


OUH

## HPV-infektion → Dysplasi → Cervixcancer

### HPV vaccination

Danny Svane, Overlæge PhD  
Gynækologisk afdeling D  
Odense Universitetshospital




OUH

- HPV-virus. Fra infektion til dysplasi
- Cervix Dysplasi
- Cervixcancer.
- HPV-vaccination.
- Hvem skal vaccineres?
- Åbne spørgsmål?

OUH

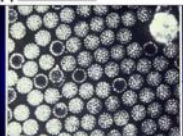
## Genital HPV (Cervix)

(A) MODEL OF THE VIRUS CAPSID




L1 pentamer

(B) VIRUS PARTICLES



(C) VIRUS-LIKE PARTICLES



100nm

OUH

## HPV-virus. Fra infektion til dysplasi

- Infektion med onkogene HPV typer er den største risikofaktor for udviklingen af cervix cancer.<sup>1</sup>
- 932 vævsprøver fra kvinder med cervixcancer (22 lande) viste en prævalence af HPV DNA på 99.7%.<sup>2</sup>
- Vævsprøverne blev analyseret for HPV DNA med 3 forskellige polymerase chain reaction (PCR) – baserede assays, og forekomsten af maligne celler blev konfirmeret i tilsvarende prøver.<sup>2</sup>

1. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé, et al. N Engl J Med. 2003;348:518–527.  
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. J Pathol. 1999;189:12–19.

OUH

## HPV DNA prævalens (%) hos kvinder med normal cytologi

Globalt	10,4 (10,2 - 10,7)
Afrika	22,1 (20,9 - 23,4)
Europa	8,1 (7,8 - 8,4)
Amerika	13,0 (12,4 - 13,5)
Asien	7,9 (7,5 - 8,4)

De Sanjose et al 2007, in press

OUH

## Human Papilloma Virus (HPV)

- Overføres seksuelt
- 60-80 % af alle seksuelt aktive har haft HPV-infektion
- Giver ingen symptomer
- Persisterende HPV-virus er vigtigste årsag til cervixcancer
- 99% af alle tilfælde af cervixcancer skyldes HPV
- 70% af alle tilfælde skyldes type 16 og 18
- ca 5000 kvinder koniseres årligt for dysplasi

OUH

### Onkogene HPV-infektioner er almindelige

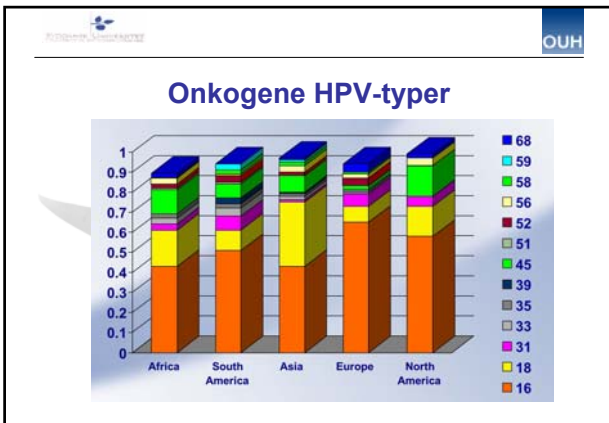
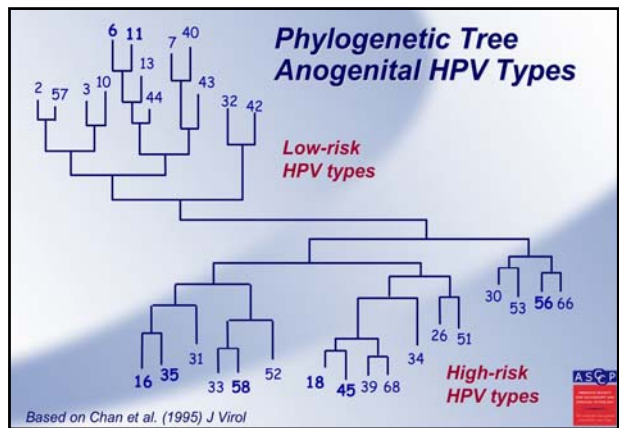
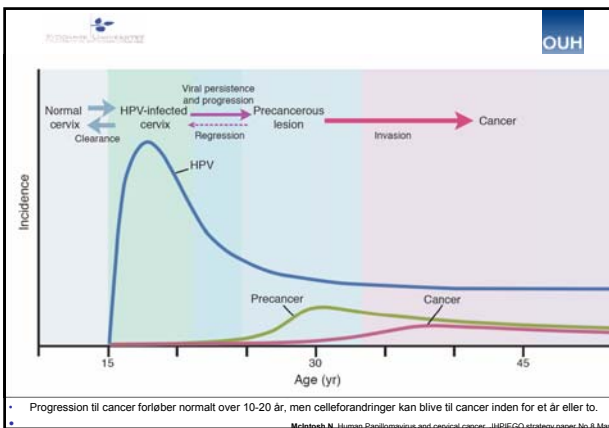
- Der er fundet onkogene HPV-typer i op til 80% af alle HPV-infektioner
- HPV kan overføres ved hudkontakt i det genitale område
  - der kræves ikke egentligt samleje
  - selvom kondomer reducerer risikoen for smitte, yder de ikke fuld beskyttelse mod HPV-infektion
- Tidligere HPV-infektion inducerer ikke nødvendigvis tilstrækkelig immunitet til at forhindre efterfølgende infektion
- Kvinder kan være i risikogruppen gennem hele deres seksuelt aktive liv

