

Matti Lehtinen, med dr, akademiforskare, Folkhälsoinstitutet, Helsingfors

Christian Malm, med dr, Studenternas hälsovårdstiftelse, Helsingfors

Dan Apter, med dr, Finska befolkningsförbundet, Helsingfors

Riitta Heikkilä, med dr, Studenternas hälsovårdstiftelse, Helsingfors

Pirkko Heino, fil dr, forskare, Biomedicum, Helsingfors universitet

Kaisa Rimpilä, forskarasistent, Studenternas hälsovårdstiftelse, Helsingfors

Robert Zilliacus, med dr, Studenternas hälsovårdstiftelse, Helsingfors

Jorma Paavonen, professor, överläkare, kvinnokliniken, Helsingfors universitet (*jorma.paavonen@helsinki.fi*)

Preventiva vacciner mot papillomvirus och cervixcancer når snart kliniken

■ Enligt uppföljningsstudier ökar risken för senare uppkomst av livmoderhalscancer som en följd av papillomvirusinfektioner (humant papillomvirus, HPV) vid ung ålder. HPV-infektioner ökar också risken för annan anogenital cancer och vissa former av cancer i huvud- och halsregionen, t ex tonsillcancer och matstrupscancer [1-5].

DNA från sexuellt överförbara HPV-typer (t ex HPV16 och 18) kan nästan alltid påvisas i livmoderhalscancer och i stora delar av de övriga ovan nämnda cancerformerna [6,7]. Även hudcancer kan vara HPV-relaterad. De första serologiska rapporterna om ökad hudcancerrisk (ej melanom) efter tidigare genomgången HPV-infektion har fått stöd av att HPV-DNA (t ex HPV5, 8 och 28) också har kunnat påvisas i hudtumörvävnad [8, 9].

Enligt uppskattning kunde man förhindra uppkomsten av nya fall av livmoderhalscancer med 45 och 85 procent genom att förhindra infektioner med HPV16 respektive HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 och 59 [10, 11]. Tillsammans med övriga cancerförebyggande åtgärder skulle detta leda till en betydande minskning av cancer bland kvinnor (10 procent) och män (5 procent) [11].

Incidensen av och dödligheten i livmoderhalscancer har i Finland kunnat förhindras till 80 procent med hjälp av de organiserade screeningundersökningar med cervikalcytologi som inleddes på 1960-talet. Under 1990-talet ökade dock antalet nya fall av invasiv livmoderhalscancer kraftigt hos kvinnor i fertil ålder [12, 13]. Någon motsvarande minskning av deltagande i screeningundersökningarna kunde inte observeras. Förekomsten av sexuellt överförbara HPV-typer har fördubblats från 1970- till 1990-talet, och det är uppenbart att infektion med HPV numera förekommer i allt yngre ålder [14, 15].

Det är möjligt att screeningundersökningarna, som påbörjas vid 25–30 års ålder i Finland, och det låga deltagandet i de yngsta åldersgrupperna inte motsvarar de krav som föränd-



SAMMANFATTAT

Ett vaccin kan skydda mot cancer som orsakas av humant papillomvirus (HPV).

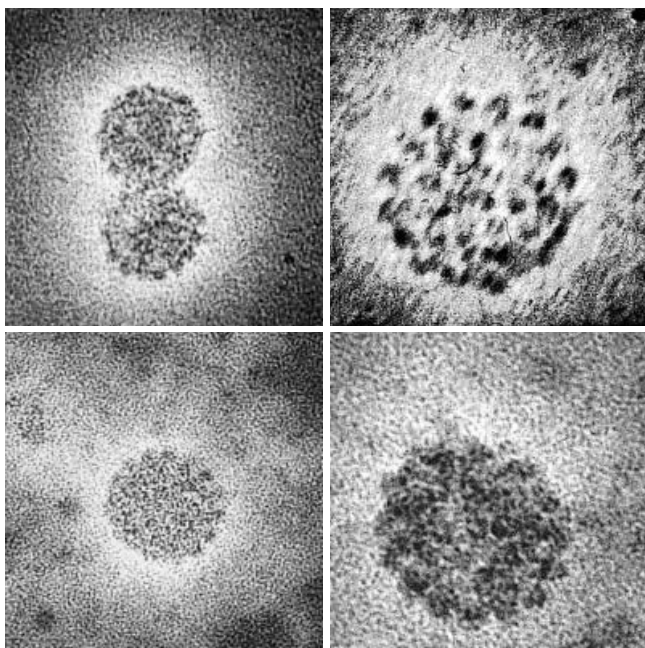
Sexuellt överförbara högrisk-HPV-typer kan nästan alltid påvisas vid livmoderhalscancer. Förekomsten av HPV typ 16 och livmoderhalscancer har fördubblats sedan 1980-talet i Finland.

