

Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Ethiske aspekter ved innføring av profylaktiske HPV-vaksiner

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 22 –2008

Etisk vurdering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Rundt 300 kvinner får påvist livmorhalskreft i Norge og omtrent 100 kvinner dør av sykdommen hvert år. Livmorhalskreft skyldes hovedsakelig vedvarende infeksjon med humant papillomavirus (HPV), og det er identifisert over 120 typer av humant papillomavirus HPV. Omkring 14 av disse har kreftfremkallende egenskaper. Hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft påvises HPV-16 og HPV-18. De aller fleste HPV-infeksjoner går over av seg selv, men der hvor infeksjonene vedvarer er risikoen for utvikling av celleforandringer større. Det er utviklet vaksine som er effektiv mot HPV(16/18), men det finnes ikke dokumentasjon som viser at vaksinen direkte forebygger livmorhalskreft. Det har resultert i en viktig, og til dels svært opphetet, debatt om innføringen av HPV-16/18 vaksine. Denne rapporten ønsker å belyse hvilke moralske aspekter som gjør seg gjeldende ved vurdering av HPV-vaksine. **Metode:** Rapporten bruker en metode utviklet for å belyse etiske utfordringer ved vurdering av helsetiltak, som går ut på å belyse en rekke sentrale moralske spørsmål knyttet til tiltaket. Målet er ikke å gi entydige svar på spørsmålene, men å belyse argumenter og

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-217-6 ISSN 1890-1298

nr 22–2008

||| kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

aspekter som er viktige for beslutningstagere og berørte parter.

Resultat: Den potensielle nytten av HPV16/18-vaksine er stor, men moralsk utfordrende fordi kunnskapen om forbedret overlevelse og livskvalitet er usikker, og fordi vaksinen er ressurskrevende. Vaksinen er en intervensjon overfor friske mennesker, som påkaller spesiell oppmerksomhet, særlig når kunnskap om virkninger og bivirkninger er usikre. Dessuten må man vurdere fremtidig nytte av forebyggende tiltak med usikkert utfall mot nytten av konkrete tiltak her og nå. HPV16/18-vaksine av barn reiser dessuten spørsmål om samtykke, som kan unngås ved å vente med vaksine til 16 år. Å gi riktig og god informasjon i forbindelse med HPV16/18-vaksine er særdeles viktig og vanskelig. **Konklusjon:** HPV-16/18-vaksine har et betydelig potensial. Anslagsvis kan 40 tilfeller av livmorhalskreft og 13 dødsfall unngås årlig, men kunnskapen om dette er usikker og vaksinen er ressurskrevende. Dette reiser moralske spørsmål som må vurderes i beslutningsprosessen om innføring av vaksinen.

Tittel	Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Etske aspekter ved innføring av profylaktiske HPVvaksiner
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfatter	Bjørn Hofmann
ISBN	978-82-8121-217-6
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 22, 2008
Prosjektnummer	333
Rapporttype	Etisk vurdering
Antall sider	29
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet
Sitering	Hofmann B. Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av etiske aspekter ved innføring av profylaktiske HPVvaksiner. Rapport Nr 22-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, september 2008

Oppsummering

Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Etske aspekter ved innføring av profylaktiske HPVvaksiner

Bakgrunn: Rundt 300 kvinner får påvist livmorhalskreft i Norge og omtrent 100 kvinner dør av sykdommen hvert år. Livmorhalskreft skyldes hovedsakelig vedvarende infeksjon med humant papillomavirus (HPV), og det er identifisert over 120 typer av humant papillomavirus HPV. Omkring 14 av disse har kreftfremkallende egenskaper. Hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft påvises HPV-16 og HPV-18. De aller fleste HPV-infeksjoner går over av seg selv, men der hvor infeksjonene vedvarer er risikoen for utvikling av celleforandringer større. Det er utviklet vaksine som er effektiv mot HPV(16/18), men det finnes ikke dokumentasjon som viser at vaksinen direkte forebygger livmorhalskreft. Det har resultert i en viktig, og til dels svært opphetet, debatt om innføringen av HPV-16/18 vaksine. Denne rapporten ønsker å belyse *hvilke moralske aspekter som gjør seg gjeldende ved vurdering av HPV-vaksine*.

Metode: Rapporten bruker en metode utviklet for å belyse etiske utfordringer ved vurdering av helsetiltak, som går ut på å belyse en rekke sentrale moralske spørsmål knyttet til tiltaket. Målet er ikke å gi entydige svar på spørsmålene, men å belyse argumenter og aspekter som er viktige for beslutningstagere og berørte parter.

Resultater: Den potensielle nytten av HPV16/18-vaksine er stor, men moralsk utfordrende fordi kunnskapen om forbedret overlevelse og livskvalitet er usikker, og fordi vaksinen er ressurskrevende. Vaksinen er en intervensjon overfor friske mennesker, som påkaller spesiell oppmerksomhet, særlig når kunnskap om virkninger og bivirkninger er usikre. Dessuten må man vurdere fremtidig nytte av forebyggende tiltak med usikkert utfall mot nytten av konkrete tiltak her og nå. HPV16/18-vaksine av barn reiser dessuten grunnleggende spørsmål om samtykke, som kan unngås ved å vente med vaksine til 16 års alder. Å gi riktig og god informasjon i forbindelse med HPV16/18-vaksine er særdeles viktig og vanskelig.

Konklusjon: HPV-16/18-vaksine har et betydelig potensial: Anslagsvis kan man unngå 40 tilfeller av livmorhalskreft og 13 dødsfall årlig, men kunnskapen er usikker og vaksinen er ressurskrevende. Det reiser en rekke moralske spørsmål, og hensynet til disse er viktige for en god beslutning og oppfølging av beslutningen.

Sammendrag

Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Ethiske aspekter ved innføring av profylaktiske HPVvaksiner

BAKGRUNN

Rundt 300 kvinner får påvist livmorhalskreft i Norge og omtrent 100 kvinner dør av sykdommen hvert år. Livmorhalskreft skyldes hovedsakelig vedvarende infeksjon med humant papillomavirus (HPV), og det er identifisert over 120 typer av humant papillomavirus HPV. Omkring 14 av disse har kreftfremkallende egenskaper. Hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft påvises HPV-16 og HPV-18. HPV-viruset overføres hovedsakelig seksuelt og er vanlig hos seksuelt aktive kvinner. De aller fleste infeksjonene går over av seg selv uten å etterlate celleforandringer. Hos noen går infeksjonene ikke over, og vedvarer infeksjonene øker risikoen for utvikling av celleforandringer. Det er utviklet vaksine som er effektiv mot HPV(16/18), men det finnes ikke dokumentasjon som viser at vaksinen direkte forebygger livmorhalskreft. Det har resultert i en viktig, og til dels opphetet debatt om innføringen av HPV-16/18 vaksine.

FORMÅL

Norsk og internasjonal debatt viser at en rekke moralske spørsmål berøres ved vurdering av HPV-vaksine som et folkehelseiltak. Formålet med denne rapporten er å gjøre rede for *hvilke moralske aspekter som gjør seg gjeldende ved vurdering av HPV-vaksine*. Å ta hensyn til de moralske utfordringene vil være viktig for en god beslutning og for en vellykket oppfølging av beslutningen.

METODE

Rapporten følger en metodikk som er utviklet for å håndtere etiske problemstillinger i vurderinger av tiltak i helsetjenesten. Metoden går ut på å belyse (et utvalg av 33) moralske spørsmål. Målet er å synliggjøre moralske aspekter ved vurdering av helseiltak som er relevante for beslutningstagere og andre interesserte. Metoden leder derfor ikke frem til entydige svar på de moralske spørsmålene eller til konkrete an-

befalinger, men søker å belyse argumenter og aspekter som er viktige for beslutningstagere og berørte parter.

RESULTATER

Følgende moralske spørsmål viser seg å være sentrale for vurderingen av HPV 16/18 vaksine:

1. Hvilke alternativer har vi?
2. Hva er de ønskede virkningene og hvor viktige er de?
3. Hva er ulempene, risikoen og skadevirkningene?
4. Hvilke utfordringer følger av at HPV16/18 vaksine er et forebyggende tiltak?
5. Finnes det utfordringer knyttet til selvbestemmelsesretten?
6. Finnes det utfordringer knyttet til valg av endepunkt?
7. Hvordan dekkes tiltaket av lovverket?
8. Finnes det kulturelle eller sosiale føringer med hensyn på HPV-vaksine?
9. Finnes det andre teknologier som legger føringer for innføring av HPV-vaksine?
10. Finnes det organisatoriske føringer?
11. Har menn et ansvar? Bør gutter vaksineres?
12. Finnes det interessestrukturer eller interessekonflikter?
13. Bør det forskes mer, hva trenger vi å vite og er det etisk forsvarlig?

