

STATUSRAPPORT

HPV-sygdomme hos mænd og vaccination af danske drenge

**Helle Kiellberg Larsen
Kristian Kofoed
Carsten Sand**

**på vegne af Dansk Dermatologisk Selskabs Venereaudvalg
29. februar 2012**

Statusrapport:

'HPV-sygdomme hos mænd og vaccination af danske drenge'

Denne statusrapport er udarbejdet på vegne af Dansk Dermatologisk Selskabs
Venereaudvalg

Forfattere:

*Afdelingslæge Helle Kiellberg Larsen, Venereaklinikken Bispebjerg Hospital (formand for
Venereaudvalget)*

*1.reservelæge, ph.d. Kristian Kofoed, Dermatologisk-allergologisk afd., Gentofte Hospital
Overlæge dr.med. Carsten Sand, Venereaklinikken Bispebjerg Hospital*

RESUME

Human papillomavirus (HPV) forårsager både onkogen og non-onkogen infektion i anogenitalregionen, samt infektion i hoved-halsregionen. HPV typerne 16 og 18, som også betragtes som 'højrisiko-typer', er associeret til penil-, anal-, mundhule- og oropharynxcancer. Der er estimeret, at HPV-infektion er relateret til 90% anal-, 50% penil-, 93% oropharynx- og 25% af mundhulecancer, og af de HPV-relaterede cancertilfælde udgør HPV 16 og 18 i alt 92% af tilfældene af analcancer, 63% af penilcancer og 89% af mundhulecancer og oropharynxcancer. I Danmark er incidensen af oropharynxcancer femdoblet siden 1977 hos både mænd og kvinder, og sygdommen er ca. tre gange så hyppig hos mænd som hos kvinder. Denne statusrapport viser, at HPV-relaterede cancerformer og forstadier er i kraftig vækst i Danmark.

I tillæg til cancer, forårsager HPV kondylomer i anogenitalregionen og munden, hvor 90% er forårsaget af 'lavrisiko-typerne' HPV 6 og 11, men i 20-25% af tilfældene er kondylomerne co-inficeret med en onkogen HPV type. I Danmark udgør kondylomer en betydelig byrde for sundhedsvæsen og patienter. De årlige omkostninger til kondylombehandling i Danmark er estimeret til at være 58 millioner kroner. Kondylomer påvirker oftest patientens selvopfattelse negativt og er forbundet med skam og nedsat livskvalitet. I Australien, hvor alle kvinder under 26 år siden 2007 er tilbudt gratis HPV-vaccination, er en signifikant nedgang i antal tilfælde af kondylomer blandt kvinder under 26 år allerede observeret, og også en nedgang hos mænd, der har sex med kvinder, mens der er ingen ændring i forekomst af kondylomer hos risikogrupper (MSM).

Siden 2008 er unge piger i Danmark blevet tilbudt gratis vaccination mod HPV. Ny forskning har siden vist, at HPV-vaccination også forebygger HPV-relaterede cancer hos mænd. På baggrund af en omfattende analyse af den totale HPV sygdomsbyrde, vaccineffekt og sikkerhed, har sundhedsmyndighederne i Australien, Canada og USA anbefalet at inkludere drenge i landenes gratis HPV vaccinationstilbud. Derfor anbefaler Dansk Dermatologisk Selskabs Venereaudvalg at alle drenge i Danmark tilbydes gratis HPV-vaccination.

INHOLDFORTEGNELSE

1. Baggrund	2
2. HPV's Naturhistorie	2
3. Prævalens og incidens af HPV-infektion hos mænd	2
4. Risikofaktorer	3
5. HPV-relateret cancer hos mænd i Danmark	3
6. Analcancer	4
7. Penilcancer	5
8. Cancer i oropharynx og mundhule	6
9. Kondylomer hos mænd og kvinder	7
10. Cancerrisiko efter kondylomer	8
11. Larynxpapillomer	8
12. HPV infektion/ sygdom hos mænd i relation til partners hpv status	8
13. Sammenhæng mellem HPV og mænd der har sex med mænd (MSM)	9
14. HPV vaccination af mænd	10
15. Rekommandation	10
16. Referenceliste	11

1. BAGGRUND

Siden 2008 er unge piger i Danmark blevet tilbudt gratis vaccination mod Human papillomavirus (HPV). Ny forskning har siden vist, at HPV-vaccination også forebygger HPV-relaterede cancer hos mænd, cancerformer der er i kraftig stigning. På samme måde som ved de cervikale dysplasier, observeres der i klinikken et stigende antal HPV-relaterede præcancerøse læsioner og kondylomer hos yngre patienter. Det internationale kræftforskningsagentur, IARC (International Agency for Research on Cancer) under WHO fastslog i 2007, at der er en kausal sammenhæng mellem visse HPV typer og penil-, anal-, mundhule- og oropharynxcancer¹. I 2011 og 2012 har sundhedsmyndighederne i USA, Australien og Canada anbefalet at inkludere drenge i landenes gratis HPV vaccinationstilbud^{2,3,4}.

