

Humaanpapillomavirusinfectie bij seksuele partners

Auteur M.C.G. Bleeker

Trefwoorden cervicale intraepitheliale neoplasie, condoomgebruik, humaan papillomavirus, penislaesies, seksuele transmissie

Samenvatting

Op 8 juli 2005 promoveerde mw. drs. M.C.G. Bleeker aan de Vrije Universiteit op het promotieonderzoek getiteld 'Human papillomavirus infection in sexual partners' onder begeleiding van promotor prof. dr. C.J.L.M. Meijer en copromoto-

ren dr. P.J.F. Snijders en dr. F.J. Voorhorst. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste bevindingen en conclusies.

(Tijdschr Infect 2006;1:37-40)

Inleiding

Het genitale hoogrisicohumaanpapillomavirus (hrHPV) is seksueel overdraagbaar en komt veel voor in de algemene samenleving. In Nederland is de prevalentie rond de 10-15% bij vrouwen tussen de 20-24 jaar en daalt met een stijgende leeftijd tot 3-4% bij vrouwen boven de 35 jaar. Een infectie met een hrHPV-type speelt een etiologische rol bij baarmoederhalskanker. Tevens is een hrHPV-infectie verantwoordelijk voor het ontstaan van een deel van andere anogenitale tumoren zoals carcinomen van de vagina, vulva, anus en penis, en een deel van de hoofd-halstumoren.

Zoals geldt voor iedere seksueel overdraagbare aandoening (SOA), zijn ook mannen betrokken bij de verspreiding van de infectie, doordat zij dragers kunnen zijn van het HPV. Net als precursorafwijkingen voor baarmoederhalskanker, de zogenoemde cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN)-laesies, zijn ook vergelijkbare afwijkingen bij de man (peniele intraepitheliale neoplasie (PIN)-laesies) gerelateerd aan hrHPV. Hooggradige PIN kan zich klinisch manifesteren als bowenoïde papulosis, morbus Bowen en erythroplasia van Queyrat. De prevalentie van deze afwijkingen is echter zo laag onder de bevolking, dat deze geen verklaring vormen voor de virale verspreiding van het genitale hrHPV.

Tot op heden is er relatief weinig onderzoek gedaan naar HPV-infecties bij mannen en vele vragen over

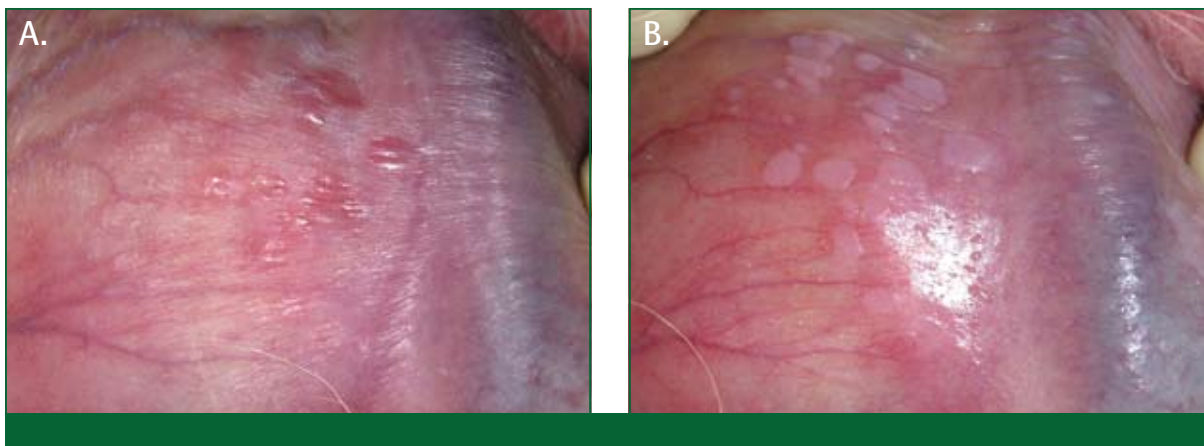
dit onderwerp zijn nog steeds onbeantwoord gebleven. Bovendien kan virusoverdracht tussen seksuele partners consequenties hebben voor de virale persistentie en het natuurlijke beloop van de gelayerteerde genitale laesies. In dat geval zou condoomgebruik een effectieve bescherming kunnen bieden, omdat het de virusoverdracht tussen seksuele partners kan blokkeren.