Drøftingen av disse spørsmålene avdekker at HPV 16/18 vaksinasjon reiser en rekke kompliserte faglige spørsmål med hensyn på vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet. Litteraturen avslører at det har vært en intens og til dels opphetet debatt i Norge og internasjonalt om vaksinen og synliggjør en rekke viktige moralske utfordringer:

HPV16/18-vaksine reduserer forekomsten av celleforandringer som kan redusere antall tilfeller av livmorhalskreft. Vaksinen har derfor potensielt betydelig fremtidig gevinst, men har usikker effekt på overlevelse og livskvalitet og er ressurskrevende. Kunnskapen gjelder celleforandringer (og ikke sykdom eller død) og stammer fra studier gjort på andre enn den gruppen som er tenkt vaksinert i Norge. Det påkaller aktsomhet.

Vaksinen er en intervensjon overfor friske mennesker, noe som påkaller spesiell oppmerksomhet, særlig når kunnskap om virkninger og bivirkninger er usikre. Utfordringen ligger i å vurdere usikker fremtidig virkning (helsegevinst versus bivirkninger) mot konkrete helsetiltak i dag. Både i et samfunnsperspektiv og på individnivå.

Å gi riktig og god informasjon i forbindelse med HPV16/18-vaksine er særdeles viktig og vanskelig, og utfordrer retten til selvbestemmelse dersom de det gjelder ikke forstår innhold og omfang av vaksinasjonen. Det er vesentlig at informasjonen om HPV-vaksine er offentlig tilgjengelig.

HPV16/18-vaksine av barn reiser grunnleggende spørsmål om samtykke. Noen av spørsmålene kan unngås ved å vente med vaksine til 16 års alder.

Sterke interesser kan ha lettere for få gjennomslag på områder der det råder faglig usikkerhet eller uenighet.

KONKLUSJON

Det er identifisert en rekke moralske utfordringer i forhold til innføring av HPV16/18 vaksine. Det er vesentlig for en god beslutning å ta hensyn til disse moralske utfordringene, og at de inngår i den offentlig tilgjengelige begrunnelsen for beslutningen.

Key messages

Ethical challenges with implementing prophylactic vaccines against human papilloma virus (HPV)

Background: About 300 women get cervix cancer and about 100 die from cervix cancer every year in Norway. Cervic cancer is primarily caused by continuous infection with human papilloma virus (HPV), and over 120 strains of HPV have been identified. About 14 of these are are oncogenic. HPV-16 and HPV-18 can be found in about 70% of of the women with cervix cancer. Most HPV infections will cease by themselves, but where the infections persist, there is an increased risk for cellular changes. There exist vaccines against HPV 16/18, but there is yet no evicence that the vaccine is effective against cervical cancer. This has incited fierce debates on whether to introduce the HPV vaccine in national or statewide vaccination programs. This report aims at *highlighting and discussing the moral aspects that are relevant for the decisionmaking process with regards to HPV vaccine.*

Method: The report uses a method developed for addressing ethical issues in health technology assessments (HTAs) that discusses central moral questions related to health interventions. The aim is not to give unequivocal answers to the questions, but rather to elucidate arguments and aspects that are important for decision makers and stake holders.

Results: The potential utility of HPV 16/18 vaccination is considerable, but morally challenging, as the real impact of HPV vaccination on cervical cancer is not known, and the vaccine is costly. Vaccination is an intervention towards healthy people, calling for special attention, especially as there is considerable uncertainty about its effects and side effects. It is challenging to assess future utility of potential prophylactic interventions against the utility of health interventions today. HPV vaccine of children is also challenging with respect to informed consent. Informing the public and potential persons to receive the vaccine appears to be a considerable challenge.

Conclusion: HPV vaccination can potentially save 40 women from getting cervix cancer every year and 13 from dying, but there is no evidence for this, and vaccination is costly. That raises a series of morally challenging issues that are important to address when deciding whether to implement the vaccine or not (and how to implement it).

Innhold

Bakgrunn	3
formål	3
Metode	3
resultater	4
Konklusjon	5
FORORD	8
PROBLEMSTILLING	9
INNLEDNING	10
METODE	12
RESULTAT: MORALSK RELEVANTE SPØRSMÅL	13
Hva er alternativene?	13
Hva er de ønskede virkningene av Hpv-vaksine?	14
Kan vaksinen være skadelig?	16
Hvilke utfordringer følger av at HPV16/18 vaksine er et forebyggende tiltak?	17
Følger det særlige utfordringer som følger av tiltakets egenart?	17
Er det utfordringer knyttet til selvbestemmelse?	18
Er det utfordringer knyttet til valg av endepunkt?	19
Hvordan dekkes tiltaket av lovverket?	20
Finnes det kulturelle eller sosiale føringer med hensyn på HPV-vaksine?	20
Finnes det andre teknologier som legger føringer for innføring av HPV-vaksine?	21
Finnes det organisatoriske føringer?	21
Har menn et ansvar? Bør gutter vaksineres?	21
Hvilken interesse har industrien av et vaksinasjonsprogram?	22
Finnes det andre interessestrukturer?	22
Bør det forskes mer? Hva trenger vi å vite?	23
KONKLUSJON	25
REFERANSER	26

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten ble bedt av Nasjonalt folkehelseinstitutt om å lage en medisinsk metodevurdering av vaksiner mot humant papillomavirus (HPV)-infeksjon. En systematisk oversikt over effekt og bivirkninger og en rapport om økonomisk evaluering av humant papillomavirus (HPV)-vaksinasjon har allerede blitt publisert (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 5–2007 og 12-2007).

Formålet med denne tredje rapporten er å belyse relevante etiske aspekter i forhold til innføring av HPV16/18-vaksine og det eksisterende kunnskapsgrunnlaget.

Arbeidet er utført av Bjørn Hofmann.

Intern fagfellevurdering av:

- Ingvil Sæterdal

Ekstern fagfellevurdering av:

- Kjell Arne Johansson, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen

Interessekonflikter:

Det er et mål for denne rapporten at den er beskrivende, nyansert og åpen. Enhver fremstilling (og særlig fremstillinger av normative problemstillinger) kan beskyldes for å være subjektive, selektive og partiske. Ut fra idealet om åpenhet og transparens vil forfatteren komme med følgende selvangivelse: Ut fra den kunnskapen som vi har i dag tviler jeg på om jeg ville ha vaksinert min datter, men heller informert og ventet til hun selv ønsket vaksinen. Ved tilbud om å delta i et forskningsprosjekt, ville jeg trolig samtykke til det, dersom hun ikke motsatte seg deltagelse.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Marianne Klemp Gjertsen
Prosjektansvarlig

Bjørn Hofmann
Forsker

Problemstilling

Det har vært betydelig debatt i Norge og internasjonalt om hvorvidt man skal innføre HPV-vaksine for å forebygge livmorhalskreft. Deler av debatten har sitt utspring i usikkerhet om mot hva og hvor lenge vaksinen beskytter, hvor mange ganger den må gis og om mulige bivirkninger. Debatten viser at en rekke moralske spørsmål berøres ved vurdering av HPV-vaksine som et folkehelseiltak.

Problemstillingen for denne rapporten er *hvilke moralske aspekter som gjør seg gjeldende ved vurdering av HPV-vaksine*. For å belyse denne problemstillingen søker rapporten å belyse en rekke relevante moralske spørsmål.

Å ta hensyn til de moralske utfordringene vil være viktig for en god beslutning og for en vellykket oppfølging av beslutningen.

Innledning

Livmorhalskreft påvises hos rundt 300 nye tilfeller i Norge og omtrent 100 kvinner dør av sykdommen hvert år. Livmorhalskreft skyldes hovedsakelig vedvarende infeksjon med humant papillomavirus (HPV), og HPV forekommer i mer enn 99 % av alle tilfeller av livmorhalskreft. Det er identifisert over 120 typer av humant papillomavirus HPV, og omkring 14 av disse har kreftfremkallende egenskaper. Hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft påvises HPV-16 og HPV-18. HPV-viruset overføres hovedsakelig seksuelt og er vanlig hos seksuelt aktive kvinner. De aller fleste infeksjonene går over av seg selv uten å etterlate celleforandringer. Hos de få der infeksjonene vedvarer, øker risikoen for utvikling av celleforandringer.

