

Typning av kondylom viktig för uppföljning av HPV-vaccination

Projekt med rapportering av kondylom



ERIK STUREGÅRD, med dr, leg läkare, WHO's globala referenslaboratorium för HPV, Klinisk mikrobiologi, Universitetssjukhuset MAS

erik.sturegard@med.lu.se

ANNIKA JOHNSSON, överläkare, Centrum för sexuell hälsa, Universitetssjukhuset MAS

EVA GUSTAFSSON, biträdande smittskyddsläkare, Smittskydd Skåne

JOAKIM DILLNER, professor, WHO's globala referenslaboratorium för HPV, Klinisk mikrobiologi, Universitetssjukhuset MAS; samtliga Malmö

Ett kvadrivalent vaccin mot HPV typ 6, 11, 16 och 18 (Gardasil) och ett bivalent vaccin mot HPV typ 16 och 18 (Cervarix) finns registrerade och tillgängliga i Sverige (<http://www.mpa.se>). Infektion med HPV 16 och 18 är den främsta orsaken till livmoderhalscancer [1] och en viktig orsak till cancersjukdomar i penis, vulva, vagina, anus och tonsiller [2-6]. Infektion med HPV 6 och 11 orsakar könsvärtor (kondylom) och papillom i larynx [7, 8]. HPV 6 och 11 kan i enstaka fall orsaka låggradiga dysplasier i cervix samt Buschke-Löwenstein-tumörer anogenitalt [9].

Införande av vaccination på bred front förväntas på sikt kunna utrota dessa infektioner [10]. Kondylom har uppskattats till ca 90 procent vara orsakade av främst HPV 6, med en mindre andel orsakade av HPV 11 [7, 11]. De studier som ligger till grund för dessa siffror är dock relativt gamla, varför aktuell epidemiologi av kondylom och associerade HPV-typer måste studeras i en svensk population.

Kondylom är en relativt vanlig sjukdom, som i normalfallet läker ut av sig själv utan efterföljande problem. En mindre andel av infektionerna blir kroniska eller ger återkommande besvär. Inkubationstiden för kondylom är relativt kort, 1-6 månader, varför den första mätbara kliniska effekten av en allmän vaccination mot HPV förväntas vara en minskad förekomst av behandlingskrävande kondylom. Ett annat kliniskt viktigt tillstånd som orsakas av de »benigna« HPV-typerna är larynxpapillom, som i huvudsak orsakas av HPV 6 och 11 [8]. De kan ge ytterst svåra besvär (med enstaka dödsfall) hos barn som infekteras i samband med förlossningen.

För att skaffa kunskap om vilka HPV-typer som för närvarande orsakar kondylom i Sverige och för att praktiskt pröva ut system för att kunna följa sjukdomens epidemiologi startade vi ett pilotprojekt för rapportering av kondylom på uppdrag av Smittskyddsinstitutet.

MATERIAL OCH METOD

Eftersom en HPV-infektion vanligen är subklinisk är laboratoriepåvisad infektion inte lämplig som definition av ett fall av kondylom, då den i hög grad dels är beroende av provtagningsintensitet, dels inte ger information om klinisk sjukdom. Den kliniska diagnostiken bedöms som relativt säker så länge den utförs av en person som är van vid kondylomdiagnostik.

Huruvida träffsäkerheten i klinisk diagnostik kan bedömas genom laboratorieverifierad påvisning av HPV-infektion är

osäkert. Som definition av ett fall av kondylom har vi tills vidare använt att det ska röra sig om ett kliniskt diagnostiserat kondylom där den kliniska diagnostiken är säker.

Patienter

Alla patienter som vid patientbesök på Centrum för sexuell hälsa i Malmö (CSH) fick diagnosen kondylom tillfrågades om de ville delta i frivillig rapportering av kondylom. CSH är Malmös enda specialiserade mottagning för vuxna med misstänkt sexuellt överförda sjukdomar, och ca 25 procent av proven för klamydiadiagnostik i Malmö kommer från CSH. Patienterna kan fritt söka vård vid CSH, och det är ovanligt att de kommer på remiss. Kvinnor under 20 år och män under 23 år hänvisas dock primärt till ungdomsmottagningarna. Rapportering/provtagning skedde efter informerat samtycke från berörd patient och med tillstånd av den regionala etikprövningsnämnden i Lund. Patienter med larynxpapillom har enrollerats huvudsakligen vid öron-, näs- och halskliniken vid Universitetssjukhuset i Lund. Endast ett fåtal fall har hittills rapporterats, varför data inte redovisas nedan.