OUH

### HPV Infektion<sup>1</sup>

**Normal Cervix**      **HPV Infection / CIN<sup>1</sup>**      **CIN 2 / CIN 3 / Cervical Cancer**

\*CIN = cervical intraepithelial neoplasia  
1. Adapted from Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med*. 2003;349:1555-1564. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission.



OUH

### Disponerende faktorer:

- Human Papilloma Virus
- Seksualitet
- Tobaksrygning (planocellulær X 8)
- P-piller
- Arv??

OUH

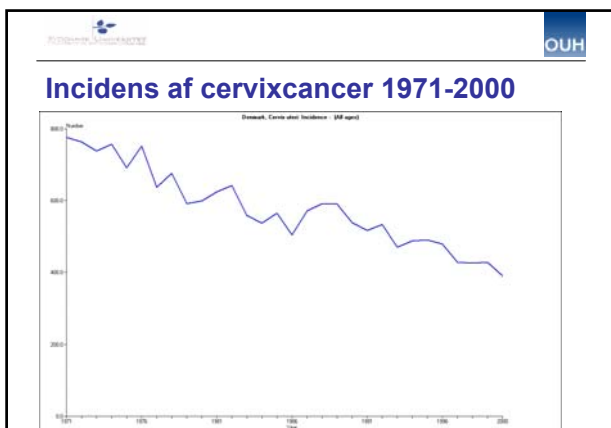
## Screening

- Smear
- Kvinder mellem 23 og 60
- Landsdækkende
- Hvert 3. år

OUH

## Cervixdysplasi

14.800 nye tilfælde årligt med abnormt smearresultat



OUH

## Cervix-cancer

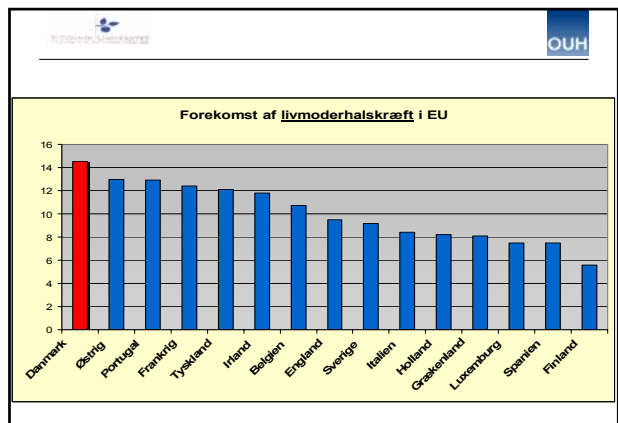
- I Europa dør der en kvinde af cervix-cancer hvert 18. minut<sup>1</sup>
- I Danmark er der hvert år ca.:
  - – 400 kvinder, som udvikler cervix-cancer
  - – 150 kvinder, som dør af cervix-cancer
- Invasiv cervix-cancer rammer ofte yngre kvinder, hvoraf mange er aktive på arbejdsmarkedet og er ansvarlige for familie og børn.

