



HPV-vaccination til kvinder over 26 år

Af

Rasmus Nørøxe,
Niels Bjørn og Michael
Klejstrup Hedegaard

Vejleder

Professor Mogens
Vestergaard

Indholdsfortegnelse

Baggrund	2
<i>Basalviden om HPV og vaccination</i>	2
Formål	4
Metode	4
Resultater	5
<i>HPV-infektion og cervikal dysplasi</i>	5
<i>HPV-vaccination af yngre kvinder – effekt og sikkerhed</i>	5
<i>Immunresponset efter HPV-vaccination i forskellige aldersgrupper</i>	6
<i>HPV-infektionens epidemiologi</i>	6
<i>Vaccination af kvinder med ukendt HPV status</i>	7
<i>Kombineret effekt af screeningsprogrammet og vaccination</i>	8
Sidegevinster ved vaccination – beskyttelse mod VIN, VaIN, tonsilcancer og analcancer	9
Bearbejdning af data	10
<i>NNT for abnormt smear</i>	10
<i>NNT for conisation</i>	10
<i>NNT for cervixcancer</i>	10
Diskussion	12
<i>Styrker og svagheder ved de inkluderede studier</i>	12
Informationsbias	12
Selektionsbias	13
Confounding	13
Publikationsbias.....	14
<i>Styrker og svagheder ved vores studie</i>	14
Styrker	14
Svagheder	14
<i>Klinisk betydning af vores studie</i>	15
Anbefaling	16
Konklusion	16
Litteraturliste	17

Baggrund

Siden 1. januar 2009 har Sundhedsstyrelsen tilbudt HPV-vaccination til alle danske piger i 12-årsalderen. Initielt blev iværksat et catch-up-program for piger op til 15 år, som nu er afsluttet. Senest er det besluttet, at pr. 27. august 2012 kan alle kvinder i Danmark under 27 år, dvs. født årgang 1985 eller senere, tilbydes gratis vaccination.

Formålet med vaccinationsprogrammet er at reducere forekomsten af dysplasi på cervix uteri og, ultimativt, cervixcancer.

Ændringen i vaccinationspraksis er sket i takt med, at der er fremkommet evidens for HPV-vaccinationens forebyggende effekt på disse lidelser også hos kvinder i ældre aldersgrupper, som har haft seksuel debut og dermed potentielt allerede er inficerede med HPV.

Grænsen på 27 år må imidlertid betragtes som arbitrær; der kan næppe være tale om, at vaccins effekt ophører med et slag ved det fyldte 27. år. Der resterer derfor en stor gruppe af danske kvinder over 27 år, som potentielt kunne have gavn af vaccinen, men som selv må bære omkostningerne, og det bliver den praktiserende læges opgave at rådgive disse kvinder. Der foreligger i skrivende stund ikke nogen national vejledning for at udføre denne rådgivning.

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi udgav i 2010 en revideret guideline på området. I denne anbefales, at "Kvinder ældre end 25 år, der udtrykker ønske om at blive vaccineret, bør informeres om, at beskyttelsen mod CIN, VIN og VaIN er mere end 83% over for forandringer forårsaget af HPV-typerne 16 og 18". CIN, VIN og VaIN betegner celleforandringer i henholdsvis cervix, vulva og vagina. Herudover at: "Kvinden skal informeres om, at effekten af vaccination kan være nedsat, hvis hun er eller har været inficeret med HPV-type 16 og/eller 18".

Anbefalingen har ikke karakter af et råd til kvinderne, men blot en information, som det kan være vanskeligt at forholde sig til uden øvrig baggrundsviden, og kan desuden ikke individualiseres efter partnerstatus, seksuel anamnese eller andre faktorer.

Basalviden om HPV og vaccination

Cervikal infektion med HPV opstår som resultat af seksuelt overført smitte, og omtales i litteraturen som kausal forudsætning for udviklingen af cervixcancer. HPV anses som den hyppigste seksuelt overførte virus med en kumuleret livstidsincidens på op til 80%¹⁷.

De fleste HPV-infektioner er forbigående og forårsager ingen cervikal skade. Nogle infektioner bliver persisterende og kan derved med tiden udvikle sig til dysplasi og eventuelt til cancer. Der er identificeret adskillige onkogene subtyper af HPV, heraf forårsager HPV 16 og 18 tilsammen 70% af alle cervixcancer.

Incidensen af cervixcancer i Danmark er ca. 300/år. Antallet er faldet markant fra 900 tilfælde årligt siden indførelsen af systematisk screening med cervixcytologisk undersøgelse i 1989¹⁶. Vaccination mod HPV er vist at kunne reducere risikoen for cervixcancer⁵.

Der er to kommercielt tilgængelige HPV-vacciner. Begge vacciner (Gardasil® og Cervarix®) indeholder viruslignende partikler (VLP) fra HPV-typerne 16 og 18.

Gardasil® indeholder endvidere VLP fra HPV 6 og 11, som er årsag til mere end 90% af tilfælde med kønsvorter.

