



Folkhälsomyndigheten

## Vaccination mot HPV för flickor

### Kompletterande information till utbildningsmaterial - Vaccination mot HPV för flickor.

#### Bild 4. Infektion med HPV

HPV är den vanligaste sexuellt överförbara infektion och en majoritet av alla sexuellt aktiva människor blir någon gång infekterade. Genom mikroskopiskt små skador i huden kan virus tränga ner i hudens epitelcellslager och orsaka en infektion. Viruset kan också infektera slemhinnor i t.ex. vagina, mun och anus. De flesta märker inte att de har råkat ut för en infektion och det vanliga är att den läker ut av sig själv. Användning av kondom minskar risken för smittspridning, men tar inte bort den helt.

(Bilden på sidan visar ett humant papillomvirus i kraftig förstoring.)

#### Bild 6. HPV-typer

Humant papillomvirus är inte ett enhetligt virus, utan forskare har kunnat urskilja mer än 100 olika typer av HPV, som alla benämns med ett eget tal. De kan ge upphov till olika typer av infektioner i olika delar av kroppen. Mellan 35 och 40 typer kan leda till genitala infektioner. De brukar delas in i två kategorier. 12 typer räknas som högrisktyper eller *cancerogena*. Det är de som kan orsaka cellförändringar som kan leda till cancer. Övriga räknas som lågrisktyper och kan orsaka genitala vårtor (kondylom).

Bland högrisktyperna är det två som är klart dominerande när det gäller risk att utveckla livmoderhalscancer, nämligen HPV 16 och HPV 18. De här två virustyperna orsakar tillsammans över 70 % av all livmoderhalscancer och det är dessa två som vaccintillverkarna har inriktat sig på.

#### Bild 7. Från HPV-infektion till livmoderhalscancer

Hur kan då en infektion med HPV leda fram till cancer? Hos de flesta kvinnor som får en infektion av HPV i livmoderhalsen läker infektionen ut av sig själv; uppskattningsvis 80–90 % av alla HPV-infektioner har läkt inom ett år. Hos några kvinnor kvarstår dock infektionen under många år. Med tiden kan den långdragna infektionen medföra förändringar i några celler. De flesta av dessa cellförändringar läker spontant och det får inga allvarliga konsekvenser, men i en liten andel fall utvecklas cellförändringen till cancer. Hela processen tar lång tid, ibland flera decennier.

Det går inte att behandla HPV-infektioner med något läkemedel, men cellförändringar kan upptäckas och avlägsnas innan de ger symtom. Detta är grunden för programmet med gynekologiska cellprovskontroller. Genom att regelbundet ta cellprover från livmoderhalsen kan eventuella cellförändringar upptäckas. Lätta förändringar följs upp, många av dem (60 %) självläker. Allvarliga cellförändringar tas bort.

Varför en del kvinnor med cellförändringar drabbas av cancer och andra inte, är inte helt klarlagt. Man har dock kunnat urskilja ett antal faktorer som ökar risken som t.ex. rökning, flera graviditeter, infektion med hiv eller andra sexuellt överförbara sjukdomar samt eventuellt användandet av p-piller.

### **Bild 8. Stadier av livmoderhalscancer**

Livmoderhalscancer delas in i olika stadier efter hur långt den har utvecklats. Så kallad mikroinvasiv cancer växer mycket ytligt, ger få eller inga symtom och upptäcks därför vanligen bara som en följd av screening. Den brukar behandlas med begränsad kirurgi som omfattar borttagande av en del av livmoderhalsen. Prognosen för tillfrisknande är mycket god, fertiliteten kan ofta bevaras och ingreppet behöver inte inverka negativt på samlivet.

Cancer lokaliserad till livmoderhalsen behandlas vanligen med kirurgi som innebär att livmodern, omgivande vävnad och lymfkörtlarna i lilla bäckenet tas bort, medan äggstockarna sparas. Flertalet kvinnor botas, men fertiliteten kan sällan bevaras.

