

# Cervarix mot Gardasil: hälsoekonomisk tävling eller cancerprevention?

I Storbritannien startade allmän, gratis vaccination av skol flickor mot humant papillomvirus (HPV) år 2008. Jit och medarbetare räknade på kostnader och effekter för vaccinerna Cervarix (GSK) och Gardasil (Sanofi Pasteur MSD, SPMSD). Cervarix vann upphandling-

Nu är det dags för en ny brittisk upphandling av HPV-vaccin. I Sverige kämpar vi med vår första, som stoppats av överklagande ett, överklagande två, ny upphandling och överklagande tre.

Jit och medarbetare har gjort en uppdatering och publicerat resultaten [1]. Som brukligt inom hälsoekonomi har man räknat med kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Kvinnor som behandlas för cervixcancer bedömdes få sin livskvalitet nedsatt med 0,24–0,33 QALY per år. Varje tillfälle med kondylom ansågs reducera livskvaliteten med 0,018 QALY.

Litteraturstudier visade att fördelarna med Gardasil var effekt på kondylom och troligen på larynxpapillomatos (HPV-typerna täcks inte av Cervarix), likaså på förstadiet till cancer i vagina, vulva, penis och svalg (Cervarix har troligen likartad effekt, men studier saknas). Fördelarna med Cervarix var längre duration av immunitet, bättre skydd mot HPV 18 och bättre korskydd (skydd mot onkogen HPV-typer som



Foton: SPL/IBL

Vilket blir valet? Sverige kämpar med den första upphandlingen, och Storbritannien ska göra sin andra.

inte finns i vaccinet). Jag sammanställde i våras en tabell över då kända för- och nackdelar med Cervarix och Gardasil [Axelsson I, et al. HPV – vaccination av ungdomar. <<http://www.internetmedicin.se>>].

De brittiska forskarna har ställt upp tolv scenarier och drar några slutsatser: Om man ser valet mellan vaccinerna som en rent hälsoekonomisk tävling så vinner Gardasil med bred marginal – om vaccinnernas pris är lika. Alternativt kan man anse att död i cancer hos medelålders kvinnor (kanske tonårsmammor) aldrig kan kompenseras av att ett stort antal unga människor slipper bli deprimerade och äklade av icke-dödliga kondy-

lom. Då har Cervarix fördelar: »However, if the object of HPV vaccination is solely cancer prevention, then the bivalent vaccine (Cervarix) is likely to prevent more cancers and cancer deaths than the quadrivalent vaccine (Gardasil).« I Italien har man valt Cervarix och räknar med att förebygga 295 fler cancerfall men få 25 848 fler fall av kondylom per år än om man valt Gardasil [2; en av författarna är anställd av GSK].

Studien av Jit et al är väl förenlig med tidigare, ofullständigare studier. En av författarna har fått anslag från SPMSD; övriga är oberoende.

De som upphandlar HPV-vaccin i Storbritannien och Sverige måste nu fråga sig: Ska vi främst sträva efter en hälsoekonomiskt optimal upphandling eller ska vi främst förebygga cancer? I Italien räknar man med att ett fall av cancer som förebyggts i ena vägskaalen (Cervarix) svarar mot 88 fall av kondylom som förebyggts i den andra vägskaalen (Gardasil).

Inge Axelsson

professor i medicinsk vetenskap,  
Mittuniversitetet, Sundsvall/Östersund;  
barnläkare, Östersunds sjukhus

1. Jit M, et al. *BMJ*. 2011;343:d5775.
2. Capri S, et al. *Gynecologic Oncology*. 2011;121(3):514-21.

## Medvetenheten om bröstcancer hos män behöver öka

Män diagnostiseras senare och med mer avancerad bröstcancersjukdom än kvinnor. Men de har ändå bättre överlevnad i sjukdomen än jämförbara kvinnliga patienter. Det visar en studie i *Journal of Clinical Oncology*.

Bröstcancer är en sällsynt sjukdom hos män, men precis som hos kvinnor ökar risken med stigande ålder. En del studier har rapporterat sämre prognos för manlig bröstcancer än för kvinnlig, men generellt sett föreligger mycket mindre data för manlig bröstcancer.

Genom att kombinera data från sex cancerregister runt om i världen, bla från Sverige och Singapore, kunde den aktuella studien skapa ett stort dataset över samtliga bröstcancerfall i länderna åren 1970–2007. Man kompletterade

sedan med data om befolkningen i de olika länderna. Incidensen av bröstcancer var runt 67 fall per 100 000 personår för kvinnor men bara 0,4 per 100 000 personår för män. Manlig bröstcancer stod för runt 0,6 procent av all bröstcancer. Kvinnor diagnostiserades vid en medianålder på ca 62 år, medan män diagnostiserades vid ca 70 års ålder.