2. HPV'S NATURHISTORIE

HPV forårsager både onkogen og non-onkogen infektion i anogenitalregionen, samt infektion i hoved-halsregionen. HPV typerne 16 og 18, som også betragtes som "højrisiko-typer", er associeret til penil-, anal-, mundhule- og oropharynxcancer. Mekanismen bag udvikling af HPV-relaterede cancer hos mænd, samt andre cancerformer end cervixcancer hos kvinder, er ikke fuldstændigt forstået, men det antages at udviklingen ligner cancerudviklingen i cervix. Ca. 90% af anal pladeepitelcellecancer er associeret med HPV og opstår i transformationszonen, et område der ligner transformationzonen i cervix, hvor pladeepitelceller og cylinderepitelceller støder op mod hinanden. Det antages, at forstadier til analcancer viser sig som celleforandringer, anal intraepithelial neoplasia (AIN) II eller III⁵. De fleste HPV infektioner hos mænd er, som hos kvinder, uden symptomer.

Kondylomer er en sygdom, hvor 90% er forårsaget af de ikke-onkogene HPV typer 6 og 11, men 20-25% af tilfældene er co-inficeret med en onkogen HPV type^{6,7,8}.

3. PRÆVALENS OG INCIDENS AF HPV-INFEKTION HOS MÆND

I et review af over 40 studier viste Dunne *et al.*, at studier der evaluerede HPV-prævalensen på forskellige lokalisationer på kroppen, havde HPV prævalensestimater fra 1,3% til 72,9%, mens 56% af studierne angav prævalensestimater $\geq 20\%$ ⁹. Den onkogene HPV type 16 var langt den hyppigste HPV type.

HIM-studiet er et igangværende studie i 3 lande (Brasilien, Mexico og USA), der evaluerer forskellige aspekter af HPV-infektion hos mænd. Studiet har vist en overordnet HPV-prævalens på

65,2% (studiepopulation = 1.160). Der er geografiske forskelle i prævalens. Den overordnede prævalens var højere i Brasilien (72,3%) end i USA (61,3%) og i Mexico (61,9%). Flere HPV-typer blev fundet hos 25,7% af studiepopulationen, og HPV 16 var den hyppigste onkogene HPV-type (6,5%) efterfulgt af HPV 51 (5,3%) og HPV 59 (5,3%)¹⁰.

HPV-infektion, herunder kondylomer og HPV-relaterede cancerforstadier, er ikke anmeldelsespligtig i Danmark. I et dansk prospektivt opfølgingsstudie med 374 mandlige rekrutter i aldersgruppen 18-29 år var 33,8% af deltagerne positive for HPV på penis. Undersøgelsen viste også, at efter 6 måneder havde 13,8% af mændene pådraget sig en ny HPV-infektion på penis¹¹.

4. RISIKOFAKTORER

Den mest almindelige risikofaktor for at pådrage sig en HPV-infektion hos mænd er, som hos kvinder, antal seksualpartnere^{12,13,14}. Lu *et al.* viste, at mænd der har haft 16 seksualpartnere eller flere, havde en forøget risiko for at pådrage sig en HPV-infektion, sammenlignet med mænd der har haft 0-4 seksualpartnere (justeret hazard ratio (HR) = 2,8; 95% konfidensinterval (KI): 1,1-7,1), en onkogen HPV-infektion (HR = 9,6; 95% KI: 2,4-37,8) og en ikke-onkogen HPV-infektion (HR = 3,6; 95% KI: 1,3-9,9).

Omskæring nedsætter risikoen for HPV-infektion signifikant^{13,14,15,16}. Nielson *et al.* viste i HIM-studiet, at anvendelse af kondom ved færre end halvdelen de seksuelle aktiviteter var risikoen for at pådrage sig HPV øget, sammenlignet med anvendelse af kondom i flere end halvdelen af de seksuelle aktiviteter (justeret odds ratio (OR) = 2,03; 95% KI: 1,07-3,84)¹⁷. Der blev ikke påvist nogen signifikant sammenhæng mellem alder og HPV-prævalens, incidens eller infektionens varighed^{10,18}.

5. HPV-RELATERET CANCER HOS MÆND I DANMARK

Den totale sygdomsbyrde af HPV-relaterede cancer hos begge køn antages, at udgøre 5,2% af den totale cancerbyrde i verden¹⁹. I 2007 evaluerede IARC karcinogeniciteten af HPV. Konklusionen var at der i tillæg til at foreligge overbevisende evidens for at HPV forårsager enhver cancer i cervix, også foreligger data der viser en kausal sammenhæng mellem HPV type 16 og vulva-, vaginal-, penil-, anal-, mundhule- og oropharynxcancer, samt nogen association med cancer i larynx og periungual hud, såvel som en association med HPV 18 og cancer ved disse lokalisationer på kroppen. Desuden er HPV typerne 6 og 11 associeret med karcinom i pladeepitelceller i larynx og i Buschke-Lowenstein tumorer på penis og i anus¹.

Det estimeres, at HPV-infektion er relateret til 90% anal-, 50% penil-, 93% oropharynx- og 25% af mundhulecancer i Danmark^{19,20,21,22,23}. Af de HPV-relaterede cancertilfældene, udgør HPV 16 og 18 i alt 92% af tilfældene af analcancer, 63% af penilcancer og 89% af mundhulecancer og oropharynxcancer¹⁹.

