

Uppdatering av C-ARGs positionsdokument ang HPV vaccination 6 oktober 2021

Positionsdokument taget vid C-ARGs möten 16 september 2006, 13 mars 2009 och senast 20 jan 2022 uppdateras härmed.

Ett flertal svenska studier har, efter vaccinintröduktionen 2006, visat på HPV vaccinets effekt i befolkningen med minskning av HPV infektioner (1), minskad förekomst av kondylom (2, 3) och ett starkt skydd mot utveckling av HSIL i cervix (4). En svensk registerstudie kunde hösten 2020 även visa att risken för att utveckla cervixcancer minskade med 88% om vaccinationen gavs före 17 årsålder och med 50% om åldern vid vaccination av kvinnan var 17- 30 år (5).

HPV vaccination erbjuds sedan 2012 flickor födda 1999 och senare i 11 - 12 års ålder, med ett catch-up program för flickor/unga kvinnor födda 1993 - 1998. Möjligheten att vaccineras upp till 18 års ålder kvarstår. Sedan hösten 2020 ges HPV vaccination även till pojkar i samma åldersgrupp, födda 2009 och senare. Inget catch up program planeras för pojkar. Deltagandet i vaccinationsprogrammet för flickor har under åren varit relativt stabilt 80 - 88% (i catch up programmet 55 - 63%) Idag (2021) är knappt 40% av de unga kvinnorna som kommer in i screeningprogrammet vid 23 års ålder ovaccinerade medan siffran sjunker till ca 10 - 20% framöver.

HPV vaccination och screening med HPV-test för att hitta och behandla förstadiet till cervixcancer är så effektiva instrument att man runt om i världen med starkt stöd av WHO diskuterar att kunna utrota livmoderhalscancer (definierat som <4 fall/100 000 kvinnor) inom en överskådlig framtid. I april 2021 tog Sveriges riksdag ett s.k. intentionsbeslut i frågan. Pilotprojekt för att erbjuda vaccination till de unga kvinnor som kommer på sin första cellprovskontroll planeras i flera regioner samtidigt som kvinnor med hög risk i screeningprogrammet identifieras och kallas till särskild provtagning. Detta s.k. Utrotningsprojektet drivs av Centrum för cervixcancerprevention på Karolinska Universitetslaboratoriet i samarbete med NACx, och stöd av Cancerfonden, Nätverket mot gynekologisk cancer och SFOG.

På den svenska marknaden tillhandahålls idag huvudsakligen det niovalenta vaccinet (Gardasil 9 med skydd mot HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) medan det fyrvalenta (Gardasil4 med skydd mot HPV 6, 11, 16, 18) och det bivalenta (Cervarix med skydd mot HPV 16, 18) är listade som "tillhandahålls ej" i FASS.

Med anledning av detta kan positionsdokumentet uppdateras som följer:

- 1) I samband med att kvinnor 23 - 26 år inbjuds till sitt första screeningprov erbjuds samtliga samtidig vaccination. Samtidigt identifieras kvinnor med hög risk för utveckling av cervixcancer i screeningprogrammet och inbjuds till särskild provtagning. C-ARG rekommenderar att alla regioner ansluter sig till det s.k. Utrotningsprojektet (se ovan).
- 2) Data har presenterats på det fyrvalenta vaccinets effekt på infektion och dysplasiutveckling beroende på HPV typer som ingår i vaccinet hos kvinnor i åldersgruppen 26 - 45 år. Studien visar god effekt på förebyggande av infektion och dysplasi beroende på de i studien ingående HPV typerna. Kvinnorna i denna studie hade i genomsnitt 2.1 livstidspartners. Svenska data i denna åldersgrupp saknas. Risken för smitta i dessa åldersgrupper är låg jämfört med hos yngre kvinnor. Den profylaktiska effekten i denna grupp är begränsad.

C-ARG rekommenderar i enlighet med tidigare positionsdokument inte rutinmässig vaccination i dessa åldersgrupper. Behovet av vaccination för en enskild kvinna 27-45 år bör med tanke på att vaccinerna är profylaktiska baseras på individuell bedömning. Hänsyn bör tas till sannolikheten att hon redan exponerats för de HPV typer som ingår i vaccinet och risken för framtida exposition för dessa.

- 3) För individer redan fullvaccinerade med 2 eller 3 doser av det bi- eller fyrvalenta HPVvaccinet finns inga rekommendationer om ytterligare vaccination med niovalent HPV vaccin. Erbjudande om vaccination med niovalent vaccin kommer dock ske i vissa regioner i samband med första och andra screeningtillfället. Då frågan uppkommer vid individuell rådgivning i andra sammanhang får vaccination göras på eget initiativ efter kontakt med vaccinationsmottagning eller vårdcentral. Det niovalenta vaccinet förefaller säkert att ge även efter tidigare fullföljd vaccination med det bi- eller fyrvalenta vaccinen.

Se även rekommendationer vid HPV vaccinbyte. www.sklkommentus.se . (6).

- 4) Vaccination som recidivprofylax.

Kvinnor som behandlats med kirurgisk excision pga. HSIL/CIN 3 har i en svensk studie (7) visat en ökad risk att utveckla ny sjukdom jämfört med kvinnor som aldrig behandlats för HSIL/CIN 3. Försöken med och utvecklingen av ett terapeutiskt HPV vaccin har pågått i decennier men något behandlande vaccin finns ännu inte registrerat.

