
Behövs HPV-vaccinering i Finland?

JORMA PAAVONEN OCH DAN APTER

HPV och cervixcancer

Även om cervixcancer kan förhindras, diagnostiseras årligen upp till 60 000 nya fall i Europa. Det bekymrande är att cervixcancer ökar speciellt hos yngre kvinnor. Incidensen varierar mycket i Europa (1). Detta reflekterar naturligtvis olika screeningsystem i olika länder. Organiserad screening förekommer bara i ett fåtal europeiska länder (Finland, Sverige, Norge, Danmark, Island, Nederländerna, England, Skottland, Ungern och Slovenien). Screening inleddes i Finland redan 1963 och därefter har cervixcancerincidensen minskat ungefär 80 procent. Tyvärr är situationen för unga kvinnor nuförtiden sämre än på 1960-talet (Figur 1).

Harald zur Hausens forskargrupp upptäckte i början av 1980-talet att papillomvirus (HPV) orsakar cervixcancer, inte herpes simplex-virus (2, 3). Denna upptäckt ledde till nobelpriset i medicin förra året. Ungefär 70 procent av alla cervixcancerfall orsakas av HPV 16 och 18 (Figur 2) (4). De näst viktigaste HPV-typerna är 45 och 31 med en andel på ungefär 10 procent. Onkogen HPV-

typer orsakar också åtminstone 50 procent av vulvacancer och vaginal cancer, ungefär samma andel av peniscancer, ungefär 90 procent av anuscancer och där till 10–20 procent av munhåle- och struphuvudscancer (Figur 3). Man kan räkna med att HPV endast i Finland orsakar upp till 300 cancerfall. Därtill orsakas 90 procent av kondylom, som är överraskande vanligt hos sexuellt aktiva individer, av HPV-typerna 6 och 11 (5).

Sekundär prevention genom screening

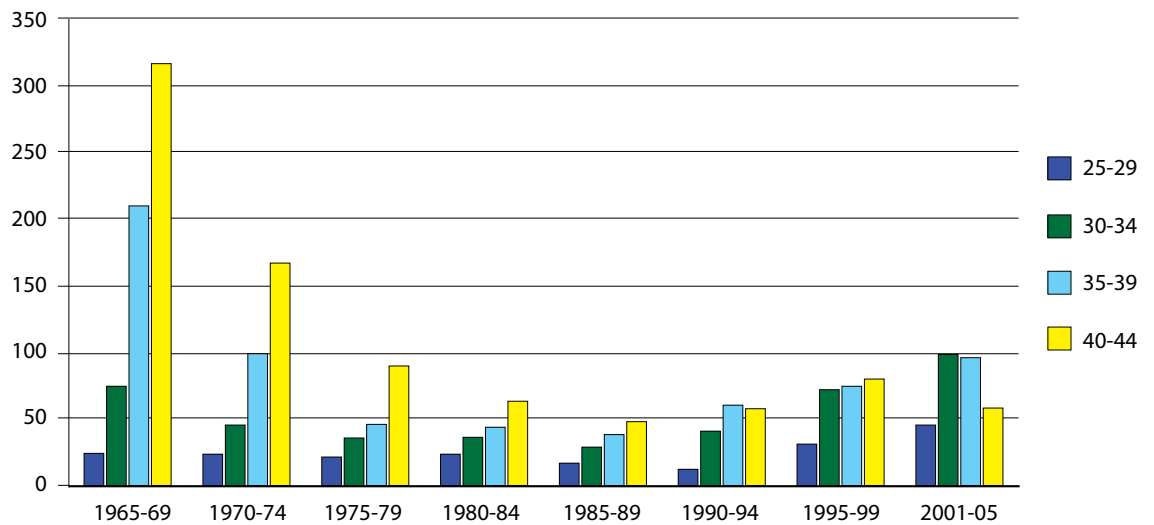
I princip är cervixcancer en sjukdom som kan förhindras. Tyvärr fungerar primärpreventionen inte så bra. Tyvärr ökar riskbeteendet hos yngre individer. Därför har cervixcancer ökat också bland yngre kvinnor. Ett annat problem är att yngre åldersgruppers deltagande i screening är mindre aktivt än äldre åldersgruppers.