Avancerad cancer med spridning utanför livmodern kräver behandling med både strålning och cellgifter. Fertiliteten kan med denna behandling inte bevaras. Äggstockarna slås ut och många får komplikationer som torra slemhinnor, smärtor och fistlar. Mer än hälften av patienterna avlider inom några år från diagnostillfället.

### **Bild 9. Epidemiologi - livmoderhalscancer**

Om man ser till hela världen är livmoderhalscancer den näst vanligaste formen av cancer bland kvinnor och WHO beräknar att upp till 250 000 kvinnor dör i denna sjukdom varje år.

När gynekologiska cellprovskontroller infördes i Sverige på 1960-talet var livmoderhalscancer den tredje vanligaste cancerformen bland kvinnor i landet. Screeningprogrammet har minskat insjuknandet och dödligheten radikalt (50-70 %) och denna cancertyp har nu sjunkit till sjuttonde plats på listan. I Sverige beräknar man att omkring 450 kvinnor insjuknar i livmoderhalscancer varje år. Cirka 150 kvinnor dör varje år av livmoderhalscancer.

### **Bild 10. Förekomst efter åldersgrupp**

Medelåldern för de kvinnor som insjuknar i livmoderhalscancer i Sverige är 54 år. Sjukdomen finns dock spridd i alla åldrar, med de tidigaste fallen bland kvinnor i 20-årsåldern. Två toppar kan urskiljas, dels runt 40 år och dels i 70-årsåldern.

### **Bild 15. HPV-vacciner – viruslika partiklar**

Vid tillverkning av vaccin mot HPV framställer man viruslika partiklar som är så lika de riktiga, levande virustyperna att kroppen börjar producera skyddande antikroppar efter vaccinationen. Den som senare exponeras för HPV-typer som ingår i vaccinet kommer tack vare dessa antikroppar att ha immunitet.

HPV-virus har arvs massa i form av DNA i sin kärna, vilket gör att de kan föröka sig när de har infekterat en levande cell. De viruslika partiklarna i vaccinet har däremot inte något DNA. Det är därför helt omöjligt att vaccinet skulle kunna orsaka en HPV-infektion eller livmoderhalscancer hos den som har blivit vaccinerad mot HPV.

### **Bild 16. Vaccination mot HPV**

De vacciner som för närvarande finns tillgängliga skyddar mot de två vanligaste högrisktyperna – HPV 16 och HPV 18. Det innebär i praktiken att vaccinationen skyddar mot ca 70 % av all livmoderhalscancer. Det är viktigt att det framgår för vårdnadshavare och de som vaccineras att detta vaccin inte skyddar helt mot sjukdomen. Vaccinet minskar således risken för cellförändringar och cancer, men tar inte bort den helt. Det är därför mycket viktigt att flickor som vuxna går på

regelbundna cellprovskontroller för att upptäcka eventuella cellförändringar som har orsakats av någon annan HPV-typ än 16 och 18.

Det är viktigt att bli vaccinerad innan man riskerar att utsättas för infektion, vilket i praktiken innebär före sexualdebuten. Av denna orsak har vaccinationsåldern i Sverige bestämts till 10–12 år. Eftersom antikropssvaret är starkare hos barn än hos vuxna kan man dessutom förvänta sig ett bättre skydd vid vaccinering i yngre åldrar. Alla flickor upp till 18 år ska dock erbjudas vaccination oavsett om de är sexuellt aktiva eller inte.

#### **Bild 17. Tidpunkt för vaccination**

Vaccination mot HPV ingår i det nationella allmänna vaccinationsprogrammet och regleras i Folkhälsomyndighetens föreskrifter om vaccination av barn (HSLF-FS 2016:51). Där anges att vaccination mot HPV ska erbjudas flickor i årskurs 5–6. Kompletterande vaccinationer ska erbjudas flickor upp till 18 års ålder.

Vaccinationen ges med två injektioner, vilka ges med ett intervall av minst 6 månader. Två-dosschema gäller enbart barn 9–13 år (Gardasil) eller 9–14 år (Cervarix).

Till äldre barn och vuxna samt till immunosupprimerade barn gäller tre-dosschema. I ett tre-dosschema ges de två första doserna med 1-2 månaders mellanrum och intervallet mellan dos två och tre ska vara minst 4-5 månader.