Manliga patienter hade sämre bröstcancerspecifik femårsöverlevnadskvot än kvinnliga (0,72 mot 0,78, en signifikant skillnad), vilket ökade risken för död i sjukdomen. Men efter justering för bla ålder, stadium och behandling (från de register som hade sådana uppgifter) visade det sig att män faktiskt hade signifikant bättre överlevnad i sjukdomen än jämförbara kvinnor.

Incidensen av bröstcancer hos män var stabil låg under studietidens 40 år, men manliga patienter diagnostiserades alltså vid högre ålder och mer avancerat stadium än kvinnliga. Skillnaden i överlevnad kunde huvudsakligen förklaras av detta samt av att behandlingarna skilde sig mellan grupperna.

Forskargruppen anser därför att medvetenheten om bröstcancer hos män bör öka för att förbättra chanserna till tidig detektion och att tydligare behandlingsriktlinjer bör införas.

Karin Sundström,

läkare, doktorand, Karolinska institutet,  
Stockholm

- Miao H, et al. *J Clin Oncol*. Epub 3 okt 2011.  
doi:10.1200/JCO.2011.36.8902

## SBU detaljgranskar metod för icke-invasiv RhD-bestämning

Rhesusfaktor D (RhD) är ett protein på utsidan av erytrocyterna. Majoriteten av alla människor (ca 85 procent av dem med europeisk härkomst) har detta protein på sina röda blodkroppar, men en minoritet, 15 procent, har det inte. Vid graviditet kan proteinet ställa till problem om modern inte har proteinet (RhD-negativ) men barnet har det. Modern kan bilda antikroppar mot proteinet, vilket kallas Rh-immunisering. Dessa antikroppar kan angripa barnets röda blodkroppar och öka risken för komplikationer vid en kommande graviditet om även nästa barn är Rh-positivt. Det är därför viktigt att bestämma barnets blodgrupp för RhD-negativa mödrar så att profylaktiska insatser och kontroller kan göras för att minska risken för graviditetsrelaterade komplikationer.

Icke-invasiv prenatal diagnostik (NIPD, non-invasive prenatal diagnosis) är en metod genom vilken man kan bestämma bland annat fostrets blodgrupp och kön i ett blodprov från modern. Principen bygger på att man letar efter små »bitar« av barnets DNA som finns i moderns blod. Det innebär att man inte behöver göra ett fostervattensprov, med de risker det innebär.

SBU har sammanställt det vetenskapliga stödet för metoden i en färsk rapport. Myndigheten har detaljgranskat 30 studier inom fältet och analyserat metodens evidens. För användning av NIPD-metoden för att RhD-bestämma fostrets blodgrupp hos kvinnor som man vet är RhD-immuniserade finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd, konstaterar SBU. Stödet avser att metoden har en specificitet och sensitivitet kring 99 procent.

SBU har också tittat på möjligheten att screena samtliga gravida som är RhD-negativa vid graviditet (dvs inte bara RhD-immuniserade). NIPD-metodens evidens för att RhD-bestämma fostrets blodgrupp hos samtliga RhD-negativa kvinnor (alltså inte bara RhD-immuniserade) är måttligt starkt, enligt SBU. Stödet avser att metoden har en specificitet och sensitivitet kring 99 procent.

Screening av alla gravida RhD-negativa kvinnor skulle innebära ca 16 500 undersökningar per år. Vad detta skulle få för hälsoekonomiska och organisato-

risks konsekvenser kan man, baserat på de publicerade studier som finns inom fältet, inte dra några slutsatser kring i nuläget, konstaterar myndigheten.

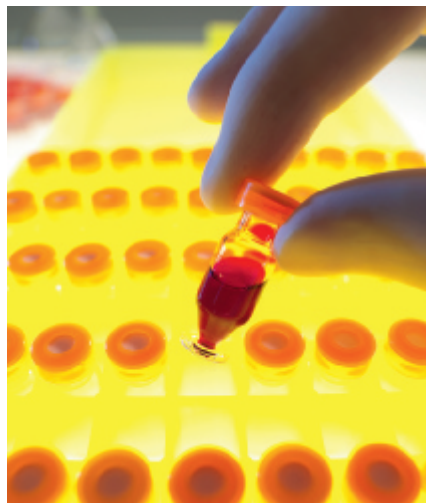
Det finns ett antal olika blodantigener som är betydligt mer ovanliga än RhD och som skulle kunna analyseras med metoden, däribland RHC, RHc, KELI och RHE. Evidensen för att använda metoden för att analysera dessa är svag. SBU bedömer att det i dagsläget saknas vetenskapligt stöd för att kunna bedöma NIPD:s sensitivitet och specificitet avseende dessa blodantigener.