Sekundär prevention genom gynekologisk cellprovskontroll (s.k. papa) har varit effektivt eftersom den i Finland har varit organiserad och systematisk. Cellprovskontroll som opportunistisk screening är inte så bra som statistiker från andra europeiska länder visar. Genom screening har tyngdpunkten flyttats till lindriga cellförändringar och deras utvärdering, behandling och uppföljning. Detta orsakar hälsovården stora kostnader (6). Man vet att ungefär 80–90 procent av alla HPV-infektioner läker spontant. Persisterande långvariga infektioner orsakade av onkogen HPV-typer kan progrediera, men det gäller bara en mycket liten del av alla HPV-infektioner (7). Detta betyder också att hela screeningsystemet är ganska dyrt och komplicerat med upprepade undersökningar och åtgärder, till exempel kolposkopier och

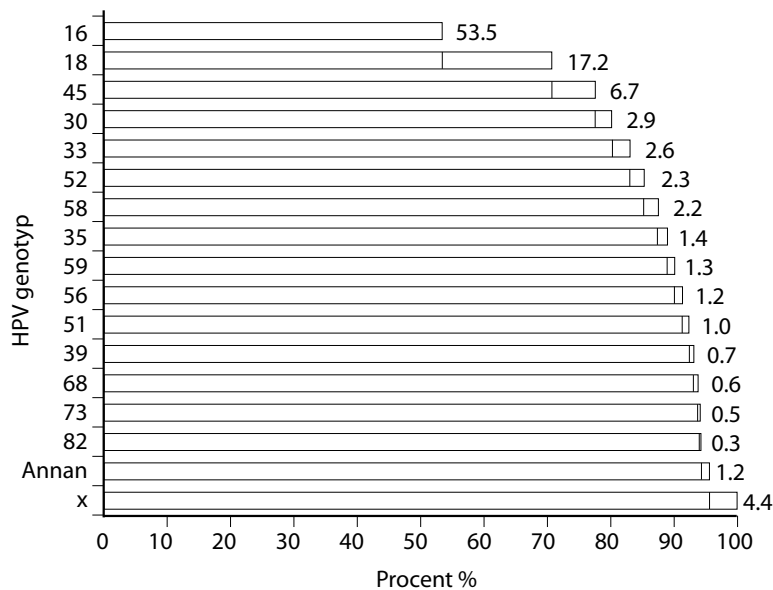
FÖRFATTARNA

MKD **Jorma Paavonen** är professor i obstetrik och gynekologi vid Helsingfors universitet och överläkare vid Kvinnokliniken, HUCS.

MKD **Dan Apter** är överläkare för Kliniken för sexuell hälsa vid Finska Befolkningsförbundet (Väestöliitto) i Helsingfors. Han arbetar med ungdomsgynekologi- och preventivmedelsfrågor.



Figur 1. Antal diagnostiserade cervixcancerfall per år i Finland i angivna åldersgrupper efter introduceringen av Papa-screening på 1960-talet.

