

# Nu kommer den første vaccine mod humant papillomvirus

Professor Susanne Krüger Kjær, professor Frede Olesen, lægechef Kim Toftager-Larsen, overlæge Carsten Sand, reservelæge Gitte I. Strauss, afdelingslæge Thomas U. Hoffmann & centerdirektør, professor Bent S. Ottesen\*

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Kræftens Bekæmpelse, København, Aarhus Universitet, Forskningsenheden for Almen Praksis og Institut for Almen Medicin, Hillerød Sygehus, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, Dermatologisk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, Børneafdelingen

Humant papillomvirus (HPV)-infektion overføres seksuelt. Den er hyppig, idet op mod 60-80% af alle seksuelt aktive kvinder og mænd vil have haft en HPV-infektion på et eller andet tidspunkt. Infektionen er oftest uden symptomer og forsvinder som regel spontant, men hos nogle bliver den persisterende. Persisterende HPV-infektion er den vigtigste årsag til cervixcancer [1] og er også stærkt associeret med andre ano-genitale cancerformer som f.eks. analcancer og peniscancer [1]. HPV-infektion kan endvidere forårsage svær cervikal intraepitelial neoplas (CIN) [2] (et forstadium til invasiv cervixcancer), anal intraepitelial neoplas, kondylomer samt larynxpapillomer hos børn [1].

Infektion med (HPV) er en nødvendig faktor i udviklingen af cervixcancer. Det faktum, at mere end 99% af alle cervixcancertilfælde skyldes HPV [3], giver en exceptionel mulighed for forebyggelse via profylaktisk vaccination mod det infektiøse agens.

## Første vaccine godkendt

I juni 2006 blev den første profylaktiske HPV-vaccine mod HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 godkendt af Food and Drug Administration i USA til brug hos piger og unge kvinder (9-26 år). Siden er flere lande som f.eks. Australien, Brasilien og Canada fulgt efter med godkendelser, der nogle steder også omfatter drenge (9-15 år). Senest er denne HPV-vaccine blevet godkendt i Europa af Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMEA.

Det forventes, at to profylaktiske HPV-vacciner vil blive tilgængelige - en bivalent vaccine (HPV 16, 18) og den quadrivalente vaccine omtalt ovenfor. Omkring 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft er forårsaget af HPV-typerne 16 og 18. Begge vacciner har vist en 100% beskyttelse mod udvikling af HPV 16/18 relateret CIN 2/3 dvs. vaccinerne giver en

beskyttelse mod celleforandringer forårsaget af HPV 16/18 [4-7]. Man forventer derfor, at vaccinen kan forebygge omkring 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft hos gruppen af kvinder, der bliver vaccineret. Den quadrivalente vaccine har desuden vist 98% beskyttelse mod kondylomer forårsaget af HPV 6, 11, 16, 18 [8]. Endvidere er det vist, at HPV-vaccination er sikker både hos voksne og børn, og at den giver anledning til et bedre serologisk respons hos børn end hos unge voksne.

I Danmark er den quadrivalente vaccine blevet tilgængelig for befolkningen den 23. oktober 2006, mens den bivalente forventes markedsført omkring årsskiftet 2006/2007.

## Hvem skal vaccineres?

Da vaccinen er profylaktisk, skal den ideelt gives til helt unge før den seksuelle debut. Dette betyder, at det samfundsmæssigt vil tage mindst 20 år, før vi ser en effekt på cervixcancerforekomsten. Derfor kan en *catch-up*-vaccination af seksuelt aktive kvinder komme på tale. Resultater fra vaccinationsundersøgelserne viser, at der ikke er påvist alvorlige bivirkninger ved at vaccinere kvinder, der allerede er naturligt inficeret med HPV. Det er også fundet, at kvinder, der er inficeret med en eller flere af HPV-typerne i vaccinen, stadig beskyttes mod de vaccine-HPV-typer, som de ikke har været naturligt inficeret med. Den præcise effekt af vaccinen i disse ældre aldersgrupper er dog stadig ikke kendt. Den fortsatte opfølgning af fase III-vaccinationsstudierne vil give svar på bl.a. dette. En naturlig målgruppe for vaccination er piger i aldersgruppen 9-13 år. En mulighed er at lægge HPV-vaccination ind i det danske børnevaccinationsprogram, således at alle får lige adgang til denne vaccination, og på den måde bliver denne gruppe dækket ind.

