

HPV, kreftutvikling og vaksinerings

Denne oppgaven tar for seg HPV generelt, HPV hos gutter, HPV-assosiert sykdom, vaksinerings og kunnskap om HPV hos studenter ved Universitetet i Tromsø.

5.års oppgave i Stadium IV – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetssykehuset i Tromsø

Lene Dypvik, MK-08 og Sara Iselin Johnsen, MK-09



1

Veiledere:

Professor i klinisk mikrobiologi, Ørjan Olsvik, det helsevitenskapelige fakultet, UiT
Overlege ved patologisk avdeling, Sveinung Wergeland Sørbye, UNN

Høst 2012 – vår 2013 Tromsø

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
Sammendrag	3
Innledning.....	3
Metode.....	5
Spørreskjema	6
HPV DNA	7
HPV patogenese	7
Celleforandringer i livmorhalsen og forstadier til kreft.....	9
Utvikling av cervixcancer	10
Klassifikasjon av celleforandringer på cervix.....	11
Screening med celleprøve og behandling av celleforandringer	12
HPV-tester	15
HPV testing av menn.....	16
HPV som årsak til kreftutvikling.....	17
HPV-typer og HPV assosiert sykdom.....	18
Påvisning av HPV i carsinomer i munnhule, larynx og lunge	22
Oversikt over HPV-relatert cancer.....	22
Seksualvaner	23
Beskyttelse mot HPV	23
Vaksinering.....	24
Immunisering etter naturlig gjennomgått infeksjon med HPV vs etter vaksinering	25
Effekt av vaksinering	26
Vaksinering av gutter og kostnadseffektivitet generelt	28
Resultater	30
Diskusjon.....	32
Referanser.....	35

Sammendrag

Forskning de siste tiår har vist en klar sammenheng mellom utvikling av cervixcancer og persisterende infeksjon med humant papillomavirus (HPV). De siste årene har man også sett en stadig tydeligere assosiasjon mellom HPV og en rekke andre typer kreft hos både kvinner og menn. Den vanligste HPV-assosierte kreftform hos menn er orofaryngealkreft. Forekomsten av HPV-assosiert kreft øker, og det antas at dette blant annet skyldes endrede seksualvaner. I 2009 ble vaksine mot HPV innført i barnevaksinasjonsprogrammet for 12-13 år gamle jenter i Norge. Det diskuteres nå om også gutter bør vaksineres i Norge, Australia har allerede innført rutinemessig vaksineringsprogram for gutter. Argumenter for vaksineringsprogram for gutter er både redusert forekomst av sykdom hos guttene selv, men også indirekte beskyttelse av jenter gjennom flokkimmunitet. Studier viser at vaksinen har vært effektiv både i bekjempelse av kjønnsvorter (rundt 90% reduksjon i forekomst), men også i bekjempelse av forstadier til livmorhalskreft. I forbindelse med oppgaven har vi gjennomført en spørreundersøkelse blant jus- og medisinstudenter på 2. studieår for å undersøke studentenes kunnskap om HPV. Vi så da at kunnskapen blant jusstudentene (som vi anser å være på nivå med befolkningen generelt med tanke på kunnskap om HPV) er mangelfull sammenlignet med medisinstudentene som har tilegnet seg kunnskap gjennom studiene. Undersøkelsene viste at dobbelt så stor andel av medisinstudentene ønsker vaksineringsprogram for gutter sammenlignet med jusstudentene.

Innledning

Det finnes omtrent 200 ulike genotyper HPV, og infeksjon med HPV er den vanligste seksuelt overførbare sykdommen i verden. 40 av genotypene infiserer hud og slimhinner i anogenitalregionen², og minst 13-15 varianter klassifiseres som høyrisikotyper³. Av disse er det genotype 16 og 18 som dominerer i HPV-relatert kreft. HPV smitter hovedsakelig gjennom vaginalt eller analt samleie, eller ved intim hudkontakt. Over 70% av seksuelt aktive kvinner og menn blir smittet av HPV en eller flere ganger i løpet av livet⁴, men 90% av infeksjonene klarer kroppen selv å kvitte seg med i løpet av 6-24 måneder.⁵ Fra en infeksjon erverves til kreft utvikles går det vanligvis minst 10-15 år.⁶ Rundt 10% av de ervervede infeksjonene persisterer, og utvikles videre til mer alvorlig dysplasi.⁷ HPV kan

føre til kjønnsvorter og ulike former for kreft, mest kjent er cervixcancer. En vedvarende infeksjon med HPV er viktig for utvikling av cervixcancer, men også flere andre faktorer spiller inn, deriblant røyking, seksuell atferd og p-pillebruk. Det er forskjellige genotyper av HPV som forårsaker henholdsvis kjønnsvorter og cancer.⁸

Sammenhengen mellom HPV og cervixcancer ble først oppdaget i 1970-årene. Siden da har intensiv forskning økt vår kunnskap om etiologien bak cervixcancer betraktelig. En vedvarende infeksjon med en av høyrisiko HPV-typene er identifisert som en viktig, og etter all sannsynlighet nødvendig faktor i utviklingen av cervixcancer. Det var nettopp dette som førte til forslaget om å inkludere HPV-testing som en del av screeningprogrammet i forebygging av cervixcancer hos kvinner.⁹ I screeningprogrammet undersøkes alle kvinner mellom 25-69 år hvert tredje år med tanke på celleforandringer. De siste 20 årene har flere studier undersøkt om HPV kan spille en rolle i cancer i andre deler av mannlige og kvinnelige genitalia, samt ikke-genital cancer, deriblant i øsofagal-, laryngeal-, oropharyngeal-, lunge-, urotelial-, kolorektal-, bryst- og peniscancer. Flere studier tyder på en større eller mindre sammenheng med flere av disse. Den vanligste HPV-relaterte kreftformen hos menn er orofaryngealkreft. Opp til 80% av orofaryngealkreft kan skyldes HPV.

På markedet i dag finnes det to ulike vaksiner, Gardasil og Cervarix, som skal gi immunitet mot enkelte HPV-typer. I 2006 ble Gardasil godkjent for bruk i USA og Europa. Denne vaksinen beskytter mot HPV 16 og 18 som kan forårsake kreft, og mot HPV 6 og 11 som kan forårsake kjønnsvorter. Fra høsten 2009 ble Gardasil inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet for 12 år gamle jenter i Norge.¹⁰ HPV 16 og 18 er de to vanligste genotypene både i cervixcancer og annen HPV-relatert kreft. Sammen forårsaker de 70 % av cervixcancertilfellene på verdensbasis.¹¹ De siste årene har det vært stor diskusjon om også gutter bør inkluderes i vaksinasjonsprogrammet mot HPV. HPV-vaksine er anbefalt til både jenter og gutter, men så langt er det bare Australia som har inkludert gutter i sitt nasjonale barnevaksinasjonsprogram.¹² Argumentene for vaksinasjon av gutter er todelt, for det første indirekte beskyttelse av jenter gjennom flokkeeffekt ("herd immunity"), men også direkte beskyttelse av gutter mot HPV-assosiert sykdom (f.eks anal-

og orofarynxkreft). Økende forskningsmessig dekning i påstander om stor sammenheng mellom kreftutvikling i disse organene og HPV-infeksjon, vil kunne styrke argumentene for vaksinasjon av gutter i fremtiden. Debatten om vaksinerings av gutter har i stor grad omhandlet kostnadseffektivitet. Lavere vaksinepriser vil gjøre det mer aktuelt å inkludere gutter i vaksineprogrammet.

Metode

Denne oppgaven tar utgangspunkt i en spørreundersøkelse utført blant studenter ved Universitet i Tromsø. Vi ønsket å finne ut hvordan kunnskapsnivået om HPV er blant henholdsvis medisinstudenter og jusstudenter. Totalt deltok 64 medisinstudenter (38 kvinner og 26 menn) og 45 jusstudenter (29 kvinner og 16 menn) i undersøkelsen. Vi lagde et spørreskjema om HPV som ble delt ut til medisinstudenter og jusstudenter på 2. studieår. Disse gruppene mener vi er sammenlignbare i forhold til sosial klasse og kunnskapsnivå generelt. Medisinstudentene på 2. studieår har imidlertid hatt om HPV i undervisningen, i tillegg til at valg av studieretning gjør at en kan forvente at de i større grad er oppdatert på et slikt dagsaktuelt tema. Vi forventet derfor at deres kunnskapsnivå om HPV var noe høyere enn hos jusstudentene. Vi tenkte at kunnskapsnivået hos jusstudentene i større grad representerer kunnskapsnivået hos befolkningen generelt.

I tillegg til spørreundersøkelsen gjorde vi et litteraturstudie hvor mange artikler funnet via pubmed og ved hjelp av google-søk er gjennomgått for å få en grundig bakgrunnsforståelse om HPV, virusets rolle i kreftutvikling og hvilke kreftformer som assosieres med HPV, samt pågående diskusjon i forhold til både vaksinasjon generelt, vaksinasjon av gutter, screeningundersøkelser og HPV-testing.

Spørreskjemaet vi distribuerte inneholdt 7 spørsmål om HPV, HPV-smitte og vaksinasjon. Studentene skulle svare ved å krysse av for hva de mente var riktig svar.

Spørreskjema

Spørreskjema om HPV

Skjemaet skal brukes som utgangspunkt for 5.årsoppgave for medisinstudenter på 5. studieår.

Kjønn

Mann		Kvinne	
------	--	--------	--

Alder

18-22		23-26		27-30		>30	
-------	--	-------	--	-------	--	-----	--

Hvor er HPV vanligste årsak til kreft?

Kreft på penis		Kreft i leveren	
Kreft i halsen		Kreft på huden	
Kreft i livmoren		Kreft i hjernen	

Kan menn få HPV-assosiert kreft siden de ikke tilbys HPV-vaksine i Norge i dag?

Ja		Nei	
----	--	-----	--

Hvordan smitter HPV-viruset?

Dråpesmitte		Seksuelt		Via mat	
-------------	--	----------	--	---------	--

Tror du kondom beskytter mot smitte?

Ja		Nei	
----	--	-----	--

For å forebygge livmorhalskreft kan man gi en vaksine. Denne vaksinen inngår i dag i barnevaksinasjonsprogrammet og gis til alle jenter på 7. klassetrinn. Det er også mulig å kjøpe vaksinen selv senere. Har du tatt en slik vaksine?

Ja		Nei	
----	--	-----	--

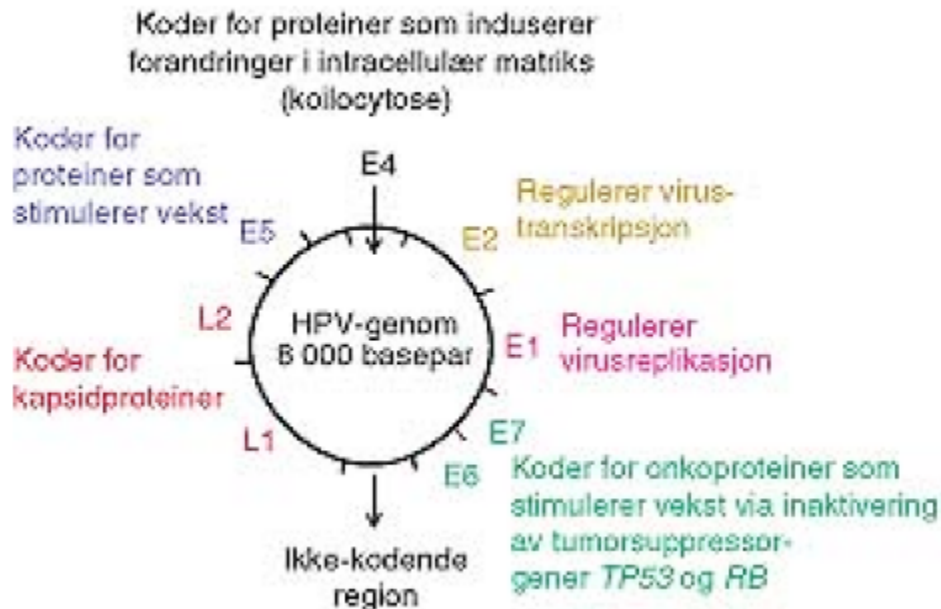
Synes du at også gutter bør få denne vaksinen gjennom barnevaksinasjonsprogrammet?

