

Vaccination af kvinder som ikke er omfattet af det danske vaccinationsprogram mod humant papillomvirus (HPV)

Forfattere

Kristine Chemnitz
Mette Juul Hansen
John Dræby Kristiansen
Helene Nortvig
Ole Mogensen
Danny Svane
Rikke Guldborg Sørensen
Kim Toftager-Larsen
Vibeke Weltz
Vibeke Bahn Zobbe

Korrespondance

Ole Mogensen
ole.mogensen@ouh.regionsyddanmark.dk

Status

Første udkast: Juni 2009
Diskuteret på Hindsgavl: 12. september 2009
Endelig guideline: 12. september 2009
1. reviderede udgave: 11. september 2010
Guideline skal revideres senest:

Indholdsfortegnelse

Indledning	1
Resumé af kliniske rekommandationer	4
Litteratursøgningsmetode	4
Vaccination af 16-25-årige piger/kvinder	5
Vaccination af 26-45-årige kvinder	6
HPV-testning før vaccination	8
HPV-relaterede dysplasier andre steder end cervix uteri	9
Aktiv infektion, koniserede, samtidig infektion med andre HPV-typer	10
HPV-vaccination til immunosupprimerede	12
Referencer	12
Appendiks	18

Indledning

Baggrund

I Danmark er det besluttet at tilbyde alle 12-årige piger vaccination mod Humant Papillomvirus (HPV). Beslutningen er truffet på baggrund af en medicinsk teknologirapport udarbejdet af Sundhedsstyrelsen (1). Indførelse af et vaccinationsprogram gældende for en bestemt aldersgruppe (12-årige piger) i befolkningen efterlader imidlertid et uløst problem: Hvad gør de kvinder, som er for gamle til at være omfattet af vaccinationsprogrammet? I Danmark har man indført et catch-up program, således at piger i alderen 13-15 år får samme tilbud om vaccination som de 12-årige. Der er dog stadig en meget stor gruppe kvinder ældre end 15 år, som ikke tilbydes vaccination. Restgruppeproblematikken vil bestå i mange år fremover, men den vil mindskes i takt med, at de nuværende, vaccinerede 12-15-årige bliver ældre. Herudover vil der være en større eller mindre gruppe, som ikke tager imod vaccinationstilbuddet.

Det synes naturligt, at rådgivning om vaccination af kvinder, der ikke er omfattet af det danske vaccinationsprogram, udgår fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG). Ligesom al anden rådgivning bør vores råd vedrørende HPV-vaccination være evidensbaseret. Det er derfor målet med denne guideline at undersøge og formidle den videnskabelige baggrund for HPV-vaccination af kvinder, der ikke er omfattet af det danske vaccinationsprogram.

Basalviden om HPV og vaccination

Cervixcancer er den næsthyppigste cancerform hos kvinder på verdensplan. I Danmark er forekomsten reduceret væsentligt grundet systematisk screening siden 1989, men på trods heraf er cervixcancer blandt de 10 hyppigste cancerformer hos danske kvinder, og incidensen er en af de højeste i Europa.

Cervikal infektion med HPV er en kausal forudsætning for udviklingen af cervixcancer (2). HPV er organiseret i et familiært træ af mere end 100 forskellige typer. Disse er inddelt i beslægtede undergrupper afhængig af deres sammensætning af kappeproteinet L1. Beslægtede undergrupper har de samme L1 proteiner i 70-90% af tilfældene. Foruden denne lighed er der også lighed i deres patofysiologiske egenskaber. Grupperne (5 grupper) af højrisiko HPV (HR-HPV), der kan forårsage kræft, indeholder i alt 15 højrisiko onkogene typer (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66 og 68).

HPV anses som den hyppigste seksuelt overførte virus med en livstidsprævalens på op til 80% (3). Prævalensen af HR-HPV er vist at være høj i Danmark, specielt blandt yngre kvinder (18% hos 20-29 årige)(4).

De fleste HPV-infektioner er forbigående og forårsager ingen cervikal skade. Nogle infektioner bliver persisterende og kan derved med tiden udvikle sig til dysplasi og eventuelt til cancer.

Der er nu to HPV-vacciner kommercielt tilgængelige. Begge vacciner (Gardasil[®] og Cervarix[®]) indeholder viruslignende partikler (VLP) fra HPV-typerne 16 og 18, som forårsager op mod 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft. Gardasil[®] indeholder endvidere VLP mod HPV 6 og 11, som er årsag til mere end 90% af tilfælde med kønsvorter.

Vaccination giver en nær 100% beskyttelse mod udvikling af HPV 16/18-relateret dysplasi, og der kan med tiden forventes en 70% reduktion i antallet af cervixcancer. Antallet af tilfælde med cervical dysplasi vil ligeledes falde og hermed også antallet af behandlinger og kontrolbesøg. HPV 16/18 kan også forårsage dysplasi og cancer i vulva og vagina samt anal og oropharyngeal-cancer. Det må antages, at vaccination også beskytter imod disse sygdomme, men det vides endnu ikke hvor høj en grad af beskyttelse, man kan opnå ved vaccination.

