

GENITAL PAPILLOMVIRUS INFEKTION (GPVI)

Bakgrund och klinik

Humant papillomvirus (HPV) är ett epidermotropt virus som kan orsaka varierande grader av epidermal hyperplasi och/eller dysplasi. Cirka 200 HPV-typer har påvisats av vilka ett 30-tal har tropism för genitalt epitel. HPV 6 och 11 är de vanligaste benigna "låg risk"-HPV-typerna. Dessa finns i genitala och anala vårtor. HPV 16 och 18 är de mest förekommande onkogena "hög risk"-typerna och finns i lesioner som histopatologiskt uppvisar dysplasi ("intraepitelial neoplas"). De benigna HPV-typerna kan dock också ibland ge upphov till lätt dysplasi.

Genital HPV-infektion är i huvudsak en sexuellt överförd sjukdom. Man har även diskuterat möjligheten av andra smittvägar såsom fingrar, handdukar och underkläder. Om sådan transmission förekommer är osäkert då viruset är oerhört känsligt för uttorkning. Autoinokulation med fingrar kan ske från kondylom till andra genitala hudtytor. HPV kan överföras vid alla typer av intima kontakter.

Få studier finns som belyser inkubationstiden. Den är oftast lång - i typiska fall av synliga vårtor upp till 2-6 månader, men kan även vara betydligt längre. Synliga kondylom ses hos ca 0.5-1 % av den vuxna befolkningen. Subkliniska lesioner är säkerligen betydligt vanligare. Asymptomatisk infektion (bärarskap av HPV-DNA) förekommer hos 20-30 % av sexuellt aktiva vid 20-30 års ålder, d.v.s. genital HPV-infektion är i denna ålder lika vanlig som genital herpes.

Kondylom kan morfologiskt indelas i akuminata ("spetsvårtor"), papulösa och platta. Färgen på vårtorna kan variera beroende på lokalisation och ålder. En ovanlig typ av lesioner orsakade av högrisk-HPV är Bowenoid papulos. Numera kallas dessa lesioner för penil intraepitelial neoplas (PIN) II-III respektive vulva intraepitelial neoplas (VIN) II-III. Denna åkomma drabbar oftast yngre individer. Lesionerna är multipla, ofta rödbruna och papulösa, men kan även vara platta. De har god prognos trots dysplastisk histologisk bild.

HPV kräver (liksom herpes simplex) en ingångsport och vårtorna uppkommer ofta på lokaler utsatta för trauma vid samlag. Rakning av pubisregionen ger också en bra ingångsport för viruset, och pubiskondylom är numera hos både män och kvinnor mycket ofta förekommande. Andra vanliga lokaler hos mannen är preputiets insida, frenulum och glans. Kondylom kan även sitta på penisstammet (vanlig lokal hos omskurna män). Hos kvinnan är mediala delen av vulva, bakre kommissuren, kring klitoris och introitus vanliga lokaler för kondylom. Vårtor kan även finnas i vagina och på portio - denna lokal är predilektionsställe för cervikal intraepitelial neoplas (CIN) och cancer (men kräver då infektion med en högrisk-typ). Meatusengagemang är vanligare hos män än bland kvinnor. Både män och kvinnor kan ha perianala vårtor. Intra-anala kondylom verkar kräva receptivt analsamlag. Vid förekomst av perianala vårtor bör proktoskopi övervägas för att undersöka om det finns vårtor intra-analt - i alla fall hos dem där det finns anamnes på receptivt analsamlag. Cytologi-provtagning analt hos MSM har diskuterats, görs nu rutinmässigt på vissa håll. Policyn kring handläggning av anala kondylom är under diskussion. En förklaring till recidiv efter behandling, är att viruset ofta finns på fler ställen än där vårtor hittas.

Kondylom hos barn

Diskussion om smittsamhet har väckts framför allt i fall där anogenitala vårtor uppstått hos barn. Smitta via förlossningskanalen samt via sociala kontakter är de vanligaste smittvägarna

till barn. Möjligheten av sexuellt övergrepp skall dock alltid övervägas. Vertikal smitta som orsak till kondylom förekommer framför allt upp till 4 års ålder, men kan inte uteslutas även senare. Det finns mycket få kriterier att gå efter vid sådan utredning (specialistfall, ibland i samråd med andra specialister). Hos barn hittas ofta kutana HPV-typer i kondylom, som i och för sig inte heller utesluter sexuella övergrepp med fingrar. En ovanlig HPV-manifestation hos barn är juvenila larynxpapillom, vilka orsakas av HPV 11.

Diagnostik

Kondylom är i första hand en klinisk diagnos. I atypiska fall eller för dysplasiagnostik kan biopsi tas. Typiska histopatologiska förändringar inkluderar epidermal hyperplasi, akantos, hyper- och parakeratos, koilocytos (virusdegenererade epitelceller med en undantryckt cellkärna) samt eventuellt en varierande grad av intraepitelial neoplasia. Mild dysplasi kan även ses vid benigna kondylom. HPV kan inte odlas, men kan påvisas och typas med HPV-DNA hybridiseringsteknik (numera oftast PCR).

