

Svensk konsensus om vaccination mot cervixcancer

Vaccinprogram bör införas i grundskolan med sikte på att utrota HPV16/18



JOAKIM DILLNER, professor i virologi, WHO globalt referenslaboratorium för HPV, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
joakim.dillner@med.lu.se
BENGT ANDRAE, ordförande, Svensk förening för obstetrik och

gynekologis arbetsgrupp för cervixcancerprevention (C-ARG)
BENGT WESTERMARK, ordförande, Cancerfondens forskningsnämnd

Med anledning av att förebyggande vacciner visat sig vara effektiva mot humant papillomvirus (HPV) ordnade Smittskyddsinstitutet och Svensk förening för obstetrik och gynekologi en tvådagars konsensuskonferens i maj i år. Slutsatserna har nu sammanställts och publiceras här för första gången.

Inbjudan till deltagande utsändes brett till ansvariga inom smittskydd, mikrobiologi, gynekologisk onkologi, barnvaccination och skolhälsovård, gynekologi, epidemiologi och venerologi samt till myndigheter.

Totalt 38 delegater deltog, representerande de flesta av de inbjudna specialiteterna, liksom åtta observatörer från läkemedelsindustrin och en observatör från det norska nationella programmet för screening för cervixcancer (Fakta).

Bakgrund

Första dagen ägnades åt en genomgång av faktaunderlaget. För en detaljerad redogörelse hänvisas till översiktsartiklar [1-3] och till läkemedelsmyndigheternas faktasammanställningar och granskningsutlåtanden [4, 5]. Huvudpunkterna i faktaunderlaget är att de onkogen typerna av HPV är etablerade som orsak till cervixcancer och ett antal andra cancerformer, huvudsakligen cancer i vulva, vagina, penis, anus och tonsiller.

Cervixcancer är globalt den näst vanligaste cancerformen hos kvinnor, med ungefär 470 000 fall/år. De HPV-orsakade cancerformerna uppskattas tillsammans orsaka 561 000 cancerfall/år (5,1 procent av all cancer). I Sverige hålls dock förekomsten av och – i synnerhet – dödligheten i cervixcancer under kontroll genom det organiserade programmet för gynekologisk cellprovtagning: förekomsten är nu nere i cirka 450 kvinnor/år och dödligheten i cirka 150 kvinnor/år. Årligen tas i Sverige cirka 700 000 cellprov, och varje år behandlas ungefär 30 000 svenska kvinnor för cellförändringar.

Två olika förebyggande vacciner har båda visat mycket gott skydd mot HPV-infektion. Bägge vacciner innehåller s k viruslika partiklar, vilka består av virusproteiner som inducerar skyddande antikroppar. Bägge vacciner innehåller de två viktigaste onkogen HPV-typerna HPV16 och HPV18, vilka tillsammans orsakar cirka 70 procent av all livmoderhalscancer. Det ena vaccinet innehåller dessutom de två godartade HPV-typerna HPV6 och HPV11, som orsakar nästan alla vanliga kondylom (könsvärtor) och respiratorisk papillomatos.

Över hela världen har mer än 50 000 kvinnor deltagit i olika HPV-vaccinationsprövningar. Vaccinationseffekten har följts under 5 års tid. Biverkningsprofilen har varit gynnsam, påmin-

»Införande av ett vaccinationsprogram bör kunna minska incidens av HPV16/18-infektion omgående och incidens av CIN2–3 inom ett par år, medan ett vaccinationsprogram inte kan förväntas påverka cancerincidens inom 10 års tid.«

nande om vad som ses för andra vacciner. Det finns ännu inga effektivitetsdata för män, även om en del data beträffande säkerhet och immunogenitet hos pojkar finns. En mycket hög andel av prövningarna har utförts i de nordiska länderna, eftersom vårt system med heltäckande hälsodataregister och biobanker möjliggör långsiktig uppföljning av effekten av vaccination.

Konsensuskonferensens ställningstaganden

Under konferensens andra dag fördes en strukturerad konsensusdiskussion under ledning av Bengt Westermark, Cancerfonden.

Diskussionen fokuserades på förebyggande av cancer, och vi valde att lämna förebyggande av kondylom eller andra sjukdomar orsakade av HPV6 och HPV11 därefter.