HPVs L1-kapsidprotein kan framställas i jästceller, varefter de spontant bildar virusliknande partiklar (VLP) som enkelt kan avskiljas och renas för vaccineringsändamål. HPV-VLP-vaccin är väl tolererat och inducerar tiofalt högre antikropps nivåer i blodet jämfört med antikropps nivåerna efter en naturlig HPV-infektion.

HPV16-VLP-vaccin gav 91 procents skydd mot HPV16-infektion i en fas III-studie. Neutraliserande HPV-antikroppar, inducerade genom HPV-VLP-vaccin, minskar effektivt virusmängden även om en fullständig viruseliminering inte nödvändigtvis uppnås. Hur länge infektionsskyddet kvarstår är ännu oklart.

Rekrytering av ungdomar till befolkningsbaserade fas III-vaccinationsstudier måste vara tillräckligt omfattande så att uppföljningar av data från cancerregister kan ge tillförlitliga besked om skydd mot livmoderhalscancer.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.



Figur 1. Humant papillomvirus (HPV) innehåller tomma, DNA-fria, VLP-partiklar bildade av två skena (late) L1- och L2-proteiner, antingen ensamt (L1, de övre bilderna) eller tillsammans (L1 och L2, de undre bilderna).

ringarna i sexualbeteende och HPV-infektionsepidemiologin ställer.

Humant papillomvirus – minst 200 000 år gammalt

De nu existerande HPV-typerna har förekommit hos människor under minst 200 000 år; detta lilla (8 000 baspar) DNA-virus har, fränsett några punktmutationer, inte genomgått några nämnvärda förändringar [16]. Viruset består endast av DNA och två skena (late) L1- och L2-protein, som ensamt (L1) eller tillsammans (L1 och L2) bildar tomma virusliknande partiklar (VLP, Figur 1). I naturligt förekommande infektioner bildar L1 en kapsid i vilken virusets dubbla DNA förpackas med hjälp av L2 [17].

I epitelet inleder HPV sin tillväxtcykel i basalcellerna till vars ytstruktur det binds, dels ospecifikt (glukosaminoglykaner), dels specifikt (integrin/syndekan) [18, 19]. I basalcellens kärna frigörs virusets DNA, och avläsandet av tidiga (early) proteiner påbörjas. Dessa proteiner styr den vidare replikeringen av virusets DNA (E1) och avläsandet av virusets övriga gener (E2). De övriga tidiga HPV-proteinerna påverkar cellen genom en mångsidig samverkan mellan de för cellskelettet (E4) och celldelningen centrala tillväxtfaktorreceptorerna (E5). De påverkar också cellen genom att blockera dess celltillväxtreglerande proteiner, p53 och p107, och samverka med olika cytokiner (E6 och E7) [17].

De carcinogena HPV16-, E6- och E7-proteinernas komplexbildning med cellens p53- och p107(Rb)-proteiner leder till en snabb degradering av dessa. Vid en HPV6-infektion är degraderingen av p53 och p107, vilken förorsakas av motsvarande E6 och E7, mycket långsammare och lindrigare. Det är skäl att uppmärksamma att virusets förökning är beroende av epitelcellernas mognadsfas. DNA-replikeringen och produktionen av nya virus kommer således att äga rum i de yttigaste epitelcellerna, varifrån viruset lätt kan spridas vidare.