Vaccinerne gives i en serie på tre doser fordelt over 6 mdr. Prisen på een dosis Gardasil er ifølge medicin.dk pr. 1. april 2013 1.113 kr., og for vaccinationserien dermed 3339 kr. For Cervarix er priserne henholdsvis 781,75 kr. og 2345,25 kr. Hertil skal lægges prisen for administration af vaccinen, som vil være et honorar fastsat af den praktiserende læge, da en sådan ydelse ikke er omfattet af sygesikringen.

Ifølge Danmarks Statistik havde en gennemsnitlig dansk familie i 2011 et forbrug på 25.915 kr. om måneden inklusive alle faste udgifter. Heraf var 704 kr. udgifter til lægebesøg eller medicin.

Formål

På baggrund af den foreliggende litteratur, vil vi belyse effekten af HPV-vaccination på kvinder ældre end 27 år med ukendt HPV-status. I forlængelse heraf ønsker vi at klæde læger på til evidensbaseret rådgivning om HPV-vaccination til danske kvinder over 27 år.

Metode

Udvælgelse af relevant litteratur foregik af flere omgange.

Først foretog vi en PubMed-søgning med følgende kombination af søgeord:

Cervical cancer AND cervical dysplasia AND vaccine AND HPV AND women AND gardasil.

Vi fandt herved 37 artikler. Efter frasortering af dyrestudier og studier ældre end 10 år reduceredes antallet til 35. Vi orienterede os tillige i referencelisten fra DSOG's referenceprogram om cervixcancer, og fandt herved frem til yderlige 5 relevante artikler. Endelig udvalgte 6 artikler på anbefaling af en ekspert på området, nemlig professor, ovl. Jan Blaakjær, Afd. Y, SKS.

Vi underkastede herefter de udvalgte artikler endnu en selektionsproces, idet kun artikler publiceret efter 2004 kunne indgå. Ligeledes prioriteredes originalarbejder med prospektivt, dobbeltblindet, randomiseret design. Grundet den tidsmæssige begrænsning for udarbejdelsen af nærværende opgave, udvalgte vi også et antal oversigtsartikler.

Den samlede selektionsproces har ført til de 18 artikler, der fremgår af referencelisten.

Resultater

Der foreligger ingen litteratur, som beskriver HPV-vaccinens effekt hos præcis den population, vi ønsker at rådgive, nemlig kvinder over 26 år med ukendt HPV-smittestatus. Vi har derfor gennemgået litteraturen for resultater påvist i populationer som på flest mulige parametre er sammenlignelige med vores målgruppe.

Som yderligere grundlag for vores anbefalinger har vi draget følgende kædeslutning:

Seksuelt overført, onkogen HPV-infektion er en nødvendig forudsætning for udvikling af cervikal dysplasi og cervixcancer. De di- og tetravalente HPV-vacciner har få bivirkninger, og er ved vaccination af yngre, HPV-naive kvinder næsten 100% effektive til forebyggelse af moderate og svære celleforandringer samt cervixcancer. Kvinder i alle aldersgrupper udvikler et godt immunrespons efter vaccination. Kvinder i alle aldre er vidtgående naive for mindst een onkogen HPV-subtype, og mange kvinder udsættes livet igennem for ny HPV-smitte.

Man må derfor forvente, at de fleste kvinder uanset alder og HPV-status vil have en vis gavn af vaccinen.

Nedenfor præsenteres evidens for de enkelte delelementer i kædeslutningen ud fra den devise, at hvis antagelserne hver for sig er rigtige, vil også konklusionen være retvisende.

Endelig belyses effekten af HPV-vaccinen i relation til screeningsprogrammet for cervixdysplasi, samt sidegevinster ved vaccination ud over beskyttelsen mod celleforandringer.

HPV-infektion og cervikal dysplasi

Det er veletableret, at infektion med en onkogen HPV-subtype er en nødvendig forudsætning for udvikling af cervikal dysplasi og cervixcancer^{5,14}.

Subtyperne 16 og 18 er tilsammen ansvarlige for 25% af tilfælde med let dysplasi (LSIL), 50% af tilfælde med moderat til svær dysplasi (HSIL) samt carcinoma in situ, men er årsag til hele 70% af egentlige cervixcancer tilfælde. Subtyperne 6 og 11 er årsag til kondylomer og til 10% af tilfælde med LSIL, men giver ikke anledning til cervixcancer¹².

HPV-vaccination af yngre kvinder – effekt og sikkerhed

Ved profylaktisk vaccination af yngre, ikke tidligere HPV-inficerede kvinder (HPV-naive) er effekten stor. Der foreligger to store, randomiserede, dobbeltblindede studier som har undersøgt effekten af vaccination af HPV-naive kvinder. FUTURE II-studiet, som undersøgte en population på 12.167 kvinder i aldersgruppen 15-26 år med en follow-up-tid på 48 måneder fandt, at beskyttelsen blandt HPV-naive var 97-100% mod HSIL og cervixcancer forårsaget af HPV 16 eller 18⁵. FUTURE III-studiet undersøgte en population på 4.082 kvinder i alderen 24-45 år, ligeledes med follow-up-tid på 48 måneder. Der blev anvendt et kombineret endemål, som foruden cervikal dysplasi omfatter celleforandringer på vulva og i vagina, samt kondylomer og persisterende anogenital HPV-infektion, alle forårsaget af HPV 16 eller 18. Effekten på dette endemål fandtes at være 83,1% ved vaccination af HPV-naive kvinder¹⁴.