Följande ställningstaganden kunde göras i konsensus.

Vision. *Det svenska cancerförebyggande arbetet bör ha som långsiktig vision att utrota cancerframkallande HPV16/18 från Sverige.*

Vaccination ger mycket högt skydd mot infektion, och virusets biologiska och epidemiologiska egenskaper motsäger inte att utrotning skulle kunna vara möjlig.

Målsättning. *Cervixcancer är förebyggbar, och det preventiva arbetet bör ha som målsättning att förebyggbar cancer inte ska förekomma.*

En optimal cervixcancerprevention kombinerar organise-

SAMMANFATTAT

Vaccination mot humant papillomvirus (HPV) har nyligen godkänts med indikationer som inkluderar förebyggande av cervixcancer.

För att diskutera den framtida utformningen av det förebyggande arbetet vad gäller cervixcancer har Smittskyddsinstitutet och Svensk förening för obstetrik och gynekologi avhållit en konsensuskonferens.

Konsensuskonferensens konklusioner innefattar att det fö-

rebyggande arbetet bör ha som målsättning att den cervixcancer som är möjlig att förebygga inte ska förekomma längre och att cancerframkallande HPV16/18 bör utrotas från Sverige.

Nödvändiga förutsättningar för detta är allmän vaccination i grundskolan, registrering av HPV-vaccinationer och samordning av det cervixcancerförebyggande arbetet vad gäller vaccination och screening.

FAKTA. Delegater på konsensuskonferensen

Adam Roth, med dr, leg läkare, Malmö
 Agneta Axelsson, överläkare, Västerås
 Agneta Carlsten Thor, samordningsbarnmorska, Stockholm
 Anders Klahr, utredare, jurist, Stockholm¹
 Anna Berglund, förlossningsläkare, Västerås
 Anna Saland, bitr överläkare, Motala
 Annika Linde, professor, stats-epidemiolog, Solna¹
 Arne Wikström, docent, överläkare, Stockholm*
 Bengt Andrae, överläkare, Gävle
 Bengt Westermark, professor, Uppsala
 Björn Strander, överläkare, Göteborg*
 Britt Mari Zetterqvist, överläkare, Trollhättan
 Elisabeth Åvall Lundqvist, docent, överläkare, Stockholm
 Emir Henic, doktorand, leg läkare, Lund
 Erik Sturegård, med dr, leg läkare, Malmö
 Eva Nettelid, sektionschef, Lund²
 Göran Persson, överläkare, Varberg
 Göran Wadell, professor, Umeå
 Harald Heijbel, överläkare, Lund²
 Ingegerd Hökeberg, bitr smittskyddsläkare, Stockholm
 Joakim Dillner, professor, Malmö*
 Karin Bergmark, bitr överläkare, Stockholm
 Kristina Elfgrén, mödrhälsovårdsöverläkare, Stockholm*
 Leif Gothefors, professor, Umeå²
 Lennart Kjellberg, överläkare, Umeå
 Lotta Wassén, leg läkare, bitr verksamhetschef, Göteborg

Monica Dozai, barnhälsovårdssamordnare, Stockholm
 Per Olcén, adj professor, Örebro²
 Peter Bistoletti, docent, Nacka*
 Pontus Bjerre, överläkare, Karlstad*
 Pontus Naucélér, läkare, Malmö
 Pär Sparén, docent, Stockholm*
 Rose-Marie Carlsson, överläkare, Solna²
 Sven Törnberg, docent, överläkare, Stockholm
 Sven-Eric Olsson, docent, verksamhetschef, Stockholm*
 Thomas Rådberg, överläkare, Göteborg
 Viveca Odvind, professor, Uppsala
 Yvonne Andersson, skolsköterska, Skövde

Observatör: Rita Steen, överläkare, Oslo¹

Observatörer från läkemedelsföretagen:
 Anna-Lena Nyth, GlaxoSmith-Kline
 Fredrik Juserius, GlaxoSmith-Kline
 Margareta Gozzi, MSD
 Kenneth Forssell, GlaxoSmith-Kline
 Cecilia Young, Sanofi Pasteur MSD
 Jann Storsaeter, GlaxoSmith-Kline
 Ann Wennerström, Sanofi Pasteur MSD
 Birgitta Wikman Erlandsson, GlaxoSmithKline

¹ Deltog inte dag 2 (konsensusdiskussionen).
² Deltog endast dag 2 (konsensusdiskussionen).