I tabel 1 er incidensen for de mest almindelig typer HPV-relaterede cancer i Danmark beskrevet.

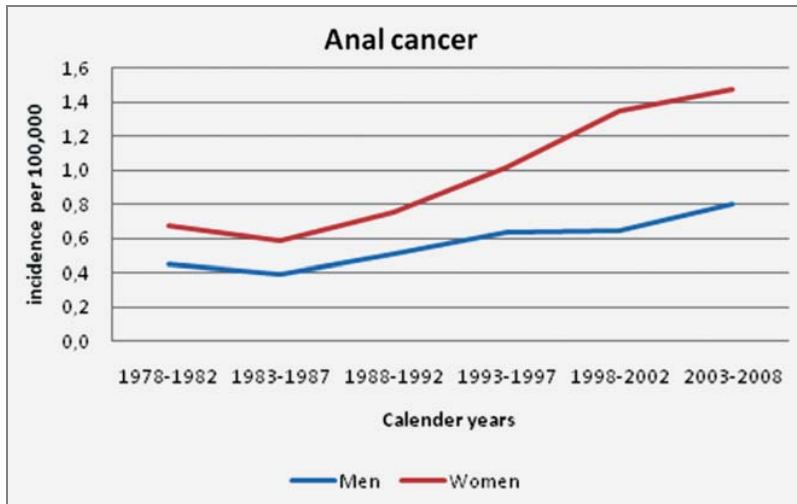
Tabel 1: Gennemsnitlig antal nye tilfælde og incidensrater pr. år i Danmark (2006-2010) fordelt på køn og lokalisation samt estimeret andel forårsaget af HPV^{19,20,21,22,23,24}.

Køn	Primær lokalisation	Gennemsnitlig incidensrate årligt (per 100.000)	Gennemsnitlig antal ny tilfælde pr. år i Danmark	Andel (%) forårsaget af HPV		Antal tilfælde der skyldes HPV 16/ 18
				Alle HPV typer	Andel af HPV-relaterede der skyldes HPV 16 eller 18	
Mænd	Penil	2,2	57	50	63	18
	Anal	1,2	41	90	92	34
	Mundhule	5,0	143	24	95	33
	Oropharynx	5,1	172	93	89	142
Kvinder	Cervix	13,8	373	100	70	261
	Vagina og vulva	4,0	117	40	80	37
	Anal	3,0	78	90	92	65
	Mundhule	3,0	88	24	95	20
	Oropharynx	2,2	63	93	89	52

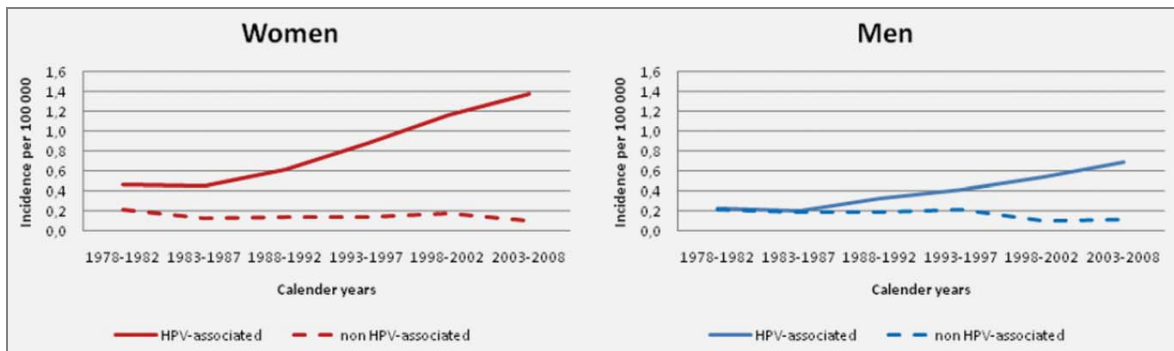
Gruppering i overensstemmelse med 10. revision af den internationale sygdomsklassifikation (ICD10): Penil (C60); Anal (C21); Mundhule (C03-09); Oropharynx (C09-10); Vulva (C51); Vagina (C52); Cervix (C53).

6. ANALCANCER

I 2010 var incidensen af analcancer hos mænd i Danmark 1 pr. 100.000 (36 tilfælde). Den overordnede incidens for både kvinder og mænd i perioden 2004-7 var 1,9 pr. 100.000²⁵. Forekomsten af analcancer er stigende både hos mænd og kvinder. Udover HPV er analcancer hos mænd associeret med antal seksualpartnere, analt samleje, HIV og tobaksrygning²⁹. Et dansk studie har vist, at på 30 år er forekomsten af analcancer i Danmark fordoblet, samtidigt med at det er flere yngre der får sygdommen (Figur 1)²⁶. Studiet viste at der kun var en stigning i antallet af HPV-relaterede tilfælde (Figur 2).



Figur 1: Aldersstandardiseret incidens af analcancer pr 100.000 i Danmark²⁶.