Kunnskapssenterets kunnskapsoppsummering viser at HPV16/18-vaksinasjon beskytter mot forstadier av livmorhalskreft forårsaket av de aktuelle virustypene¹, og økonomiske analyser viser at vaksinen under bestemte betingelser synes å være kostnadseffektiv.^{2, 3}

To vaksiner mot HPV er foreløpig utviklet; Gardasil® og Cervarix®. Gardasil er utviklet av Merck og markedsføres av Sanofi Pasteur MSD i Europa. Cervarix er utviklet av Glaxo-SmithKline. Begge vaksinene er rettet mot HPV type 16 og 18, mens Gardasil i tillegg skal beskytte mot infeksjoner med HPV 6 og 11, som er relatert til kjønnsvorter. Begge vaksiner har potensial til å oppnå ytterligere reduksjoner i tallet på nye tilfeller av livmorhalskreft, forstadier til livmorhalskreft og dødelighet av livmorhalskreft som skyldes infeksjoner relatert til HPV type 16/18.

Kunnskapssenterets rapport nr. 5-2007 viser at HPV-vaksinen er effektiv for å beskytte mot forstadier av livmorhalskreft forårsaket av de aktuelle virustypene. Den viser også at dokumentasjon med hensyn på kreft og bivirkninger er begrenset (oppfølgingstiden er 4-5 år). Helseøkonomiske analyser i Kunnskapssenterets rapport nr.12-2007 viser at kostnad per vunnet leveår er NOK 477.000 og NOK 399.000 per vunne QALY i et helsetjenesteperspektiv, ved årlig vaksinerings av 12-årige jenter i perioden 2008–2060. I et samfunnsperspektiv er kostnadene NOK 141.000 per vunnet leveår og NOK 118.000 per QALY.

Det har vært betydelig debatt om innføring av HPV-vaksine i Norge og internasjonalt, der en rekke moralske utfordringer har kommet frem. Enkelte av disse dreier seg om usikkerhet knyttet til langtidsvirkningen av slik vaksinasjon, tiltakets egenart, selve innføringen av vaksinen og følger av en eventuell innføring.

Problemstillingen i denne rapporten er: *Hvilke moralske aspekter gjør seg gjeldende ved innføring av HPV16/18-vaksine?* Problemstillingen belyses ved å drøfte en rekke relevante etiske spørsmål i forhold til innføring av HPV16/18-vaksine og det eksisterende kunnskapsgrunnlaget

Metode

Rapporten følger en metodikk som er utviklet for å håndtere etiske problemstillinger i vurderinger av tiltak i helsetjenesten. Metoden går ut på å belyse (et utvalg av 33) moralske spørsmål som gjør seg gjeldende ved helsetiltaksvurderinger, og er nærmere beskrevet andre steder.^{4 5 6} Målet er å synliggjøre moralske aspekter ved vurdering av medisinsk teknologi som er relevante for beslutningstagere og andre interesserte. Metoden leder derfor ikke frem til entydige svar på de moralske spørsmålene eller til konkrete anbefalinger.

For å belyse de moralsk relevante spørsmålene er det gjort litteratursøk. Det er gjort brede søk på temaene HPV-vaksine og etikk generelt i Cochrane og Medline (24 treff), og målrettede søk for å finne svar på de konkrete spørsmålene.⁴ Eksempelvis er søket for om HPV-vaksine utfordrer personers selvbestemmelse gjort med søkeordene ”((papilloma\$ adj (infection\$ or virus\$)) or hpv) or (vaccin\$) and (autonomy or self-determination or ”informed consent”) i Cochrane og Medline (05.12.2007). Det er ikke funnet litteratur som drøfter alle de 33 moralske spørsmålene. Dessuten er ikke alle spørsmålene like relevante. Litteraturen er valgt ut fra om argumentene og vurderingene i artiklene er relevante, og ikke ut fra kvaliteten på artiklene.

Enkelte av de 33 spørsmålene gir få treff. Det er derfor gjort nøstede litteratursøk, der referanser i relevante artikler er brukt som utgangspunkt for nye søk. For spørsmål som er drøftet i mange artikler, er ikke alle artikler referert. Dette er fordi det er argumentenes innhold og relevans som er interessant, og ikke en fullstendig oversikt over av hvem og hvor de er fremmet. Alle artikler som bare henviser til at det finnes etiske utfordringer knyttet til HPV-vaksine, men som ikke drøfter disse, er ekskludert.

Der det finnes relevante etiske problemstillinger, som er kjent fra andre felt, men som ikke er drøftet i litteraturen om HPV-vaksine, er disse presentert.

Hvilke moralfilosofiske tilnærminger som er mest relevante for å svare på de ulike moralske spørsmålene er nærmere gjort rede for andre steder.^{4 5 6}

Resultat: Moralsk relevante spørsmål

Litteratursøkene viser at etikk-litteraturen om HPV er dominert av til dels heftige debatter i USA. Ikke alle aspekter ved dette er relevant for norske forhold, men en del av de prinsipielle problemstillingene er av betydning. Nedenfor følger de svarene og argumentene som litteraturen gir på de etiske spørsmålene og en kort drøfting av disse.

HVA ER ALTERNATIVENE?

De moralske utfordringene ved HPV16/18-vaksine vil vurderes i forhold til tiltakets alternativer. Alternativene for reduksjon av forekomsten og dødeligheten av livmorkreft er:⁷

Primær forebygging:

1. Vaksinasjon.
2. Redusert eksponering.

Sekundær forebygging:

1. Screening for celleforandringer. Cervikal cytologi for forstadiedeteksjon.
2. HPV-screening (eksempelvis DNA eller RNA).
3. Fjerning av HPV-infisert vev ved hjelp av
 - a. Laser
 - b. Kryokirurgi
 - c. Loop electrosurgical excision procedure (LEEP)
 - d. Cervix konisering

Vaksinasjon kan i dag gjøres for kun noen typer HPV virus og ved ulike alderstrinn. For mest effektivt å forhindre forekomst av HPV ønsker man å vaksinere før seksuell debut, og for å unngå samtykkeproblematikk er det mulig å vente med vaksinasjon til helserettlig myndighetsalder (16 år).

HVA ER DE ØNSKEDE VIRKNINGENE AV HPV-VAKSINE?

De ønskede virkningene er først og fremst å redusere forekomsten og dødeligheten av livmorhalskreft. Det finnes ingen studier som direkte viser at vaksinen forebygger livmorhalskreft, men kunnskapssenterets helseøkonomiske modellanalyser³ indikerer at årlig vaksinerings av 12-årige jenter i perioden 2008–2060 vil forhindre 2906 tilfeller av livmorhalskreft og 673 dødsfall relatert til livmorhalskreft. Innen 2060 vil den årlige reduksjonen i kreftinsidens være omtrent 50 %. Det vil si at man i gjennomsnitt vil kunne unngå 40 tilfeller av livmorhalskreft og 13 dødsfall årlig. I dag er det omtrent 100 dødsfall per år, og tallet er synkende.

Det er pekt på at andre virustyper kan nyttiggjøre seg nisjen som oppstår etter fjerningen av virustype 16 og 18 (og 6 og 11). Slik virus type skift kan gjøre at den reelle effekten med hensyn på redusert forekomst og dødelighet av livmorhalskreft blir lavere enn antatt.^{2, 3, 7, 11}

HPV16/18-vaksine vil kunne redusere antall kvinner som får celleforandringer. Vaksinene kan beskytte mot 2 av 120 undergrupper av virus, som bidrar til 70 % av livmorhalskrefttilfellene.⁸ 30% av krefttilfellene dekkes ikke av vaksinen.^{9 10} Vaksinene kan redusere insidensraten av HPV16/18-infeksjon og forstadier til kreft (cin2/3) forårsaket av HPV16 og 18 med rundt 90 %, men det finnes 11 andre kreftfremkallende HPV-typer som vaksinen(e) ikke beskytter mot.¹¹ Det betyr at vaksinerings kan fjerne noen av de nødvendige betingelsene for å få livmorhalskreft (men ikke alle). De aller fleste kvinner som får en HPV-infeksjon vil ikke utvikle kreft og infeksjonen vil i de fleste tilfeller gå over av seg selv. 30-60 % av de lavgradige celleforandringer og 12-22 % av de alvorlige celleforandringene vil forsvinne av seg selv (Kunnskapssenteret 5/2007).² Utfordringen er at det per i dag ikke finnes noen metode for å peke ut hvilke infeksjoner eller lesjoner som har potensial til å utvikle seg videre til kreft. Kunnskapen om infeksjon og celleforandringer fører derved til et moralsk dilemma ved at den for mange vil representere et imperativ om at noe må gjøres, som i ettertid kan synes unødvendig.