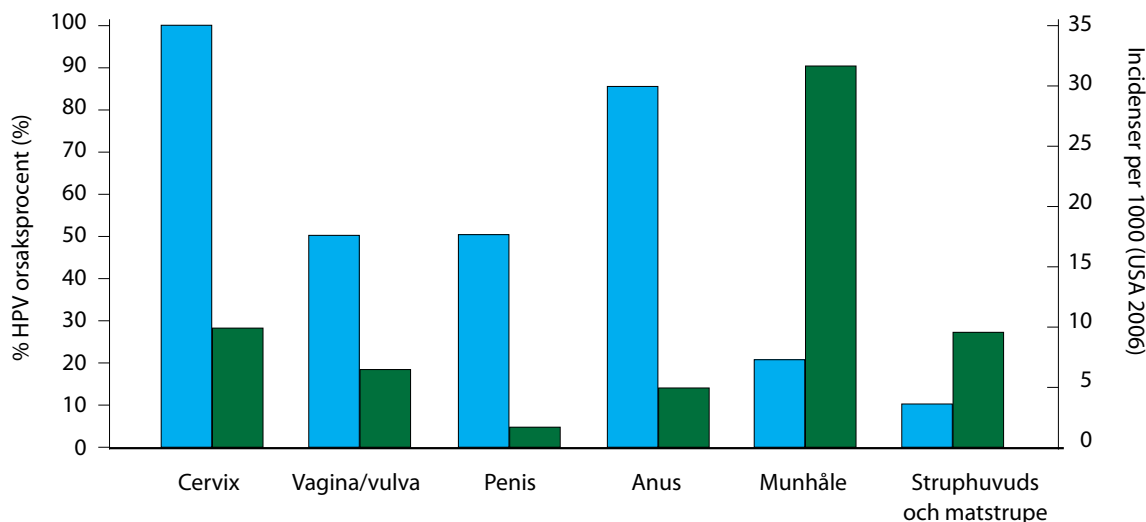


Figur 2. Andelen cervixcancer förorsakade av de olika HPV-genotyperna.

biopsier. Deltagandet varierar också och kan orsaka problem. Det viktigaste är naturligtvis att cellprovskontrollen som sådan inte förhindrar HPV-infektioner.

Papanicolau-testet är ungefär 65 år gammalt. Många undersökningar har visat att även

om cellprovet är specifikt, är det inte särskilt sensitivt. Detta betyder att man faktiskt borde göra sensitiva HPV-DNA-tester först och sedan utnyttja Papanicolau-testet som visar om HPV redan har orsakat cellförändringar. När och om HPV-tester utnyttjas som primär



Figur 3. Procentuella andelen cancerfall per år orsakade av HPV (i blått) och totala incidensen per 1000 (i grönt) i USA.

screening betyder det också att systemet med cellprover kunde modifieras. HPV-DNA-tester är inte lika bra hos unga åldersgrupper när prevalensen är hög. Prevalensen minskar efter 25–30 års ålder, och då visar HPV-tester bättre persisterande infektioner, något som är viktigt att upptäcka (8).

HPV-vaccin för primär prevention

Två profylaktiska HPV-vacciner finns redan på marknaden (HPV6/11/16/18-vaccinet Gardasil och HPV16/18-vaccinet Cervarix). Båda har utvärderats hos yngre kvinnor i omfattande fas III-studier i 13–14 länder. Båda vaccinerarnas effekt är nästan 100 procent vid precancerösa tillstånd (CIN 2–3) orsakade av vaccintyper hos individer som inte hade HPV-infektion innan (= HPV-naiva individer). Effekten är avsevärt lägre hos sådan population som inbegriper också individer som redan är HPV-infekterade.

Båda vaccinerarna har visats vara säkra, och inga hälsoproblem har hittills upptäckts med uppföljningstider på så mycket som 6–7 år. Vaccinering orsakar litet fler lokala bieffekter, som smärta, rodnad eller svullnad, i jämförelse med placebo eller kontrollvaccin. Ingen skillnad finns mellan vaccineringen och kontrollgruppen när det gäller kroniska sjukdomar, autoimmuna sjukdomar eller andra allvarliga bieffekter (9–13).

Det är viktigt att förstå att HPV-vacciner är profylaktiska, inte terapeutiska (14). Därför är den viktigaste målgruppen naturligtvis unga innan de har blivit sexuellt aktiva. Man vet att ungefär hälften till två tredjedelar av alla ungdomar redan efter fyra år efter första samlaget har utsatts för HPV (15,16). En viktig bonus-effekt är att HPV-vacciner också är effektiva mot andra HPV-orsakade sjukdomar, framför allt förstadier till cancer i de yttre genitalierna (17). Det ena av de två HPV-vaccinerna är också effektivt mot kondylom orsakat av HPV-typerna 6 och 11 (18).

