

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFEKTION – EN RISIKABEL AFFÆRE



AF OVERLÆGE, DR. MED.
KIM TOFTAGER-LARSEN

Det er fuldstændig cementeret, at højrisiko human papillomavirus (HR-HPV) er en obligatorisk faktor ved udvikling af livmoderhalskræft. Ingen HPV, ingen kræft. Og 80% af alle danskere er, har været eller bliver smittet med HPV-virus i løbet af livet. Heldigvis skiller de fleste sig af med virus, og ikke alle smittes med højrisiko-typerne. Men hvis den samme højrisiko-type persisterer – fortsat er tilstede – efter 2 år, er risikoen for at udvikle svære celleforandringer eller værre indenfor de følgende 12 år nær ved 50% (1).

Hyppigheden af livmoderhalskræft har været faldende – blandt andet forårsaget af celledscreening fra livmoderhalsen. Men det er lige så sikkert, at screening ikke er nok. Blandt de kvinder, der stadigvæk får livmoderhalskræft, er halvdelen ikke screenet. Omkring fire ud af ti, der tilbydes screening, får det ikke gjort! Selv om der sendes to rykkere, hvis prøven ikke bliver taget. Argumenterne for ikke-screening er mange: "Jeg har ikke tid"; "jeg har glemt det"; "jeg er jo ikke syg"; "jeg har kun én partner"; "vi bruger jo kondom hver gang!" og "jeg bryder mig ikke om at få taget prøven". Der er kredse, hvor man anbefaler, at man bare skal bruge kondom, og så i øvrigt være monogam. Det holder desværre ikke. HPV forekommer jo alle mulige andre steder i kønsområdet end spidsen af penis. Det sidder på skaftet af penis, på pungen og i det hele taget i hele genitalområdet, både hos mænd og kvinder. Og det forekommer hyppigt på slimhinden i svælget. Så HPV kan også overføres mellem fugtige slimhinder i mund/svælg – og alle mulige andre steder på kroppen. Og hvis man "piller" i den ene ende og senere i den anden – på sig selv og/eller partneren, så er risikoen for overførsel af HPV meget stor. Almindelige, fugtige kys kan overføre HPV.

Det er meget overset, at HR-HPV ikke kun årsag til kræft på livmoderhalsen. Halskræft – især kræft i mandlerne – har været voldsomt stigende over de sidste 10-15 år, men kun de HPV-positive kræftformer. I antal er de ved at overhale livmoderhalskræft. De er hyppigere hos mænd end hos kvinder. Der er ingen forstadier, diagnosen stilles, når der kommer metastaser, og kræften kan ikke opereres, den skal strålebehandles, ofte med betydelige bivirkninger i form af smerter, synkebesvær m.v. De ikke-HR-HPV relaterede kræftsygdomme i hoved-hals området falder derimod i hyppighed, antageligt fordi der ryges betydelig mindre. De fleste kræftsygdomme på penis, i anus, på vulva, og i vagina er også HR-HPV-relaterede. Der findes desværre ingen simpel screening for disse sygdomme.

Samlet set drejer det sig om op mod 1000 nye HPV-relaterede kræfttilfælde årligt! Det er vurderet, at der dør knap 300 af HPV-relateret kræft årligt (tal fra Kræftens Bekæmpelse).

Vi ved fra meget store randomiserede undersøgelser, at udviklingen af forstadier til livmoderhalskræft hindres ved vaccination med én af de to HPV-vacciner, det kan ikke længere anfægtes (2). Effekten kan forventes at være 70% ("KUN" 70% af livmoderhalskræft er relateret til HR-type 16 og 18, som er indeholdt i vaccinen). Men i en nyligt forsvaret PhD-afhandling (3) er vist, at 80% af forstadierne forsvandt blandt de vaccinerede piger, tal der støttes af udenlandske undersøgelser. Og der er klar evidens for effekt på forstadierne til de øvrige kræftformer. Derfor vil ikke kun kræftsygdommene næsten forsvinde, men de 5.000 keglesnit fra livmoderhalsen, og de 15.000 biopsier fra livmoderhalsen, på mistanke om forandringer efter screeningen, vil blive reduceret drastisk.

