

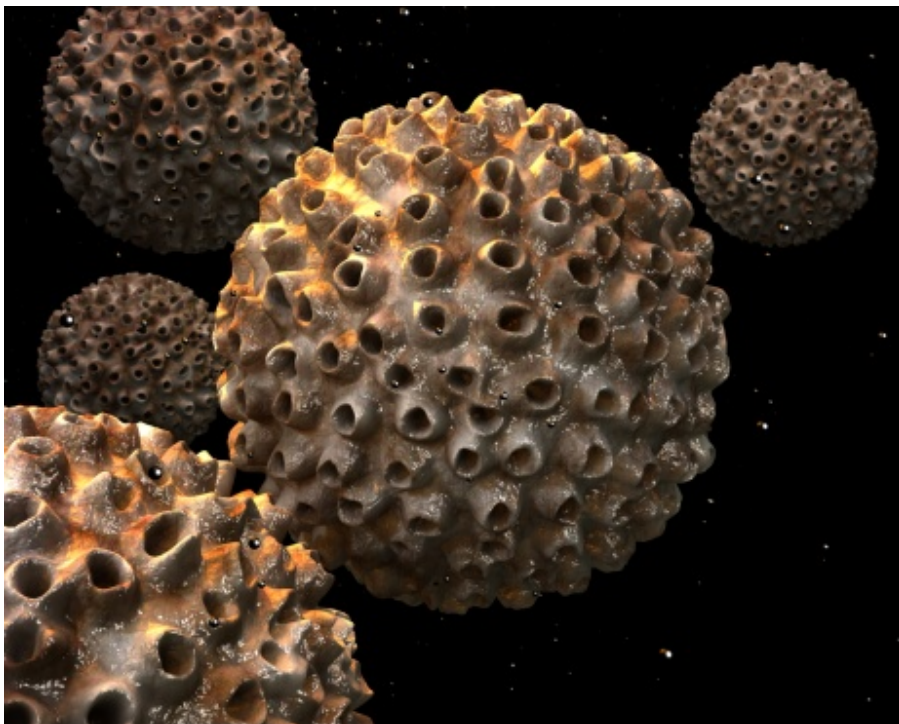
Humant Papillomavirus

"En litteraturstudie om HPV, dets relasjon til cancer og tiltak mot videre spredning av virus"

5.årsoppgave i Stadium IV – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Endre Gabrielsen

MK-07



(1)

Veiledere:

Overlege Sveinung Sørbye, Patologisk avdeling UNN

Professor Ørjan Olsvik, Mikrobiologisk avdeling Universitet i Tromsø

Høst 2010-vår 2012 Tromsø

Innholdsfortegnelse

Forside.....	1
Innhold.....	2
Oppsummering.....	3
Innledning.....	3
Metode og materiale.....	4
Harald zur Hausens oppdagelse.....	4
HPVs maligne egenskaper.....	5
HPV genetikk.....	6
HPV relatert sykdom.....	7
HPV patogenese.....	8
Epidemiologi HPV relatert cancer.....	10
Cancer cervix.....	10
HPV relatert cancer.....	11
Økende trend i HPV relatert cancer.....	14
HPV transmisjon og nye seksualvaner.....	15
Seksualvaner.....	17
Tiltak mot HPV.....	18
Flokkimmunitet.....	18
Vaksiner.....	18
Effektivitet.....	19
Kunnskap om HPV.....	20
Diskusjon.....	21
Referanser.....	22

Oppsummering

I 1983 oppdaget zur Hausen sammenhengen mellom Humant Papillomavirus (HPV) og livmorhalskreft. På denne tiden visste man ikke at det var HPV som var årsaken til at Helaceller kunne leve in vitro.

Ny forskning relaterer HPV til en rekke andre cancertyper. En stor andel anal-, oropharyngeal-, penis-, vaginal-, og vulvacancer skyldes HPV. Det er også påvist HPV i tumorvev fra øsofagus, larynx, lunge, urotel, bryst og colon. Det antas at HPV, ved å hemme humane cellers evne til å regulere cellesyklus, er en viktig del av årsaksforholdet.

Denne litteraturstudien viser at HPV kan relateres til omtrent 4000 krefttilfeller i Norge årlig. Dette utgjør 15% av alle nye krefttilfeller i Norge. Det er bekymringsfullt at forekomsten av HPV induisert oropharyngealcancer og analcancer er økende. HPV smitter ved sex, og det antas at nye seksualvaner er årsaken til økningen i HPV relatert cancer. Samtidig viser det seg at kunnskapen om HPV relatert celleforandring og kreft lav i befolkningen, selv i høyrisikogrupper.

I Norge er det bare 12 år gamle jenter som får tilbud om gratis HPV vaksine (Gardasil®) gjennom barnevaksinasjonsprogrammet. Gardasil® regnes som trygg og effektiv, og beskytter mot HPV 16 og 18 i tillegg til kjønnsvorter. Flere andre land utvider vaksinetilbudet til å omfatte eldre kvinner samt gutter. Det er nå nødvendig med en diskusjon om vaksinetilbudet bør utvides også i Norge.

Summary

In 1983 zur Hausen made the discovery that Human Papilloma Virus (HPV) causes cervical cancer. At this time, no one knew that mutations caused by HPV enabled Hela cells to grow in vitro.

New research links HPV to other types of cancer. A great share of anal, oropharyngeal, penile, vaginal and vulvar cancer is caused by HPV. Researchers also find HPV in cancerous tissue taken from the esophagus, larynx, lung, urothelia, breast and colon. One believes that HPV, with its ability to inhibit the cellular cycle of human cells, is important in the development of cancer in these cells.

This literature study shows that HPV is linked to about 4000 cases of cancer in Norway per year. This constitute 15% of all cancer in Norway. It is of concern that the occurrence of HPV induced oropharyngeal and anal cancer is increasing. HPV transmits sexually, and it is suspected that new sexual habits are the reason for the rise in HPV linked cancer. Also, the knowledge of HPV generated dysplasia and cancer is low in the population, even in the high risk groups. In Norway only 12 year old girls are given the HPV vaccine (Gardasil®) through the national childhood vaccination programme. Gardasil® is considered safe and effective. It provides protection against HPV 16/18 and genital warts. Many countries are now expanding their vaccination programme to include older females and boys. It is necessary to start a debate whether or not Norway should expand its immunization services.

Innledning

Mennesker frykter infeksjonssykdom. Utbrudd av nye infeksjonssykdommer som fugleinfluenza og Ebola gir store mediaoppslag og skaper redsel og bekymring i befolkningen. Unngåelse av infeksiøst betinget sykdom er derfor blitt en naturlig del av hverdagen til moderne mennesker. Vaksinerer i barnealder, god håndhygiene og vasking av kropp og klær er alle eksempler på tiltak som skal hindre smitte av infeksiøse agens.

Mikroorganismer kan også forårsake cancer.

Kunnskapen om cancer av infeksiøs etiologi er lav i befolkningen, og mikroorganismer blir ofte oversett som onkogen. Røykestopp, solbeskyttelse og kosthold blir ofte trukket frem som måter å forebygge kreft på.

I dag regner man med at nesten 18% av all kreft i verden har en infeksiøs årsak (2).

Det har vært en eksplosjon i forskning rettet mot infeksiøst betinget cancer de senere år. Det eksisterer en rekke onkogene virus. Eksempler er Hepatitt B og C, humant T-cellelymfotroft virus, humant herpesvirus 8, Merkel cell polyomavirus og humant papillomavirus (2).