Fælles for de to studier er, at man har anvendt restriktive kriterier ved udvælgelsen af kvinder til per-protokol-gruppen, hvorfra ovenstående data stammer. For at indgå i denne gruppe skulle følgende kriterier være opfyldt: Ingen tidligere dysplasi, anvendelse af sikker kontraception under vaccinationsserien, ingen HPV-infektion ved indledning eller afslutning af vaccinationsserien, og endelig administration af alle tre vaccinationer inden for eet år. Herudover har FUTURE II kun inkluderet kvinder med maksimalt 4 tidligere seksualpartnere.

Hyppigheden af alvorlige bivirkninger ved HPV-vaccination er meget lav, hvorimod hyppigheden af lette bivirkninger er høj.

I eet studie fandtes blandt 800 vaccinerede individer 1 tilfælde af opticusneurit som formodedes induceret af vaccinen, og ingen tilfælde af anafylaksi. Lette bivirkninger såsom lokal rødme, smerte og/eller hævelse på injektionsstedet optrådte hos 9 ud af 10, mens almensymptomer sås hos 1 ud af 10⁷.

I FUTURE II-studiet fandtes smerte ved injektionsstedet at være den hyppigste bivirkning af vaccinen. Blandt 6000 vaccinerede fandtes ingen tilfælde af anafylaksi, opticusneurit eller død. Blandt børn af mødre, som blev vaccineret inden for 30 dage før formodet undfangelsestidspunkt, konstateredes en absolut risikoforøgelse for medfødte misdannelser på 4,5%⁵.

Immunresponset efter HPV-vaccination i forskellige aldersgrupper

Kvinder i alle aldre har et højt antistof-respons på HPV-vaccination, og responset er væsentligt højere end efter naturlig infektion.

Et studie har undersøgt antistofresponset efter HPV-vaccination af kvinder i forskellige aldersgrupper. Alle kvinder serokonverterer efter vaccination. Det maksimale antistofniveau nås efter 7 måneder, og antistofniveauet når et plateau efter 24 måneder. Responset er faldende med stigende alder, men selv i den ældste undersøgte aldersgruppe (46 til 55 år) var det maksimale antistofniveau henholdsvis 84 og 57 gange højere, og plateauniveauet henholdsvis 8 og 16 gange højere end efter naturlig infektion med HPV 16 og 18. Samtidig fandtes en lineær sammenhæng mellem antistoftiter i blod og cervikovaginalt sekret, hvilket formodes at have afgørende betydning for risikoen for HPV-smitte efter eksposition⁷.

HPV-infektionens epidemiologi

Mange studier har forsøgt at opgøre incidensen og prævalensen af HPV-infektion, og resultaterne varierer. Livstidsrisikoen for at erhverve sig en genital infektion med et hvilket som helst HPV-virus estimeres til 80%¹².

I FUTURE III-studiet var 33% af de inkluderede kvinder i alderen 24-45 år seropositive for HPV 6, 11, 16 eller 18 ved baseline, og altså tidligere eller aktuelt inficeret med een af disse subtyper. Ved undersøgelse af cervikalsekret for HPV-DNA var kun 7,9% positive, foreneligt med pågående HPV-infektion. 1% var aktuelt inficerede med to af de fire subtyper, <1% med tre, og ingen med alle fire subtyper¹⁴.

Et andet studie som inkluderede knap 6.000 kvinder i alderen 26-72 år, mediant 37 år, fandt at 4% var inficerede med HPV 16 eller 18, hvorimod 0,2% var inficerede med begge subtyper.

Flere andre studier har set på alle onkogene HPV-subtyper, og har samstemmende konkluderet at prævalensen er højst kort efter seksuel debut og falder med alderen. F.eks. fandt et af disse studier en prævalens på 15,2% hos 25-29 årige faldende til 3,9% hos kvinder ældre end 30 år⁸. I et studie blandt kvinder med mindst 4 tidligere seksualpartnere fandt man, at 25% var aktuelt inficerede med HPV 16 eller 18, og 7% med begge subtyper¹.

Prævalensen af HPV-infektion er altså høj i ung alder kort efter seksuel debut, og faldende med alderen. Prævalensen stiger med antallet af seksualpartnere.

Incidensen af onkogen HPV-infektion er i et studie blandt 25-49-årige kvinder opgjort til 10% pr. år, heraf er 1-2% HPV 16 eller 18⁶. Et andet studie har opgjort samme incidens blandt britiske kvinder over tre år, og fundet denne til 15,2% over tre år hos 21-årige, 13,3% hos 41-årige, og 21,3% hos 51-årige¹².

Incidensen findes altså at være faldende fra et initielt højt niveau først i det seksuelt aktive liv, for derefter igen at stige hos midaldrende kvinder.