* Delegater som erhållit ersättning från sponsorer för arbete med de kliniska vaccinprovningarna.

rad gynekologisk cellprovtagning och HPV-vaccination. Aktuella HPV-vacciner har potentialen att skydda mot cirka 70 procent av all cervixcancer, screeningprogram skyddar till cirka 80 procent. HPV-vaccination i kombination med förbättrad befolkningstäckning och kvalitetsuppföljning av screeningprogram bör resultera i ett mycket gott skydd mot cervixcancer.

Effektmått. *Lämpliga effektmått på kort, medellång och lång sikt är incidens av onkogen HPV-infektion, incidens av cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2-3 och incidens av invasiv cervixcancer.*

Införande av ett vaccinationsprogram bör kunna minska in-

cidens av HPV16/18-infektion omgående och incidens av CIN2-3 inom ett par år, medan ett vaccinationsprogram inte kan förväntas påverka cancerincidens inom 10 års tid.

Program. *Ett allmänt vaccinationsprogram är nödvändigt för att cancerpreventiva mål ska kunna uppnås.*

Ikke-organiserad vaccination förväntas inte ha någon större effekt på cancerförekomst i samhället. Etiska aspekter talar för att skydd mot cancer bör erbjudas genom en jämlik hälsovård.

Ålder. *Ett HPV-vaccinationsprogram förläggs lämpligen till grundskolan. Catch up-vaccination bör övervägas.*

Framförda förslag om lämplig vaccinationsålder varierade mellan 11 och 15 år. För att uppnå konsensus om vilken exakt ålder som är lämpligast behövs bättre faktaunderlag om incidens och prevalens av HPV i olika åldrar, immunitetens duration efter vaccination och om den skiljer sig beroende på vid vilken ålder vaccinet ges. Dessutom måste administrativa och andra kostnader för att införa ett nytt vaccinationstillfälle i skolan beräknas. Vidare kan hänsyn behöva tas till kommande ändringar i barnvaccinationsprogrammet: Socialstyrelsen har ett remissförslag om att avskaffa vaccinationstillfället vid 12 års ålder och införa ett nytt vid 15 års ålder.

Catch up-vaccination (dvs att vaccinera ikapp icke-vaccinerade ålderskohorter), förslagsvis upp till 18 års ålder, innebär stor engångskostnad men ger avsevärt snabbare hälsoeffekter för cancerprevention (både direkt och genom s k befolkningsimmunitet).

Kön. *Frågan om vaccination av ett eller båda könen är komplex.*

Den huvudsakliga anledningen till att vaccinera män vore att förhindra smittspridning. Huruvida vaccination av män förhindrar smittspridning i befolkningen kan inte studeras på annat sätt än genom uppföljning av ett befolkningsbaserat vaccinationsprogram (s k fas IV-studie). Det finns data om säkerhet och immunogenitet hos pojkar, men data om effekt mot sjukdom hos män (kondylom, penis cancer, anal cancer) förväntas först omkring 2008. Såväl medicinska som ekonomiska och politiska hänsyn kan påverka ställningstagandet att inkludera pojkar/män i ett vaccinationsprogram.

Vaccinationsregister. *Vaccinationsregistrering är nödvändig för att cancerpreventiva mål ska kunna uppnås.*

Smittskyddsinstitutet har ett registreringssystem för vaccinationer (SVEVAC). Med tanke på att HPV-vaccinationen är unik eftersom den kräver långsiktig uppföljning, är det särskilt viktigt att all HPV-vaccination registreras i SVEVAC. Vaccinationsregistret är utformat så att jämförelse med den gynekologiska cellprovtagningens register är möjlig [6].