Det eksisterer et stort forebyggende potensialet for cancer av infeksiøs årsak. Alle infeksjonssykdommer er teoretisk sett mulig å forebygge, derfor kan cancer av infeksiøs etiologi også i stor grad unngås.

I Norge vaksineres over 90% av alle barn mot en rekke infeksjonssykdommer gjennom barnevaksinasjonsprogrammet (3). HPV vaksinen, som beskytter mot HPV 16 og 18, og dermed forhindrer cancer, gis kun gratis til 12 år gamle jenter. HPV er per i dag det virus som har det største maligne potensialet. Hele 5 % av all kreft er forårsaket av HPV alene (4).

Man finner HPV i tumorceller i vev fra en rekke organer. Disse krefttilfellene kan skyldes HPV.

Denne oppgaven omhandler HPV. Målet er i første omgang å gi leseren en samlet forståelse av hva HPV er. Oppgavens hovedfokus er HPV's relasjon til cancer. Epidemiologiske data vil brukes gjennomgående for å belyse omfanget av HPV relatert kreft i Norge. En vil også gå nærmere inn på smitte av HPV, seksualvaner, samt HPV vaksine. Til slutt vil det diskuteres mulige "løsninger" på HPV epidemien.

Metode og materiale

Denne oppgaven er en litteraturstudie. Litteraturen har i all hovedsak blitt hentet fra PubMed, gjennom usystematiske søk. Oversiktstabellene på HPV relatert cancer har brukt nye metaanalyser som utgangspunkt. Disse har blitt komplementert med tall hentet fra det norske kreftregisteret.

I tillegg har artikler og annen informasjon tilsendt fra veileder blitt mye brukt. Ellers har fagbøker og internett blitt brukt som kilde, så lenge disse har blitt regnet som pålitelige. Referanser til avisartikler har blitt brukt så lite som mulig, men enkelte har blitt tatt med.

Harald zur Hausens oppdagelse

I 1983 fant den tyske virologen Harald zur Hausen HPV 16 DNA i tumorceller fra livmorhals (5). Året etter oppdaget han HPV 18 (6). Disse to genotyper HPV forårsaker minst 70% av all kreft i livmorhals. (7). Zur Hausen hadde allerede i 1976 lagt fram teorien om at det var HPV som ga kreft i cervix, etter å funnet HPV i kjønnsvorter. Hans nye funn ga han evidensen han trengte.

Zur Hausen møtte stor motstand i forskningsmiljøet. På denne tiden var det ikke en etablert sannhet at infeksjøs agens kunne gi kreft (8). I 2008 fikk han Nobelprisen for sin oppdagelse av HPV og cervikalcancer.

HPVs maligne egenskaper

Den 29 januar 1951 oppsøkte en 30 år gammel afroamerikansk kvinne sitt lokale sykehus. Hennes navn var Henrietta Lacks. I lang tid hadde Henrietta følt en "klump i magen", samt at hun hadde blødningsforstyrrelser.

På sykehuset ble det utført en gynekologisk undersøkelse, som avdekket en tumor i livmorhalsen. Det ble i forbindelse med dette tatt en biopsi fra tumoren, og labsvaret viste at Henrietta Lacks hadde livmorhalskreft.

Bilde 1

Dødsattesten til Henrietta Lacks

BALTIMORE CITY HEALTH DEPARTMENT
ORDER NO. 2767 BUREAU OF VITAL RECORDS, JUNE 2, 1953

CERTIFICATE OF DEATH Registered No. _____

DECEASED: **HENRIETTA LACKS** Date of Death: **Oct 4, 1951**

Sex: **F** Race: **Colored** Birth Date: **10-4-21** Birth Place: **MARYLAND**

Place of Birth: **BALTIMORE** Date of Admission: **9-18-51** Date of Discharge: **9-30-51**

Place of Death: **JOHNS HOPKINS HOSPITAL** Address: **713 New Pittsburg Ave. 5200**

Marital Status: **Wife** Occupation: **Home** Cause of Death: **UREMIA 2 WKS**

Secondary Cause: **CARCINOMA OF CERVIX 1 YEAR**

Physician: **P. Pleasant** Hospital: **JOHNS HOPKINS HOSPITAL**

Signature: **Henrietta Lacks** Date: **10-4-51**

(9)

Cancercellene fra Henriettes livmorhals var ikke som andre cancerteller. George Gey, en forsker på John Hopkins sykehus, var en av de som oppdaget dette. Gey merket at Henriettas tumorceller kunne holde seg i live og vokse på laboratoriet (10). Fra tumorvevet klarte han å isolere en celle, og fra denne dyrke fram en human cellelinje som kunne holdes i live in vitro. Ved å kombinere de to første bokstaver i for- og etternavnet til cellenes opprinnelige vert, døpte han cellene sine for "Hela" (11).

Bilde 2

Helaceller sett under mikroskop



(12)

Dette var første gang i historien man hadde celler som kunne holde seg i live in vitro. Celler man tidligere hadde isolert kunne bare holde seg i live noen dager. Helacellene var derfor banebrytende.

Cellene fra Henrietta Lacks har blitt brukt i tusenvis av studier, og omtrent 20 tonn av HeLa celler har blitt dyrket fram i laboratorier verden rundt (11).

Helacellene har vært og er fremdeles svært viktig for medisinsk forskning. Helacellenes fantastiske evne til å vokse i laboratorier har også medført en del problemer, da cellene lett forurenses andre cellekulturer. Forskningskribent Michael Gold sier at: " many scientists and science writers continue to document this problem as simply a contamination issue - caused not by human error or shortcomings but by the hardiness, proliferating, or overpowering nature of HeLa (13).

Hva gjorde cellene Henrietta Lacks celler udødelige? Hvilke egenskaper ga disse cellene evne til å kunne dele seg utenfor en menneskekropp?

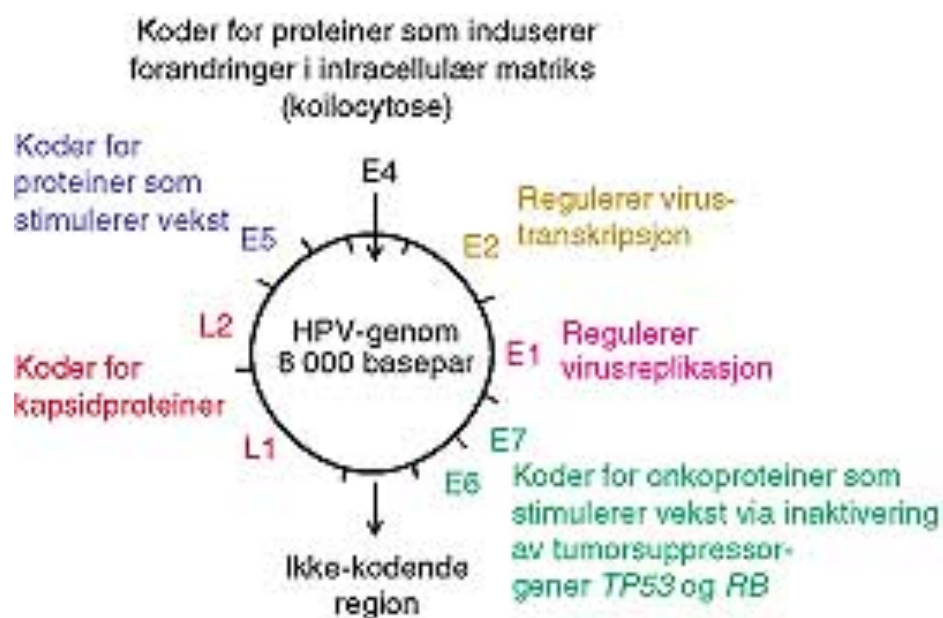
Svaret er HPV. Henrietta Lacks hadde tidligere i livet blitt smittet med HPV 18 (14). HPV 18 hadde integrert en del av sitt genom i celler i Henriettas livmorhals, og dette hadde ført til en dramatisk reduksjon i evnen til å regulere cellesyklus.