Det er interessant at bemærke, at 11% af kvinder i alderen 35-44 år hvert år får en ny seksualpartner¹, og at man efter naturlig HPV-infektion kun kan måle antistoffer i blodet hos 50-70%, hvorfor der forekommer typespecifik re-infektion med et tidligere clet HPV-virus i forbindelse med disse nye kontakter^{8,12}.

Vaccination af kvinder med ukendt HPV-status

Der foreligger ingen studier som beskriver effekten af HPV-vaccinen hos en gruppe, som nøjagtigt afspejler den gruppe kvinder, vi ønsker at rådgive.

I FUTURE II-studiet har man undersøgt effekten af vaccinen hos en blandet gruppe med ukendt HPV-status ved baseline, og fundet at beskyttelsen mod HSIL og cervixcancer forårsaget af de i vaccinen indeholdte subtyper var 44%(CI = 26-58%)⁵. Tallet er betydeligt lavere end ved vaccination af HPV-naive kvinder, fordi en del af kvinderne allerede er inficerede ved start af vaccinationsserien. Desuden har man i denne gruppe inkluderet de såkaldte 'protocol violators', det vil sige kvinder, som enten er blevet smittet med HPV under vaccinationsserien, ikke har modtaget alle tre vacciner, eller er blevet gravide undervejs.

Et væsentligt fund i FUTURE II-studiet var stagnation i incidensen af HSIL og cervixcancer i den vaccinerede del af den blandede gruppe efter 36 måneders follow-up, hvorimod incidensen var lineært og fortsat stigende blandt de ikke-vaccinerede. Forfatterne konkluderer på baggrund heraf, at det var de kvinder, som allerede ved baseline var inficerede, som udviklede celleforandringer i follow-up perioden, og at man derfor ved længere tids follow-up ville kunne påvise en mere overbevisende effekt af vaccinen⁵.

Gruppen er ikke fuldt sammenlignelig med vores målgruppe, fordi studiet er foretaget blandt yngre kvinder, og fordi vejledningen af vores målgruppe må være baseret på den forudsætning, at kvinden modtager alle tre vaccinationer.

I FUTURE III-studiet har man ligeledes undersøgt en gruppe med blandet HPV-status ved

baseline, og fundet, at beskyttelsen mod det kombinerede endemål (cervikal dysplasi eller celleforandringer på vulva og i vagina, samt kondylomer og persisterende anogenital HPV-infektion, alle forårsaget af HPV 16 eller 18) var 22,6% (CI = -2,9-41,9%)¹⁴.

Denne gruppe matcher bedre vores målgruppe aldersmæssigt, men også her er 'protocol violators' inkluderet. Vi har kontaktet forfatterne for at spørge, om der foreligger data for en blandet gruppe uden inklusion af 'protocol violators', men har ikke modtaget noget svar. Desuden inkluderer det kombinerede endepunkt tilstande såsom kondylomer og celleforandringer i andre anogenitale lokalisationer som ikke er relevante for vores rådgivning om beskyttelsen mod cervikale celleforandringer.

Et studie med over 18.000 inkluderede kvinder mellem 15 og 25 år har vist, at vaccination mod HPV 16 og 18 giver signifikant beskyttelse mod de mest almindelige af de onkogene subtyper, som ellers ikke indgår i vaccinen (HPV type 31, 33 og 45)⁸.

Der hersker bred enighed om, at der ikke er effekt på de undersøgte kliniske endemål ved HPV-vaccination af kvinder med pågående infektion med samme HPV-type^{1,3,4,6,12}.

Kombineret effekt af screeningsprogrammet og vaccination

Der foreligger ingen studier, der belyser gevinsten ved vaccination af kvinder med ukendt HPV-status, som i forvejen indgår i et screeningsprogram.

Ved vaccination af HPV-naive i tillæg til screening nedsættes livstidsrisikoen for cancer med yderligere 22% (89% risikoreduktion mod 67%)³. Beregningerne forudsætter screeningsstart ved 30 år og 80% effektivitet af vaccinen. Ved vaccination af kvinder med ukendt HPV-status, må risikoreduktionen forventes at være mindre, da effektiviteten af vaccinen i denne gruppe antages at ligge mellem 22,6% og 44% jævnfør FUTURE-studierne.

Af de årligt udførte celleskrab under screeningsprogrammet i Danmark er 5% abnorme, hvilket medfører gentagelse af proceduren eller henvisning til kolposkopi med biopsitagning, eller ultimativt conisation¹⁶. Der udføres årligt 6500 conisationer i Danmark som følge af screeningsprogrammet, og da samme screeningsprogram har reduceret incidensen af cervixcancer med 600 tilfælde pr. år, udføres 10 conisationer pr. afværget cervixcancer. Een conisation øger risikoen for fremtidig præterm fødsel 3 gange, to conisationer øger risikoen 10 gange¹⁶.

Som tidligere anført er HPV 6,11,16 og 18 tilsammen ansvarlige for 35% af LSIL og for en højere procentdel af sværere celleforandringer. Man må derfor forvente en væsentlig reduktion i antallet af abnorme celleskrab efter vaccination.