Ja		Nei	
----	--	-----	--

Dersom du har hørt om HPV tidligere, hvor har du fått informasjonen fra?

Aviser/tv/radio		Internett	
Lærebøker/forelesning		Foreldre	
Lege/annet helsepersonell		Annet sted, i så fall hvor	

HPV DNA



13

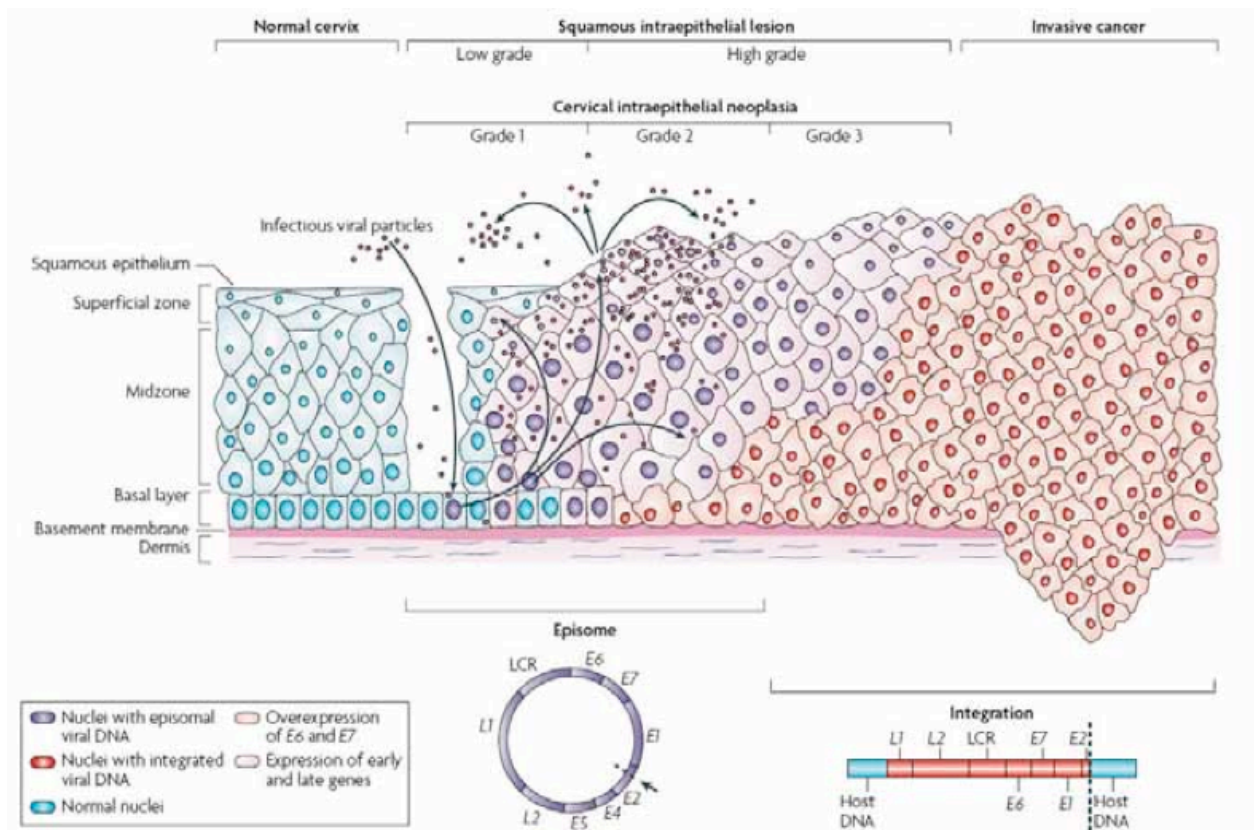
HPV-viruset består av et dobbeltrådet, sirkulært DNA-molekyl. Totalt er omtrent 200 HPV-genotyper identifisert.¹⁴ Virusets genom er organisert ganske likt for de fleste genotypene av papillomaviruset, og deles inn i tre funksjonelle regioner. Ca 10 % av genomet er såkalte «non-coding regions». De kodede regionene kalles L- og E-gener («late» og «early»). L1- og L2-genene koder for kapsidproteinene som omgir virus-DNA, mens E-genene koder for proteiner som regulerer virusreplikasjon og transformasjon.¹⁵

E6- og E7-genene fungerer som onkogenes og er oppdaget i alle cervixcancerbiopsier.¹⁶ Disse koder for vekststimulerende proteiner, er overuttrykt i karsinomer, og må kontinuerlig produseres for å opprettholde en malign fenotype. E6-proteinet inaktiverer p53, mens E7 inaktiverer pRb.¹⁷ p53 og pRb er viktige tumorsuppressorproteiner som deltar i reguleringen av cellyklus, og inaktivering av disse reduserer cellenes normale evne til å stoppe cellyklus og hindre ukontrollert cellevekst. Dette kan føre til cancer.¹⁸

HPV patogenese

HPV spiller en viktig rolle i utviklingen av cervixcancer.¹⁹ Til tross for økt kunnskap om HPV, er det relativt lite vi vet om patogenesen til genitale HPV-infeksjoner. De fleste

klinikere skiller mellom HPV-infeksjoner (benigne tilstander) og HPV-assosierte sykdommer (premaligne eller maligne), siden andre faktorer i tillegg til HPV, er nødvendig for at normalt epitel skal utvikles til å bli premalignt eller malignt. For at HPV skal føre til en infeksjon må viruset nå basalcellelaget i flerlaget epitel. Basallaget er det underste vekstlaget i overhuden. Det er bygd opp av umodne epitelceller (basalceller) som stadig deler seg.²⁰ Basalcellene hviler på basalmembranen og under den finner vi dermis. For at viruset skal nå basalcellelaget må det derfor være en skade eller rift i huden slik at epitelbarrieren blir brutt. Dette kan skje ved vaginal-, anal- eller oralsex eller annen kontakt med infisert hud, eller i andre tilfeller der epitelet utsettes for fysisk stress, belastning eller skade.



Figur 2 – HPV-mediert utvikling av livmorhalskreft²¹

I cellene som er blitt infisert, uttrykkes de tidlige HPV-genene E2-E7 og viralt DNA kopieres fra episomalt DNA. Mer arvestoff blir kopiert fra virus i slimhinnens øvre lag, og de sene genene L1 og L2, og E4 uttrykkes. Rundt virusgenomet ligger L1 og L2, de sørger for at det

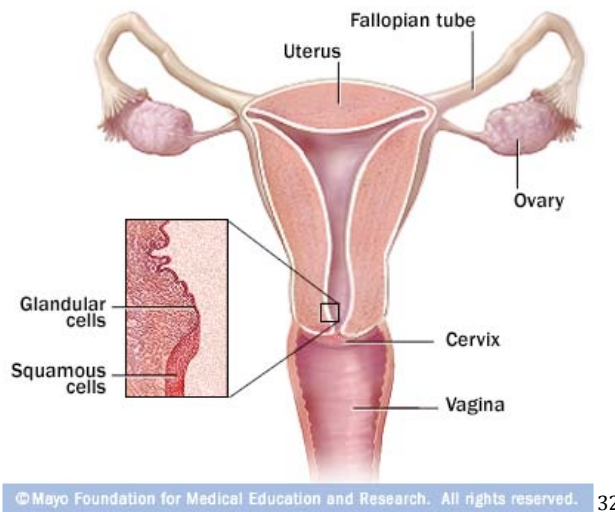
blir dannet nye viruspartikler i cellekjernen. Virus som slipper ut fra cellen kan forårsake nye infeksjoner. De lavgradige celleforandringene har aktiv virusproduksjon, men lavgradige celleforandringer kan også utvikle seg til høygradige celleforandringer (CIN2+). For at det skal utvikles invasiv kreft må det virale arvestoffet integreres i humant DNA og dette har sammenheng med tap av E2 og oppregulering av E6 og E7.²²

Celleforandringer i livmorhalsen og forstadier til kreft

I Norge er det cirka 300 kvinner hvert år som får livmorhalskreft, og hvert år dør ca. 100 kvinner av sykdommen.²³ Topp innsidens i Norge ligger ved ca. 35 års alder.²⁴ Gjennomsnittsalder er 52 år, og 40% er under 45 år.²⁵ Livmorhalskreft er den tredje største kreftform som rammer kvinner globalt, og den vanligste kreftformen blant kvinner under 35 år globalt.²⁶ Siden 1950 har forekomsten av livmorhalskreft i Norge sunket betraktelig, med nærmere 40%. Dette skyldes primært at vi i 1995 etablerte et nasjonalt screeningsprogram for celleforandringer på cervix. Ved hjelp av screeningundersøkelsene for livmorhalskreft kan høygradige forstadier til sykdommen (CIN2+) oppdages og behandles før det går så langt at de utvikles til kreft. Screeningprogrammet gjør også at kvinner med kreft blir oppdaget tidligere. Yngre kvinner har god prognose, mye på grunn av diagnostisering i tidlig stadium.²⁷ Andre faktorer som har betydning for overlevelsen av sykdommen er tumorens størrelse, invasionsdybde, innvekst i lymfebaner samt metastasering (FIGO stadium).

En persisterende HPV-infeksjon anses å være en forutsetning for utvikling av livmorhalskreft. Dette viruset rammer størstedelen av kvinner som er seksuelt aktive, men bare omtrent én prosent utvikler livmorhalskreft i løpet av livet.²⁸ En infeksjon med HPV er ikke alene nok til å forårsake kreft, flere andre faktorer antas å spille en rolle. Kvinner med svekket immunsystem kan ha økt risiko for å utvikle livmorhalskreft, og også røyking synes å øke risikoen. Årsaken til det er sannsynligvis at røyking påvirker immunsystemet. Blant andre faktorer av betydning finner vi p-piller, HIV-infeksjon og mange barnefødsler, gjennomgått infeksjon med andre seksuelt overførbare infeksjoner øker muligens også risikoen i tillegg til visse ernæringsfaktorer.^{29,30,31}

Utvikling av cervixcancer



De kvinnelige kjønnsorganene deles inn i de ytre og de indre kjønnsorganene. Vulva er en samlebetegnelse på de ytre kjønnsorganene. De indre kjønnsorganene består av uterus, tuba uterina og ovariene. Uterus deles inn i corpus og cervix, og den delen av cervix som er synlig i skjebunnen kalles portio. På portio sitter ytre mormunn sentralt. Portio er kledd med plateepitel som resten av vagina, mens det er sylinderepitel i cervikalkanalen. Overgangen mellom plate- og sylinderepitel kalles transformasjonssonen, og hos unge kvinner er denne synlig som en liten rød ring rundt mormunnsåpningen. Dette kalles ektopi/erytroplaki. Transformasjonssonen kryper oppover i cervikalkanalen ved økende alder på grunn av at sylinderepitelet erstattes av plateepitel (plateepitelmetaplasi).

Metaplasi betyr generelt at et modent epitel omdannes eller erstattes av et annet modent epitel (altså ingen atypi). Det er dette som skjer på cervix ved at plateepitel erstatter det opprinnelige endocervikale sylinderepitelet. Dette er en fysiologisk prosess som skjer hos alle kvinner. Plateepitelet skal modnes opp til overflaten, og normalt skal man derfor ikke se noen mitoser i de øverste deler av epitelet. Ved høygradige celleforandringer (HSIL) ser man mitoser helt til toppen av epitelet, gjennomgående gjennom alle lagene av epitelceller. Ved lavgradige celleforandringer (LSIL) kan man se mitoser et stykke opp fra basallaget.