HPV genetikk

HPV er sirkulære dobbeltrådede DNA virus. HPV omfatter en gruppe virus med omtrent 200 genotyper (15). Ulik genotype betyr mindre enn 90% likhet i basepar på DNA.

Figur 1

HPV DNA



(16)

Virusets genom koder for seks "tidlig fase" proteiner E1-2 og E4-7, (proteiner som er viktig i den tidlige fase i HPV's livssyklus), to "sen fase" proteiner L1-2, samt ikke kodende kontrollregion. De ulike genotypene innen HPV familien har ulike E6-7 regioner, men er ellers like (17).

Det er E6 og E7 som bestemmer virusets evne til å forårsake malignitet. E6 proteinet inaktiverer p53, mens E7 inaktiverer pRb (18). P53 og pRb er to av de viktigste tumorsuppressorproteinene i kroppen. Inaktivering av disse reduserer altså cellenes normale evne til å stoppe cellesyklus. Resultatet blir at celler som normalt sett ikke ville delt seg, nå deler seg. Dette kan gi opphav til cancer.

HPV 16 og 18 er de mest maligne genotypene.

Tabell 1

HPV-relatert 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

(19)

Tabell som viser sykdom relatert til de ulike HPV genotyper.

Laryngeal papillomatose er en potensiell livstruende tilstand forårsaket av vorter på larynx . Sykdommen kan gi luftveisobstruksjon, og nyfødte er blant de som rammes. De blir smittet av mor i forbindelse med fødsel (20) .

Et ekstremt eksempel på sykdom forårsaket av HPV, er Epidermodysplasia verruciformis. Dette er en svært sjelden autosomal recessiv genetisk sykdom (21). Individuer med sykdom blir svært hardt rammet av HPV, med vekst av skjellende makler og papler på kroppen.

Bilde 3

Tremannen



(22)

HPV har altså et bredt sykdomspekter, der type sykdom er avhengig av genotype. HPV har også blitt satt i sammenheng med kardiovaskulær sykdom. Det er de onkogene HPV typene som har høyest assosiasjon med kardiovaskulær sykdom (23).

De fleste maligne genotyper HPV smitter seksuelt (24). De kan infisere områder på kroppen som cervix, vulva, vagina, penis, anus, munn og svelg. Studier viser at de også kan gi sykdom andre steder.

HPV patogenese

De aller fleste HPV infeksjoner er forbigående. Som oftest opptrer ingen kliniske symptomer, og hos 90 % saneres infeksjonen i løpet av 6-24 måneder (25). Siden infeksjonen er lokal i slimhinnen, og ikke kommer i kontakt med lymfe eller blodbane, oppnås ingen god immunisering etter gjennomgått infeksjon (26). Man kan smittes av samme type HPV flere ganger, og gjennomgått infeksjon med en type HPV gir ikke nødvendigvis noen beskyttelse mot andre typer.

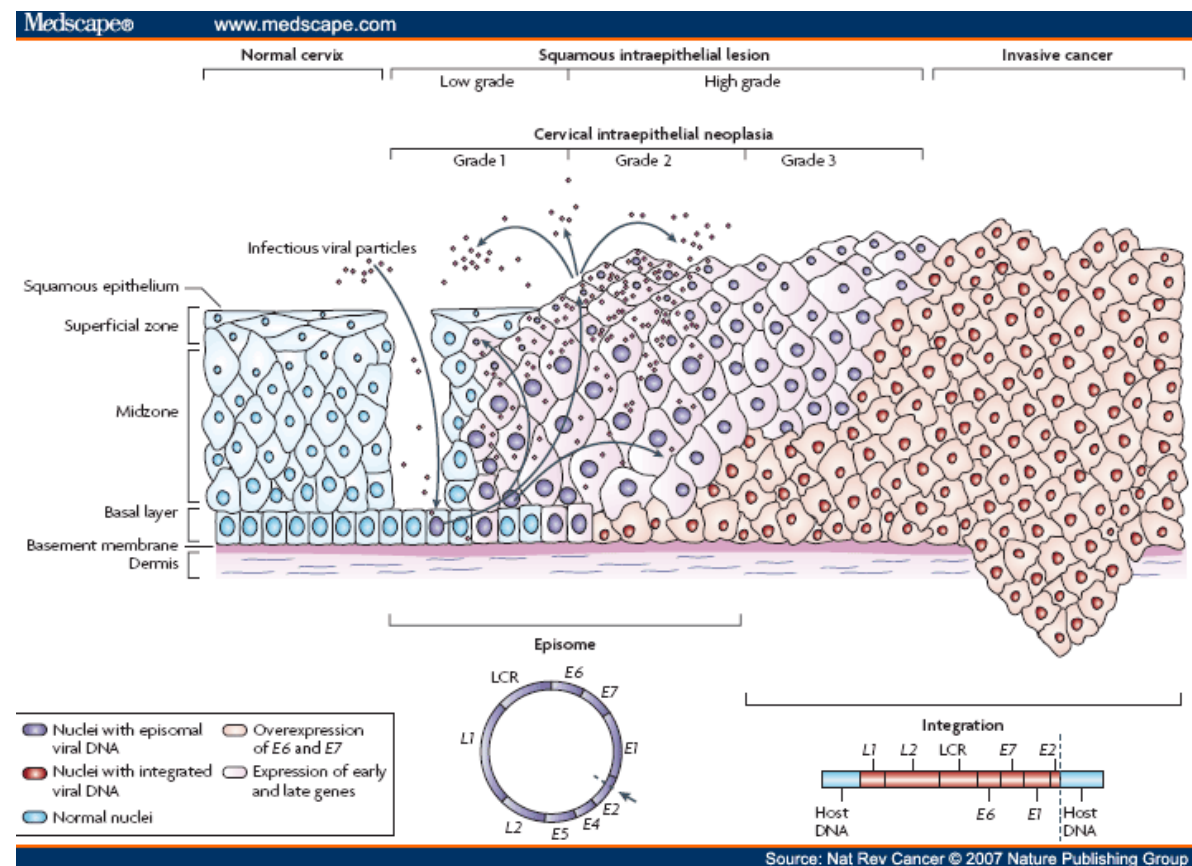
Det mangler fortsatt en del forskning som viser hvordan en infeksjon med HPV utarter seg. Den informasjonen man har er basert på studier av HPV-infeksjon i cervix. Man tror de samme patogenetiske mekanismer gjelder i andre organer som infiseres av viruset (27).