## Faktaboks

Op mod 70-75% af alle cervixcancertilfælde er forårsaget af humant papillomvirus (HPV) type 16 og 18, og HPV type 6 og 11 er årsag til ca. 90% af alle tilfælde af kondylomer

Vaccination har foreløbig vist en 100% beskyttelse mod udvikling af HPV 16/18-relateret cervikal intraepitelial neoplas 2/3

En igangværende medicinsk teknologivurdering (MTV) skal indgå i beslutningen om en vaccinationspolitik på området

Der bør snarest etableres et HPV-vaccinationsregister

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Vaccination af drenge/mænd er stadig et uafklaret spørgsmål. Matematiske modeller er blevet brugt, når man ønskede at forudsige omkostningseffektivitet og ekstra fordele ved at vaccinere drenge. I relation til forebyggelsen af cervixneoplasi, vil udbyttet af drengvaccination i høj grad afhænge af bl.a. vaccinationsdækningsgraden hos pigerne. Hvis de igangværende undersøgelser viser, at HPV-vaccination er effektiv mod kondylomer også hos mænd, ligger der her et stort forebyggelsespotentiale [8].

### Hvad skal der ske nu?

Der hersker ingen tvivl om, at vi nu står med en ny mulighed for at forebygge livmoderhalskræft. Samtidig afføder situationen en række vigtige spørgsmål, der skal afklares, før end vaccinen kan anvendes i større stil [9]: Hvad skal der ske med den igangværende screening, skal den differentieres? Hvor længe har vaccinen effekt? Bør et eventuelt offentligt vaccinationstilbud også omfatte drenge? Skal der indføres *catch-up*-vaccination? Disse problemstillinger indeholder i høj grad både faglige og sundhedspolitiske elementer, ligesom en række sundhedsøkonomiske, organisatoriske og etiske problemstillinger kræver en afklaring. Det er derfor tilfredsstillende, at Sundhedsstyrelsen allerede har taget initiativ til udarbejdelse af en medicinsk teknologivurdering (MTV) på området. Der vil være et stort behov for udarbejdelse af oplysningsmateriale til befolkningen, således at beslutningen om vaccination kan træffes på et velinformeret grundlag. På samme måde vil der være behov for information af sundhedspersonale og beslutningstagere.

Korrespondance: Bent S. Ottesen, Juliane Marie Centret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: bent.ottesen@rh.dk

Antaget: 13. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

\*) Forfatterne udgør tilsammen HPV-arbejdsgruppen, der er udpeget af de respektive videnskabelige selskaber: Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk selskab for almen medicin, Dansk Selskab for Pædiatri og Dansk Dermatologisk Selskab.

### Litteratur

1. IARC Monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses, vol 90. Lyon: International Agency for Research on Cancer (i trykken).
2. Kjær SK, van den Brule AJ, Paull G et al. Type-specific persistence of high-risk human papillomavirus (HPV) is the major indicator of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) in 20-29 years old women. *BMJ* 2002; 325:572-3.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
4. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
5. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364: 1757-65.
6. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

8. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 3: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions. In HPV vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer. Guest Editor FX Bosch. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):35-41.
9. Wright TC, Van Damme P, Schmitt H-J et al. HPV vaccine introduction in industrialized countries. In HPV vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer. Guest Editor FX Bosch. *Vaccine* 2006;24(suppl 3): 122-31.