Siden vaksinen kan gjøre noe med forstadier til kreft, oppfattes det som ”uetisk ikke å behandle slike forstadier når de påvises”¹², selv om kunnskapen om utviklingen fra forstadier til kreft ikke er kjent. Det påpekes at det kan være et moralsk problem å la være å tilby vaksiner nå fordi det vil bety 50 - 60 dødsfall i de årskullene som ikke vaksineres.¹³ Et viktig premiss for en slik argumentasjon er at det ikke finnes andre sikre tiltak som til samme kostnad kan oppnå tilsvarende resultat (for andre mennesker) eller at tiltaket ikke vil føre til reduserte ressurser på andre områder, det vil si at det finnes tilstrekkelig ressurser.

Studiene som foreløpig er publisert har kort oppfølgingstid og bruker surrogatendepunkter, som immunrespons (antistoffdanning), vedvarende HPV-infeksjoner og ulike grader av celleforandringer.^{14 15} Varigheten til antistoffbeskyttelsen og langtidsbivirkninger er derfor ikke kjent. Det betyr at virkninger og bivirkninger av vaksinen er kjent i et korttids- og eksperimentperspektiv, men ikke i et befolkningsperspektiv. Dessuten finnes det ikke studier for den aktuelle målgruppen (12 år gamle jenter). Det reiser spørsmål om effektiviteten, og påkaller oppmerksomhet og for-

siktighet.^{11, 12, 16, 17}

Vaksinering vil også redusere antall kvinner som koniseres, og reduksjon av konisering i fertil alder vil gjøre at færre kvinner trenger ressurskrevende oppfølging ved graviditet etter konisering. Det vil også kunne begrense antall kvinner som blir engstelige og urolige av å vite at de har celleforandringer og som skal inn til videre undersøkelser.

Nytten av vaksinen synes også å være størst i områder der alternativer, slik som screeningprogrammer mot livmorhalskreft ikke blir brukt (enten fordi de ikke finnes, eller fordi de av andre grunner ikke blir benyttet). Vaksinen vil derfor ha størst nytte i utviklingsland, mens gevinsten blir mindre i områder der alternativer blir benyttet.¹⁸

Det er kjent at mer enn halvparten av de kvinner som får diagnostisert livmorhalskreft i Norge ikke har tatt celleprøve de siste 10 årene før diagnosen stilles. Det betyr at det er et betydelig potensial ved forbedring av cervixscreeningprogrammet, men nytten av en slik forbedring er ikke dokumentert. Det varierer hvilke kombinasjoner av HPV-vaksine (ved alder 12, 18 eller 24 år) og screening (med ulike intervaller) som oppfattes som mest kostnadseffektivt.^{3, 7, 19}

Vaksinering kan også redusere de følelsesmessige og mentale belastningene ved genitale infeksjoner og av kreft. Vaksinen kan redusere stigmatisering som følge av HPV. HPV er en kjønnssykdom²⁰, og de fleste seksuelt aktive kvinner og menn blir smittet i løpet av livet.²¹ Risikoen for livmorhalskreft øker med antall seksualpartnere.^{22,23} Dette gjør at HPV-viruset kan virke stigmatiserende. Selv om det ikke er noen direkte sammenheng mellom viruset og seksualadferd, kan disse kobles sammen, slik at kvinner som får detektert virus, forstadier eller livmorhalskreft kan føle skyldfølelse og sosial skam.²⁴ Manglende informasjon om HPV kan forsterke slike uønskede effekter, mens vaksine kan redusere antall som får HPV (og derved antallet som får denne type følelser). Samtidig kan det selvsagt bli vanskeligere for de (få) som får HPV.

I tillegg kan vaksinering redusere kostnadene ved behandling av kreft og behovet for cytologiske prøver.²⁵ Kunnskapssenterets helseøkonomiske analyser viser at kostnad per QALY varierer mellom 345-508.000 NOK/QALY med et helsesystemperspektiv og 73-209.000 NOK med et samfunnsperspektiv ved varierende effekt og dekningsgrad.³ Hvorvidt man vurderer at vaksinen er kostnadseffektiv vil avhenge av hvilket perspektiv man har, hvordan man tolker fremtidig effekt av vaksinen og hva man oppfatter som akseptabel kostnad. I dette ligger det en utfordrende avveining av bruk av ressurser til å forebygge fremtidig sykdom versus å behandle eksisterende alvorlige sykdommer.

Det er for øvrig reist spørsmål ved effektestimaterne på bakgrunn av usikkerhet knyttet til vaksinens virkning (hva den beskytter mot, hvor lenge, når man eventuelt må revaksinere).²⁶ Mer detaljerte opplysninger nyanserer kunnskapsbakgrunnen.²⁷

KAN VAKSINEN VÆRE SKADELIG?

Det er ikke rapportert om alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger. Studier viser at de fleste deltagerne, både i intervensjons- og kontrollgruppen, opplever milde, forbigående symptomer som smerte, hevelse og irritasjon ved injeksjonsstedet.

Det er også en mulighet for at vaksinen interagerer med de vaksinene som den eventuelt skal gis sammen med og endrer immunresponsen eller den naturlige immunitet mot HPV. Normalt skal immunsystemet være i stand til å håndtere dette.

Det finnes en mulighet for at HPV-vaksine kan føre til at motivasjonen for å delta i andre tiltak mot livmorhalskreft, eksempelvis screeningundersøkelser, endres. Deresom slike oppfatninger blir utbredt, kan det føre til en ytterligere reduksjon i antall som møter til screening, som i tilfelle kan gi en økning av antall tilfeller av livmorhalskreft.

Det hevdes fra amerikansk hold at vaksine mot HPV kan oppfattes som en generell vaksine mot seksuelt overførbare sykdommer.⁷ Det kan resultere i mer risikofull seksualadferd og flere tilfeller av kjønnssykdommer, fordi man oppfatter seg som vaksinert mot kjønnssykdommer. Det hevdes også at det kan føre til ikke-planlagte svangerskap, aborter og andre typer HPV-infeksjoner (fordi man øker seksuell adferd og antall seksualpartnere).⁷ Hvor relevant dette er i Norge er det vanskelig å si, men det understreker betydningen av god informasjon.

Mange av de uheldige virkningene av vaksinen som er knyttet til folks holdninger, oppfatninger og atferdsendringer kan unngås, blant annet gjennom grundig og godt informasjonsarbeid. Det viser at informasjon til befolkningen generelt, og til foreldre og barn spesielt, vil være en sentral del av en offentlig forebyggende strategi. Virkningen(e) så vel som bivirkningene av vaksinen er sterkt avhengig av at den ikke oppfattes bare som en injeksjon.^{28 29} Noen danske foreldre som deltok i fokusgruppeintervjuer om HPV-vaksine uttrykte betydelig behov for forsikringer om at vaksinen var tilstrekkelig testet ut og at den ikke medfører fare for alvorlige bivirkninger. De avdekket også et stort behov for informasjon.³⁰

Det er innført vaksinasjonsprogrammer som senere er trukket tilbake på grunn av uheldige virkninger (rotavirus).³¹ Å starte vaksinasjonsprogrammer før de er skikkelig testet ut kan medføre redusert tillit til helsemyndighetene. Usikkerhet rundt risiko ved MMR-vaksinen resulterte i betydelige reaksjoner for få år tilbake og viser at vaksine av barn er et følsomt tema. Samtidig kan (ubegrunnet) vegring med innføring av nyttige helsetiltak generere mistillit.