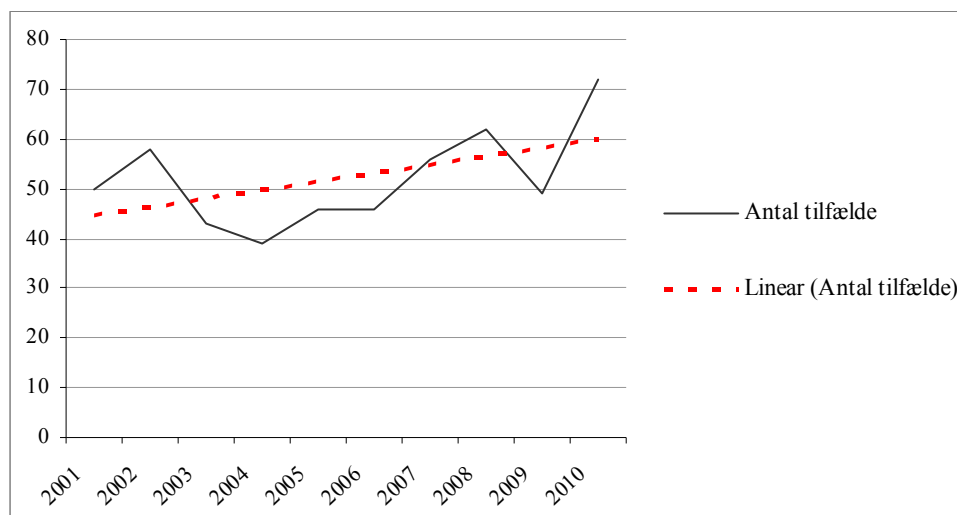


Figur 2: Aldersstandardiseret incidens af HPV-relateret analcancer og analcancer ikke relateret til HPV pr. 100.000²⁶.

Et studie fra Quebec viste, at 5-årsoverlevelsen for mænd med analcancer var faldet fra 57% i 1984 til 46% i 1995, mens overlevelsen hos kvinder med analcancer i samme periode var steget fra 56% til 65%²⁷. En amerikansk undersøgelse bekræftede at overlevelsen hos mænd er lavere end hos kvinder med analcancer; hhv. 58% og 64%^{28,29}.

7. PENILCANCER

Association mellem HPV og penilcancer er påvist^{30,31}. Tal fra cancerregisteret viser at der i Danmark er en stigning i antal tilfælde med penilcancer siden 2001, og i 2010 blev der diagnosticeret 72 nye tilfælde af penilcancer (Figur 3)²⁴.



Figur 3: Udvikling i forekomsten af penilcancer i Danmark 2001-2010²⁴.

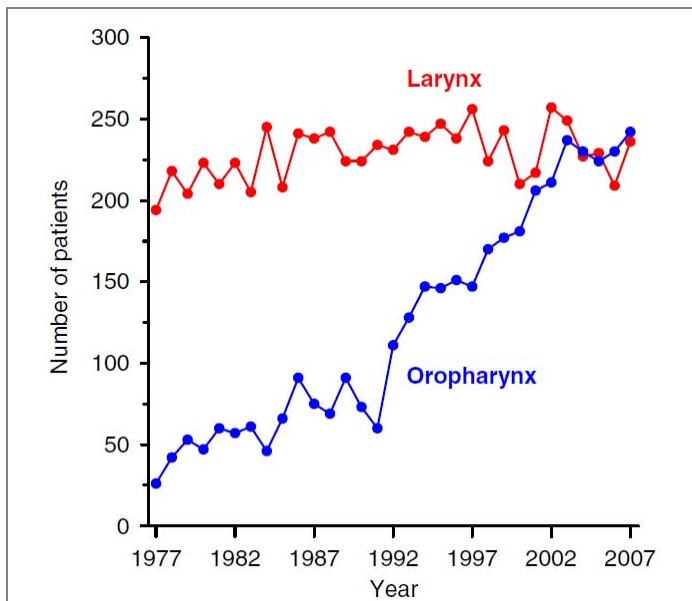
Omskæring er associeret med en nedsat risiko for penilcancer. Mænd der er omskåret har en 3-fold reduktion i risikoen for penilcancer, mens tobaksrygning, phimosis, kronisk inflammation af penis og immunosuppression har vist sig at øge risikoen^{32,33}. I lighed med analcancer hos mænd, er overlevelsen for penilcancer faldet fra 75% i 1984 til 59% i 1995²⁷.

