

- approaches: a qualitative review of studies on antibiotics, SSRIs and NSAIDs. *BMC Clin Pharmacol* 2009;9:4.
9. [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk) (3. apr 2012).
10. EudraLex. Volume 9 Pharmacovigilance: medicinal products for human use and veterinary products. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm> (3. apr 2012).
11. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. 2012. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (3. apr 2012).
12. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:481-91.
13. Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf* 2010;33:327-39.
14. Aagaard L, Hansen EH. Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:751-7.
15. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions from psychotropic medicines in the paediatric population: analysis of reports to the Danish Medicines Agency over a decade. *BMC Research Notes* 2010;3:176.
16. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions reported for systemic antibacterials in Danish children over a decade. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:765-8.
17. Aagaard L, Hansen EW, Hansen EH. Adverse events following immunization in children: retrospective analysis of spontaneous reports over a decade. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:283-8.
18. Aagaard L, Hansen EH. Cutaneous adverse drug reactions reported in children: a national register-based study. *Br J Dermatol* 2012 4. jul doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11133.x (epub ahead of print).
19. Star K, Norén GN, Nordin K et al. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using Vigibase. *Drug Saf* 2011;34:415-28.

# HPV-infektion og anal dysplasi hos mænd, der har sex med mænd, er hyppig og bør forebygges

Helle Kiellberg Larsen

Prævalensen og incidensen af *high-grade anal intraepithelial neoplasia* (HGAIN) har i de senere år været stigende, især hos mænd, der har sex med mænd (MSM). HGAIN er højincident hos MSM, der har hiv-infektion. Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grad II og grad III formodes at forudgå udviklingen af analcancer, ligesom cervikal intraepithelial neoplasia (CIN)-II og -III betragtes som forstadier til cervixcancer. En ny undersøgelse har vist, at vaccination med den kvadrivalente humant papillomvirus (HPV) (qHPV)-vaccine er påvist at kunne reducere antallet af AIN blandt hiv-negative MSM, herunder MSM med HGAIN.

Formålet med denne artikel er at belyse forskellige aspekter af sammenhængen mellem HPV og anal dysplasi og analcancer samt behandling og forebyggelse af anal dysplasi.

## INCIDENS AF ANALCANCER FØR OG EFTER INTRODUKTION AF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL TREATMENT-BEHANDLING

Analcancer ses sjældent i den generelle befolkning. Den aldersstandardiserede incidensrate af analcancer i Danmark steg i perioden mellem 1973-1982 og 2003-2008 fra 0,68 til 1,48 pr. 100.000 personår hos kvinder og fra 0,45 til 0,80 pr. 100.000 personår hos mænd [1]. I de seneste år er der kommet fokus på en

stigende incidens blandt MSM, specielt hiv-positive MSM.

Incidensen af analcancer hos MSM er steget fra 35 pr. 100.000 personår før introduktionen af *highly active antiretroviral treatment* (HAART)-behandling til 75-137 pr. 100.000 personår efter introduktionen af HAART-behandling [2-4]. Dette er der endnu ingen endelig forklaring på. Persistens over for HPV og HPV-inducerede læsioner indikerer, at HPV ikke blev forhindret initialt, og at virus fik mulighed for at etablere let til svær dysplasi, før immunsystemets kapacitet var gendannet [5].

## HUMANT PAPILOMVIRUS OG ANALCANCER

Pladecellederiveret analcancer er den hyppigste histologiske analcancertype (> 70%) [6, 7].

Man har i studier (heraf et skandinavisk) påvist, at næsten alle analcancer (98-100%) hos mænd, der oplyser at have homoseksuel erfaring, er positive for højrisiko-HPV (hrHPV), med HPV-type 16 som den hyppigste (> 70%) [6, 7]. Mens rektale adenokarcinomer i studiet af *Frisch et al* fandtes at være uden hrHPV for både mænd og kvinder [7], fandtes otte af 20 vævsanalyser af anale adenokarcinomer i studiet af *Daling et al* at være positive for HPV (tre for HPV-type 16 og to for HPV-type 18) [6].

## STATUSARTIKEL

Dermato-venerologisk  
Afdeling D,  
Bispebjerg Hospital

Ligesom der er en klar årsagssammenhæng mellem HPV og CIN-II/III og cervixcancer, er der tiltagende evidens for, at en sådan årsagssammenhæng også gælder for analcancer [8].