Det er kun en liten del av HSIL som progredierer til cancer, og det er 12-30%³³ av de med HSIL som utvikler kreft. 85% av all livmorhalskreft oppstår fra epitelet i transformasjonssonen og er plateepitelcarcinomer. De resterende 15% utgår fra

synderepitel i cervikalkanalen og er adenocarcinomer.³⁴

Klassifikasjon av celleforandringer på cervix

CIN, cervical intraepitelial neoplasi, er en vanlig betegnelse for dysplasi og carcinoma in situ som forekommer i plateepitelet på cervix. CIN gir ikke symptomer og er vanskelig se ved vanlig inspeksjon. Undersøkelse med kolposkopi hos gynekolog avdekker omtrent 50% av CIN. Celleforandringene oppstår i transformasjonssonen. Hos yngre kvinner er denne lokalisert i ytre mormunnsåpning, men hos eldre kvinner kryper den oppover i cervikalkanalen og er blir derfor ikke synlig ved inspeksjon.

Histologisk ses umodent, atypisk epitel, til forskjell fra den normale fysiologiske metaplasien, som erstatter varierende deler av epitelet (epitellagene).

CIN deles inn i 3 grader etter histologisk bestemmelse:

- **CIN1/lett dysplasi**

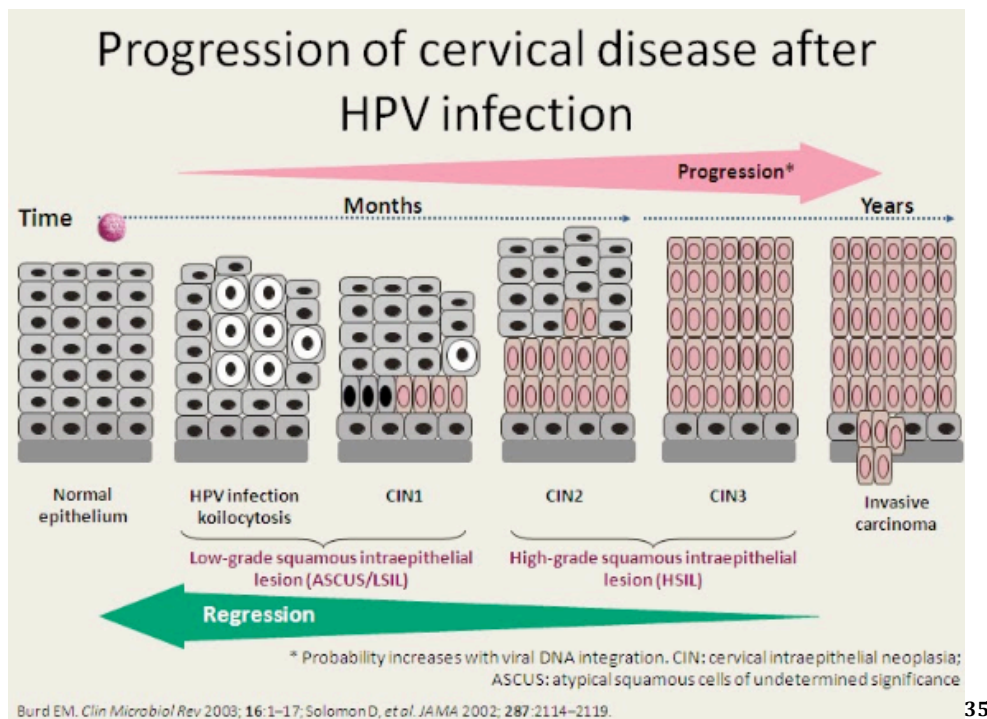
Det finnes atypiske, umodne celler begrenset til nederste tredel av epitelet (cellekjernene er uregelmessige, hyperchromate, forstørrede, og det ses økt antall mitoser). Det ses normal modning i de øvre to tredeler av epitelet. Kvinner med CIN1 skal ikke ha behandling, men blir fulgt opp med celleprøve. Risiko for kreft ved CIN1 er 1%.

- **CIN2/moderat dysplasi**

Det finnes atypiske celler i nedre halvdel, evt. nedre to tredeler av epitelet. Risiko for utvikling av kreft uten behandling ved CIN2 er 5%.

- **CIN3/grov dysplasi eller carcinoma in situ**

Man finner atypiske celler i hele epitelets tykkelse. Begrepet CIN3 omfatter både carcinoma in situ og grov dysplasi. I Norge er det vanlig å behandle CIN2 og CIN3 med konisering. Risiko for kreft uten behandling ved CIN3 er 12-30%.



35

De nyeste betegnelsene for dysplasi er nå **HSIL** (high grade squamous intraepithelial lesion) som omfatter både CIN2 og CIN3, og **LSIL** (low grade squamous intraepithelial lesion) som svarer til CIN 1. Andre forkortelser som brukes om forandringer i celleprøver er **ASC-US**, som vil si irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning og **ASC-H**, irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon. **AGUS** brukes om irregulært sylinderepitel/kjertelepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans, og **ACIS** brukes om adenocarcinoma in situ.³⁶

	Regress	Persistens	Progresjon til CIN 3	Invasjon
CIN I	57%	32%	11%	1%
CIN II	43%	35%	22%	5%
CIN III	32%	<56%	-	>12%

Tabell hentet fra forelesning med Anne Ørbo holdt for MK-09 26.10.12³⁷, andre studier viser lignende funn.³⁸

Screening med celleprøve og behandling av celleforandringer

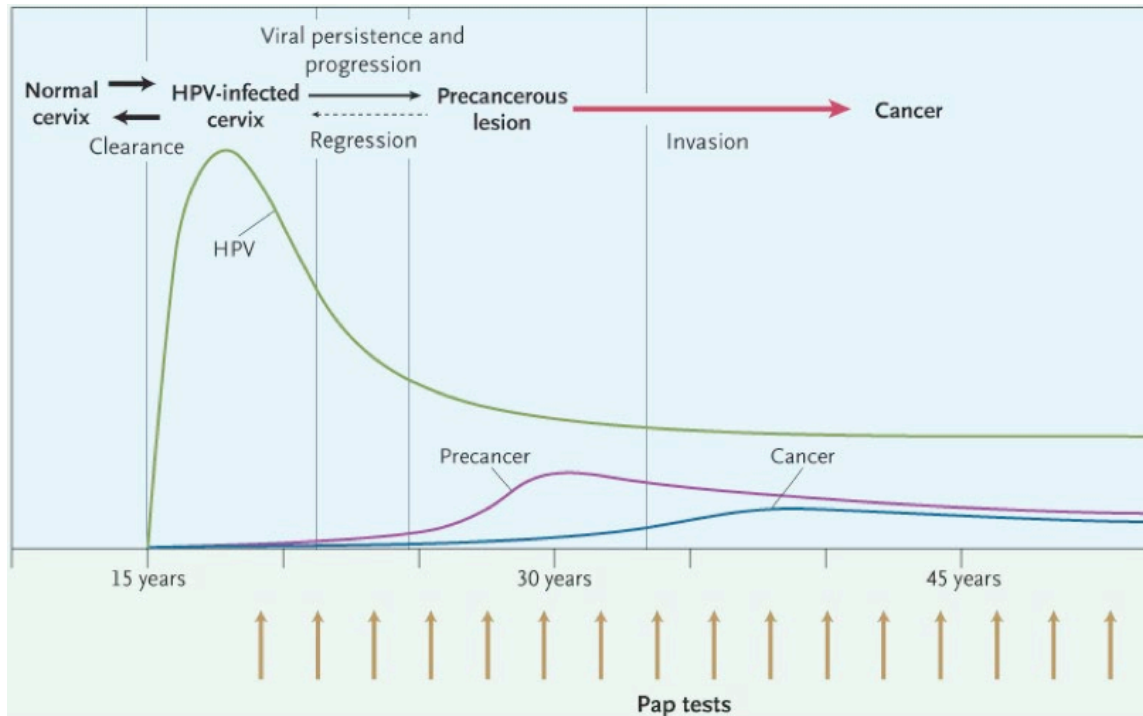
I Norge har vi hatt et organisert screeningprogram for forstadier til livmorhalskreft siden 1995. Her undersøkes alle kvinner mellom 25-69 år hvert 3. år. Dette gjøres for å oppdage

forstadier til livmorhalskreft som kan behandles. Enkelte land har med screening redusert forekomsten av cervixcancer med opp til 70%.³⁹ I Norge har man imidlertid ikke fått en like dramatisk reduksjon i antall tilfeller av cervixcancer. Målet med screeningen har vært å redusere insidensen med 50%, men foreløpige tall viser kun en reduksjon på ca. 35% i aldersjustert rate.⁴⁰ Mortaliteten har man imidlertid redusert med ca. 50%.⁴¹ Det er observert en økning på rundt 30% i antall tilfeller av livmorhalskreft blant kvinner under 40 år de siste årene. Samtidig er det færre unge enn eldre kvinner som møter for å ta celleprøve fra livmorhalsen.⁴²

Et problem med screeningen er at vi mangler markører for regress og progresjon, slik at det i dag er en betydelig grad av overbehandling. På samme måte som de fleste HPV-infeksjoner går over av seg selv, vil også de fleste celleforandringer gå tilbake uten behandling. Dette kan vi lese ut av tabellen over hvor en ser at kun en brøkdel av de med celleforandringer utvikler kreft.

Behandlingen mot mikroinvasiv kreft (FIGO-stadium 1a1) hvor invasionsdybden er mindre enn 3 mm, og lengden langs cervixkanalen er mindre enn 7 mm, er konisering. Konisering vil si at et kjegleformet snitt fjernes fra cervix.⁴³ Dette vil kunne øke risikoen for cervixinsuffisiens, for tidlig fødsel eller senabort hvis kvinnen blir gravid. Denne risikoen øker dramatisk dersom man må koniseres flere ganger.^{44,45,46} I en ny studie er det gjort beregninger som viser at mange fortidlige fødsler kan forebygges gjennom HPV-vaksinasjon. Hvis to prosent av alle fødende kvinner behandles med konisering, vil det føre til mellom 60 og 220 for tidlige fødsler per 100 000 fødsler. Om lag 60% av disse kan forebygges med HPV-vaksine, forutsatt at oppslutningen om vaksinen er 90%. Det betyr at man kan unngå mellom 35 og 128 for tidlige fødsler per 100 000. Dersom fire prosent av alle fødende kvinner er blitt behandlet med konisering, vil 70 til 257 for tidlige fødsler per 100 000 fødsler kunne forebygges. Konisering er forbundet med særlig kort svangerskapslengde, noe som betyr at noen av de svært premature fødsle vil kunne forebygges med HPV-vaksinasjon.^{47,48} En annen studie viser at risiko for nye celleforandringer etter konisering reduseres fra 7,2% til 2,5% for de som får HPV-vaksine etter koniseringen.⁴⁹

I Norge er det årlig 3000 kvinner som behandles med konisering for høygradige forstadier til cervixcancer for å forebygge 300 tilfeller av kreft. Forstadiene påvises vanligvis minst 10 år før invasiv kreft utvikles. Cervixcancer oppstår nesten alltid fra forstadier.