Vaccinering av unga som redan har utsatts för HPV-infektion

I åldersgruppen 15–26 år, där redan en fjärdedel har blivit utsatta för en eller fler HPV-typer, är effekten naturligtvis mindre än 100 procent (15). Man talar då om intention to treat-analys där alla vaccinerade undersöks oberoende vilken HPV-typ som har orsakat den precancerösa lesionen (CIN 2+). ITT-analys visar att effekten är bara ungefär 20 procent men att skillnaden mellan dem som blivit vaccinerade mot papillomvirus och kontrollgruppen blir avsevärt större med längre uppföljningstid (19, 20). Detta beror på att vaccinet motverkar nya infektioner men inte existerande prevalenta infektioner. ITT-analys svarar bäst på frågan om vaccinets effekt i hela befolkningen inom

åldersgruppen upp till 26 år. Man anser att ingen screening behövs före vaccinering av kvinnor i denna åldersgrupp (21). En annan viktig sak är att vaccinering minskar uppkomsten av onormala cellprovfynd samt behovet av kolposkopier och koniseringar. Detta har en utmärkt effekt på befolkningsnivån eftersom sådana åtgärder orsakar stora hälsovårdskostnader. Man har visat att även små kirurgiska ingrepp på cervix ökar risken för prematurbörd (22, 23). Sådana samband är av stor betydelse speciellt hos relativt unga kvinnor med CIN-förändringar.

Skydd mot andra HPV-typer

De vacciner som är tillgängliga är effektiva mot både HPV 16 och 18, som är de viktigaste onkogen HPV-typerna. De näst vanligaste HPV-typerna när det gäller cervixcancer är HPV 31 och 45, och deras andel är ungefär 10 procent tillsammans. HPV 31 står fylogenetiskt ganska nära HPV 16, och HPV 45 står ganska nära HPV 18. Därför är det inte överraskande att vaccin är ganska effektivt mot relaterade HPV-typer, speciellt HPV 31 och 45. Detta kan kallas en viktig bonuseffekt och har faktiskt stor betydelse. Fler bevis på denna så kallade korseffekt publiceras inom en nära framtid (19, 20, 24).

Kritik mot vaccinationsstudier

Det är bra att vara medveten om att uppföljningstiderna vid effektstudier är så länge är ganska korta, upp till sju år. Nya uppgifter insamlas om säkerhet, immunsvaret och effekt med avseende på vacciner. Man kritiserar också att vacciner har rekommenderats bara för unga kvinnor men inte för män. Man kan säga att om vaccinationsprogrammen täcker mindre än 90 procent av kvinnorna borde män också vaccineras för att man ska nå så kallad flockimmunitet som skyddar hela befolkningen. Vaccinering av pojkar behövs inte om nästan alla flickor vaccineras. Man har också kritiserat CIN2 som effektmått då CIN2 är så kallad måttlig dysplasi som inte anses utgöra ett precanceröst tillstånd åtminstone hos yngre kvinnor. Man måste ändå komma ihåg att de flesta fall av CIN2 behandlas kirurgiskt i klinisk praktik. HPV-vacciner är dyra, och det behövs därför ytterligare studier om kostnadseffektivitet lokalt, då förhållandena varierar i olika länder (25, 26). Särskilt i USA har man också kritiserat

vaccination mot HPV för att det sker i skolorna utan att föräldrar kan fatta beslut om vaccinering eller inte (27). Studier i Finland har visat att både föräldrar och unga kvinnor förhåller sig mycket positiva till vaccinering mot papillomvirus (28).

Till slut

HPV innebär en enorm sjukdomsburda. Utvecklingen av vacciner mot infektion av papillomvirus har varit en stor framgång (24). Vaccinerna är profylaktiska, inte terapeutiska. Därför är den primära målgruppen för vaccinering unga flickor innan de har blivit sexuellt aktiva. Vaccinering av äldre åldersgrupper upp till 26 år är också möjligt, och man kan då nå hälsoeffekter även om effekten är lägre än hos yngre. Vaccinationseffekten blir maximal om man inkluderar HPV-vacciner i vaccineringsprogrammet. Ett sådant beslut har redan fattats i de flesta nordiska länderna. Säkert behövs vaccinering mot HPV också i Finland. Matematiska modeller har visat att vaccinering blir kostnadseffektivt också i länder med existerande organiserad cancerscreening som i Finland (26). Tusentals yngre kvinnor genomgår varje år obehagliga kirurgiska ingrepp som ofta orsakar komplikationer, som prematurbörd. Även om nationell vaccinering mot HPV inleds, behövs screening. Screeningen kan dock modifieras så att HPV-DNA-tester används först vid primär screening och positiva fynd kontrolleras med gynekologiskt cellprov. För närvarande pågår en stor trearmad randomiserad vaccinationsstudie på 33 olika orter i Finland. Denna studie kommer att ge svar på många aktuella frågor och också på frågan om den mest effektiva vaccinationsstrategin.