Antigenet i vaccinerne er udviklet ud fra kappeproteinerne L1. På grund af den store lighed i netop L1 proteinerne kan der forventes en vis antistofbeskyttelse over for HPV-typer, som ikke er indeholdt i vaccinerne (cross protection, krydsbeskyttelse, bonusbeskyttelse). Dette vil øge antallet af forebyggelige cervicale dysplasier og cancere. Krydsbeskyttelse er et kompliceret begreb, litteraturen er ikke entydig og en nøjere gennemgang af emnet ligger uden for afgrænsningen af denne kliniske guideline. Det kan imidlertid konkluderes, at begge vacciner yder en statistisk signifikant krydsbeskyttelse mod infektion med HPV 31 (5;6). Der er ikke signifikant krydsbeskyttelse imod andre HPV typer. Litteraturen tillader ikke en vurdering af, om den ene vaccine yder en bedre krydsbeskyttelse sammenlignet med den anden.

Nyere vacciner med flere indeholdende VLP testes klinisk på nuværende tidspunkt og kan være på vej til rutinemæssig klinisk brug inden for en kortere årrække.

Afgrænsning af emnet

Denne guideline beskæftiger sig udelukkende med vaccination mod HPV 16/18 og *ikke* med vaccination mod HPV-typerne 6/11.

Følgende emner belyses, og alle er beskrevet i særskilte afsnit:

1. Vaccination af 16-45-årige. Emnet er opdelt i følgende aldersgrupper: 16-25 og 26-45-årige.
2. HPV-testning før vaccination.
3. HPV-relaterede dysplasier andre steder end cervix uteri.
4. Aktiv infektion, koniserede, samtidig infektion med andre HPV-typer.
5. HPV-relaterede dysplasier andre steder end i cervix uteri. HPV-testning før vaccination.
6. Vaccination af immunsupprimerede.

Resumé af kliniske rekommandationer

HPV-vaccination i aldersgruppen 16-25 år anbefales	A
Det anbefales, at kvinderne fortsat følger screeningsprogrammet for cervixcancer	A
Kvinder ældre end 25 år, der udtrykker ønske om at blive vaccineret, bør informeres om, at beskyttelsen mod CIN, VIN og VaIN er mere end 83% over for forandringer forårsaget af HPV-typerne 16 og 18.	A
Der synes ikke at være belæg for at sætte en øvre grænse for, hvor langt op i alderen, vaccinerne har en relevant effekt.	B
Infektion med HPV 16 og/eller 18 på vaccinationstidspunktet er så sjælden, at HPV-testning som led i rådgivningen om hvorvidt en kvinde skal lade sig vaccinere mod HPV ikke anbefales.	D
Kvinden skal informeres om, at effekten af vaccination kan være nedsat, hvis hun er eller har været inficeret med HPV-type 16 og/eller 18.	A
Flertallet af kvinder, der koniseres, vil ud fra teoretiske betragtninger have gavn af vaccination mod HPV. Der er publiceret data som støtter antagelsen, at en vaccine mod HPV 16 og 18 beskytter mod reinfektionen. Det er uvist, om vaccination af kvinder med en pågående infektion på vaccinationstidspunktet og som senere clearer deres infektion, beskytter mod reinfektion. Arbejdsgruppen afstår fra en klinisk rekommandation vedrørende vaccination af koniserede kvinder pga. det lave evidensniveau. Hvis koniserede kvinder vaccineres, bør man pointere vigtigheden af at følge samme kontrolprogram som de ikke vaccinerede.	D
Der synes ikke at herske megen tvivl om, at HPV-vaccination til immunosupprimerede patienter har mange teoretiske fordele. Der foreligger imidlertid ikke kliniske data, som kan dokumentere teorien. Det er derfor ikke på nuværende tidspunkt muligt at fremkomme med en klinisk rekommandation.	

Litteratursøgningsmetode

Den primære litteratursøgning afsluttet: Marts 2009.

Litteratursøgningen til 1. revision afsluttet: August 2010.

Databaser: MedLine/PubMed, Google

Søgeord (engelsk/dansk): HPV, FUTURE STUDY, Gardasil, Cervarix, HPV, over 25 years, 26 years, 45 years, vaccination, dysplasia, cancer, clinical manifestation, anogenital, other location, head and neck, Immune suppression, immunocompromised and HPV, stem cell transplant and HPV.

Vaccination af 16-25-årige piger/kvinder

Problemstilling

Hvad vides om HPV-vaccinernes effekt hos piger/kvinder mellem 16 og 25 år?

Resumé af evidens

Lisa Rambout et al har foretaget en metaanalyse med udgangspunkt i 6 randomiserede kontrollerede studier (7). Alle 6 studier havde til formål at vaccinere profylaktisk mod onkogene HPV-relaterede infektioner og sygdomme og sammenligne med enten placebo eller ikke-HPV-vaccineret gruppe. Vaccination mod minimum en HPV-type. Alle studier var af høj metodologisk kvalitet. Metaanalysen viste, at profylaktisk HPV-vaccination var associeret med en reduktion i forekomsten af højrisiko cervixlæsioner forårsaget af de HPV-typer indeholdt i vaccinen sammenholdt med kontrolgruppen (OR 0,14 (95% confidence interval 0,09-0,21)). Analysen viste også, at HPV-vaccination samtidig er en yderst effektiv forebyggelse af andre HPV-relaterede infektioner og sygdomme.

Den quadrivalente vaccine (type 6, 11, 16, 18) giver 98% beskyttelse mod CIN 2/3 (8) og 100% beskyttelse mod kondylomer (9). Den bivalente vaccine (type 16 og 18) giver 100% beskyttelse mod CIN 2/3 (10). 90% af kvinder, som er inficeret med HPV, clearer selv infektionen inden for de første 2 år (11). Kvinder i alderen 16-26 år er naive over for HPV-type 16 og 18 i henholdsvis 91% og 96% (12). Det vil sige, at en meget stor del af kvinder i alderen 16-26 år á priori har fuld gavn af vaccination. Derudover kan tillægges en krydsprotektiv effektivitet over for HPV-typer, som ikke er indeholdt i vaccinen (5;6;10;12).

