

HPV-vacciner effektiva och säkra

NU DISKUTERAS MÖJLIGHETEN ATT UTROTA LIVMODERHALSCANCER

Arne Wikström, docent, överläkare, dermatologi och venerologi, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm; ordförande, sektionen för venerologi inom SSDV (Svenska sällskapet för dermatologi och venerologi)
 ● arne.wikstrom@region-stockholm.se

Kristina Elfren, med dr, överläkare, obstetrik och gynekologi, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm; ordförande i SFOG:s arbetsgrupp för cervixcancerprevention samt Svensk kolposkopiförening

Genital infektion med humant papillomvirus (HPV) har hittills varit den vanligaste sexuellt överförda infektionen i Sverige. De flesta sexuellt aktiva exponeras någon gång i livet för genitalt HPV. Virusnet smittar genom hud- eller slemhinnekontakt. Infektionen är hos de flesta asymtomatisk och läker i 80–90 procent av fallen ut inom loppet av 1–2 år. Hos kvinnor sjunker prevalensen av HPV från upp mot 50 procent vid 20–24 års ålder till under 10 procent vid 35–45 års ålder [1]. Hos män däremot ligger prevalensen mellan 20 och 70 års ålder relativt stabilt på 60–70 procent [2]. Det finns fler än 200 olika upptäckta HPV-typer. Många av dessa är kutana, medan vissa har tropism för genitalt epitel. HPV 6 och 11 orsakar vanligen kondylom, medan framför allt HPV 16 och 18 återfinns i förstadiet till cancer och i cancer. Förstadier till cancer – höggradig dysplasi (HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion) – har mestadels studerats i cervix. Förr användes begreppet cervikal intraepithelial neoplasia, CIN 2/3, för detta tillstånd. Låggradig dysplasi (LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion) motsvarar tidigare benämning CIN 1/ASCUS (atypiska skivepitelceller med osäker innebörd), vilket innebär lindriga cellförändringar. Även för övriga anogenitala cancersjukdomar används motsvarande klassificering. En stark koppling mellan onkogen HPV-typer och cervix- samt analcancer har också visats i ett flertal studier. Samband finns även mellan HPV och vulva-, vaginal- samt penis cancer och deras förstadiet. För dessa är dock kopplingen till HPV inte lika stark som för cervix- och analcancer. Man har även påvisat ett samband mellan HPV och munhåle cancer, inte minst tonsillcancer. Spekulationer finns om att HPV-vaccin samt minskad rökning kan bidra till en nedgång även av dessa cancerfall i framtiden [3].

Vaccinutveckling och implementering

I början av 2000-talet utvecklades en helt ny typ av vacciner, baserade på laboratoriefremställda så kallade virusliknande partiklar utan innehåll av virus-DNA. Vaccinerna innehåller L1-kapsidprotein och framställs via rekombinant DNA-teknik. De ursprungliga vaccinerna var ett bivalent vaccin (Cervarix), innehållande HPV 16 och 18, samt ett kvadrivalent vaccin (Gardasil 4) med HPV 6, 11, 16 och 18. Senare vidareutvecklades det kvadrivalenta vaccinet till ett nonavalent vaccin (Gardasil 9), som förutom HPV-typerna i det kvadrivalenta vaccinet även innehåller HPV 31, 33, 45, 52 och 58. Gardasil 9 är nu det upphandlade vaccinet i skolvaccinationsprogrammet. Gardasil 4 har hittills ingått i högkostnads skyddet för kvinnor upp till 26 års ålder, men är numera under avveckling i Sverige och ersätts av Gardasil 9, vilket inte ingår i högkostnads skyddet. Samtliga HPV-vacciner är profylaktiska, och för bästa effekt bör de ges före sexuell debut. Ju fler livstidspartner man haft, desto större är risken att man redan exponerats för genitalt HPV, och man får därigenom en lägre skyddseffekt av vaccinet. Program för vaccination av flickor 11–12 år finns sedan 2012 i Sverige. Från och med hösten 2020

är även pojkar inkluderade i skolvaccinationsprogrammet. Gardasil 9 kan administreras enligt ett tvådos-schema hos individer som är 9–14 år. Hos individer som är 15 år eller äldre ges Gardasil 9 enligt ett tredos-schema (0, 2, 6 månader). Vaccination av kvinnor med redan etablerad HPV-infektion, exempelvis efter excisionsbehandling, diskuteras och studier pågår.