Provtagning, datahantering, svarshantering

Efter ställd diagnos tas ett prov per individ från kondylomet med en steril borste fuktad i koksalt. Borsten vispas sedan i koksalt som skickas till Klinisk mikrobiologi, Universitetssjukhuset MAS i Malmö, för analys. Särskild remiss för rapportering av kondylom används.

Datainsamling sker på Smittskydd Skåne, och smittskyddsläkaren har det övergripande ansvaret för databasen. Alla provsvar skickas till biträdande smittskyddsläkare på Smittskydd Skåne, där resultaten läggs in i databasen. Provsvar skickas inte till remitterande kliniker men finns att tillgå för den som så önskar – detta enligt önskemål från inblandade kliniker, då det saknas rutiner för klinisk handläggning av kondylom utifrån HPV-typ. Patientinformationen uppger om möjligheten att

SAMMANFATTAT

Kondylom är en tidig manifestation av en sexuellt överförd infektion med humant papillomvirus (HPV).

Vaccin mot HPV typ 6, 11, 16 och 18 finns tillgängligt, och kondylom kan därför betraktas som en sjukdom som går att förebygga.

Ett pilotprojekt om rapportering och typning av kondylom har genomförts. HPV typ 6 och 11 identifierades i endast 60 procent av fallen. Någon av de

fyra HPV-typerna som ingår i det kvadrivalenta vaccinet återfanns i ca 72 procent av fallen av kondylom.

Cancerassocierade HPV-typer var betydligt vanligare i kondylom hos kvinnor än i kondylom hos män.

Pilotprojektet har givit värdefulla praktiska erfarenheter och ger en bas för att uppskatta fördelningen av HPV-typer i kondylom innan utbredd HPV-vaccination genomförs.

få tillgång till provsvar genom registerutdrag, men ingen patient har begärt detta.

Påvisning och typning av HPV

Klinisk mikrobiologi i Malmö är WHO:s globala referenslaboratorium för HPV-diagnostik. Den referensmetod som används är baserad på en PCR-teknik som amplifierar de allra flesta kända HPV-typer. Vilken (eller vilka) typer som finns i provet bestäms genom hybridisering med typspecifika oligonukleotider fastsatta på olika färgade kulor, och därefter görs bestämning av vilka kulor som är positiva med flödescytometri (Luminex-metod) [12]. För närvarande utförs typning för 23 HPV-typer samt för förekomst av HPV över huvudet (universell HPV-prob). Om en universell HPV-prob är positiv, men de typspecifika proberna är negativa, bestäms HPV-typen genom sekvensering. Metoden kan således i ett steg både påvisa och typa HPV och har möjlighet att med tillägg av sekvensering påvisa de allra flesta existerande HPV-typer. Vid alla analyser körs även PCR för en human gen (betaglobin) för att verifiera att provet innehåller adekvat provmaterial.

Beräkning av könsskillnader mellan förekomst av olika HPV-typer i kondylomen har utförts i Stata med logistisk regression, som kompenserats för ålder.

RESULTAT

Under 2006 och de första nio månaderna av 2007 rapporterades 330 individer med kondylom, 128 kvinnor och 202 män. Huvuddelen av patienterna var mellan 20 och 30 år (Tabell I). Fördelningen påminner om åldersfördelningen av alla kondylom som rapporteras till patientregistret vid Socialstyrelsen (Tabell I). Totalt var 34/330 (10 procent) av proven icke-bedömbare (negativa för human kontrollgen). Andelen dåliga prov var väsentligen högre hos män (15 procent) än hos kvinnor (2 procent), vilket tyder på att den använda provtagningstekniken är adekvat för kvinnor men måste förbättras för män. Av de adekvata proven var 153/171 (89 procent) HPV-positiva för män och 113/125 (90 procent) för kvinnor.

26 typer av HPV

26 olika HPV-typer identifierades i kondylomen (Tabell II). Flertalet av dessa har endast hittats i enstaka prov. Utöver HPV 16 och 18 identifierades högrisktyperna HPV 31, 33, 35, 39, 52, 56, 58, 59 och 73 samt den troliga högrisktypen HPV 66 [1, 13]. Utöver HPV 6 och 11 hittades lågrisktyperna HPV 7, 10, 40, 42, 43, 70, 76, 84, 86, 89, 90 och 91 [1, 13].