Mens argumentene rundt bivirkninger står i fare for å følge *føre-var-prinsippet* (og skråplansargument), synes argumentene for rask innføring av HPV-vaksine å følge *håp-prinsippet*.³² Det er betydelig problemer knyttet til gyldigheten av disse: I det første risikerer vi å hindre potensielt gode helsetiltak, mens vi i det siste innfører tiltak som er dårlig utprøvd og skadelig på bakgrunn av overdreven optimisme. Dette får blant annet følger for folks forståelse av vaksinasjon og reiser spørsmål om reell selvbestemmelse, som skal drøftes mer inngående senere. Det viser også betydningen av informasjon til de aktuelle befolkningsgruppene.

HVILKE UTFORDRINGER FØLGER AV AT HPV16/18 VAKSINER ET FOREBYGGENDE TILTAK?

Vaksinasjon skiller seg fra andre helsefaglige tiltak ved at den følger en egen logikk og en egen etikk. Vaksine er et primærforebyggende tiltak som retter seg mot friske mennesker i forhold til risiko for sykdom i fremtiden. All medisinsk intervensjon rettet mot friske personer krever spesiell aktsomhet. Sentrale spørsmål er:

- Er nytten større enn ulempene (bivirkningene)?
- Hvordan skal vi vurdere nytten når risiko for sykdom eller for bivirkninger er forholdsvis beskjedne, for eksempel når konsekvensene av sykdom eller bivirkninger er alvorlige, men sjeldne?
- Hvem er det som får nytten og hvem bærer byrdene – samfunnet eller den enkelte?
- Er fordelingen av nytte og byrde rettferdig (for eksempel med hensyn på sosioøkonomisk status)?
- Hvem skal ha vaksine når tilgangen er begrenset? (Er det rettferdig at yngre fødselskohorter får tilbud, mens eldre ikke får det?)
- Hvordan prioritere mellom generasjoner? (Konkret nytte nå versus potensiell nytte i fremtiden).

Spørsmålene indikerer at vaksinasjon er konsekvensetikkenes arena.

Prioriteringsmessig kan det også reises spørsmål om hvordan man skal veie forventet nytte oppnådd i framtiden (gjennom vaksiner) mot konkrete behov for behandling av sykdom i dag. Hvordan man veier fremtidig nytte av forebyggende tiltak med usikkert utfall mot nytten av konkrete nåtidige tiltak, er ikke bare et helseøkonomisk (teknisk) spørsmål. At dette er primærprofylakse og bare har nytte for noen av dem som får tilbud om tiltaket, mens risikoen gjelder for alle som vaksineres, reiser også viktige og vanskelige spørsmål.

Norsk forening for allmennmedisin advarer i den forbindelse for faren ved sykkelgjøring av befolkningen og påpeker at ”moderne proaktiv medisin, der hensikten er å gripe inn i multifaktorielle sammenhenger basert på teoretiske risikoberegninger, reiser en rekke etiske og praktiske problemstillinger.” (Norsk forening for allmennmedisin 2007).³³ Foreningen støtter eksplisitt cervixscreening, men understreker den verdivurderingen og dynamikk som kan ligge under ulike (forebyggende) helse tiltak: ”Når det gjelder spesifikk forebygging av sykdom, er det viktig å erkjenne at såkalte grenseverdier for risikointervensjon ikke er uttrykk for medisinske fakta, men for konsensus basert på forskningsbaserte data i kombinasjon med subjektive verdivalg.” (Norsk forening for allmennmedisin 2007).²⁷

FØLGER DET SÆRLIGE UTFORDRINGER SOM FØLGER AV

TILTAKETS EGENART?

Med unntak av enkelte sosiale og kulturelle føringer, som drøftes nedenfor, så er HPV-vaksine som mange andre vaksiner. Usikkerheten med hensyn på virkningene (effekt og bivirkninger) er dog spesielt utfordrende. Dette er *prinsipiell usikkerhet*, der vi kjenner utfallene (kreftsykdom og død), men der vi ikke har tallfestede sannsynligheter for disse.

Tradisjonelt kan prinsipiell usikkerhet skape faglig uenighet, og det kan være vanskelig å oppnå konsensus. I slike tilfeller kan det være viktig å legge spesiell vekt på en åpen og rettferdig prosedyre for beslutningen som tar hensyn til legitim uenighet.

Dessuten er det forskjell i effekten av vaksinen avhengig av om man anlegger et samfunnsperspektiv eller et individperspektiv. Mens den samlede effekten av HPV-vaksine kan hevdes å være moderat, er den potensielle gevinsten for den enkelte stor. Her tvinges vi til å veie nytten av få, men store helseeffekter med mindre total helsegevinst, opp mot andre tiltak som eksempelvis har små helseeffekter, men som samlet gir stor helsegevinst. Om en slik avveining vil det være legitim uenighet.

ER DET UTFORDRINGER KNYTTET TIL SELVBESTEMMELSE?

Forutsetningen for helsehjelp er samtykke, og en av forutsetningene for et reelt samtykke er at man er informert og har forstått viktige aspekter ved et helsetiltak. Dette kan være utfordrende for HPV-vaksine fordi kunnskapen er begrenset og fordi endepunktene ikke er kreft, men infeksjonsinnsidens og celleforandringer. Studier (i Storbritannia) viser at kvinner og foreldre vet generelt lite om HPV og at vaksinasjon vil kreve betydelige informasjonsprogrammer.^{34 35}

Vaksinasjon av barn krever dessuten samtykke fra foreldrene, og foreldres oppfatninger og holdninger ("dette gjelder ikke mine barn") kan være til hinder for en effektiv gjennomføring av vaksineringsen og for dens potensielle nytte. Vaksine baserer seg på antakelser om barns seksualadferd (tidspunkt for seksualdebut) som kan stå i kontrast til de forventninger foreldre har til sine barn.²⁸

Selv om foreldrene skal gi samtykke når barn (12 år) skal vaksineres, skal barna i henhold til pasientrettighetsloven (§4-4) høres når samtykke gis: "Når barnet er fylt 12 år, skal det få si sin mening i alle spørsmål som angår egen helse". En forutsetning for dette er at barnet får god informasjon, deriblant informasjon om hensikten med vaksinen og om mulige bivirkninger. Dette kan gripe inn i den seksuelle opplysningen som foreldrene ønsker (eller vegrer seg for) å gi sine barn.

I enkelte situasjoner kan det tenkes at barnet ønsker vaksinasjon, men ikke foreldrene, og der barnet derfor ønsker å holde dette skjult for dem. Barn har rett til å holde helseopplysninger for seg selv: "Er pasienten mellom 12 og 16 år, skal opplysninger ikke gis til foreldrene eller andre med foreldreansvaret når pasienten avgrunner som bør respekteres, ikke ønsker dette" (Pasientrettighetsloven §3-4). Informasjon som er nødvendig for å oppfylle foreldreansvaret skal likevel gis. Fordi det har vært uklart om helsepersonell må informere foreldre til jenter på 12 år som

ønsker prevensjon,³⁶ er det vesentlig at dette gjøres helt klart i forhold til en eventuell HPV-vaksine.

På grunn av informasjonens kompleksitet og ønsket om å oppnå høy deltakelse i vaksinasjonsprogrammet kan det være fristende å forenkle eller begrense informasjon i forbindelse med vaksine, slik man har sett for andre omstritte forebyggende helsetiltak.³⁷ Det kan være foreldre ønsker å vente med å vaksinere sine barn til (like før) de blir seksuelt aktive, på grunn av usikkerheten med hensyn på effektivitet og sjeldne bivirkninger. Å informere om og gjennomføre dette i praksis kan være en utfordring.²¹ Det har også vært hevdet at vaksinen kan fremme seksuell atferd (i ung alder) fordi foreldrenes samtykke til vaksine kan oppfattes som tilslutning til seksuell aktivitet^{7 21}, men det finnes ingen dokumentert sammenheng mellom HPV-vaksine og endret seksuell atferd.

Ved vaksinasjonsalder under 16 år kan man komme i situasjoner der ungdommen ønsker vaksinasjon, mens foreldrene ikke ønsker dette eller omvendt. Det kan gi betydelige utfordringer for dem som skal håndtere vaksinasjonen i praksis. Ved vaksinering over helserettlig myndighetsalder (16 år) vil man unngå utfordringer knyttet til stedfortredende samtykke (ved foresatte), men man kan også risikere redusert effekt av programmet.