HPV replikasjon kan bare skje i flerlaget epitel (28). Basalcellene er overhudens stamceller som hviler på basalmembranen. Basalmembranen ligger oppå dermis. HPV infiserer en ny vert når det kommer i kontakt med epitel som har blitt skadet og epitelbarrieren er brutt. Dette kan f.eks skje når det oppstår mikrorifter i epitelet som følge av fysisk stress, belastning eller skade. Eksempler er vaginal-, anal- og oralsex eller annen kontakt med infisert hud.

På denne måten får viruset direkte tilgang til basalcellene, og sikrer seg "inngang" til ny vertscelle ved reseptormediert endocytose. Viruset blir så transportert inn i cellekjernen. Her dannes det nye viruspartikler fra episomalt DNA. Celler med aktiv virusproduksjon vil ha lavgradige celleforandringer hvis man ser på de under mikroskop. Hvis viruset integreres i cellens DNA, ser man høygradige celleforandringer (29).

HPV 16 og 18 er blant de genotyper HPV som integrerer seg i vertscellenes DNA. Fra disse cellene kan den initiale lavgradige celleforandringen utvikles til cancer. Viruset sprer seg til nye celler/vert når vertscella brytes ned, og membranbarrieren brytes. HPV kan leve lenge uten vert, og tåler lave temperaturer. Dette bidrar til å øke virusets sprednings- og overlevelsessevne.

Figur 2
HPV infiltrerer celler i livmorhals



(29)

Bildet viser HPV som infiltrerer eksponerte basalceller i livmorhals. Det skjer en celleforandring i de infiserte cellene. Morfologien endres gradvis for hver cellegenerasjon. Sluttresultatet er cancerceller som har evne til å invadere annet vev.

Epidemiologi HPV relatert cancer:

HPV som årsak til kreft ble først satt i sammenheng med livmorhalskreft. Derfor er følgelig denne sammenheng den mest studerte og dokumenterte.

Cancer cervix:

Cervixcancer er den mest vanlige krefttype hos kvinner etter brystkreft på verdensbasis (30). Det er også den type kreft som er vanligst hos kvinner under 35 år (31). Cervicalcancer gir derfor mange tap av leveår da også unge kvinner rammes.

HPV forårsaker nesten 100% av kreft i livmorhals. Forskning på feltet har gitt oss mye informasjon om hvordan HPV gir cancer. Denne vitenskapen er fundamentet i vår forståelse av all HPV relatert cancer.

Genitale HPV infeksjoner er vanligst hos unge kvinner. Infeksjonen skyldes HPV som smittes seksuelt. De fleste HPV infeksjoner "rydder" immunforsvaret opp i, men hos 10-20% av kvinnene får man en persisterende infeksjon. Disse infeksjonene kan over tid gi celleforandringer som igjen utvikles til invasiv cancer. (32). Utviklingen fra smittetidspunkt til invasiv cancer går sakte, og tar minst 10-15 år (26). Opptil 80% av kvinner blir smittet med HPV en eller flere ganger i løpet av livet (33). Mindre enn 1% vil utvikle kreft (34).

svangerskap) (37). Dette kan føre til senaborter og premature fødsler i senere svangerskap.

Insidensen av cervikalcancer er høyere i utviklingsland, som ikke har noen organisert screening. I utviklede land utgjør livmorhalskreft 3,6% av ny cancer hos kvinner, mens det i utviklingsland utgjør 15% (38).

Det finnes to typer cancer i livmorhals; plateepitelkarsinom og adenokarsinom. Mellom 80-90% av livmorhalskreft er plateepitelkarsinom (39). Den cytologiske screeningen reduserer først og fremst forekomsten av plateepitelkarsinom (40). Det er vanskelig å oppdage adenokarsinom ved hjelp av celleprøve. Studier viser at screening med HPV test kan redusere forekomst av både plate- og adenokarsinom (41).

HPV relatert cancer

Følgende tabell med data fra en metaanalyse (42) gir et utgangspunkt i kreft forårsaket av HPV. Tall fra Norge har blitt hentet i kreftregisteret (43) og utgjør den nest siste raden (antall tilfeller i Norge). Den siste raden (antall tilfeller i Norge) er beregnet ut fra tall i tabell.

Årsaksammenhengen mellom HPV og disse cancertypene veldokumentert (42).

Tabell 2.1**Oversikt over HPV 16 og 18 relatert cancer**

	Cervix	Anus	Oroharynx	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
Antall tilfeller på verdensbasis	492 800	27 360 - 28 272	6 252 - 32 823	9 468 - 10 520	16 000 - 25 600*	*Tall slått sammen med vagina
Antall tilfeller i Norge	296	45	509	45	130*	*Tall slått sammen med vagina
Antall tilfeller i Norge som kan forhindres med HPV vaksine (forutsatt 100% effekt mot HPV 16 og 18)	214	38	176	13	53*	*Tall slått sammen med vagina

Tabellen viser at 541 tilfeller av cancer i Norge skyldes HPV 16 og 18. Disse to genotypene HPV beskytter HPV vaksinen mot.

HPV har også blitt relatert til andre typer kreft. Resultater fra slike studier er varierende, og årsakssammenhengen er ikke like godt dokumentert.

Da evidensen omkring temaet ikke er tilstrekkelig, er det vanskelig å slå fast hvor stor andel av den HPV-relaterte kreften som utgjøres av HPV 16 og 18. Det er en viktig forskjell mellom HPV 16/18 og andre typer HPV, da det finnes vaksine rettet spesifikt mot disse genotypene.

En metaanalyse (44) fra 2011 brukes som utgangspunkt for HPV relatert kreft i disse organene. I denne tabellen har en forutsatt at 85% av HPV-relatert cancer skyldes HPV 16 og 18, og ut fra dette beregnet andel kreft som kan relateres til HPV 16 og 18. Tall fra den nest siste raden (antall tilfeller i Norge) er hentet fra krefregisteret (43), og den siste raden (antall tilfeller som kan forhindres med HPV vaksine) er beregnet ut fra tall i tabell.

Tabell 2.2**Oversikt over HPV 16 og 18 relatert cancer**

	Øsofagus	Laryngeal	Lunge	Urotelial	Bryst	Colon
Antall prøver	4116	401	2050	2478	1192	293
Antall HPV positive prøver	1000	134	564	463	301	185
Andel kreft som relateres til HPV	24,3%	33,4%	27,5%	16,7%	25,3%	63,1%
Andel kreft som relateres til HPV 16 og 18	20,7%	28,4%	23,4%	14,2%	21,5%	54,6%
Antall tilfeller i Norge	199	108	2648	1335	2760	3579*
Antall tilfeller i Norge som kan forhindres med HPV vaksine (forutsatt 100% effekt mot HPV 16 og 18)	41	31	620	190	593	1954

*tilfeller av kolorektal cancer

Tabell som viser at 3429 tilfeller av cancer i Norge relateres til HPV 16 og 18.

Legger vi sammen tallene fra tabell 1 og 2, er det totale antallet tilfeller av HPV 16 og 18 relatert kreft i Norge 3970.

I 2009 var totalt antall nye krefttilfeller i Norge 27500 (45).

Det betyr at nesten 15 prosent av all kreft i Norge kan relateres til HPV!