Studier med olika typer av design har undersökt om de profylaktiska HPV vaccinen skulle kunna användas som recidivprofylax hos kvinnor med större risk att utveckla SIL, i första hand de som behandlats kirurgiskt för förstadiet till cervixcancer (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Flera meta-analyser av tillgängliga studier av det bivalenta och det fyrvalenta vaccinen givna på denna indikation har publicerats (19, 20, 21). I flertalet studier har man funnit en sänkning av risken att utveckla recidiv av HSIL efter kirurgisk excision i gruppen som fick HPV vaccin. Den optimala tidpunkten att ge vaccinet är fortfarande oklar men bäst effekt förefaller uppnås om det ges innan eller i samband med den kirurgiska behandlingen.

Med stöd av de data i litteraturen som refereras ovan rekommenderar C-ARG att vaccination i samband med kirurgisk excisionsbehandling bör diskuteras med kvinnan och att vaccination kan rekommenderas. Det finns dock flera oklarheter som behöver förtydligas och rutinmässig vaccination i samband med excisionsbehandling kan inte rekommenderas.

Prospektiva randomiserade studier pågår för tillfället med användning av det profylaktiska 9 valenta vaccinet (Gardasil9) på denna indikation bl.a den s.k. NOVELstudien i UK där även Finland och Sverige (Västra Götaland) är med.

Rekrytering till och resultat av dessa har försenats pga. av Covid 19 pandemin och resultat väntas tidigast inom 3-4 år.

HPV-vaccin ingår inte i den nationella läkemedelssubventionen utan fullt pris måste betalas av kvinnan förutom i några regioner som delvis subventionerat HPV-vaccin även utanför det nationella barnvaccinationsprogrammet.

C-ARG/SFOG anser att HPV-vaccination bör vara nationellt subventionerat för att kunna eliminera livmoderhalscancer och uppnå jämlik vård.

Referenser:

1. Söderlund-Strand A, Uhnoo I, Dillner Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of vaccination: the high-throughput HPV monitoring study. J.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Dec;23(12):2757-64.

2. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Walum H, Frans E, Sparén P, Simard JF. Incidence of genital warts before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis.* 2012 Sep 15;206(6):860-66.
3. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, Young C, Netterlid E, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Apr 3;105(7):469-74.
4. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer.* 2016 Jun 15;138(12):2867-74.
5. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348.
6. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, Bautista O, Shields C, Vuocolo S, Luxembourg A. Safety and immunogenicity of a 9 valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine.* 2015 Nov 27;33(48):6855-64.
7. Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ.* 2014 Jan 14;348:f7361.
8. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012 Mar 27;344:e1401.
9. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 2013 Aug;130(2):264-8.
10. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Castellsagué X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Limson G, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, de Carvalho NS, Germa MJ, Peters K, Del Rosario-Raymundo MR, Catteau G, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2016 Dec 15;139(12):2812-2826.
11. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, Porras C, Schiffman M, Sidawy M, Schiller JT, Lowy DR, Herrero R; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Aug;215(2): 212.e1-212.e15.

12. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2 *Gynecol Oncol*. 2018 Nov;151(2):229-234.
13. Ortega-Quinonero P, Remezl-Solano M, Carazo-Diaz MC, Prieto-Merino D, Urbano-Reyes MI, deGuardiana-Romualdo LG, Martinez-Cendan JP. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur.J.Gynaecol.Oncol*. 2019, 40, 402-407.
14. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, Scarselli G, Petraglia F, Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Dec;298(6):1205-1210.
15. Sand L, Kjaer S K, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer*. 2020 Aug 1;147(3):641-647.
16. Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Simoncini T, Petrillo M, Plotti F, Lopez S, Casarin J, Serati M, Pinelli C, Valenti G, Bergamini A, Gardella B, Dell'Acqua A, Monti E, Vercellini P, D'ippolito G, Aguzzoli L, Mandato VD, Carunchio P, Carlifante G, Gianella L, Scaffa C, Falcone F, Ferla S, Borghi C, Ditto A, Malzoni M, Giannini A, Salerno MG, Liberale V, Contino B, Donfrancesco C, Desiato M, Perrone AM, Dondi G, De Iaco P, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, Chiappa V, Ferrero S, Sarpietro G, Matarazzo MG, Cianci A, Bocio S, Ruisi S, Guerrisi R, Brusadelli C, Mosca L, Tinelli R, De Vincenzo R, Zannoni GF, Ferrandina G, Dessole S, Angioli R, Greggi S, Spinillo A, Ghezzi F, Colacurci N, Fischetti M, Carlea A, Zullo F, Muzii L, Scambia G, Benedetti Panici P, Di Donato V. Assessing the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Propensity-Score Matched Comparison. *Vaccines (Basel)*. 2020 Dec 1;8(4):717.
17. Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, Saco A, Torné A, Ordi J. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines (Basel)*. 2020 May 23;8(2):245.
18. Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, Cossu A, Dessole S, Sotgiu G, Piana A. Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience. *Vaccines (Basel)*. 2020 Jan 25;8(1):45.
19. Jentschke M, Kamps J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020 Sep 22;38(41):6402-6409.
20. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, Eke A, Levinson K. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2020 May;135(5):1070-1083.
21. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, Kontopantelis E, Palaia I, Perniola G, Plotti F, Angioli R, Muzii L, Benedetti Panici P, Bogani G. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 21;9(5):410.