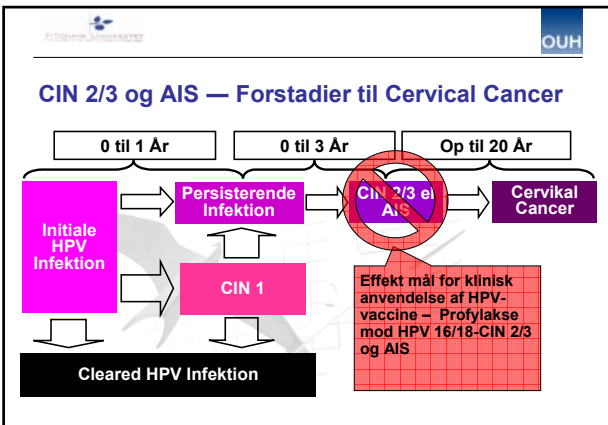
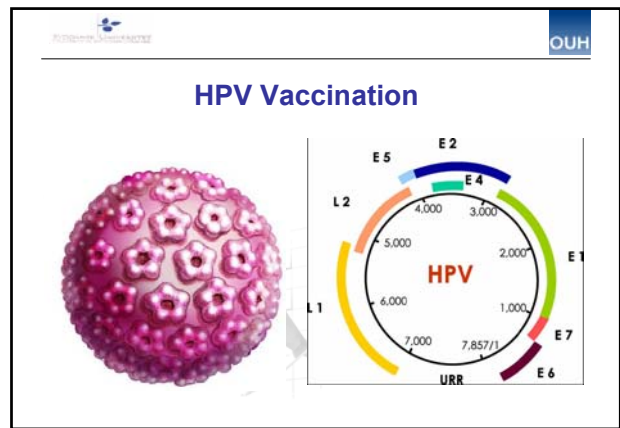
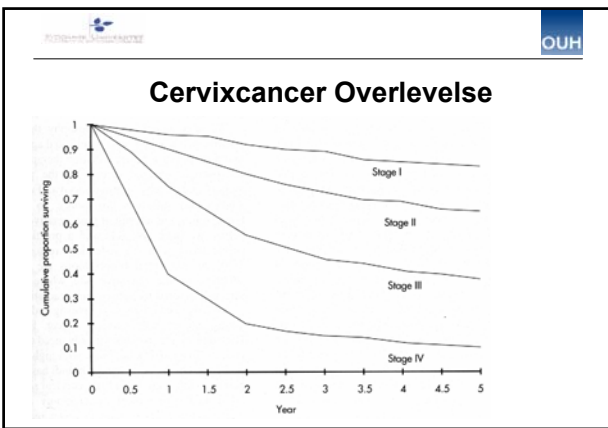
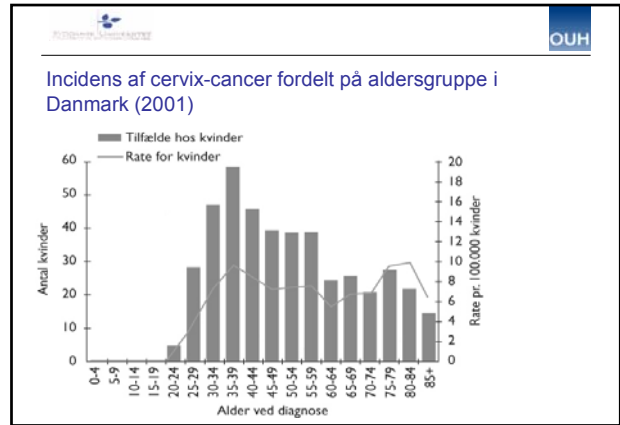
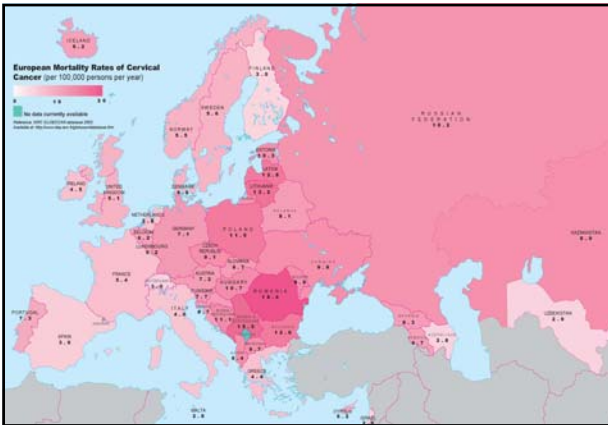
OUH