#### CERVIKAL INTRAEPITELIAL NEOPLASI OG ANAL INTRAEPITELIAL NEOPLASI

Cervix uteri og dele af analregionen er cellebiologisk meget ens. Epitellagene udgår fra den samme embryonale struktur og har begge en transformationszone, der er overgangen mellem pladeepitelet i exocervix/ anus og cylinderepitelet i endocervix og rectum.

Analogen til CIN som potentielt forstadium til analcancer er AIN (histologi). HGAIN er den foretrukne histologiske betegnelse for AIN-II/III, og LG (*low-grade*) AIN er den foretrukne histologiske betegnelse for AIN-I. Cytologisk er betegnelserne henholdsvis *low-grade squamous intraepithelial lesion* (LSIL) og *high-grade squamous intraepithelial lesion*.

CIN og AIN er histologisk identiske, de samme onkogene HPV-typer findes i begge læsioner, og de kolposkopiske fund er stort set ens, derfor har man udviklet teknikker og strategier mhp. at screene for anal dysplasi ud fra det, man kender fra cervikal dysplasi [9].

#### PAPANICOLAOU-SMEAR-UNDERSØGELSE OG HIGH RESOLUTION ANOSCOPY

I screeningsstudier og på anal dysplasi klinikker (enkelte steder i USA og Europa) anvender man jf. ovenstående Papanicolaou (PAP)-*smear* til cytologisk undersøgelse, undersøgelse for anal HPV-infektion og *high resolution anoscopy* (HRA), der er analog til cervikal kolposkopi. Ved applikation af 3-5% eddikesyre vil områder, der er suspekte for HGAIN ved HRA, fremstå hvidlige, eventuelt med vaskulære forandringer i form af såkaldte punktuationer (**Figur 1**) eller mosaicisme [10]. Ved synlige forandringer tages der

biopsi til histologisk undersøgelse. De fleste HGAIN er ikke palpable og er ikke synlige uden eddikesyre-applikation, undtagen avancerede læsioner.

Ved anale PAP-*smears* har man fundet uoverensstemmelse i forhold til histologi, hvilket også gør sig gældende i forholdet mellem cervixcytologiske *smears* og den tilhørende histologi. I et studie fandt man, at over en tredjedel af alle, hvor man fandt LSIL ved PAP-*smear*, havde HGAIN ved histologisk undersøgelse, uafhængigt af deres hiv-status [11]. Derfor anbefales det at henvise til HRA ved ethvert abnormt fund, uanset cytologisk grad, og at patienter, der har normal cytologi, screenes en gang årligt for at undgå risikoen for et falsk negativt resultat [3].

Sensitiviteten for anal cytologi som screeningsmodalitet for at identificere AIN er 69-93%. Specificiteten er imidlertid lav: 32-59% [12].

De fleste steder i verden mangler der klinikere, der er oplært i HRA, og derfor mangler der også en infrastruktur til at håndtere det store antal af personer, der kan behøve HRA-undersøgelse og/eller behandling efter abnorme fund ved cytologiske screening. I Danmark fik 1.982 MSM nypåvist en hiv-infektion i perioden 1990-2010 [13].

Man kunne forestille sig, at man på de infektionsmedicinske afdelinger screenede patienterne med analcytologisk undersøgelse en gang årligt og henviste alle med abnormt resultat til afdelinger, hvor man er specialiseret i HRA. P.t. tilbydes HRA-undersøgelse ikke generelt i Danmark, men kun som led i et projekt på Bispebjerg Hospital.

#### HUMANT PAPILOMVIRUS OG ANAL INTRAEPITELIAL NEOPLASI

Anal dysplasi er hyppig hos MSM, og der er øget risiko forbundet med hiv-seropositivitet, tiltagende immunosuppression, persisterende infektion med en eller flere hrHPV-typer samt antallet af livstidsseksualpartnere, analsex og rygning [14].