I alt har mere end 37.000 personer i kontrollerede forsøgsprotokoller gennemgået HPV-vaccinationsprogram, og ingen alvorlige bivirkninger er set i HPV-vaccinationsgrupperne sammenholdt med kontrolgrupperne (13;14). De hyppigste bivirkninger er lokalirritation, hovedpine, træthed, muskelsmerter, forbigående gastrointestinale symptomer samt temperaturstigning (9;15).

Der er størst effekt af vaccination, hvis den gives inden den seksuelle debut. Men der er også stor gevinst af vaccination, selvom man har haft første seksuelle kontakt, da risikoen for at være smittet med alle de typer, som er indeholdt i vaccinen, er minimal (16).

Der er på nuværende tidspunkt evidens for, at beskyttelsen varer i 5 år for den quadrivalente vaccine (16;17) og 6,4 år for den divalente vaccine (18). Der er rapporteret om beskyttelse mod HPV 16 i op til 9,5 år (19). Den divalente vaccine yder beskyttelse mod HPV 16/18 i op til 7,3 år (20). Der pågår yderligere follow-up-undersøgelser, som vil belyse, om beskyttelsen varer længere, eller om der på sigt vil være behov for revaccination/booster. Desuden er nye vacciner med bredere dækning under udvikling.

På baggrund af litteraturen anbefaler American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), at alle 9-26-årige kvinder vaccineres uafhængigt af seksuel debut, tidligere HPV-infektion, kondylomer eller tidligere CIN (21).

Det skal understreges, at screeningsprogrammet for cervixcancer på trods af vaccination skal følges som hidtil for kvinder i alderen 23-59 år - idet ikke alle HPV-typer, som kan medføre cervixcancer, er indeholdt i vaccinen.

Konklusion

Ved en kritisk gennemgang af litteraturen er der entydig konsensus om, at profylaktisk HPV-vaccination af piger og kvinder i alderen 15-25 år er en effektiv og sikker forebyggelse af type-specifikke HPV-infektioner og sygdomme (herunder forbigående HPV-infektion, persisterende HPV-infektion, cervixdysplasi, invasiv cervixcancer, kondylomer, højrisiko vulvadysplasi og visse typer af vulvacancer) (Evidensgrad Ia, metaanalyse).

Klinisk rekommandation

HPV-vaccination i aldersgruppen 16-25 år anbefales	A
Det anbefales, at kvinderne fortsat følger screeningsprogrammet for cervixcancer	A

Vaccination af 26-45-årige kvinder

Problemstilling

Hvad vides om HPV-vaccinernes effekt hos kvinder mellem 26 og 45 år?

Resumé af evidens

Kliniske data. Effekten (beskyttelse mod HPV 16/18-relateret sygdom) af *den quadrivalente vaccine* er undersøgt i et randomiseret, placebokontrolleret studie af 3819 kvinder i alderen 24-45 år (22). Kvinderne havde ingen anamnestic cervical sygdom i de forudgående 5 år, og effekten af HPV-vaccination med hensyn til *cervicale læsioner* blev fundet til 91%. Effekten var 83% for HPV 16/18-relateret CIN eller EGL ("external genital disease", inkluderende VIN, VaIN og kondylomer). Undersøgelsen beskrev også en betydelig titerstigning af neutraliserende antistoffer mod alle fire HPV-typer efter vaccination (23).

For *den divalente vaccine* er det vist (24), at der ved vaccination af kvinder i grupperne 15-25, 26-45 og 46-55 år opnås et *serologisk respons*, som er ubetydeligt aftagende med stigende alder. Responset er en faktor 10 højere end det naturlige respons for *alle* aldersgrupper. Der foreligger ingen kliniske data for vaccination med den divalente vaccine i aldersgrupperne 26-45 år. Det skal bemærkes, at der ikke er enighed om, hvorvidt de serologiske forhold overhovedet kan anvendes til vurdering af effekten af en HPV-vaccine.

Det må således konkluderes, at kvinder på 26 år eller mere har et stærkt immunrespons på begge vaccintyper. Det er vist - indtil videre for den quadrivalente vaccine - i en randomiseret undersøgelse, at responset er sufficent til at forhindre udvikling af HPV 16/18-relaterede forandringer på cervix (Evidensgrad Ib). I overensstemmelse med dette beskrives i to meget omfattende gennemgange af vaccination af kvinder over 26 år (25;26) en klar gevinst ved vaccination.

Det er vist (24) i en undersøgelse af 226 undersøgte kvinder i alderen 26-45 år, at 68% var seronegative for HPV-type 16/18. 25% var seropositive for type 16 eller 18, og 7% var positive for *både* type 16 og 18. Et meget stort flertal (93%) ville således kunne forvente en vaccineeffekt over for mindst én af de to HPV-typer, *forudsat* at de ikke havde en aktiv

sygdom på cervix uden serokonvertering (DNA-positive i smear). Ud fra en individbaseret synsvinkel må HPV-vaccination af 26-45-årige kvinder således antages at have en virkning, der er sammenlignelig med de yngre kvinders.