HPV 6 kunde påvisas i endast 53 procent av de adekvat provtagna kondylomen, vilket är avsevärt lägre än förväntat baserat på tidigare litteratur (~90 procent) [11]. HPV 16 var däremot vanligare än förväntat och påvisades i 13 procent av kondylomen, med tendens till att vara vanligare hos kvinnor än hos män, oddskvot, OR, 0,51 (95 procents konfidensintervall, CI, 0,25–1,03) kompenserat för ålder. I de fall där HPV 16 detekterades var det den enda påvisade HPV-typen i kondylomet i ca hälften av fallen hos kvinnor och i merparten av fallen hos män.

HPV 18 hittades i drygt 4 procent av kondylomen och var vanligare hos kvinnor, OR 0,15 (95 procents CI 0,03–0,70) kompenserat för ålder. I de fall där HPV 18 hittades var det enda HPV-typ i omkring en tredjedel av fallen. Högrisktyper av HPV var betydligt vanligare i kondylom hos kvinnor (56/125 positiva; 45 procent) än hos män (43/171 positiva; 25 procent), OR 0,47 (95 procents CI 0,28–0,77) kompenserat för ålder.

I 213/296 (72 procent) av kondylomen fanns HPV-typer som täcks av det kvadrivalenta vaccinet, dvs lågrisktyperna HPV 6 och 11 samt högrisktyperna HPV 16 och 18 (vaccintyper). Av dessa 213 kondylom hade 163 en infektion med endast en typ

TABELL I. Det svenska patientregistret registrerar alla sjukbesök i Sverige i både öppen och slutenvård. Den betydande andel fall av kondylom som hanteras av primärvården registreras inte. Tabellen visar åldersprofilen hos patienter diagnostiserade med kondylom på sjukhus. Antalet rapporterade fall har varit relativt konstant under perioden 2002–2005, och genomsnittliga värden för de fyra åren visas. Prov från kondylom diagnostiserade vid Centrum för sexuell hälsa i Malmö visar en liknande åldersfördelning som hela landet.

Ålder	Patientregistret			Kondylomrapportering i Skåne		
	Män	Kvinnor	Totalt	Män	Kvinnor	Totalt
0–4	3	7	10			
5–9	2	2	4			
10–14	2	5	7			
15–19	74	419	493	3	5	8
20–24	641	819	1 460	47	57	104
25–29	655	442	1 097	79	34	113
30–34	282	199	482	32	14	46
35–39	151	115	266	18	11	29
40–44	70	68	138	12	4	16
45–49	41	44	85	5	2	7
50–54	24	25	49	3	0	3
55–59	21	20	41	2	0	2
60–64	13	13	26	0	1	1
65–69	9	11	20	1	0	1
70–74	7	7	13			
75–79	5	3	8			
80–84	2	3	5			
85+	0	1	1			
Totalt	2 000	2 203	4 203	202	128	330

och 18 fall samtidig infektion med två vaccintyper. I de 32 fall (11 procent) där samtidig infektion också med annan HPV-typ kunde påvisas är det inte säkert om förebyggande av vaccintypen av HPV också hade förebyggt kondylomet. HPV 16 och 18, som bägge täcks av tillgängliga vacciner, påvisades hos 49/296 (17 procent) av testade kondylom. I hälften av dessa var HPV 16 eller 18 den enda HPV-typen. Infektion med multipla typer av HPV var relativt vanligt i kondylomen. Infektion med endast en HPV-typ fanns hos 208/296 kondylom (70 procent), med två typer i 39 kondylom (13 procent) och i 15 fall (5 procent) rörde det sig om >2 HPV-typer. I 30 procent av kondylomen hos kvinnor och i 10 procent hos män detekterades mer än en HPV-typ.

DISKUSSION

Pilotprojektet med rapportering av kondylom har i huvudsak utförts vid CSH i Malmö, där läkare och övrig personal är vana vid att diagnostisera kondylom. För närvarande är projektet i en utvärderingsfas, där vi successivt engagerar fler mottagnings- och i Region Skåne med vana av kondylomdiagnostik. Framför allt kommer ungdomsmottagningar att enrolleras för att jämföra fördelningen av olika HPV-typer i olika åldersintervall. Hitintills har kondylom rapporterats hos endast ett fåtal individer <20 år. Eftersom ett stort antal individer smittas i lägre åldrar kan insatser för att säkra att också yngre individer med kondylom rapporteras ge viktig information om de åldersintervall där en effekt av HPV-vaccination först kan förväntas.

Vaccinationens täckning

Data från projektet tyder på en oväntat låg förekomst av HPV 6

TABELL II. Samtliga detekterade HPV-typer. För kondylom med multipla HPV-typer redovisas varje påvisad typ som en observation. Redovisade procentsatser har baserats på totalt antal korrekt provtagna kondylom (positiva för en human kontrollgen).