Säkerhet

Fler än 200 miljoner doser av profylaktiskt HPV-vaccin har nu givits i världen. Studierna som föregick godkännandet av vaccinerna var bland de största läkemedelsstudierna som genomförts. Sedan introduktionen har larm kommit om läkemedelsbiverkningar som raserat vaccinationsprogrammen i flera länder. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) gjorde en gedigen genomgång av flera uppföljande studier i november 2015. Denna genomgång föranledde inte några ändringar i rekommendationen om vaccinets användning. I en Cochraneöversikt av HPV-vaccinerna 2018 konstaterades att allvarliga biverkningar och onormala utfall av graviditet var lika vanliga i kontrollgrupperna som inte vaccinerats [4]. Den vanligaste biverkan är rodnad och smärta vid insticksstället.

Många länder har problem med stort vaccinationsmotstånd. Studier har gjorts där sådana potentiella barriärer till erbjuden vaccination belysts. I de flesta studier framkommer att saklig information till föräldrar och patienter ökar vaccintäckningen. I Sverige har vi hela tiden haft ett gott förtroende för vaccinet, med en täckningsgrad hos flickor i skolvaccinationsprogrammet på cirka 80–85 procent, bland Europas högsta. Det förefaller som om täckningsgraden hos pojkar i motsvarande program är nästan lika hög.

Förebyggande vaccin

Redan i tidiga studier kunde man se en mycket god förebyggande effekt av de i vaccinerna ingående HPV-typerna. De mest omfattande studierna är gjorda på unga kvinnor, men även för unga män finns effektdata med förekomst av virus-DNA samt antikroppssvar.

HUVUDBUDSKAP

- Genital HPV-infektion är en mycket vanlig sexuellt överförd infektion som är möjlig att förebygga med vaccin.
- Profylaktisk HPV-vaccination med nonavalent vaccin erbjuds numera både pojkar och flickor i barnvaccinationsprogrammet.
- Huvudsyftet med vaccineringen är i första hand att förebygga HPV-associerad genital cancer och dess förstadiet. Som en tidig god effekt av HPV-vaccinering syns dock redan i många länder en minskning av kondylomprevalens – en åkomma som kan vara svårbehandlad och orsaka psykosexuellt lidande.

En subgrupp av män som har sex med män har också studerats beträffande anala förändringar. Vaccinet är nu registrerat som förebyggande för premaligna lesioner och cancer, orsakade av de inkluderade HPV-typerna, i cervix, vulva, vagina och anus samt för genitala vårtor orsakade av de specifika HPV-typerna.

Tidig vaccineffekt: minskning av kondylom

Man räknade initialt, för Gardasil 4, med en minskning av den tidigaste sjukdomsmarkören kondylom med 90 procent. Redan 2011, 3 år efter vaccinets införande, såg man i Australien 90 procent minskning av

»Även svenska data visar minskad förekomst av kondylom ...«

kondylom hos unga kvinnor samt 39 procent minskning hos unga heterosexuella män via flockimmunitet, men ingen minskning alls hos personer över 30 år eller hos män som har sex med män [5]. Även svenska data visar minskad förekomst av kondylom, både hos unga kvinnor och unga män [6-8]. Den goda flockimmuniteten hos män har i vissa länder varit ett argument mot att införa allmän vaccination av pojkar. Detta har tyvärr medfört att unga män som har sex med män ställts utan vaccinationsskydd.

Kondylom – en klinisk utmaning

Även om huvudsyftet med vaccinationen är cancerprofylax är kondylom ofta svårbehandlat, långdraget och innebär en stor psykosexuell börda för den drabbade. Kondylom behandlas i första hand med podofyllotoxin (Wartec). Läkemedlet finns i form av lösning eller kräm och kan användas både hos män och kvinnor. Imikvimod (Aldara) är ett annat alternativ för hembehandling med en verkningsmekanism i form av induktion av cytokiner viktiga för HPV-utläkning, till skillnad från podofyllotoxin som är rent cytotoxiskt. Inget av dessa läkemedel ska användas under graviditet. Andra behandlingar mot kondylom är exempelvis diatermi i lokalbedövning eller frysbehandling. Ingen av de tillgängliga behandlingarna är dock botande.