Vanligen förorsakar HPV godartade hud- och slemhinnetumörer i vilka de virusinfekterade cellerna förökar sig snabbare än normalt. Hos immunkompetenta individer lyckas dessa hud- och/eller slemhinneförändringar ytterst sällan undvi-

ka den immunologiska övervakningen, med spontanläkning som följd. Vissa HLA-antigen eller störningar som förorsakas av yttre faktorer (tobaksrökning, klamydiainfektion) [20–22] kan påverka denna process. I dessa fall kan följden vara en utdragen HPV-infektion, under vilken cancerframkallande HPV-typer ges en möjlighet att transformera de infekterade cellerna till elakartade, bl a genom att blockera de tidigare nämnda celltillväxtreglerande genernas funktion.

Preventiva vacciner – kliniska studier på gång

Egenskapen hos virusets ytprotein att bilda tomma VLP-partiklar har utnyttjats i planeringen av preventiva vacciner mot HPV [23, 24]. Virusets L1-kapsidprotein kan framställas i jästceller, varefter de spontant bildar VLP-partiklar som enkelt kan avskiljas och renas. På detta sätt framställs även hepatit B-virus (HBV)-VLP-vaccin i likhet med HPV-vaccinerna. På grund av sin ringa diameter (20–40 nm) kommer dessa VLP-partiklar i kontakt med HLA klass II- och klass I-molekyler i cytoplasman. Denna process tycks nödvändig för uppkomsten av både hjälpar-T-celler som stöder antikropps bildningen och cytotoxiska T-celler [21, 22].

I likhet med HBV-vaccinet har HPV16-L1-VLP-vaccinerna i säkerhets (fas I)- och dos/immunogenitets (fas II)-studier förorsakat ytterst få och enbart lindriga biverkningar. De genererar i väl tolererade doser med tre intramuskulära injektioner en 10–100-faldig antikropps nivå i blodet jämfört med antikropps nivåerna efter en naturlig infektion [25, 26]. HPV-IgG-antikropps nivåerna i cervikalsekret efter en vaccinering är dock endast 10 procent av antikropps nivå i blodet men varierar under menstruationscykeln [27].

I en samordnad uppföljningsundersökning som omfattade 550 000 kvinnor fann vi hos 182 fall av livmoderhalscancer endast tre fall där man kunde konstatera tidigare infektion med både HPV6/11 och HPV16 [28]. En möjlig förklaring är att en antagonistisk effekt av ett förstärkt cellmedierat immunförsvar hos personer som har genomgått HPV6/11-infektion skyddar mot canceruppkomst som en följd av HPV16-infektion. Det starkaste beviset för VLP-vaccinernas effekt mot HPV-infektioner utgör tills vidare en treårig uppföljningsstudie med cirka 2 500 deltagare, i vilken ett HPV16-VLP-vaccin gav ett ytterst betydande skydd mot både utdragen (100 procent) och övergående (91 procent) HPV16-infektion [29]. Eftersom fas I- och fas II-undersökningarna med de traditionellt doserade VLP-vaccinerna är genomförda, och vaccinernas säkerhet och immunogenitet kunnat fastläs, inleds nu fas III-undersökningar med dessa av Merck (HPV6, 11, 16, 18) och GlaxoSmithKline (HPV16, 18) tillverkade vacciner. Målet är att utvisa vaccinernas effekt mot utdragna infektioner och slemhinneförändringar.

Profylaktiska och terapeutiska vacciner på väg mot fas III

Med hjälp av genteknologi har man lyckats foga tidiga HPV-proteiner till VLP-vaccinerna. Genom att avlägsna 70 aminosyror från L1-proteinet och ersätta dessa med hela E7-proteinet (97 aminosyror) har det tyska bolaget Medigene lyckats skapa ett chimärt vaccin som stimulerar bildningen av antikroppar mot virusets yt-L1-protein men också cytotoxiska T-celler mot cancerceller som exponerar E7-protein [30]. HPV-L2-proteinet är inte nödvändigt för uppkomsten av VLP-partiklarna, och denna egenskap hos L2 har forskare inom USAs nationella institut för hälsovård (NIH) kunnat utnyttja genom att till VLP-partiklar bestående av L1 och L2 foga hela E7-proteinet och en del av E2-proteinet [25].