Sidegevinster ved vaccinen – beskyttelse mod VIN, VaIN, tonsilcancer og analcancer

HPV-infektion er også medvirkende årsag til celleforandringer andre steder end i cervix, herunder i vulva (VIN), vagina (VaIN), tonsiller og analslimhinde^{6,9,10,11,13,15}.

Studier har vist, at HPV har lignende association med disse cancersom med cervixcancer. For genitalcancer er der herudover påvist effekt af vaccinen i samme grad som mod cervixcancer, afhængig af smittestatus.

Et studie har påvist 100% beskyttelse mod VIN og VaIN forårsaget af HPV 16 og 18 ved vaccination af HPV-naive kvinder, og 71% beskyttelse blandt kvinder med ukendt HPV-status. I sidstnævnte gruppe var beskyttelsen mod VIN og VaIN forårsaget af enhver onkogen HPV-type 49%, hvilket indikerer en krydsbeskyttende effekt^{9,13}.

Ifølge Kræftens Bekæmpelse er incidensen af vulvacancer i Danmark 100-130 tilfælde pr. år, og vaginalcancer 10-20 pr. år.

Bearbejdning af data

Et håndgribeligt redskab i rådgivningen af vores målgruppe vil være et number-needed-to-treat (NNT) for HPV-vaccinen, med andre ord; hvor mange kvinder skal vaccineres for at undgå henholdsvis eet abnormt smear, een conisation eller eet tilfælde af cervixcancer? Ud fra de foreliggende data lader NNT sig kun beregne med visse forbehold, så talstørrelsen bliver vejledende, uden der er tale om eksakte tal.

NNT for abnormt smear

5% af alle smear er abnorme. Beskyttelsen mod alle anogenitale læsioner af alle grader forårsaget af HPV 6,11,16 el. 18 er i en blandet gruppe i alderen 24-45 år fundet til 30,9%. De fire vira forårsager tilsammen 35% af LSIL, og HPV 16 og 18 tilsammen 50% af HSIL. Hvis vi estimerer, at de fire vira tilsammen forårsager 40% af læsioner af enhver grad, vil NNT være $1/(0,05 \times 0,309 \times 0,4) = 162$ for at forebygge eet abnormt smear. Hvis ikke de omtalte protocol violators var indeholdt i gruppen hvor effektiviteten på 30,9% er påvist, og hvis endemålet var snævret ind til kun cervikale læsioner, ville effektiviteten være højere, og NNT dermed lavere. Anvendes DSOG's tal for beskyttelsen (83% ved vaccination af naive), bliver NNT istedet 60. Imidlertid kan den samme kvinde indgå i statistikken over abnorme smear flere gange, hvorfor een virksom vaccination vil kunne forebygge mere en eet abnormt smear. Hvis man antager, at kvinder med abnorme smear i gennemsnit har fem af disse, skal NNT-tallene divideres med fem, og ligger således mellem 12 og 32.

NNT for conisation

HPV 16 og 18 er tilsammen årsag til 50% af HSIL, som er den grad af celleforandringer som kan indicere conisation. Vaccinens effektivitet mod HPV16/18-relateret HSIL er 44%⁵. Tallet er gældende for en blandet gruppe i yngre alder end vores målgruppe, men endemålet er det ønskelige for beregningen, og som tidligere anført har alder i sig selv næppe afgørende betydning for vaccinens immunogenicitet. Ud af 6500 årlige conisationer vil man således kunne forebygge $6500 \times 0,5 \times 0,44 = 1.430$. I en dansk fødselsårgang er der iflg. Danmarks Statistik aktuelt 32.500 kvinder, men i 1986 kun 25.000 kvinder, som altså i 2013 fylder 27 år. Ved vaccination af en fødselsårgang på 25.000 kvinder bliver NNT $25.000/1.430 = 17$ for at forebygge een conisation. Antallet af conisationer pr. fødselsårgang er formentlig kunstigt højt, fordi der med indførelse af screeningsprogrammet er skabt en ophobning af diagnosticerede HSIL som skal afvikles før antallet stabiliseres. Samtidig er fødselsårgangen 1986 rekordlav, faldende fra 50.000 kvinder i 1946. NNT er således mindst 17, formentlig højere.

NNT for cervixcancer

Det særlige problem for denne beregning er, at ingen studier kan anvende cervixcancer som endemål, og istedet anvender surrogatparametre som f.eks. CIN2+ i FUTURE II-studiet. Det vides, at der er 300 årlige tilfælde af cervixcancer i Danmark, og at 70% af disse (210 tilfælde) er HPV16/18-relaterede. Vaccinen yder som beskrevet i foregående afsnit beskyttelse mod HSIL i målgruppen på 44%. Kun 50% af HSIL progredierer til invasiv cervixcancer¹⁸, men kan man reducere forekomsten af HSIL med 44%, reduceres forekomsten af cervixcancer antageligt tilsvarende med $0,44 \times 210 = 92$ tilfælde. NNT bliver da $25.000/92 = 272$ for at forebygge eet tilfælde af cervixcancer. Dette forudsætter fortsat screening for cervixcancer, i modsat fald er den naturlige incidens af cervixcancer 900 tilfælde pr. år, og NNT derfor tre gange lavere, nemlig 91. Tallet 272 vil stige ved korrektion for større fødselsårgange før 1986, og falde hvis man opjusterer effektiviteten på 44% som jo er fundet i en population som inkluderer protocol violators.