Hvorvidt HPV-vaksine bør være et obligatorisk anliggende har også vært diskutert i litteraturen. I USA har det eksempelvis vært en opphetet debatt om HPV-vaksine skal være et kriterium for å kunne gå i offentlig skole.^{38 39 40 41 42} Tilsvarende krav har ikke vært reist i forhold til privat skole. Diskusjonen om obligatorisk vaksine baserer seg i USA også på betraktninger om rettferdighet: Dersom vaksinen er obligatorisk, vil den måtte være gratis, og komme mennesker til gode som ellers ikke ville hatt råd til vaksinen.

Spørsmålet om obligatorisk vaksine peker på en konflikt mellom et paternalistisk velgjørhetsprinsipp og autonomiprinsippet. Det har ikke vært foreslått obligatorisk vaksine i Norge, og begrenset kunnskap med hensyn på langtidsvirkninger og bivirkninger gjør det vanskelig å innføre obligatorisk HPV-vaksine på det nåværende tidspunkt.

Ved vaksinering vil det også være viktig å informere om at personene registreres i et vaksinerregister, og at personopplysninger kan lagres selv uten samtykke, noe som ikke synes å være allment kjent.

ER DET UTFORDRINGER KNYTTET TIL VALG AV ENDEPUNKT?

Som antydnet, er endepunktene i de publiserte kliniske studiene immunrespons, vedvarende infeksjon og forstadier til livmorhalskreft, og ikke sykdom og død. Forløpet fra HPV-infeksjon og til sykdomsutvikling er ikke fullstendig kartlagt. Dessuten stammer resultatene fra forskning på unge kvinner og ikke fra piker med alder 12 år, slik det er foreslått.

Bruk av andre endepunkt enn den sykdommen som det gjelder (surrogat-endepunkt) og overføring av resultater fra en gruppe på en annen (manglende eksternt validitet) påkaller oppmerksomhet og varsomhet.

HVORDAN DEKKES TILTAKET AV LOVVERKET?

HPV-vaksine kan eventuelt innføres i Barnevaksinasjonsprogrammet, som tilbys alle førskolebarn og barn i grunnskolealder. Helsestasjons- og skolehelsetjenesten skal informere og gjennomføre vaksinasjon i henhold til Barnevaksinasjonsprogrammet, som er hjemlet i smittevernloven §3-8, jamnfør forskrift om kommunens helsefremmende og forebyggende arbeid i helsestasjons- og skolehelsetjenesten av 3. april 2003 nr 450. § 3-1.

HPV-vaksine vil fordre endringer i lovgivingen. Dersom vaksinen skulle regnes som et tiltak under Barnevaksinasjonsprogrammet, må merknadene til SYSVAK-forskriftens §1-2 og til Forskrift om kommunens helsefremmende og forebyggende arbeid i helsestasjons- og skolehelsetjenesten § 3-2 endres. I tilfelle vil helsepersonell ha meldeplikt til SYSVAK, der også personidentifiserbare opplysninger kan registreres uten samtykke, og (avidentifiserte) data kan sammenstilles med opplysninger fra andre registre til bruk i forskning.

Pasientrettighetsloven §3 og §4 regulerer retten til informasjon og samtykke, mens prioriteringsforskriften (FOR-2000-12-01-1208) hjemlet i denne loven beskriver den enkeltes rett til helsetiltak i henhold til prognosetap, forventet nytte og kostnadseffektivitet. Hvorvidt tiltaket faller inn under denne beskrivelsen er et sentralt spørsmål.

FINNES DET KULTURELLE ELLER SOSIALE FØRINGER MED HENSYN PÅ HPV- VAKSINE?

De moralske utfordringene synes å variere med sosial og kulturell kontekst. I USA legges det stor vekt på at HPV er en seksuelt overført infeksjon. HPV-infeksjonen er et resultat av aktivitet som strider mot tradisjonelle forestillinger om avholdenhet før ekteskapet, monogami og troskap i ekteskapet.⁷ Dette synes å spille en mindre rolle i Skandinavia, der vi har forholdsvis lav alder for seksualdebut og et fåtall har samme seksualpartner gjennom hele livet. I Danmark anser man det ikke for helsevesenets oppgave å favorisere en bestemt seksualmoral. Danske fokusgruppeintervjuer (31 stk) viste også at deltagerne ikke tillot noen vekt at HPV var seksuelt overførbart.²²

Likevel kan vi ikke se bort fra at befolkningsgrupper i Norge har oppfatninger i tråd med det som er beskrevet ovenfor. Foreldres vurdering av hvor mye og når barna informeres om seksualitet og hvor mye de skal involveres i beslutningsprosesser kan variere sterkt mellom grupper med ulike religiøs og etnisk bakgrunn. Kunnskap om ulike oppfatninger og grunner som vektlegges blant ulike aktører er viktig å ta hen-

syn til når man skal ta beslutninger vedrørende innføring av HPV-vaksine og informere om vaksinen.

Det finnes ingen store studier som belyser foreldres holdninger til vaksine. Enkelte foreldre har gitt uttrykk for at man burde vaksinere barna når muligheten for dette finnes, samtidig som de uttrykker bekymring for bivirkninger (Sundhedsstyrelsen 2007).²⁸ Kvinner og foreldre i Storbritannia var generelt positive til vaksine dersom de ble informert og under forutsetningen at den var trygg.^{43 44}

FINNES DET ANDRE TEKNOLOGIER SOM LEGGER FØRINGER FOR INNFORING AV HPV-VAKSINE?

I Norge tilbys og anbefales en rekke vaksiner til barn som smitter fra person til person, deriblant MMR-vaksine. Dessuten anbefales Hepatitt-B-vaksine i en rekke tilfeller og dekkes av Folketrygden. Hepatitt B kan smitte på tilsvarende måte som HPV, men gis bare til grupper med høy risiko for å få sykdommen. Det gjør det relevant å vurdere også å prioritere HPV vaksine for spesielle grupper. Utfordringen ligger i å differensiere mellom ulike grupper og å begrunne at kun noen av 12 åringene i Norge får vaksinen, mens andre eksempelvis selv må betale.

Dette kan brukes som argument for at HPV-vaksinen bør være tilgjengelig på samme måte som Hepatitt B og MMR. Enkelte hevder at analogien ikke holder fordi Hepatitt B, kuma, meslinger og rubella i stor utstrekning smittes på andre måter enn HPV.⁷ Andre vil argumentere for at kunnskapsgrunnlaget med hensyn på effekt er ulikt for disse vaksinene. Eksempelvis er kunnskapsgrunnlaget for BCG-vaksinen svak (gitt til 14-åringer). Dette kan selvsagt brukes til å hevde at kravet for HPV-vaksine ikke kan være strengere. På den annen side foreslår Folkehelseinstituttet (i brev av 21.05.2008) å endre BCG-vaksine slik at den gis bare til risikogrupper.

FINNES DET ORGANISATORISKE FØRINGER?

Det kan være praktisk å gi HPV-vaksine sammen med annen vaksine. Det gis oppfriskingsvaksiner i alderen 11-13 års alder (DT og MMR). Dette vil være før seksualdebut for de fleste.

Det har de senere år vært reist spørsmål om risiko, bivirkning og kvaliteten på informasjon omkring vaksiner (vaksine mot MMR og autisme, vaksine mot hjernehinnebetennelse og ME). Selv om sammenhengene har blitt tilbakevist, viser oppmerksomhetsnivået at vaksiner er et følsomt tema i befolkningen og i media. Det legger føringer for hvordan man bør organisere en eventuell HPV-vaksine.

HAR MENN ET ANSVAR? BØR GUTTER VAKSINERES?

Da HPV er et virus som overføres seksuelt og menns seksualadferd også er avgjø-

rende for hvordan viruset spres, kan det hevdes at menn bør vaksineres. Både menn og kvinner har ansvar for seksuelle og reproduktive spørsmål¹⁷ og homoseksuelle menn kan ha nytte av å være vaksinert. Utfordringen er at det er få forskningsresultater med hensyn på effekten av vaksine av menn. Dette kan brukes som et argument for at menn bør bidra til forskning med hensyn på utbyttet av vaksine på lik linje som kvinner.

Enkelte foreldre og barn i Danmark (31 stk) som har deltatt i fokusgruppediskusjoner ga uttrykk for at både gutter og jenter bør vaksineres, og den danske teknologivurderingen inkluderer vaksinerings av gutter i to av fire scenarier.²²

Det betyr at rettferdighetsbetraktninger kan brukes for å argumentere for at også menn bør involveres i forskning og vaksinerings.