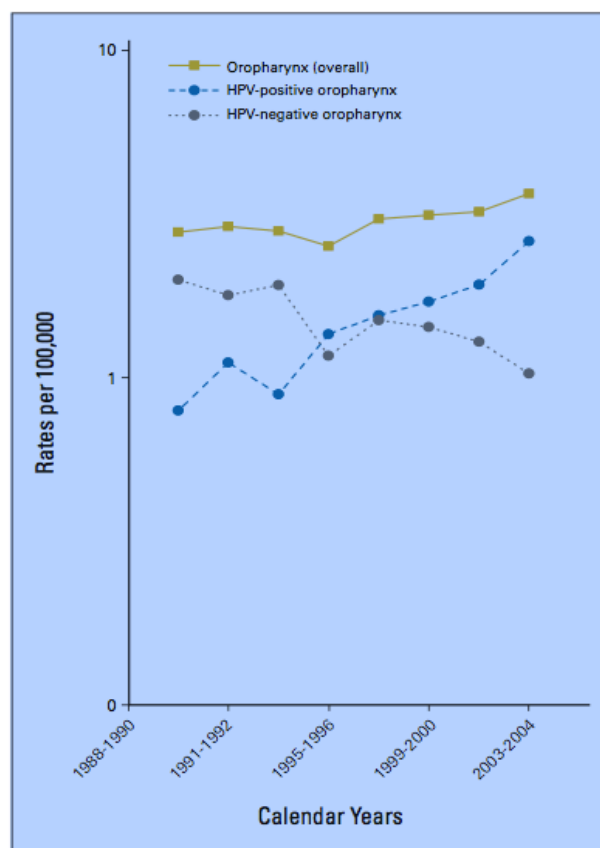
HPV relateres i økende grad også til andre typer cancer. HPV settes nå også i sammenheng med hudkreft (46) samt ovarialkreft (47).

Økende trend i HPV relatert cancer

Det er en økende trend i HPV relatert cancer på verdensbasis. Denne trenden settes i sammenheng med introduksjon av p-pillen og den seksuelle revolusjon. (48).

Figur 4.1

Utvikling i forekomst av oropharyngeal cancer i USA



(49)

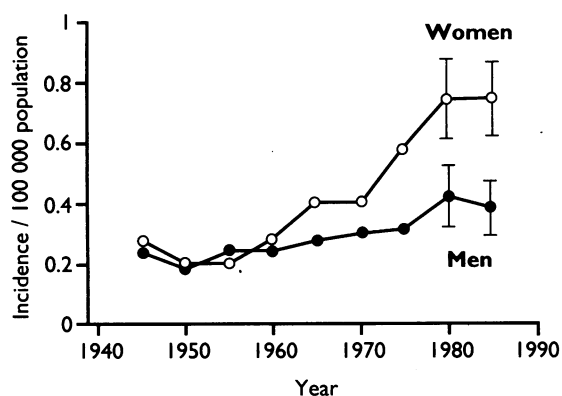
Bilde som viser insidens for henholdsvis HPV positiv og HPV negativ oropharyngeal cancer i utvalgte amerikanske stater fra 1988 til 2004. Merk at HPV's innflytelse på den totale cancerinsidensen er underminert, da tobakksbruken har gått ned. Dette i seg selv skulle tilsi en reduksjon i antall tilfeller. En dramatisk økning på 225% i HPV positiv oropharyngeal cancer gir en lett økning i den totale forekomsten av denne type cancer. Hvis trenden fortsetter, vil antall tilfeller av HPV positive oropharyngealcancer overgå cervicalcancer innen år 2020 (49).

I Danmark er insidensen av oropharyngealcancer femdoblet siden 1977 hos både menn og kvinner (50). En studie fra Stockholm viser at 93% av all tonsillecancer var forårsaket av HPV (51).

Forekomsten av analcancer er også økende, og HPV utpekes som årsaken.

Figur 4.2

Utvikling i forekomst av anal cancer i Danmark



(52)

Denne studien fra Danmark viser en tredobling i insidensen av analcancer hos kvinner, og en økning med 50% hos menn i perioden 1943-87. En nyere studie fra USA viser også en sterk økning i analcancer (53).

Man setter denne økningen i sammenheng med HPV. En studie fra Frankrike fant HPV i 96,7% av tilfellene av analcancer, og HPV 16/18 ble funnet i 78% av tilfellene (54). HPV er nesten alltid til stede ved analcancer.

HPV-transmisjon og nye seksualvaner

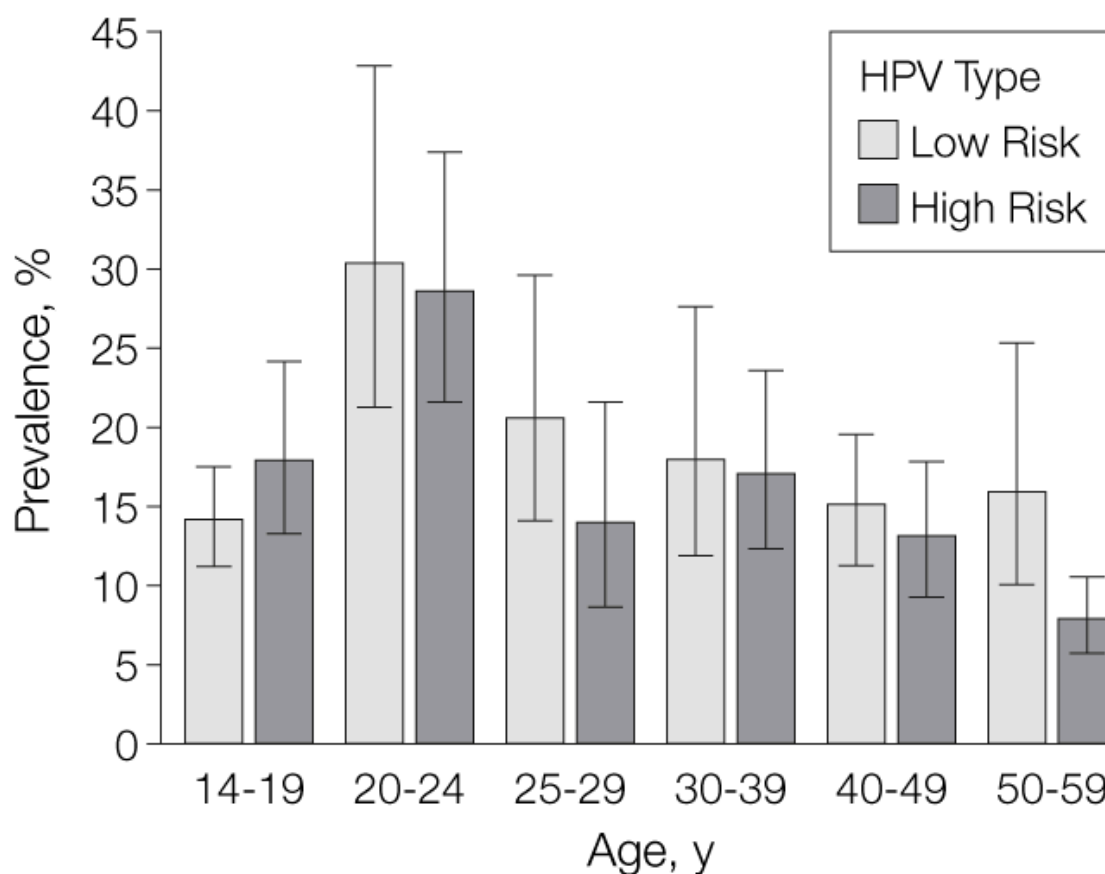
HPV er den vanligste seksuelt overførbare infeksjonssykdommen i verden (55).

