5.
- Nucci V, Torchia D, Cappugi P. Treatment of anogenital condylomata acuminata with topical photodynamic therapy: report of 14 cases and review. *Int J Infect Dis*. 2010 Sep;14 Suppl 3:e280-2.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007 Jun 21;25(26):4931-9.
- Park IU, Palefsky JM. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Mar;12(2):126-33. Epub 2010 Feb 24.
- Pirog EC, Quint KD, Yantiss RK. P16/CDKN2A and Ki-67 enhance the detection of anal intraepithelial neoplasia and condyloma and correlate with human papillomavirus detection by polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol*. 2010 Oct;34(10):1449-55.
- RIVM 2010. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2009. RIVM rapport 210261007.
- Roden R, Monie A, Wu TC. The impact of preventive HPV vaccination. *Discov Med*. 2006 Oct;6(35):175-81.
- Schutter MA de. Vrouwen en soa in Nederland. soa bulletin nr. 1/2002 (23):11-15.
- Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):857-66.
- Stichting soa-bestrijding. Fact sheet genitale wratten. Augustus 1999.
- Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004 May;57(5):449-55.
- Voorst Vader PC van. Condylomata acuminata. Soa bulletin 2000;21(3):6-7.

- WHO. Guidelines for the management of sexually transmitted infections, 2001
- Wilson JD, Brown JB, Walker PP. Factors involved in clearance of genital warts. *Int J STD AIDS* 2001;12:789-92.
- Yang CJ, Liu SX, Liu JB, Wang ZY, Luo DF, Zhang GL, Zhang XJ, Yang S. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(2):136-8.
- Yang J, Pu YG, Zeng ZM, Yu ZJ, Huang N, Deng QW. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2009 Sep 21;9:156.
- Zielinski GD e.a. Condylomata acuminata: een zeldzaam symptoom van ubiquitair humaan papillomavirus en geen teken van riskant seksueel gedrag. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(38):1908-13.