Som det fremgår, angiver disse NNT-tal en størrelsesorden, men er behæftede med stor så usikkerhed, at forfattergruppen ikke har fundet det rimeligt at inkludere dem i vores anbefaling nedenfor.

Diskussion

Gennem belysning af udsagnene i kædeslutningen, viser vores studie, at også kvinder over 26 år med stor sandsynlighed vil have gavn af vaccination mod HPV-typerne 16 og 18.

Vores fund er forenelige med anden litteratur på området, der på samme måde søger at sandsynliggøre effekten af vaccination mod HPV 16 og 18 på disse kvinder.

I en guideline udarbejdet af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi i 2010 konkluderer man på baggrund af en litteraturgennemgang, at: "Kvinder ældre end 25 år, der udtrykker ønske om at blive vaccineret, bør informeres om, at beskyttelsen mod CIN, VIN og VaIN er mere end 83% over for forandringer forårsaget af HPV-typerne 16 og 18". Herudover at: "Kvinden skal informeres om, at effekten af vaccination kan være nedsat, hvis hun er eller har været inficeret med HPV-type 16 og/eller 18"¹⁷.

Den pædagogiske værdi af disse udsagn vurderes af denne forfattergruppe at være sparsom. Herudover kan tallene i udsagnet anfægtes på flere punkter: Dels er de 83% beskyttelse vist hos HPV-naive kvinder, hvilket er en population der må antages at adskille sig væsentligt fra den population der skal rådgives af den praktiserende læge. Herudover er udsagnet "...mere end 83%" tvivlsomt, idet det tilhørende confidensinterval er 50,6-95,8%.

I FUTURE III-studiet, som DSOG i udsagnet trækker data fra, er der data for kvinder med ukendt HPV-status; altså kvinder, der er sammenlignelige med de kvinder den praktiserende læge skal informere. I denne gruppe er beskyttelsen ikke 83% men 23%. At "...effekten af vaccinen kan være nedsat, hvis hun er eller har været inficeret med HPV-type 16 og/eller 18" må derfor siges at være en overdrivelse af vaccins reelle effekt.

Mere forsigtigt formulerer man sig i en større reviewartikel fra 2009, der konkluderer at: "De fleste seksuelt aktive kvinder potentielt vil kunne profitere af HPV-vaccination med undtagelse af de, der har pågående infektion med onkogene HPV-typer i vaccinen". Ligeledes at "vaccinen ikke giver terapeutisk effekt i forhold til aktuel infektion".⁸

Styrker og svagheder ved de inkluderede studier

Vi har på forskellig vis søgt at sikre, at vores studie beror på den bedste tilgængelige litteratur. De to store, randomiserede, dobbeltblindede FUTURE-studier beskriver bedst målgruppen for vort studie, og vi vil nedenfor gennemgå styrker, svagheder og mulige fejlkilder i disse studier.

Informationsbias

Ved informationsbias forstås man en systematisk over- eller undervurdering af et estimat pga forkert information om eksponering og/eller effektmål.

I FUTURE II-studiet ekskluderes kvinder med mere end fire seksualpartnere. Underrapportering af dette antal vil medføre, at kvinderne i intention-to-treat gruppen tilsammen har haft flere seksualpartnere end antaget, og dermed større risiko for at være aktuelt inficeret med HPV. Resultatet bliver dermed et mål for vaccins effektivitet blandt kvinder med flere seksualpartnere, og dette tal må formodes at være lavere end i den intenderede målgruppe. Hvis dette er tilfældet, er det et problem for studiets kvalitet, men næppe for vores brug af

effektmålet, da en population af kvinder med flere end fire seksualpartnere antageligvis matcher vores målgruppe bedre.

Samme informationsbias med samme konsekvenser vil opstå ved underrapportering af eksklusionskriteriet 'tidligere celleforandringer' ved studiestart.

Selektionsbias

Selektionsbias defineres som en systematisk over- eller undervurdering af en sammenhæng p.g.a selektionsproblemer.

I FUTURE II-studiet er rekrutteringsproceduren for forsøgsdeltagere ikke beskrevet, hvorfor evt. selektionsproblemer relateret til denne ikke kan vurderes.

I FUTURE III-studiet har man alene inkluderet kvinder uden forhistorie med kondylomer, uden cervixdysplasi de seneste fem år, og uden tidligere bioptering og/eller konisering af cervix. Disse kvinder vil være i lavere risiko for at udvikle celleforandringer end baggrundsbefolkningen, og dermed vil effekten af vaccinen i intention-to-treat gruppen overestimeres.

Confounding

Confounding beskriver det forhold, at to eksponeringer begge kan være årsag til et effektmål, og hvis de er indbyrdes associeret, kan der ske en forveksling, således at den ene eksponering fejlagtigt tilskrives hele den kausale effekt.