8. CANCER I OROPHARYNX OG MUNDHULE

I Danmark blev der i 2010 diagnosticeret 203 og 149 nye tilfælde af cancer i henholdsvis oropharynx og mundhule hos mænd. Dette svarer til, at incidensen af cancer i oropharynx og mundhule hos mænd i Danmark er henholdsvis 7 og 5 pr. 100.000²⁴. Mens de fleste typer cancer i pharynx og mundhulen traditionelt har været relateret til tobaksrygning og alkohol, har nyere studier vist, at der er en sammenhæng mellem HPV og visse af disse cancer typer³⁴. De lokalisationer der især er relateret til HPV inkluderer tungebase, Waldeyers svælgering, tunge, tonsil og mundsvælg³⁵. Et nyt svensk studie fra Stockholm, udført af Näsman *et al.* viste at i perioden 2006-07 var 93% af tonsilcancertilfældene HPV positive²³. Et systematisk review af 60 studier udført af Kreimer *et al.* viste, at der er HPV DNA i 26% af de planocellulære karcinomer (SCC) i hoved-halsregionen og 24% i mundhule²¹. HPV type 16 var den hyppigst påviste HPV type. Den blev fundet i henholdsvis 86,7%, 68,2% og 69,2% af alle de HPV positive oropharyngeal, orale og laryngale SCC'er³⁴. Af alle cancertyper i oropharynx og mundhule, var tonsillært SCC mest markant og gennemgående relateret med en HPV 16 infektion³⁴.

I Danmark er incidensen af oropharynxcancer femdoblet siden 1977 (Figur 4) hos både mænd og kvinder, og sygdommen er fortsat ca. tre gange så hyppig hos mænd³⁶. Et dansk review har vist, at andelen af tumorer, der udtrykker HPV-associeret p16-ekspression, er fordoblet i samme periode

med en frekvens på 37 % (53/143) i begyndelsen af 90'erne til 72 % (103/179) i slutningen af 2009³⁶.



Figur 4: Incidensen af larynx og oropharynx karcinom i Danmark 1977–2007³⁶.

Der er stadig ubesvarede spørgsmål med hensyn til HPV infektion i oropharynx og mundhule, men der eksisterer en forventning om at de markedsførte HPV vacciner vil beskytte mod oral HPV infektion, da det er vist, at IgG antistof udskilles i mundhule efter HPV vaccination³⁷.

9. KONDYLOMER HOS MÆND OG KVINDER

I Danmark udgør kondylomer en betydelig byrde for sundhedsvæsenet både med hensyn til lægekontakter og behandlingsudgifter. Yderligere er det en betydelig byrde for patienten i form af ubehag og nedsat livskvalitet. I et nordisk studie med næsten 70.000 kvinder i alderen 18-45, rapporterede i alt 10,6% af deltagerne at de var blevet diagnosticerede med kondylomer. Studiet bekræftede sammenhængen med antal seksualpartnere og risiko for kondylomer. I tillæg var risikoen for kondylomer forøget hvis sygehistorien inkluderede anden seksuelt overført sygdom, brug af hormon kontraception, kondombrug, rygning og en videregående uddannelse³⁸. Et andet dansk studie, der belyste den helbredsrelaterede livskvalitet hos kondylompatienter, viste at kondylomer påvirker en stor del af patienters selvopfattelse negativt. I alt oplyste 20,9% af patienterne, at kondylomer havde påvirket deres selvtillid meget. Studiet viste også, at sygdomsforløbet varede i gennemsnit 18 måneder (min 0-maks 180 måneder)³⁹.

I Sundhedsstyrelsens indstilling vedrørende indførelsen af HPV vaccination i det danske børnevaccinationsprogram, blev der oplyst, at på landets største klinik for kønssygdomme på Bispebjerg Hospital udgør kondylombehandling knap en tredjedel af alle patienter og at udgifterne til behandlingen udgør ca. 10 millioner kroner⁴⁰. I et dansk studie, blev de årlige omkostninger til kondylombehandling i Danmark, estimeret at være 58 millioner kroner⁴¹. I Australien, hvor HPV-vaccination i 2007 blev tilbudt gratis til alle kvinder op til 26 år, har man allerede nu set en kraftig nedgang i antal kvinder med kondylomer, mens forekomst af kondylomer hos især risikogrupper er uændret⁴².

10. CANCERRISIKO EFTER KONDYLOMER

Selv om kondylomer betragtes som en non-onkogen lidelse, har ny forskning vist, at kondylompatienter har en forøget risiko for senere at udvikle cancer^{43,44,45}. Et svensk studie med en opfølgingsperiode på 13 år, viste at der er en stærk relation mellem kondylomer og risiko for at udvikle cancer i vulva, vagina, penis og anus⁴⁴. Et nyt dansk studie har vist, at kondylompatienter har en forøget langtidsrisiko for at udvikle anogenital cancer samt cancer i hoved-halsregionen⁴⁵.

11. LARYNXPAPILLOMER

I tillæg til kondylomer i anogenitalregionen, kan HPV typerne 6 og 11 også forårsage larynxpapillomer. Smittevejene er ikke klarlagte, men der er fundet en over 200 gange forhøjet risiko for larynxpapillomer for børn af mødre med kondylomer i deres sygehistorie⁴⁶. Smitte formodes også at kunne ske ved seksuel overførsel i voksenlivet. Larynxpapillomer er langt overvejende godartet og forekommer med en prævalens omkring 2-5:100.000, men da sygdommen ofte recidiverer, har den en høj morbiditet, med behov for gentagne operative indgreb for at sikre frie luftveje og acceptabel stemmekvalitet⁴⁷.