HPV-vaccin kan ges samtidigt med ett kombinerat boostervaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta samt eventuellt polio. Det kan även ges samtidigt med vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR-vaccin).

Injektionen ges intramuskulärt i deltoideusmuskeln i överarmen. Om flera vacciner ges vid samma tillfälle ska injektionerna ges i olika armar.

#### **Bild 18. Kontraindikationer**

Kontraindikation mot HPV-vaccination är om flickan är överkänslig mot någon av de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som ingår i vaccinet. Vaccininnehållet framgår av produktresumén.

Om flickan är akut sjuk och har hög feber ska vaccinationen senareläggas till ett annat tillfälle.

Det har inte framkommit något som tyder på att vaccination mot HPV under graviditet skulle utgöra en risk. Men eftersom specifika vaccinstudier på gravida kvinnor inte har genomförts, bör vaccinationen skjutas upp tills graviditeten är avslutad.

#### **Bild 19. Skyddseffekt av HPV-vaccin**

HPV-vaccinerna har testats noggrant i omfattande kontrollerade kliniska prövningar innan de blev godkända. Det har dock inte varit möjligt att testa i vilken utsträckning vaccinerna förhindrar utvecklingen av cancer, eftersom det av etiska skäl är otänkbart att vänta tills att försökspersonerna får cancer istället för att behandla de eventuella cellförändringar som upptäcks. De kliniska prövningarna har istället utvärderat vaccinernas effekt på förstadier till cancer i livmoderhalsen.

I studierna medverkade kvinnor mellan 16 och 26 år. För att kunna utvärdera vaccinernas skyddseffekt måste försökspersonerna vara i sexuellt aktiv ålder och därmed löpa risk för exponering för viruset.

Studierna har visat att kvinnor som inte är infekterade vid vaccinationstillfället får ett i det närmaste 100-procentigt skydd mot allvarliga cellförändringar orsakade av HPV 16 och 18. Antikroppsvaret brukar dock vara starkare hos barn än hos vuxna, så därför förväntar man sig ett starkare skydd vid vaccinering i yngre åldrar än vad man har sett i studierna.

#### **Bild 20. Skyddseffektens varaktighet**

Det är ännu inte klarlagt hur länge skyddseffekten av denna vaccination kommer att kvarstå. De första kvinnorna vaccinerades i början av 2000-talet och de följs upp kontinuerligt för att se hur skyddseffekt och immunsvaret utvecklar sig över tiden. Så här långt visar de ett fortsatt bra skydd mot de två HPV-typer som omfattas av vaccinet.

Vi måste alltså avvakta svaren från de långtidsstudier som genomförs för att se om och när i så fall skyddseffekten avtar och för att kunna ta ställning till om en påfyllnadsdos kan bli nödvändig i framtiden för de flickor som vaccineras nu.

#### **Bild 21. Studier om effekt av HPV-vaccination**

Effekten av HPV-vaccination avseende förekomst av livmoderhalscancer kommer inte att kunna mätas förrän om flera decennier (minst 20 år) och därför är det nödvändigt att övervaka andra effektmarkörer som uppträder tidigare. Det gäller bland annat kondylom, allvarliga cellförändringar som är förstadier till livmoderhalscancer, och förekomst av olika HPV-typer bland sexuellt aktiva ungdomar.

De utvärderingar av effekter och säkerhet av HPV-vaccination som har publicerats med svenska data som grund har främst använt sig av vaccinationsdata på kvinnor födda 1998 och tidigare, som har vaccinerats utanför det allmänna vaccinationsprogrammet. Anledningen till att dessa äldre åldersgrupper har utvärderats är att HPV-infektion inträffar och sprids först efter sexualdebuten och att dessa kvinnor snabbare uppnår ålder för cellprovsscreening (23 år) än flickor som vaccineras inom vaccinationsprogrammet.

#### **Bild 22. Skydd mot livmoderhalscancer**

Den svenska strategin för att skydda kvinnor mot livmoderhalscancer består av två delar:

- vaccination av flickor när de är 10–12 år
- cellprovskontroller för kvinnor i åldern 23–64 år

Det bästa skyddet får de kvinnor som vaccineras som unga och som sedan i vuxen ålder går på regelbundna kontroller.