Att använda NIPD för att bestämma fostrets kön görs inte i Sverige i dag. Metoden skulle visserligen kunna användas till detta men bara givet att en medicinsk indikation finns, tex om risk finns för sjukdomar som är bundna till X-kromosomen. Att använda denna eller andra metoder för att bestämma kön i »familjeplaneringssyfte« är oetiskt, konstaterar man i rapporten och hänvisar till att frågan diskuterats av Statens medicinsk-etiska råd. SBU konstaterar att det vetenskapliga stödet är begränsat för att använda NIPD för könsbestämning.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist  
andershansen74@hotmail.com

SBU. Alert-rapport 2011-07.



För att RhD-bestämma fostrets blodgrupp hos kvinnor som man vet är RhD-immuniserade har NIPD »måttligt starkt« vetenskapligt stöd. För könsbestämning är det vetenskapliga stödet »begränsat«.

Foto: SPL/IBL

## SNP-koppling till svar på astmaterapi

Det är välkänt att vissa astmapatienter svarar sämre på inhalationsbehandling med glukokortikoider. Nu presenteras en studie i New England Journal of Medicine om genetiken bakom detta.

Författarna har utgått från barn och ungdomar mellan 5 och 12 år med medelsvår astma. Dessa har ingått i vad som kallas Childhood asthma management program (CAMP). Deltagarna har behandlats med inhalationer av glukokortikoid (budesonid, som bla saluförs som Pulmicort) eller placebo. Man har haft tillgång till lungfunktionsundersökningar och vävnadsprov från barnen och deras föräldrar. Utifrån proven har man tittat på ett stort antal (drygt 530 000) enbaspolymorfier (SNP) i genomet. Därigenom har man identifierat 13 intressanta SNP. Dessa har sin tur undersökts i ytterligare en kohort med 935 barn och vuxna med astma.

Man har på så sätt identifierat en SNP inom en gen som kan kopplas till hur väl individen svarar på inhalationsbehandling med glukokortikoider. Genen i fråga kallas GLCCI1 (glukocorticoid-induced transcript 1 gene), och den aktuella SNP:n, kallad rs37973, innebär att uttrycket av GLCCI1 sänks. Detta är i sin tur korrelerat med sämre svar på glukokortikoidbehandling, definierat som minskad FEV<sub>1</sub>. Författarna har noterat att det var 2,5 gånger vanligare att homozygoter för genen i »ofördelaktig« form befann sig i den fjärdedel av samtliga individer i kohorten som svarat sämst på behandlingen.

Den aktuella polymorfien är vanlig: 16 procent av befolkningen tros vara homozygota för genen i formen som innebär sämre behandlingssvar. Genen förklarar dock bara en del av den totala variabiliteten i svaret på inhalationsbehandlingen. I en kommentar till artikeln beskrivs resultaten som intressanta men »inte överväldigande« av Jeffrey Drazen, medicinprofessor vid Harvarduniversitetet, som understryker behovet av studier med fokus på de kliniska konsekvenserna av de genetiska fynden. Med andra ord: Hur kan man med hjälp av genetisk testning av barn med astma skraddarsy behandlingen av sjukdomen?

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Tantisira KG, et al. N Engl J Med. 2011;365:1173-83.

## Fördröjd PCI kopplad till ökad risk för hjärtsvikt

Fördröjning av primär perkutan intervention (PCI) vid misstänkt hjärtinfarkt är kopplad till ökad risk för hjärtsvikt i efterförloppet, enligt en studie publicerad i *Annals of Internal Medicine*.

Det är välkänt att systemfel som orsakar fördröjning i tiden från symptomdebut till fibrinolys eller primär PCI vid ST-höjningsinfarkt (STEMI) är kopplat till ökad dödlighet, därav rekommendationen att tiden från första kontakt med sjukvården till dess att reperfusionsterapi påbörjas inte bör överstiga 90–120 minuter. Det finns dock mindre data kring risken för ökad morbiditet efter fördröjningar.

I en dansk registerstudie granskades samtliga fall av ST-höjningsinfarkt eller förmodat nyttillkommet vänstergrenblock som ingick i Västra Danmarks hjärtregister från 1999 till 2010. Detta angiografi-/kronarinterventionsregister innehåller bla kliniska data och tiderna för symptomdebut, första anrop/

»...fördröjning på grund av systemfel var även i multivariata analyser kopplad till risk för hjärtsvikt.«

kontakt med akutsjukvården och hjärtkateterisering. Övriga data inhämtades från befolkningsregistret samt patientregistret.