Onkogene typer HPV spres ved sex. Endringer i seksualvaner gir nye muligheter i transmisjon av HPV. Man finner nå HPV i deler av kroppen som tidligere ikke var eksponert.

Den seksuelt aktive populasjonen har høyest forekomst av HPV. Mennesker i aldersgruppen 16-25 år er spesielt utsatt. Det er vanlig å smittes etter seksuell debut, og ved introduksjon av nye seksualpartnere.

Figur 5.1

Forekomst av cervikal HPV hos amerikanske kvinner i alderen 14-59 år



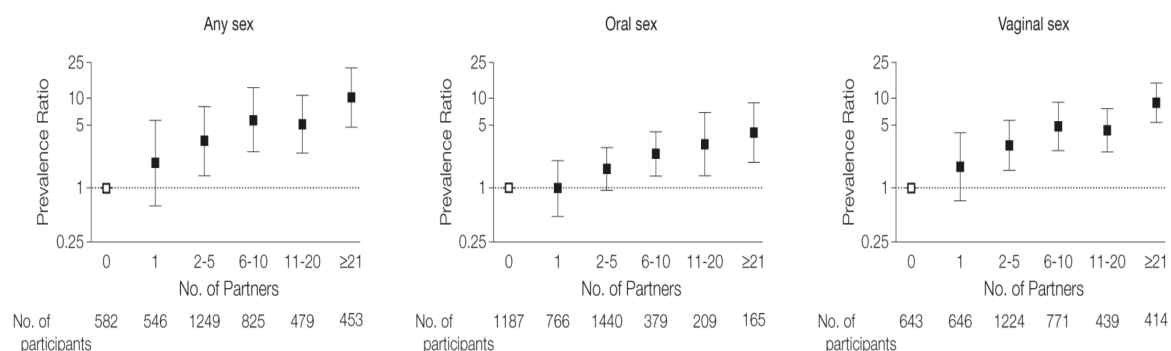
(56)

Figuren viser at forekomsten av cervikal HPV øker fram til til midten av tjuårene, for så å avta. Seksuelt aktive yngre kvinner har høyest forekomst av cervikal HPV. Hos disse er forekomsten opptil 46% (57).

Økningen i forekomsten av oropharyngealcancer henger sammen med oralsex. Risikoen øker med antall partnere (58). Infeksjon av oral HPV er 8 ganger mer vanlig hos mennesker med seksuell erfaring, enn de uten (59). Prevalensen av oral HPV var er ganger høyere hos menn enn hos kvinner (60). Dette kan skyldes at HPV smitter lettere ved oralsex på kvinner enn hos menn (61).

Figur 5.2

Antall seksualpartnere og forekomst av oral HPV infeksjon i USA hos individer i alderen 14-59 år



(62)

Figur som viser at prevalensen av oral HPV infeksjon stiger med antall seksualpartnere

Man ser de samme trekkene ved analcancer. Flere seksualpartnere gir høyere risiko. Man setter også disse tallene i relasjon til økende forekomst av HPV og endrede seksualvaner (63).

Homofile og biseksuelle menn har 17 ganger høyere risiko for analcancer enn menn som kun har sex med kvinner (64). Menn som har sex med menn har høyere risiko for analcancer enn kvinner har for å få cervikalcancer. Menn som har sex med menn har i gjennomsnitt flere seksualpartnere enn heteroseksuelle (65).

Seksualvaner

Man debuterer tidligere seksuelt enn før. Median seksuell debutalder for norske kvinner er 17 år, og for norske menn 17,9 år (66). Antall partnere har også økt. Over 30% av kvinner i aldersgruppen 18-45 år hadde hatt flere enn 10 partnere (67). Bare en av to nordmenn i alderen 16-24 år brukte kondom under første samleie med sin siste seksualpartner (68). Kondom gir bare delvis beskyttelse mot HPV, da HPV kan smitte fra hud som ikke er dekket av kondomet (69). Oral- og analsex har blitt mer vanlig (70). En studie på kvinner og menn i alderen 15-44 år i USA viser studier at en av tre har prøvd analsex, og tre av fire har prøvd oralsex (71).

Tiltak mot HPV

Mange metoder kan brukes for å redusere forekomsten av smittsomme sykdommer. Eksempler er opplysningskampanjer, utvidede screeningsprogrammer og utdeling av gratis kondomer.

Holdningskampanjer og tiltak mot seksuelt avhold har vist seg å ha liten effekt. Passive tiltak som vaksinasjon kan virke som det beste alternativet for å redusere sykdom forårsaket av HPV. Vaksinasjon legger minst mulig av ansvaret over på den enkelte person.

Flokkimmunitet

Et av målene ved befolkningsvaksinasjon er å oppnå flokkimmunitet.

Flokkimmunitet er et begrep som brukes om den proporsjonen av mennesker som er immune mot en sykdom i befolkningen (72). Den delen som ikke har denne immuniteten, vil være indirekte beskyttet mot sykdom fordi personer med immunitet vil bryte smittetekjeden. Terskelen for å oppnå immunitet er avhengig av type sykdom.

For de fleste infeksjonssykdommer må immuniteten i befolkningen være på 80-90% (73).

Siden HPV først og fremst smittes seksuelt, mann-kvinne-mann, viser dynamiske modelleringsstudier at selv en lavere vaksineandel kan ha relativt stor effekt på befolkningen. Dette gjelder også ved vaksinasjon av bare ett kjønn (74).

Vaksiner

Det fins to vaksiner mot HPV-infeksjoner, Gardasil® og Cervarix®. Cervarix® blir i denne sammenhengen ikke nærmere omtalt da det er Gardasil® som brukes i Norge

Gardasil® er en vaksine som beskytter mot HPV 6, 11, 16 og 18. Den har over 95% effekt mot HPV 16 og 18 (75). HPV 6 og 11 forårsaker 90% av genitalvorter. I tillegg gir vaksinen en viss kryssbeskyttelse mot andre typer HPV (76). I Norge er vaksinen godkjent til forebygging av kjønnsvorter hos begge kjønn, og premaligne lesjoner hos kvinner. I følge Food and Drug Administration og Center for Disease Control and Prevention viser all informasjon at vaksinen er sikker og effektiv (77).

Bilde 4

HPV vaksinen Gardasil®



(9)

Vaksinen administreres intramuskulært som tre separate doser på 0,5 ml og gis i 0, 2 og 6 måned. Det anbefales at vaksinen helst gis før seksuell debut, men den har også effekt etter seksuell debut.

Vaksinen inneholder viruslignende partikler, ikke levende virus (78).

Tall fra 2011 viser at 40 millioner doser av HPV vaksinen Gardasil® er gitt i USA. Av disse var det 20 096 som opplevde milde symptomer som besvimelse, svimmelhet, kvalme, sårhet ved injeksjonssted, osv. Av de som rapporterte bivirkninger var det 8% som opplevde alvorlige bivirkninger.

Sykehusinnleggelse, permanent tap av funksjon, livstruende sykdom, medfødte anomalier eller død regnes som alvorlige bivirkninger. De innmeldte bivirkningene trenger ikke ha noen sammenheng med vaksinen. Det har totalt blitt meldt inn 71 dødsfall blant de som tok vaksinen. Ingen dødsfall har så langt blitt relatert til Gardasil® (79).