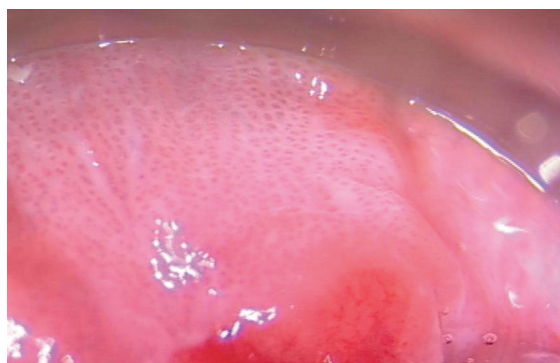
I et prospektivt studie fandt man en fireårig incidens af *high-grade* dysplasi på 32% blandt hiv-positive MSM og 12% blandt hiv-negative MSM, som var negative ved *baseline*, samt på 52% blandt hiv-positive og 41% blandt hiv-negative MSM, der havde LSIL ved *baseline* [14].

I et andet studie med hiv-positive MSM fandt man, at 81% havde AIN ved *baseline*. AIN-I og kondylomer fandtes hos 29%, 39% havde AIN-II, og 13% havde AIN-III.

Der blev fundet anal HPV-infektion hos 95% af mændene, 88% havde mere end en specifik HPV-type, og 42% havde seks eller flere påviselige HPV-typer. Blandt personerne med HGAIN havde 98% anal HPV-infektion [15].

FIGUR 1

Anal intraepitelial neoplasi grad III med punktuation.  
Foto: in courtesy of O. Richel, Academic Medical Center (AMC), Amsterdam.





TABEL 1

Behandling af anal intraepitelial neoplasi grad II og grad III (modificeret efter [10]).

Reference	Behandling/studiedesign	Antal af patienter/hiv-status/ lokalisering og grad af AIN	Behandlingsrespons	Recidivrate af HGAIN/HSIL og opfølgningstid
Goldstone et al, 2005 [20]	Infrarød koagulation Retrospektivt studie	68 hiv+ mænd Intraanal Alle <i>high grade</i> læsioner	1. 35% CR 2. 42% CR 3. 60% CR (efter 1., 2. og 3. behandling)	1. 59% (median 217 dage) 2. 45% (median 203 dage) 3. 30% (median 187 dage)
Goldstone et al, 2007 [21]	Infrarød koagulation Retrospektivt studie	75 hiv- mænd Intraanal Alle <i>high grade</i> læsioner	1. 47% CR 2. 72% CR 3. 100% CR (efter 1., 2. og 3. behandling)	1. 53% (mean 323 dage) 2. 28% (mean 233 dage) 3. 0% (mean 347 dage)
Chang GJ et al, 2002 [22]	Kirurgisk (excision, kauterisation) Åbent prospektivt	37 mænd (29 hiv+, 8 hiv-) Intraanal Alle <i>high grade</i> læsioner	81% overall response	Hiv+: 79% persisterende eller recidiv (mean 12 mdr.) Hiv-: 0% recidiv (mean 32,3 ± 20,6)
Fox et al, 2010 [23]	Imiquimod 5% Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret	53 hiv+ MSM i HAART-behandling Alle <i>high grade</i> læsioner intraanalt	4 af 28 (14%) i imiquimod- gruppen CR, 8 af 28 (29%) i imiquimod nedreguleret til LSIL	3/4 sygdomsfri efter 33 mdr. 1 recidiv efter 42 mdr., efter ny imiquimodbehandling LSIL Fortsat LSIL efter 33 mdr. (en clearret)
Singh JC et al, 2009 [24]	Trichloreddikesyre 85% Retrospektivt studie	35 hiv+ mænd og 19 hiv- mænd Intraanal AIN I-III	32% med AIN 2/3 CR Pr. læsion AIN 2/3 til CR 64%	67% af hiv+ og 75% af hiv- havde recidiv efter mean 6 mdr. Mest effektiv hos hiv+, < 2 læsioner og yngre patienter
Richel et al, [25]	Topikal 5-fluorouracil Åbent prospektivt studie	46 hiv+ positive MSM med AIN I-III (74% AIN III)	18/46 (39%) CR 8/46 (17%) PR	Efter 6 mdr. havde 50% af patienterne med CR recidiv

AIN = anal intraepitelial neoplasi; CR = complete response; HAART = highly active antiretroviral treatment; HGAIN = high-grade anal intraepithelial neoplasia; HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion; mean = gennemsnitsværdi; median = middelværdi af en række af værdier arrangeret efter størrelse; MSM = mænd der har sex med mænd; PR = partial response.