Ut fra

tiden det tar før kreft utvikles, og intervallet mellom screeningene, bør man i teorien derfor kunne oppdage de fleste tilfellene før kreft utvikles. Det viser seg at halvparten av kvinnene som får konstatert cervixcancer ikke har tatt celleprøve mellom 6 mnd til 4 år før diagnosen stilles, og altså ikke har fulgt screeningprogrammet. Disse har ofte kreft i avansert stadium med dårlig prognose.^{50,51}

Oppmøte til screening er 60%. Sensitiviteten av en celleprøve for CIN2+ er 50%. Av de med unormal celleprøve er det 70% som møter til gynekolog for kolposkopi/biopsi. Sensitiviteten av kolposkopi/biopsi er 70%. Av de med høygradige celleforandringer på biopsi (CIN2+) er det 80% som får behandling med konisering. Hvis disse tallene multipliseres ser vi at kun 12% av kvinner med CIN 2+ får behandling hvert år. Når det årlig blir konisert 3000 kvinner, vil det si at det til enhver tid er 25.000 kvinner med CIN 2+ i screeningpopulasjonen. Med 1% risiko for kreftutvikling per år, vil det si at 250 kvinner utvikler kreft hvert år. Det passer bra med at det i Norge årlig er 300 kvinner som utvikler kreft, hvorav noen er utenfor screeningalder (25-69 år).⁵² For å kunne redusere

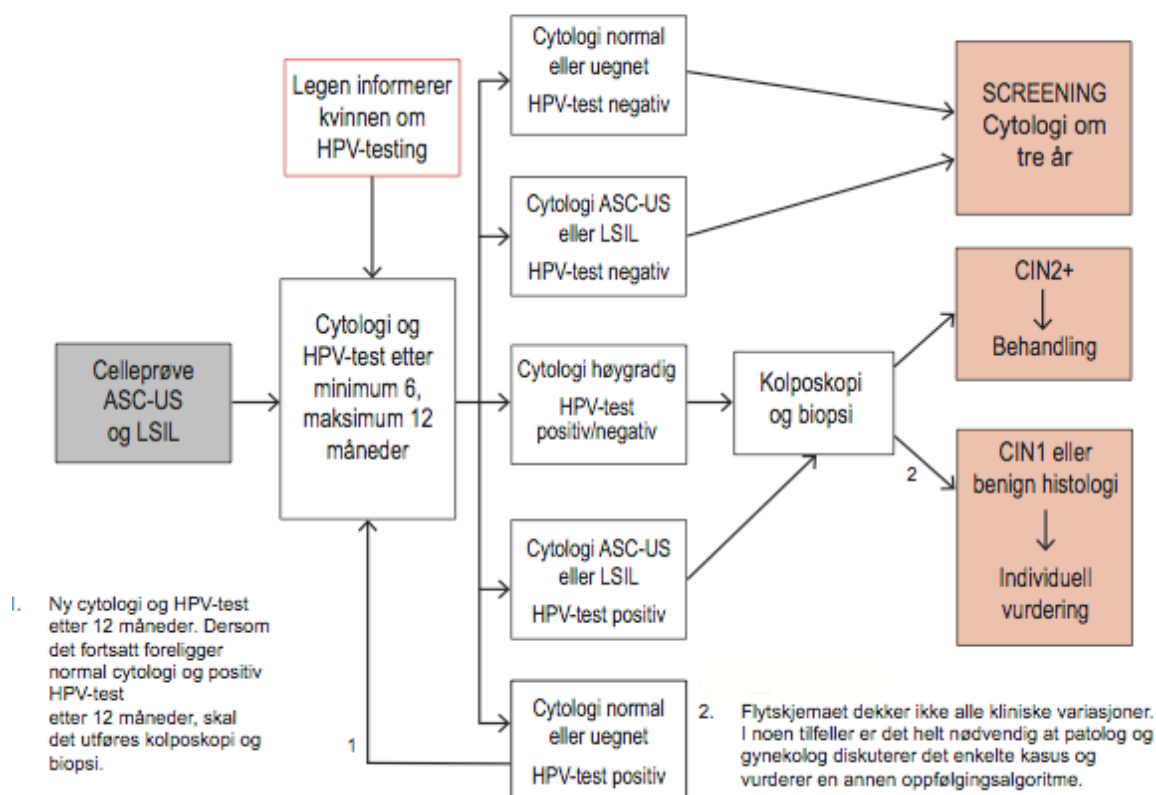
forekomsten av livmorhalskreft ytterligere er det derfor viktig å videreføre screeningprogrammet samtidig som HPV-vaksinen innføres. Vaksinen beskytter kun mot HPV 16 og 18, effektiviteten er opp mot 100%.⁵³ Vaksinen beskytter også mot andre genotyper av HPV gjennom kryssbeskyttelse.⁵⁴ Det oppstår også tilfeller av cervixcancer hvor en ikke kan påvise HPV. Vaksinen utfyller screeningprogrammet. Den vil ha effekt hos kvinner som ikke møter til screening. I tillegg til at den beskytter mot andre typer kreft som i dag ikke omfattes av organisert screening, slik som vaginalkreft, vulvakreft, peniskreft, analkreft og noen typer øre-nese-halskreft.⁵⁵

HPV-tester

HPV-tester brukes nå sammen med cytologisk prøve til oppfølging av kvinner med usikre (ASC-US) og lavgradige celleforandringer (LSIL), til såkalt sekundærscreening. HPV-testene baserer seg på påvisning av spesifikke sekvenser i HPVs DNA eller mRNA ved bruk av PCR-teknikk. De siste årene har det vært stor diskusjon om hvilken HPV-test som bør benyttes. DNA-testen har høy sensitivitet og lav spesifisitet (man finner de fleste av de syke, men mange friske vil samtidig diagnostiseres som syke), sammenlignet med mRNA-testen som har høyere spesifisitet, men noe lavere sensitivitet (man får ikke så mange falsk positive tester, men enkelte som faktisk har HPV vil få negativ test). I begynnelsen av 2012 bestemte helsedirektoratet at HPV-testene som brukes skal teste for minst 12 ulike typer HPV. Dette innebærer at mRNA-testen ikke lengre kan brukes, noe flere fagmiljøer har stilt seg negative til.⁵⁶

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.

Flytdiagram for nasjonal algoritme for utredning av ASC-US/LSIL og bruk av HPV-test i sekundærskreeing, kvinner 25-69 år.



57

HPV testing av menn

Det er for øyeblikket ingen godkjent test for HPV hos menn. Siden det ikke finnes behandling for en HPV-infeksjon i seg selv, har kjennskap til HPV-status hos en mann begrenset nytteverdi. HPV-diagnosen stilles på bakgrunn av kliniske funn (når de er tilstede), for eksempel kondylomer.

Noen eksperter anbefaler årlig celleprøve, eventuelt anoskopi for homoseksuelle, biseksuelle og HIV-positive menn, siden analkreft er mer vanlig blant disse gruppene. Risiko for analkreft hos menn som har sex med menn er høyere enn risiko for cervixcancer hos kvinner. Celleprøver kan finne unormale celler i anus som kan utvikle seg til kreft over tid. Dersom unormale celler blir funnet, kan de fjernes. Likevel trengs det mer forskning for å kunne si at anale celleprøver, HPV-testing, anoskopi og behandling av unormale celler kan

forebygge analkreft hos menn.⁵⁸

HPV som årsak til kreftutvikling

Etter flere år med forskning har man vist at enkelte typer av humant papillomavirus (HPV) er viktige og nødvendige risikofaktorer for utvikling av kreft i livmorhalsen. HPV 16 og 18 ble klassifisert som humane karsinogener i 1995, og disse er de mest maligne HPV-genotypene, også for kreftutvikling i livmorhalsen.

Risikogruppe	HPV-type
Høy	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Sannsynlig høy	26, 53, 66, 68, 73, 82
Lav	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Selv om de fleste cervixkarsinomer og forstadiene er HPV-positive, og humant papillomavirus er en nødvendig faktor i denne sammenhengen, så er ikke HPV alene en tilstrekkelig faktor for å kunne forårsake kreft. Andre risikofaktorer kan ha betydning, og av disse nevnes tidlig seksuell debut, seksualvaner, mange partnere, samtidig infeksjon med andre SOI, lav sosioøkonomisk status, svekket immunsystem, HIV-infeksjon og røyking. Det meste av forskningen på HPV har dreiet seg om kreftutvikling i anogenitalregionen, der også de høyeste forekomstene av viruset er påvist. Nyere forskning tyder på at HPV-infeksjon også kan ha betydning for kreftutvikling i flere andre organer, blant annet for utvikling av plateepitelkarsinomer i luftveier og øvre gastrointestinaltraktus. Kunnskapen man i dag har om patogenesen ved HPV-indusert kreftutvikling er i stor grad basert på studier av HPV-infeksjon i cervix, men man tror at de samme patogenetiske mekanismene også gjelder i andre organer som er HPV-infisert.⁵⁹

HPV-typer og HPV assosiert sykdom

Disease	HPV Type
Plantar warts	1, 2, 4
Common warts	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57
Flat warts	3, 10, 27, 28, 41, 49
Genital warts	6, 11, 30, 40-45, 51, 54
Cervical cancer	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58
Precancerous changes	16, 18, 34, 39, 42, 55
Laryngeal papillomas	6, 11, 30

De fleste mennesker som blir infisert med HPV utvikler ingen symptomer. Likevel finnes det en rekke tilstander som kan forårsakes av HPV. Tabellen⁶⁰ over viser en oversikt over noen av disse tilstandene og deres relasjon til de ulike HPV-typer.

HPV er hovedårsaken til livmorhalskreft hos kvinner. Det oppstår omtrent 12 000 nye tilfeller med livmorhalskreft hvert år i USA, hvorav ca. 4 000 dør hvert år. Totalt er det omtrent 15 000 HPV-assosierte krefttilfeller hos kvinner i USA, som altså muligens kunne vært unngått med vaksinasjon. Inkludert blant HPV-assosiert kreft er livmorhalskreft, analkreft, vaginalkreft, vulvakreft og orofaryngealkreft. Hos menn i USA oppstår det ca. 7 000 HPV-assosierte krefttilfeller, som da også muligens kan forhindres med vaksine. Orofaryngealkreft er den vanligste HPV-assosierte krefttypen hos menn.⁶¹ Det som skiller HPV-indusert kreft fra andre typer kreft er at HPV-indusert kreft ofte rammer yngre personer. Det er i hovedsak unge mennesker som har risikofull seksuell atferd og mange seksualpartnere som er utsatt. Det at HPV-assosiert kreft ofte rammer unge personer, gjør at dødsfall på grunn av slik kreftsykdom ofte fører til mange tapte leveår.

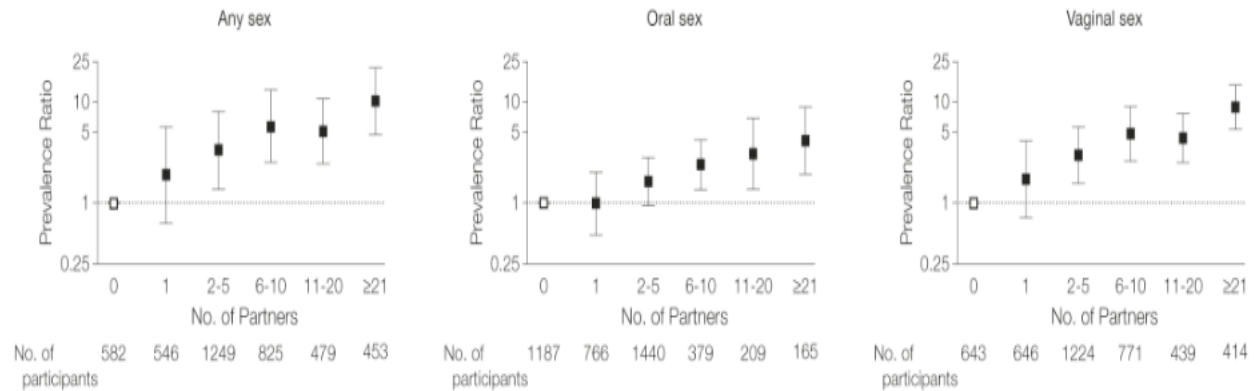
Ca 1 av 100 seksuelt aktive i USA har kondylomer til en hver tid. Hvert år får 3-4 millioner menn, de fleste under 30 år, kondylomer. Den høyeste insidensraten er i aldersgruppen 25-29 år. I Norden er det 10% som utvikler kondylomer før fylte 45 år. HPV øker risikoen for peniskreft, men insidensen er relativt lav i USA, omtrent 1 per 100 000 menn, med gjennomsnittsalder 63-67 år. Insidensen av peniskreft hos menn har blitt 20-doblet i land

som Sør-Amerika, Afrika og Asia.⁶² Bildet under viser et langkommet tilfelle av peniskreft.⁶³



Antall tilfeller av HPV-relatert kreft øker på verdensbasis. I USA forårsaker HPV-viruset nå flere tilfeller av kreft i munn og svelg hos menn, enn livmorhalskreft hos kvinner.⁶⁴ Økningen startet 10-15 år etter at p-pillen kom på markedet og etter endring av sexvaner. Risikoen for HPV-smitte øker med antall sexpartnere.