Både dessa vacciner har passerat fas I- och är på väg att passera fas II-undersökningsskedet och kommer så småningom att gå över till fas III-undersökningar. Med L1-E7-vaccinet och de nya E7-DNA-vaccinerna eftersträvar man också

Tabell I. Mekanismer för preventiva och terapeutiska vacciners skydd mot humana papillomvirus (HPV).

Infektionsfas, cell/organism	HPV-antigen	Immunologisk mekanism	Sluteffekt för individ/befolkning
Bindning till epitelcellen	L1-kapsidprotein	Neutraliserande antikroppar, cytotoxiska celler	Infektioner förhindras/Färre smittbärare, eradikation
Förökning i cellen	E2-protein	Cytotoxiska celler	Infekterade celler förstörs/Nedsatt smittsamhet
Spridning från cell till cell	L1-kapsidprotein	Neutraliserande antikroppar	Spridningen förhindras/Minskad virusmängd och lägre smittsamhet
Cellens malignisering och invasion i kroppen	E7-protein	Cytotoxiska celler	Uppkomna maligna celler identifieras och förstörs av organismen/Kostnadseffektiv behandling av förstadier till cancer

Tabell II. Infektionsskydd och långtidseffekter som påvisats i olika faser av humana vaccinationsstudier; exemplet gäller ett preventivt humant vaccin mot papillomvirus (HPV).

Fas	Avsikt	Antal försökspersoner	Det viktigaste målsättningarna ²
I	Tillförlitlighet, dos	Färre än hundra	Tillförlitlighet, endast lindriga biverkningar
II	Immunrespons, dos, tillförlitlighet	Färre än tusen	Tillförlitlighet, en jämn immunogen kvalitet för de olika komponenterna vid värtolererade doser
III	Effektivitet mot infektioner och deras omedelbara följder	Fler än tusen	Konstaterad effektivitet med konfidensintervaller, tillförlitlighet
IIIb ¹	Effektivitet mot cancer och dess omedelbara förstadier, immunitetens beständighet	Tusental eller tiotusental	Konstaterad effektivitet med konfidensintervaller, uppskattning av effekterna på befolkningnivå, underlag för att bedöma behov av boosterdos, tillförlitlighet
IV	Evaluering av vaccinet efter licensavtal och klinisk applicering	Tiotusental	Förändringar i uppkomst av nya HPV-infektioner och cancerfall (förändrad incidens), tillförlitlighet

¹Fas IIIb utgör här en direkt förlängning av fas III.

²Uppföljningstid.

terapeutiska effekter i likhet med många andra vacciner som exponerar tidiga HPV-proteiner [31], men dessa pågående försök bland patienter med livmoderhalscancer är ännu i ett tidigt skede och kan inte utvärderas.

Vaccinerna skyddar genom att bli a minska virusmängden

En fullständig viruseliminering kan inte uppnås genom vaccinering men är inte heller nödvändig med tanke på infektionsskyddet. Snarare strävar man efter att minska den mängd virus som överförs vid smittotillfället till en nivå som kroppens försvarsmekanismer klarar av och på så sätt förhindra uppkomst av sjukdom (Tabell I). De neutraliserande antikropparna vid HPV-VLP-vaccinering minskar effektivt virusmängden [25]. Begreppet virusmängd och hur kritiska nivåer borde värderas kan komma att bli betydelsefullt också vid screeningundersökningar för livmoderhalscancer där man i cellprov kan påvisa DNA från högrisk-HPV-typer [32]. Enligt uppföljningsundersökningar innebär ökande virusmängder en signifikant ökad cancerrikt [33]. Det är dock möjligt att en del av viruset lyckas undvika de neutraliserande antikropparna, invaderar slemhinnans basalceller och leder till en lokalt begränsad infektion i vilken mängden nybildade virus inte uppnår de ovan nämnda gränsvärdena eller understiger nivåerna för de känsligaste mätningmetoderna. Vi vet inte om en sådan infektion kan uppstå och vilka följderna av den kan bli.