Epidemiologiske overvejelser. Kjær et al. (27;28) har i et dansk materiale vist, at prævalensen af HPV 16/18-DNA på cervix falder med alderen: ca. 19% i aldersgruppen 20-24 år, ca. 11% i aldersgruppen 25-29 år, ca. 7% i aldersgruppen 30-34 år, ca. 5% i aldersgruppen 35-39 år og ca. 1% i aldersgruppen 40-44 år. Ud fra en populationsmæssig synsvinkel må det således antages, at HPV-vaccination vil have en mindre effekt blandt de 26-45-årige sammenlignet med de yngre kvinder (Evidensgrad III).

Det må dog tages med i betragtningerne, at incidensen af nye HPV-infektioner ikke er ubetydelig i aldersgruppen. Nielsen et al. (28) fandt en to-års incidens af HPV 16/18 på 6,2% hos 20-23-årige, 3,8% hos 24-26-årige og 2,3% hos 27-29-årige, ligesom Munoz et al. (29) fandt en 5-års kumuleret incidens af HPV 16/18 infektion faldende fra 12,8% blandt 20-24-årige til 6,2% hos 30-44-årige. I modsætning til dette fandt Sellors et al. en næsten uændret incidens af onkogene HPV-infektioner på ca. 8% fra 20 til 49-årsalderen (30), og Grainge et al. påviste en incidens af HPV 16/18 infektion over en treårs periode på ca. 6% for 21, 31, 41, og 51-årige - stort set uændret op gennem aldersklasserne (31). Studierne er altså ikke entydige.

Undersøgelser af persistens af HPV-infektioner viser, at denne er størst for den onkogene type 16, og at persistensen tiltager med tiltagende alder (32).

Endelig skal det nævnes, at kun meget få kvinder, der er "high risk-HPV-positive", bærer på alle fire vaccine typer af HPV. I Munoz' studie (21) er 7,9% positive for én eller flere af de fire typer, kun én procent er positive for to, ca. 0,4% positive for tre, og ingen var positive for alle fire HPV-typer. Det vil således være ekstremt få, der ikke vil have nogen gavn af vaccination.

Konklusion

Såfremt en kvinde mellem 26 og 45 år ikke har en aktiv infektion, tyder den foreliggende litteratur på, at vaccinen vil yde beskyttelse mod udvikling af HPV 16/18-relaterede sygdomme på cervix, i vagina og på vulva. Sandsynligheden for, at en kvinde, som ikke tidligere har fået påvist CIN, VIN eller VaIN, vil opnå beskyttelse, er formentlig over 83%, men dokumentationen er indtil videre beskedent (en randomiseret undersøgelse). Det må anbefales, at seksuelt aktive kvinder ældre end 25 år - og især kvinder med nye og eller flere partnere (8) - der udtrykker ønske om at blive vaccineret, informeres om, at beskyttelsen mod CIN, VIN og VaIN er mere end 83% over for forandringer forårsaget af HPV-typerne 16 og 18.

Der synes ikke at være belæg for at sætte en øvre grænse for, hvor langt op i alderen, vaccinerne har en relevant effekt. HPV-16/18-prævalensen falder fra 11% i aldersgruppen 25-29 år til 1% i aldersgruppen 40-45 år. Uagtet at det kan forventes, at antal forebyggede dysplasier/cancere vil aftage med stigende alder, er incidensen af onkogene HPV-infektioner ikke negligabel i alderen 26-45 år, og persistensen stiger med stigende alder.

Klinisk rekommandation

Kvinder ældre end 25 år, der udtrykker ønske om at blive vaccineret, bør informeres om, at beskyttelsen mod CIN, VIN og VaIN er mere end 83% over for forandringer forårsaget af HPV-typerne 16 og 18.	A
Der synes ikke at være belæg for at sætte en øvre grænse for, hvor langt op i alderen, vaccinerne har en relevant effekt.	B

HPV-testning før vaccination

Problemstilling

Kan det være fordelagtigt at teste seksuelt aktive kvinder for HPV, inden de lader sig vaccinere?

Baggrund

En tidligere eller pågående infektion med HPV kan vises på flere forskellige måder. Antistoffer mod HPV-capsidet kan måles i blodet. Kun cirka halvdelen af alle, som har haft en HPV-16/18 infektion, udvikler antistoffer, som er målbare i blodet. Er typisk et tegn på en overstået infektion. Virus kan også påvises i smear fra cervix uteri, og der findes flere forskellige testmetoder (33):

1. Hybrid Capture 2[®] (kan bruges til at detektere HPV, men kan ikke skelne forbigående infektioner fra en persisterende infektion).
2. PCR med typning (kan anvendes til at påvise og monitorere en infektion).
3. HPV-mRNA påvisning af E6/E7 (synes at give en forbedret risikovurdering af hvem der, uanset alder, har risiko for udvikling af \geq CIN 2 læsion på cervix uteri).

Nyere metoder, hvis anvendelse ikke er endeligt undersøgt:

4. HPV-påvisning af integration.
5. Påvisning af overudtryk af cellulære repressorer (P16 og P14).

Serologiske HPV-undersøgelser er endnu kun tilgængelige i forskningssammenhænge (16). Der er ikke enighed om hvilken metode til påvisning af HPV, der bør anvendes rutinemæssigt.

Resumé af evidens

Hos de fleste kvinder (34) udløser en aktiv HPV-infektion et lokalt, stærkt cellemedieret immunrespons. Dette medfører clearance af HPV-infektionen og efterfølgende delvis beskyttelse mod senere HPV-infektioner med samme type. Hos ca. 50% af HPV-inficerede individer opstår der også et humoralt immunrespons (cirkulerende serumantistoffer). Det vides ikke i hvor høj grad disse humorale antistoffer giver (livslang) beskyttelse mod den pågældende HPV-subtype. Titermængden opnået ved naturlig infektion er dog lille, i forhold til den man opnår med vaccinationen.