HPV-typ	Antal individer (procent)
HPV 6	156 (52,7)
HPV 11	24 (8,1)
HPV 16	38 (12,8)
HPV 18	13 (4,4)
HPV 66	17 (5,7)
HPV 42	17 (5,7)
HPV 59	14 (4,7)
HPV 31	12 (4,1)
HPV 33	7 (2,4)
HPV 39	6 (2,0)
HPV 43	6 (2,0)
HPV 56	5 (1,7)
HPV 58	5 (1,7)
HPV 73	4 (1,4)
HPV 70	3 (1,0)
HPV 91	3 (1,0)
HPV 7	2 (0,7)
HPV 52	2 (0,7)
HPV 90	2 (0,7)
HPV 10	1 (0,3)
HPV 35	1 (0,3)
HPV 40	1 (0,3)
HPV 76	1 (0,3)
HPV 84	1 (0,3)
HPV 86	1 (0,3)
HPV 89	1 (0,3)

i kondylom. Detta kan få betydelse för uppskattning av hur väl HPV-vaccinet skyddar mot kondylom i allmänhet och för utformning och tolkning av den tidiga kliniska utvärderingen av vaccinationsinsatserna. I endast 72 procent av kondylomen kunde HPV 6, 11, 16 eller 18 påvisas. Dessutom fanns både ett vaccintypvirus och ett annat HPV-virus bland 11 procent av kondylomen. För dessa kondylom med multipla HPV-typer kan det således inte med säkerhet sägas om de skulle ha kunnat förebyggas med vaccination.

Det måste understrykas att denna pilotstudie undersökt en-

REFERENSER

- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.
- Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol.* 2002;84(2):263-70.
- Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1350-8.
- Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(20):1516-23.
- Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(1):21-31.
- Pintos J, Black MJ, Sadeghi N, Ghadirian P, Zeitouni AG, Viscidi RP, et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: a case-control study in Montreal, Canada. *Oral Oncol.* 2008;44(3):242-50.
- Gissmann L, deVilliers EM, zur Hausen H. Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. *Int J Cancer.* 1982;29(2):143-6.
- Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory

papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope.* 2004;114(11 Pt 2 Suppl 104):1-23.

- Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(2):199-207.
- Dillner J, Andrae B, Westermarck B. Svensk konsensus om vaccination mot cervixcancer. Vaccinprogram bör införas i grundskolan med sikte på att utrota HPV16/18. *Läkartidningen.* 2006;103(44):3377-9.
- Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol.* 1995;33(8):2058-63.
- Schmitt M, Bravo IG, Snijders PJ, Gissmann L, Pawlita M, Waterboer T. Bead-based multiplex genotyping of human papillomaviruses. *J Clin Microbiol.* 2006;44(2):504-12.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27.
- Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis.* 2007;196(10):1447-54.

Klara könsskillnader

Den klara skillnaden i förekomst av högrisktyper av kondylom mellan kvinnor och män är inte tidigare beskriven i litteraturen och behöver studeras närmare. För närvarande samlas kliniska uppgifter om kondylom in för att avgöra om kondylomets lokalisering och/eller hudtyp (förhornad hud eller slemhinna) kan ha betydelse för vilken HPV-typ som kan ligga bakom.

Den tydliga könsskillnaden också i andelen icke-adekvata prov kan möjligen tyda på svårigheter att få med tillräckligt rikligt cellmaterial enbart med borstning när det är fråga om förhornat epitel. Ett flertal tidigare studier har beskrivit provtagningsmetoder för HPV-test på män, där huden först ruggas upp med fint »sandpapper« eller fil, som troligen skulle kunna ge bättre resultat.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis finner vi att rutinmässig rapportering och typning av kondylom är relativt enkel att genomföra som en del av klinisk rutin och att även ett pilotprojekt begränsat till en enda klinik kan ge förvånansvärt mycket ny information. En kombination av uppföljning av förskrivning av läkemedel mot kondylom (podofyllotoxin och imikvimod), kondylomdiagnoser i patientregistret och rapportering med HPV-typning från ett begränsat antal intresserade kliniker spridda över landet skulle troligen räcka för att ge en god bild av om HPV-smitans spridning minskar som förväntat efter vaccination.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Annika Johnsson har deltagit i HPV-vaccinationsprövning (Merck). Joakim Dillner har deltagit i en internationell styrgrupp för HPV-vaccinationsprövningar och erhållit arvode från tillverkaren MSD.*