Både de vanliga VLP-vaccinerna och de kimeriska vacciner som förhoppningsvis bilda en andra front i kampen mot invaderande HPV [22]. Virusets bindning till cellytans virusspecifika receptorer och inträngandet i cellen är en utdragen, upp till 10–12 timmar pågående process. Under denna tid

är virusets strukturproteiner exponerade för immunsystemet, och nya virus har ännu inte bildats. Det är troligt att en destruktion av de infekterade cellerna i denna för viruset s k eklipsfas skulle stoppa också de virus som lyckats undgå de neutraliserande antikropparna. Om neutraliseringen inte lyckas kan de cytotoxiska T-cellerna förstöra de basalceller som exponerar virusets tidiga proteiner, förutsatt att man vid immuniseringen har använt sig av kimeriska vacciner som innehåller E2- och/eller E7-proteiner.

En tredje allmän skyddsmekanism är s k massimmunitet, vilken förutsätter att antalet individer som uppnått immunitet genom vaccinering eller naturlig infektion är så stort att tillväxtkoefficienten för (sexuellt överförbara) mikrober ($R_0 = BDC$) sjunker under 1 [34]. Denna tillväxtkoefficient, som är specifik för en viss population, bestäms av sannolikheten för smitta/(sexuell) kontakt (B), av hur länge individerna är smittbärande (D) och antalet (sexuella) kontakter under en viss period (c). Då massimmunitet är uppnådd och tillväxtkoefficienten sjunker under 1 finns det inte längre tillräckligt många individer som är mottagliga för smitta, och sannolikheten för smitta/(sexuell) kontakt närmar sig noll. För HPV-infektionernas del innebär detta att om man som mål uppställt utrotandet av vissa cancerframkallande HPV-typer (eradikation) måste också pojkar vaccineras [35].

Till massimmuniteten hör också den elementära frågan om hur bestående den genom vaccinering uppnådda immuniteten är. För det mot levercancer och kronisk hepatit B effektiva HBV-vaccinets del har boosterdoserna kunnat framskjutas, men man har nyligen observerat att boosterdos behövs för att upprätthålla ett bestående immunskydd mot sexuellt överförbara hepatit B-infektioner [36, 37]. Troligen kommer en

Tabell III. Grundbegrepp inom vaccinologi; i detta fall gäller det ett vaccins skydd mot humant papillomvirus (HPV). Vaccinets effekt (VE) anges som $VE=1-\text{relativ risk}$. (IR = incidens av HPV-infektion, CI = kumulativ incidens av livmoderhalscancer, f = relativ proportion.)

Faktorer	Effekt som analyseras	Betydelse för individ/befolkning
1- IR HPV-vaccinerad IR placebovaccinerad	Direkt skyddseffekt mot infektion	Skydd mot HPV för en begränsad tid för enskilda individer
1- IR placebovaccinerad IR icke-vaccinerad	Indirekt skyddseffekt mot infektion	Effekt av ökad hälso-medvetenhet kan evalueras
1- IR/CI HPV-vaccinerad IR/CI icke-vaccinerad	Total skyddseffekt mot infektion/cancer	Skydd mot HPV och livmoderhalscancer för enskilda individer
1- CI HPV ₊₁₋₄ CI placebo-vaccinerad CI icke-vaccinerad	Total skyddseffekt mot cancer på befolkningsnivå	Skydd mot livmoderhalscancer på befolkningsnivå

utvärdering av boosterbehovet efter HPV-vaccinering att kräva en lång uppföljningstid.

Vaccinationsstudier med möjligheter – och begränsningar

Efter det att säkerhets(fas I)- och immunogenitets(fas II)-undersökningarna har slutförts skall det nya vaccinets effekt klargöras i fas III-undersökningar (Tabell II). Vanligen görs detta genom att randomisera försökspersoner i en grupp som får undersökningsvaccinet och en kontrollgrupp som får placebo eller numera oftast något känt, verksamt vaccin, i detta fall t ex HBV-vaccin.