Det er påvist, at hiv-positive MSM har vedvarende højere prævalens af anogenital HPV-infektion, end hiv-negative MSM har. I et studie fandt man anal hrHPV-infektion hos 72% af de hiv-positive MSM og hos 34% af de hiv-negative MSM [16]. I et nyere studie med 247 hiv-positive MSM, der var i igangværende eller nystartet HAART-behandling, undersøgte man deltagerne hver sjette måned i tre år med HPV-test og HRA.

Der blev fundet AIN-II-III hos 132 (53%). Infektion med HPV-type 16 eller HPV-type 18 (oddsratio (OR): 14.18) samt HPV-type 16 og HPV-type 18 koinfektion (OR: 31.03) var alle stærkt associerede med progression til AIN-II og -III. Man fandt, at risikoen for AIN-II og -III steg med alder og ved lavt CD 4-tal (< 50 celler/mm<sup>3</sup>) før påbegyndelse af HAART-behandling [17].

#### INTRAANALE KONDYLOMER OG DYSPLASI

I retrospektive studier har man påvist, at intraanale kondylomer hos MSM ofte indeholder *high-grade* dysplasi.

I et amerikansk studie fandt man, at der var *high-grade* dysplasi eller planocellulær cancer i kirurgisk fjernede intraanale kondylomer hos 75 (47%) af 159

hiv-positive MSM og 42 (26%) af 160 hiv-negative MSM. Der blev fundet planocellulær cancer hos otte MSM, heraf hos syv MSM med hiv-infektion [18]. Der var ikke undersøgt for HPV-typning.

Det er uklart, om de lavmaligne HPV-typer i sig selv spiller en rolle for malign transformation af anogenitale kondylomer, eller om de øger risikoen for malignitet, der er associeret med hrHPV-subtyper. HPV-6 og HPV-11 antages at være årsag til Buschke-Löwensteins tumorer, som også kaldes condyloma acuminatum giganteum. De er oftest lokaliseret i vulvaområdet eller perianalt og har lokalt invasivt malignt potentiale [19].

#### BEHANDLING AF HIGH-GRADE ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Selvom LGAIN er påvist at kunne progredierte til HGAIN hos et stort antal hiv-inficerede MSM inden for to år efter den initiale diagnose, er den egentlige progressionsrate for HGAIN til invasiv analcancer uklar.

Man mangler dokumentation for, at behandling af HGAIN reducerer incidensen af analcancer.

De fleste undersøgelser vedrørende behandling af HGAIN er prospektive, åbne studier (Tabel 1), der



## FAKTABOKS

Analancer er i stigning blandt hiv-positive mænd, der har sex med mænd (MSM).

*High-grade anal intraepithelial neoplasia* (HGAIN) formodes at forudgå udvikling af analancer.

Der er høj recidivrate af HGAIN efter behandling.

Vaccination mod humant papillomvirus reducerer HGAIN hos hiv-negative MSM og vil potentielt kunne forebygge en høj del af analcancer tilfældene.

viser, at HGAIN kan behandles, hvorved risikoen for udvikling af analancer teoretisk burde kunne reduceres.

Behandlingsmetoderne inddeles i ablative (elektrokaustik, laserbehandling og infrarød koagulation) og topikale (trichloreddikesyre med klinikbaseret applikation f.eks. en gang månedligt i fire uger [24], 5-fluorouracil-creme med applikation f.eks. to gange ugentligt i 16 uger [25] og imiquimodcreme med applikation tre gange ugentlig i 16 uger [23]) og kirurgi. Behandlingsvalget afhænger bl.a. af HGAIN's udbredelse [20-25].

I alle studierne vedrørende behandling af AIN har man fundet en høj recidivfrekvens, som er en konsekvens af viral persistens. Flere eksperter anbefaler, at man på alle hiv-centre skal screene og behandle for HGAIN [2, 23, 26].