Der findes i litteraturen ikke evidens for at foretage HPV-test (eller smear) forud for profylaktisk vaccination (16). Kun sjældent vil man på vaccinationstidspunktet kunne påvise en pågående eller tidligere HPV 16/18 med de på nuværende tidspunkt tilgængelige HPV-testningsmetoder (HPV, DNA eller serologisk) (35). Infektion med både HPV 16 og 18 er sjældne (ca. 1-7%) (24).

Vi har ikke fundet litteratur, som belyser eventuelle fordele ved HPV-testning forud for vaccination af kvinder med cervicale celleforandringer, eller kvinder der er koniserede.

Klinisk rekommandation

Infektion med HPV 16 og/eller 18 på vaccinationstidspunktet er så sjælden, at HPV-testning som led i rådgivningen om hvorvidt en kvinde skal lade sig vaccinere mod HPV ikke anbefales.	D
Kvinden skal informeres om, at effekten af vaccination kan være nedsat, hvis hun er eller har været inficeret med HPV-type 16 og/eller 18.	A

HPV-relaterede dysplasier andre steder end cervix uteri

Problemstilling

HPV kan forårsage dysplasi og cancer andre steder end i cervix uteri. I relation til indførelse af HPV-vaccination findes det væsentligt at få belyst HPV-relasjonen til dysplasier/ cancer andre steder end cervix uteri.

Baggrund

HPV-infektion er relateret til ano-genitale samt oropharyngeale dysplasier/karcinomer. Ano-genitale dysplasier/karcinomer er, sammenlignet med cervixcancer, relativt sjældne tilstande, men incidensen er stigende, specielt for personer under 50 år. Mere end 100 forskellige HPV-typer er identificeret, og 40 af disse har affinitet for det anogenitale- samt oropharyngeale-epitel (36). De fleste undersøgelser har anvendt polymerasekædereaktion (PCR) til detektion af HPV-DNA, eventuelt suppleret med FISH (fluorescensemærket in situ hybridisering med mulighed for at se virus intracellulært) eller immunhistokemisk farvning for p16. HPV-typerne påvist i anogenitale dysplasier er en blanding af høj- og lavrisikotyper. Den dominerende HPV-type i karcinomerne er HPV 16 og i mindre grad HPV 18.

Vagina. En metaanalyse (93 studier) fandt en HPV-prævalens op til 94% i dysplasierne og 70% i cancerne (37). I en dansk casekontrolundersøgelse fra 2008, hvor man undersøgte tilstedeværelsen af 14 højrisiko HPV-DNA og 23 lavrisiko HPV-DNA, fandt man, at ca. 89% af vaginale cancerer var HPV-positive (38).

Vulva. For vulvacancer findes ligeledes en association til HPV, specielt blandt yngre kvinder (39). I dysplasierne fandtes HPV-DNA i 84% mod kun 40% i karcinomer. Associationen mellem HPV og cancerudviklingen er således knap så stærk som for de øvrige anogenitale lokalisationer. Flere studier tyder på, at sygdommen kan opdeles i to - med forskellig relation til HPV. Langt de fleste HPV-positive vulva cancerer er basaloid-warty-vulva carcinomer i modsætning til de keratiniserende typer som oftest er HPV-negative (37).

Anus. HPV-prævalensen for dysplasier er 93% og 84% for karcinomer (37). Neoplasier i analkanalen og perianal hudkræft har forskellig relation til HPV. Næsten alle analcancer har DNA for onkogene HPV-typer (særligt HPV16) mens HPV-DNA ikke kan påvises i 2/3 af de perianale hudcancer. Som for vulvacancer er de ikke keratiniserende planocellulære varianter stærkere forbundet med HPV sammenlignet med de keratiniserende varianter. Det er vist, at kvinder med CIS eller cervix cancer har en markant øget risiko for at få analcancer (40).

Hoved/hals (HH). HPV-prævalensen i hoved/hals-cancer er 26%, og altdominerende er HPV 16 (87%) (41). Associationen mellem HPV og cancer er stærkest i oropharynx og i særdeleshed tonsillerne. Naturhistorien i HH-cancer er dårligere belyst end i cervix uteri, idet dysplasier er sjældne. Et nyligt casekontrol studie baseret på PCR-analyse, FISH og serologi har vist en stærk sammenhæng mellem oral infektion med HPV og udvikling af cancer i oropharynx - uafhængigt af kendte risikofaktorer som alkohol- eller tobaksforbrug. Specielt sås en stærk associationen for HPV 16 (OR 14,6), men også for andre HPV-typer (OR 12,3). Antallet af seksualpartnere og typen af seksualpraktikker (oral sex) var associeret til udviklingen af oropharyngeal cancer (42).

Kondylomer. 90% er associeret til HPV 6 og 11 (36;43) og malignitetsrisikoen er meget ringe. Ved fødsel ses i sjældne tilfælde smitte fra mor til barn forårsagende recurrent respiratory papillomatosis. Kondylomer repræsenterer en sundhedsøkonomisk byrde.

Andre lokalisationer. Lokalisationer som esophagus, blære, bryst, lunger (recurrent respiratory papillomatosis), planocellulært karcinom i huden har i mindre undersøgelser vist tilstedeværelse af HPV, men der er ikke vist en konsistent association.