De fleste krefttilfeller i munn og svelg har tradisjonelt vært forårsaket av røyk og alkohol, men de senere år er det blitt påvist HPV i en stadig større andel av disse krefttilfellene. Forskere tror at opptil 80% av oropharyneal cancer i USA skyldes HPV-infeksjon.⁶⁵ HPV-relatert cancer i munn og svelg forekommer både hos mennesker som røyker og drikker alkohol, og hos de som ikke gjør det. I munn og svelg er det i hovedsak HPV-16 som forårsaker de fleste tilfellene av cancer.⁶⁶ Hvis vi ser bort ifra livmorhalskreft (70%), forårsaker HPV-16 og HPV-18 mer enn 90 % av HPV-relaterte krefttilfeller.⁶⁷



68

Figuren viser sammenhengen mellom antall seksualpartnere og forekomst av oral HPV-infeksjon i USA hos personer i alderen 14-59 år. Vi ser tydelig at prevalensen av oral HPV-infeksjon stiger med antall seksualpartnere, dette gjelder også for vaginalsex og alle andre seksualvaner.

Det antas at også de fleste tilfeller av analkreft skyldes infeksjon med HPV. I en studie hadde 97% av pasientene med analkreft infeksjon med dette viruset, og av disse var omtrent 80% forårsaket av HPV-16 og/eller HPV-18.⁶⁹ En annen studie viser prevalens av HPV på 71%, hvorav 72% var HPV 16 og 18. Prevalensen av HPV i HSIL og LSIL var ca 90%.⁷⁰ Homofile menn (menn som har sex med menn) har økt forekomst av HPV og av analkreft, og personer med mange seksualpartnere og røykere er mer utsatt for å utvikle analkreft. Insidensen av analkreft har økt de siste årene, blant annet i USA, og spesielt blant menn.⁷¹ Også i Danmark viser studier at forekomsten av analkreft er økende.⁷² Dette kan sees i sammenheng med økende forekomst av HPV og endrede seksualvaner.

HPV-relatert kreft domineres av livmorhalskreft i utviklingsland hvor screening er begrenset. I disse landene kan vaksiner av tenåringsjenter redusere insidens og mortalitet av livmorhalskreft med opptil to tredjedeler, og enda mer hvis voksne kvinner i tillegg hadde fått tilbud om screening.⁷³ I industrialiserte land hvor man både har vaksiner og screening for livmorhalskreft, er det en større utfordring å redusere andre HPV-relaterte krefttyper siden vi ikke har screeningprogram for å oppdage disse. Dette gjelder blant annet peniskreft, analkreft og øre/nese/halskreft. Måter å redusere antallet av HPV-relatert kreft

hos menn på, kan være enten gjennom flokkimmunitet (smittespredning bremses av andres immunitet) gjennom høy vaksinedekning hos kvinner eller vaksinasjon av menn.

Kjønnsvorter er stilkete eller blomkålsliknende vorter som er lokalisert til området rundt endetarmen eller kjønnsorganene. Tilstanden er hyppig forekommende og 90 % av kjønnsvortene skyldes HPV-6 eller HPV-11.⁷⁴ Disse HPV-typene har også blitt assosiert med konjunktivale, nasale, orale og laryngeale vorter, men de er i liten grad forbundet med celleforandringer eller kreft.⁷⁵ HPV-6 og HPV-11 inngår i vaksinen mot HPV og de som vaksineres vil få god beskyttelse også mot kjønnsvorter.



Mannen på bildet over har en sykdom som kalles epidermodysplasia verruciformis. Det er en sjelden, langvarig, autosomal recessiv genetisk sykdom med en svikt i immunforsvaret som gjør de rammede spesielt sårbare for HPV.⁷⁷ De som rammes av denne sykdommen får skjellende makler og papler på kroppen.

Påvisning av HPV i carsinomer i munnhule, larynx og lunge

Som nevnt tidligere er vaksine mot HPV innført i de nasjonale vaksinasjonsprogrammene for jenter i en rekke land. Sammenhengen mellom HPV og utvikling av cervixcancer er bekreftet gjennom flere studier, og vi har derfor gode holdepunkter for å si at vaksinen gir god beskyttelse mot cervixcancer. De siste 20 årene har flere studier undersøkt om HPV kan spille en rolle i cancer i andre deler av mannlige og kvinnelige genitalia, samt ikke-genital cancer, deriblant i øsofagal-, laryngeal-, oropharyngeal-, lunge-, urotelial-, kolorektal-, bryst- og peniscancer. Flere studier tyder på en større eller mindre sammenheng i flere av disse (se tabell under), men foreløpig er patogenesen bak disse HPV-relaterte krefttypene ukjent. Man kan imidlertid anta at der dreier seg om lignende mekanismer som ved cervixcancer.

Ulike HPV-typer er oppdaget i anogenitalområdet, uretra, hud, larynx, trakeo-brokial mucosa og oral mucosa og kan føre til en rekke infeksjoner, inkludert vorter, kjønnsvorter, respiratorisk papillomatose, lavgradig og høygradig SIL, analkreft, vaginal kreft og cervikal kreft.⁷⁸

Oversikt over HPV-relatert cancer

	Cervix	Anus	Orofarynx	Penis	Vagina	Vulva
Andel kreft som skyldes HPV	100	90-93	12-63	36-40	40-64	40-51
Andel HPV-positiv kreft som skyldes HPV 16 og 18	70-76	93	89-95	63-87	80-88	80-86

I tabellen⁷⁹ har man forutsatt at 85 % av HPV-relatert cancer skyldes HPV 16 og/eller HPV 18. På den måten har man kunnet regne ut andel krefttilfeller som kan som kan relateres til disse genotypene.

HPV-gensekvenser kan påvises i infisert vev med metoder der man bruker amplifikasjon eller hybridiseringsteknikker. Av disse er polymerasekjedereaksjon (PCR) den mest sensitive og mest anvendte metoden for å påvise HPV-infeksjon. Bestemte gensekvenser blir mangfoldiggjort (amplifisert) til flere millioner nye kopier med typespesifikke primere eller consensusprimere som kan detektere et bredt spekter av HPV-typer.⁸⁰

Seksualvaner

Vi har tidligere nevnt at endrede seksualvaner er en av årsakene til økende spredning av HPV. Med det mener vi at mennesker utforsker kropp og lyster mer enn tidligere. Vi blir stadig mer seksuelt aktive, seksuell debutalder blir lavere, mange flere gjør seg homoseksuelle erfaringer og vi eksperimenterer generelt mer med ulike sexstillinger. I Norge debuterer jenter i gjennomsnitt når de er 17 år, mens gutter er 17,9 år ved første samleie.⁸¹ Analsex er ikke lenger et like tabubelagt tema, og både oral- og analsex er blitt mer vanlig.⁸² Analsex fører ofte til rifter i slimhinnen i rektum, noe som gjør at viruset lettere når basalcellelaget. Antall sexpartnere har også økt. I alderen 18-45 år har over 30 % av kvinnene hatt flere enn ti sexpartnere.⁸³ I en undersøkelse blant norske menn og kvinner i alderen 16-24 år brukte bare 50 % kondom under første samleie med sin siste seksualpartner.⁸⁴

Nasjonalt folkehelseinstitutt gjennomførte i årene 1987-2002 seksualvaneundersøkelser i befolkningen hvert femte år. Kunnskap om befolkningens seksualvaner er viktig for å forstå, forutsi og forebygge spredning av seksuelt overførbare sykdommer, for eksempel klamydia, HPV, herpes og HIV/aids. Resultatene fra 1987, 1992, 1997 og 2002 viste at median antall partnere hittil i livet for personer uten samboende partner var henholdsvis 6, 5, 7 og 7 for menn og 6, 5, 6 og 6 for kvinner. I følge de fire undersøkelsene brukte henholdsvis 17%, 21%, 17% og 19% kondom ved siste samleie med en ikke samboende partner. Tallene var litt lavere for personer med samboende partner. Når det gjelder seksuell erfaring med en av samme kjønn økte andelen i løpet av denne perioden, fra 4 % i 1987 til 11 % i 2002 (for menn) og fra 3 % i 1987 til 12 % i 2002 (for kvinner).⁸⁵

Beskyttelse mot HPV

Det er flere måter å redusere sjansen for å få HPV på. Den sikreste måten å hindre HPV-infeksjon på er å ikke være seksuelt aktiv. For de som er seksuelt aktiv kan bruk av kondom være med på å senke risikoen for HPV. Kondomer reduserer også risikoen for å utvikle HPV-relaterte sykdommer som kjønnsvorter og cervixcancer. For at kondomet skal være mest mulig beskyttende burde den brukes ved hvert samleie, fra start til slutt. HPV kan

infisere områder som ikke er dekket av kondomet, og bruk av kondom gir omtrent 70% beskyttelse mot smitte av HPV.⁸⁶

Man kan også redusere risikoen for HPV-smitte ved å være i et fast forhold med én partner, begrense antallet seksualpartnere og velge en partner som har hatt få eller ingen tidligere seksualpartnere. Dette er nok lettere sagt enn gjort i dagens samfunn, og selv en person som bare har hatt én seksualpartner kan få HPV. Det kan bli vanskelig å finne ut om en person som har seksuell erfaring, og får påvist en HPV-infeksjon, nylig er smittet av HPV eller har hatt infeksjonen over lengre tid. Infeksjon med HPV er svært vanlig og nesten alle seksuelt aktive vil få HPV en eller flere ganger i løpet av livet.

Vaksinering

På markedet i dag finnes to ulike vaksiner mot HPV, Gardasil og Cervarix. Cervarix beskytter kun mot de to høyrisikotypene HPV16 og 18⁸⁷, men vaksinen er ikke lengre tilgjengelig i Norge.⁸⁸ Gardasil ble i Norge innført som en del av barnevaksinasjonsprogrammet for jenter på 7.klassetrinn fra og med skolestart høsten 2009. Gardasil beskytter mot de maligne HPV-typene 16 og 18, samt type 6 og 11 som forårsaker kjønnsvorter. I tillegg er det sett delvis kryssbeskyttelse mot HPV 31, 33 og 45.



89

Også andre kan ta vaksinen hvis de ønsker, men den må da kjøpes på apoteket og betales selv. Gutter og jenter som får vaksinen i 11- og 12-års alderen får antagelig den beste

effekten av HPV-vaksinen, og deres immunrespons på vaksinen er bedre enn hos eldre ungdommer og voksne⁹⁰ (best mellom 9 og 15 år). Vaksinen gis i 3 doser over 6-12 mnd, og det er anbefalt å ta alle tre dosene for å oppnå best mulig immunitet. Det er vist at antistoffnivåene holder seg i minst 9 år.⁹¹ Indikasjon for Gardasil i Norge er forebygging av premaligne genitale lesjoner (cervikale, vulva og vaginale) og livmorhalskreft som har årsakssammenheng med visse onkogene typer av HPV, samt kjønnsvorter som har årsakssammenheng med spesifikke HPV-typer.⁹² Indikasjonen for bruk av Gardasil i USA innbefatter nå også analcancer.⁹³ I en ny studie har man sett på effekten av to doser Gardasil kontra de tre dosene som nå anbefales. Resultatene av studien er lovende. 3 år etter vaksinerings var antistoffnivåene like høye hos de som hadde mottatt to doser, som hos de som hadde mottatt tre doser.⁹⁴ Dersom det viser seg at to doser er tilstrekkelig for immunisering, vil kostnadene forbundet med vaksinerings reduseres. En ny vaksine som dekker 9 ulike genotyper HPV (7 høyrisikotyper, samt HPV6 og 11), er nå under utprøving. Det er ikke lengre lov å bruke placebo i vaksinstudier, slik at den nye vaksinen sammenlignes med Gardasil. Så langt har man ikke vært i stand til å vise noen forskjell mellom de to. Dette innebærer at begge vaksinene er effektive, og at de andre høyrisiko HPV-typer ikke betyr så mye.⁹⁵ Det forskes nå på om nye HPV-vaksiner kan brukes som behandling mot allerede etablerte celleforandringer og kreft.⁹⁶

Immunisering etter naturlig gjennomgått infeksjon med HPV vs etter vaksinerings

En naturlig gjennomgått infeksjon med HPV gir dårligere immunitet sammenlignet med vaksinasjon. Dette skyldes at HPV-infeksjonen finnes lokalt i slimhinnen, og virus kommer normalt ikke i kontakt med blod eller lymfe. Nye viruspartikler produseres ikke før infeksjonen når de øverste lagene av epitelet. En naturlig gjennomgått infeksjon med HPV fører derfor til liten eller ingen antistoffproduksjon. Halvparten av de som har gjennomgått en HPV-infeksjon har ikke målbare antistoffer. Antistofftiter etter HPV-vaksinasjon er 10-10.000 ganger høyere enn etter en naturlig gjennomgått infeksjon. Selv etter gjennomgått infeksjon med en spesifikk genotype HPV, kan man bli smittet av samme genotype på et senere tidspunkt etter at kroppen har tatt seg av den første infeksjonen. Det at høygradige celleforandringer ikke utviklet seg ved første infeksjon med den aktuelle genotypen, betyr ikke nødvendigvis at det ved senere infeksjon ikke utvikles høygradige celleforandringer.

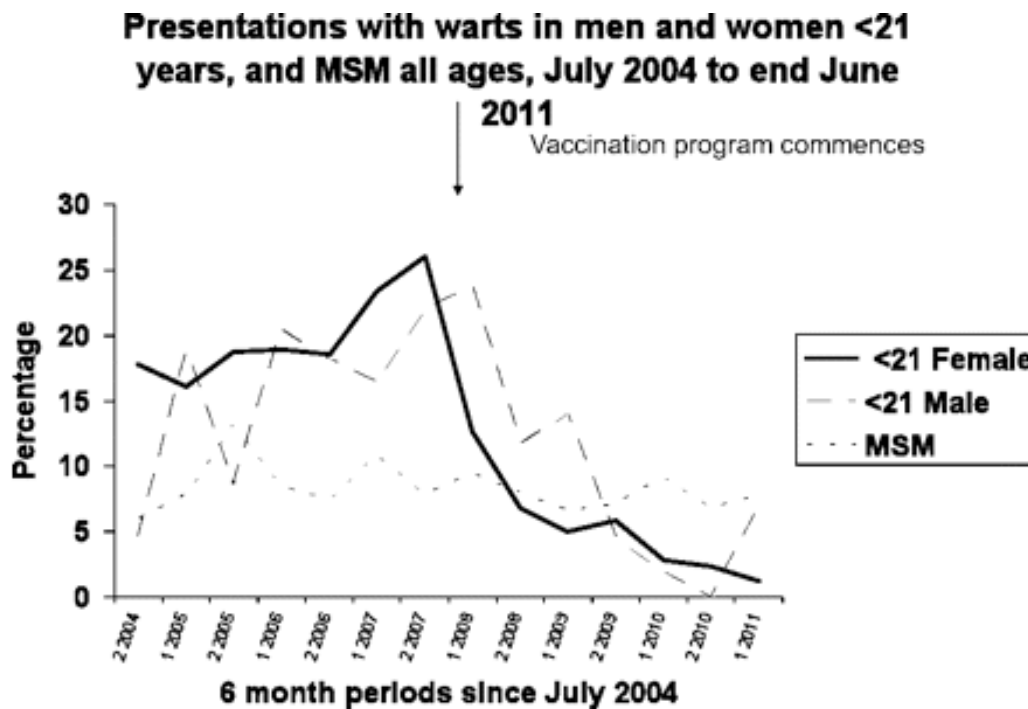
HPV-vaksine gir god beskyttelse mot senere smitte, også hos de som tidligere har gjennomgått en infeksjon med en av de aktuelle genotypene.⁹⁷

Effekt av vaksiner

Tall fra folkehelseinstituttet viser at vaksinedekningen ligger mellom 67-75% (andel av jenter på de ulike kull som har mottatt alle tre dosene av vaksinen).⁹⁸ For å undersøke effekten av vaksineringsforsøket HPVnorvaks å kartlegge forekomsten av HPV gjennom et landsomfattende prosjekt hvor 17- og 21-årige jenter sender inn en urinprøve som analyseres for HPV. Tall fra forskningsprosjektet fra 2011 viste at forekomsten av HPV var ca. 15% hos 17-åringene, og 30% hos 21-åringene. Analyser av de HPV-positive prøvene viste at HPV-typene 16, 18 og 6 var hyppigst forekommende.⁹⁹ De jentene som til nå har vært innbefattet i forskningsprosjektet har ikke fått tilbud om vaksineringsprogrammet (vaksinen ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet etter at disse jentene var ferdig i 7. klasse). I 2014 vil de første jentene som fikk tilbud om vaksinen fylle 17 år, og da få tilbud om å delta i forskningsprosjektet. Man vil da kunne se om det er noen forskjell i forekomsten av HPV hos de vaksinerte og de ikke-vaksinerte i Norge.

I Australia ble det startet opp med HPV-vaksinasjon av jenter i alderen 12-27 år i 2007 (fra 2009 har kun jenter i alderen 12-13 år fått vaksine), per i dag er vaksinedekningen blant jenter i Australia 71%. Fra i 2013 vaksineres gutter i alderen 12-13 (med innhentingsvaksineringsprogram av gutter i alderen 14-15 år).¹⁰⁰ Utvikling av både kreft og forstadier til kreft tar lang tid, og er dermed vanskelig å bruke som mål på hvor suksessfull vaksineringsprogrammet er. Vaksinen beskytter som nevnt mot HPV 6 og 11 som forårsaker kjønnsvorter, i tillegg til HPV 16 og 18 som ses i HPV-relatert kreft. I Australia har man derfor sett på hvordan forekomsten av kjønnsvorter har blitt redusert etter introduksjon av vaksinen. I en artikkel fra 2011 har man sammenlignet forekomsten av kjønnsvorter i en 12-månedersperiode i 2007/2008 med en tilsvarende periode i 2010/2011. Her ser man at forekomsten av kjønnsvorter hos jenter under 21 år ble redusert fra 18,6% til 1,9% (reduksjon på 89,8%). Hos heterofile gutter under 21 år ble

forekomsten redusert fra 22,9% til 2,9% (reduksjon på 87,3%). Det ble i samme periode ikke sett noen signifikant forskjell i forekomst blant homofile gutter/menn eller kvinner og menn over 30 år.¹⁰¹ I en annen artikkel som også ser på forekomsten av kjønnsvorter i Australia i samme periode ser man den samme tendensen. Her ses en reduksjon fra 11,5% i 2007 til 0,85% i 2011 (reduksjon på 92,6%) hos jenter under 21 år. Hos heterofile menn under 21 år ses en reduksjon fra 12,1% i 1007 til 2,2% i 2011 (reduksjon på 81,8%). Hos kvinner og heteroseksuelle menn over 21 år, samt homoseksuelle menn ble det ikke sett noen signifikant forskjell i forekomst av kjønnsvorter.¹⁰²



Figuren viser forekomst av genitale vorter hos kvinner og menn under 21 år ved Melbourne Sexual Health Centre sammenlignet med menn som har sex med menn etter introduksjon av HPV-vaksine. Som vi kan se er det en dramatisk reduksjon i forekomst av genitale vorter både hos kvinner og menn etter introduksjon av vaksinen i 2007. Det sees også en reduksjon i antall tilfeller med cervikale celleforandringer, som er forstadier til livmorhalskreft. Også en studie fra Japan viser dramatisk reduksjon av HPV-assosiert sykdom (dvs. persisterende infeksjon med HPV 6, 11, 16 eller 18, CIN, cervixcancer eller utvendige genitale lesjoner forårsaket av HPV 6, 11, 16 eller 18). HPV-assosiert sykdom forårsaket av HPV 6, 11, 16 eller 18 ble redusert med 87,6%, HPV-assosiert sykdom forårsaket av HPV 6 eller 11 ble redusert med 73,1% og HPV-assosiert sykdom forårsaket

av HPV 16 eller 18 ble redusert med 94,5%.¹⁰³

Det er også gjort studier på vaksinsens effektivitet mot anal intraepitelial neoplasi. Populasjonen som ble undersøkt i denne studien besto av menn som har sex med menn. Når dataene ble analysert så man på vaksinsens effektivitet i "per-protocol efficacy population" og "intention-to-treat population". Førstnevnte var seronegativ og hadde negativ HPV-DNA på swab og i biopsier ved start av studiet for de aktuelle HPV-typene, samt etter 7 måneder. De fulgte også oppfølgingsprotokollen som planlagt. Den siste gruppen besto av deltakere som enten var seropositiv eller – negativ og DNA-positiv eller – negativ ved studiets start. De mottok minst en dose av vaksinen eller placebo og kom tilbake for oppfølging. Kort sagt, "intention-to-treat population" er de man hadde til hensikt å behandle, mens "per-protocol efficacy population" er de som faktisk har fulgt protokollen. Studien viser at vaksinsens effektivitet for HPV 6, 11, 16 eller 18 i "intention-to-treat population" var på 50,3%, og 77,5% i "per-protocol efficacy population". Effektiviteten for alle genotyper av HPV var henholdsvis 25,7% og 54,9%. Risikoen for persisterende anal infeksjon med HPV 6, 11, 16 eller 18 ble redusert med 59,4% hos "intention-to-treat population" og 94,9% hos "per-protocol efficacy population". Andre studier viser samme trend på vaksinsens effektivitet.¹⁰⁴

Vaksinering av gutter og kostnadseffektivitet generelt

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) i USA bestemte seg i 2009 for å ikke anbefale rutinevaksinasjon av unge gutter av flere hensyn. For det første kom de frem til at vaksinasjon ville være lite kostnadseffektiv. Flere kostnadseffektivitetsanalyser indikerer at HPV vaksinasjon av begge kjønn ikke er kostnadseffektivt sammenlignet med kun vaksinasjon av jenter.¹⁰⁵ Studier viser også at effekten av å inkludere gutter i HPV vaksinasjonsprogrammet øker når andelen av jenter som vaksineres er lav. Siden andelen jenter og kvinner som vaksineres mot HPV i USA er lavere enn forventet (i følge CDC hadde 44,3 % av jentene i alderen 13-17 år tatt i alle fall én dose og 26,7 % hadde tatt alle tre dosene av vaksinen i 2009), kan HPV-vaksinasjon av gutter og menn være kostnadseffektivt på dette tidspunktet. Likevel regner man med at antallet jenter og kvinner som tar vaksinen vil stige, slik det har gjort hvert år siden anbefalingene kom i 2007, og da antar man at kostnadseffekten av å vaksinere gutter vil synke over tid. Imidlertid ser man kun en

sparsom økning i vaksinedekningen blant kvinner så langt.

25. oktober 2011 kom *the Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention* med nye anbefalinger hvor det slås fast at også gutter bør vaksineres. De nye anbefalingene ble så gjennomgått av *the American Academy of Pediatrics (AAP)*, spesielt med tanke på effektivitet, sikkerhet og kostnadseffektivitet. De bestemte seg for å støtte de nye anbefalingene. AAP anbefaler nå derfor at alle 11- og 12-år gamle barn vaksineres mot HPV (kun Gardasil er godkjent for gutter) som en del av det nasjonale vaksinasjonsprogrammet. Det er fremdeles usikkerhet rundt spørsmålet om kostnadseffektivitet, men når ulike faktorer som effektivitet, vaksinedekning hos kvinner og hvordan HPV-assosiert sykdom påvirker livskvaliteten ble vurdert, kom AAP frem til at de skulle anbefale vaksinerings. Noen av argumentene er at vaksinasjon av gutter i større grad vil beskytte gutter, både mot analcancer og kondylomer. I tillegg er det sett en ganske klar sammenheng mellom økende forekomst av HPV-relatert orofarynxkreft som ikke er dekket av screening, men dette er foreløpig ikke en av indikasjonene for vaksinerings. Det er også et sterkt argument at vaksinerings av gutter vil beskytte mange uvaksinerte jenter mot senere utvikling av cervixcancer på bakgrunn av flokkimmunitet. HPV smitter vanligvis mann-kvinne-mann, og prevalensen av HPV blir raskere redusert dersom smittekjeden brytes i begge ledd. Menn som har sex med menn vil i mindre grad være beskyttet dersom bare jenter er vaksinert. Mange av forutsetningene som legges for at vaksinerings av gutter er kostnadseffektivt er relativt hypotetiske, f.eks at vaksinedekningen blant kvinner holder seg lav (nå 32% av jenter mellom 13 og 17 som har mottatt alle dosene). HPV-vaksinen anbefales også for menn opp til 26 år som ikke tidligere er vaksinert mot HPV og som har svekket immunforsvar, er HIV-positiv eller som har sex med menn.¹⁰⁶ Vaksinerings av gutter vil bli mer kostnadseffektivt dersom prisen på vaksinen reduseres.

Kunnskapssenteret har gjort en økonomisk evaluering av HPV-vaksinasjonen i Norge. Formålet med rapporten var å estimere kostnadseffektiviteten av en HPV type 16/18-vaksinasjon i tillegg til screening, sammenlignet med bare screening alene. Resultatene viste at det å introdusere vaksine og opprettholde screeningprogrammet resulterte i 477 000 kr per vunne leveår (399 000 per QALY, kostnad per kvalitetsjusterte leveår) i et helseperspektiv, der kostnadene for helsetjenesten er tatt med. Når man ser det i et

samfunnsperspektiv, der det er tatt med besparelser grunnet produksjonstap ved redusert dødelighet og sykdom, ble dette redusert til 141 000 per vunne leveår (118 000 per QALY). Den økonomiske evalueringen konkluderte med at HPV type 16/18-vaksinasjon kan være en kostnadseffektiv strategi for å redusere antallet nye tilfeller og dødelighet av livmorhalskreft i Norge.¹⁰⁷

Utgiftene til vaksiner i Norge er mellom 40-60 millioner per år. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft koster 600-1.000 millioner per år. Hvis vaksinen viser seg å være så effektiv at vi kan kutte ut screening er det enorme summer å spare. Selv om vi opprettholder dagens screening, vil vi kunne redusere utgiftene betraktelig. Det utføres i dag 10.000 behandlinger årlig for kjønnsvorter. Hver behandling koster 2.000, noe som da utgjør 20 millioner. Dersom HPV-vaksinen kan redusere antall tilfeller av kjønnsvorter med 90% representerer dette 18 millioner. I dag koniseres 10.000 kvinner per år. En slik behandling koster 10.000 kroner, noe som totalt blir 100 millioner. Dersom HPV-vaksinen kan halvere dette tilsvarer det 50 millioner. Inntektene til vaksiner er da dekket, i tillegg til at man unngår mange potensielle for tidlige fødsler og kostnadene det fører med seg. Risikoen for alvorlig sykdom og hjerneskade øker jo tidligere barna fødes, og hvis noen av disse barna skulle få alvorlige skader og bli pleietrengende resten av livet medfører det store kostnader.

Resultater

Spørreskjemaene vi delte ut viste at det som forventet var tydelig forskjell i kunnskapsnivå mellom medisiner- og jusstudenter. 100% av medisinerstudentene visste at cervix er vanligste lokalisasjon for HPV-assosiert cancer, mot 86,7% av jusstudentene. Når det gjelder menn og HPV-assosiert kreft svarte 93,8% av medisinstudentene at også menn kan få HPV-assosiert kreft, mens bare 40% av jusstudentene svarte det samme. 96,9% av medisinstudentene svarte at HPV-viruset smitter ved seksuell kontakt, mot 73,3% av jusstudentene. Vi hadde også et spørsmål med på spørreskjemaet vårt som gikk på om kondom beskytter mot smitte, som alternative svar på dette spørsmålet hadde vi kun *ja* og *nei*. Det vi imidlertid ser i ettertid er at dette var et upressist spørsmål ettersom kondom beskytter omtrent 70% mot smitte, og i så måte vil både ja og nei være korrekt. Noen av

medisinerstudentene hadde føyd til "beskytter delvis", noe som burde vært et av våre alternativer. Når man ser på svarene tror majoriteten at kondom beskytter, 79,7% av medisinstudentene, og 62,2% av jusstudentene.

Vi spurte også om noen av studentene selv hadde tatt vaksinen, og svarene her var litt overraskende. 3,1% av medisinstudentene hadde tatt vaksinen, mot 8,9% av jusstudentene, av disse var det ingen av guttene på medisinerkullet som hadde vaksinert seg, mot 1 av guttene på jus (utgjør 6,3%). På spørsmål om elevene synes gutter bør tilbys vaksine gjennom det nasjonale barnevaksinasjonsprogrammet mener 81,2% av medisinerne at også gutter bør tilbys vaksine, mot bare 42,2% av jusstudentene (noe som passer godt overens med at en like liten andel av jusstudentene svarte bekræftende på om menn kan få HPV-assosiert kreft).

På spørsmål om, og eventuelt hvor, studentene hadde hørt om HPV, hadde vi flere svaralternativer. Her kunne studentene krysse av flere alternativer. Vi har valgt å beregne prosent innenfor hvert svaralternativ, noe som innebærer at hvis man ser på den totale prosenten, vil denne bli langt over 100.

	Medisinerstudenter						Jusstudenter					
	Jenter		Gutter		Totalt		Jenter		Gutter		Totalt	
	38		26		64		29		16		45	
Hvor har du hørt om HPV												
	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%	Antall	%
Aviser/tv/radio	13	34,2	11	42,3	24	37,5	10	34,5	3	18,8	13	28,9
Lærebøker/forelesning	30	78,9	20	76,9	50	78,1						
Lege/annet helsepersonell	9	23,7	6	23,1	15	23,4	2	6,9			2	4,4
Internett	6	15,8	13	50	19	29,7	13	44,8	3	18,8	16	35,6
Foreldre	4	10,5	1	3,8	5	7,8	3	10,3	1	6,3	4	8,9
Annet sted	5	13,2	3	11,5	8	12,5	7	24,1	2	12,5	9	20
Ikke hørt om			1	3,8	1	1,6	3	10,3	7	43,8	10	22,2

Av tabellen over ser vi at nesten 80% av medisinerstudentene har hørt om HPV i undervisningen, ellers er aviser/tv/radio og internett den viktigste kilden til informasjon både hos medisiner- og jusstudenter. Lege/annet helsepersonell er også en relativt viktig kilde blant medisinerstudentene. Her ser vi også at 22,2% av jusstudentene aldri har hørt om HPV, og av guttene på jus er det 43,8% som aldri har hørt om HPV.

Diskusjon

Målet vårt med denne oppgaven var å øke vår egen kunnskap om HPV, samt å finne ut noe om hvor mye unge voksne vet om HPV og HPV-smitte. I tillegg ønsket vi å få et lite innblikk i hvilke holdninger unge voksne har til HPV-vaksinasjon av gutter. Utvalget vi undersøkte bestod av medisinstudenter og jusstudenter på andre studieår. Vi trodde på forhånd at medisinstudentene hadde bedre kunnskap om HPV siden de har hatt om temaet i undervisningen. Resultatene våre viser at dette stemmer godt, og at kunnskapen er dårlig hos jusstudentene. Medisinstudentene som lærer om HPV i studiet har bedre kunnskap, men likevel er det nesten ingen av de spurte som har tatt HPV-vaksine. Mye av forklaringen på det er nok at HPV-vaksinen ikke var en del av barnevaksinasjonsprogrammet når disse var 12-13 år, siden den ble innført så sent som i 2009.

Selv om vi bare inkluderte medisinstudenter og jusstudenter i spørreundersøkelsen vår, er det grunn til å tro at kunnskapen om HPV i den generelle befolkningen er lav. Det forskes mye på HPV, og foreløpige studier tyder på en klar assosiasjon mellom HPV og andre typer kreft enn livmorhalskreft. I dag screener vi kun for livmorhalskreft, men i fremtiden bør man vurdere å også screene for andre HPV-relaterte krefttyper, deriblant analkreft. Et problem er at HPV får lite oppmerksomhet til tross for at det er den vanligste seksuelt overførbare sykdommen.

Når det gjelder kondom og beskyttelse mot HPV, er vårt inntrykk at de fleste tror kondom beskytter 100%. På tross av at vårt spørsmål som gikk på dette i spørreskjemaet var dårlig formulert, viste svarene tross alt at den store majoriteten i begge gruppene tror kondom beskytter.

Før vi startet på denne oppgaven var vår personlige holdning at gutter på lik linje med jenter burde få tilbud om HPV-vaksinen, men vi var likevel litt usikre på at det definitivt var riktig. Dette handlet nok mye om kostnader og ressurser brukt på å forebygge livmorhalskreft, som det tross alt bare er 300 tilfeller av årlig i Norge (på grunn av et effektivt screeningprogram). Underveis i arbeidet med oppgaven har forståelsen av hvor

mange andre kreftformer HPV er involvert i økt. Man skjønner da at vaksinerer ikke bare bidrar til å forebygge 300 tilfeller med livmorhalskreft, men også ennå flere tilfeller av anal- og orofaryngealkreft (for å nevne noen). Vaksinerer av begge kjønn vil både kunne bidra til å redusere forekomst av kreft, hindre tapte leveår og redusere kostnader relatert til sykdom forårsaket av HPV, både kreft, kjønnsvorter og kostnader forbundet med fødselsskader på grunn av for tidlig fødsel. Redusert pris på HPV-vaksinen vil også ha betydning i forhold til om det er kostnadseffektivt å vaksinere begge kjønn. Prisen på vaksinen er imidlertid relativt liten sammenlignet med utgiftene til screening og behandling av HPV-assosiert sykdom.

I Norge i 2010 fikk 322 kvinner diagnosen livmorhalskreft. Samme året døde 78 kvinner av sykdommen.¹⁰⁸ Til sammenligning døde 32 mennesker av svineinfluensa eller med influensa som medvirkende årsak fra sommeren 2009 til våren 2010.¹⁰⁹ Det ble satt i gang massevaksinasjon av nordmenn og målet var at alle skulle vaksineres mot H1N1-viruset. Norge kjøpte 9,4 millioner doser vaksiner mot svineinfluensa fra legemiddelselskapet GlaxoSmithKline. Vaksinen kostet 69 kroner per dose og kostet Norge 650 millioner kroner.

Flere land har utvidet indikasjonen for bruk av HPV-vaksine. I Sverige får jenter opp til 18 år tilbud om gratis vaksine, og i Danmark jenter opp til 26 år.¹¹⁰ Når det gjelder HPV-vaksinerer av gutter er det nok foreløpig ikke nok dokumentasjon på at det vil være kostnadseffektivt. Folkehelseinstituttet har bedt kunnskapssentret om å utrede nytten av å inkludere HPV-vaksine til gutter i barnevaksinasjonsprogrammet.¹¹¹ Studier fra Australia og Japan viser på at vaksinen er svært effektiv, og man har sett at forekomsten av kjønnsvorter har blitt redusert med rundt 90% etter at vaksinen ble innført. Man har også sett at vaksinen reduserer forekomsten av anal intraepitelial neoplasi.