Det er selvindlysende, at der endnu ikke kan ses direkte effekt på kræftypigheden, idet det tager 20-30 år før en HPV-infektion har udviklet sig til en kræft. Men ingen forstadier, ingen livmoderhalskræft. Effekten på tonsilkræft vil først kunne vises efter en årrække, fordi der ikke kan påvises forstadier. To studier har imidlertid vist, at forekomst af HR-HPV i mundhulen er lavere hos vaccinerede, end hos ikke-vaccinerede, bl.a. (4).

Bivirkninger til vaccination er et alvorligt emne. Både under de kliniske forsøg ved udvikling af vaccinen, men også efterfølgende har der været en meget intens overvågning. Konklusionen i en meget omfattende gennemgang af publicerede sikkerheds- og bivirkningsdata var, at der ikke er en øget forekomst af bivirkninger (5). EMA (European Medicines Agency) har ud fra meget store datamængder konkluderet, at der ikke er en øget forekomst af de specifikke sygdomsbilleder, vaccinerne mistænkes for at give. Det har været argumenteret, at det er vaccinsens indhold af aluminiumsadjuvans, der giver bivirkninger. Derfor vil der ikke være forskel på piger vaccineret med HPV eller placebo, fordi der er adjuvans i begge. Men i store sammenlignende undersøgelser af forekomst af autoimmunsygdomme (som vaccinen også mistænkes for at være årsag til), er denne problemstilling ikke relevant, fordi kontrolgrupperne ikke vaccineres med placebo (6), og heller ikke her er der nogen forskel i forekomsten af sygdom i vaccinerede og i ikke-vaccinerede grupper. POTS har næsten været erklæret en HPV-vaccinationeudløst sygdom. Men POTS er beskrevet siden 1800-tallet, og med stor opmærksomhed i 1990'erne. Før vaccinen blev udviklet. Og kronisk træthedssyndromer er særdeles velkendt, beskrevet hos 0,5 % eller flere unge kvinder (6). Før vaccinen kom på markedet. I en nylig overraskende meddelelse fra Serumintitutet udtales, at et meget stort antal af de piger, der er indberettet med bivirkninger, har haft en overhyppighed af kontakter til sundhedsvæsenet også forud for vaccination. Desværre er der rejst tvivl om EMA's tilgang til problemet, men det ændrer ikke på foranstående forhold.

I skrivende stund må det konstateres, at der er en betydelig evidens for, at der ikke er en overhyppighed af sygdom blandt de vaccinerede. Og der er ingen evidens for en sammenhæng.

Det kan næppe udelukkes, at et beskedent antal piger kan have en bivirkning til HPV-vaccination. Men det må

være beskedne tal, og det skal ses i relation til de knap 1000 nye kræfttilfælde årligt, med en klar relation til HR-HPV. Faldet i antallet af vaccinationer er katastrofalt i dette perspektiv.

Hvad bringer fremtiden? En endnu mere effektiv vaccine med ni typer HPV – de syv er højrisiko-typer, som vil dække mere end 90% af HR-HPV-typerne. Den er allerede godkendt; bedre algoritmer for test med HPV – vi bruger det allerede som test ved fund af atypiske celler af uklar oprindelse; til kvinder på 60 som sidste screening; og som test efter keglesnit; kurative vacciner, som skimtes langt ude i horisonten. Med etableringen af regionale centre, som skal varetage udredning og behandling af de piger, der har mistænkte bivirkninger til HPV-vaccination, får vi forhåbentlig en snarlig afklaring eller i det mindste en beskrivelse af problemstillingen omkring bivirkninger.

Referencer

1. Kjær SK et al., J Natl Cancer Inst 2010;102(19):1478
2. Lu B et al., BMC Infectious Diseases 2011;11:13
3. Baldur-Felskov B, PhD-afhandling, forsvaret Københavns Universitet maj 2015
4. Herrero R et al. PlosOne 2013;8(7):e68329
5. Vichnin M et al. The Pediatric Infectious Disease Journal 2015;34(9):983
6. Scheller NM, JAMA 2015;313(1):54
7. Kizilbash S et al., Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2014; 44:108