#### HUMANT PAPILLOMVIKUS-VACCINATION OG FOREBYGGELSE AF ANAL INTRAEPITELIAL NEOPLASI

I et substudie af et større dobbeltblindet, placebokontrolleret vaccinstudie med mænd i alderen 16-26 år, randomiserede man 602 raske, unge MSM til enten vaccine med qHPV eller placebo. Mændene måtte maksimalt have haft fem livstidsseksualpartnere. Raten af AIN-II og AIN-III, der var relateret til vaccinetypene, blev reduceret med 54,7% i *intention to treat* (ITT)-populationen og 74,9% i per protokol-effekt (PPE)-populationen. Risikoen for persisterende anal HPV-infektion med vaccine-HPV-typerne reduceredes tilsvarende med 59,4% i ITT-populationen og 94,9% i PPE-populationen [27].

I et prospektivt, åbent studie undersøgte man recidivraten for HGAIN blandt 202 hiv-negative MSM, hvoraf 88 fik qHPV-vaccine, og 114 forblev uvaccinerede. Blandt de vaccinerede fandt man efter en opfølgingsperiode på 117,6 personår, at 12 (13,6%) fik recidiv af histologisk verificeret HGAIN, blandt de uvaccinerede gjaldt det for 35 (30,7%) efter en opfølgingsperiode på 222,8 personår [28].

I USA har man nu indført qHPV-vaccinen i børnevaccinationsprogrammet for drenge i alderen 11-12 år med et *catch up*-program til drenge/unge mænd i alderen 13-21 år. Derudover anbefales vaccinen til

alle immunkompromitterede, inklusive patienter med hiv og MSM op til 26 år. I Canada og Australien anbefaler *advisory committees* udvidelse af det nationale vaccinationsprogram til også at omfatte drenge på (9)-12-13 år med et *catch up*-program med qHPV-vaccinen.

Flokimmunitet kræver, at mænd kun er seksuelt sammen med jævnaldrende vaccinerede kvinder. Vaccinedækningsgraden er ikke 100%, men 70-80%, og mændene vil kunne være sammen med kvinder fra lande, hvor man ikke har indført HPV-vaccinationsprogram eller med ældre, uvaccinerede kvinder.

MSM er helt uden for denne flokimmunitet, og forekomsten af anal HPV-infektion med vaccine-HPV-typer og anal dysplasi vil således fortsætte uændret.

#### KONKLUSION

HGAIN betragtes som et forstadium til analancer; begge tilstande er i studier fundet at have høje prævalens- og incidensrater blandt MSM, specielt blandt hiv-positive MSM. Behandling af HGAIN er ledsaget af høje recidivrater pga. viral persistens. Flere eksperter anbefaler screening af MSM for HGAIN, især hiv-positive MSM. Der vil dog skulle opbygges en infrastruktur, der kan håndtere denne opgave. Vaccination med qHPV-vaccine viser lovende resultater mht. at kunne forebygge udvikling af HGAIN og dermed potentielt kunne forebygge udvikling af analancer. MSM bliver ikke beskyttet af det nuværende børnevaccinationsprogram, der udelukkende omfatter 12-årige piger med et kommende *catch up*-program indtil 26 år.

**KORRESPONDANCE:** Helle Kiellberg Larsen, Dermato-venerologisk Afdeling D, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV.

E-mail: hellekl@dadnet.dk

**ANTAGET:** 7. juni 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 6. august 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Susanne Dam Poulsen, Epidemikliniken, Rigshospitalet, og Jesper Bonde, Patologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, takkes for gennemlæsning af manuskriptet.

#### LITTERATUR

- Nielsen A, Munk C, Kjaer S. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer* 2012;130:1168-73.
- Daling JR, Weiss NS, Hislop TG et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987;317:973-7.
- Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009;21:433-8.
- 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;22:1203-11.
- van der Burg, Palefsky JM. Human immunodeficiency virus and human papillomavirus – why HPV-induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. *J Transl Med* 2009;7:108.
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-80.
- Frisch M, Fenger C, van den Brule JC et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999;59:753-7.
- Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR et al. Malignant progression of anal intraepithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006;76:715-7.