HPV-prævalens (41)

	Dysplasi	Karcinom
Vagina	93,6 %	69,9 %
Vulva	84,4 %	40,4 %
Anal	92,7 %	84,3 %
HH	-	25,9 %

Kondylomer udeladt, ikke præcancrose

Resume af evidens

To store studier (n = 5455 og 18.174) på 16- til 24-årige kvinder viste efter 3 års mean follow-up en signifikant reduktion af HPV-associeret anogenital neoplasi efter kvadivalent vaccination af HPV-naive kvinder (44;45) (Evidensgrad Ia).

HPV er i høj grad associeret til anogenitale og oropharyngeale dysplasier/cancere (Evidensgrad III).

HPV 16 er overrepræsenteret i anogenitale og oropharyngeale cancer (Evidensgrad III). Vaccinen må forventes at reducere antallet af HPV 16/18 relateret cancer i det oropharyngeale område (Evidensgrad IV).

Kliniske rekommandationer (hænger sammen med de øvrige delområder)

Ovenstående giver ikke anledning til specielle kliniske rekommandationer. Skærpet klinisk opmærksomhed mod hele det anogenitale område i kontrollen af cervix-dysplasi-patienter.

Aktiv infektion, koniserede, samtidig infektion med andre HPV-typer

Problemstilling

Kvinder, der skal koniseres/er koniserede, samt kvinder, der er i behandling for vulva/vaginal dysplasi, er hyppige patienter i gynækologisk ambulatorium/speciallægepraksis. Kvinderne har stor fokus på muligheden for at blive vaccineret. Hvilken effekt har HPV-vaccination af disse kvinder på risikoen for at få en HPV 16/18 infektion/reinfektion?

Resumé af evidens

Kjær et al. (27) undersøgte prævalensen af HPV i Danmark og fandt denne til 26% med peak i 20-24-års-alderen og herefter faldende. HPV 16 var den mest prævalente type hos alle (6%) og hos kvinder med HSIL (35%) og CIN3 (53%). Man fandt endvidere en høj forekomst af infektioner forårsaget af multiple HPV-typer. Konsekvensen af en sådan multipel infektion er uklar, men noget tyder på, at det er forbundet med øget risiko for at udvikle HSIL og cancer (46).

Mejlhede (47) undersøgte forekomsten af forskellige HPV-typer hos kvinder henvist på mistanke om HPV-infektion. Man fandt, at 49% af de HPV-positive var inficeret med multiple HPV-typer, og at kvinder <30 år havde en meget høj forekomst af multiple HPV-typer.

Van Hamont (48) viste, at 9% fik nye high grade læsioner på cervix efter conisatio, 50% inden for 4 måneder, herefter aftagende, men 10% af de nye læsioner påvistes efter mere end 5 år. Samme gruppe (49) undersøgte forekomsten og betydningen af High-Risk HPV-typer efter conisatio og fandt, at 30% var HPV-positive 6 måneder efter conisatio. Af disse havde 25% den samme HPV-type, som blev påvist forud for indgrebet, mens 16% havde en anden type, hvoraf mere end halvdelen udgjordes af ny HPV-18-infektion.

Også Kreimer (50) undersøgte forekomsten af HPV efter conisatio. Den viste, at 18% havde persisterende HPV-infektion 6 måneder efter conisatio, og 8% fik en reinfektion. Specifikt for HPV 16 og 18 påvistes en persisterende infektion og en reinfektion med det pågældende virus hos 22% og 6%, henholdsvis 12% og 7%.

Strander (51) undersøgte med baggrund i, at kvinder, der er behandlet for cervical dysplasi, har en velkendt forøget livstidsrisiko for at udvikle cervixcancer, om fund af negativ HPV-test efter behandling kunne nedsætte behovet for follow-up. 76% af kvinder, der senere udviklede high grade patologiske forandringer på cervix, var HPV-DNA-negative. 28 ud af 4526 kvinder udviklede invasiv cancer. Gennemsnitstiden til udvikling af sygdom var 8 år og 2 mdr. Det blev konkluderet, at HPV-test udført 6-12 mdr. efter indgrebet var af meget begrænset værdi. Tilsvarende fund er gjort af van Hamont (48).

Olsson et al. (52) har vist, at blandt 1283 HPV 16/18-seropositive (dvs. antistofudvikling efter tidligere infektion) og HPV 16/18-DNA-negative (dvs. ingen aktuel HPV-infektion på cervix) kvinder udvikledes i 7 tilfælde forandringer på cervix (CIN) mod 0 i vaccinegruppen, og 3 tilfælde forandringer i vagina/på vulva (VIN/Vain) mod 0 i vaccinegruppen. Kvinderne var alle under 26 år. Konklusivt ser det således ud til, at man beskyttes mod HPV 16/18-relateret sygdom på cervix/i vagina/på vulva, hvis man tidligere har haft en HPV-infektion (dokumenteret ved en serokonvertering), som man selv har cleareret (dokumenteret ved en negativ HPV 16/18-DNA bestemt ved PCR-analyse). Det må antages, at de samme forhold gør sig gældende for kvinder over 25, men det er endnu ikke publiceret for denne aldersklasse.

Olsson et al (53) undersøgte 2617 seropositive, DNA negative kvinder som blev randomiseret til +/- vaccination. I placebogruppen udviklede 7 cervical sygdom, mens 8 udviklede sygdom på genitalia externa, forårsaget af en HPV type, de tidligere havde haft. I den vaccinerede gruppe udviklede ingen sygdom forårsaget af en HPV type, der tidligere havde været til stede.