In het proefschrift wordt ingegaan op de klinische en virale aspecten van een hrHPV-infectie binnen vaste heteroseksuele paren, waarbij extra aandacht is besteed aan de karakteristieken van HPV-infecties bij de man.¹⁻⁷ Met een gerandomiseerde studie is onderzocht in hoeverre condoomgebruik invloed heeft op het klinisch beloop van HPV-gerelateerde genitale laesies.

Beschrijving van het onderzoek

In het proefschrift worden de resultaten van de partnerstudie beschreven. Vrouwen met een CIN-laesie vormden de indexpatiënten van de 238, voornamelijk Nederlandse, heteroseksuele koppels die werden geïncludeerd in deze studie. Na inclusie werden de koppels gerandomiseerd voor condoomgebruik (minimaal drie maanden).

De veel gebruikte techniek om met een azijnzuuroplossing CIN-laesies bij de vrouw te identificeren, werd tevens toegepast om de aanwezigheid van penislaesies na te gaan bij de man. De aanwezigheid van



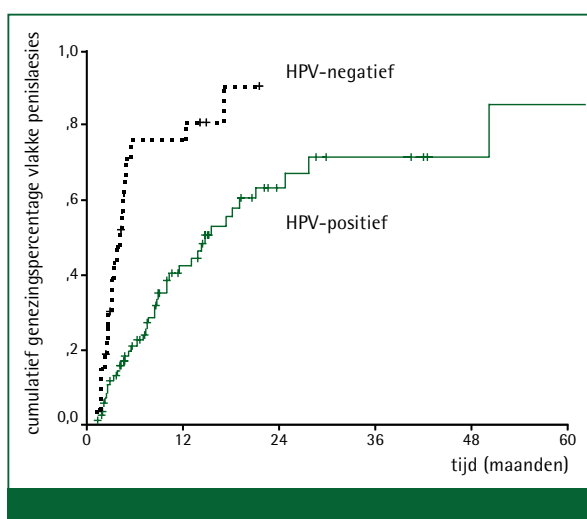
Figuur 1. Vlakke penislaesie. A. voor en B. na applicatie van een azijnzuuroplossing.

45 verschillende HPV-typen in cervix- en penisuitslijksjes werd getest met een gevoelige DNA-PCR-test (GP5+6+PCR). De hoeveelheid virus, de zogenoemde 'viral load', werd vervolgens voor de meest voorkomende typen (16, 18, 31 en 33) bepaald met een 'real-time PCR'-methode. Op dezelfde wijze werd een populatie mannen (n=156) onderzocht, die de (non-SOA) polikliniek Dermatologie van het VU medisch centrum bezocht. Mannen die reeds bekend waren met een SOA of urogenitale klachten werden uitgesloten.

Humaanpapillomavirusgerelateerde vlakke penislaesies

De gevonden penislaesies werden geclassificeerd als vlakke laesies, condylomata acuminata, papillaire lae-