Vi vet av erfarenhet att det finns en hel del kvinnor som av någon anledning inte går på cellprovskontroller. Denna grupp är särskilt viktig att nå med vaccination för att förhindra uppkomsten av livmoderhalscancer. Om de har vaccinerats som unga kommer de nämligen att ha en betydligt mindre risk att utveckla livmoderhalscancer än annars.

#### **Bild 23. Gynekologiska cellprovskontroller**

Det svenska programmet med organiserade kallelser till cellprovskontroll infördes på 1960-talet och det fick snabbt en stor inverkan på hur många som blir sjuka och dör i livmoderhalscancer – bland dem som deltar. Insjuknandet har minskat med mer än 60 % och denna cancerform har gått från att vara den tredje vanligaste bland kvinnor i Sverige till den sjuttonde.

Genom programmet upptäcks årligen mellan 6 000 och 8 000 cellförändringar. En del av dessa skulle med största sannolikhet ha utvecklats till cancer. Behandlingen går ut på att man under lokalbedövning avlägsnar det förändrade området på livmodertappen genom en åtgärd som kallas konisation.

Vid införandet av vaccination mot HPV i det nationella vaccinationsprogrammet påpekades att det är av yttersta vikt att kvinnor i Sverige fortsätter att gå på cellprovskontroller och helst ska anslutningen öka. Den främsta anledningen är att även vaccinerade kvinnor saknar skydd mot ca 30 % av all livmoderhalscancer. Vaccinet skyddar dessutom inte dem som redan var infekterade med HPV vid vaccinationstillfället.

#### **Bild 24. Screening för livmoderhalscancer**

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården erbjuda screening för livmoderhalscancer med cellprovtagning och analys för cytologi för kvinnor i åldern 23–29 år. Från 30 års ålder rekommenderas cellprovtagning med analys för HPV.

Med cellprov för att analysera HPV kan fler fall upptäckas i ett tidigare skede, jämfört med analys av enbart cytologi. Infektioner som skulle kunna utvecklas till cellförändringar eller cancer hittas med större säkerhet med HPV.

För kvinnor under 50 år rekommenderas screeningsintervall om tre år och för kvinnor i åldern 50–64 år om sju år. [www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram/livmoderhalscancer-screeningme](http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram/livmoderhalscancer-screeningme)

#### **Bild 27. Säkerhet för HPV-vaccin**

Vacciner, liksom alla andra läkemedel, måste genomgå ytterst noggranna tester innan de godkänns för användning. HPV-vaccinerna har prövats i stora placebokontrollerade och randomiserade studier på ett stort antal försökspersoner. Studierna har visat att vaccinerna är säkra.

HPV-vaccination har de senaste åren införts i nationella vaccinationsprogram i flera andra länder och ett stort antal flickor över hela världen har redan blivit vaccinerade. Totalt rör det sig om över 200 miljoner doser, och mer än 80 miljoner personer (2015). De utredningar som har gjorts efter rapporter om biverkningar efter dessa vaccinationer har hittills inte visat på något som gör att man har ifrågasatt HPV-vaccinernas säkerhet.

På samma sätt som för övriga vacciner och andra läkemedel följs HPV-vaccinerna upp kontinuerligt vad gäller biverkningar och andra faktorer för säkerhet.

#### **Bild 29. Biverkningar från HPV-vaccin**

De flesta som vaccineras får inga eller bara lindriga biverkningar. De vanligaste är lokala biverkningar på injektionsstället som smärta, rodnad och svullnad. En mer detaljerad redogörelse kan du hitta i vaccinetts produktresumé, [www.lakemedelsverket.se/hpv](http://www.lakemedelsverket.se/hpv).

Det har rapporterats i media om en del misstänkta biverkningar, där man trots omfattande undersökningar inte har kunnat finna något orsakssamband mellan vaccinationen och den misstänkta biverkningen. Informationen nedan kan vara bra att ha om det kommer frågor eller om man själv vill fördjupa sig i ämnet.