Konklusion

Der er ingen effekt af vaccination for HPV 16/18 på en persisterende infektion med samme virustype (Evidensgrad Ia). Ved eventuel vaccination af kvinder, der koniseres, vil vaccinen således ikke have effekt på 12-22% af kvinderne. Omvendt vil vaccination have effekt på de ca. 80% som ikke er inficerede med HPV 16/18 (Evidensgrad III-IV).

Cirka 6% af kvinder, der koniseres på grund af celleforandringer forårsaget af HPV 16/18, reinficeres med samme HPV-type. Der er publiceret data som støtter antagelsen, at en vaccine mod HPV 16 og 18 vil beskytte disse kvinder mod reinfektionen (Evidensgrad III-IV). Det er uvist, om vaccination af kvinder med en pågående infektion på vaccinationstidspunktet og som senere clearer deres infektion, beskytter mod reinfektion.

Ovenstående betragtninger gælder også for kvinder med aktiv svær vulva eller vaginal dysplasi, men der foreligger ikke valide undersøgelser.

Klinisk rekommandation

Flertallet af kvinder, der koniseres, vil ud fra teoretiske betragtninger have gavn af vaccination mod HPV. Der er publiceret data som støtter antagelsen, at en vaccine mod HPV 16 og 18 beskytter mod reinfektionen. Det er uvist, om vaccination af kvinder med en pågående infektion på vaccinationstidspunktet og som senere clearer deres infektion, beskytter mod reinfektion. Arbejdsgruppen afstår fra en klinisk rekommandation vedrørende vaccination af koniserede kvinder pga. det lave evidensniveau. Hvis koniserede kvinder vaccineres, bør man pointere vigtigheden af at følge samme kontrolprogram som de ikke vaccinerede.	D
---	----------

HPV-vaccination til immunosupprimerede

Problemstilling

Immunosupprimerede er kendt at have øget forekomst af HPV-relaterede dysplasier og cancertilfælde. Kan vaccination mod HPV 16/18 forhindre dette?

Resume af evidens

På verdensplan udgøres den største gruppe af HIV-inficerede. Herudover kan nævnes patienter, der immunosupprimeres for at forhindre graftafstødning (nyretransplanterede, knoglemarvstransplanterede), patienter der er i behandling for autoimmune lidelser og kronisk svækkede patienter som for eksempel patienter med dialysekrævende nyresvigt.

Der foreligger endnu ingen studier af HPV-vaccinens virkning på immunosupprimerede. En række forfattere har beskæftiget sig med emnet, og der er iværksat flere studier til nærmere belysning.

Palefsky et al (54) undersøgte prævalensen af HPV-infektion hos HIV-positive sammenlignet med højrisiko-HIV-negative og fandt en signifikant højere prævalens hos de HIV-positive og specielt hos patienter med lavt CD4 celletal. Man fandt også en øget forekomst af multiple HPV-typer hos HIV-positive (36% mod 12%). Heard et al (55) rapporterede i 2004, at antiretroviral terapi ikke har en overbevisende - hvis overhovedet nogen - virkning på HPV-virus.

Det er velkendt, at der er en signifikant højere forekomst af de HPV-relaterede cancerformer (cervix, vulva, anal, mundhule) hos immunosupprimerede - en op til 20 gange forøgelse (56) - og ved analcancer blandt immunosupprimerede er HPV16 endnu mere almindeligt forekommende, end den er i cervix cancer (56).

Den relative mortalitet falder med tiden efter allogen knoglemarvstransplantation, men forbliver signifikant højere (57), hvilket skyldes en signifikant højere forekomst af sekundær cancer (3-13 gange) (58;59). Tidligere i denne rapport er den høje prævalens af genital HPV-virus rapporteret, og man ved, at en stor del clears inden for de første to år. Endvidere ved man, at reaktivering af latent DNA-virus ses hos immunosupprimerede (60). Ud fra dette er det teorien, at HPV-virus kan reaktiveres og føre til cancerudvikling hos de patienter, der lever længe efter transplantationen, og endvidere at der er overbevisende grunde til at vaccinere både mænd og kvinder, der knoglemarvstransplanteres (61).

Man ved endnu ikke, hvornår og hvor tit, man skal vaccinere og ej heller, hvor længe vaccinen vil give beskyttelse til immunosupprimerede. I et iværksat amerikansk projekt vil man vaccinere 0, 2 og 6 mdr., begyndende 1 år efter knoglemarvstransplantation (eller så snart, man er ude af den immunosupprimerende behandling). Ekstra doser vil blive givet med 6 mdrs. intervaller til de patienter, der ikke serokonverterer (61).

Klinisk rekommandation

Der synes ikke at herske megen tvivl om, at HPV-vaccination til immunosupprimerede patienter har mange teoretiske fordele. Der foreligger imidlertid ikke kliniske data, som kan dokumentere teorien. Det er derfor ikke på nuværende tidspunkt muligt at fremkomme med en klinisk rekommandation.	
--	--

Referencer:

Reference List

- (1) Sundhedsstyrelsens hjemmeside: Reduktion af risiko for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomavirus (HPV) - http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination.pdf. Danish Centre for Health Technology Assessment 2007 . 2007.
Ref Type: Online Source
- (2) Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999 Mar 17;91(6):506-11.
- (3) Syrjänen KJ. Natural history of genital human papillomavirus infections. In: Lacey C, editor. *Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses*. Leeds: Leeds University Press; 1996.
- (4) Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type-specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women. *Sex Transm Dis* 2008 Mar;35(3):276-82.
- (5) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009 Apr 1;199(7):926-35.
- (6) Miller N. FDA Briefing Document - Vaccines & Related Biological Products Advisory Committee Meeting - <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM181425.pdf> . 1-66. 9-9-2009.
Ref Type: Internet Communication
- (7) Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007 Aug 28;177(5):469-79.
- (8) FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1915-27.
- (9) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1928-43.
- (10) Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs* 2008;68(3):359-72.