sies of 'pearly penile papules'. Van deze laesies bleken enkel de vlakke laesies en de condylomata acuminata geassocieerd te zijn met HPV. Met de PCR-techniek kon worden aangetoond dat vlakke laesies waren gerelateerd aan de detectie van HPV in de penisstrijksjes, terwijl afwezigheid van vlakke laesies samenging met een negatieve HPV-test of een zeer zwak signaal. De aanwezigheid van vlakke laesies werd vastgesteld bij 60% van de mannelijke partners van vrouwen met een CIN-laesie. Vanwege het feit dat de vlakke laesies nauwelijks zichtbaar zijn met het blote oog, is het gebruik van azijnzuur onmisbaar voor de identificatie van deze laesies. Deze laesies komen vooral voor rondom de coronaire sulcus, nabij het frenulum en aan de binnenzijde van de voorhuid van de penis (zie *Figuur 1*). Condylomata acuminata, papillaire laesies en 'pearly penile papules' werden bij respectievelijk 5, 21 en 34% van de mannen gezien. Histologische evaluatie van de vlakke laesies toonde bij het merendeel van de patiënten geringe afwijkingen, maar bij een enkele patiënt werd een hooggradige dysplasie gezien (PIN2). Een follow-upstudie van 118 mannen met vlakke laesies toonde een mediane genezingsduur van 12,4 maanden. Het cumulatieve genezingspercentage was 90% na 5 jaar. De genezing verliep aanzienlijk korter bij HPV-negatieve (4,2 maanden) dan bij HPV-positieve mannen (14,8 maanden), hetgeen de associatie tussen vlakke penislaesies en HPV bevestigde (zie *Figuur 2*).



Figuur 2. Klinisch beloop van vlakke penislaesies in relatie tot humaan papillomavirus (HPV).

Vlakke penislaesies en de virale 'load'

Kwantificering van de virushoeveelheid bevestigde dat de aanwezigheid van vlakke laesies geassocieerd was met méér viruskopieën, terwijl afwezigheid ge-

Tabel 1. Karakteristieken van vlakke penislaesies en humaanpapillomavirusinfecties bij patiënten van de non-SOA polikliniek Dermatologie en bij mannelijke partners van vrouwen met cervicale intraepitheliale neoplasie.

	Patiënten van de (non-SOA) polikliniek Dermatologie	Mannelijke partners van vrouwen met CIN
prevalentie van vlakke laesies (%)	laag (17%)	hoog (60%)
grootte (% groter dan 5 mm)	klein (30%)	groot (75%)
prevalentie van HPV in de penisstrijk (%)	laag (25%)	hoog (59%)
'viral load' (% >250 kopieën)	laag (8%)	hoog (39%)
HPV=humaan papillomavirus, CIN=cervicale intraepitheliale neoplasie.		

paard ging met een zeer lage hoeveelheid virus. Deze virusconcentratie lag onder het detectieniveau van de PCR-test die gebruikt werd voor de kwantificering (corresponderend met minder dan 250 HPV-kopieën per strijkje). Bestudering van de patiënten van de (non-SOA) polikliniek Dermatologie toonde bij 17% van de mannen vlakke laesies. Opvallend was dat niet alleen de HPV-prevalentie lager was, maar dat ook de grootte van de laesies bij deze populatie kleiner was dan bij mannen van de partnerstudie. Gekoppeld aan deze bevindingen werd naast een lagere HPV-prevalentie ook een lagere 'viral load' gevonden in de populatie dermatologiepatiënten (zie *Tabel 1*).

Transmissie van humaan papillomavirus bij seksuele koppels

Uit de partnerstudie bleek dat, wanneer beide partners HPV-positief waren, 58% van de partners een gelijk HPV-type had. Deze zogenoemde typespecifieke concordantie kwam significant vaker voor dan men op basis van toeval zou verwachten en was bovendien geassocieerd met een hogere 'viral load'. Indien de vrouwelijke partner hetzelfde HPV-type had als haar mannelijke partner, dan hadden de mannen een hogere 'viral load' van dit type in hun penisstrijk. Deze bevindingen ondersteunen het bestaan van HPV-transmissie tussen seksuele partners en dat deze transmissie gerelateerd is aan de hoeveelheid virus en de aanwezigheid van laesies.

Een follow-upstudie toonde aan dat binnen de condoomgroep de genezing van de penislaesies sneller verliep dan binnen de niet-condoomgroep (mediane duur 7,4 versus 13,9 maanden). Condooms hadden echter alleen een gunstig effect indien beide partners positief waren voor hetzelfde HPV-type. Indien het type overeen kwam met de

partner, was het cumulatieve genezingspercentage van vlakke penislaesies 77% binnen de condoomgroep versus 25% binnen de niet-condoomgroep. Bij de discordante koppels werd daarentegen geen verschil in genezingspercentage gezien.

Conclusie en klinische implicaties

Vlakke penislaesies zijn de meest voorkomende laesies die gerelateerd zijn aan hrHPV. Vanwege de hoge 'viral load' vormen deze laesies het hrHPV-reservoir bij de man. Deze laesies genezen meestal spontaan en een progressie tot hooggradige dysplastische afwijkingen is relatief zeldzaam. Tot op heden is er weinig aandacht besteed aan deze laesies, omdat ze niet goed zichtbaar zijn met het blote oog.

Herkenning van vlakke penislaesies als HPV-reservoir is echter van belang, omdat zij een rol spelen bij de verspreiding van HPV in de seksueel actieve bevolking. De verspreiding van HPV tussen seksuele partners heeft niet alleen tot gevolg dat er een verhoogd risico bestaat voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker, maar ook voor tumoren die elders in het anogenitale gebied kunnen voorkomen zoals tumoren van de vagina, vulva, anus en penis. Bovendien is een deel van de hoofd-halstumoren causaal geassocieerd met hrHPV.

Met het oog op de ontwikkeling van preventieve vaccins tegen HPV dient, bij gebleken effectiviteit, niet alleen de vrouw maar ook de man te worden meegenomen bij de overweging om vaccinatie op grote schaal te implementeren. In studies die onderzoek verrichten naar de effectiviteit van een preventief HPV-vaccin bij mannen, kan naast de aanwezigheid van HPV ook de aanwezigheid van penislaesies als klinische parameter worden gebruikt om vaccinefficiëntie te meten. Ten slotte laat dit proefschrift zien

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Vlakke penislaesies vormen het hoogrisicohumaanpapillomavirus (hrHPV)-reservoir bij de man.
2. Deze laesies komen in een aanzienlijk deel van de mannelijke bevolking voor, zonder dat ze zichtbaar zijn met het blote oog en zonder dat deze laesies klachten veroorzaken.
3. Door het gebruik van een azijnzuuroplossing kunnen vlakke penislaesies worden geïdentificeerd en in combinatie met een positieve HPV-test duidt de aanwezigheid van deze laesies op een productieve HPV-infectie bij de man.
4. Seksuele HPV-transmissie kan effectief worden voorkomen door het gebruik van condooms.
5. Een toekomstig preventief HPV-vaccin zou, naast toepassing bij vrouwen, ook kunnen worden toegepast bij mannen, zodat niet alleen cervixcarcinomen maar ook andere HPV-gerelateerde maligniteiten in het anogenitale gebied en een deel van de hoofd-halstumoren kunnen worden voorkomen.

dat de seksuele transmissie van HPV kan worden beperkt door het gebruik van condooms.

Referenties

1. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Van Andel RE, Risse EK, et al. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:351-7.
2. Hogewoning CJ, Bleeker MC, Van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Van Andel RE, Risse EK, et al. Pearly penile papules: still no reason for uneasiness. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:50-3.
3. Hogewoning CJ, Bleeker MC, Van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107:811-6.
4. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, Van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;107:804-10.
5. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, Van den Brule AJ, Berkhof J, Hesselink AT, et al. HPV-associated flat penile lesions in men of a non-STD hospital population: Less frequent and smaller in size than in male sexual partners of women with CIN. *Int J Cancer* 2005;113:36-41.
6. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst F,

Hesselink AT, Van Diemen PM, et al. Type-specific human papillomavirus concordance between sexual partners is more prevalent than expected by chance and associated with increased viral loads. Clin Infect Dis 2005;41:612-20.

7. Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, Van den Brule AJ, Starink TM, et al. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer* 2005;92:1388-92.

Ontvangen 5 december 2005, geaccepteerd 19 januari 2006.

Correspondentieadres

Mw. dr. M.C.G. Bleeker, arts-assistent Pathologie

VU medisch centrum

Afdeling Pathologie

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

Tel.: 020 444 40 17

E-mail: mcg.bleeker@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.