HVILKEN INTERESSE HAR INDUSTRIEN AV ET VAKSINAJONSPROGRAM?

Legemiddelindustrien har investert betydelige ressurser for utviklingen av vaksine- ne. Det er klart at industrien har klare interesser i at de blir tatt i bruk, særlig når det er snakk om vaksinerings av store befolkningsgrupper. I Norge er prisen for vaksine (tre doser) rundt 3780 kroner, og dersom alle kvinner mellom 12 og 26 år skal tilbys vaksinen, vil det kommersielle potensialet være betydelig.²⁶ Et betydelig potensial for legitim inntjening kan også følges av utstrakte forsøk på å påvirke markedet.

FINNES DET ANDRE INTERESSESTRUKTURER?

HPV-vaksine er et helt nytt helsetiltak mot kreft som har fått betydelig oppmerksomhet. Samtidig er tiltaket omdiskutert, i første rekke på grunn av usikker virkning. Det synes å være et betydelig helsepolitisk press for å innføre vaksinen. Samtidig er det en merkbar skepsis blant førende fagpersoner. Dette har preget den nasjonale debatten, som til dels har vært opphetet.

Kunnskapssenteret har sammen med Kreftforeningen og Folkehelseinstituttet blitt tatt til inntekt for å ha et positivt syn på vaksinen, mens Tidsskrift for Den norske lægeforening og Kreftregisteret har blitt oppfattet som opponenter.^{45 46} Kreftforeningen har insistert på at HPV-vaksine er en "kreftvaksine" og at den må innføres umiddelbart.⁴⁷ Gynkreftforeningen mottar dessuten støtte fra en av vaksineprodusentene.⁴⁸ Norsk forening for allmenmedisin (NFA) har gitt uttrykk for skepsis.²⁶ Debatten har tydelig vist at det er sterke interesser involvert.⁴⁹

Sterke interessekonflikter kan være legitime, men de kan også tilsløre moralske momenter. En analyse av interessene kan klargjøre aktørers motiver og deres moralske argumentasjon.

BØR DET FORSKES MER? HVA TRENGER VI Å VITE?

Kunnskapssenterets rapporter om HPV-vaksine viser at vi trenger mer kunnskap om konsekvensene av vaksinen. Det vi behøver kunnskap om er først og fremst:

1. Hva er virkninger og bivirkninger av vaksinen for den aldersgruppen man ønsker å vaksinere?
2. Hva er virkninger og bivirkninger av vaksinen i et befolkningsperspektiv (på sikt)? Eller med andre ord: Hva er sammenhengen mellom korttidseffekten på surrogatendepunktene og langtidsvirkningen av vaksinen? Dette vil man kunne få svar på gjennom en kontrollert, prospektiv studie der man vaksinerte en gruppe og lar være å vaksinere en kontrollgruppe. Eller mer spesifikt: ^{15, 21}
 - a. Hvor lenge varer immunresponsen, og trengs gjentatt vaksine (booster)?
 - b. Hva er toleranse og sikkerhet i befolkningsperspektiv?
 - c. Hva er effekten med hensyn på andre HPV-relaterte kreftformer, for eksempel i hode og nakke?
 - d. Hva er effekten hos immunkompromitterte individer?
 - e. Hva er effekten av HPV16/18-vaksinen på grad 2 og 3 cervikal intraepitel neoplasi og adenokarsinom in situ både avhengig og uavhengig av HPV-type hos 12-årige jenter?
3. Hvordan vil andre HPV-typer utvikle seg etter innføring av vaksine?
4. Er det like store forskjeller i holdningene til HPV-vaksine i ulike befolkningsgrupper i Norge, som man kan observere i andre land? ⁵⁰
5. Hvordan påvirkes ungdoms oppfatning av sex og deres seksuelle adferd som følge av vaksinerings?
6. Hvor mye kan cervixscreening reduseres som følge av vaksine?
7. Hva er effekten av vaksinerings av menn (ved ulike aldre)?
8. Hva er reell kostnadseffektivitet?

Er det moralsk forsvarlig å starte studier som undersøker sammenhengen mellom vaksine og kreft når man vet det er en sammenheng mellom vaksinen og forstadier? Argumentet er at det vil være problematisk å gjennomføre studier med død og redusert forekomst av invasiv livmorhalskreft som endepunkter når det er kjent at det er en sammenheng mellom cervikal intraepitelial neoplasi (grad 2 og 3) og livmorhalskreft.⁵¹ På den annen side er ikke sammenhengen mellom vaksinen og sykdom kjent for den aktuelle gruppen. Dette vil være viktig kunnskap, og så lenge det ikke er grunn til å tro at risikoen er større enn nytten av vaksinen, kan det være moralsk akseptabelt å inkludere personer i en slik studie.

Forebyggende tiltak som mangler evidens har en tendens til ikke å bli dekket av hel-

seforsikring. Dette er problematisk dersom tiltakene virker lovende,⁵² slik som for eksempel HPV-vaksine. En mulighet er å dekke tiltaket dersom det inngår i et forskningsprosjekt.⁵³ Er det så moralsk forsvarlig å tilby et tiltak bare dersom man inngår i et forskningsprosjekt, og der man kan randomiseres i en kontrollgruppe? Enkelte vil hevde at det ikke er etisk forsvarlig, fordi den enkelte risikerer ikke å få det som vedkommende oppfatter er beste alternativ. Å hevde at det er umoralsk å gjøre en slik studie fordi kontrollgruppen ikke får glede av et nyttig tiltak, forutsetter det man ønsker å vise (*petitio principii*). Andre, slik som etikerne ved National Institute of Health, går langt i å forsvare en løsning der man støtter bestemte helstiltak bare under forutsetning av at det inngår i et forskningsprosjekt.⁵⁴ I tillegg er spørsmålet om hvorvidt man skal bruke kontrollgrupper overhodet også et moralsk dilemma.⁵⁵ Dersom vaksinen ikke blir innført, er det mulig å gjennomføre en populasjonsbasert studie. En slik studie vil kunne gi kunnskap om den virkelige effekten av innføring av HPV-vaksinen i et vaksinasjonsprogram.

Konklusjon

HPV16/18 -vaksine synes å være effektiv mot smitte med HPV16 og 18 virus samt forstadier til kreft (cin 2/3) som skyldes de samme virustypene, mens langtidsvirkningen med hensyn på livmorhalskreft og bivirkninger ikke er kjent. Det er betydelig press på helsemyndighetene for å innføre vaksinen, samtidig som vaksinen er forholdsvis dyr. Derfor har det vært betydelig faglig og offentlig debatt om vaksinen. HPV-vaksine reiser en rekke moralske spørsmål, som det er viktig å ta på alvor:

- HPV16/18-vaksine reduserer forekomsten av celleforandringer som kan redusere antall tilfeller av livmorhalskreft. Vaksinen har potensielt betydelig fremtidig gevinst, men har usikker effekt på overlevelse og livskvalitet og er ressurskrevende.
- Kunnskapen gjelder celleforandringer (og ikke sykdom eller død) og stammer fra studier gjort på andre enn den gruppen som er tenkt vaksinert i Norge. Det påkaller aktsomhet.
- Vaksinen er en intervensjon overfor friske mennesker, noe som påkaller spesiell aktsomhet, særlig når kunnskap om virkninger og bivirkninger er usikre. Utfordringen ligger i å vurdere usikker fremtidig potensiell virkning (helsegevinst versus bivirkninger) i et samfunnsperspektiv og på individnivå.
- Å gi riktig og god informasjon i forbindelse med HPV16/18-vaksine er særdeles viktig og vanskelig, og utfordrer retten til selvbestemmelse dersom de det gjelder ikke forstår innhold og omfang av vaksinasjonen. Det er vesentlig at informasjonen om HPV-vaksine er offentlig tilgjengelig.
- HPV16/18-vaksine av barn reiser grunnleggende spørsmål om samtykke. Noen av disse kan unngås ved å vente med vaksine til 16 år.
- Når virkningene ved HPV16/18-vaksine er usikre påkaller det spesiell oppmerksomhet omkring de moralske aspektene. Ikke minst fordi sterke interesser lettere kan få gjennomslag på områder der det råder faglig usikkerhet eller uenighet.