Avsikten med »randomisering och blindning« är att minimera effekterna av störfaktorer, men både vaccineringarna och de påföljande kliniska uppföljningarna av vaccinationsundersökningarna kommer att leda till såväl direkta som indirekta skyddseffekter, vilka slutligen utvisar vaccinets total-effekt (Tabell III). Den direkta effekten kan bestämmas genom att jämföra förekomsten av infektioner och morbiditet i undersökningsgruppen med placebogruppen. De indirekta effekterna kan bestämmas genom att jämföra placebogruppen med en befolkningsbaserad jämförbar kontrollgrupp som över huvud taget inte har deltagit i vaccinationsundersökningen. Vaccinets totaleffekt kan slutligen fastslås genom att jämföra vaccinationsgruppen med kontrollgruppen [38, 39].

Det är svårt eller omöjligt att på klinisk väg konstatera alla infektioner som förorsakats av karcinogent HPV, och med cytologi kan endast 50–70 procent av dessa påvisas i form av dysplasi. Som en följd av detta kan påvisandet av virus-DNA få en viktig roll också för att kunna bestämma vaccinets effekt mot HPV-infektioner. Två med 6 månaders intervaller på varandra tagna HPV-DNA-positiva prov anses utgöra ett kriterium för en utdragen infektion. För vaccinationsundersökningarnas del kompliceras utvärderingen av att en betydande del av HPV-infektionerna utläks spontant under samma tid utan att efterlämna t ex påvisbara antikroppar, och en del av infektionerna kan förbli oupptäckta. Men trots att måttliga och svåra dysplasier (CIN II och CIN III), vilka är förstadier till livmoderhalscancer, uttryckligen förorsakas av persisterande HPV-infektioner är både dysplasiernas och de persisterande infektionernas tendens till spontanläkning stark [32]. Av dessa skäl ger HPV-analys inte direkta besked om hur effektivt ett vaccin är mot livmoderhalscancer.

Troligt är att indikationerna för HPV-vaccinerna vid licensansökan kommer att begränsas till ett vaccin mot infek-

tion. Detta ställer i detta läge extra stora krav på de institutioner som ansvarar för folkhälsan. En fri tillgång till vacciner kommer att försvåra utvärderingen av deras långtidseffekter [40], i synnerhet skyddet mot cancer som på ett tillförlitligt sätt kan bedömas endast genom jämförelser med den ovaccinerade befolkningen.

De etiska frågor som är knutna till interventionsundersökningarna har under den senaste tiden uppmärksamats. Man strävar till att interventionen också skall medföra nytta för kontrollgruppens del. Vid en allvarlig sjukdom som livmoderhalscancer med en utdragen precancerös tidsperiod kan man inte vara säker på att ett mätbart skydd mot infektion också skyddar mot cancer. Därför bör HPV-vaccinering för placebogruppen efter avslutad fas III-studie undvikas. Man kan inte heller förlänga den kliniska uppföljningen av förstadier till cancer utan att behandla dem. Det slutliga svaret på frågan om HPV-vaccinet också ger skydd mot livmoderhalscancer kan fås endast genom att utsträcka den normala fas III-undersökningen med en uppföljning av data från befolkningsbaserade screeningundersökningar och cancerregister.

De nordiska länderna är nu genom sina organiserade screeningundersökningsprogram i en särställning. Efter slutförandet av vaccinationsundersökningens kliniska del (fas III) kommer försökspersonerna i likhet med den övriga befolkningen att omfattas av de ovannämnda screeningundersökningarna. Därigenom kan dessa personer erbjudas den dokumenterat bästa möjliga uppföljningen och vid behov behandling för årtionden [41]. Trots detta kan inte alla nya fall av livmoderhalscancer och carcinoma in situ förhindras. Med tiden kommer det befolkningsbaserade cancerregistret att utvisa skillnader i uppkomsten av cancer hos de HPV-vaccinerade, placebovaccinerade och ovaccinerade befolkningsgrupperna. Endast på detta sätt kan man bedöma HPV-vaccinationernas totaleffekt.