Behandling

Nu tillgänglig behandling åstadkommer framförallt borttagande av synliga vårtor. Latent virus kan finnas kvar på slemhinnan och ge upphov till recidiv. Behandlingen får därför ofta upprepas. Man kan grovt räkna med att cirka 20 % av patienterna får problem med täta recidiv och utgör en terapeutisk problemgrupp. Cirka 80 % blir däremot av med kondylomen inom 1 år. Det kan vara individuellt vilken typ av behandling som passar den enskilda patienten, hur olika biverkningar tolereras, m.m. I vissa fall kan i samråd med patienten "aktivt avvaktande" vara ett alternativ till behandling. Kombination av flera behandlingsmetoder används ofta. Om vårtorna varit borta i 3-6 månader är recidiv mer ovanliga, även om smittsamhet via latent virus inte helt kan uteslutas. Oftast utvecklas en immunitet för den aktuella HPV-typen. Reaktivering av en gammal infektion kan i enstaka fall ske efter flera år, även om smitta med ny HPV-typ då är mer trolig.

Indikation för behandling

Behandlingens mål är att avlägsna synliga och symtomgivande lesioner (psykosexuellt lidande, sveda, klåda, dyspareuni). Dysplastiska lesioner bör generellt behandlas, eller åtminstone följas upp. Då infektionen ofta är långdragen med täta recidiv är information och psykologiskt stöd till patienten av största vikt.

Kemisk behandling

Podofyllotoxin (lösning eller kräm)

Penslas eller appliceras 2 gånger dagligen i 3 dagar. Ev. upprepning av behandlingen efter 4-7 dagar; 1-4 behandlingsomgångar ges. Behandlingen fungerar bäst på "spetsvårtor" på tunt epitel men fungerar dåligt på hudtytor med tjockare epitel samt i meatus och perianalt. För att undvika uttalade lokala biverkningar (sår, sveda, ömhet är vanligt) är det av största vikt att noggranna instruktioner ges till patienten. Denna behandling är lämplig för *primär-såväl som specialistvård*.

Imikvimod

Substansen har en intressant verkningsmekanism och verkar immunomodulerande genom att åstadkomma induktion av cytokiner viktiga för elimination av HPV. Krämen appliceras 3 gånger per vecka i upp till 16 veckor. Detta preparat hör kanske i första hand hemma i *specialistvården*. Lokala biverkningar kan förekomma (sår, sveda, ömhet, klåda). Även influensaliknande symptom finns beskrivna. Preparatet är något dyrare men ett bra alternativ i selekterade fall; utgör ofta förstahandsbehandling för perianala vårtor. Fallrapporter finns med god effekt för behandling av genitala dysplasier. Imikvimod har av någon anledning i många studier visat sig ha bättre effekt hos kvinnor än hos män. Imikvimod kan oftast användas vid immunsuppression, men däremot ogärna vid kollagenoser. Det finns enstaka fallrapporter om uppblossning av SLE under behandlingen.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling kan ske med: **diatermi, CO₂-laser, kryo eller excision**. Vilken typ av dessa kirurgiska behandlingsmetoder som väljs beror på klinikerns vana och tradition. Samtliga metoder är rent destruktiva.

Vid graviditet

Podofyllotoxin är kontraindicerat vid graviditet (kategori C). Imikvimod bör inte heller användas (kategori B1). Vid behandling under graviditet används oftast någon form av kirurgi. Ibland väntar man helt med behandling tills efter förlossningen. Smitta till barnet kan i vissa fall ske via förlossningskanalen.

Partner

Någon obligatorisk undersökning av partner behöver inte göras. Partner kan söka vid ev. utslag/besvär. Vad gäller relationer där en eller båda har kondylom, vet man att kondom användning inte påverkar behandlingsresultatet (sannolikheten att man smittar varandra igen är minimal).

Vaccin

Numera finns två olika vacciner registrerade: Gardasil^R (quadrivalent: HPV 6, 11, 16, 18) och Cervarix^R (bivalent: HPV 16 och 18). Ett tredje vaccin, nonoalent (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), Gardasil 9, är på väg in på den svenska marknaden och finns redan registrerat i några länder. Vaccinerna är profylaktiska och bör helst ges före sexualdebut. I många fall kan dock vaccinering löna sig även för redan sexuellt aktiva. Det är ju inte säkert att man redan hunnit exponeras för alla i vaccinet ingående virustyperna. Vaccinerna bygger på syntetiskt framställda virusliknande partiklar och har visat sig vara mycket effektiva. I praktiken har man med dessa uppnått full skyddseffekt mot genital HPV-infektion orsakad av de virustyper man vaccinerats mot. I huvudsak är vaccinen testade på unga kvinnor, men ett antal män har också studerats. Gardasil är numera registrerat även för män. Allmän vaccinering av unga kvinnor sker i Sverige vid cirka 12 års ålder. Åldersgränsen för kostnadsfri catch-up-vaccinering till unga kvinnor varierar mellan olika landsting. Allmän vaccinering av unga män har än så länge införts i bara enstaka länder, men har nu diskuterats att införas även i Sverige. Anledningen till att man dröjt, är att män drar nytta av att kvinnor vaccineras genom så kallad flockimmunitet. Problemet är att män som har sex med män inte drar nytta av sådan flockimmunitet, och denna grupp är drabbad av HPV-associerad analcancer som skulle kunna förebyggas via vaccinering.