Confounding er særligt en faldgrube ved case-control- og kohortestudier, hvor man må justere statistisk for de faktorer, som ud over den undersøgte eksponering kunne påvirke udfaldet.

Ved randomiserede, placebokontrollerede studier som FUTURE-studierne, er risikoen for confounding mindsket, hvis randomiseringen er lykkedes i den forstand, at mulige confoundere er ligeligt fordelt i de to grupper. Mulige confoundere som alder og antal seksualpartnere er ligeligt fordelt i de to grupper. Andre mulige confoundere kunne være immunkompetence og brug af prævention, som ikke er opgjort. Der er næppe grund til at tro, at disse skulle være ulige fordelt ved randomisering af flere tusinde kvinder.

Disse fire faktorer relaterer sig alle til risikoen for at blive inficeret med HPV, og i de dele af studiet, hvor man undersøger vaccinsens effekt blandt kvinder med kendt HPV-status ses, at hyppigheden af HPV-infektion også er ligeligt fordelt, hvilket taler for, at randomiseringen er lykkedes.

Vi kan derfor ikke påpege noget problem med confounding i de to studier.

Publikationsbias

Når sandsynligheden for publikation af et studie afhænger af resultatet, kan der opstå publikationsbias.

FUTURE-studierne er begge sponsoreret af vaccineproducenten, som har store økonomiske interesser i at der hovedsageligt publiceres positive resultater. Hertil kommer, at forfattere såvel som tidsskrifter generelt formodes at have tendens til at favorisere publikation af studier med fund af væsentlig klinisk betydning.

Styrker og svagheder ved vores studie

Styrker:

I vores studie har vi foretaget en kritisk gennemgang af den tilgængelige litteratur på området med den hensigt at omsætte den tilgængelige viden om HPV-vaccination af kvinder over 27 år til praktisk information, der kan bruges i praktiserende lægers hverdag, hvilket ikke har været hovedintentionen i tidligere studier.

Svagheder:

I udvælgelsen af litteratur kan vi have overset eller fravalgt væsentlige studier. Vores indtryk er dog at den tilgængelige viden på området er belyst i vores studie.

Der findes ikke studier som direkte har undersøgt effekten af vaccinen på kvinder over 26 år på det hårde endepunkt cervixcancer, hvilket formentlig skyldes, at incidensen af cervixcancer blot er 300 tilfælde pr. år efter indførelsen af screeningsprogrammet. Ligeledes ville prospektive, placebokontrollerede studier umuliggøres af etiske grunde, da dette ville indebære, at man passivt så til uden at intervenere med conisatio mod celleforandringer. Disse faktorer medfører at vores fund, i lighed med andre forskergruppers, har måttet bero på surrogatparametre og kædeslutninger.

FUTURE III-studiet, der beskriver effekten af HPV-vaccination på et kombineret endemål hos kvinder over 26 år, har tal for en population af kvinder med blandet serologisk status og seksualadfærd - altså en gruppe, der i udgangspunktet er sammenlignelig med de kvinder en dansk læge skal rådgive. Man har imidlertid inkluderet "protocol violators", dvs. kvinder der ikke gennemfører vaccinationsserien, medførende udtynding af resultaterne. Vi har henvendt os til forfatterne for at udbede os data for kvinder med ukendt HPV-status ved inklusion, som følger forsøgsprotokollen, men uden held. Dette studie er sponsoreret af en af vaccineproducenterne.

Afgørende dele af HPV-infektionens naturhistorie er ukendt. F.eks. findes der ikke afgørende viden om risikoen for reaktivering af latente infektioner. Altså, om HPV virus' evne til at forblive i organismen skjult for immunforsvaret for på et senere tidspunkt at give anledning til fornyet infektion. Meget tyder på at HPV-virus, i lighed med herpesvirus, har denne evne. F.eks. nævner klinikere det fænomen, at kondylomer blomstrer op hos patienter, der bliver immuninkompetente. Ligeledes ville evnen til latens kunne bidrage til at forklare "the second peak" i cervixcancerincidens, der ses hos ældre kvinder, hvor immunkompetencen falder. Hvis HPV besidder evnen til latens, taler det for vaccination af kvinder over 26 år, også hvis de ikke har nye seksualpartnere. Man ved dog ikke om HPV 16 og 18-vaccination vil være effektiv mod en sådan reaktivering. Endelig er det aldrig undersøgt, hvilke HPV-subtyper, der giver anledning til celleforandringer hos ældre kvinder.

Man ved, at kvinder kan reinficeres med en HPV-subtype, som hun allerede een gang har haft, da ikke alle udvikler immunitet efter naturlig infektion. Teoretisk set vil kvinder inficeret med HPV 16 eller 18 på vaccinationstidspunktet derfor have gavn af vaccinen, hvis hun i fremtiden påny møder den samme HPV-subtype.