12. HPV INFEKTION/ SYGDOM HOS MÆND I RELATION TIL PARTNERS HPV STATUS

Seksuel kontakt med en partner der er inficeret med HPV er forbundet med en forhøjet risiko for præcancerøse læsioner og cervixcancer hos kvinder^{48,49,50,51,52,53,54}. I et case-control studie af kvinder med cervixcancer og deres mandlige partnere blev en femfold øgning i odds for cervixcancer observeret hos kvinder med en partner som var testet positivt for tilstedeværelse af HPV DNA (OR=4,9; 95% KI: 1,9-12,6)⁴⁹.

HITCH-studiet (HPV Infection and Transmission among Couples through Heterosexual activity) evaluerede betydningen af partners HPV infektionsstatus og seksualpraktik på prævalent infektion hos nye par. Studiet, som bestod af kvindelige universitetsstuderende og partnere, viste at partners HPV status var den vigtigste risikofaktor for prævalent infektion⁵⁵.

Et studie der på baggrund af oplysninger fra 'Den Svenske Familie Cancer Database' i årene 1958-1996, har undersøgt relationen mellem cancer i cervix og cancer i øvre luftveje og tonsiller. Studiet viste, at mænd med en partner med cervixcancer, havde en forøget risiko for at udvikle både tonsilcancer og cancer i tunge (SIR over 2,00)⁵⁶.

13. SAMMENHÆNG MELLEM HPV OG MÆND DER HAR SEX MED MÆND (MSM)

HPV infektion og relaterede analsygdomme er meget hyppige blandt MSM, især hos de HIV-positive. I et amerikansk studie, 'the San Francisco Men's Health Study' (SFMHS), blev anal HPV DNA påvist hos 93% af de HIV-positive (uanset CD4 tal) og hos 61% af de HIV-negative deltagere⁵⁷. HIV-positive havde en signifikant øget risiko for at være HPV DNA positiv (relativ risk = 1,5; 95% KI: 1,4-1,7] sammenlignet med de der var HIV-negativ. Prævalensen af højrisiko-typerne 16 og 18 var 38% hos de HIV-positive og 28% hos de HIV-negative. Infektion med højrisiko-typer er associeret med anal intraepithelial neoplasia (AIN) og kan være relateret til persistens af infektion pga. en interaktion mellem HIV og HPV^{58,59,60,61}.

En generel stigning af analcancer hos MSM er set gennem de seneste årtier, og dette kan have en sammenhæng med en længere forventet levetid hos HIV-positive i kombinationsbehandling. Tre nyere studier har vist en stigning i analcancer hos HIV-positive MSM^{60,62,63}. D'Souza *et al.* viste en 4,6-fold stigning i incidensen af analcancer hos HIV-positive MSM i kombinationsbehandling (1996-2006; 137 pr. 100.000 personår; 95% KI: 84-224) sammenlignet med incidensen i årene inden introduktion af kombinationsbehandling (1984-1995; 30 pr. 100.000 personår; 95% KI: 13-66)⁶². En forlænget levetid hos de HIV-positive øger risikoen for at pådrage sig en HPV-infektion der kan udvikle sig til analcancer. Hyppigheden af analcancer hos HIV-positive mænd overstiger hyppigheden af cervixcancer hos kvinder, selv i områder med højest forekomst i verden^{62,64}. Den overordnede incidens af analcancer hos MSM er estimeret at være 37/100.000⁶⁵.

En høj prævalens af kondylomer hos MSM blev påvist i et dansk studie med 1.184 MSM. I alt indberettede flere end 1 af 4 deltagere en sygehistorie med kondylomer⁶⁶. Et dansk kvalitativt studie af MSM kondylompatienter viste, at mange MSM bekymrer sig om at blive stigmatiseret i det homoseksuelle miljø og dermed miste deres sociale tilhørsforhold og chancen for at finde sex og kærlighed. Det var signifikant, at deltagerne ofte relaterede deres erfaringer med kondylomer til

hiv, der typisk ses som en langt mere alvorlig lidelse. Dette skyldes netop de psykoseksuelle og sociale konsekvenser af kondylomerne, som de sidestiller med hiv-smittedes erfaringer⁶⁷.

14. HPV VACCINATION AF MÆND

I 2011 og 2012 anbefalede sundhedsmyndighederne i USA, Australien og Canada at inkludere drenge i landenes gratis HPV vaccinationstilbud^{2,3,4}.

I Canada anbefaler National Advisory Committee on Immunization (NACI) at give HPV-vaccinen til drenge og unge mænd mellem 9 og 26 år. Anbefalingen ligger på niveau A, hvilket er NACI's højeste anbefalingsniveau. Anbefalingen kommer på baggrund af en omfattende analyse af sygdomsbyrde, vaccineeffekt og sikkerhed^{2,68,69}. De australske sundhedsmyndigheder anbefalede i november 2011, at HPV-vaccination af drenge bør inkluderes i det skolebaserede vaccinationsprogram⁴. Rationale for de amerikanske sundhedsmyndigheder anbefaling var den betydelige sygdomsbyrde og cancer hos mænd der forårsages af HPV, samt en vurdering af vaccine effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet³. Den quadrivalente HPV vaccine er nu indført i børnevaccinationsprogrammet for drenge i alderen 11-12 år med et catch-up program til drenge/mænd 13-21 år. Derudover anbefales vaccinen til alle immunokomprimerede, inklusiv hiv og MSM, op til 26 år⁷⁰.