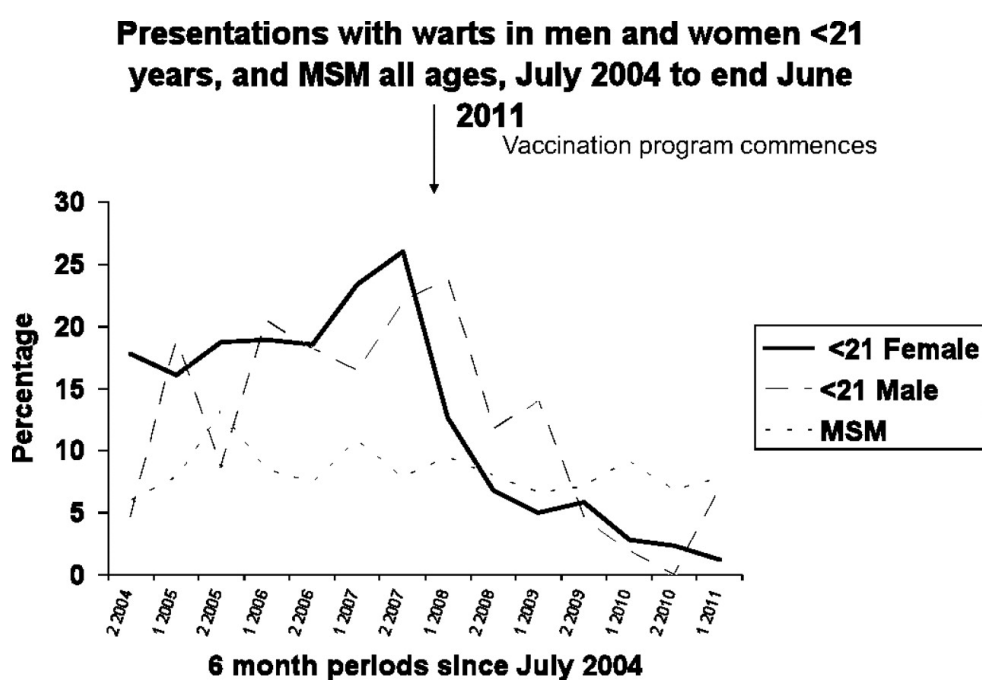
Effektivitet

Vaksinen har vist seg å beskytte mot persisterende cervikale infeksjoner forårsaket av HPV 16/18 opp til åtte år (Dette er de lengste studiene man har så langt) (80). Den gir 100% beskyttelse mot precancerøse cervikale celledforandringer forårsaket av HPV 16/18 (81).

En studie fra Australia viser at forekomsten av kjønnsvorter gikk ned etter introduksjon av vaksinen. Fire år etter introduksjon av Gardasil® ble forekomsten av kjønnsvorter hos kvinner under 21 år som oppsøkte Melbourne Sexual Health Centre redusert fra 18,6% til 1,9%, og hos menn i samme aldersgruppe fra 22,9% til 2,9% (82).

Figur 6

Forekomst av genitale vorter hos kvinner og menn under 21 ved Melbourne Sexual Health Centre sammenlignet med menn som har sex med menn etter introduksjon av vaksine



V

(82)

Figur som viser den dramatiske reduksjonen i forekomst av genitale vorter hos både kvinner og menn etter introduksjon av vaksine.

Hele 70% av kvinner mellom 12-26 år i Australia har fått HPV vaksine. Dette er gunstig for også den mannlige befolkningen.

Kunnskap om HPV

Studier viser at norske kvinner har lite kunnskap om HPV. En undersøkelse gjort i 2004-05 viste at bare en av en tre kvinner i Norge hadde hørt om HPV (83).

En studie fra USA gjort på menn som har sex med menn, viste at 77% av de som deltok ikke var klar over at HPV kunne gi analcancer.

En annen gjort på homofile menn i Australia, viste at 74% hadde hørt om HPV, mens bare 30% hadde hørt om vaksinen (84).

Diskusjon

Da zur Hausen oppdaget HPV i tumorceller fra livmorhals i 1983, møtte han stor motstand. Det tok flere år før resten av den vitenskapelige verden aksepterte at HPV, et virus, kunne indusere cancer. I 2012 vet man at HPV gir kreft i organer som cervix, penis, anus, vulva, vagina og oropharynx. Ny forskning tyder på at HPV spiller en viktig rolle i utviklingen av cancer også i andre organer. Denne oppgaven viser at det totale antallet av HPV relatert cancer i Norge kan estimeres til nesten 4000 tilfeller årlig. Av disse tilhører 541 tilfeller der årsakssammenhengen er godt dokumentert.

HPV smitter seksuelt, og nye studier viser at HPV induserer kreft i nye organer som følge av endret seksualpraksis. "Moderne" seksualvaner med oral-og analsex, tidlig seksualdebut og hyppig skifte av partner gjør at HPV spres lettere i befolkningen. F.eks ser man nå en økning oropharyngealcancer også i Norge (85).

Kreft oppstår hyppigst hos eldre personer. HPV induert kreft rammer også yngre individer. Det er først og fremst unge som har en risikofull seksuell adferd. De med mange partnere er ekstra disponert for å utvikle HPV relatert cancer kreft i ung alder. Dette gir mange tapte leveår.

Undersøkelser tyder på at kunnskapen omkring HPV er lav. Spesielt oppsiktsvekkende er det at kunnskapen er mangelfull i utsatte miljøer som homofile.

HPV relatert kreft kan stor grad forebygges gjennom vaksinasjon. I dag har vi et vaksinasjonsprogram der 12 år gamle jenter får vaksinen Gardasil® som beskytter mot HPV 6, 11, 16 og 18. Disse jentene får altså en svært god beskyttelse mot HPV induert cancer samt kjønnsvorter. Eldre kvinner, samt

hele den mannlige befolkningen, får ikke dette tilbudet. Homofile, som er mer utsatt for analcancer enn jenter er for cervikalcancer, får heller ikke tilbud om gratis vaksine. Om noen få år kan HPV induisert oropharyngealcancer bli vanligere enn cervikalcancer, men bare de vaksinerte kvinnene vil være beskyttet også mot dette.

Det er problematisk at bare en liten del av befolkningen blir vaksinert. Uten en høy vaksineandel i befolkningen oppnås ikke flokkimmunitet. Det vil fortsette å eksistere et reservoar for HPV. Dette vil gi videre spredning av HPV og nye tilfeller av HPV relatert kreft.

Selv ved tilbud om gratis vaksinasjon, er det noen som takker nei. Ved utvalgte kristne skoler takker 80% av foresatte nei til vaksinasjon av barna deres (86). Man kan bli smittet av viruset uansett alder, og tidligere gjennomgått infeksjon gir ingen garanti for immunitet mot verken samme eller andre genotyper HPV. Så langt anbefales vaksinen bare til profylaktisk bruk, dvs at den må gis før eksponering for HPV (78). Dette kan endre seg i fremtiden.

Et annet problem er at vi i dag kun screener for livmorhalskreft, men ikke andre typer HPV induisert cancer. Screening for analcancer hos homofile menn bør vurderes.

Med potensielt 4000 nye tilfeller av HPV relatert cancer årlig, er det uvanlig at HPV ikke får mer oppmerksomhet. Det kan spekuleres i at noe av årsaken er manglende kunnskap og at det tar lang tid fra HPV smitte til ferdig utviklet cancer.

Er det hensiktsmessig å bare vaksinere 12 år gamle jenter?