### De hyppigste kræftformer, kvinder 2001

Brystkræft	4.006
Alm. hudkræft	3.250
Tyk- og endetarmskræft	1.753
Lungekræft	1.585
Livmoderkræft	663
Æggestokkræft	610
Modermærkekræft	585
Hjerne/Nervesystem	530
Urinblære	430
Bugspytkirtel	424
Øvrige	3.345
Livmoderhalskræft	413

Kilde: Kræftens bekæmpelse





**Vaccine mod HPV-virus**

- Oktober 2005 – Første fase III resultater med vaccine
- 12.167 kvinder (16-26 år). 2242 fra DK.
- Vaccine mod type 6, 11, 16, 18.
- 3 vaccinationer over 6 måneder

OUH

## HPV-vacciner

- Gardasil® - MSD. Godkendt oktober 2006. Indeholder VLP for HPV-typerne 6,11,16 og 18
- Cervarix® - GSK. Forventes godkendt 2007. Indeholder VLP for HPV-typerne 16 og 18

OUH

### Resultater efter 5 års follow-up: Per protocol efficacy - Gardasil®

#### Persisterende infektion associeret med HPV 6,11,16 eller 18:

- Vacc gruppe: 2/235
- Kontrol gruppe: 45/233
- Vaccine effektivitet: 95.6% (95 % CI 83.3-99.5).

Villa LL et al. Br J of Cancer (2006) 95, p 1459-1466. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years follow-up

OUH

### Resultater efter 5 års follow-up: Per protocol efficacy - Gardasil®

#### CIN II/III forårsaget af HPV 6,11,16,18 :

- Vacc gruppe: 0/235
- Kontrol gruppe: 3/233
- Vaccine effektivitet: 100% (95 % CI <0-100).

Villa LL et al. Br J of Cancer (2006) 95, p 1459-1466. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years follow-up

OUH

### Resultater efter 5 års follow-up: Per protocol efficacy - Gardasil®

#### Kondylomer associeret med HPV 6,11,16,18:

- Vacc gruppe: 0/235
- Kontrol gruppe: 3/233
- Vaccine effektivitet: 100% (95 % CI <0-100).

Villa LL et al. Br J of Cancer (2006) 95, p 1459-1466. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years follow-up

OUH

### Resultater efter 5 års follow-up: Per protocol efficacy - Cervarix®

#### Persisterende infektion associeret med HPV 16 eller 18:

- Vacc gruppe: 1/310
- Kontrol gruppe: 28/277
- Vaccine effektivitet: 96,9% (95% CI, 81,3-99,9%;p<0,0001).

Harper DM et al. Lancet (2006) 367, p 1247-1255. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial.

OUH

### Resultater efter 5 års follow-up: Per protocol efficacy - Cervarix®

#### Persisterende infektion associeret med HPV 16 eller 18:

- Vacc gruppe: 1/310
- Kontrol gruppe: 28/277
- Vaccine effektivitet: 96,9% (95% CI, 81,3-99,9%;p<0,0001).

Harper DM et al. Lancet (2006) 367, p 1247-1255. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial.

**Resultater efter 5 års follow-up: Per protocol efficacy - Cervarix®**

**CIN II/III forårsaget af HPV 16 eller 18 :**

- Vacc gruppe: : 0/481
- Kontrol gruppe: 5/470
- Vaccine effektivitet: 100% (95 % CI <0-100).