Spørsmålet om HPV16/18-vaksine er et komplekst og vanskelig spørsmål som ikke har enkle svar. Det gjenstår mange utfordringer også etter at man har fattet en beslutning.⁵⁶

Det er vesentlig for en god beslutning med hensyn på innføring av HPV16/18 vaksine at man eksplisitt tar hensyn til de moralske utfordringene, og at disse inngår i den offentlig tilgjengelige begrunnelsen for beslutningen.

Referanser

- ¹ Nilsen E, Alfsen GC, Feiring B, Skjeldestad FE, Steen R, Sæterdal I. Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner.
- ² de Blasio BF, Neilson AR, Gjertsen MK. Estimating uncertainties of HPV16/18 vaccination – a dynamic modelling approach. Short Report Nr X-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.
- ³ Neilson AR, Freisleben de Blasio B. Økonomisk evaluering av humant papillomavirus (HPV) vaksinasjon i Norge. Rapport Nr 12–2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.
- ⁴ Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *International Journal of Health Technology Assessment* 2005; 21(3):312-18.
- ⁵ Hofmann B. On value-judgements and ethics in health technology assessment. *Poiesis & Praxis: International Journal of Technology Assessment and Ethics of Science* 2005; 3(4): 277-295.
- ⁶ Hofmann B. Etikk i helsetiltaksgivurderinger - utvikling av en metode. Rapport Nr. *-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
- ⁷ Zimmerman RK. HPV vaccine and its recommendations, 2007. *J Fam Pract.* 2007 Feb;56(2 Suppl Vaccines):S1-5, C1.
- ⁸ Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
- ⁹ Cohen J. Public health. High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine. *Science* 2005;308:618–621.
- ¹⁰ Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. *The Oncologist* 2005;10:528–538.
- ¹¹ Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination - more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1991 - 2.
- ¹² Gjertsen MK, Neilson AE, Freisesleben de Blasio B. HPV-vaksiner - effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1674.
- ¹³ Hanger MR. HPV-kritikk får motbør. *Dagens Medisin* 24.5.2007: 12.
- ¹⁴ The Future Study Group. Quadrivalent vaccine against Human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915 - 27.

- ¹⁵ Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against Human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928 - 43.
- ¹⁶ Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Human papillomavirus vaccine—opportunity and challenge. *N Engl J Med* 2007;356:1990-1.
- ¹⁷ Kahn JA, Burke RD. Papillomavirus vaccines in perspective. *Lancet* 2007;369:2135-7.
- ¹⁸ de Melo-Martin I. The promise of the human papillomavirus vaccine does not confer immunity against ethical reflection. *Oncologist*. 2006 Apr;11(4):393-6.
- ¹⁹ Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290(6):781-9.
- ²⁰ Svendsen PK. HPV tar liv. Folkehelseinstituttet. *AIDS-info* 20072: 6-8.
<http://www.fhi.no/dav/bd8dbco8de.pdf>
- ²¹ Bosch, FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 3 - 13.
- ²² Dillner J, Kallings I, Brihmer C, et al. Seropositivity to human papillomavirus types 16, 18, or 33 capsids and to Chlamydia trachomatis are markers of sexual behavior. *J Infect Dis* 1996; 173:13948.
- ²³ Vaksine mot humant papillomavirus (HPV). Rapport fra en arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt for å vurdere bruk av HPV-vaksine i Norge. Rapport 2007;9, 12.4.07.
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5583&MainArea_5661=5583:0:15.1359:1:0:0:::0:0&MainLeft_5583=5603:68618::1:5585:1:::0:0
- ²⁴ Hofmann B, Røttingen J-A. Dagbladet selger sex. *Dagbladet*, 21.11.2007.
<http://www.dagbladet.no/kultur/2007/11/21/518849.html>
- ²⁵ Zimmerman RK. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine*. 2006 May 29;24(22):4812-20. Epub 2006 Mar 23.
- ²⁶ Haug C. Drømmevaksine eller fortsatt en drøm? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1331.
- ²⁷ Gjertsen M, Neilson A, Blasio B. HPV-vaksiner - effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127:1674.
- ²⁸ Lo, B. Human papillomavirus vaccination programmes. *BMJ* 2007; 335: 357-358.
- ²⁹ Raffle A. Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. *BMJ* 2007;335:375-377 (25 August).
- ³⁰ Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomavirus (HPV) - en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2007. Serienavn 2007; 9(1).
- ³¹ Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendations. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(43):1007.
- ³² Holm S, Takala T. High hopes and automatic escalators: a critique of some new arguments in bioethics. *J Med Ethics* 2007;33:1-4.

- ³³ Forebyggende helsearbeid. Policydokument for Norsk forening for allmenntidrett, NFA. 12. oktober 2007 <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=128650>
- ³⁴ Noakes K, Yarwood J, Salisbury D. Parental response to the introduction of a vaccine against human papilloma virus. *Hum Vaccin* 2006;2:243-8.
- ³⁵ Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Kitchener HC. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine* 2006;24:3087-94.
- ³⁶ Stortinget. Dokument nr. 15 (2007-2008), Spørsmål nr. 732, datert 29.02.2008. <http://epos.stortinget.no/SpmDetalj.aspx?id=39626>
- ³⁷ Jørgensen KU, Gøtzsche PC. Content of invitations for publicly funded screening mammography. *BMJ* 2006;332:538-541
- ³⁸ Udesky L. Push to mandate HPV vaccine triggers backlash in USA. *Lancet* 2007;369:979-80.
- ³⁹ Charo RA. Politics, parents, and prophylaxis—mandating HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1905-8.
- ⁴⁰ Gostin LO, DeAngelis CD. Mandatory HPV vaccination: public health vs private wealth. *JAMA* 2007;297:1921-3.
- ⁴¹ Colgrove J. The Ethics and Politics of Compulsory HPV Vaccination. *NEJM* 2006;355.
- ⁴² De Soto J. Should HPV vaccination be mandatory? *J Fam Pract.* 2007 Apr;56(4):267-8.
- ⁴³ Noakes K, Yarwood J, Salisbury D. Parental response to the introduction of a vaccine against human papilloma virus. *Hum Vaccin* 2006;2:243-8.
- ⁴⁴ Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Kitchener HC. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine* 2006;24:3087-94.
- ⁴⁵ Dalsegg A. Kritiske kvinner stanser omstridt vaksine? *Dagbladet*, 13.06.2007 <http://www.dagbladet.no/dinside/2007/06/13/503470.html>
- ⁴⁶ Haug C. Human papillomavirus vaccination--reasons for caution. *New England Journal of Medicine* 2008 Aug 21;359(8):821-32.
- ⁴⁷ Ryel AL. Kreftvaksine forbeholdt de få. *Dagsavisen* 2. november 2007. http://www.kreftforeningen.no/aktuelt/aktuelt_i_media/kreftvaksine_forbeholdt_de_f__8722
- ⁴⁸ De mottar støtte fra Sanofi Pasteur MSD Norge. <http://www.livmorhalskreft.com/index.php?id=114>, aksessert senest 16.12.2007.
- ⁴⁹ Michfelet M. Horekreft. *Dagbladet*. 19.11.2007. <http://www.dagbladet.no/nyheter/2007/11/19/518600.html>
- ⁵⁰ Constantine NA, Jerman P. Acceptance of human papillomavirus vaccination among Californian parents of daughters: a representative statewide analysis.[see comment]. *J Adolesc Health* 2007;40(2):108-15.
- ⁵¹ Iversen O-E, Hagen B. Drømmevaksine, drøm eller noe derimellom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1675.

⁵² Kamerow D. Paying for promising but unproven technologies. *BMJ* 2007;335:965.

⁵³ Chalkidou K, Hoy A, Littlejohns P. Making a decision to wait for more evidence: when the National Institute for Health and Clinical Excellence recommends a technology only in the context of research. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007;100:453-60.

⁵⁴ Pearson SD, Miller FG, Emanuel E. Medicare's Requirement for Research Participation as a Condition of Coverage Is It Ethical? *JAMA* 2006; 296(8): 988-991.

⁵⁵ Dillner J. Prövning av HPV-vaccin ger etiskt dilemma. Kan vi låta bli att erbjuda vaccin mot infektion som orsakar cancer? *Lakartidningen* 2003;100(43):3390-1.

⁵⁶ Hann A, Peckham S. To vaccinate or to screen--is that the question? *International Journal of Health Planning & Management* 2008;23(1):69-78.