HPV-förekomst. *Att vaccination ger effekt i form av minskad HPV-förekomst bör monitoreras.*

Befintliga vacciner innehåller endast 2-4 typer av HPV. Cirka 30 procent av all cervixcancer orsakas av ett dussintal HPV-typer, som inte ingår i de aktuella vaccinerna. Om vaccinerna ger skydd även mot dessa typer är ofullständigt känt. Möjligheten att utrotning av HPV16/18 skulle kunna gynna andra HPV-typer bedöms som osannolik, men kan inte uteslutas. HPV-typning av fall av HPV-associerad sjukdom är önskvärd liksom monitorering av HPV-förekomst i stickprov från befolkningen. Allmän befolkningsbaserad HPV-testning (primär HPV-screening) rekommenderas inte. Registrering av HPV bör i första hand ingå i den gynekologiska cellprovtagningens register, eftersom s k sekundär HPV-testning vid oklar cytologi kan

förekomma som en del av gynekologiska cellprovtagningsprogram.

Kostnader. *Frågan om vem som ska stå för kostnaderna behöver debatteras.*

Dagens barnvaccinationsprogram betalas av landsting för 0–6-åringar och av kommun för 6–12 (eventuellt 18)-åringar. Nationell finansiering saknas, och staten betalar ingenting.

Med dagens system skulle kommunerna stå för kostnader, medan eventuella vinster kommer landstingen och staten till godo. Vid en uppskattad kostnad per vaccinerat barn om 3 000 kronor skulle enbart vaccinerarna i ett vaccinationsprogram av en årskohort kosta cirka 150 miljoner kronor per år (det dubbla vid vaccination av bägge kön).

Det finns förhoppningar om att vaccinernas pris bör kunna pressas vid upphandling för allmän vaccination och att priset bör sjunka över tid. Betydande hälsoekonomiska vinster kan göras, t ex i form av insparad utredning och behandling av avvikande fynd vid cellprov och insparad cancerbehandling. Hittills publicerade hälsoekonomiska analyser kommer dock från andra länder, och analyser som avser svenska förhållanden saknas. Noggranna svenska hälsoekonomiska analyser behövs.

Samordning. *Samordning av vaccination och screening är nödvändig.*

Den gynekologiska cellprovtagningen måste finnas kvar och fortsätta att förbättras för att målet att förebygga cervixcancer ska kunna uppnås. Det är viktigt att såväl enskilda individer som vårdens aktörer förstår att införandet av ett vaccinationsprogram är ett komplement som inte ersätter screening. Efter införande av vaccinationsprogram kommer dock förutsättningarna för screening att förändras, vilket ställer ökade krav på samordning och uppföljning.

Sammanfattande omdöme. *Även om det finns många frågor*

att arbeta vidare med innebär effektiva HPV-vacciner tveklöst ett genombrott i cervixcancerpreventionen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Joakim Dillner har deltagit i internationell styrgrupp för HPV-vaccinationsprövningar och erhållit arvode för detta från tillverkaren (MSD). Övriga författare: Inga uppgivna.*

■ *Rose-Marie Carlsson, Erik Sturegård och Adam Roth har fört de minnesanteckningar som ligger till grund för artikeln.*

■ *Samtliga delegater, men inte sponsorernas observatörer, har givits möjlighet att kommentera artikeln.*

■ *Mötet finansierades dels av Smittskyddsinstitutet, dels (till lika delar) av GlaxoSmithKline och Sanofi Pasteur MSD.*

REFERENSER

1. Lehtinen M, Malm C, Apter D, Heikkilä R, Heino P, Rimpilä K, et al. Preventiva vacciner mot papillomvirus och cervixcancer når snart kliniken. *Läkartidningen*. 2003;100:3408-12.
2. Dillner J, Brown DR. Can genital-tract human papillomavirus infection and cervical cancer be prevented with a vaccine? *Expert Rev Mol Med*. 2004;9:1-21.
3. WHO technical workshop on the role of laboratory detection of human papillomavirus in global disease prevention and control. 2005 August 15–17; Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/845.pdf>
4. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. 2006 May 18. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222b-index.htm>
5. Läkemedelsverket. Gardasil (vaccin mot humant papillomavirus). Information från Läkemedelsverket. 2006;17(5). http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/MonographyPage_5132.aspx
6. Norrby R. Smittskyddsinstitutet startar register för uppföljning av vaccination mot humant papillomavirus. *Läkartidningen*. 2006;103:2672.