Av särskilt intresse att följa för HPV-vaccinerna, liksom för andra vacciner, är rapporter om autoimmuna sjukdomar (t.ex. Guillain-Barrés syndrom och multipel skleros), reumatologiska och

bindvävssjukdomar (t.ex. Crohns sjukdom), immunologiska reaktioner (t.ex. allergisk chock), hudreaktioner (t.ex. nässelutslag) samt neurologiska reaktioner (t.ex. narkolepsi).

De gånger en händelse inträffar strax efter vaccinationen, dvs. när det finns ett tidssamband, är det svårt att avgöra om reaktionerna är direkt orsakade av vaccinet eller om det finns andra orsaker. Ofta kan man inte avgöra orsakssamband i enskilda fall, utan större epidemiologiska studier behövs för att utreda om en vaccination medför en ökad risk för någon medicinsk händelse.

Rapporter finns som beskriver individer som har utvecklat multipel skleros (MS) efter HPV-vaccination. Efterföljande undersökningar har dock inte kunnat påvisa något orsakssamband.

Fall av Guillain-Barrés syndrom efter HPV-vaccination har uppmärksammats. Trots noggrann genomgång har man dock inte kunnat konstatera något orsakssamband. Med hänsyn till tidssambandet har sjukdomen ändå angivits i produktinformationen.

Det finns endast några enstaka rapporter där man misstänkt narkolepsi efter HPV-vaccination. Fallbeskrivningarna har visat på ett möjligt tidssamband, men däremot inget orsakssamband.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) genomförde 2015 en omfattande systematisk vetenskaplig granskning av ett eventuellt samband mellan HPV-vaccin och sjukdomstillstånden POTS (posturalt ortostatiskt takykardisyndrom) och CRPS (komplext regionalt smärtsyndrom). Slutsatsen av granskningen var att det inte fanns några bevis för att vaccin kunde utlösa dessa syndrom. Förekomsten av POTS och CRPS hos vaccinerade flickor är inte högre än vad som förväntas hos flickor i den allmänna befolkningen (minst 150 fall av POTS och cirka 150 av CRPS per miljon varje år).

### **Bild 30. Studier om säkerhet av HPV-vaccination**

Karolinska Institutet har tillsammans med Statens Serum Institut i Danmark utfört stora säkerhetsstudier innehållande svenska och danska uppföljningsdata.

En registerbaserad biverkningsstudie 2006–2011 omfattande över en miljon svenska och danska flickor 10–18 år varav 300 000 vaccinerade. Forskarna följde upp till 53 olika diagnoser som samtliga kräver sjukhus- och/eller specialistvård. Det rörde sig om bland annat blodpropp, allvarliga allergiska reaktioner, vissa neurologiska sjukdomar samt vissa autoimmuna sjukdomar, som diabetes typ 1. Ingen av dessa sjukdomar förekom i högre utsträckning i den vaccinerade gruppen än i den ovaccinerade.

I en stor svensk-dansk säkerhetsstudie undersöktes om HPV-vaccination är kopplat till ökad risk för multipel skleros (MS) och andra demyeliniserande sjukdomar. Nästan fyra miljoner flickor och kvinnor som var 10–44 år gamla mellan åren 2006–2013 följdes i nationella register. Genom att jämföra vaccinerade med ovaccinerade personer kunde forskarna visa att risken för att utveckla sjukdomarna inte var högre bland de flickor och kvinnor som blivit vaccinerade. Inga allvarliga säkerhetssignaler har identifierats i andra större säkerhetsstudier utförda i andra länder.

### **Bild 31. Biverkningsrapportering (1)**

Biverkningsrapporteringen har som främsta mål att öka kunskapen om ett läkemedels riskprofil för att därigenom kunna skydda patienterna. Vid godkännandet av nya läkemedel är endast de vanligaste biverkningarna kända. Kunskapen om mer ovanliga biverkningar är ofta mycket begränsad. En bra biverkningsrapportering är därför av stor betydelse för att klargöra riskprofilen hos nya läkemedel när de kommit i normalt bruk av ett stort antal patienter.