Vaccineffekt på cervixcancer och dess förstadier

För Gardasil 4 räknade man med en minskning av cervixcancer med 70 procent. Efter införandet av Gar-

dasil 9 uppskattar man att ca 90 procent av all känd cervixcancer bör kunna förebyggas, eftersom så stor andel av cervixcancer innehåller någon av HPV-typerna som ingår i vaccinet. Efter vaccinintroduktionen 2006 finns ett flertal svenska studier som visar på HPV-vaccinets effekt. Infektion med de HPV-typer som ingår i vaccinet har minskat signifikant [9], och en minskning av HSIL har också noterats [10]. Under hösten 2020 kunde man i en svensk registerstudie visa en effekt på cervixcancerrisken. Risken för att utveckla cervixcancer minskade med 88 procent om vaccinationen gavs före 17 års ålder och med 50 procent om åldern vid vaccination av kvinnan var 17-30 år [11]. HPV-vaccination och screening med HPV-analys för att hitta och behandla förstadier till cervixcancer är så effektiva instrument att man runt om i världen, och inom WHO, diskuterar att faktiskt kunna utrota livmoderhalscancer inom överskådlig tid. Först ut med en sådan prognos var Australien. Där har man vaccinerat flickor sedan 2007 med en täckningsgrad på 79 procent och pojkar sedan 2013 med en täckningsgrad på 73 procent. I december 2017 infördes även där ett HPV-baserat screeningprogram för att hitta förstadier till livmoderhalscancer med större precision. Man räknar med att utrota sjukdomen inom en 20-årsperiod med dessa verktyg.

Även i Sverige pågår liknande ansträngningar. Socialstyrelsen, som ansvarar för det svenska screeningprogrammet, har rekommenderat HPV-baserad screening med reflextestning med cytologi sedan juni 2015, och för närvarande pågår en översyn av dessa rekommendationer. Ett pilotprojekt för att erbjuda vaccination till de unga kvinnor som kommer på sin första cellprovskontroll planeras i flera regioner, samtidigt som kvinnor med hög risk i screeningprogrammet identifieras och kallas till särskild provtagning. Med kraftfulla insatser som dessa i alla regioner skulle vi även i Sverige ha möjlighet att på sikt utrota livmoderhalscancer. Det handlar om jämförelsevis små ekonomiska kostnader om den politiska viljan finns. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Arne Wikström har medverkat i kliniska prövningar, avslutade sedan mer än 5 år, av HPV-vaccin via Sanofi Pasteur MSD och har haft en arvode-rad föreläsning om HPV-vaccin senast i år. Kristina Elfgrén har medverkat i kliniska prövningar av vaccin 1999-2005, i internationella expertgrupper avseende HPV-vaccinanvändning samt i informationsmaterial från Sanofi Pasteur MSD.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21061*

REFERENSER

1. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, et al. 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;123(8):1864-70.
2. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. The Human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(8):2036-43.
3. Ellington TD, Henley SJ, Senkomago V, et al. Trends in incidence of cancers of the oral cavity and pharynx – United States 2007-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):433-8.
4. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. *A Cochrane review of randomized trials*. *Expert Rev Vaccine*. 2018;17(12):1085-91.
5. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011;87(7):544-7.
6. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis*. 2012;206(6):860-6.
7. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(7):469-74.
8. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine*. 2018;36(15):1917-20.
9. Söderlund-Strand A, Uhnoo I, Dillner J. Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of vaccination: the high-throughput HPV monitoring study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2757-64.
10. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, et al. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2867-74.
11. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8.

SUMMARY

HPV vaccines effective and safe

In this review we summarize the current knowledge about the HPV vaccines developed in the beginning of the 21st century. The vaccines are very effective and safe, with no serious side effects. In Sweden we have a school-based prophylactic vaccination programme for both girls and boys. To this age group, we offer two doses of the nonavalent vaccine. The main purpose of the vaccination is to decrease the rate of genital cancer and its precursor lesions. This has mainly been studied for the cervix, which is the locus for the most important HPV-related cancer. Among other HPV 16-related malignancies that can be prevented by the vaccine is anal cancer. Genital warts are a challenging benign condition difficult to treat, often associated with psychosexual consequences. In Sweden we already have seen a decrease of HPV infection, genital warts, precancerous cervical lesions and cervical cancer.