Et dansk studie har vist, at danske forældre til drenge ønsker at forbygge HPV-cancer hos mænd ved at vaccinere egne sønner⁷¹.

15. REKOMMANDATION

I denne gennemgang er det vist, at HPV forårsager en betydelig sygdomsbyrde hos mænd i Danmark, og at HPV er en medvirkende forårsag til en epidemisk vækst i visse cancertyper hos danske mænd. I dag tilbydes mænd og kvinder ulige adgang til forebyggelsesmuligheder mod HPV-sygdom. Kvinder tilbydes screening og vaccination mod cervixcancer. Mænd tilbydes i dag ingen direkte forebyggelsesmuligheder mod HPV, da der hverken tilbydes vaccination eller findes screeningsmuligheder. Især mænd der har sex med mænd er udsatte, da de ikke vil have gavn af den indirekte beskyttelse, der sandsynligvis kan opnås efter vaccination af alle kvinder. Der er evidens for sammenhæng mellem HPV-infektion og cancer på flere lokalisationer på kroppen. HPV-vaccination har vist at effektivt kunne forebygge visse cancer typer og kondylomer hos mænd, og helt konkret anbefaler Dansk Dermatologisk Selskabs Venereaudvalg at danske drenge tilbydes samme forebyggelsesmuligheder som piger og herved gratis HPV-vaccination.

16. REFERENCELISTE

- 1 IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks in humans, vol. 90, Human papillomavirus. Lyon, France: IARC; 2007.
- 2 An Advisory Committee Statement (ACS), National Advisory Committee on Immunization (NACI), Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines, Canada Communicable Disease Report January 2012, Volume 37, ACS-7.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR 2011;60:[1705-1708].
- 4 <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/positive-recommendations>
- 5 Palefsky J. Anogenital squamous cell cancer and its precursors. In: Goedert JJ, editor. Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention. Totowa (NJ): Humana Press; 2000. p. 498.
- 6 Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, *et al.* Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008 08/19;26 Suppl 10(0264-410):K17-28.
7. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006 08/31;24 Suppl 3(0264-410):S3/35,S3/41.
8. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, *et al.* Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*. 1995 08;33(0095-1137; 8):2058-63.
- 9 Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, *et al.* Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006 10/15;194(0022-1899; 8):1044-57.
- 10 Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, *et al.* The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 08;17(1055-9965; 8):2036-43.
- 11 Kjaer SK, Munk C, Winther JF *et al.* Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jun;14(6):1528-33.
12. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, *et al.* Circumcision and sexual behavior: Factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*. 2009 03/15;124(1097-0215; 6):1251-7.

- 13 Lu B, Wu Y, Nielson CM, *et al.* Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: A prospective study. *J Infect Dis.* 2009 02/01;199 (0022-1899; 3):362-71.
- 14 Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, *et al.* Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2007 10/15;196(0022-1899; 8):1137-45.
- 15 Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, *et al.* Genital human papillomavirus infection in men: Incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis.* 2007 10/15;196(0022-1899; 8):1128-36.
- 16 Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, *et al.* Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: Results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis.* 2009 01/01;199(0022-1899; 1):14-9.
- 17 Nielson CM, Harris RB, Flores R, *et al.* Multiple-type human papillomavirus infection in male anogenital sites: Prevalence and associated factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 04;18(1055-9965; 4):1077-83.
- 18 Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, *et al.* Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis.* 2008 09/15;198 (0022-1899; 6):827-35.
- 19 Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006 08/31;24 Suppl 3(0264-410):S3/11,S3/25.
- 20 Watson M, Saraiya M, Ahmed F, *et al.* Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: Overview of methods. *Cancer.* 2008 11/15;113(0008-543; 10):2841-54.
- 21 Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, *et al.* Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 02;14(1055-9965; 2):467-75.
- 22 Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, *et al.* Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol.* 2009 10;62(1472-4146; 0021-9746; 10):870-8.
- 23 Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, *et al.*, Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer.* 2009 Jul 15;125(2):362-6.
- 24 Tal og Analyse: Cancerregisteret 2010
- 25 Olsen J, Jørgensen TR, Incidence and cost of anal, penile, vaginal and vulva cancer in Denmark, Manuscript in preparation.
- 26 Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer.* 2012 Mar 1;130(5):1168-73.

- 27 Louchini R, Goggin P, Steben M. The evolution of HPV-related anogenital cancers reported in Quebec - incidence rates and survival probabilities. *Chronic Dis Can.* 2008;28(1481-8523; 0228-8699; 3):99-106.
- 28 Joseph DA, Miller JW, Wu X, *et al.* Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer.* 2008 11/15;113(0008-543; 10):2892-900.
- 29 Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, *et al.* Anal cancer incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 2004 07/15;101(0008-543; 2):281-8.
- 30 Dillner J, Meijer CJLM, von Krogh G, Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34 (suppl 205): 194-200.
- 31 Iversen T, Tretli S, Johansen A, Holte T. Squamous cell carcinoma of the penis and of the cervix, vulva and vagina in spouses: is there any relationship? An epidemiology study from Norway, 1960-92. *Br J Cancer* 1997; 76: 658-60.
- 32 Saraiya M. In: Burden of male HPV-associated disease: An overview. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), February 2009 meeting; 03/09; 2009/07.
- 33 Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, *et al.* Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. *Cancer.* 2008 11/15;113 (0008-543; 10):2883-91.
- 34 Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, *et al.* Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer.* 2008 11/15;113(0008-543; 10):2901-9.
- 35 Saraiya M. In: Burden of male HPV-associated disease: An overview. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), February 2009 meeting; 03/09; 2009/07.
- 36 Lassen P., The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol.* 2010 Jun;95(3):371-80.
- 37 Rowhani-Rahbar A, Carter JJ, Hawes SE, *et al.* Antibody responses in oral fluid after administration of prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Infect Dis.* 2009 Nov 1;200(9):1452-5.
- 38 Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, Liaw KL, Nygård J, Nygård M. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis.* 2007 Nov 15;196(10):1447-54.
- 39 Larsen HK. Helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kondylomer *Ugeskr Laeger.* 2009 Aug 31;171(36):2557-61.
- 40 Indstilling vedr. indførelse af humant papillomavirus (HPV)-vaccination i Det danske Børnevaccinationsprogram, Sundhedsstyrelsen 7.oktober 2007.

- 41 Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Apr;26(2):183-91.
- 42 Donovan B, Franklin N, Guy R, *et al.*, Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data., *Lancet Infect Dis*. 2011 Jan;11(1):39-44.
- 43 Friis S, Kjaer SK, Frisch M, Mellekjaer L, Olsen JH. Cervical intraepithelial neoplasia, anogenital cancer, and other cancer types in women after hospitalization for condylomata acuminata. *J Infect Dis*. 1997 Apr;175(4):743-8.
- 44 Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer*. 2006 Aug 15;119(4):888-93.
- 45 Blomberg M, Friis S, Munk C *et al.*, Genital warts and risk of cancer – a Danish study of nearly 50.000 patients with genital warts, Article in press (personal communication).
- 46 Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV, Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr;101(4):645-52.
- 47 Nielsen NR, Rasmussen N. Larynxpapillomer behandlet med CO2-laser. *Ugeskr Laeger*. 2010 Jan 25;172(4):284-9.
- 48 Agarwal SS, Sehgal A, Sardana S, *et al.* Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. *Cancer*. 1993 09/01;72(5):1666-9.
- 49 Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, *et al.* Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: Key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst*. 1996 08/07;88(0027-8874; 15):1060-7.
- 50 Buckley JD, Harris RW, Doll R, *et al.* Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet*. 1981 11/07;2(8254):1010-5.
- 51 Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, *et al.* Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002 04/11;346(1533-4406; 15):1105-12.
- 52 Thomas DB, Ray RM, Pardthaisong T, *et al.* Prostitution, condom use, and invasive squamous cell cervical cancer in Thailand. *Am J Epidemiol*. 1996 04/15;143(8):779-86.
- 53 Zunzunegui MV, King MC, Coria CF, *et al.* Male influences on cervical cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1986 02;123(2):302-7.
- 54 Shah KV. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med*. 1997 11/06;337(19):1386-8.
- 55 Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, *et al.* Influence of partner's infection status on prevalent human papillomavirus among persons with a new sex partner. *Sex Transm Dis*. 2010 01;37(1537-4521; 0148-5717; 1):34-40.

- 56 Hemminki K, Dong C, Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev.* 2000 Dec;9(6):433-7.
- 57 Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, *et al.* Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis.* 1998 02;177(2):361-7.
- 58 Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002 11/ 01;35(9):1127-34.
- 59 Mitsuyasu R. Oncological complications of human immunodeficiency virus disease and hematologic consequences of their treatment. *Clin Infect Dis.* 1999 07;29(1):35-43.
- 60 Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, *et al.* Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008 05/20;148(10):728-36.
- 61 Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, *et al.* Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004 07/15;101(2):270-80.
- 62 D'Souza G, Wiley DJ, Li X, *et al.* Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 08/01;48(4):491-9.
- 63 Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, *et al.* Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008 06/19;22(10):1203-11.
- 64 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-04;55(2):74-108.
- 65 Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL *et al.*, Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA.* 1982 Apr 9;247(14):1988-90.
- 66 Skaaby S, Kofoed K. Anogenital warts in Danish men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2011 Apr;22(4):214-7.
- 67 Mortensen GL, Larsen HK. Livskvalitet hos homoseksuelle mænd med kondylomer. *Ugeskr Laeger.* 2009 Aug 31;171(36):2561-5.
- 68 Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011 02/03;364(5):401-11.
- 69 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, *et al.*, HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011 Oct 27;365(17):1576-85.
- 70 Recommended adult immunization schedule: United States, 2012. Advisory Committee on Immunization Practices. *Ann Intern Med.* 2012 Feb 7;156(3):211-7.
- 71 Mortensen GL. Parental attitudes towards vaccinating sons with human papillomavirus vaccine. *Dan Med Bull.* 2010 Dec;57(12):A4230.