- (11) Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005 Jun 20;337(1):76-84.
- (12) Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009 Apr 1;199(7):936-44.
- (13) Tovar JM, Bazaldua OV, Vargas L, Reile E. Human papillomavirus, cervical cancer, and the vaccines. *Postgrad Med* 2008 Jul;120(2):79-84.
- (14) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) safety Report: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>. 2009.

Ref Type: Internet Communication

- (15) Pagliusi SR, Teresa AM. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004 Dec 16;23(5):569-78.
- (16) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007 Mar 23;56(RR-2):1-24.
- (17) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006 Dec 4;95(11):1459-66.
- (18) GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2010. 12-12-2009.

Ref Type: Generic

- (19) Rowhani-Rahbar A et al. Long-term efficacy of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. 25th International Papillomavirus Conference, Malmö . 14-5-2009.

Ref Type: Abstract

- (20) De CN, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De BP, Zahaf T, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010 Aug 31;28(38):6247-55.
- (21) American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), http://www.acog.org/acog_districts/dist9/quadrivalentHPV.pdf. 2009.

Ref Type: Internet Communication

- (22) Munoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus

- (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009 Jun 6;373(9679):1949-57.
- (23) Luna J, Saah A, Hood S, Barr E. Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV-vaccine (Gardasil) in women aged 24-45. 2007 Nov 3; 2007.
- (24) Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009 Jan 22;27(4):581-7.
- (25) Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust* 2008 Feb 18;188(4):238-42.
- (26) Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine* 2009 May 26;27(25-26):3391-4.
- (27) Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008 Oct 15;123(8):1864-70.
- (28) Nielsen A, Iftner T, Munk C, Kjaer SK. Acquisition of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women. *Sex Transm Dis* 2009 Oct;36(10):609-15.
- (29) Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004 Dec 15;190(12):2077-87.
- (30) Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003 Feb 18;168(4):421-5.
- (31) Grainge MJ, Seth R, Guo L, Neal KR, Coupland C, Vryenhoef P, et al. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis* 2005 Nov;11(11):1680-5.
- (32) Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Osler M, Iftner T. Persistence of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women. *J Med Virol* 2010 Apr;82(4):616-23.
- (33) DSOG Guidelines HPV og Atypi. 2007.
Ref Type: Internet Communication
- (34) Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts: Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzik J, Schiller JT, Garnett GP, et al., (2006).

- (35) Wright TC, Jr., Bosch FX. Is viral status needed before vaccination? *Vaccine* 2008 Mar 14;26 Suppl 1:A12-A15.
- (36) Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol* 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S2-S5.
- (37) De VH, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009 Apr 1;124(7):1626-36.
- (38) Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008 Jun 15;122(12):2827-34.
- (39) Monk BJ, Burger RA, Lin F, Parham G, Vasilev SA, Wilczynski SP. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995 May;85(5 Pt 1):709-15.
- (40) Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1991 Sep 14;338(8768):657-9.
- (41) Kreimer AR, de Gonzalez AB, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467-75.
- (42) D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1944-56.
- (43) Ault KA. Human papillomavirus vaccines: an update for gynecologists. *Clin Obstet Gynecol* 2008 Sep;51(3):527-32.
- (44) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1928-43.
- (45) Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007 May 19;369(9574):1693-702.
- (46) Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005 Jun 1;191(11):1796-807.
- (47) Mejlhede N, Bonde J, Fomsgaard A. High frequency of multiple HPV types in cervical specimens from Danish women. *APMIS* 2009 Feb;117(2):108-14.

- (48) van Hamont D., van Ham MA, Struik-van der Zanden PH, Keijser KG, Bulten J, Melchers WJ, et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006 Mar;16(2):615-9.
- (49) van Ham MA, van Hamont D., Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, Massuger LF. High-risk HPV presence in cervical specimens after a large loop excision of the cervical transformation zone: significance of newly detected hr-HPV genotypes. *J Med Virol* 2007 Mar;79(3):314-9.
- (50) Kreimer AR, Katki HA, Schiffman M, Wheeler CM, Castle PE. Viral determinants of human papillomavirus persistence following loop electrical excision procedure treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Jan;16(1):11-6.
- (51) Strander B, Ryd W, Wallin KL, Warleby B, Zheng B, Milsom I, et al. Does HPV-status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? *Eur J Cancer* 2007 Aug;43(12):1849-55.
- (52) Olsson SE. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. 2008.
- (53) Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009 Oct 14;5(10).
- (54) Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999 Feb 3;91(3):226-36.
- (55) Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther* 2004 Feb;9(1):13-22.
- (56) Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003 Oct 6;89(7):1221-7.
- (57) Socie G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med* 1999 Jul 1;341(1):14-21.
- (58) Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009 Jan 29;113(5):1175-83.

- (59) Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2001 Jan 15;19(2):464-71.
- (60) Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, Okada K, Morita R, Takahata M, et al. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 Nov;14(11):1226-30.
- (61) Savani BN, Goodman S, Barrett AJ. Can routine posttransplant HPV vaccination prevent commonly occurring epithelial cancers after allogeneic stem cell transplantation? *Clin Cancer Res* 2009 Apr 1;15(7):2219-21.

Appendiks: