

# Vaksine mot humant papillomavirus (HPV)

Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av  
Nasjonalt folkehelseinstitutt for å vurdere  
bruk av HPV-vaksine i Norge

Rapport 2007:9  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

**Tittel:**

Vaksine mot humant papillomavirus (HPV)

**Publisert av :**

Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403  
Norway

Tel: 21 07 70 00

E-mail: folkehelseinstituttet@fhi.no

www.fhi.no

**Design:**

Per Kristian Svendsen

**Layout:**

Grete Sømmer

**Forsideillustrasjon:**

Luth

**Trykk:**

Nordberg Trykk AS

**Opplag:**

10 000

**Bestilling:**

publikasjon@fhi.no

Tel: +47-21 07 82 00

Fax: +47-21 07 81 05

ISSN:1503-1403

ISBN: 978-82-8082-222-2 trykt utgave

ISBN:978-82-8082-223-9 elektronisk utgave

# Forord

Folkehelseinstituttet nedsatte i januar 2006 en arbeidsgruppe for å gjøre en faglig vurdering av vaksine mot humant papillomavirus (HPV) og for å kunne gi råd til Helse- og omsorgsdepartementet vedrørende bruk av slik vaksine i Norge.

Forskning har vist at det er en årsakssammenheng mellom vedvarende infeksjon med HPV og utviklingen av livmorhalskreft. Årlig rammes i underkant av 300 norske kvinner av denne kreftformen. I Norge er livmorhalskreft den tredje hyppigste kreftform hos kvinner i aldersgruppen 15-54 år, og den nest hyppigste kreftform hos kvinner under 35 år. På verdensbasis er dette den nest hyppigste kreftformen blant kvinner og i mange utviklingsland er det den ledende dødsårsak av kreft blant kvinner. En vaksine som kan redusere antallet tilfeller av livmorhalskreft må kunne sies å være et gjennombrudd i kampen mot kreft.

Arbeidsgruppen ble bredt sammensatt med interne og eksterne medlemmer. De eksterne medlemmene ble valgt etter anbefalinger fra sine respektive fagmiljøer. Samlet har gruppen hatt en bred kompetanse på området. Gruppen har bestått av

- Elise Klouman (leder), overlege, dr.med., Folkehelseinstituttet og Værøy kommune, allmennpraktiker og Kommunelege 1
- Aud Katrine Herland Berstad, overlege, dr.med., Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, Norsk barnelegeforening
- Berit Feiring, avdelingsdirektør, cand. pharm. Folkehelseinstituttet.
- Ole-Erik Iversen, professor, dr.med., Kvinneklubben, Haukeland Universitetssykehus, Norsk gynekologisk forening
- Venelina Dineva Kostova, overlege Folkehelseinstituttet, pediater
- Agnes Katrine Lie, overlege, dr.med., Kreftregisteret, Den norske patologforening.
- Harald Moi, professor, dr.med., avdelingsoverlege Olafiklinikken, Legevakten, Oslo kommune og Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo, dermatovenerolog
- Kjerstin Møllebakken, helsesøster, Sør-Varanger kommune, Norsk sykepleierforbunds Landsgruppe av helsesøstere
- Ellen Nilsen, seniorforsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, inntil 1.11. 2006
- Rita Steen, overlege.dr.med., avdelingsleder Kreftregisteret, gynekolog
- Dianne Steenberg, kommuneoverlege, master i helseadministrasjon, Oppedgård kommune  
Leger i samfunnsmedisinsk arbeid, spesialist i samfunnsmedisin
- Kirsti Vainio, forsker, dr.scient., Folkehelseinstituttet

I tillegg har følgende vært observatører

- Marianne Klemp Gjertsen, forskningsleder, dr.med., overtok etter Ellen Nilsen, konferer over Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, deltok fra 1.11.2006
- Bodolf Hareide, seniorrådgiver, lege, Sosial- og helsedirektoratet

I siste fase av arbeidet har lege Siri Helene Hauge, Folkehelseinstituttet, ytet gruppen teknisk og faglig assistanse i forbindelse med sammenskriving av rapporten.

Alle medlemmene i utredningsgruppen for HPV-vaksine har avgitt erklæring om mulige interessekonflikter, blant annet samarbeid med og oppdrag for legemiddelindustrien. Det har hele tiden vært full åpenhet om disse forholdene. Vi har vurdert hver enkelt deltaker i gruppen, og konkludert med at potensielle ulemper knyttet til mulige interessekonflikter er langt mindre enn verdien av å få tilført viktig og nødvendig fagkunnskap.

Nasjonalt folkehelseinstitutt 12.4.2007

Hanne Nøkleby  
Divisjonsdirektør

Geir Stene-Larsen  
Direktør

# Innhold

<b>1.0 Sammendrag</b> .....	<b>6</b>
1.1 Mandat, arbeidsform og gruppesammensetning	6
1.2 HPV-infeksjon	6
1.3 Forekomst av livmorhalskreft	7
1.4 Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft	7
1.5 HPV-vaksine	7
1.5.1 Sikkerhet	7
1.5.2 Effekt mot livmorhalskreft	7
1.5.3 Varighet av vaksineeffekten	8
1.6 Anbefalinger	8
<b>Ordliste</b> .....	<b>11</b>
<b>2.0 Innledning</b> .....	<b>13</b>
2.1 Bakgrunn	13
2.2 Mandat	13
2.3 Arbeidsform	13
<b>3.0 Humant papilloma virus (HPV)-infeksjon</b> .....	<b>14</b>
3.1 Klassifisering og molekylærbiologi	14
3.2 Det naturlige forløp av en HPV-infeksjon	15
3.2.1 Diagnostikk	15
3.3 Epidemiologi	16
3.3.1 Kjønnsvorter	16
3.3.2 HPV-infeksjon hos kvinner	16
3.3.3 HPV-infeksjon hos barn	17
3.3.4 HPV-infeksjon hos menn	18
3.3.5 HPV-infeksjon i hode- og halsregionen	18
3.3.6 HPV-infeksjon i hud og andre organsystemer	18
<b>4.0 Livmorhalskreft</b> .....	<b>20</b>
4.1 Livmorhalskreft globalt	20
4.2 Livmorhalskreft i Norge	21
4.3 Celleforandringer på livmorhalsen	24
4.4 Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft	25
4.4.1 Forekomst av celleforandringer blant norske kvinner	27
4.4.2 HPV-testing brukt i screening	28
4.4.3 HPV-vaksinen og konsekvenser for	28
4.5 Hvor mange krefttilfeller kan en HPV-vaksine forhindre?	29
4.6 Screening – utfordringer og begrensninger	29
<b>5.0 Seksualvaner i Norge</b> .....	<b>31</b>
5.1 Hvorfor trenger vi å vite noe om seksualvaner?	31
5.2 Norske seksualvaneundersøkelser	31
5.3 Seksuell debutalder	31
5.4 Antall seksualpartnere blant norske kvinner	32
5.5 Homofil praksis og analt samleie	32
5.6 Kondombruk	33

<b>6.0 HPV-vaksine</b> .....	<b>34</b>
6.1 Aktuelle vaksinytper	34
6.2 Måling av vaksineeffekt	35
6.3 Vaksinens effekt	35
6.3.1 Publiserte tidsskriftartikler	35
6.3.2 Publiserte sammendrag og data fra godkjent preparatomtale (SPC) for Gardasil	37
6.4 Varighet av HPV-vaksinens virkning	39
6.5 HPV-vaksinen har ikke terapeutisk effekt	39
6.6 Kryssbeskyttelse mot andre mot andre HPV-genotyper	39
6.7 Bivirkninger av vaksinerne	39
6.8 Gravitet, amming og kombinasjon med p-piller	40
6.9 Vaksinasjon av barn	41
6.10 Nytte av vaksinen for jenter og kvinner i ulike aldre	41
6.11 Nytte av vaksinen hos gutter og menn i ulike aldre	42
6.12 Neste generasjon HPV-vaksiner	42
<b>7.0 Internasjonale anbefalinger om bruk av HPV-vaksinen</b> .....	<b>43</b>
<b>8.0 Tilleggseffekter ved HPV-vaksinasjon</b> .....	<b>44</b>
8.1 HPV-assosiert kreft i andre organer enn kvinnelige genitalia	44
8.2 Komplikasjoner etter behandling av forstadier til livmorhalskreft	44
<b>9.0 Anbefalinger</b> .....	<b>46</b>
9.1 Innføring av HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet	46
9.2 Individuell indikasjon for vaksinasjon av kvinner	47
9.2.1 Aldersgruppen 16-26 år	47
9.2.2 Aldersgruppen over 26 år	47
9.3 Individuell indikasjon for vaksinasjon av gutter og menn	47
9.3.1 Aldersgruppen 9-15 år.	47
9.3.2 Aldersgruppen 16 år og eldre	47
9.4 Andre anbefalinger	47
9.5 Sluttcommentar vedrørende anbefalingene	48
<b>10.0 Gjennomføring av vaksinasjon i vaksinasjonsprogrammet</b> .....	<b>49</b>
10.1 Innhentingsvaksinasjon	49
10.2 Booster-doser	49
<b>11.0 Langtidoppfølging</b> .....	<b>50</b>
11.1 Oppfølging av de HPV-vaksinerte	50
11.2 Vaksinerregister	50
11.3 Kartlegging av HPV-genotyper i befolkningen	50
<b>12.0 Oppgitte interessekonflikter</b> .....	<b>52</b>
<b>13.0 referanser</b> .....	<b>53</b>
<b>Appendix</b> .....	<b>58</b>

## 1.1 Mandat, arbeidsform og gruppesammensetning

På bakgrunn av publisering av lovende resultater fra store, kliniske studier av forebyggende vaksiner mot HPV-infeksjon, ønsket Folkehelseinstituttet å gjøre en faglig vurdering av vaksinerne for å kunne gi råd vedrørende bruk av vaksinerne til Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonalt folkehelseinstitutt nedsatte derfor en bredt sammensatt arbeidsgruppe med interne og eksterne medlemmer, som begynte sitt arbeid i januar 2006 og avsluttet arbeidet i april 2007.

Gruppen fikk et bredt mandat. Utredningen fra gruppen skulle kunne ut i en faglig anbefaling om HPV-vaksine burde tas i bruk i barnevaksinasjonsprogrammet. Mandatet omfattet ikke de økonomiske sidene ved eventuelt å inkludere HPV-vaksine i vaksinasjonsprogrammet. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten ble bedt om å foreta en helseøkonomisk analyse av HPV-vaksinasjon i Norge. Kunnskapssenteret har også levert en rapport om effekt og sikkerhet av HPV-vaksine. Denne inngår i kunnskapsgrunnlaget for Folkehelseinstituttets arbeidsgruppe.

Gruppen har samlet hatt en høy kompetanse på emnet. Gruppen har omfattet forskere og klinikere; eksperter på vaksine, HPV-infeksjon, livmorhalskreft og seksuelt overførbare infeksjoner. I tillegg har gruppen hatt deltakere som har erfaring med gjennomføringen av et vaksinasjonsprogram eller representerer grupper som vil gi individuell rådgivning om vaksinasjon. Alle arbeidsgruppens medlemmer har bidratt til denne rapporten, blant annet med kritisk revisjon av flere versjoner av manus. Arbeidsgruppen har arbeidet etter en konsensusmodell, og anbefalingene er enstemmige.

## 1.2 HPV-infeksjon

HPV er den vanligste seksuelt overførbare infeksjon hos kvinner og menn. Det er anslått at over 70 % av seksuelt aktive mennesker vil få en HPV-infeksjon i løpet av livet. HPV smitter hovedsakelig ved vaginalt eller analt samleie. Over 90 % kvitter seg med infeksjonen selv. Det er definert mer 100 forskjellige genotyper av HPV, og 40 av disse kan infisere hud og slimhinner i anogenitalområdet. Risiko for kreftutvikling er assosiert med vedvarende infeksjon med en av de 12 HPV-genotypene som er karakterisert som "høyrisiko" typer. HPV-infeksjon kan via en rekke celleforandringer føre til kreft og er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig, årsak til utvikling av livmorhalskreft. Røyking, p-piller, hiv-infeksjon og mange barnefødsler er vist å være ko-faktorer for kreftutvikling, muligens også andre seksuelt overførbare infeksjoner, immun-suppresjon og visse ernæringsfaktorer. HPV-relatert kreftutvikling kan ta 15-20 år.

Det er HPV-genotypene -16 og -18 som påvises oftest ved livmorhalskreft. Hos norske kvinner påvises disse genotypene i 70-78 % av tilfellene. HPV-infeksjon er også assosiert med kreftutvikling i de ytre kjønnsorganer hos kvinner, i endetarmskanalen både hos kvinner og menn, og på penis. Ingen av disse krefttypene er så vanlige eller så godt undersøkt som livmorhalskreft. HPV-infeksjon er også årsak til kjønnevorter, som forekommer hos ca. 1 % av seksuelt aktive personer mellom 15 og 49 år. HPV-genotypene -6 og -11 forårsaker ca. 90 % av alle kjønnevorter, men forårsaker ikke kreft. Ca. 10 % av norske kvinner oppgir at de har hatt kjønnevorter, og det må antas at forekomsten er minst like høy blant norske menn.

### 1.3 Forekomst av livmorhalskreft

Livmorhalskreft er den nest hyppigste kreftform blant kvinner på verdensbasis, og i mange utviklingsland er det den ledende dødsårsak av kreft. Årlig rammes nær en halv million kvinner, og 270 000 dør av sykdommen. Ca. 80 % av tilfellene oppstår i land som ikke har screeningprogram eller et organisert helsevesen som kan tilby effektiv behandling. Årlig rammes i underkant av 300 norske kvinner av denne kreftformen, det er den tredje hyppigste kreftform hos kvinner i aldersgruppen 15-54 år, og den nest hyppigste kreftform hos kvinner under 35 år. Forekomsten av livmorhalskreft har vært jevnt synkende i Norge de siste tiår, og i 2004 og 2005 ble det rapportert hhv. 269 og 292 tilfeller til Kreftregisteret. Antall kvinner som dør av livmorhalskreft har vært fallende det siste tiåret; fra knapt 150 til 81 i 2004.

### 1.4 Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft har vært landsdekkende fra 1995 og skal forhindre utvikling av kreft i livmorhalsen ved at forstadier til kreft, såkalte celleforandringer på livmorhalsen, oppdages og behandles. I det norske screeningprogrammet tas det knapt 450 000 celleprøver årlig. Ca. 6 % av prøvene viser uavklarte eller lavgradige celleforandringer, som krever kontroll med ny celleprøve og eventuelt HPV-test. Vel 1 % av prøvene viser høygradige celleforandringer som krever videre utredning og behandling. Det er beregnet at 10-20 % av de høygradige celleforandringene kan utvikle seg videre til kreft. Per i dag har vi ingen metode til å forutsi hvilke celleforandringer som kan utvikle seg videre til kreft. Derfor behandles alle norske kvinner med påviste celleforandringer, selv om mange av disse aldri vil utvikle kreft.

### 1.5 HPV-vaksine

Det er utviklet to vaksiner som skal forebygge HPV-infeksjon og sykdom forbundet med en slik infeksjon, i første rekke forstadier til livmorhalskreft og livmorhalskreft. De to vaksinene som er eller vil bli kommersielt tilgjengelig er en bivalent vaksine (mot to virustyper) og en kvadrivalent vaksine (mot fire virustyper). Begge vaksinene er utviklet for å virke mot HPV-genotype 16 og 18. Den kvadrivalente vaksinen er i tillegg utviklet for å beskytte mot HPV-genotypene 6 og 11, som forårsaker de fleste tilfeller av kjønnsvorter.

#### 1.5.1 Sikkerhet

Begge vaksinene gir lokalreaksjoner i form av hevelse og smerter på injeksjonsstedet hos de fleste av dem som vaksineres, og mange får også en feberreaksjon. Det er ikke rapportert livstruende eller varige hendelser som kan tilskrives vaksinene. Det må imidlertid understrekes at vaksinene hittil bare er gitt til et begrenset antall personer og observasjonstiden er kort. Det finnes derfor foreløpig for lite data til å utelukke alvorlige vaksinereaksjoner som kan opptre svært sjelden. En best mulig oversikt over helsetilstanden til befolkningen før et eventuelt program begynner, og en tett oppfølging av hendelser i forbindelse med vaksineringsprogram, vil være nødvendig for å kunne følge opp og avklare slike spørsmål.

#### 1.5.2 Effekt mot livmorhalskreft

Det er ikke gjennomført noen studier som direkte viser at vaksinene kan forebygge livmorhalskreft. Det skyldes dels at observasjonstiden ikke er lang nok, men først og fremst at de

registrerte forstadiene, når de er av en viss alvorlighetsgrad, normalt vil bli behandlet så fort de oppdages. En videre oppfølging av vaksinstudiene for å se forskjellen i kreftutvikling mellom vaksinegruppen og kontrollgruppen med påviste celleforandringer ville være uetisk og kan ikke gjennomføres. Informasjon om direkte effekt mot kreft kan man derfor bare få ved å følge opp de som vaksineres gjennom flere år. Begge vaksinene viser nær 100 % effekt mot utvikling av alvorlig celleforandringer (CIN 2/3) som forårsakes av de genotypene vaksinen dekker. Vaksineeffekten er også svært god, men litt lavere, mht til å forhindre akutt eller vedvarende HPV-infeksjon med de aktuelle HPV-typene. Den vaksinen som også virker mot kjønnsvorter, viser 99 % effekt mot kjønnsvorter forårsaket av de virustypene vaksinen dekker.

### 1.5.3 Varighet av vaksineeffekten

Personer som inngår i de kliniske undersøkelsene er foreløpig fulgt opp i henholdsvis 60 måneder for den kvadrivalente og 53 måneder for den bivalente vaksinen. Det ser ut som immunresponsen på vaksinene holder seg bra. Det er for tidlig å si om vaksinen vil ha livslang effekt eller om det vil være behov for oppfriskningsdoser, og i tilfelle hvor ofte eller hvor mange.

## 1.6 Anbefalinger

- HPV-vaksinen bør innføres i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet for jenter i 11-12 års alder
- Jenter i aldersgruppen 12 til 16 år bør tilbys vaksine ("innhentingsvaksinasjon"), samtidig med at det startes et fast vaksinasjonsprogram for 11-12 års gamle jenter.
- Det foreligger ikke dokumentasjon som kan underbygge anbefaling av generell vaksinasjon av gutter på det nåværende tidspunkt.
- Vaksinasjon etter seksuell debut hos kvinner i aldersgruppen 16-26 år kan gis på individuell indikasjon. Dette kan best avklares i samtale mellom den enkelte kvinne og hennes lege.
- Vaksine til gutter i alderen 9-15 år kan gis på individuell indikasjon etter legens vurdering. Gutter med homofil legning vil ha særlig nytte av å bli vaksinert.
- HPV- vaksinen dekker ikke alle genotypene som kan forårsake livmorhalskreft.
- Enhver kvinne i alderen 25-69 år, uansett vaksinasjonsstatus, anbefales fortsatt å delta i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.
- Egnede HPV-tester for å avklare indikasjon for HPV-vaksine finnes ikke. HPV-testing før vaksinasjon har derfor ingen hensikt og frarådes.
- Endring i forekomst av de ulike HPV-genotypene vil trolig være den effekten av et vaksinasjonsprogram som kan registreres først. Studier for å kartlegge HPV forekomst hos seksuelt aktive unge kvinner og menn i Norge anbefales.
- For å kunne kartlegge virkningen av HPV- vaksinen på befolkningsnivå, er det av avgjørende betydning at det blir rapporteringsplikt for HPV- vaksine til det nasjonale vaksinasjonsregisteret, SYSVAK.
- Effekten av HPV- vaksinen må følges nøye for å kartlegge
  - langtidsvirkning av vaksinen på individnivå med hensyn til varighet av beskyttelse
  - eventuelle bivirkninger av vaksinen som ikke er oppdaget gjennom utprøvingene
  - forekomsten av HPV- assosiert cancer både hos vaksinerte og i befolkningen for øvrig, både blant kvinner og menn,
  - hvorvidt forekomsten av andre kreftfremkallende HPV- genotyper, som ikke dekkes av vaksinen, øker i befolkningen ("replacement").



- Vaksinen dekker bare de vanligste HPV-genotypene og beskytter ikke mot andre kjønns sykdommer. Behovet for å bruke kondom for å beskytte seg mot andre seksuelt overførbare infeksjoner er derfor like stort som før.
- De aktuelle fagmiljøene oppfordres til å lage kliniske retningslinjer for individuell vaksinerings med tanke på rådgivning til allmennpraktikere, gynekologer, dermatovenereologer og pediatere.

Det fremgår av anbefalingene at arbeidsgruppen har lagt vekt på at vaksinen skal ha vist effekt på surrogatendepunkter for kreft eller annen sykdom forårsaket av HPV, før gruppen har anbefalt generell bruk eller innlemming i vaksinasjonsprogrammet. Arbeidsgruppen har anbefalt helsemyndighetene å følge forskningen på dette feltet nøye, og revidere rådene fortløpende når ny dokumentasjon foreligger. Med den gode oppslutningen barnevaksinasjonsprogrammet har her i landet, kan vaksinasjon mot HPV-infeksjon i barnealder bidra til å redusere ulikhet i helse med hensyn til HPV-assosiert kreftforekomst i Norge.



# Ordliste

I denne rapporten har de følgende begrep den angitte betydning:

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices. Rådgivende komité for vaksinasjonsanbefalinger i USA
ACIS	Adenocarcinoma in situ. Forstadium til livmorhalskreft utgått fra kjertelepitelet
Adenocarcinom	Kreft som utgår fra kjertelepitel
AIN	Anal intraepitelial neoplasi. Forstadium til analkreft
ASC-US	Irregulære plateepitel celler med forandringer av usikker betydning
Carcinom	Kreft som utgår fra alle typer epitelceller
CDC	Centre for Disease Control and Prevention i USA
Cervixcancer	Livmorhalskreft
CIN	Cervikal intraepitelial neoplasi. Forstadium til livmorhalskreft utgått fra plateepitelet
Epitelceller	Celler som kler hud og slimhinner
FDA	Food and Drug Administration. Myndighet som har ansvar for å godkjenne legemidler i USA
HPV	Humant papillomavirus
HSIL	Høygradig skvamøs intraepitelial lesjon (høygradig celleforandring i plateepitel)
IARC	International Agency for Research on Cancer
ITT populasjon	Intention-To-Treat populasjon. Alle deltagere i en studie blir analysert i den gruppen de ble fordelt til, uavhengig om de faktisk fikk tiltaket eller ikke
In vitro forsøk	Biologiske forsøk som gjøres utenfor kroppen, for eksempel i reagensrør
Kolposkopi	Visuell vurdering av livmorhalsen med et mikroskop som tillater 6-40 ganger forstørrelse
Konisering	Gynekologisk operasjon hvor en kjegleformet bit av livmorhalsen blir fjernet
LSIL	Lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon (lavgradig celleforandring i plateepitel)
MITT-1	Modifisert Intention-To-Treat-1 populasjon. Deltagere som fikk minst én vaksine eller placebodose og var HPV-negative for relevant(e) HPV-typer ved studiestart
MITT-2	Modifisert Intention-To-Treat-2 populasjon. Deltagere som fikk minst én vaksine eller placebodose, uansett HPV-status på dag én
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report, utgitt av CDC, USA
Neoplasi	Nydannelse av vev/svulst, godartet eller ondartet
PCR	Polymerase chain reaction (polymerase kjedereaksjon)
PIN	Penis intraepitelial neoplasi. Forstadium til plateepitelcarcinom i penis
Plateepitelcarcinom	Kreft som utgår fra plateepitel
PPP	Per protokoll populasjon: Deltakere som har fått alle tre doser med vaksine eller placebo, som er HPV-negative for relevant(e) HPV-genotyper ved avslutning av vaksinerings, og som bare har negative resultater på alle biopsier utført mellom studiestart og siste vaksinerings, og dessuten har et begrenset antall livstids seksualpartnere; henholdsvis $\leq 6$ 83,84 $\leq 5$ 80,81,82, $\leq 485,87$
SPC	Summary of Product Characteristics, generell betegnelse på den offisielle preparatomtalen som er godkjent av legemiddel-myndighetene i de land der et preparat er godkjent for salg.
URR	Ikke kodende område i genomet
VAIN	Vaginal intraepitelial neoplasi. Forstadium til plateepitelcarcinom i skjeden
Vedvarende infeksjon	Definert i vaksinstudiene som vedvarende infeksjon med HPV påvist i to påfølgende prøver med minst 4-6 måneders intervall med samme virus genotype i begge prøvene. I noen av studiene er påvisning av HPV-virus ved siste besøk inkludert i definisjonen av vedvarende infeksjon.
VIN	Vulva intraepitelial neoplasi. Forstadium til plateepitelcarcinom i ytre kjønnsorgan hos kvinner
WHO	World Health Organization. Verdens helseorganisasjon



# 2 Innledning

## 2.1 Bakgrunn

På bakgrunn av publisering av lovende resultater fra store, kliniske studier for vaksiner mot humant papillomavirus (HPV), og forventning om at vaksinene ville bli kommersielt tilgjengelig i løpet av 2006 og 2007, ønsket Folkehelseinstituttet å gjøre en faglig vurdering av disse vaksinene for å kunne gi råd vedrørende bruk av vaksinene til Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonalt folkehelseinstitutt nedsatte derfor en bredt sammensatt arbeidsgruppe med interne og eksterne medlemmer. Høsten 2005 henvendte Folkehelseinstituttet seg til aktuelle fagmiljøer som Instituttet mente burde delta i dette arbeidet.<sup>1</sup> Hver forening og fagmiljø ble bedt om å foreslå flere mulige kandidater for å sikre en så bred deltakelse som mulig. Gruppen ble konstituert med fire interne og åtte eksterne medlemmer, samt én observatør. Etter ønske fra Kunnskapscenteret, gikk deres medlem over til å bli observatør i forbindelse med bytte av deltaker i siste fase av arbeidet. De interne medlemmene ble hentet fra Divisjon for smittevern, henholdsvis fra Avdeling for vaksine (to), Avdeling for virologi og Avdeling for infeksjonsovervåking. Arbeidet startet i slutten av januar 2006.

## 2.2 Mandat

Arbeidsgruppen fikk i mandat å vurdere:

- Hvor stor andel av cervixcancer i Norge kan forebygges med de vaksinene som snart vil være tilgjengelige? Hvor mange tilfeller tilsvarer det årlig?
- I hvilken alder bør en slik vaksine gis?
- Bør en HPV-vaksine gis bare til jenter eller begge kjønn?
- Vet vi nok om varigheten av beskyttelse til å kunne si noe om behovet for booster-doser?
- Kjenner man til vaksineresponsjoner som kan være av betydning for anbefalingene?
- Hvis det startes et vaksinasjonsprogram for unge tenåringer, vil det i tillegg være aktuelt å tilby vaksinen også til eldre kvinner?
- Vil et vaksinasjonsprogram kunne føre til endringer i det cervixcancer screening programmet vi i dag har? På kort sikt? På lengre sikt?

Utredningen fra gruppen skulle kunne ut i en faglig anbefaling av om en HPV-vaksine burde tas i bruk i barnevaksinasjonsprogrammet så fort som mulig, eller om vi burde vente på mer kunnskap. Gruppen skulle videre beskrive hvordan et eventuelt vaksinasjonsprogram kunne organiseres, og hvilken supplerende kunnskap gruppen eventuelt mente ville være nødvendig før man kunne gi et klart råd.

Mandatet omfattet ikke de økonomiske sidene ved eventuelt å inkludere HPV-vaksine i vaksinasjonsprogrammet. Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten ble bedt om å foreta en helseøkonomisk analyse av de tilgjengelige vaksiner<sup>2</sup>. Kunnskapscenteret har også levert en delinnstilling om effekt og sikkerhet av HPV-vaksine som foreligger som en egen rapport, men som også inngår i kunnskapsgrunnlaget for Folkehelseinstituttets arbeidsgruppe<sup>3</sup>. Folkehelseinstituttet har bestilt begge rapportene fra Kunnskapscenteret.

## 2.3 Arbeidsform

Arbeidsgruppen har avholdt ni møter på Nasjonalt folkehelseinstitutt; fire første halvår og tre siste halvår i 2006, og to møter i 2007. Gruppen har samlet hatt en høy kompetanse på emnet. Andre fagpersoner ble invitert og ga innledninger om emner arbeidsgruppen ikke selv hadde spisskompetanse på. Legemiddelfirmaene som markedsfører de to aktuelle vaksinene ble også invitert til å presentere sine vaksiner. Arbeidsgruppen hadde forberedt skriftlige spørsmål som den ønsket belyst og som firmaene fikk oversendt på forhånd. Firmaene har vært behjelpelig med å skaffe tilveie dokumentasjon slik som publiserte sammendrag om vaksinestudiene, og annen dokumentasjon som hvor vaksinene er godkjent og liknende. Alle arbeidsgruppens medlemmer har bidratt til denne rapporten, blant annet med kritisk revisjon av flere versjoner av manus. Arbeidsgruppen har arbeidet etter en konsensusmodell.

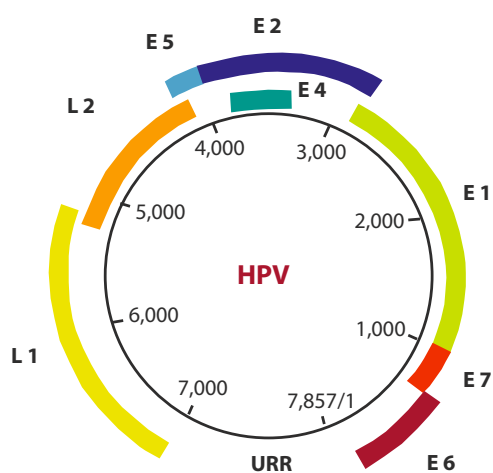
# 3 Humant papilloma virus (HPV)-infeksjon

## 3.1 Klassifikasjon og molekylærbiologi

Papillomavirus tilhører en gruppe DNA-virus som sammen med polyomavirus inngår i familien papovavirus. Papillomavirus er svært utbredt i naturen og forårsaker godartede svulster (papillomer og kondylomer) og kreftsvulster (carcinomer) både hos mennesker og dyr. De er artsspesifikke, det vil si at smitte mellom dyr og mennesker ikke forekommer. De virus som infiserer mennesker, kalles derfor humant papillomavirus (HPV). Det er over 30 år siden zur Hausen påpekte at HPV kunne være årsak til kreft i livmorhalsen<sup>4,5</sup>. Utvikling av molekylærbiologiske teknikker i 1970- og 1980-årene gjorde det mulig å påvise HPV i kondylomer og carcinomer i anogenitalregionen, og ved in vitro forsøk ble de kreftfremkallende egenskapene til HPV dokumentert<sup>6,7</sup>. Gjennom mange års forskning er det nå vist at HPV er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig risikofaktor for utvikling av livmorhalskreft<sup>8,9</sup>.

HPV-partikkelen har en diameter på 55 nm, og består av et dobbeltrådet, sirkulært DNA-molekyl på om lag 8000 basepar, omgitt av en proteinkappe (kapsider). DNA utgjør vel 12 % av viruset. Organiseringen av virusgenomet er ganske lik for de fleste papillomavirus, og deles inn i tre funksjonelle regioner (se figur 1).

I motsetning til de fleste andre virus kan ikke HPV dyrkes i vevskultur. De blir derfor ikke inndelt i serotyper, men klassifiseres som genotyper etter hvordan DNA-sekvensen er oppbygget. Stadig nye HPV-typer blir klonet og sekvensert. Nå er mer enn 100 genotyper karakterisert, og 40 av disse infiserer hud og slimhinner i anogenitalregionen<sup>10</sup>. Viruset kan også inndeles i spesifikke undergrupper som gjenspeiler kliniske manifestasjoner, hvilke typer vev viruset formerer seg i og risiko for kreftutvikling. HPV-typer som hovedsaklig infiserer slimhinner representerer den største subgruppen. Epidemiologiske studier har gitt grunnlag



Figur 1 HPV-genom

Om lag 10 % av genomet er ikke-kodende (URR = upstream regulatory region). De kodende regionene deles inn i åtte leserammer, som kalles L- og E-gener («late» og «early»). L1- og L2-genene koder for kapsidproteinene som omgir virus-DNA, mens E-genene koder for proteiner som regulerer virusreplikasjon, transkripsjon og transformasjon. E5-, E6- og E7-genene fungerer som onkogene og koder for vekststimulerende proteiner. E6 og E7 må kontinuerlig uttrykkes for at kreftutvikling skal finne sted. Disse onkoproteinene griper inn i den normale cellesyklusreguleringen ved å blokkere viktige sjekkpunkter som sikrer at skadede celler blir reparert før de deler seg. E6- og E7-proteinene binder seg til og bryter ned genproduktene fra tumorsuppressorgenerne TP53 og RB. Tumorsuppressorgener forhindrer kreftutvikling ved at skadede celler blir reparert eller ødelagt (ved såkalt apoptose, programmert celledød). Det er bare høyrisiko HPV-typer som kan inaktivere og bryte ned tumorsuppressorgener, slik at ukontrollert cellevekst og kreftutvikling kan finne sted<sup>9</sup>.

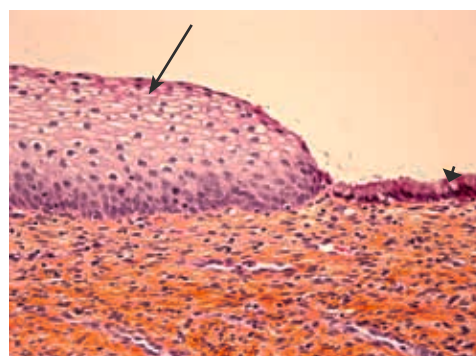
for å inndele disse i såkalte lavrisiko- og høyrisiko HPV-typer, ettersom de er påvist hos kvinner med og uten livmorhalskreft<sup>11</sup>. I 1995 ble HPV -16 og -18 klassifisert som humane carcinogener (kreftfremkallende agens) av IARC (International Agency for Research on Cancer). Nå er det tilstrekkelig dokumentasjon for at til sammen 12 genotyper kan klassifiseres som kreftfremkallende<sup>11</sup> (se tabell 1). Noen genotyper forekommer sjelden hos kvinner med livmorhalskreft, disse blir derfor klassifisert som sannsynlig høyrisiko HPV-typer. Lavrisiko HPV-typer påvises hos kvinner uten celleforandringer, eller hos kvinner med kondylomer og lavgradige celleforandringer som går over av seg selv.

**Tabell 1** Epidemiologisk klassifikasjon av HPV-genotyper

Gruppe	HPV-type
Høyrisiko	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 og 59
Sannsynlig høyrisiko	26, 53, 66, 68, 73 og 82
Lavrisiko	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

### 3.2 Det naturlige forløp av en HPV-infeksjon

HPV er den vanligste seksuelt overførbare infeksjon hos kvinner og menn. Det er anslått at opptil 20 % av den generelle befolkningen til enhver tid er smittet, og at over 70 % av seksuelt aktive vil få en HPV-infeksjon en eller annen gang i løpet av livet<sup>12</sup>. HPV smitter hovedsakelig ved vaginalt eller analt samleie. Spredning via blod er ikke dokumentert. Kontaktsmitte (det vil si ved direkte hudkontakt, bad, vaskeklut) og perinatal smitte (fra mor til barn før, under eller etter fødsel) kan forekomme, men er sjelden. Inkubasjonstiden varierer fra en til seks måneder, og klinisk infeksjon varer ofte i tre til seks måneder. Vedvarende infeksjon kan utvikles hos ca. 10 % fordi immunsystemet ikke klarer å kvitte seg med virus. Virusets infiserer både hud og slimhinner, og det er epitelceller som er målcellen. Virus må formere seg i disse cellene og integreres i vertens DNA for at kreftutvikling skal finne sted. I overgangssonen mellom plateepitel og kjertelepitel i livmorhalsen (se figur 2), får virus lett tilgang til cellene i basallaget hvor virusets livssyklus starter.



**Figur 2** Overgangssonen i livmorhalsen (foto A. K. Lie)

Bildet over viser overgangssonen i livmorhalsen som er overgang mellom plateepitel (pil) og kjertelepitel (pilhode)

I anus (endetarmskanalen) og i svelget er det en lignende overgangssone. Dette kan forklare den høye forekomst av HPV i plateepitelcarcinomer i disse regioner. Infeksjonen skjer også via små sår eller mikrotraumer i plateepitelet. Mens de fleste andre seksuelt overførbare virale og bakterielle infeksjoner bare trives i fuktig miljø i slimhinner, kan HPV finnes både i keratinisert hud og i slimhinner i anogenitalregionen. Infeksjon med herpes og syfilis kan også overføres via små sår og rifter i keratinisert plateepitel. Meta-analyser har vist at kondomer beskytter dårlig mot HPV-smitte<sup>13</sup>, fordi HPV forekommer også i hudområder som ikke er beskyttet av kondom.

#### 3.2.1 Diagnostikk

Siden HPV ikke kan dyrkes i vevskultur, diagnostiseres HPV ved påvisning av virus-DNA, RNA, antistoffer eller proteiner i det infiserte vevet. Teknikker som er i bruk i forskning i dag er serologi, immunhistokjemi, hybridiseringsteknikker og DNA/RNA-baserte amplifikasjonsteknikker. I løpet av få måneder fører en gjennomgått eller pågående infeksjon med HPV til at det dannes antistoffer i serum. IgM og IgA antistoffene forsvinner etter hvert, mens IgG vedvarer og kan påvises som tegn på gjennomgått infeksjon. Serologisk testing kan ikke brukes i screening på grunn av for lav sensitivitet, men er nyttig for å evaluere effekt av vaksiner og for å studere det naturlige forløp av HPV-infeksjon. Ingen standardiserte og validerte serologiske tester finnes foreløpig i markedet. Det er derfor ikke mulig ved HPV-testing å vurdere om kvinner som har vært seksuelt aktive vil ha full effekt av vaksinen.

Immunhistokjemi kan benyttes for å påvise onkoproteiner og cellyklusproteiner som er "overuttrykket" ved høyrisiko HPV-infeksjon; og kan således fungere som markør på cervixneoplasi. De prediktive verdier av disse testene i screening er ikke dokumentert. Det

finnes en rekke DNA- og RNA- baserte molekylærbiologiske teknikker for påvisning av HPV. Bare de mest sensitive amplifikasjonsteknikkene som tillater genotyping er egnet for screening og for å evaluere effekt av vaksiner. Det er ennå ikke avklart hvilke HPV-tester som er best egnet for screening og diagnostikk. Problemet med flere av de nye kommersielle testene, er at de ikke er klinisk validert eller evaluert i større populasjonsbaserte studier. De prediktive verdiene av disse testene i Norge er ikke kjent.

## 3.3 Epidemiologi

### 3.3.1 Kjønnsvorter

Genitale vorter er en vanlig seksuelt overført infeksjon forårsaket av HPV, med en beregnet årlig insidens på 1 % hos seksuelt aktive mellom 15 og 49 år<sup>14</sup>. 90 % av kjønnsvorter er forårsaket av HPV 6 og 11<sup>15</sup>. 9,5 % av norske kvinner oppgir at de har hatt kjønnsvorter<sup>16</sup>, og det må antas at forekomsten er minst like høy blant norske menn. I tillegg kan infeksjonen være asymptomatisk hos mange. På Olafiaklinikken, som er en avdeling for seksuelt overførbare infeksjoner i Oslo, ble det i 2006 blant 7524 menn på førstegangs besøk registret kjønnsvorter hos 7,6 %. Tilsvarende for kvinner var 6 % på 5599 førstegangs besøk<sup>17</sup>.

Forekomsten av synlige kjønnsvorter er økende både for menn og kvinner. I England og Wales, som rapporterer alle tilfeller av genitale vorter diagnostisert på de venerologiske klinikkene ble det rapportert en økning på 390 % mellom 1971 og 1994. Samtidig minsket mann/kvinne ratio fra 1,85:1 til 1,34:1<sup>18</sup>. Fra 1996 til 2006 var det en ytterligere økning med 27 %; bare i 2005 ble 81 203 tilfeller rapportert<sup>19</sup>. Studier fra USA og Europa har vist høyest forekomst av kondylomer i alderen 20-25 år både hos menn og kvinner<sup>20,21</sup>.

De synlige kjønnsvortene er hos heteroseksuelle menn hovedsakelig lokalisert på penis, både på penisskaftet og i forhuden, men sjelden på hodet av penis. De kan også være lokalisert 1-2 cm inn i urinrørsåpningen, men ikke lenger enn plateepitelet når. Ved vedvarende infeksjon sprer vortene seg til huden rundt endetarmsåpningen hos 20-30 % av mennene. Hos menn som har hatt analsex med menn sitter vortene også i endetarmskanalen opp til overgangen mellom plate- og kjertelepitel.

### 3.3.2 HPV-infeksjon hos kvinner

#### 3.3.2.1 Livmorhalsen

Det naturlige forløp av en HPV-infeksjon er best beskrevet hos kvinner. Det er vist at HPV elimineres hos mer enn 90 % etter 4-24 måneder<sup>22</sup>. Risiko for kreftutvikling er assosiert med vedvarende infeksjon med høyrisiko HPV-typer og høyt antall viruskopier (høy virus-load). HPV-infeksjon er første trinn i en rekke celleforandringer som kan føre til livmorhalskreft, en prosess som kan ta opptil 15-20 år. Disse celleforandringene (eller forstadiene) til livmorhalskreft graderes etter alvorlighet; cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) 1-3. Se også kapittel 4.2.1 om celleforandringer på livmorhalsen.

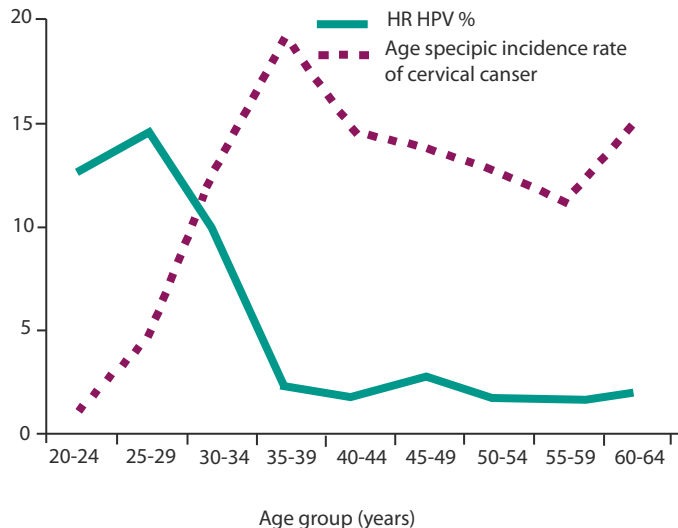
Vedvarende infeksjon med høyrisiko HPV-typer og uttrykk av E6/E7 onkogener er nødvendig for kreftutvikling<sup>9</sup>. Røyking, p-piller, hiv-infeksjon og mange barnefødsler er etablerte kofaktorer for kreftutvikling. Andre seksuelt overførbare infeksjoner (Herpes Simplex Virus type 2 og klamydia), immunsuppresjon og visse ernæringsfaktorer klassifiseres som mulige kofaktorer<sup>11</sup>.

HPV-infeksjon forekommer hyppigst i de yngste, seksuelt mest aktive aldersgrupper. Prevalensen når en topp 10-15 år før livmorhalskreft når sitt høyeste aldersspesifikke nivå (se figur 3 neste side).

HPV påvises hos 20-25 % av seksuelt aktive unge kvinner < 20 år og hos vel 5 % av kvinner som er over 55 år<sup>23</sup>. Multisenter studier viser at det foreligger betydelige regionale variasjoner i forekomst av HPV hos asymptotiske kvinner med normal cytologi<sup>24</sup>. Det er lavest forekomst av HPV i land hvor livmorhalskreft er sjelden (1,4 % i Spania) og høyest forekomst i land med høy forekomst av livmorhalskreft (25,6 % i Nigeria). Publiserte data fra større befolkningsundersøkelser i Norge foreligger ikke.

Benyttes de mest sensitive teknikker, kan HPV påvises hos nesten alle kvinner med livmorhalskreft<sup>25</sup>. Globalt er HPV DNA prevalens i invasive cervixcarcinomer 96 %, og de 15 vanligste genotyper er i følgende rekkefølge: HPV-genotype 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 og 66<sup>11,26,27</sup>. Kvinner som er infisert med en av de 12 høyrisiko genotypene (se tabell1), har en varierende grad av økt risiko (62-573 ganger) for utvikling av livmorhalskreft i forhold til kvinner uten slik infeksjon<sup>11</sup>. HPV -16 og -18 påvises hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft<sup>28</sup>. Publiserte norske studier viser at HPV DNA kan påvises hos 81- 98 % av norske kvinner med livmorhalskreft, blant disse påvises HPV -16 og/eller -18 hos 70-78 %<sup>29,30,31,32</sup>.





Adapted from Boch et al., 2002

**Figur 3** Aldersspesifikk prevalens av høyrisiko (HR) HPV-infeksjon sammenliknet med aldersspesifikk insidens av livmorhalskreft i Nederland<sup>8</sup>. HPV-infeksjon er hyppigst i de yngste aldersgruppene

Studier kan tyde på en bredere genotypeprofil i forstadierne til livmorhalskreft (CIN 1-3). Studier har vist at andel HPV -16/18 øker med økende grad av celleforandringer<sup>24</sup>. HPV -16/18 påvises hos 6-27 % av kvinner med usikre celleforandringer (ASC-US), hos 16-32 % med lavgradige celleforandringer (LSIL) og hos 41-67 % med høygradige celleforandringer (HSIL). Publiserte tverrsnittundersøkelser fra Norge viser at 53-78 % av kvinner med høygradige forstadier (CIN 2+) får påvist HPV -16/18<sup>33, 34, 35, 36, 37</sup>.

### 3.3.2.2 Vulva (ytre kjønnsorganer hos kvinner)

Vulvacancer er en sjelden kreftform, hvor det er geografiske variasjoner i forekomst, men ulik den man finner for cervixcancer. HPV-infeksjon og røyking er de viktigste kjente risikofaktorer. Global insidensrate er 0,5-1,5 per 100.000<sup>38</sup>. Forekomsten øker med alderen, og plateepitelkarsinomer utgjør ca. 90 % av de ondartede svulstene. Vulvacancer kan inndeles i to hovedgrupper ut fra årsaksfaktorer. Den vanligste typen er de forhornede plateepitelkarsinomer, som er hyppigst hos kvinner over 70 år. Disse er ofte assosiert med degenerative hudforandringer (Lichen Sclerosus), og forekomsten av HPV er lav (ca.10 %). Andre krefttyper (verrukkøse og basaloide karsinomer), forekommer hos yngre kvinner, disse er assosiert med forstadier (VIN 1-3) og forekomsten av HPV er høy (60-90 %)<sup>39</sup>.

### 3.3.2.3 Vagina (skjeden)

Vaginalcancer er enda sjeldnere; de utgjør bare 1-2 % av genitalcancer hos kvinner, og 85 % er plateepitelcarcinomer. HPV-infeksjon er viktigste årsaksfaktor. Særlig eldre kvinner rammes (> 60 år). Global insidens rate er 0,3-0,7 per 100.000<sup>38</sup>. Det antas at også vaginalcarcinomer forutgås av forstadier (VAIN 1-3). HPV prevalensen for de invasive carcinomene er 64-91 %, og 82-100 % for VAIN 3<sup>39</sup>.

### 3.3.2.4 Anus (endetarmskanalen)

Analancer er to til fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn, men lite er kjent om det naturlige forløpet av anal HPV-infeksjon hos kvinner. Analt samleie er signifikant assosiert med patologisk anal cytologi<sup>40</sup>.

### 3.3.3 HPV-infeksjon hos barn

HPV infeksjon hos barn er sjeldnere assosiert med seksuelt misbruk enn tidligere antatt<sup>41</sup>. Kliniske manifestasjoner hos barn er anogenitale kjønnsvorter (HPV-typene 6, 11, 16 og 18), vorter i huden (HPV-typene 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 49, 48, 50, 60, 88), stemmebåndsvorter (HPV-typene 6, 11, 16 og 18) og plateepitelpapillomer i munnslimhinnen (HPV 6 og 11). HPV DNA påvises hyppig i normal munnslimhinne hos barn. Ikke seksuelle smitteveier hos barn er vanligst, og skjer før, under eller etter fødsel, eller ved kontaktsmitte.

### 3.3.4 HPV-infeksjon hos menn

HPV er assosiert med plateepitelcarcinomer i anogenitalregionen hos menn, men den relative risiko er vanskelig å beregne på grunn av små og få kontrollerte studier. De fleste publiserte studier er tverrsnittundersøkelser basert på arkivmateriale. I alle lokalisasjoner er HPV -16 og -18 hyppigste genotyper. I IARC monografien fra 2006 er det konkludert med at HPV -16 og -18 kan klassifiseres som karsinogener i anus (endetarm) og penis <sup>39</sup>.

#### 3.3.4.1 Anus (endetarmskanalen)

Anal cancer er sterkt assosiert med HPV-infeksjon <sup>42</sup>. Dette er ikke så grundig undersøkt som i livmorhalskreft. HPV DNA er påvist hos 90 %, og HPV-typene 16, 18, 31 og 33 er de hyppigste genotypene <sup>11</sup>. Insidensen av analcancer hos menn som har sex med menn før hiv-epidemien ble beregnet til 35/100 000 <sup>43</sup>. Dette er høyere enn forekomsten av livmorhalskreft hos kvinner før screeningprogrammet startet. Analcancer gjennomgår forstadier til kreft på samme måte som livmorhalskreft, og disse forstadiene kan oppdages med celleprøve. Endetarmen har en overgangssone mellom plateepitel og kjertelepitel som likner på overgangssonen i livmorhalsen (se figur 2). Prinsippene for celleprøve her er de samme som for celleprøve fra livmorhalsen <sup>44</sup>. Hiv-epidemien blant menn som har sex med menn har økt risikoen for utvikling av kreft i endetarmskanalen, og forekomsten av analcancer hos hiv-positive er dobbelt så høy som hos hiv-negative menn i denne gruppen <sup>45</sup>.

Systematisk screening med celleprøve fra endetarmskanalen hos menn som har sex med menn er ikke gjennomført i større skala, men blir for tiden diskutert <sup>46</sup>. Det kan forventes at anal cytologisk screening vil avdekke et høyt antall celleforandringer som må følges opp med endetarmsundersøkelse (anoskopi) og vevsprøve, og eventuelt HPV-typing. Det er få leger i Norge som har erfaring i slike undersøkelser, og behandling av celleforandringer i endetarmskanalen er vanskelig. Lette celleforandringer kan behandles lokalt, men høygradige celleforandringer må behandles kirurgisk.

#### 3.3.4.2 Penis

Forekomsten (insidensen) av peniscancer er noe over en tiendedel (ca. 13 %) av livmorhalskreft. I følge tall fra Kreftregisteret var det 36 nye tilfeller i Norge i 2004, se tabell 2. Bare 40-80 % av cancer på penis er assosiert med HPV-infeksjon, oftest HPV -16 <sup>47, 48, 49</sup>. Dette er omtrent samme forekomst av HPV som ved vulvacancer. Annen årsak til peniscancer er degenerative hudforandringer (Lichen Sclerosus). Tre kliniske manifestasjoner av premalign sykdom med sterk assosiasjon til HPV-infeksjon på penis er beskrevet: Morbus Bowen og Erythroplasia Queyrat <sup>50</sup> består ofte av enkeltlesjoner,

har høy tendens til å bli invasiv, og opptrer oftest fra 40-50-års alder og eldre. Bowenoid papulose, som opptrer hos yngre, er multifokal, har god prognose og gir sjelden invasiv cancer. Vevsprøve (histologi) kan ikke skille disse tre premaligne sykdommene.

### 3.3.5 HPV-infeksjon i hode- og halsregionen

Røyking og alkohol representerer fortsatt de viktigste risikofaktorer for kreftutvikling i hode- og halsregionen. I tillegg er HPV-16 nå klassifisert som karsinogen i munnhule og svelg <sup>11</sup>. Det er rapportert svært ulik forekomst av HPV i plateepitelcarcinomer i de ulike lokalisasjoner, noe som kan skyldes små materialer og bruk av ulike teknikker. En nylig systematisk gjennomgang av litteraturen har vist at HPV DNA kan påvises ved PCR-teknikker i 26 % av svulster i hode- og halsregionen <sup>51</sup>. I en større nordisk studie ble HPV -16 DNA påvist i 50 % av carcinomer i svelg og i 14 % av carcinomer i tunge; etter justering for røyking var det økt risiko for kreft i disse regionene hos de pasientene som hadde antistoffer mot HPV -16 i serum <sup>52</sup>. I alle aldersgrupper er det påvist høy forekomst av HPV i normal munnslimhinne. Residiverende respiratorisk papillomatose (RRP) er en sjelden sykdom hvor det stadig er utvikling av nye, godartede svulster (papillomer) i strupehodet. Det er en barne- og en voksenform; begge er forårsaket av HPV 6 og 11. Prognosen er dårligst for barn. Effektiv behandling finnes ikke, og svulstene kan gi livstruende obstruksjon i luftveiene. Kreftutvikling er beskrevet. Sykdommen er meget sjelden, og siden den ikke meldes og registreres i Kreftregisteret, er det ingen oversikt over forekomst av denne sykdommen i Norge. I USA er det rapportert 1,69-2,59 tilfeller per 100.000 <sup>53</sup>.

### 3.3.6 HPV-infeksjon i hud og andre organsystemer

UV bestråling er fortsatt den viktigste risikofaktor for utvikling av hudkreft (plateepitelcarcinomer og basalcellecarcinomer). De kutane HPV typene (spesielt HPV 5 og 8) kan være kreftfremkallende i kombinasjon med UV bestråling og ved immunsvekt. En kausal sammenheng mellom HPV og kreftutvikling i nedre luftveier, spiserør og tarm, bryst, nese- og bihuler, prostata, livmor og eggstokker er ikke påvist. HPV er mulig kreftfremkallende for plateepitelcarcinomer i slimhinnene i øyelokket <sup>39</sup>.

**Tabell 2** HPV-assosiert kreft i Norge meldt til Kreftregisteret for 2004, antall tilfeller av forstadier til livmorhalskreft er også angitt (kilde: Kreftregisteret)

	<b>Invasive carcinomer*</b>	<b>Forstadier**</b>
<b>Cervix</b>	Plateepitelcarcinom : 190	CIN 2: 414 CIN 3 : 2075
	Adenocarcinom: 52	ACIS: 50
	Andre carcinomer : 12	
<b>Vagina</b>	15	
<b>Vulva</b>	57	
<b>Anus</b>	56	
<b>Penis</b>	36	
<b>Munnhule, svelg</b>	171	

\*HPV er risikofaktor kun for utvikling av carcinomer. Det er ikke dokumentert at HPV er risikofaktor for andre kreftformer (sarkomer, lymfomer og leukemier). Disse

inngår derfor ikke i tabellen. I 2004 ble det totalt meldt 269 tilfeller av livmorhalskreft, se kapittel 4.2. For de andre lokalisasjonene enn cervix (vagina, vulva, anus, penis, munnhule og svelg) oppgis bare forekomst av plateepitelcarcinomer, udifferensiert carcinom og carcinom ikke nærmere klassifisert, som er den dominerende histologiske typen i disse organer. Det er ikke dokumentert at HPV er assosiert med adenocarcinom eller andre kreftformer i disse organer. Disse inngår derfor ikke i tabellen.

\*\*Det er svært usikre data på forstadier til plateepitelcarcinom i andre organer enn cervix fordi disse lesjonene i svært liten grad blir screenet/diagnostisert og sannsynligvis også ufullstendig rapportert fra patologilaboratoriene. CIN 1 er også ufullstendig rapportert. Vi oppgir derfor bare forekomst av de høygradige celleforandringene (CIN 2-3 og ACIS) som er rapportert til Kreftregisteret. Her kan det også være underrapportering fra patologilaboratoriene.

# 4 Livmorhalskreft

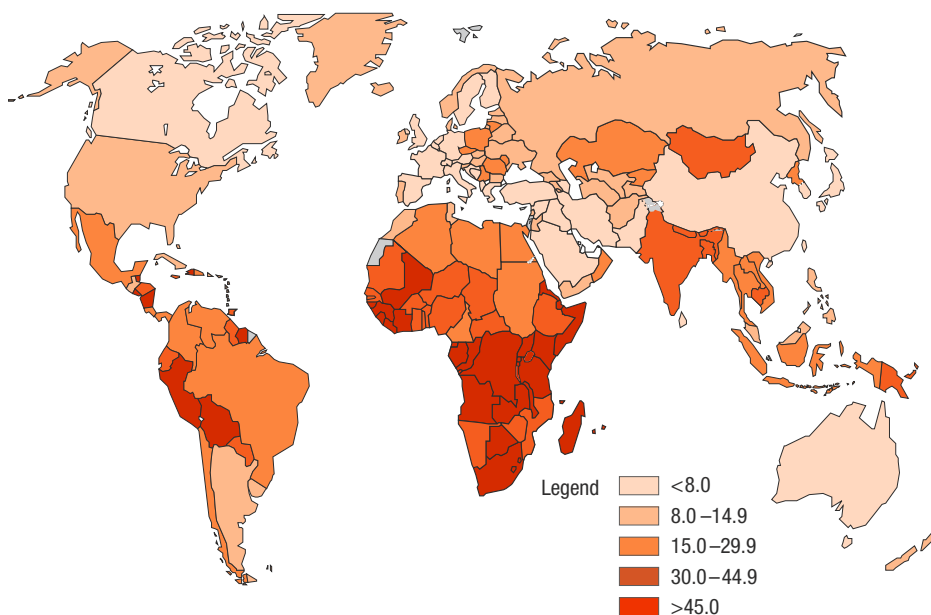
## 4.1 Livmorhalskreft globalt

Livmorhalskreft er den nest hyppigste kreftform blant kvinner på verdensbasis. Årlig rammes omkring 490 000 kvinner av sykdommen. Ca. 80 % av tilfellene oppstår i land som ikke har screeningprogram eller et organisert helsevesen som kan tilby effektiv behandling, se figur 4. Rundt 290 000 kvinner dør hvert år av sykdommen. Globalt sett er livmorhalskreft derfor et stort helseproblem <sup>54</sup>.

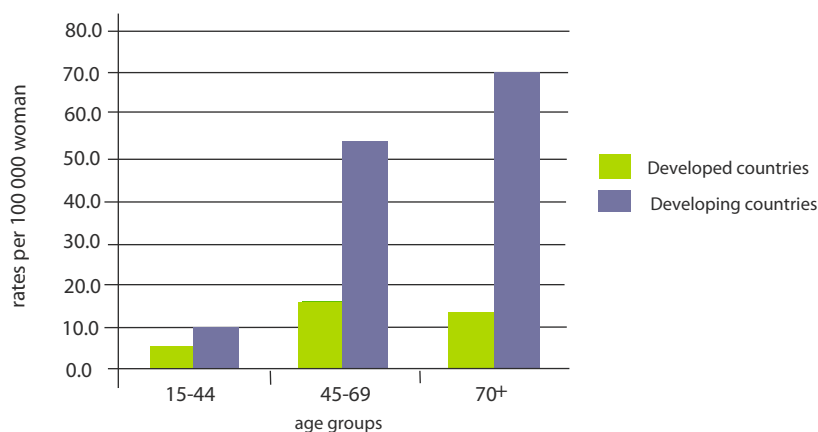
Forekomsten av livmorhalskreft er relativt lav i den vestlige del av verden, men den er varierende også her med enkelte høydendemiske områder. I Europa ble det i 2005 registrert ca. 60 000 nye tilfeller av livmorhalskreft og mellom 20 000 og 25 000 dødsfall på grunn av

sykdommen <sup>54</sup>. Figur 5 og 6 er hentet fra WHO og viser store forskjeller i forekomsten og dødelighet av livmorhalskreft mellom utviklingsland og godt utviklede land <sup>55</sup>. Utviklingsland som har den høyeste forekomsten og dødeligheten av livmorhalskreft, har ikke infrastruktur, økonomi og fagpersonell til å bygge opp et effektivt screeningprogram for forebygging av livmorhalskreft. Her vil en forebyggende vaksine mot HPV-infeksjon ha mye større effekt enn i land med veletablerte screeningsystemer.

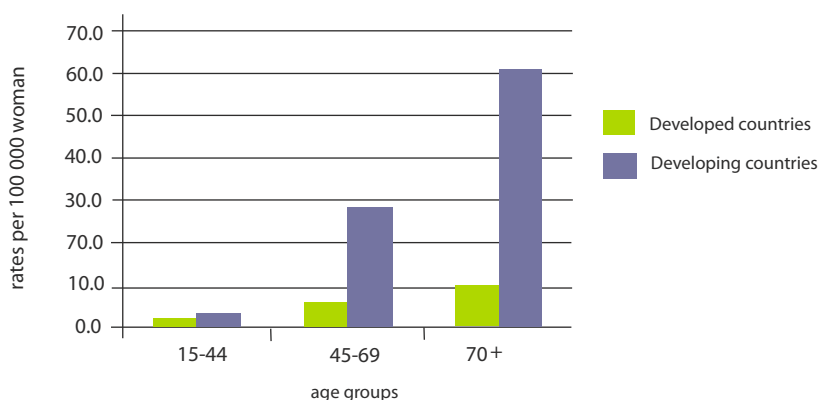
At forekomsten av livmorhalskreft er lavere i godt utviklede land skyldes i hovedsak at disse landene har organiserte masseundersøkelser hvor forstadier til livmorhalskreft blir oppdaget og behandlet slik at kreft ikke oppstår <sup>54</sup>.



**Figur 4** Aldersstandardisert incidens av livmorhalskreft i verden – per 100 000 kvinner (alle aldre), WHO-populasjon 2005 (Kilde: Se ref 54)



**Figur 5** Aldersstandardisert insidens av livmorhalskreft i utviklingsland og godt utviklede land. (Kilde: WHO. *Preventing chronic diseases: a vital investment*. Geneva, 2005).



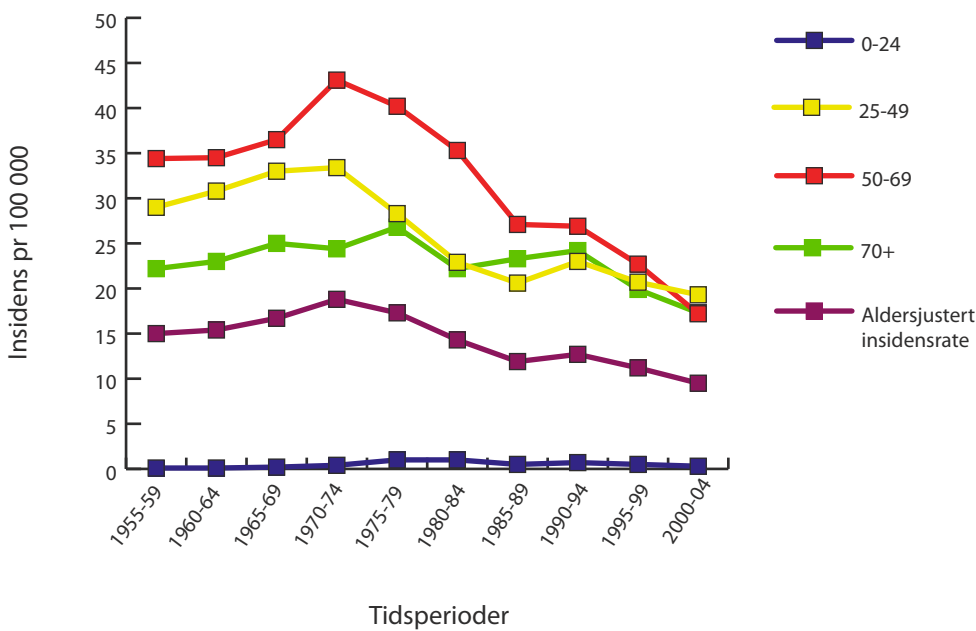
**Figur 6** Aldersjustert mortalitetsrater av livmorhalskreft i utviklingsland og godt utviklede land. (Kilde: WHO. *Preventing chronic diseases: a vital investment*. Geneva, 2005).

## 4.2 Livmorhalskreft i Norge

Livmorhalskreft er den tredje hyppigste kreftform hos kvinner i aldersgruppen 15-54 år, og den nest hyppigste kreftform hos kvinner under 35 år<sup>56</sup>. Det finnes flere former for livmorhalskreft. Data fra Kreftregisteret i 2004 viser at 94 % av krefttilfellene i livmorhalsen er HPV-assosiert. Den hyppigste formen utgår fra plateepitelet og kalles plateepitelkarsinomer. Den nest hyppigste formen utgår fra kjertelepitelet og kalles adenokarsinomer, og utgjør 19 %. Resten utgjøres av andre HPV-assosierte sarkomer, og lymfomer og leukemier som ikke er HPV-assosierte: se tabell 2 i kapittel 3.4.6.

Livmorhalskreft har vært en rapporteringspliktig sykdom i Norge siden Kreftregisteret ble etablert i 1952. Man har derfor i dag statistikk over utvikling av denne

sykdommen over en periode på mer enn 50 år. I følge Kreftregisterets data var det en jevn og relativt kraftig stigning i antall rapporterte tilfeller av livmorhalskreft fram til midten av 1970-årene, med et maksimum i 1974 på 489 tilfeller. Siden har antall tilfeller av livmorhalskreft vært synkende, og i 2004 ble det rapportert 269 nye tilfeller, det laveste antall registrert noensinne. Tallene for 2005 viste 292 nye tilfeller, altså en liten økning fra 2004. Antall kvinner som dør av livmorhalskreft har vært fallende det siste tiåret; fra 146 i 1995 til 81 i 2004. Antall nye tilfeller av livmorhalskreft per år gir imidlertid ikke et reelt bilde av endringen i sykdomshyppigheten idet aldersfordelingen i befolkningen endrer seg over tid. Man angir derfor heller en aldersjustert årlig insidensrate, gjerne per 100 000, som angir den hyppighet som sykdommen ville hatt hvis aldersfordelingen hadde vært den samme gjennom hele perioden.

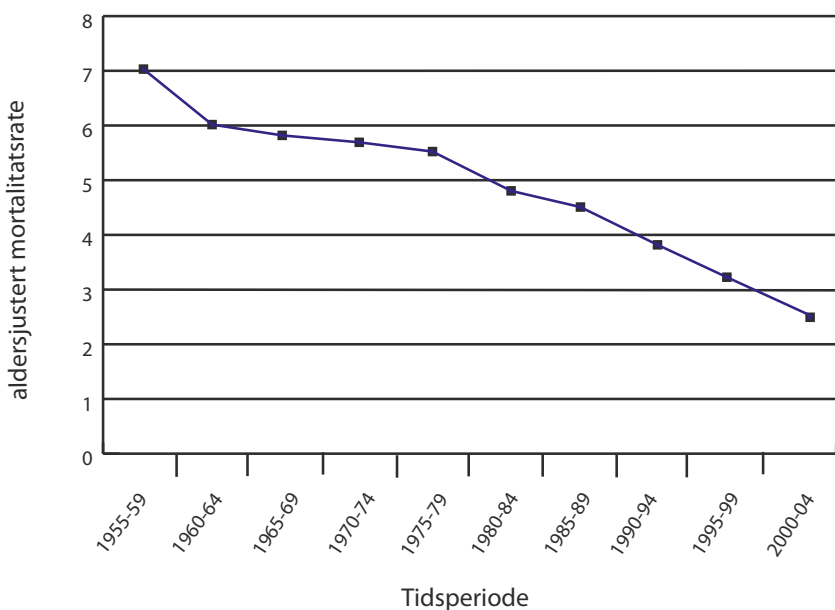


**Figur 7** Aldersjustert insidensrate av livmorhalskreft i Norge per 100 000 kvinner i ulike aldersgrupper fra 1955-2000. (Kilde: Kreftregisteret)

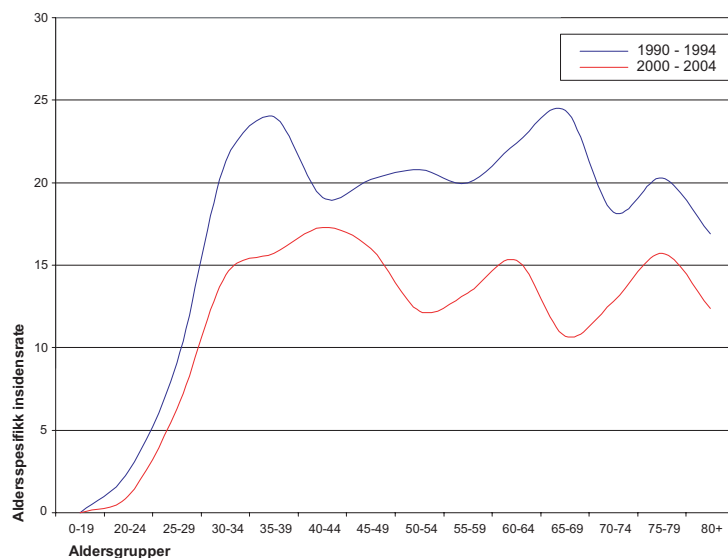
I Norge har man registrert en nedgang i den aldersjusterte insidensraten for livmorhalskreft fra midten av 70-tallet til i dag, med den laveste insidensrate registrert noensinne i 2004 på 8,7 per 100 000, se figur 7.

Tidstrender for de aldersspesifikke rater viser at fallet i insidens er sterkest for kvinner i aldersgruppen 50-69 år. Fra midten av 1970-tallet og frem til i dag er antall nye tilfeller av livmorhalskreft mer enn halvert. For kvinner over 70 år er insidensreduksjonen minst, men forekomsten har også falt i denne gruppen i de senere år. Blant

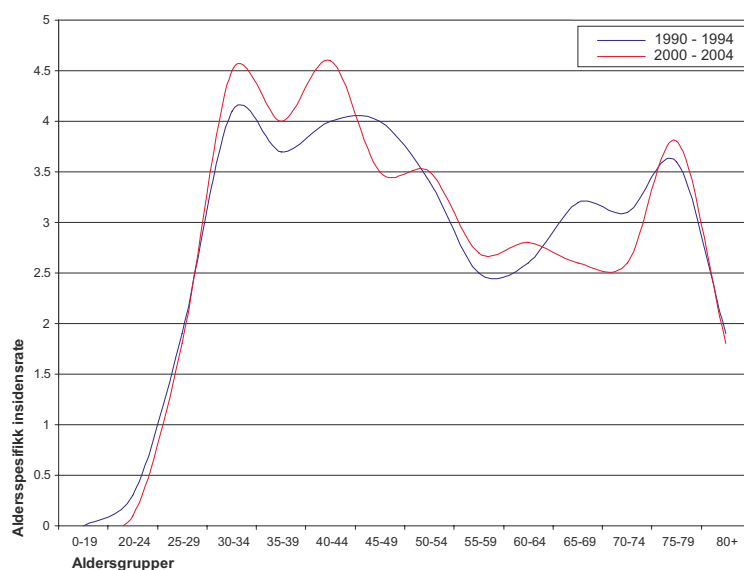
kvinner 25-49 er antall nye tilfeller av livmorhalskreft redusert med ca. en tredjedel i samme periode, se figur 7. Stadiefordelingen på diagnosetidspunktet har også beveget seg fra avansert til mer lokalbegrenset sykdom og dødelighetstallene for livmorhalskreft har vært fallende; se figur 8. Før organisert screening ble innført i Norge ble cervixcytologi i stor grad tatt på unge kvinner i forbindelse med prevensjonsveiledning og svangerskapskontroller. Dette er en rimelig forklaring på den relativt store insidensreduksjonen av livmorhalskreft hos yngre kvinner gjennom 70- og 80-tallet.



**Figur 8** Aldersjustert dødelighet på grunn av livmorhalskreft i Norge. (Kilde: Kreftregisteret)



**Figur 9** Aldersspesifikk insidensrate for livmorhalskreft utgående fra plateepitelet (plateepitelkarzinomer i cervix uteri) i periodene 1990-1994 og 2000-2004. (Kilde: Krefregisteret)



**Figur 10** Aldersspesifikk insidensrate for livmorhalskreft utgående fra kjertelepitelet (adenokarzinomer i cervix uteri) i periodene 1990-1994 og 2000-2004. (Kilde: Krefregisteret)

Etter 1995 og innføring av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft ser vi et ytterligere fall i insidens, spesielt i aldersgruppen 50-69 år<sup>57</sup>. Sees dette i sammenheng med en registrert økning i antall kvinner som tar celleprøver i den midtre og eldre aldersgruppen er det nærliggende å tro at screeningprogrammet har hatt

effekt på forekomsten av livmorhalskreft, spesielt i den aldersgruppen der forekomsten er høyest.

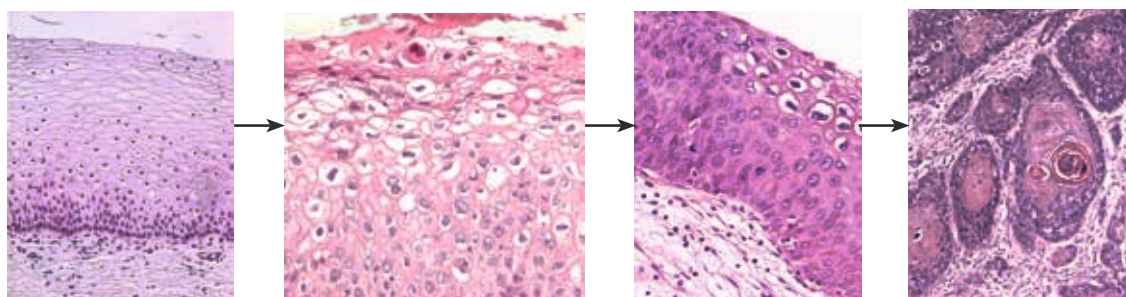
Screeningprogrammet har imidlertid bare hatt effekt på forekomsten av plateepitelkarzinomene, se figur 9. Forekomsten av adenokarzinomer synes relativt

upåvirket av screeningen og har sågar de siste ti år vist en liten, men signifikant økning (Tor Haldorsen, Kreftregisteret, personlig meddelelse), se figur 10. Dette skyldes at screening basert på celleprøver har vist seg å være en lite egnet metode til å påvise celleforandringer i kjertelepitelet.

### 4.3 Celleforandringer på livmorhalsen

Kreft er definert som ukontrollert vekst av unormale celler. Utvikling av livmorhalskreft er en trinnvis prosess som starter med lette celleforandringer forårsaket av en vedvarende infeksjon med kreftfremkallende HPV-typer. Man mener at det vanligvis tar 15 til 20 år fra en

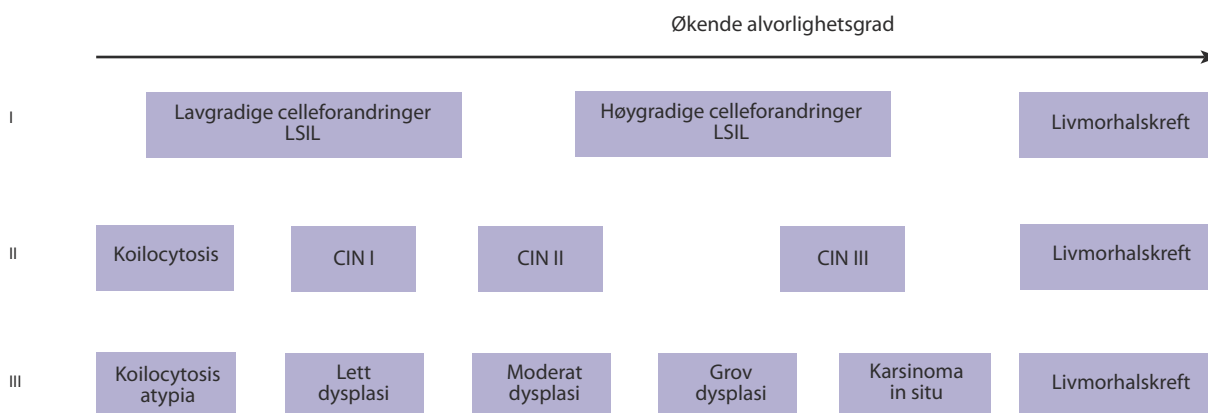
kvinne blir HPV-smittet til hun eventuelt utvikler livmorhalskreft. De fleste lette celleforandringer forsvinner av seg selv, men de kan i noen tilfeller utvikle seg videre til moderate og høygradige celleforandringer. Noen av de høygradige celleforandringene kan utvikles videre til livmorhalskreft dersom de ikke blir behandlet. Studier har vist at de fleste celleforandringer, også kalt forstadier til kreft, aldri vil utvikle seg videre til livmorhalskreft<sup>58, 59, 60</sup>. Det er gjort beregninger som viser at sannsynligheten for å utvikle livmorhalskreft i løpet av en tiårs periode ved CIN 1 er 1 %, ved CIN 2 er 5 %, og ved CIN 3 er 12 %<sup>58</sup>. En studie fra New Zealand viste at 22 % av kvinner med ubehandlet høygradige celleforandringer, som ble fulgt opp i inntil 28 år, utviklet livmorhalskreft<sup>60</sup>.



Normalt epitel      Lavgradig CIN (CIN1)      Høygradig CIN (CIN 2-3)      Plateepitelcarcinom

**Figur 11** Vedvarende HPV-infeksjon kan føre til celleforandringer som etter mange år kan utvikles til livmorhalskreft (Foto A.K. Lie)

Det benyttes ulike klassifiseringssystemer for å beskrive celleforandringer på livmorhalsen. Figur 12 viser tre av de mest brukte klassifiseringssystemene for plateepitelcarcinomer.



**Figur 12** Klassifikasjon av celleforandringer på livmorhalsen



- I Bethesda klassifikasjonssystemet brukes i cytologisk diagnostikk for å beskrive celleforandringer som påvises med en celleprøve. Unormale funn i plateepitelet betegnes SIL (Squamous Intraepithelial Lesion). Det finnes lavgradige celleforandringer (LSIL) og høygradige celleforandringer (HSIL). Hensikten med å ha bare to graderinger, er å øke reproduserbarheten av diagnosene.
- II Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) brukes i histologisk diagnostikk for å klassifisere celleforandringer som påvises i vevsprøver (biopsier). Celleforandringene graderes etter alvorlighetsgrad (CIN 1, 2 og 3).
- III WHO's klassifikasjonssystem er nå i ferd med å bli erstattet av Bethesda og CIN-klassifikasjonssystemet.

I HPV-vaksine-studiene som ligger til grunn for de to vaksinerne som omtales i denne rapporten er effekten av vaksinen (endepunktet) for studiene oppgitt som effekt på forekomst av HPV-infeksjon og/eller celleforandringer på livmorhalsen. Effektmålet på celleforandringer baserer seg enten på celleprøver eller vevsprøver.

#### 4.4 Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft er et helseforebyggende tiltak som skal forhindre utvikling av kreft i livmorhalsen ved at forstadier til kreft oppdages og behandles. Dette håper man å kunne oppnå ved en høy deltakelse og en høy kvalitet på det arbeidet som gjøres innenfor masseundersøkelsesprogrammet. Det er internasjonal enighet om at cervixscreening har redusert forekomsten og dødeligheten av livmorhalskreft <sup>54</sup>.

Stortinget besluttet i 1991 at det skulle etableres en nasjonal masseundersøkelse mot livmorhalskreft og at Kreftregisteret skulle være ansvarlig for oppbygging, gjennomføring og evaluering av programmet. Før dette ble bestemt hadde det i Norge foregått en betydelig uorganisert screening med høyt forbruk av celleprøver forbundet med store kostnader, men uten optimal effekt på forekomsten av sykdommen.

I 1995 ble Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft gjort landsdekkende. Organiseringen av programmet baserer seg på data fra ulike spesialregistre, tabell 3.

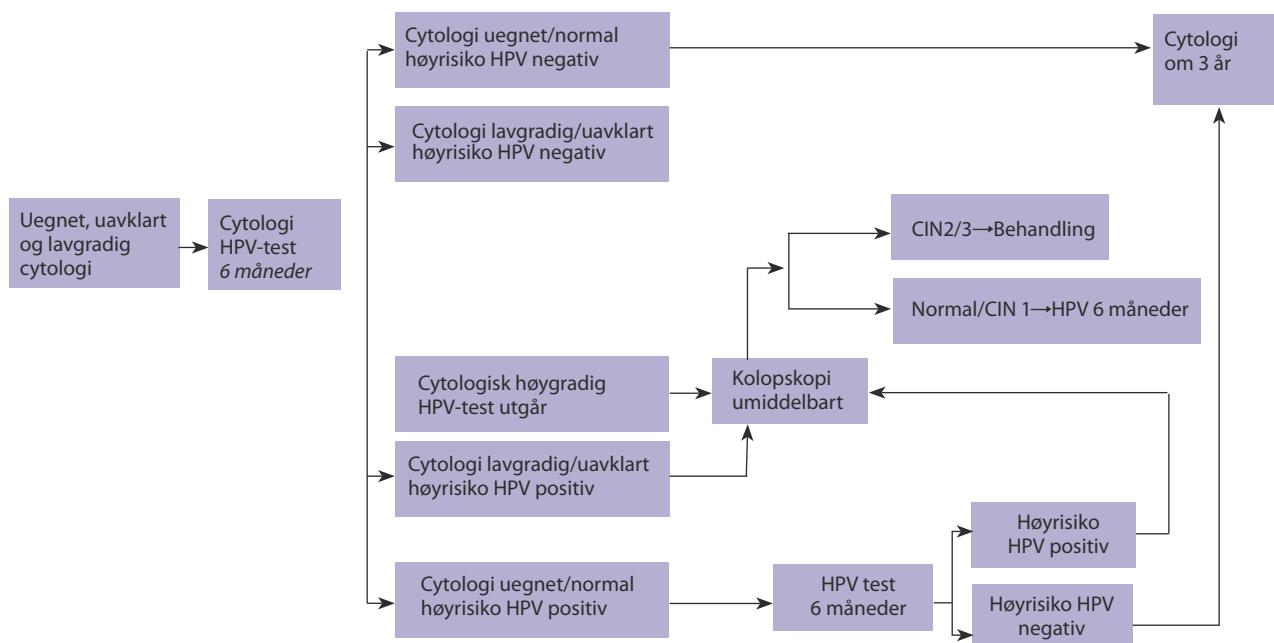
Kreftregisteret sammenholder opplysninger fra de ulike registrene og sender ut invitasjonsbrev (påminnelse) til kvinner i aldersgruppen 25-69 år som ikke har tatt en celleprøve på tre år og som ikke har reservert seg mot å delta i programmet. Brevet inneholder informasjon om livmorhalskreft, forstadier til livmorhalskreft og mulighet for å forebygge sykdommen med en oppfordring til å kontakte fastlege eller gynekolog for å ta celleprøve.

Innenfor masseundersøkelsesprogrammet er det etablert rutiner for puring, oppfølging, kvalitetssikring og evaluering av prøvetaking, prøveresultater, utredning og behandling. Ved normalt prøveresultat er anbefalingene ny kontroll om tre år. Er celleprøven definert som uegnet, uavklart eller lavgradig skal kvinnen følges opp med ny celleprøve og HPV-test i henhold til flytskjema (se figur 13). Dersom celleprøven etter seks måneder viser høygradige celleforandringer eller HPV-infeksjon med kreftfremkallende HPV-typer til stede, skal kvinnen henvises til utvidet diagnostikk med kolposkopi, det vil si visuell vurdering av livmorhalsen med et mikroskop som tillater en 6-40 ganger forstørrelse og vevsprøvetaking (biopsi). Blir det påvist høygradige celleforandringer (CIN2+) i vevsprøve er det indikasjon for kirurgisk behandling.

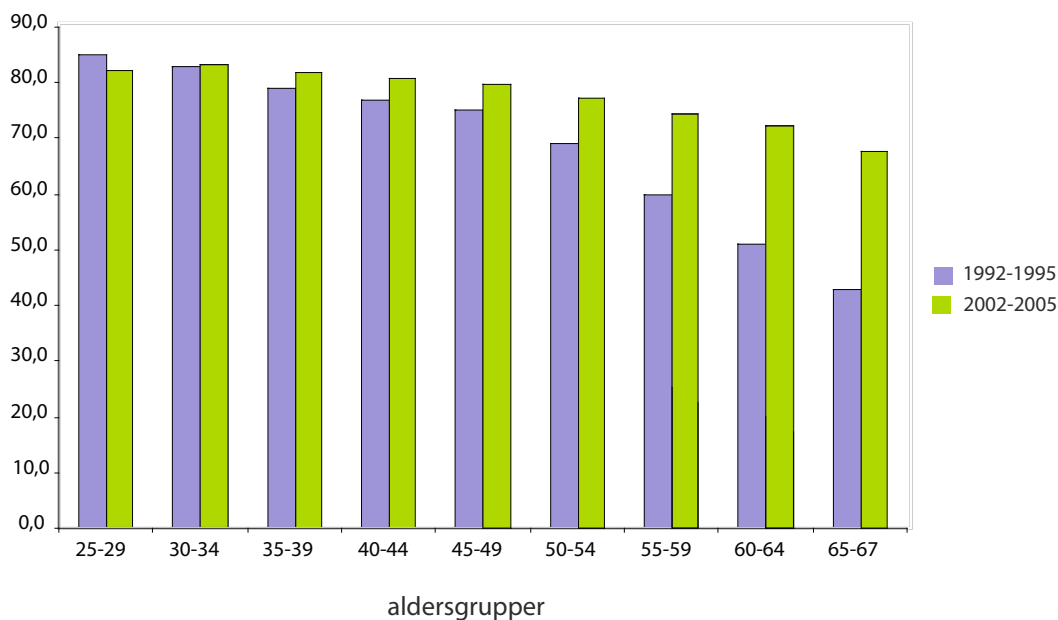
**Tabell 3** Register tilknyttet Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Navn på register	Lokalisert	Etablert
Folkeregisteret	Skatteetaten	1905
Kreftregisterets hoveddatabase	Kreftregisteret	1951
Dødsårsaksregisteret	Statistisk sentralbyrå	1951
Cytologiregisteret	Kreftregisteret	1991
CIN-registeret	Kreftregisteret	1997
Histologi-registeret	Kreftregisteret	2002
HPV-registeret	Kreftregisteret	2005

Fra 1995 har forbruket av celleprøver blant unge kvinner blitt redusert samtidig som man har registrert en økning.



**Figur 13** Flytskjema for celleprøvetaking i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

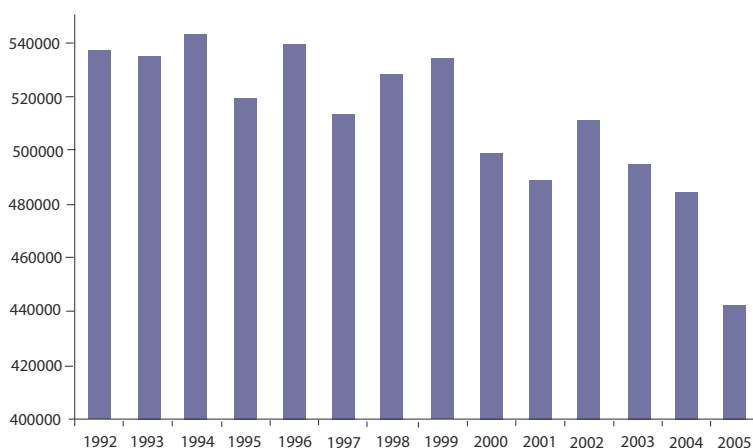


**Figur 14** Andel kvinner med celleprøve før og etter innføring av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge

i antall celleprøver for kvinner over 50 år. Andelen kvinner i aldersgruppen 25-69 år som tar celleprøver hvert tredje år er nå oppe i 80 %. Likevel viser norske tall at det er et potensial for forbedring av programmet. Blant annet er det vist at mer enn halvparten av de kvinner som får diagnostisert livmorhalskreft i Norge ikke har tatt celleprøve siste ti år før diagnosen stilles <sup>61</sup>. De kvinnene som ikke deltar i Masseundersøkelsesprogrammet har altså en økt risiko for å få livmorhalskreft. I en nyere studie er det dessuten vist at 31 % av kvinner med livmorhalskreft hadde adekvat screening over en tiårsperiode <sup>61</sup>. Videre er det vist at 16 % av norske kvinner diagnostisert med livmorhalskreft utgående fra

plateepitel, hadde hatt en normal celleprøve mindre enn tre år før diagnosen ble stilt <sup>62</sup>. Nyere data fra Kreftregisteret viser at denne andelen har økt til ca. 25 %. Det betyr at celleprøvetaking har begrenset prediktiv verdi med hensyn på å diagnostisere livmorhalskreft.

Nye og bedre diagnostiske metoder og tester må vurderes, for eksempel tester for å påvise infeksjon med humant papillomavirus (HPV). HPV-testing er nå tatt i bruk som sekundær screening i masseundersøkelsesprogrammet i en treårs periode frem til 2008 (konferer kapittel 4.4.2).



**Figur 15** Antall celleprøver tatt fra livmorhalsen i Norge 1992-2005.

#### 4.4.1 Forekomst av celleforandringer blant norske kvinner

Innenfor det norske screeningprogrammet tas det nå ca. 450 000 celleprøver i året. Figur 15 viser antall prøver tatt fra livmorhalsen i en tolvårs periode.

De fleste celleprøvene er normale, se tabell 4.

**Tabell 4** Celleprøver i Norge i antall og prosent fordelt på alder i 2005 (N: 442 288\*). (Kilde: Kreftregisteret)

Cytologisk prøve/Alder	0-24	25-69	70+	Totalt N (%)
	N (%)	N (%)	N (%)	
Normale prøver	34096 (86,6)	360715 (93,0)	14602 (95,8)	<b>409413 (92,6)</b>
Prøver som krever oppfølging med cytologi og evt. HPV-test	4 700 (11,9)	21 458 (5,5)	434 (2,8)	<b>26 592 (6,0)</b>
Prøver som krever oppfølging med kolposkopi og biopsi	570 (1,4)	5 500 (1,4)	213 (1,4)	<b>6 283 (1,4)</b>
<b>Totalt antall prøver</b>	<b>39 366</b>	<b>387 673</b>	<b>15 249</b>	<b>442 288</b>

\*Prøver som ikke kunne klassifiseres ut i fra alder er ikke inkludert

Data fra Kreftregisteret for 2005 viser at 6 % av celleprøvene var uavklarte eller viste lavgradige forandringer, hvor oppfølging med ny celleprøve og eventuell HPV-test anbefales, mens 1,4 % av prøvene viste høygradige forandringer som krever utvidet diagnostikk med kolposkopi og vevsprøve. Antall koniseringer registrert i femårsperioden 2002-2006 er 14904; det vil si i underkant av 3000 koniseringer per år. Kreftregisteret har ikke registrert noen signifikant stigning av antall koniseringer siden CIN-registeret ble etablert i 1997, men tallene er forbundet med usikkerhet på grunn av ufullstendig rapportering.

#### 4.4.2 HPV-testing brukt i screening

Forskning har vist at HPV-testing kan øke sensitiviteten i screeningprogrammer for livmorhalskreft<sup>63</sup>. Nye molekylære markører kan i tillegg få betydning for å avgjøre hvilke av lesjonene som vil utvikles videre til livmorhalskreft<sup>63,64</sup>. Det pågår en internasjonal debatt om hvordan HPV-testing best kan inkorporeres i screening.

Den kan innføres i:

- Primærscreening med eller uten cytologi
- Sekundærscreening for utvalgte grupper
- I oppfølging etter behandling for høygradige celleforandringer for å påvise rest av celleforandringer eller tilbakefall.

Meta-analyser har vist at HPV DNA-testing er mer sensitiv, men mindre spesifikk enn cytologi ved sekundærscreening<sup>65,66</sup>. I USA er nå HPV DNA-testing godkjent av Food and Drug Administration (FDA) som sekundærscreening ved påvist usikre celleforandringer (ASC-US), og som primærscreening sammen med cytologi hos kvinner > 30 år. I Europa avventer man resultater fra sju pågående, randomiserte studier som evaluerer effekt av HPV som primærscreening<sup>67</sup>. I Norge har Kunnskapssenteret nylig publisert en rapport om HPV DNA-test i screening mot livmorhalskreft<sup>68</sup>. Her konkluderes det med at HPV DNA-testing er mer sensitiv, men mindre spesifikk enn cytologi både ved primær- og sekundærscreening. Det vil si at HPV DNA-testing fører til at flere kvinner med behandlingstrengende celleforandringer oppdages og behandles. HPV DNA testing har lav spesifisitet; det vil si at det identifiseres kvinner med falsk positiv test som ikke har livmorhalskreft eller forstadier som krever behandling. Dette fører til unødvendig engstelse og overforbruk av utvidet diagnostikk (kolposkopi og vevsprøve).

Det finnes en rekke ulike tester for påvisning av HPV-infeksjon brukt i forskning, men få er standardisert og kommersielt tilgjengelige, og dermed egnet for screening og diagnostikk. Markedsføringen av disse DNA- eller RNA-baserte molekylære testene (konferer kapittel 3.3) har vært offensiv, men det foreligger ingen nasjonale

eller internasjonale randomiserte, populasjonsbaserte studier som sammenlikner de prediktive verdiene av disse testene i screening.

For å forhindre "vill-screening", ble det i Norge i 2005 igangsatt en treårig prøveperiode med HPV-testing som sekundærscreening. Basert på litteraturgjennomgang og data fra Kreftregisteret, anbefalte Rådgivningsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft at HPV-testing skal gjøres etter uegnet, usikker (ASC-US) og lavgradig (LSIL) cytologi hos kvinner i aldersgruppen 25-69 år (se figur 13). Anbefalingene baserte seg på en rapport fra IARC/WHO i 2004, som konkluderte med at det er evidens for å ta i bruk HPV DNA-testing som sekundærscreening<sup>54</sup>. I Kvalitetsmanualen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft<sup>57</sup> er retningslinjene beskrevet og kontrollopplegget er skissert i figur 13. I denne prøveperioden er det anbefalt å bruke standardiserte og validerte tester, og det er overlatt til de aktuelle fagmiljøene å definere hvilke tester som fyller disse kravene. I 2008 vil man, ved hjelp av HPV-registeret sammenholdt med Cytologi-, Histologi- og CIN-registeret samt Kreftregisterets hoveddatabase, ha et bedre grunnlag for å evaluere nytteverdien av HPV-testing som sekundærscreening i Norge. Helse- og omsorgsdepartementet vedtok en forskriftsendring som regulerer bruk av HPV-testing i Norge, med virkning fra 01.07.05.

#### 4.4.3 HPV-vaksinen og konsekvenser for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Hvis HPV-vaksinen innføres i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge og et økende antall yngre kvinner også vaksinerer seg på eget initiativ, vil dette på sikt få konsekvenser for dagens Masseundersøkelse mot livmorhalskreft. Screeningens må tilpasses en ny situasjon hvor gradvis større deler av befolkningen vil være vaksinert. Internasjonalt pågår en debatt om hvilke konsekvenser HPV-vaksinasjon kan få for de organiserte screeningprogrammene<sup>69</sup>. Programmet må sannsynligvis justeres i forhold til kvinnenes vaksinasjonsstatus. Det krever en registrering av alle HPV-vaksinerte. Et sentralt HPV-vaksineregister som kan sammenholdes med dagens spesialregistre innenfor Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, er en nødvendig forutsetning for dette. Se også kapittel 11.2.

Det vil fortsatt være meget viktig å følge de vaksinerte kvinnene i screening fordi de vaksinene som er godkjent eller holder på å bli godkjent, bare beskytter mot forstadier til livmorhalskreft som forårsakes av HPV -16 og -18. De dekker således de genotypene som er årsak til ca. 70-80 % av tilfellene med livmorhalskreft i Norge. Faren er til stede for at vaksinerte kvinner kan føle en falsk trygghet og derfor unnlate å delta i screeningprogrammet.

Det er ikke klart om man i fremtiden vil anbefale å screene vaksinerte kvinner ved hjelp av celleprøver slik man gjør det i dag, eller om det vil være mer hensiktsmessig å screene med en HPV-test, eller en kombinasjon av både celleprøve og HPV-test. (Se kapittel 4.4.2). Det som imidlertid er klart er at HPV-test og cytologi fortsatt vil ha en sentral plass i screening i mange år.

Mulige langtidseffekter av HPV-vaksinasjon:

- Dersom HPV-vaksinasjon blir innført i barnevaksinasjonsprogrammet for 11-12 år gamle jenter, vil ikke dette ha effekt på forekomst av celleforandringer før etter minst 13-14 år. Jenter som eventuelt får den kvadrivalente HPV vaksinen før seksuell debut, forventes å få betydelig lavere forekomst både av lavgradige celleforandringer og forstadier til kreft.
- Dersom HPV vaksinasjon tilbys tenåringsjenter i 13-16 års alder, vil man kunne se en effekt på forekomsten av forstadier til livmorhalskreft tidligst etter 9-12 år.
- Dersom mange kvinner i alderen 16-26 år vaksinerer seg, vil man kunne se en effekt på celleprøvene etter kortere tid. Flertallet av norske kvinner er i dag ikke aktuelle kandidater for vaksinasjon. Derfor vil vi i flere år fremover ikke forvente å se noen vesentlige endringer i forekomsten av celleforandringer.

Det er estimert at behovet for utvidet diagnostikk kan reduseres med 60 % hos de som er vaksinerte <sup>69</sup>. I Norge tas det årlig ca. 450 000 celleprøver, ca. 6 % har uavklarte eller lavgradige celleforandringer mens vel 1 % har høygradige celleforandringer (se tabell 4). Siden HPV vaksinasjon på sikt vil føre til redusert forekomst av disse celleforandringene, vil ikke fagfolkene som undersøker celleprøvene i like stor grad som i dag bli eksponert for unormale cytologifunn. Dette øker risikoen for redusert kvalitet på diagnostikken som kan gi både flere falske negative og falske positive celleprøver <sup>69</sup>. Mer forskning er nødvendig for å kunne fastslå om screening kan starte senere enn i dag, og om tidsintervallene mellom celleprøvene kan økes hos de vaksinerte som er HPV-negative.

## 4.5 Hvor mange krefttilfeller kan en HPV-vaksine forhindre?

I gruppens mandat er det bedt om at det sies noe om hvor mange tilfeller av livmorhalskreft man kan forhindre ved bruken av en vaksine mot HPV. Det vil være knyttet svært mange usikkerhetsmomenter til et slikt estimat, slik som blant annet vaksinedekning, hvilke genotyper som vil være dominerende i HPV-relaterte kreftsvulster etter at vaksinen er tatt i bruk, et mulig skifte av HPV-genotyper i befolkningen, i tillegg til vaksinens effekt og varighet.

I Norge har det de siste fem årene vært gjennomsnittlig 293 nye tilfeller av livmorhalskreft pr. år. Hvis vi antar at 94 % av disse krefttilfellene er forårsaket av HPV (se kapittel 4.2), og 70 % av disse er HPV -16/18-positive <sup>28</sup> vil HPV-vaksinasjon med en vaksineeffekt på 90 % og en vaksinasjonsdekning på 90 % kunne føre til ca. 156 færre tilfeller av livmorhalskreft, det vil si en reduksjon på rundt 50 %.

Ved å sette vaksineeffekt og vaksinedekning til 90 % er det gjort et forsiktig estimat. Ved en bedre vaksinedekning og høyere vaksineeffekt vil tallet på livmorhalskreft gå ytterligere ned. Reduksjonen i antall tilfeller av livmorhalskreft vil først vise seg etter flere tiår.

## 4.6 Screening – utfordringer og begrensninger

Screening innebærer at man forsøker å identifisere undergrupper av individer i en befolkning som har høy risiko for asymptomatisk sykdom eller som har risikofaktorer som øker deres risiko for å utvikle sykdom slik at sykdommer (eller forstadier til sykdom) kan behandles tidlig i et forløp, for derved å bedre prognosene. Screeningprogram mot livmorhalskreft har redusert både forekomst av livmorhalskreft og dødeligheten av sykdommen ved at man oppdager og behandler forstadier av kreft, og ved at man finner tilfeller av kreft i tidlige stadier, se kapittel 4.2.

For at et screeningprogram skal være vellykket er det viktig at flest mulig deltar i programmet. Man har estimert at deltakelse er den viktigste faktoren for å gjøre et screeningprogram effektivt <sup>70</sup>. Målsetningen til Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft er at minst 80 % av kvinnene i målgruppen skal følge screeningprogrammet <sup>57</sup>. Dekningsgraden i 2005 var på 79,1 % <sup>56</sup>. Dette betyr at en av fem kvinner i alderen 25-69 år i Norge ikke deltar i det offisielle programmet.

Undersøkelser om hvem som faller utenfor screeningsprogrammer har vist at lav inntekt, høy og lav alder, enslige/ugifte, lavere utdanning og etnisk opprinnelse utenfor screeninglandet er faktorer som alle er assosiert med lavere deltakelse i screeningsprogram <sup>71, 72, 73, 74</sup>. En masteroppgave i Public Health som inkluderte data fra Kreftregisteret, viste at kvinner med bakgrunn utenfor Norge hadde lavere deltakelse enn etnisk norske kvinner i de norske screeningprogrammene mot livmorhalskreft og brystkreft <sup>75</sup>. De som faller utenfor screeningprogrammet blir også oftere enn de som har fulgt programmet diagnostisert med en mer fremskreden form for livmorhalskreft <sup>61</sup>. De som vil kunne ha mest nytte av screening, har altså en tendens til å

falle utenfor. En HPV-vaksine som eventuelt blir tatt inn i barnevaksinasjonsprogrammet vil i større grad kunne dekke opp for sosiale ulikheter i helse når det gjelder forekomst av livmorhalskreft fordi vaksinasjonsprogrammet i Norge når ut til en større gruppe av befolkningen enn det et screeningprogram klarer.

Foruten deltakelsesprosent er kvaliteten på screeningstesten og utførelse av testingen avgjørende for hvor effektivt et screeningsprogram er. En test som skal brukes i et screeningsprogram må både fange opp flest mulig av dem som har sykdommen (eller forstadiet til

sykdommen), samtidig som at man må være sikker på at personen faktisk har sykdommen når testen først slår ut. Metoden må altså ha rimelig god sensitivitet og spesifisitet. Se også Kunnskapssenterets rapport om diagnostiske egenskaper til HPV DNA-tester <sup>68</sup>.

Det foregår en kontinuerlig kvalitetssikring av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge. En slik kvalitetssikring innebærer både å tilstrebe høyest mulig deltakerprosent, samt kontroll og forbedring av tester som brukes, metodikk og diagnostikk.



Foto: Luth

# 5 Seksualvaner i Norge

## 5.1 Hvorfor trenger vi å vite noe om seksualvaner?

HPV er det vanligste seksuelt overførte agens i verden, og smitten skjer vanligvis raskt etter seksuell debut. Ca. 70 % av alle seksuelt aktive kan regne med å få HPV-infeksjon en eller annen gang i livet. Vaksinasjon bør fortrinnsvis være fullført før seksuell debut for å ha full virkning. Det er derfor viktig å kjenne til seksuell debutalder i Norge.

Ett av inklusjons/eksklusjonskriteriene i vaksinestudiene var antallet livstids seksualpartnere, se "per protokoll populasjon" (PPP) i ordlisten hvor det fremgår at inklusjonskriterium i de forskjellige studiene var inntil hhv. 4, 5 eller 6 livstids seksualpartnere. For å kunne sammenligne de forskjellige studiepopulasjonene med den norske befolkning, er det derfor nyttig å kjenne til partnerfrekvens hos norske kvinner. Dette er også en nyttig bakgrunnsinformasjon for leger som skal gi råd til norske kvinner om de bør vaksinere seg mot HPV. Se kapittel 6.9.

Analcancer er sterkt assosiert med HPV-infeksjon og med analsex både blant homo- og heteroseksuelle; se kapittel 3.4.2.4. og kapittel 3.4.4.1. Vaksineeffekt på analcancer er ennå ikke evaluert, men det er biologisk plausibelt at vaksinen også vil ha effekt mot analcancer som skyldes de HPV-genotypene som vaksinen dekker. Det er derfor av betydning å kunne anslå hvor stor del av befolkningen som har en slik seksualpraksis for å kunne gi råd om forebygging, og vurdere indikasjon-utvidelse for HPV-vaksine når mer data foreligger.

Meta-analyser har vist at kondom ikke gir fullgod beskyttelse mot HPV<sup>13</sup>, men en nyere studie har vist at når menn alltid brukte kondom korrekt, reduserte dette forekomsten av HPV-infeksjon i betydelig grad hos deres kvinnelige partnere<sup>76</sup>. Å kjenne nordmenns kondomvaner er derfor én av mange faktorer av betydning for å bedømme hvor risikoutsatt befolkningen er.

## 5.2 Norske seksualvaneundersøkelser

Statens institutt for folkehelse gjennomført fire befolkningsbaserte seksualvaneundersøkelser i 1987, 1992, 1997 og 2002<sup>77</sup>. Statistisk sentralbyrå trakk ut et tilfeldig utvalg av 10 000 nordmenn, i de to første undersøkelsene i aldersgruppen 18 til 60 år, og i de to siste undersøkelsene i aldersgruppen 18 til 49 år. Det var bare i 1987-undersøkelsen at svarprosenten var rimelig høy (63 %), mens deltakelsen på de tre siste undersøkelser varierte fra ca. halvparten til vel en tredjedel. De lave svarprosentene gir usikkerhet når resultatene skal generaliseres til hele befolkningen, og endringene i svarprosent gir usikkerhet i sammenligningene mellom undersøkelsene. Kreftregisteret gjennomførte i 2005 en stor spørreundersøkelse blant ca. 25 000 norske kvinner i aldersgruppen 18-45 år. Denne undersøkelsen, som hadde høy deltakelse (68 %), omfattet blant annet seksualvaner. Resultatene er ennå ikke publisert, men meddelt personlig (Mari Nygård, Kreftregisteret).

## 5.3 Seksuell debutalder

Medianalder for seksuell debut angir i hvilken alder 50 % har hatt sitt første samleie. I henhold til de fire nasjonale seksualvaneundersøkelsene i Norge har medianalder sunket noe for gutter fra 18.2 år i 1987 til 17.5 år i 2002 i aldersgruppen 18-22 år. Blant jenter i samme aldersgruppe var medianalder for første samleie mer stabil; 17.2 år i 1987 og 17.1 år i 2002. Konferer tabell 5 neste side.

**Tabell 5** Kumulativ fordeling av alder ved første samleie for menn og kvinner, angitt i prosent, basert på seksualvaneundersøkelser utført av Statens institutt for folkehelse.

Alder	Menn				Kvinner			
	1987	1992	1997	2002	1987	1992	1997	2002
<=13	2.9	2.7	3.6	4.1	1.8	1.8	2.2	3.3
14	7.5	7.8	7.4	8.7	5.8	6.0	8.3	9.2
15	18.3	17.2	18.1	19.5	16.6	17.0	21.1	23.5
16	34.8	31.8	32.5	32.6	37.5	35.8	41.6	45.7
17	49.4	45.4	51.9	50.2	57.0	54.4	59.3	64.5
18	67.4	65.2	68.1	67.2	73.1	71.3	74.5	78.4
19	76.9	74.5	77.3	76.3	82.5	80.1	83.9	86.3
20	85.4	82.4	84.9	83.5	89.2	87.0	89.3	91.1
21	89.2	85.5	89.0	87.3	92.4	90.1	92.5	93.4
22	92.2	89.2	91.9	90.7	94.6	92.2	94.5	95.2
23	94.7	91.9	94.1	93.1	96.0	93.7	96.0	96.6
24	96.5	93.2	96.0	95.2	97.3	94.5	97.6	97.4

I henhold til foreløpige analyser fra Kreftregisterets undersøkelse, er medianalder for seksuell debut hos unge jenter 16 år i aldersgruppen 18-24 år, og 17 år i aldersgruppen 25-45 år. Alderen er regnet i hele år og derfor ikke helt sammenlignbart med resultatet fra de nasjonale seksualvaneundersøkelsene.

Undersøkelsene fra Statens institutt for folkehelse har også belyst spredning i seksuell debut alder. Blant gutter er det ca. 3-4 %, og blant jenter ca. 2-3 % som over år (1987-2002) angir at de har debutert seksuelt i en alder fra 13 år og yngre. I 15-års alder har ca. en femtedel av guttene og ca. en fjerdedel av jentene debutert. Å gi en HPV-vaksine i 11-12-års alder synes derfor godt fundert i forhold til det vi vet om seksuell debut alder i den norske befolkning.

## 5.4 Antall seksualpartnere blant norske kvinner

Den nyeste og mest representative undersøkelsen om dette ble utført av Kreftregisteret i 2005. Se kapittel 5.2, personlig meddelelse. I aldersgruppene 18-19 år, 20-24 år, 25-34 år, 35 år og eldre var median antall partnere henholdsvis 3, 4, 6 og 5. Et funn som går igjen i seksualvaneundersøkelser er at svært mange personer har hatt relativt få partnere i livet, mens et lite mindretall har hatt veldig mange partnere (skjev fordeling). Median antall partnere gir da det beste bilde på atferden til "folk flest"<sup>77</sup>. Halvparten av befolkningen har da henholdsvis et lavere eller et høyere antall seksualpartnere. Funnene fra Kreftregisterets undersøkelse samsvarer nokså bra

med seksualvaneundersøkelsene utført av Statens institutt for folkehelse, og tyder på at flertallet av norske kvinner ikke har hatt store variasjoner i antall seksualpartnere i de senere år.

## 5.5 Homofil praksis og analt samleie

I Statens institutt for folkehelses seksualvaneundersøkelser svarer ca. 2-3 % av kvinnene og 3-4 % av mennene at de har hatt seksuelt samvær med partner av samme kjønn det siste året. I 2002 undersøkelsen anga 2.9 % (N: 2200) av heteroseksuelle at de praktiserte analsex med sin samboende partner. Med ikke samboende partner svarte 2,4 % at de hadde analsex ved siste samleie; 6,7 % det siste år og 9,7 % at de hadde hatt analsex i løpet av de siste 3 år (N: 3900).

I en pasientbasert spørreskjemaundersøkelse i 2005 oppga 16.4 % av heteroseksuelle kvinner (N: 8856), 15,4 % av heteroseksuelle menn (N: 9143) og 82,5 % av menn som har sex med menn (N: 2571) at de hadde hatt analsex i løpet av de siste seks måneder (Olafia-klinikken). Resultatene er ikke direkte sammenlignbare med Statens institutt for folkehelses befolkningsbaserte studier. Selv om undersøkelsene er forskjellige, dokumenterer de imidlertid at analsex praktiseres av begge kjønn, selv om praksisen ikke er svært utbredt. På befolkningsnivå teller gruppen allikevel mange individer som på denne måten utsettes for risiko for HPV-smitte i endetarmskanalen.



## 5.6 Kondombruk

Statens institutt for folkehelses fire seksualvaneundersøkelser viser at kondombruken blant nordmenn er forholdsvis lav. Henholdsvis 17 %, 21 %, 17 % og 19 % anga kondombruk ved siste samleie med ikke samboende partner. Dette er lavere kondombruk en det som er vanlig blant befolkninger det er naturlig å sammenligne seg med, og nordmenn er blant de som bruker minst kondomer i verden <sup>78</sup>. Menn som har sex med menn angir noe høyere kondombruk med 40 % konsis-

tent kondombruk ved reseptivt analt samleie (Olafialinikkens spørreskjema-undersøkelse 2005). Selv om kondombruk ikke beskytter fullt ut mot HPV-infeksjon, hadde det sannsynligvis vært mye å vinne med hensyn på å redusere HPV-smitte på befolkningsnivå hvis kondombruken blant nordmenn økte. Økt kondombruk vil også redusere overføringen av andre seksuelt overførbare sykdommer som regnes som kofaktorer for utviklingen av livmorhalskreft. Se kapittel 3.4.2.1.

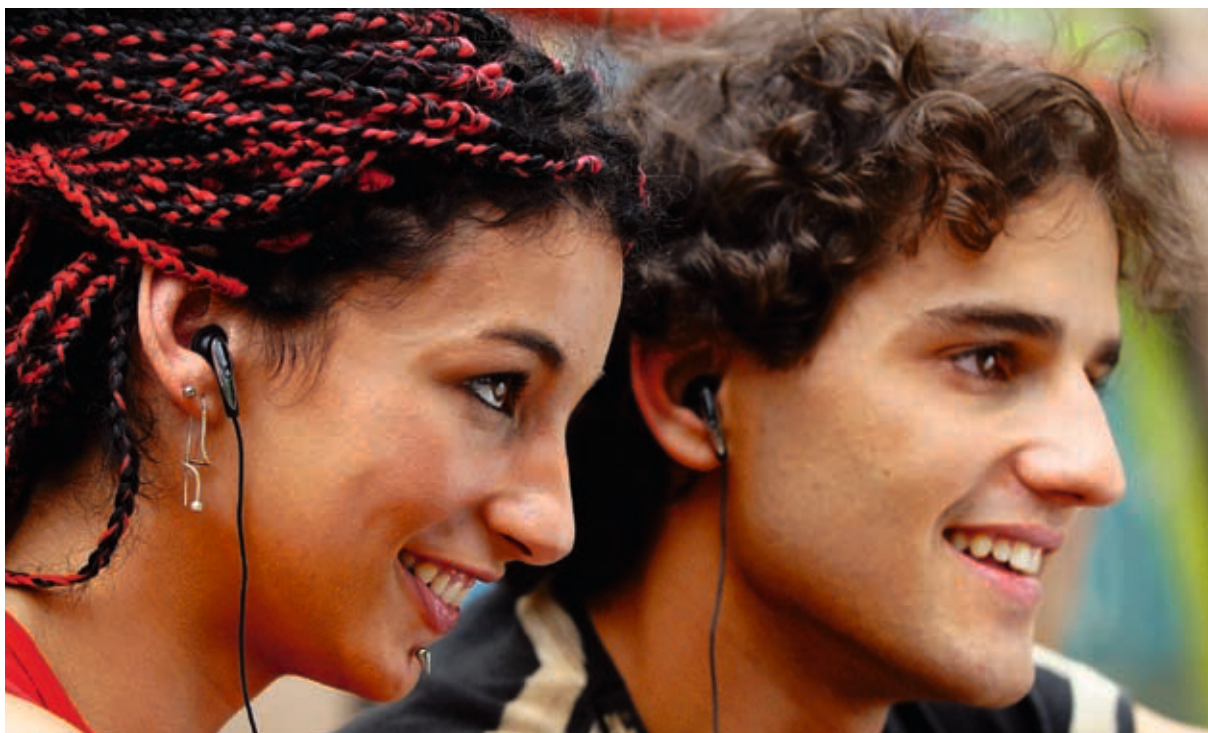


Foto: Luth

# 6 HPV-vaksine

På oppdrag fra Folkehelseinstituttet har Kunnskaps-senteret for helsetjenesten gjort en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjon av effekt og sikkerhet ved bruk av vaksiner mot HPV-infeksjon basert på publiserte artikler. Denne utredningen foreligger som en egen rapport, men inngår også i kunnskapsgrunnlaget for Folkehelseinstituttets arbeidsgruppe<sup>3</sup>. Vi har i tillegg brukt det faktagrunnlaget som fremkommer i preparatomtalen godkjent av Legemiddelverket av den vaksinen som er godkjent for det norske markedet<sup>79</sup>, samt publiserte sammendrag.

## 6.1 Aktuelle vaksintyper

Det forskes både på forebyggende og terapeutiske vaksiner. Arbeidsgruppen har bare vurdert de nye vaksiner som er utviklet for å forebygge HPV-infeksjon. Vaksinerne er typespesifikke og retter seg mot de to genotypene som forårsaker de fleste tilfeller av livmorhalskreft på verdensbasis (ca. 70 %) <sup>28</sup>. Den ene vaksinen retter seg i tillegg mot de to genotypene som forårsaker ca. 90 % av kjønnsvorter <sup>15</sup>.

Det er publisert effektresultater med tre forskjellige vaksinesammensetninger:

- **Monovalent HPV -16 vaksine.** Dette var den første vaksinen som testet dette vaksineprinsippet ("proof of principle") <sup>80, 81, 82</sup>. Denne vaksinen vil ikke bli kommersielt tilgjengelig.
- **Bivalent HPV 16/18 vaksine.** Denne vaksinen er rettet mot livmorhalskreft og forstadier. Den er utviklet og produsert av GlaxoSmithKline (GSK) og har fått navnet Cervarix <sup>83, 84</sup>. Det er søkt om markedsføringstillatelse for vaksinen i en rekke land, inkludert EU/EØS-land.
- **Kvadrivalent HPV 6/11/16/18 vaksine.** I tillegg til å være rettet mot livmorhalskreft og forstadier, er denne vaksinen også rettet mot HPV 6/11 som forårsaker de fleste tilfeller av kjønnsvorter og en vesentlig andel lavgradige celleforandringer. Den heter Gardasil <sup>85, 86, 87</sup>,

og er utviklet og produsert av Merck og markedsføres i Europa av Sanofi Pasteur MSD. Den har fått markedsføringstillatelse i mange land, inkludert USA og EU/EØS-land, og kom på markedet i Norge i desember 2006.

HPV-vaksinene produseres med en molekylærbiologisk fremstillingsteknikk. Den baserer seg på at man har identifisert den delen av virusets DNA som koder for viruskappeprotein. Denne DNA sekvensen er i sin tur "klippet ut" av virusgenomet og satt inn i cellekulturer av sopp eller insektsceller. Disse cellene produserer så kappeprotein som brukes i vaksinerne. Ved molekylærbiologisk teknikk er det laget viruslignende partikler (VLP: Virus like particles) som har det viruslignende kappeprotein på overflaten. Ved vaksinasjon setter kroppens immunforsvar i gang produksjon av antistoffer mot viruskappeprotein, dvs. den spesifikke antistoffproduksjonen. Vaksinerne inneholder verken levende eller svekkede virus. Vaksinen inneholder heller ikke sporstoffer fra egg og kylling som er vanlig i mange andre vaksiner.

Begge vaksiner inneholder adjuvans. I Gardasil er de viruslignende partiklene adsorbent på en aluminium adjuvans (aluminium hydroksysulfat, 225 µg Al), mens Cervarix inneholder en ny type adjuvans, AS04, som består av 500 µg aluminiumhydroksy og 50 µg 2-deacylert monofosforyl lipid (MPL).

Gardasil fikk markedsføringsstillatelse i EU i oktober 2006 og i Norge i november 2006.

Vaksinen er godkjent ved følgende indikasjon:

*"Gardasil er en vaksine som skal forhindre høygradig intraepitelial neoplas, (CIN 2/3), cervixcancer, høygradig vulvadysplastiske lesjoner (VIN 2/3) og kjønnsvorter (condyloma acuminata) som har årsakssammenheng med humant papillomavirus (HPV) av typene 6, 11, 16 og 18. Indikasjonen er basert på effekt av Gardasil hos voksne kvinner fra 16 til 26 år og påvist immunogenisitet hos 9 til 15 år gamle barn og ungdom. Beskyttelses-effekt er ikke undersøkt hos menn. Bruken av Gardasil skal følge offentlige anbefalinger."*

## 6.2 Måling av vaksineeffekt

Forstadier til livmorhalskreft kan i dag oppdages og behandles. Det ansees derfor som uetisk å avvente utviklingen av kreft i kliniske studier, og man må bruke andre mål på effekt i de kliniske studiene. Livmorhalskreft som effektmål vil dessuten innebære studier med svært mange deltagere som måtte gå over mange år, se kapittel 4.3.

Effekten av HPV-vaksine måles på flere måter i studiene:

- **Immunrespons:** Påvisning og konsentrasjon av antistoffer, andel av forsøkspersoner som har oppnådd et gitt antistoffnivå, samt varighet av forhøyet antistoffnivå.
- **Virusinfeksjon:** Påvisning av HPV i prøver fra livmorhalsen. Infeksjonen kan være akutt (incident), forbigående (transient) eller vedvarende (persisterende). Det er ikke uvanlig at virus kan påvises i enkeltprøver. For at man skal definere infeksjonen som vedvarende må den ha vært påvist i to prøver etter hverandre med minst 4-6 måneders intervall med samme virus genotype i begge prøvene. I noen av studiene er påvisning av HPV-virus ved siste besøk inkludert i definisjonen av vedvarende infeksjon.
- **Påvisning av kjønnsvorter, eller lavgradige celleforandringer i cytologisk prøve (LSIL/ASC-US).**
- **Forstadier til kreft:** Påvisning av CIN 2/3 i livmorhalsen, VIN 2/3 i ytre kjønnsorganer hos kvinner, VAIN 2/3 i skjeden, eller adenocarcinoma in situ (ACIS) i livmorhalsen eller skjeden, forårsaket av HPV-genotypene som vaksinen er rettet mot. Påvisningen er basert på mikroskopisk undersøkelse av vevsprøver (biopsier). Både WHO og FDA i USA anerkjenner alvorlige celleforandringer påvist i vevsprøve, det vil si CIN 2/3, som såkalte surrogatendepunkter for livmorhalskreft.
- **Kreftforekomst.** Det er primært dette vaksinen skal beskytte mot, i første rekke i livmorhalsen. Som angitt over kan man ikke undersøke vaksinenes effekt mot kreft i kliniske studier. Effekten både på forekomst av livmorhalskreft og andre kreftformer som er HPV-assosiert, må evalueres i langtidsoppfølging av de som vaksineres
- **Bivirkninger og uønskede hendelser** etter vaksinasjon er undersøkt i alle vaksinstudiene.

Kunnskapssenteret har oppsummert effektmålene i de publiserte vaksinstudiene som ble vurdert <sup>3</sup>.

## 6.3 Vaksinenes effekt

### 6.3.1 Publiserte tidskriftartikler

Etter et omfattende og systematisk litteratursøk fant Kunnskapssenteret seks publiserte artikler som omtalte fire randomiserte studier som undersøkte effekt og sikkerhet av forebyggende vaksiner mot HPV-infeksjon, hvorav tre av studiene også rapporterte data på immunrespons <sup>3</sup>. De viktigste studiene vil bli omtalt. For en mer detaljert gjennomgang henvises det til Kunnskapssenterets rapport <sup>3</sup>, konferer tabell 6.

Kunnskapssenteret avsluttet sitt arbeid høsten 2006 og har derfor ikke inkludert femårs oppfølgingsstudien (Villa og medarbeidere) av den kvadrivalente vaksinen som det blir referert til flere ganger i denne rapporten <sup>87</sup>.

Den første publikasjonen var med en monovalent HPV-16 vaksine (publisert i 2002 <sup>80</sup>). Det er en dobbeltblind randomisert studie som vurderte beskyttelse mot vedvarende infeksjon med HPV 16. Studien fant 41 tilfeller av *HPV-16 infeksjon* blant 765 som fikk placebo, 0 tilfeller blant 768 som fikk aktiv vaksine. I studien brukte man en vaksine som ikke er eller vil bli kommersielt tilgjengelig.

Studien er viktig fordi den dokumenterer prinsippet med at vaksinen er effektiv mot *vedvarende HPV-infeksjon*. En langtidsoppfølging av denne studien med resultater etter 48 måneder er publisert <sup>81</sup>. Oppfølging etter fire år viste vaksineeffekt på forekomsten av CIN 2/3 på 100 % (95 % CI: 65,0-100 %) med 12 tilfeller i placebogruppen mot ingen tilfeller i vaksinegruppen <sup>82</sup>.

Studien med den bivalente vaksinen mot HPV-16 og -18, det vil si GSK-vaksinen Cevax er publisert med korttidsresultater etter 18 og 27 måneder <sup>83</sup>, og langtidsoppfølging etter 48 måneder <sup>84</sup>. Det er en dobbeltblind randomisert studie hvor 1113 kvinner i alderen 15-25 år ble randomisert. Effekten på *akutt infeksjon* med en eller begge av de HPV-genotypene vaksinen er rettet mot etter 18 måneders oppfølging var 91,6 % (95 % CI: 64,5 – 98,0 %). Effekten på *vedvarende HPV-16 og/eller 18-infeksjon* (minst 6 måneders varighet) etter 18 måneder var 100 % (95 % CI: 47,0-100 %) <sup>83</sup>.

*Celleforandringer* ( $\geq$  ASC-US) ble påvist hos to kasus blant 560 vaksinerte sammenlignet med 27 blant 553 som fikk placebo etter 27 mnd. oppfølging, noe som gir en vaksineeffekt mot dette effektmålet på 92,9 % (95 % CI: 70,0 – 98,3 %) <sup>83</sup>.

Bare de som ikke hadde hatt noen studieendepunkter i løpet av den første delen av studien ble inkludert i oppfølgingen. Det innebar at de deltakerne som hadde de "dårligste" resultatene ble ekskludert fra oppfølgingen og effekten etter 48 måneder ble derfor bedre enn effekten etter 18 måneder. Resultatene etter fire år viste at vaksinen var 96,9 % (95 % CI, 81,3-99,9 %) effektiv mot *akutt infeksjon* med HPV 16/18<sup>84</sup>. Effekten på *vedvarende infeksjon* av minst 6 måneders varighet var 94,3 % (95 % CI: 63,2-99,9 %) mens effekten på vedvarende infeksjon av minst 12 mnd varighet var 100 % (95 % CI: 33,6-100 %). Effekten på HPV 16/18-relatert CIN 2/3 var 100 % (95 % CI; -7,7-100%). Det ble ikke funnet HPV 16 og/eller 18-relaterte forstadier til livmorhalskreft i vaksinegruppen med 481 deltakere, mens det ble funnet fem tilfeller i kontrollgruppen med 470 deltakere<sup>84</sup>. Den bivalente vaksinen ble vel tolerert og ga kraftig

immunrespons. Vaksinen ble dosert tre ganger, ved måned 0, 1 og 6. Vaksinen ga høyere frekvens av ømhet, hevelse og rødhet på injeksjonsstedet enn placebo, men det var ingen forskjell i generelle bivirkninger for øvrig.

Studien med den kvadrivalente vaksinen (mot HPV 6, 11, 16 og 18) er en dobbeltblind randomisert studie (Studie 007, se tabell 7). 552 kvinner i alderen 16-23 år deltok og fikk tre doser vaksine eller placebo ved 0, 2 og 6 måneder. Resultatene er rapportert i to publikasjoner med resultater etter henholdsvis 36 måneders<sup>85</sup> og 5 års<sup>87</sup> oppfølging. Etter 36 måneder var forekomsten av *vedvarende infeksjon* forårsaket av HPV6/11/16/18 redusert med 89 % (95 % CI: 70-97) blant de vaksinerte. Fem år etter vaksinasjon var det ingen tilfeller av HPV 6/11/16/18-relaterte *celleforandringer* (CIN)

**Tabell 6** Publiserte randomiserte studier for vurdering av effekt og sikkerhet<sup>3</sup>

STUDIE	VAKSINE	EFFEKT MÅL	OPPFØLGINGSTID
Brown 2004 <sup>88</sup>	HPV-16 L1 VLP 10, 40 og 80 µg av HPV-16 Merck Research Laboratories	vedvarende infeksjon	36 mnd
Koutsky 2002 <sup>80</sup>	HPV-16 L1 VLP 40 µg av HPV-16 Merck Research Laboratories	immunrespons vedvarende infeksjon sikkerhet	18 mnd
Mao 2006 <sup>82</sup>	HPV-16 L1 VLP 40 µg av HPV-16 Merck Research Laboratories	immunrespons vedvarende infeksjon CIN 2 / 3 sikkerhet	48 mnd
Villa 2005 <sup>85</sup>	HPV 6,11,16,18 L1 VLP. 20 µg av HPV-6 og -18. 40 µg av HPV-11 og -16 Merck Research Laboratories	immunrespons vedvarende infeksjon CIN 2 / 3 VIN kjønnsvorter sikkerhet	36 mnd
Harper 2004 <sup>83</sup>	HPV 16/18 L1 VLP. 20 µg av hver HPV-type. GlaxoSmithKline Biologicals	immunrespons insident infeksjon vedvarende infeksjon ASC-US/LSIL/HSIL CIN Sikkerhet	18 mnd 27 mnd
Harper 2006 <sup>84</sup>	HPV 16/18 L1 VLP. 20 µg av hver HPV-type. GlaxoSmithKline Biologicals	immunrespons insident infeksjon vedvarende infeksjon ASC-US/LSIL/HSIL CIN Sikkerhet	48 mnd

eller kjønnsvorter i vaksinegruppen mot seks i placebo-gruppen, dvs. vaksineeffekt på 100 % (95 % CI <12 -100 %). Vaksinen ble vel tolerert. Det var mer lokal reaksjon i vaksinegruppen enn i placebogrupperen, men det var ingen alvorlige bivirkninger.

Forhøyet antistoffnivå etter vaksining ble i en annen studie med den kvadrivalente vaksinen rapportert å vare i minst 5 år. Effekt mot vedvarende infeksjon med av en av 4 virustyper som inngår var 95,6 % (95 % CI, 83,3-99,5 %) etter 5 års oppfølging <sup>89</sup>.

### 6.3.2 Publiserte sammendrag og data fra godkjent preparatomtale (SPC) for Gardasil

For Gardasil som har fått markedsføringstillatelse i en rekke land har sammenslåtte analyser av fire enkeltstudier (Studiene 005, 007, 013, 015; se tabell 7) blitt presentert på internasjonale kongresser <sup>89,90</sup>. Slik informasjon foreligger også som underlag for godkjeningsprosedyren, og er tilgjengelig for offentligheten gjennom den godkjente norske preparatomtalen (Summary

of Product Characteristics: SPC) som er omtalt i dette kapittelet <sup>79</sup>.

For Cervarix som enda ikke har markedsføringstillatelse i noe land er disse resultatene enda ikke offentlig tilgjengelige, og kan derfor ikke presenteres i samme detalj i denne rapporten.

#### 6.3.2.1 Effekt mot forstadier til livmorhalskreft i "per protokol populasjonen"

Tilstrekkelige data om vaksineeffekt på forekomsten av histologisk bekreftede forstadier til livmorhalskreft (CIN 2/3, ACIS) er foreløpig kjent bare for den kvadrivalente vaksinen.

I den kombinerte analysen av den kvadrivalente vaksinen var det blant ca. 8500 vaksinerte ingen tilfeller av CIN 2/3 eller ACIS forårsaket av HPV 16/18, mot 53 i tilsvarende antall i placebogrupperen, dvs. en vaksineeffekt på 100 % (95 % CI: 92.9-100.0), se tabell 7. Hvis man bare tok med HPV 16/18-relatert CIN 3 og ACIS

**Tabell 7** Beskyttelseeffekt av kvadrivalente HPV-vaksine mot CIN 2/3 og kjønnsvorter i per protokoll populasjonen (PPP) #.

	Gardasil		Placebo		% effekt (95 % CI)
	n	Antall tilfeller	n	Antall tilfeller	
<b>HPV 16- eller HPV 18-relaterte CIN 2/3 eller ACIS</b>					
Protokoll 005*	755	0	750	12	100.0 (65.1-100.0)
Protokoll 007	231	0	230	1	100.0 (<0.0-100.0)
Protokoll 013	2200	0	2222	19	100.0 (78.5-100.0)
Protokoll 015	5301	0	5258	21	100.0 (80.9-100.0)
Komb. protokoller	8487	0	8460	53	100.0 (92.9-100.0)
<b>HPV 6/11/16/18-relaterte kjønnsvorter</b>					
Protokoll 007	235	0	233	3	100.0 (<0-100.0)
Protokoll 013	2261	0	2279	29	100.0 (86.4-100.0)
Protokoll 015	5401	1	5387	59	98.3 (90.2-100.0)
Komb. protokoller	7897	1	7899	91	98.9 (93.7-100.0)

# Hentet fra Gardasil SPC.

\* Kun evaluert HPV 16 L1 VLP-komponenten av Gardasil  
Protokoll 013 = Future I, Protokoll 015 = Future II

var tallene 0 og 32 respektivt, og hvis man også inkluderte HPV 6/11/16/18-relatert lette celleforandringer i analysen (CIN 1/2/3 og ACIS) var det fire tilfeller i vaksinegruppen og 83 i placebogruppen, tilsvarende 95,2 % effekt (95 % CI: 87,2-98,7).

PPP- gruppen (per protocol populasjonen) omfattet kvinner i alderen 16-23 år som aldri hadde fått påvist celleforandringer, ikke hadde mer enn fire livstids seksualpartnere, hadde fulgt vaksine-programmet fullt ut, og i løpet av vaksinasjonsperioden ikke hadde fått påvist HPV-infeksjon.

Oppsummerende kan det konkluderes med at i en slik befolkningsgruppe er HPV-vaksinen Gardasil svært effektiv både med hensyn til å forebygge forstadier til livmorhalskreft og forhindre kjønnsvorter forårsaket av de HPV-typer vaksinen er utviklet mot. Påvist beskyttelse mot histologisk verifiserte forstadier (CIN 2/3) til livmorhalskreft, er grunnlaget for å anse vaksinenes kreftforebyggende effekt som dokumentert.

### 6.3.2.2 Effekt mot forstadier til livmorhalskreft i "intention to treat populasjonen"

I den kombinerte analysen av de fire enkeltstudiene med Gardasil ble det utført egne analyser der også de deltagerne som ikke hadde fulgt protokollen helt ble inkludert. Det ble utført analyse på to såkalte "intention to treat" populasjoner.

Den første "modified intention to treat" populasjonen (MITT-1), består av alle deltagere som fikk minst en dose vaksine eller placebo og som var HPV-negative for relevant(e) HPV-typer ved studiestart. I denne gruppen var det ett tilfelle av CIN 2/3 og ACIS forårsaket av HPV-16/18 blant 9300 med aktiv vaksine, mot 81 i tilsva-

rende antall i placebogruppen, det vil si en vaksineeffekt på 99 % (95 % CI: 93-100)<sup>89 90</sup>. Dette avspeiler mer situasjonen i det virkelige liv.

Den andre "modified intention to treat" populasjonen (MITT-2), inkluderte alle kvinner uansett hvilken HPV-status som ble påvist ved dag én, og i analysen av MITT-2 startet tellingen av tilfeller en måned etter første dose, tabell 8. Som det fremgår av tabellen daler vaksineeffekten betydelig i denne gruppen. Den totale beskyttelseeffekt av vaksinen mot HPV-6/11/16/18- assosiert CIN 1-3 eller ACIS i denne gruppen var 46,4 % (95 % CI: 35,2-55,7)<sup>79</sup>. Dette demonstrerer klart at vaksinene er forebyggende, og mister sin effekt jo mer eksponert vaksinegruppen har vært for HPV-infeksjon.

Det er fremlagt resultater som viser at de som har gjennomgått infeksjon og er seropositive for én HPV type oppnår beskyttelse mot de andre typene som vaksinen dekker<sup>80,91</sup>.

### 6.3.2.3 Effekt mot forstadier til kreft i ytre kjønnsorganer i per protokoll populasjonen

I den kombinerte analysen (Protokoll 007, 013 og 015, som er presentert i tabell 7 for forstadier til livmorhalskreft), var vaksinenes beskyttelseeffekt mot HPV 6-, 11-16-, eller 18-relaterte høygradig vulvaslesjoner (VIN 2/3) 100 % (95 % CI: 41,4-100,0)<sup>79</sup>. Disse sammenslåtte analysene omfattet knapt 7900 deltagere i både vaksine og placebogruppen. Til sammen var det åtte tilfeller av VIN 2/3, alle forekom i placebogruppen<sup>79</sup>. Dette bekrefter at vaksinen gir god beskyttelse også mot forstadier til kreft i de ytre kjønnsorganer hos kvinner i PPP-gruppen.

Vaksinenes beskyttelseeffekt mot høygradige vaginale lesjoner (VAIN 2/3) nådde ikke statistisk signifikans. Til

**Tabell 8** Beskyttelseeffekt mot forstadier til kreft i livmorhals og ytre kjønnsorganer, og kjønnsvorter, av kvadrivalent HPV-vaksine på den modifiserte ITT populasjonen (MITT-2) som inkluderte kvinner med minst én vaksinedose, uansett HPV-status, ved inklusjon i studiene<sup>α</sup>.

Endepunkter	Gardasil eller HPV 16 L1 VLP-vaksine		Placebo		% Reduksjon (95 % CI)
	n	Tilfeller	n	Tilfeller	
HPV 16/18-relatert CIN 2/3 eller AIS*	9831	122	9896	201	39.0 (23.3-51.7)
HPV 16/18-relatert VIN 2/3 **	8954	7	8962	18	61.0 (2.1-86.2)
HPV 6/11/16/18-relaterte kjønnsvorter **	8954	58	8962	184	68.5 (57.5-77.0)

<sup>α</sup> Hentet fra Gardasils SPC

\* Protokoll 005, 007, 013 og 015 kombinert

\*\* Protokoll 007, 013 og 015 kombinert

sammen var det fem tilfeller av VAIN 2/3, alle forekom i placebogruppen <sup>79</sup>.

#### **6.3.2.4 Effekt mot kjønnsvorter i per protokoll populasjonen**

Den kvadrivalente vaksinen har effekt også mot kjønnsvorter. I tillegg til å dekke de onkogene HPV-genotypene 16 og 18, retter vaksinen seg mot genotypene 6 og 11, som er årsak til ca. 90 % av kjønnsvorter. I den kombinerte analysen av flere studier som er presentert gjennom konferansesammendrag <sup>89, 90</sup>, og i den godkjente preparatomtalen for Gardasil <sup>79</sup>, fremgår det at det ble funnet ett tilfelle av kjønnsvorter blant ca. 7900 deltakere i vaksinegruppen mot 91 tilfeller blant et tilsvarende antall deltakere i kontrollgruppen. Dette gir en vaksineeffekt på 98.9 % (95 % CI: 93.7-100.0) mot kjønnsvorter, se tabell 7.

#### **6.3.2.5 Effekt hos immunsupprimerte**

Evnen til å bli kvitt HPV-infeksjon og assosierte lesjoner er signifikant redusert hos immunsupprimerte pasienter slik som organtransplanterte og hiv-positive, sammenlignet med ikke immunsupprimerte <sup>92, 93</sup>. Slike pasienter får mer alvorlig HPV-relatert sykdom og har større risiko for HPV-assosiert kreft. Hiv-positive kvinner har for eksempel åtte ganger høyere risiko for livmorkreft enn hiv-negative <sup>94</sup>, og hiv-positive menn har en betydelig forhøyet risiko for analcancer <sup>45</sup>. En forebyggende HPV-vaksine kunne derfor potensielt være viktig for slike pasienter. En review artikkel i Nature vurderte denne problemstillingen i 2006 <sup>95</sup>. Det er fortsatt uavklart hvordan immunsupprimerte pasienter vil respondere på en HPV-vaksine, for eksempel om de vil trenge høyere vaksinedose og oftere oppfriskningsdoser. Siden HPV-infeksjon er så vanlig i den voksne befolkningen, vil vaksinasjon av immunsupprimerte voksne trolig ha begrenset effekt. Vaksineeffekt er ikke vurdert hos immunsupprimerte barn, eller hos pasienter som har fått vaksinen som barn og senere blir immunsupprimerte.