Om deltagandet i den samnordiska, befolkningsbaserade fas III-vaccinationsundersökningen är tillräckligt stort, t ex 5 000 vaccinerade och 7 500 ovaccinerade 16–18-åriga flickor, och om uppföljningen arrangeras på ovannämnda sätt kan tillförlitliga data om vaccinationernas inverkan på uppkomsten av nya cancerfall (carcinoma in situ) väntas inkomma 15 år efter inledningen av undersökningen [42-44]. Den befolkningsbaserade rekryteringen (där skolhälsovården har haft en viktig roll som förmedlare av information och sexualupplysning) har lyckats väl i Finland, och en utvidgning i en fas IV-undersökning med randomisering baserad på orts- och födel-seår planeras [44].

Om HPV-vaccinet blir godkänt och man vill utvärdera dess folhälspolitiska betydelse, bör ungdomar i grundskolans högstadier i de större städerna först erbjudas HBV- eller HPV-vaccination med sikte på systematiska undersökningar av vaccinets effekter på HPV-prevalens (eliminering) innan vaccinet kan erbjudas hela åldersgruppen.

En riktig och tillförlitlig kunskap har central betydelse också för utvecklingsländernas och även för utvecklade länders val av cancerpreventionsprogram [45].

Kombinationsvaccin mot könsjukdomar ett slutligt mål

Trots att utsikterna för HPV-vaccinernas del är mycket intressanta bör vaccineringar mot sexuellt överförbara sjukdomar betraktas som en utdragen process. Vår kunskap om tidsbundna förändringar i de olika HPV-typernas förekomst är inte tillräcklig. I vår studie från mödravårdscentralerna i Helsingfors är HPV typ 45, som också påträffas i livmoderhalscancer, numera lika vanlig som HPV18 i Finland [46]. En öppen fråga är om det genom vaccinering med några få HPV-typer öppnas en ekologisk nisch som kommer att upptas av nya HPV-typer [28, 47]. De förändringar i incidensen av typer

som har kunnat observeras under de senaste 30 åren hos finska kvinnor tyder inte på samverkan av betydelse [15].

Hur den centrala målgruppen, tonåringarna, kommer att förhålla sig till vaccinationsidén, särskilt som det primärt är ett vaccin mot bara en infektion, är ännu oklart. För en ung människa kan blotta vetenskapen om att hon har blivit vaccinerad »mot någon könssjukdom« i vissa fall sänka gränsen för sexuellt riskbeteende, t ex oskyddat samlag. Användandet av kondom för att skydda sig mot andra könssjukdomar måste därför samtidigt framhållas i samband med vaccinationerna.

Med ett vaccin mot könssjukdomar måste man för första gången ta upp frågan om hur föräldrarna skall informeras, hur integritetsskyddet och det personliga intimitetsskyddet skall garanteras, hur information om undersökningens framskridande och resultat skall ges och hur långtidsuppföljningen och boostervaccinationerna skall organiseras. Av det ovan nämnda framgår att de nordiska länderna kan erbjuda svar på flera av dessa frågor. Trots att alla frågor kanske ännu inte ens har ställts kan denna process, som nu är i sitt begynnelseskede, om den lyckas väl fungera som en modell för klamydia [48], genital herpes [49] och med tiden HIV-vaccin [50]. Det slutliga målet är ett kombinationsvaccin mot de viktigaste könssjukdomarna.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

*

Nordiska Cancerunionen har bidragit med ekonomiskt stöd.