Harper DM et al. Lancet (2006) 367, p 1247-1255.  
Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial.

**Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial**

Diwan M, Harper, Eduardo L, Franco, Coutinho M, Wheeler, Anna-Barbara Musicki, Barbara Romanowski, Cecilia M Ritali-Martins, David Jenkins, Anne Schmitt, Sue Ann Costa-Clemens, Gary Dobbins, on behalf of the HPV Vaccine Study group

Harper et al., Lancet 2006; 367: 1247-55

**Sikkerhed**

- Testet på mere end 27.000 børn og unge i alderen 9 til 26 år
- Tåles generelt godt i aldersklassen 9- 26 år
- Få og milde bivirkninger
- Vaccination er associeret med:
  - Flere lokale reaktioner end placebo
  - Højere incidence af subfebrilia end placebo
- HPV-vaccination tåles generelt godt i aldersklassen 9-26 år blandt personer som er positive for ≥1 vaccine-HPV type.

**Øvrige profylaktiske effekter**

- Personer som allerede er inficeret med én HPV type, har efter vaccination høj beskyttelse mod de øvrige 3 HPV typer

**Til hvem?**

- HPV-vaccine er indiceret til at forebygge:
  - Kræft i livmoderhalsen
  - Celleforandringer på livmoderhalsen og ydre kønsdele
  - Kondylomer
- HPV-vaccine anbefales ikke til børn under 9 år
  - Effekt er dokumenteret i studier med kvinder og børn i alderen 9-26 år

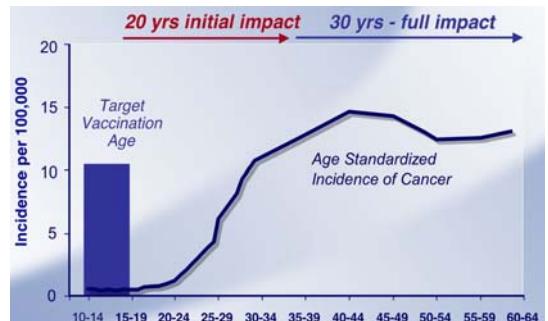
**Potentiale for Vaccination**

- Cervixcancer (planocellulær) ~76%
- Cervixcancer (adenokarcinom) ~96%
- HSIL (Moderat-svær dysplasi, CIS) ~60%
- LSIL (Let dysplasi) ~25%
- ASCUS (Atypi) 20%

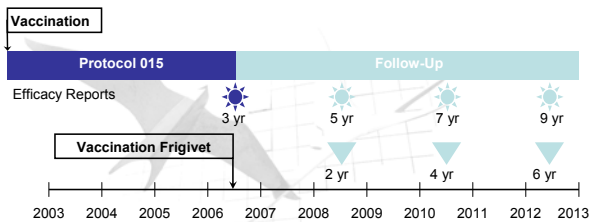
Harper et al., Lancet 2006; 367: 1247-55

### Skal kvinder efter seksuel debut vaccineres?

- Catch up - 12-26 år?
- 26 - X år?
- Økonomi
- MTV- Sundhedsstyrelsen



### Nordiske lande anvendes til follow up vedrørende langtidseffekterne af effektiviteten



### Immunologiske spørgsmål

- Varighed af beskyttelse
- Krydsprotektion.
- Klinisk beskyttende effekt hos inficerede.

### Brugernes accept af vaccinen

- Hvad er HPV??
- Sammenhæng!
- Er vaccinen sikker?
- Vil børnene stikkes? – 3 gange?
- Vaccination af børn mod sexoverført sygdom!!
- Pris?

### Skal drenge/mænd vaccineres?

- Forebyggelse af kondylomer.
- Forebyggelse af analcancer etc.
- Immunitet/effekt!
- Økonomi

## HPV og kondylomer



- HPV 6 og 11 er ansvarlige for >90% af anogenitale kondylomer
- Peak prevalence
  - Kvinder 20–24 år
  - Mænd 25–29 år