Vi ser at andre land utvider indikasjonen for bruk av HPV vaksine. USA anbefaler HPV vaksine også til gutter (87). I Danmark valgte man i 2008 å gi gratis vaksine til 12 år gamle jenter med opphentingsprogram opp til 15 år. Nå har det blitt vedtatt at det skal tilbys gratis HPV vaksine til alle kvinner under 26 år i Danmark (88), og hudlegene i samme land anbefaler at HPV-vaksine også skal tilbys gutter i barnevaksinasjonsprogrammet (50).

Er det på tide at Norge følger etter?

Referanser

- 1 <http://thecheckup.com/hpv-and-genital-warts-prevention/>
- 2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404738>
- 2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404738>
- 3 (<http://www.dagensmedisin.no/nyheter/hoy-vaksinedekning-i-norge/>)
- 4 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404738>).
- 5 (<http://www.pnas.org/content/80/12/3812.full.pdf+html>
- 6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC557488/pdf/emboj00309-0223.pdf>).
- 7 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct0806938>).
- 8 http://mta.hu/news_and_views/preventing-cervical-cancer-by-vaccination-129046/).
- 9 Sveinung Sørbye, UNN Tromsø
- 10 <http://www.nordlys.no/kronikk/article5333805.ece>
- 11 <http://hamptonroads.com/2010/05/cancer-cells-killed-her-then-they-made-her-immortal?cid=posld>)
- 12 <http://helacells.blogspot.com/>
- 11 <http://hamptonroads.com/2010/05/cancer-cells-killed-henrietta-lacks-then-made-her-immortal>)
- 13 <http://motherboard.vice.com/2010/3/20/what-henrietta-lacks>
- 14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC306572/>).
- 15 <http://www.jbc.org/content/281/1/578.full.pdf>
- 16 <http://tidsskriftet.no/article/181583>
- 17 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20640607>).
- 18 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0912217>).
- 19 <http://hpv.emedtv.com/hpv/types-of-hpv.html>
- 20 (<http://www.nidcd.nih.gov/health/voice/pages/laryngeal.aspx>)
- 21 (<http://www.nature.com/ng/journal/v32/n4/full/ng1044.html>).
- 22 <http://www.metro.co.uk/weird/453151-tree-mans-branches-grow-back>
- 23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032713>).
- 24 <http://hpv.emedtv.com/hpv/hpv-transmission.html>).
- 25 <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>
- 26 http://www.sykepleien.no/ikbViewer/page/sykepleien/nyheter/nyhetsartikler/vis?p_document_id=534121).
- 27 (<http://tidsskriftet.no/article/181583>
- 28 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825810002908>).
- 29 <http://www.nito.no/dm/public/259919.PDF>
- 29 <http://www.nito.no/dm/public/259919.PDF>
- 30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331326>).
- 31 <http://nhi.no/sykdommer/kvinne/celleforandringer/hpv-vaksinen-34372.html>
- 32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304221>
- 26 (http://www.sykepleien.no/ikbViewer/page/sykepleien/nyheter/nyhetsartikler/vis?p_document_id=534121
- 33 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2154865>
- 34 <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- 35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046952/?tool=pmcentrez>
- 26 (http://www.sykepleien.no/ikbViewer/page/sykepleien/nyheter/nyhetsartikler/vis?p_document_id=534121).
- 36 <http://www.nrk.no/helse-forbruk-og-livsstil/1.8105217>).
- 36 <http://www.nrk.no/helse-forbruk-og-livsstil/1.8105217>
- 37 <http://www.uptodate.com/contents/patient-information-fertility-preservation-in-women-with-early-stage-cervical-cancer-beyond-the-basics>.
- 38 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=the%20burden%20of%20hpv%20related%20cancers%20in%20parkin%20bray>)
- 39 <http://www.cancer.org/Cancer/CervicalCancer/DetailedGuide/cervical-cancer-what-is-cervical-cancer>)
- 40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949997>).
- 41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481701>).
- 42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307840>
- 43 (<http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>

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

44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=vaccination%20against%20human%20papilloma%20virus%3A%20epidemiological%20evidence%20of%20hpv%20in%20non%20genital%20cancers%3A%202010%20>

43 <http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>),

45 http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,4576:1:0:0:::0:0&MainLeft_6039=6041:70807::1:6043:15:::0:0)

46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419740>

47 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402815>).

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

49 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969503>

49 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969503>

50 statusrapport: HPV sygdomme hos mænd og vaccination af danske drenge, Helle Kiellberg Larsen, Kristian Kofoed, Carsten Sand

51 http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/11/10-0452_article.htm#suggestedcitation)

52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1676495/?tool=pubmed>

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

54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Human%20papillomavirus%20genotype%20distribution%20in%20anal%20cancer%20in%20France%3A%20The%20EDiTH%20V%20study>).

55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441255>

56 <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.297.8.813>

57 <http://tidsskriftet.no/article/181583>)

58 (<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.101>).

59 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Human%20Papillomavirus-Related%20Diseases%3A%20Oropharynx%20Cancers%20and%20Potential%20Implications%20for%20Adolescent%20HPV%20Vaccination>

60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282321>).

61 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hernandez%20BY%2C%20Wilkens%20LR%2C%20Zhu%20X%2C%20%20et%20al.%20%20Transmission%20of%20human%20papillomavirus%20in%20heterosexual%20couples.%20%20Emerg%20Infect%20Dis.%202008%3B14\(6\)%3A888-894](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hernandez%20BY%2C%20Wilkens%20LR%2C%20Zhu%20X%2C%20%20et%20al.%20%20Transmission%20of%20human%20papillomavirus%20in%20heterosexual%20couples.%20%20Emerg%20Infect%20Dis.%202008%3B14(6)%3A888-894)).

62 <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.101>

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

64 <http://www.cdc.gov/std/hpv/STDFact-HPV-and-men.htm>

65 http://www.jaoa.org/content/111/3_suppl_2/S19.full

66 <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19317611.2011.574786>

67 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Women%E2%80%99s%20sexual%20behavior.%20Population-based%20study%20among%2065%20000%20women%20from%20four%20Nordic%20countries%20before%20introduction%20of%20human%20papillomavirus%20vaccination>).

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

69 <http://www.cdc.gov/condomeffectiveness/latex.htm>).

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

71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190267>).

72 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078115>).

73 <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/training/overview/pdf/eradicationhistory.pdf>).

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

75 http://www.jaoa.org/content/111/3_suppl_2/S19.full).

76 <http://www.gardasil.com/>).

77 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm>)

9 Sveinung Sørbye, UNN Tromsø

78 <http://www.felleskatalogen.no/medisin/gardasil-sanofi-pasteur-msd-559567>

79 <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/gardasil.html>

80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307652>

81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>

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

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

- 83 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18763170?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 84 <http://sti.bmj.com/content/85/2/148.full.pdf>
- 85 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516210?dopt=Abstract>
- 86 <http://www.aftenbladet.no/nyheter/lokalt/sandnes/Kristne-skoler-takker-nei-til-vaksine-mot-livmorhalskreft-2969895.html#.T6vPUO1ACrw>
- 78 <http://www.felleskatalogen.no/medisin/gardasil-sanofi-pasteur-msd-559567>
- 87 (<http://edition.cnn.com/2011/10/25/health/hpv-vaccine/index.html>)
- 88 http://www.im.dk/Aktuelt/Nyheder/Kraeft/2011/August/HPV_vaccination_26_aar.aspx