Referenser

- Lehtinen M, Dillner J, Knekt P, Luostarinen T, Aromaa A, Kirnbauer R, et al. Serologically diagnosed infection with human papillomavirus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma: nested case-control study. *BMJ* 1996;312:537-9.
- Bjorge T, Dillner J, Anttila T, Engeland A, Hakulinen T, Jellum E, et al. Prospective seroepidemiological study of the role of human papillomavirus in non-cervical anogenital cancer. *BMJ* 1997;315:646-9.
- Bjorge T, Hakulinen T, Engeland A, Jellum E, Koskela P, Lehtinen M, et al. A prospective study of the role of human papillomavirus in esophageal cancer. *Cancer Res* 1997;57:3989-92.
- Dillner J, Lehtinen M, Bjorge T, Luostarinen T, Youngman L, Jellum E, et al. Prospective seroepidemiological study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1293-9.
- Mork J, Lie AK, Glatte O, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344:1125-31.
- Munoz N, Bosch X, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- Lehtinen M, Luukkaala T, Wallin KL, Paavonen J, Thoresen S, Dillner J, et al. Human papillomavirus type 16 infection, subsequent risk of cervical neoplasia and associated population attributable fraction. A systematic review. *J Clin Virol* 2001;22:327-36.
- Anttila A, Pukkala E, Söderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organized screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 1999;83:59-65.
- Kibur M, af Geijerstam V, Pukkala E, Koskela P, Luostarinen T, Paavonen J, et al. Attack rates of human papillomavirus type 16 and cervical neoplasia in primiparous women and field trial designs for HPV16 vaccination. *Sex Transm Dis* 2000;76:13-7.
- Laukkanen P, Koskela P, Knekt P, Läärä E, Pukkala E, Lehtinen M. Time trends of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infection incidence and prevalence in Finland. *J Gen Virol*. In press.
- Paavonen J, Lehtinen M. Interaction of human papillomavirus with other sexually transmitted agents in the etiology of cervical cancer. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:67-71.
- Lehtinen M, Paavonen J. Efficacy of preventive HPV vaccination. *Int J STD AIDS* 2001;12:1-6.
- Heino P, Dillner J, Schwartz S. Human papillomavirus type 16 capsid proteins expressed from recombinant Semliki forest virus assemble into virus-like-particles. *Virology* 1995;214:349-59.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
- Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999;3:1-196.
- Josefsson AM, Magnusson PKE, Ylitalo N, Sorensen P, Qvarforth-Tubbin P, Andersen PK, et al. Viral load of human papillomavirus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case control study. *Lancet* 2000;355:2189-93.
- Anderson RM, Garnett GP. Mathematical models of the transmission and control of sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 2000;27:636-43.
- Lehtinen M, Dillner J. Preventive human papillomavirus vaccination. *Sex Transm Infect* 2002;78:4-6.
- Paavonen J, Halttunen M, Hansson BG, Nieminen P, Rostila T, Lehtinen M, et al. Feasibility studies on HPV vaccination. *J Clin Virol* 2000;19:25-30.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Preventive vaccines against papilloma virus and cervical cancer will soon enter routine practice

Matti Lehtinen, Christian Malm, Dan Apter, Riitta Heikkilä, Pirkko Heino, Kaisa Rimpilä, Robert Zilliacus, Jorma Paavonen

Läkartidningen 2003;100:3408-12

A vaccine may protect against cancers caused by high-risk human papillomaviruses (HPVs). Sexually transmitted high-risk HPV types are almost always found in cervical cancer. Incidence of HPV type 16 and cervical cancer has more than doubled after the 1980's in Finland. HPV L1 capsidprotein can be produced in the yeast, after which it assembles into virus-like-particles (VLP) and can be readily used for vaccine production. HPV VLP vaccine is well tolerated and induces ten-fold higher serum antibody levels as compared to natural infection. HPV16 VLP vaccine has shown to be 91% protective effect against HPV16 infections in the first phase III study. Neutralizing HPV antibodies, induced by HPV VLP vaccination, effectively reduce the viral load even though total elimination of the virus may not be needed. It is not known for how long the vaccine induced protection will last. Recruitment of adolescents into population-based phase III vaccination studies should be large to allow reliable cancer registry based evaluation of protective effect against grave dysplasia and cervical cancer.

Correspondence: Jorma Paavonen, Department of obstetrics and gynecology, Helsingfors universitet, Haartmaninkatu 2, 00290 Helsingfors, Finland (jorma.paavonen@helsinki.fi)