9. Berry JM, Palefsky JM, Jay N et al. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2009;52:239-47.
10. Kreuter A, Brockmeyer NH, Altmeyer P et al. Anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *JDDG* 2008;6:925-33.
11. Panther LA, Wagner K, Proper J et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis* 2004;38:1490-2.
12. Ho KS, Cranston RD. Anal cytology screening in HIV-positive men who have sex with men: what's new and what's now? *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:21-5.
13. Christensen AH, Cowan S. HIV og AIDS årsoppgørelse 2010. *EPI NYT*, uge 45, 2011.
14. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML et al. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998;12:495-503.
15. Palefsky JM, Holly EA, Efrid JT et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005;19:1407-14.
16. Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng S-C et al. Comparison of patient- and clinician-collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2008;149:300-6.
17. De Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2011;52:1174-81.
18. Schlecht HP, Fugelso DK, Murphy RK et al. Frequency of occult high-grade squamous intraepithelial neoplasia and invasive cancer within anal condylomata in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2010;51:107-10.
19. Talwar A, Puri N, Singh M. Giant condyloma acuminatum of Busche and Lowenstein: successful surgical treatment. *Int J STD AIDS* 2010;21:446-8.
20. Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared coagulator: a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1042-54.
21. Goldstone SE, Hundert JS, Jeff BA et al. Infrared coagulator ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative males who have sex with males. *Dis Colon Rectum* 2007;50:565-75.
22. Chang GJ, Berry JM, Jay N et al. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:453-8.
23. Fox PA, Nathan M, Fancis N et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intra-epithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS* 2010;24:2331-5.
24. Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:474-9.
25. Richel O, Wieland U, de Vries HJC et al. Topical 5-fluorouracil of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br J Dermatol* 2010;163:1301-7.
26. Kreuter A, Wieland U. Human papillomavirus-associated diseases in HIV-infected men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:109-14.
27. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
28. Swedish KA, Factor SH, Goldstone S. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54: 891-8.

## Den HPV-relaterede sygdomsbyrde hos mænd er stor og kan forebygges

Helle Kiellberg Larsen<sup>1</sup>, Kristian Kofoed<sup>2</sup> & Carsten Sand<sup>1</sup>

Onkogene og nononkogene typer af humant papillomvirus (HPV) forårsager infektion i anal-genital-regionen og i hoved-hals-regionen.

Infektion med HPV er hos mænd årsag til kondylomer og er en medvirkende årsag til udviklingen af penis-, anal-, mundhule- og oropharynxcancer.

Med denne statusartikel ønsker vi at give et overblik over byrden af HPV-relaterede sygdomme hos mænd. Forskningsresultater tyder på, at en stor del af disse tilfælde kunne forebygges med eksisterende HPV-vacciner.

### BAGGRUND

Siden oktober 2008 er unge piger i Danmark blevet tilbudt gratis vaccination mod HPV. Vaccinen blev primært introduceret mhp. at forebygge cervikal intraepitelial neoplasia hos kvinder. I Sundhedsstyrelsens medicinske teknologivurdering fra 2007 »Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomavirus (HPV)«, der gik forud for beslutningen om indførelse af vaccinen, lagde man vægt på, at valget af den quadrivalente

HPV-vaccine også ville beskytte mod kondylomer. Det internationale kræftforskningsagentur, IARC, under WHO fastslog i 2007, at der er en kausal sammenhæng mellem visse HPV-typer og penis-, anal-, mundhule- og oropharynxcancer [1]. Forekomsten af anal-, mundhule- og oropharynxcancer er i stigning hos både mænd og kvinder i Danmark.

Ny forskning har siden vist, at HPV-vaccination også forebygger HPV-relaterede cancerforstadier og kondylomer hos mænd. I 2011 og 2012 har sundhedsmyndighederne i USA, Australien og Canada anbefalet at inkludere drenge i landenes gratis HPV-vaccinations-tilbud [2-4]. I Canada er det sket på baggrund af en analyse af den totale HPV-relaterede sygdomsbyrde, vaccineeffekt og -sikkerhed [2, 5, 6], i USA ud fra en vurdering af den samlede sygdomsbyrde, der forårsages af HPV hos mænd, og en vurdering af vaccineeffekt, -sikkerhed og -omkostningseffektivitet [3]. Den quadrivalente HPV-vaccine er nu indført i børnevaccinationsprogrammet i USA for drenge i alderen 11-12 år med et opfølgingsprogram til

### STATUSARTIKEL

1) Dermato-venerologisk Afdeling D, Bisebjerg Hospital  
2) Hudklinikken Panoptikon, København