

Vaccine mod human papillomvirus

Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik

Professor Susanne Krüger Kjær

Cancer cervix uteri (CC) og cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) udgør et stort sundhedsmæssigt problem. På verdensplan diagnosticeres der hvert år næsten en halv mio. nye tilfælde, og ca. 50% af patienterne vil dø af sygdommen. Danmark var blandt de første lande i verden, hvor man indførte organiserede screeningsprogrammer mod CC, og vi har da også set en næsten halvering i forekomsten af nye tilfælde. Trods dette får stadigvæk flere hundrede danske kvinder hvert år diagnosticeret CC og mere end 2.000 kvinder bliver koniseret for svære celleforandringer på livmoderhalsen.

Genital human 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. HPV-infektion er hyppigst uden symptomer og forsvinder oftest spontant, men hos nogle bliver den persisterende. Persisterende HPV-infektion er den vigtigste årsag til cancer cervix uteri og er også stærkt associeret til andre anogenitale kræftformer som f.eks. analkræft og peniskræft. HPV-infektion kan endvidere forårsage svær CIN (forstadie til invasiv CC), anal intraepitelial neoplasi, kondylomer og larynxpapillomer hos børn.

Det faktum, at mere end 99% af alle tilfælde af CC skyldes HPV, giver en exceptionel mulighed for forebyggelse mod det infektiøse agens via profylaktisk vaccination.

I 2002 blev den første *proof of principle*-artikel om HPV-vaccine publiceret. Koutsky *et al* [1] fandt 100%'s beskyttelse af en HPV 16-vaccine mod persisterende HPV 16-infektion hos kvinder efter en median opfølgningstid på 17 måneder efter vaccinationen. Efterfølgende har Harper *et al.* [2] rapporteret om lige så lovende resultater med en HPV 16/18-vaccine i et andet vaccinationsstudie.

Flere end 2.200 danske kvinder har deltaget i afprøvning af en vaccine mod human papillomvirus.



I oktober 2005 kom så de allerførste resultater fra en fase III-undersøgelse af en vaccine mod højrisiko HPV-typerne HPV 16 og HPV 18 (som forårsager ca. 70% af alle tilfælde af CC) og lavrisikotyperne HPV 6 og HPV 11 (som forårsager ca. 90% af alle kondylomer). I alt 12.167 kvinder (16-26 år) fra 90 centre i 13 lande, Skandinavien (2.242 kvinder fra Danmark), øvrige Europa, Nordamerika, Sydamerika og Asien, deltog i denne randomiserede, dobbeltblindede undersøgelse, hvor kvinderne fik tre doser (hhv. dag 1, måned 2 og måned 6) af den aktive vaccine eller placebo. Slutmålet var incident HPV 16/18-relateret CIN 2/3, adenocarcinoma in situ (AIS) eller cancer. Der blev udført en analyse blandt de kvinder, der gennemførte studiet iht. protokollen (dvs. modtog alle tre vaccinationer, HPV 16/18-negative fra dag 1 til måned 7) og en analyse blandt de kvinder, der havde fået mindst en vaccination og var HPV 16/18-negative dag 1 (*modified intention to treat*). Efter en opfølgningstid på 17 måneder blev der ikke fundet nogen tilfælde af CIN 2/3 eller AIS i gruppen, der havde fået aktiv vaccine, hvorimod der var 21 tilfælde i placebo-gruppen. I *intention to treat*-analysen blev der observeret et tilfælde i vaccine-gruppen og 36 tilfælde i placebo-gruppen. Der var ingen alvorlige bivirkninger ved vaccinen.

Der er ingen tvivl om, at dette er et af de vigtigste gennembrud, vi har set inden for gynækologisk kræft. Der er dog stadig spørgsmål, der skal besvares, før vi endeligt kan planlægge en vaccinationsstrategi. Da vaccinen er profylaktisk og derfor skal gives før en HPV-infektion, skal den formentlig gives til helt unge før seksuel debut. Den fortsatte opfølgning af fase III-vaccinationsstudierne kan f.eks. give svar på, om vaccinen har effekt på andre aldersgrupper, og hvor lang tid den beskytter. Effekten af vaccinen på CC vil ikke være synlig før tidligst om 15-20 år, dog vil man forinden kunne se en nedgang i antallet af CIN. Følgelig kan vaccination ikke erstatte screening, men det er vigtigt at få disse to tiltag til at spille sammen. Cancer cervix uteri er en sygdom, vi bør kunne udrydde.

Korrespondance: Susanne Krüger Kjær, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse/Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: susanne@cancer.dk

Interessekonflikter: Forfatteren er primær investigator på den danske del af Merck, Sharpe & Dohmes HPV-vaccinationsundersøgelse (FUTURE2). Hun sidder desuden i den internationale styrekomite for samme undersøgelse.

Litteratur

1. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM *et al.* A controlled trial of human papillomavirus type 16 vaccine. *New Engl J Medicine* 2002;347:1645-51.
2. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM *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.