Prof. Jorma Paavonen
Kvinnokliniken
Haartmansgatan 2
00029 HNS
jorma.paavonen@hus.fi

Docent Dan Apter
Finska Befolkningsförbundet
Kalevagatan 16
00100 Helsingfors
dan.apter@vaestoliitto.fi

Referenser

1. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller J, Hakama M, Parkin DM. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:677-686.
2. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci* 1982;80:3812-5.
3. Lehtinen M, Paavonen J. Vaccination against human papillomaviruses shows great promise. *Lancet* 2004;364:1731-2.
4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;354:518-527.
5. Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, Liaw K-L, Nygård J, Nygård M. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *JID* 2007;196:1447-54.
6. Herzog TJ. The new era of cervical cancer prevention: HPV vaccination. *Gynecol Oncol* 2008;109:1-5.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907.
8. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch X. World-wide prevalence and genotyping distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-459.
9. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *NEJM* 2007;356:1915-26.
10. Paavonen J, Jnekins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D, Kitchener H, Castellsagué X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GAM, Dianne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen M, Dubin G, for the HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase II double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
11. Olsson S-E, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen O-L, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-9.
12. Paavonen J and the FUTURE II Study Group. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1623-34.
13. The FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *JID* 2007;196:1438-46.
14. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, Schiller JT, Gonzalez P, Dubin G, Porras C, Jimenez SE, Lowe DR, for the Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection. *JAMA* 2007;298:743-753.
15. Collins S, Mazloomzadeh S, Winer H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, Woodman CBJ. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* 2002;109:96-98.
16. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-226.
17. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Garland SM, Harper DM, Tang GWK, Ferris DG, Steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego JW, Sattler C, Barr E, Paavonen J. 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;369:1693-1702.
18. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GWK, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA, for the FUTURE I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *NEJM* 2007;356:1928-43.
19. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson S-E, Tang GWK, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch X, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KED, Ingns HL, James M, Hesley TM, Barr E. The impact of quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) L1 VLP vaccine on infection and disease due to oncogenic non-vaccine HPV types in generally HPV naive women aged 16-26. *J Infect Dis* 2009;199:926-935.
20. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky L, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson S-E, Tang GWK, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch X, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KED, James M, Vuocolo S, Hesley TM, Barr E. The impact of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 VLP vaccine on infection and disease due to oncogenic non-vaccine HPV types in sexually active women aged 16-26. *J Infect Dis* 2009;199:936-946.
21. Wheeler CM, Franceschi S. EUROGIN 2007 roadmap - conclusion. *Vaccine* 2008;26S:A28-A31.
22. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper A-M. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007;109:309-13.
23. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetrics outcome after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-498.
24. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D, Kitchener H, Castellsagué X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, TF Schwarz TF, Poppe WAJ, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G. Efficacy of human papillomavirus (HPV) - 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*, doi:10.1016/S0140-6736(09)61248-4
25. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *NEJM* 2008;359:821-832.
26. Torvinen S, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J, Demarteau N, Hahl J. Cost-effectiveness of prophylactic HPV 16/18 vaccination - a model validation in Finland. Submitted for publication.
27. Charo RA. Politics, parents, and prophylaxis - mandating HPV vaccination in the United States. *NEJM* 2007;356:1905-8.
28. Woodhall SC, Lehtinen M, Verho T, Huhtala H, Hokkanen M, Kosunen E. Anticipated acceptance of HPV vaccination at the baseline of implementation: a survey of parental and adolescent knowledge and attitudes in Finland. *J Adolesc Health* 2007;40:466-469.