Med mer kunnskap og forskning på HPV i fremtiden, vil nok HPV-vaksinasjon fortsette å være et viktig tema. I mellomtiden bør man øke kunnskapen om HPV i den generelle befolkningen. Forebygging av HPV, både gjennom kunnskap og vaksine, kan bidra til å redusere antallet HPV-infeksjoner og HPV-relaterte krefttilfeller. Reklame, seksualundervisning, opplysningskampanjer, screeningsprogrammer og gratis kondomer

kan være viktige tiltak, men vaksine mot HPV er det mest effektive tiltaket for å redusere HPV-relatert sykdom både hos kvinner og menn.¹¹²

Referanser

- ¹ <http://www.globalpharmasectornews.com/2011/02/oral-sex-relates-to-cancer-risk/> Hentet fra nettsiden 26.01.2013 kl. 15.39
- ² e Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27
- ³ Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3-1-S310
- ⁴ <http://www.fhi.no/tema/hpv> hentet fra nettsiden 24.03.13
- ⁵ <http://www.lommelegen.no/artikkel/sannheten-om-hpv> hentet fra nettsiden 22.05.13
- ⁶ Sørbye, Sveinung. HPV, celleforandringer og kreft. *Bioingeniøren* 11-2010, s. 7
- ⁷ Duggan MA, McGregor SE, Stuart GC, Morris S, Chang-Poon V, Schepansky A, Honore L. The natural history of CIN I lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:338-44.
- ⁸ <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV> hentet fra nettsiden 29.05.13
- ⁹ Human papillomavirus and cervical carcinogenesis, Hanne Irene Kraus, 2008. Side 11
- ¹⁰ <http://www.kreftregisteret.no/no/Forskning/Prosjekter/Epidemiologisk-forskning-HPV/> Hentet fra nettsiden 06.02.2013 kl. 20.16
- ¹¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331326> Hentet fra nettsiden 06.02.2013 kl. 20.30
- ¹² <http://www.cancer.org.au/news/news-articles/boys-join-national-hpv-vaccination-program.html> hentet fra nettsiden 29.05.13
- ¹³ <http://tidsskriftet.no/article/181583>
- ¹⁴ <http://www.jbc.org/content/281/1/578.full.pdf>
- ¹⁵ <http://www.gynoncology.com/human-papillomavirus-hpv/> hentet fra nettsiden 25.05.13
- ¹⁶ Human Pathogenic Papillomaviruses, H. Zur Hausen (Ed.), 1994. Side 133-135.
- ¹⁷ <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0912217#t=articleTop> Hentet fra nettsiden 16.04.2013 kl. 19.56
- ¹⁸ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12204530> hentet fra nettsiden 04.04.13
- ¹⁹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1195056/pdf/genitmed00027-0003.pdf> Hentet fra nettsiden 19.04.2013 kl. 14.11
- ²⁰ <http://snl.no/hud/overhuden>
- ²¹ Sørbye, Sveinung. HPV, celleforandringer og kreft. *Bioingeniøren* 11-2010, side 9
- ²² <http://www.nito.no/dm/public/259919.PDF>
- ²³ <http://nhi.no/sykdommer/kreft/gynekologisk-kreft/livmorhalskreft-1367.html>
- ²⁴ NORDCAN, 2012
- ²⁵ <https://www.bergen.kommune.no/omkommunen/avdelinger/byradsavd-for-helse-og-omsorg/349/article-51010> hentet fra nettsiden 10.05.13
- ²⁶ <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Livmorhalskreft/>
- ²⁷ <http://www.oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Prognose>

-
- 28 <http://www.gynkreftforeningen.no/kreftformene/livmorhalskreft/>
- 29 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2375092/> hentet fra nettsiden 29.05.13
- 30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124488> hentet fra nettsiden 30.05.13
- 31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445659> hentet fra nettsiden 16.04.13
- 32 <http://cancercervical.wikispaces.com/Anatomy+of+the+Cervix> hentet 20.04.13
- 33 McCredie, M.R.E. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with CIN 3: a retrospective cohort study. *The lancet oncol* 2008;9 425-34
- 34 <http://www.oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals.aspx> hentet fra nettsiden 22.05.13
- 35 <http://shjwomenhealthspecialist.blogspot.no/2010/04/progression-of-cervical-disease-after.html> hentet 21.04.2013
- 36 <http://tidsskriftet.no/article/1642420> hentet fra nettsiden 29.04
- 37 <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-gynekologisk-onkologi-2009/premaligne-lidelser-i-cervix/> hentet fra nettsiden 26.05.13
- 38 Castle, P.E. PhD, MPH, Schiffman, M, MD, MPH, Wheeler, C.M. PhD, Solomon, D. MD. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet gynecol* 2009 ;113(1): 18-25
- 39 <http://tidsskriftet.no/article/128355/>
- 40 <http://tidsskriftet.no/article/1665286>
- 41 <http://kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Innhenting-av-samtykke-ved-livmorhalsundersokelse/> hentet fra nettsiden 16.05.13
- 42 <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Unge-kvinner-mer-utsatt-for-livmorhalskreft/> hentet fra nettsiden 16.05.13
- 43 <http://tidsskriftet.no/article/310412/> hentet fra nettsiden 29.04
- 44 http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-reproductive-effects-of-treatment?source=see_link hentet fra nettsiden 20.05.13
- 45 <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a1343?view=long&pmid=18801869> hentet fra nettsiden 15.05.13
- 46 <http://www.nrk.no/helse-forbruk-og-livsstil/1.8105217> hentet fra nettsiden 26.05.13
- 47 Sjøborg, K.D. og Esklid, A. Vaccination against human papillomavirus – an impact on preterm delivery? Estimations based on litterature review. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavia*, 2009. Vol.88:3 255-260
- 48 <http://www.fhi.no/artikler/?id=74246> hentet fra nettsiden 28.05.13
- 49 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623831> hentet fra nettsiden 26.05.13
- 50 <http://tidsskriftet.no/article/1665286>
- 51 <http://kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Screening-er-hovedtiltak-mot-livmorhalskreft/> hentet fra nettsiden 13.05.13
- 52 <http://tidsskriftet.no/article/2503418> hentet fra nettsiden 16.05.13
- 53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075171> hentet fra nettsiden 26.05.13
- 54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641072/> hentet fra nettsiden 26.05.13
- 55 <http://www.dagensmedisin.no/debatt/vaksine-og-screening-ja-takk-begge-deler/> hentet fra nettsiden 20.05.13
- 56 <http://tidsskriftet.no/article/2215886> hentet fra nettsiden 29.04
- 57 <http://www.kreftregisteret.no/Global/Masseundersokelsen%20mot%20livmorhalskreft>

/Flyttdiagram/2012_Flytskjema_med_taksttekst.pdf hentet fra nettsiden 28.04

⁵⁸ <http://hpv.emedtv.com/hpv/hpv-in-men-p2.html> Hentet fra nettsiden 27.01.2013 kl. 11.15

⁵⁹ <http://tidsskriftet.no/article/181583>

⁶⁰ <http://hpv.emedtv.com/hpv/types-of-hpv.html> Hentet fra internett 16.04.2013 kl. 16.21

⁶¹ <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/vac-faqs.htm> Hentet fra nettsiden 23.04.2013 kl.

⁶² <http://www.medscape.com/viewarticle/750749> Hentet fra nettsiden 23.04.2013

⁶³ Bilde fra Ørjan Olsvik

⁶⁴ http://m.nrk.no/artikkel.jsp?art_id=17517029

⁶⁵ http://www.hopkinsmedicine.org/kimmel_cancer_center/centers/head_neck/HPV_and_head_and_neck_cancer/hpv.html

⁶⁶ <http://www.oralcancerfoundation.org/hpv/>

⁶⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22219162>

⁶⁸ <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1104983>

⁶⁹ <http://nhi.no/sykdommer/mage-tarm/endetarm/analkreft-6188.html?page=2>

⁷⁰ Hoots B.E., Palefsky JM, Pimenta J.M., Smith J.S.. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. Int J Cancer 2009; 124:2375-2383

⁷¹ <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20364/full>

⁷² Nielsen A., Munk C., Kjaer S.K.. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. Int J cancer 2012, 130:1168-1173

⁷³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22219162>

⁷⁴ <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm>

⁷⁵ <http://nhi.no/foreldre-og-barn/ungdom/sykdommer/kjonnsvorter-kondylomer-1362.html?page=2>

⁷⁶ <http://metro.co.uk/2008/12/19/tree-mans-branches-grow-back-262608/> Hentet fra nettsiden 27.01.2013 kl. 11.20

⁷⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851455/>

⁷⁸ <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12253-010-9288-0.pdf>

⁷⁹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307840>

⁸⁰ <http://tidsskriftet.no/article/181583> Hentet fra nettsiden 16.04.2013 kl. 18.12

⁸¹ <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19317611.2011.574786>

⁸² <http://www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad362.pdf>

⁸³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21306319>

⁸⁴ <http://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/3905/article.pdf?sequence=1>

⁸⁵ <http://www.fhi.no/tema/sex-og-helse/seksualvanestudiene>

⁸⁶ <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm> Hentet fra nettsiden 17.04.2013

⁸⁷ <http://us.gsk.com/html/medicines/index.html#vaccines> hentet fra nettsiden 03.05.13

⁸⁸ <http://www.felleskatalogen.no/medisin/cervarix-glaxosmithkline-547412> hentet fra

nettsiden 23.05.13

⁸⁹ <http://pharmalobby.wordpress.com/2012/02/03/de-nos-jours-l/>

⁹⁰ <http://www.cdc.gov/vaccines/who/teens/vaccines/hpv.html> hentet fra nettsiden 20.05.13

⁹¹ <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/02/22/peds.2011-3865.full.pdf+html>

⁹² <http://www.felleskatalogen.no/medisin/gardasil-sanofi-pasteur-msd-559567> hentet fra nettsiden 26.05.13

⁹³ <https://www.merckvaccines.com/Products/Gardasil/Pages/indications> hentet fra nettsiden 26.05.13

⁹⁴ <http://healthyliving.msn.com/health-wellness/stds/girls-may-need-fewer-gardasil-shots-study-suggests> hentet fra nettsiden 30.05.13

⁹⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273245> hentet fra nettsiden 26.05.13

⁹⁶ Lescaille, G., Pitoiset, F., Macedo, R. Et al, Efficacy of DNA vaccines forming E7 recombinant retroviral virus-like particles for the treatment of human papillomavirus-induced cancers. Human gene therapy 2013, 24:533-544

⁹⁷ http://www.medscape.com/viewarticle/584810_2 hentet fra nettsiden 22.05.13

⁹⁸ http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:25,6089&MainContent_6263=6464:0:25,6091&List_6212=6218:0:25,6098:1:0:0::0:0 tatt fra siden 24.03.13

⁹⁹ <http://www.fhi.no/studier/hpvnorvaks> Tatt fra nettsiden 24.03.13 kl 09.45

¹⁰⁰ <http://www.hpvvaccine.org.au/the-hpv-vaccine/why-was-the-program-introduced.aspx>

¹⁰¹ <http://sti.bmj.com/content/87/7/544.long>

¹⁰² <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2032>

¹⁰³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331518> hentet fra nettsiden 26.05.13

¹⁰⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291111> hentet fra nettsiden 26.05.13

¹⁰⁵ http://www.natap.org/2011/HIV/021411_09.htm Hentet fra nettsiden 23.04.2013

¹⁰⁶ <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/02/22/peds.2011-3865.full.pdf+html>

¹⁰⁷ [http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/%C3%98konomisk+evaluering+av+h+umant+papillomavirus+\(HPV\)-vaksinasjon+i+Norge.18017.cms](http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/%C3%98konomisk+evaluering+av+h+umant+papillomavirus+(HPV)-vaksinasjon+i+Norge.18017.cms) Hentet fra nettsiden 24.04.2013 kl. 19.02

¹⁰⁸ <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Livmorhalskreft/> Hentet fra nettsiden 24.04.2013 kl. 20.18

¹⁰⁹ <http://www.nrk.no/nyheter/norge/1.7562084> Hentet fra nettsiden 24.04.2013 kl. 20.20

¹¹⁰ <https://kreftforeningen.no/forebygging/hpv-vaksinen-er-trygg-og-effektiv/> Hentet fra nettsiden 24.04.2013 kl. 18.29

¹¹¹ <http://www.kunnskapssenteret.no/Nyheter/HPV-vaksine+for+gutar+og+yngrer+kvinner.18312.cms> hentet fra nettsiden 16.05.13

¹¹² <http://kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Ny-rapport-fra-ECDC-om-HPV-vaksinering-i-Europa/> hentet fra nettsiden 16.05.13