HPV 16 og 18 giver anledning til ca 70% af cervixcancertilfældene, men kun en mindre del af de dysplasier, der medfører intensiveret kontrol og instrumentering af eller operation på cervix. Beskyttelse mod de øvrige onkogene subtyper er derfor yderst relevant. PATRICIA-studiet viste signifikant krydsbeskyttelse mod onkogene HPV-subtyper, som ikke indgår i vaccinen. Ligeledes afprøves i øjeblikket en nivalent vaccine, bla. i Danmark. Hvis denne vaccine kan reducere antallet af patologiske celleskrab yderligere, kan man med endnu større vægt argumentere for vaccination af kvinder over 26 år. Dyreforsøg har vist dannelse af op til 22 forskellige HPV-type antistoffer ved indgift af en ny vaccine. Ultimativt ville en vaccine mod alle onkogene HPV-subtyper give mulighed for en helt ny screeningsstrategi. Hvis en kvinde i dette scenarie havde normal cytologi og var HPV-DNA negativ kunne man give denne polyvalente vaccination og undlade yderligere fremtidig screening.

Klinisk betydning af vores fund

Vores studie viser, som andre lignende studier, hvor vanskeligt det er at give entydige svar på, hvorvidt kvinder over 26 år bør lade sig vaccinere mod HPV 16 og 18. Heroverfor står det behov for konkret og forståelig information, som kvinderne giver udtryk for hos deres praktiserende læge.

Alene spørgsmålet om, hvad man ønsker at vaccinere mod, er vanskeligt. For hvad er det relevante endemål? Er det let dysplasi medførende bekymring hos kvinden, moderat-svær dysplasi medførende intensiveret kontrolprogram, instrumentering af og evt. operation på cervix, eller er det cervixcancer? Det er forfattergruppens holdning, at man bør kunne give let forståelig rådgivning ud fra alle tre endepunkter.

Anbefaling:

Efter litteraturgennemgangen kan vi opfordre landets praktiserende læger til at oplyse om følgende:

Cervixcancer udvikles oftest over en flerårig periode, og hvis man følger screeningsprogrammet er risikoen for at udvikle cervixcancer lille (300 tilfælde i Danmark pr. år).

Hypigheden af celleforandringer, der potentielt vil kunne udvikle sig til cancer, og som derfor kræver intensiveret undersøgelsesprogram medførende gynækologiske undersøgelser, biopsitagning og evt. kegleoperation er derimod væsentligt større.

De tilgængelige HPV-vacciner er sikre for alle ikke-gravide kvinder, og yder hos kvinder i alle aldre en vis beskyttelse mod celleforandringer medførende alle grader af intensiveret kontrolprogram, og mod kegleoperation og cervixcancer.

Effekten af vaccination vil være størst hos kvinder, der fortsat har nye seksualpartnere uanset tidligere partnerstatus, men grundet HPV's formodede evne til latens med reaktivering i seniet vil vaccinen formentlig have effekt også hos de, der ikke længere udsættes for smitte.

Det kan ikke anbefales at vaccinere gravide, da der er usikkerhed om risikoen for fostermisdannelser, og samtidig vil kun et fåtal have nye seksualpartnere under graviditeten og dermed behov for beskyttelse mod smitte.

Kvinden må på baggrund af denne information sammenholdt med viden om alder, seksuel aktivitet og økonomisk formåen vurdere, hvorvidt vaccination er aktuel.

Konklusion:

Gennem belysning af udsagnene i kædeslutningen, viser vores studie, at også kvinder over 26 år med stor sandsynlighed vil have gavn af vaccination mod HPV-typerne 16 og 18. Vi har beskrevet, hvorledes danske læger på baggrund af den eksisterende viden kan informere kvinder over 26 år, der efterspørger HPV-vaccination.

LITTERATURLISTE

1. Skinner, Garland, Stanley et al. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate woman older than 26? *MJA* 2008; 188: 238-242.
2. Rambout et al. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in woman: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*; 177(5): 469-479.
3. Arbyn, Dillner. Review of current knowledge on HPV vaccination: An appendix to the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *JoCV* 2007; 38:189-197.
4. Kahn. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Eng J Med* 2009; 361: 271-278.
5. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med* 2007; 356: 1915-1927.
6. Mariani. Perspectives of HPV vaccination in mid-adult women. *Int. J Gyn. Obst.* 2010; 22(N.3): 157-165.
7. Schwartz et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009; 27: 581-587.
8. Castellsague et al. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecologic Oncology* 2009; 115: 15-23.
9. Syrja et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Oral Diseases* 2011; 17
10. Syrja et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Diseases* 2011; 17
11. Blomberg, Nielsen, Munk, Kjær. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978–2007: Focus on human papillomavirus associated sites. *International Journal of Cancer* 2010;
12. Poppe, Simon, De Ridder. Why consider HPV vacc. in older women? *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 237-243.
13. Grant et al. Considerations for HPV vaccination of mid-adult women in the United States. *Vaccine* 2011; 29: 2365-2370.
14. Muñoz et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadorvalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a

randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-1957.

15. Nielsen, Munk, Kjær. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer* 2012;130(5):1168-1173.

16. Af Lone Kjeld Petersen

Månedsskrift for Almen Praksis Nr 11, November 2012, Årgang 90, Side 975

17. Dansk Gynækologisk og Obstetrisk Selskabs guideline

<http://www.dsog.dk/hindsgavl/HPV%20Guideline%20rev2%20%202010.pdf>

18. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92