HPV-vaccination forebygger cervixcancer – effekt og evidens i et dansk perspektiv

LEDER

Hanne Brix Westergaard & Pernille Tine Jensen

Ugeskr Læger 2018;180:V70034

Humant papillomvirus (HPV)-vaccinen har siden 2009 været tilbudt 12-årige piger som en fast del af det danske børnevaccinationsprogram. Indtil 2017 anvendtes først den firvalente og siden den tovalente HPV-vaccine, der begge dækker HPV-højrisikotyperne 16 og 18. Den nivalente HPV-vaccine har været tilbudt siden efteråret 2017. Denne dækker de syv højrisiko-HPV (hrHPV)-typer, der estimeres at være årsag til 90% af cervixcancertilfældene. HPV-vaccinen har således internationalt potentiale til at redde millioner af kvindeliv.

I de seneste år har HPV-vaccinen været i skarp modvind i Danmark efter udokumenterede påstande om kausal sammenhæng med forskellige neurologiske syndromer [1]. Det medførte et dramatisk fald i vaccinetilslutning fra 90% for 1998-2000-generationen af piger til 18-20% for 2004-generationen i 2017. I foråret 2017 gennemførte Sundhedsstyrelsen en storstilet oplysningskampagne om sikkerhed og effekt af HPV-vaccinen. De seneste opgørelser viser, at 64% af 2005-kohorten af piger er påbegyndt HPV-vaccinationsprogrammet [2]. I et nyligt publiceret Cochranereview gennemgås effekt og bivirkninger ved profylaktisk HPV-vaccination [3]. Her indgår primært data vedrørende den to- og firvalente HPV-vaccine, mens studier om den nivalente vaccine ikke indgår. Reviewet omhandler alene reduktion af cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) hos kvinder. Ingen studier har tilstrækkelig styrke eller tilstrækkelig lang opfølgningstid, til at man kan vurdere effekten på forekomsten af cervixcancer. En ekspertgruppe under WHO har i HPV-vaccinestudier accepteret reduktion i CIN2+ eller værre som acceptable surrogatmarkør for cervixcancer. Effekt på andre HPV-relaterede sygdomme hos kvinder eller mænd er ikke analyseret. Reviewet omhandler primært profylaktisk effekt af HPV-vaccination, men man fastslår, at der ikke i nogen studier er påvist terapeutisk effekt på en allerede erhvervet HPV-infektion.

I alt 26 studier indgår med 73.428 kvinder (opfølgningstid op til syv år). De fleste studier [3] omhandler kvinder < 26 år; 18 studier omhandler den tovalente, syv studier den firvalente og et studie den monovalente vaccine. Selv om 25 af studierne er industrifinansierede, vurderer man i reviewet med en metaregressionsanalyse, at det er uden signifikant indflydelse. Effekten af vaccinen opgøres ift. HPV-status forud for vaccination: negativ for alle hrHPV-typer, negativ for HPV type 16/18 eller ukendt HPV-status.

I reviewet fastslår man med høj grad af evidens, at HPV-vaccinen beskytter unge kvinder (15-26 år) mod cervikale prækankroser. Man finder en signifikant relativ risiko-reduktion i forekomst af CIN2+, CIN3+ og adenocarcinoma in situ (AIS) associeret til HPV type 16/18, både hvad angår kvinder med negativ hrHPV og HPV type 16/18-status. I studier med ukendt HPV-status ses der fortsat en signifikant (om end mindre) absolut og relativ risikoreduktion af CIN2+, CIN3+ og AIS.

For kvinder i alderen 24-45 år er der moderat evidens for signifikant risikoreduktion af CIN2+ associeret til HPV type 16/18 hos dem med negativ HPV type 16/18-status, mens der ikke er signifikant effekt af HPV-vaccination i studier med ukendt HPV-status ved *baseline*.

Effekten ift. antal doser viste i post hoc-analyser en signifikant risikoreduktion for CIN2+ og CIN3+ ved ≥ 1 dosis og 1-2 doser hos 15-26-årige med negativ HPV type 16/18-status. Hos den ældre aldersgruppe fandt man alene signifikant risikoreduktion ved tre doser og kun hos kvinder, der var HPV type 16/18-negative før vaccination.

I reviewet konkluderes det, at der ikke er øget risiko for alvorlige bivirkninger, død og graviditetsbetingede følger af HPV-vaccination. Cochranereviewet understøtter den fortsatte anvendelse af HPV-vaccinen i det danske børnevaccinationsprogram, også med reduktion fra tre til to doser. HPV-vaccination inden seksuel debut forventes på længere sigt at kunne reducere forekomsten af CIN2+, CIN3+ og AIS i væsentlig grad og således spare mange danske kvinder for kontrol og interventioner for CIN. På længere sigt forventes vaccinen således at reducere forekomsten af cervixcancer. Reviewet understøtter ligeledes et *catch up*-program for piger/kvinder, der er op til 26 år og endnu ikke er vaccineret, uanset HPV-status, mens der ikke er evidens for at anbefale vaccination af kvinder > 26 år, medmindre de er HPV type 16/18-negative.

LITTERATUR

1. European Medicines Agency. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS EMA/788882/2015. www.stophpv.dk/ (18. sep 2018.).
2. https://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning/VaccinationSurveillance.aspx?vaccination=5&xaxis=Cohort&sex=0&landsdel=100&show=Graph&datatype=Vaccination&extendedfilters=True#HeaderText (18. sep 2018).
3. Arbyn M, Xu L, Simoens C et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:CD009069.

KORRESPONDANCE: *Hanne Brix Westergaard*, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød. E-mail: hbw@dadlnet.dk

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med lederen på Ugeskriftet.dk