Totalt identifierades 7952 patienter med misstänkt STEMI och adekvata uppgifter om vilka tider som gällt. Den genomsnittliga fördröjningen från symptomdebut till behandlingsstart var 4,2 timmar, varav patientens fördröjning (patient delay) beräknades orsaka 2,3 timmar och systemfördröjningar 2,2 timmar. Mediantiden för uppföljning var 3,1 år. Under denna tid dog totalt 18 procent av patienterna, och ytterligare 10 procent diagnostiserades med hjärtsvikt (runt 4 procent via sjukhusinläggning och 6 procent via hjärtmottag-

ning). Patientfördröjning var inte självständigt kopplad till risk för hjärtsvikt under uppföljningen, men fördröjning på grund av systemfel var även i multivariata analyser kopplad till risk för hjärtsvikt. Varje ytterligare timme av sådan fördröjning ledde till ökad risk för hjärtsvikt (hazard-kvot 1,09 per timme; 95 percents konfidensintervall 1,02–1,18).

Studien var inte randomiserad, och det är erkänt svårt att studera tid på grund av patientfördröjning då denna varierar stort. Fördröjning som beror på systemfel kvarstår dock som den tydligaste faktorn som kan påverkas i händelseförloppet, och studien stärker det fortsatta behovet av att minimera dessa.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Juhl Terkelsen C, et al. *Ann Intern Med*. 2011;155:361-7.

## Barnadödligheten sjunker globalt – men mycket arbete återstår

Under det senaste decenniet har barnadödligheten i utvecklingsländerna minskat, och jämfört med 1990-talet tycks den positiva utvecklingen på global basis ha accelererat. I *Lancet* presenteras en sammanställning kring ett antal av de så kallade millenniemålen (Millennium development goals), ett antal målsättningar som antogs av FN och dess 193 medlemsstater år 2000 för att konkretisera ansträngningar som måste göras för att minska fattigdom och svält i utvecklingsländer.

I de åtta målen ingår att minska mödrar- och barnadödlighet. Millenniemål nummer fyra avser barnadödlighet, och för att uppfylla det ska ett land minska barnadödligheten för barn under 5 års ålder med två tredjedelar år 2015 jämfört med år 1990, som betraktas som »utgångsläget«. För att uppfylla mål fem, som avser mödradödlighet, ska mödradödligheten minska med tre fjärdedelar under samma period.

Tittar man globalt noteras att 11,6 miljoner barn under 5 år avled 1990. I år beräknas siffran ha sjunkit till 7,2 miljoner. Av dessa 7,2 miljoner avlider 2,2 miljoner under sina sex första levnadsdagar, 700 000 avlider mellan levnadsdag 7 och 28, medan 2,1 miljoner avlider



Foto: Colourbox

Allt fler barn överlever sin 5-årsdag.

mellan den första månaden och det första året. Resterande 2,2 miljoner barn avlider då de är mellan 1 och 5 år gamla. Utvecklingen med fallande barnadödlighet har, som nämnts, accelererat under det senaste decenniet jämfört med 1990-talet i en majoritet av jordens länder. Totalt observeras detta i 106 länder; exempelvis kan nämnas länder som Marocko, Kenya och Zimbabwe, där barnadödligheten i genomsnitt sjunkit med mer än åtta procent per år under det senaste decenniet, dock från höga ursprungsnivåer.

Om den nuvarande trenden håller i sig beräknas 31 länder uppnå mål fyra år

2015, 13 länder når mål fem, medan 9 länder når både mål fyra och fem, däribland Iran, Peru, Syrien, Tunisien, Kina, Libyen och Maldiverna. Nu återstår mindre än fyra år till 2015, och det faktum att en mycket hög andel av världens utvecklingsländer uppvisat en accelererande trend där barnadödligheten (och även mödradödligheten) fallit snabbt är givetvis positivt.

Samtidigt visar resultaten att det går att påskynda utvecklingen ytterligare, skriver författarna, som understryker behovet av nya ansträngningar för att målen ska kunna uppnås i fler länder år 2015. Ett område där behoven är särskilt stora gäller begränsning av dödsfallen bland nyfödda, vilket fortfarande är mycket eftersatt i många länder. Omfattande satsningar på att utbilda kvinnor i fattiga länder i kombination med program för att minska antalet döda och smittade i infektionssjukdomar är två faktorer som sannolikt bidragit till den positiva utvecklingen.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Lozano R, et al. *Lancet*. 2011;378:1139-65. doi:10.1016/S0140-6736(11)61337-8