### **6.4 Varighet av HPV-vaksinens virkning**

Med den bivalente vaksinen (Cervarix) foreligger resultater på opptil 53 måneders observasjon <sup>84</sup> og antistoffnivåene mot både HPV 16 og 18 holder seg tilnærmet på samme nivå som ved ca. 18 måneder <sup>80</sup> og med stor forskjell fra placebogruppen <sup>84</sup>.

For den monovalente HPV-16 vaksinen foreligger resultater opptil 48 måneder <sup>82</sup>. Også her holder antistoffnivåene seg høye med bare en liten reduksjon fra måned 18 til måned 48. De ligger klart høyere enn etter naturlig

HPV-infeksjon ved 48 måneder. For den kvadrivalente vaksinen er 60 måneders observasjon publisert, med lignende funn som for den bivalente vaksinen <sup>85</sup> når det gjelder antistoffnivå mot HPV 16. Antistoffnivået mot HPV 18 holder seg imidlertid ikke like godt <sup>3</sup>.

### **6.5 HPV-vaksinen har ikke terapeutisk effekt**

Det er presentert resultater som viser at individer som har vært eksponert for virusstypene i vaksinene får en høyere antistoffstigning, men det er ikke vist at dette har en terapeutisk effekt på eventuell vedvarende infeksjon, eller eksisterende celleforandringer. Det er heller ikke grunn til å anta effekt på kreft <sup>91</sup>.

### **6.6 Kryssbeskyttelse mot andre mot andre HPV-genotyper**

Det knytter seg stor interesse til om vaksinene kan gi beskyttelse mot flere HPV-genotyper enn det vaksinene er utviklet for. Teoretisk kan dette tenkes for de genotypene som er svært like. Også her vil det relevante målet for slik beskyttelse være forebyggelse av histologisk verifisert CIN2/3 forårsaket av andre HPV-genotyper. Til nå har ingen av de to vaksinene dokumentert slik kryssbeskyttelse, men det er heller ikke presentert resultater som taler mot dette.

Som surrogat for dette endepunktet har man studert dette på andre måter: a) Beskyttelse mot cytologisk lavgradige celleforandringer, b) kryssbindende antistoffer mot andre virus og c) kryssbindende og nøytraliserende antistoffer <sup>91</sup>. Kort oppsummert kan det være tidlig indikasjon på kryssbeskyttelse, men sammenlignbare data mellom de to vaksinene foreligger ikke. I dag er det for tidlig å vurdere om dette blir en klinisk relevant effekt.

### **6.7 Bivirkninger av vaksinene**

Kunnskapssenterets systematiske gjennomgang av de publiserte studiene viste at det ikke er rapportert alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger i noen av de publiserte studiene. De fleste deltagerne i disse studiene, både i kontroll- og i vaksinegruppen rapporterte smerter, hevelse og irritasjon på injeksjonsstedet. Se tabell 9. I tillegg til lokale bivirkninger, var feber også en hyppig systemisk bivirkning.

Andelen med lokale bivirkninger var noe høyere i vaksinegruppen enn i kontrollgruppen i alle studiene. Antall inkluderte deltakere i de publiserte studiene er for få

(totalt ca. 5000 deltagere) og oppfølgingstiden for kort til å oppdage sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger<sup>3</sup>.

**Tabell 9.** Ikke-alvorlige bivirkninger assosiert med vaksineringsen\*

Studie	Kontrollgruppen		Vaksinegruppen	
	Smerter ved injeksjonsstedet	Systemiske bivirkninger	Smerter ved injeksjonsstedet	Systemiske bivirkninger
<b>Ault, 2004</b> <sup>96</sup>	11/13 (85 %)	11/13 (85 %)	26/27 (96 %)	19/27 (70 %)
<b>Fife 2004</b> <sup>97</sup>	11/28 (39 %) # 17/27 (63 %)	5/28 (18 %) 15/27 (56 %)	20/28 (71 %) 35/45 (78 %)	8/28 (29 %) 23/45 (51 %)
<b>Harro 2001</b> <sup>98</sup>	22,9 %	5,7 %	36,7-51,9 %	10-11 %
<b>Koutsky 2002</b> <sup>80</sup>	947/1198 (82,3 %)	500/1198 (43,5 %)	975/1194 (86,3 %)	470/1194 (41,6 %)
<b>Poland 2005</b> <sup>99</sup>	88 %	44 %	85-88 %	42,3-46,9 %
<b>Villa 2005</b> <sup>85</sup>	212/274 (77 %)	90/274 (33 %)	234/272 (86 %)	104/272 (38 %)
<b>Harper 2004</b> <sup>83</sup>	472/538 (87,7 %)	462/538 (85,9 %)	499/531 (94,0 %)	458/531 (86,3 %)

#: Tall for HPV-11 er presentert i øverste rad og for HPV-16 under. Det er vist tall for 50 µg HPV-11 og 40 µg HPV-16

\* Hentet fra Kunnskapscenterets rapport<sup>3</sup>.

Preparatomtalen for Gardasil bygger, i tillegg til de publiserte studiene på de store, fase III-studiene som omfattet 11 813 deltagere i vaksinegruppen og 9701 i kontrollgruppen. Oppfølgingstiden var fire år. I preparatomtalen er det angitt at mer enn én av hundre fikk blødning og kløe på injeksjonsstedet, mens bronkospasme og urticaria var svært sjeldne bivirkninger. Urticaria var sjeldnere blant dem som fikk Gardasil enn blant de som fikk placebo<sup>79</sup>. Det ble til sammen rapportert om åtte tilfeller av uspesifikk artritt; seks i Gardasilgruppen og to i placebogruppen<sup>79</sup>.

## 6.8 Graviditet, amming og kombinasjon med p-piller

Data foreligger bare for den kvadrivalente vaksinen og baserer seg på den godkjente legemiddelomtalen<sup>79</sup>. Dyrestudier gir ikke mistanke om skadelig effekt på svangerskapsforløp, foster eller utvikling etter fødsel. Spesifikke studier på gravide kvinner er ikke utført, men en del kvinner ble gravide i forbindelse med studiene,

selv om bruk av antikonsepsjon var en forutsetning for å delta.

Til sammen 2266 kvinner, omtrent likt fordelt mellom vaksine- og placebogruppen, rapporterte minst ett svangerskap. Generelt var svangerskapsutfallene sammenlignbare hos dem som brukte den kvadrivalente vaksinen og dem som fikk placebo. Data fra tilfeller der vaksinen ble gitt under graviditet indikerte ingen sikkerhetsrisiko, men dataene er ikke tilstrekkelig til å vurdere sikkerhet fullt ut, slik at i den godkjente preparatomtalen anbefales det at vaksinen ikke gis til gravide.

Til sammen 995 ammende mødre ble gitt enten vaksine eller placebo. Det ble ikke funnet forskjell i bivirkninger verken hos mødre eller barn i noen av gruppene. Vaksinen kan derfor gis til ammende mødre. Knapt 60 % av kvinner i alderen 16 til 26 år som deltok i vaksineutprøvingene brukte hormonelle prevensjonsmidler. Dette påvirket ikke immunresponsen. HPV-vaksine og p-piller kan derfor kombineres.



## 6.9 Vaksinasjon av barn

**Tabell 10** Sammenligning av immunrespons\* hos gutter og jenter 9-15 år, og unge kvinner 16-26 år (per protokol populasjonen) basert på antistofftiter en måned etter fullført vaksinerings #.

	Gutter 9 - 15 år (Protokoll 016 og 018)		Jenter 9 - 15 år (Protokoll 013 og 015)		Unge kvinner 16 - 26 år (Protokoll 016 og 018)	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
<b>HPV 6</b>	901	1038 (975-1105)	927	931 (877-989)	2827	542 (527-559)
<b>HPV 11</b>	901	1392 (1304-1485)	927	1306 (1226-1390)	2827	766 (741-793)
<b>HPV 16</b>	900	6091 (5640-6579)	929	4945 (4584-5335)	2707	2314 (2206-2427)
<b>HPV 18</b>	905	1359 (1256-1470)	932	1046 (971-1127)	3040	461 (444-478)

GMT- Geometrisk middelværdi titer i mMU/ml (mMU= milli-Merck enheter)

\*Målt ved en Kompetitive Luminex immunoassay (cLIA)-metode; Mengde serum anti-HPV 6, 11, 16 og 18 immunoglobulin ble uttrykt i egendefinerte enheter (milli-Merck enheter per milliliter eller mMU/ml) i forhold til en standardkurve"

# Hentet fra Gardasil's SPC<sup>79</sup>

De anbefalte endepunktene for studier av vaksineeffekt, det vil si forstadier til livmorhalskreft, kan ikke benyttes hos barn fordi disse tilstandene ikke finnes her og man kan ikke gjøre gynekologiske undersøkelser. Hos aldersgruppen 9-16 år er imidlertid antistoffrespons og sikkerhet av vaksinen undersøkt. Med den bivalente vaksinen er bare jenter studert<sup>100</sup>, mens den kvadrivalente vaksinen er studert hos begge kjønn. Resultatene er sammenfallende; vaksinen tolereres tilsvarende godt som hos unge voksne, antistoffresponsen er høyest hos de yngste og noe høyere hos gutter enn hos jenter, se tabell 10.

En sammenligning av resultatene fra studiene hos 9-15 år gamle jenter og gutter med resultater fra tidligere studier hos 16-26 år gamle unge kvinner, viser at vaksinen gir en bedre anti-HPV-respons hos ungdommene enn hos de unge kvinnene, se tabell 10.

Immunresponsen hadde sammenheng med alder, og anti-HPV-nivåer en måned etter fullført vaksinerings var merkbart høyere hos barn under 12 år enn hos de som var eldre. Basert på denne sammenligningen av immunrespons kan man anta at den kvadrivalente vaksinen også har beskyttelseeffekt mot HPV-infeksjon hos jenter og gutter fra 9-15 år.

## 6.10 Nytte av vaksinen for jenter og kvinner i ulike aldre

**9-12 år.** I denne aldersgruppen har jentene ennå ikke debutert seksuelt og har derfor høyst sannsynlig ikke

vært eksponert for HPV-infeksjon. Det betyr at man kan forvente å oppnå full vaksineeffekt mot de HPV-typene som vaksinen dekker.

**13-16 år.** Median seksuell debutalder for unge norske jenter er nå trolig 16 år. Se kapittel 4.2 Seksuell debutalder. Det betyr at halvparten har hatt sex når de er 16 år. Også i denne aldersgruppen vil de fleste ikke ha debutert seksuelt, og god vaksineeffekt kan forventes mot de HPV-typene som vaksinen dekker.

**16-26 år.** Dette er også innenfor den godkjente aldersindikasjon som er gitt av Legemiddelverket for den kvadrivalente vaksinen. I denne aldersgruppen vil en tiltagende andel være eksponert for en eller flere HPV-typer. Derved vil den potensielle nytten antas å avta hos de eksponerte idet det ikke er dokumentert at vaksinen har en terapeutisk effekt ved vedvarende infeksjon. Det er i denne aldersgruppen vaksinen er utprøvd. Totalt 73 % av deltakerne i den såkalte PPP gruppen hadde ikke tegn til aktuell eller tidligere HPV-infeksjon<sup>79</sup>, det vil si at de var både PCR og antistoff negative for alle de fire HPV-typene ved inklusjon i studien.

**Eldre enn 26 år.** Dette er utenfor godkjent indikasjon fra Legemiddelverket fordi effekten av vaksinen til nå ikke er dokumentert i denne gruppen. Det er imidlertid flere pågående studier i denne aldersgruppen slik at eventuell effekt vil bli belyst i tiden som kommer.

Mange kvinner både over og under 26 år vil søke lege for å få råd. Markører som sier noe om risiko for tidligere HPV-infeksjon vil være eget og partners antall

seksualpartnere gjennom livet. Nytte av vaksinasjon vil være avhengig av tidligere HPV-eksponering, og på individuelt nivå blir derfor alder en upresis markør. For eksempel vil en 16 åring med mange partnere kunne ha mindre nytte av vaksinasjon enn en 30 åring med en eller få partnere. Det er vist at risiko for smitte med HPV-16 øker med 4 prosentpoeng for hver ny seksualpartner <sup>101</sup>. Dette er imidlertid statistisk gjennomsnitt, og for den enkelte er det umulig å forutsi sannsynlighet for smitte presist.

## 6.11 Nytte av vaksinen hos gutter og menn i ulike aldre

Menn kan forventes å ha liknende effekt av vaksinen som kvinner, men færre krefttilfeller vil kunne forhindres hos menn. I en fase 1 studie synes immunresponsen av vaksinen å være den samme for menn som for kvinner <sup>102</sup>, og 10-15 år gamle gutter har god immunrespons av den kvadrivalente vaksinen <sup>103</sup>.

HPV-infeksjon er betydelig bedre beskrevet hos kvinner enn hos menn, og effekten av HPV vaksine for menn på forstadier til kreft er ennå ukjent. Fase 3 HPV-vaksine studier for menn er nå igang, men resultatene kommer først om tre til fire år.

**9-15 år.** Sikkerhet og antistoffrespons etter vaksinasjon med den kvadrivalente vaksinen er dokumentert for denne aldersgruppen, tabell 10. Median seksuell debutalder for gutter i Norge er 17 år. I aldersgruppen

9-15 år vil de aller fleste ikke ha debutert seksuelt, og har derfor høyst sannsynlig ikke vært eksponert for de aktuelle HPV-typene. Effekten antas å være den samme som for jenter, men dette må dokumenteres.

**Aldersgruppen over 15 år.** Fordi ingen studier foreligger, er vaksinen ikke godkjent for gutter og menn over 15 år. Man må likevel vente at menn i denne aldersgruppen vil søke råd hos lege om vaksiner. Med økende alder og økende antall livstids seksualpartnere vil mange være kolonisert med én eller flere av de HPV-genotypene som vaksinen dekker. Vaksinen vil likevel trolig ha effekt mot de resterende typene slik som hos kvinner.

HPV-assosierte kreftformer forekommer ikke like hyppig hos menn som hos kvinner, men noen grupper menn er særlig utsatt. Menn med immundefekt, inkludert hiv-positive menn, har betydelig økt risiko for HPV-infeksjon med utvikling av kreft. Det samme gjelder menn som har sex med menn. Disse har like stor risiko for å få analkreft som kvinner som ikke deltar i screeningprogrammet har for å få livmorhalskreft, se kapittel 3.4.4.

## 6.12 Neste generasjon HPV-vaksiner

Det er ventet at de nåværende HPV-vaksinene om noen år vil bli erstattet av en ny generasjon vaksiner som dekker flere av de onkogene genotypene. Det er allerede studier i gang med vaksiner som dekker flere HPV-genotyper og disse vil kunne beskytte mot en større andel av tilfellene av livmorhalskreft.



Foto: Luth

# 7 Internasjonale anbefalinger om bruk av HPV-vaksinen

Gardasil er per februar 2007 godkjent i 55 land, inkludert EU/EØS, USA, Canada og Australia. I forbindelse med godkjenningen av Gardasil i USA, har Merck forpliktet seg overfor FDA til å følge opp langtidseffekten av vaksinen. Denne oppfølgingen er blant annet planlagt å foregå i Norge, forutsatt at Gardasil blir godkjent i Norge og tatt i bruk i vaksinasjonsprogrammet.

GlaxoSmithKlines vaksine Cervarix, har foreløpig ikke markedsføringstillatelse i noe land. GSK har søkt om markedsføringstillatelse for vaksinen i en rekke land, inkludert EU/EØS, Canada og Australia. Det foreligger foreløpig bare data for Cervarix fra studier av kvinner, og vaksinen er derfor søkt godkjent kun til bruk hos kvinner.

Mange land vurderer for tiden om HPV-vaksine skal inkluderes i vaksinasjonsprogrammet, og flere lederartikler i ledende internasjonale medisinske tidsskrift har tatt til orde for å innføre HPV-vaksine i nasjonale vaksinasjonsprogram for barn og unge. En leder i Lancet fra høsten 2006 konkluderer med at EUs medlemsstater bør innføre vaksinasjon av jenter i 11-12 års alder <sup>104</sup>. En leder i BMJ fra 2005 anbefaler at alle land bør aktivt starte planlegging, samt budsjettering for HPV-vaksinering. Denne lederen har også listet opp et sett av spørsmål som bør besvares i en slik prosess i det enkelte land <sup>105</sup>. Dette er også spørsmål arbeidsgruppen som Folkehelseinstituttet nedsatte har hatt i sitt mandat (se kapittel 2.2).

I USA har CDC's Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP) anbefalt at Gardasil skal inkluderes i vaksinasjonsprogrammet og gis til jenter i 11-12 årsalderen <sup>106</sup>.

CDC har videre vedtatt å inkludere Gardasil i CDC's Vaccines for Children program, et program som har som mål å sørge for at barn som ikke er dekket eller er utilstrekkelig dekket av helseforsikring og ikke har råd til å betale for vaksinasjon, får vaksinene i barnevaksinasjonsprogrammet gratis <sup>106</sup>.

I Australia har myndighetene bestemt at Gardasil skal implementeres i vaksinasjons-programmet fra 2007,

og gis til 12-13 år gamle jenter gjennom skolehelse-tjenesten. I forbindelse med innføringen av vaksinen i programmet vil myndighetene også tilby gratis innhentingsvaksinasjon av jenter/kvinner fra 14 til 26 år <sup>107</sup>.

I Canada har den nasjonale vaksinasjonskomitéen (The National Advisory Committee on Immunization) anbefalt at HPV vaksine gis til jenter/kvinner fra 9 til 26 år <sup>108</sup>, men det er foreløpig ikke tatt noen beslutninger vedrørende finansiering av vaksinen.

Østerrike har vedtatt å inkludere HPV vaksine i vaksinasjonsprogrammet, men det er foreløpig ikke bestemt om vaksinen vil bli refundert. Vaksinen anbefales her gitt til, både jenter og gutter i alderen 9 til 15 år og til kvinner i alderen 16-26 år.

Italia har bestemt at HPV vaksinen skal inkluderes i vaksinasjonsprogrammet og gis gratis til alle jenter på 12 år.

Det tyske vaksinasjonsrådet, STIKO (Die Standige Impfkommission) har nylig anbefalt generell vaksinasjon av jenter i alderen 12 til 17 år <sup>109</sup>. Allerede før denne anbefalingen kom, hadde flere helseforsikrings-selskap (som til sammen dekker 46 % av alle tyske jenter) bestemt at de vil refundere HPV-vaksine til jenter/unge kvinner i denne aldersgruppen.

I Frankrike har myndighetene nylig (mars 2007) anbefalt vaksinasjon av 14 år gamle jenter. Det anbefales også at jenter og unge kvinner fra 15 til 23 år, som enda ikke har debutert seksuelt eller som nylig (i løpet av det siste året) har debutert, blir tilbudt vaksine. Avgjørelse vedrørende refusjon via det nasjonale trygdebudsjettet ventes før sommeren. De tre største franske helseforsikrings-selskapene hadde, allerede før denne anbefalingen kom, besluttet å tilby Gardasil med redusert pris til sine forsikringstakere, inntil den eventuelt blir refundert.

I Luxemburg har helsemyndighetene (Conseil Supérieur d'Hygiene) nylig (mars 2007) anbefalt at vaksinen skal tilbys alle jenter i 11-12 års alderen og at jenter opp til 18 år skal tilbys innhentingsvaksinasjon, men finansiering er hittil uavklart.



# Tilleggseffekter ved HPV-vaksinasjon

Ved HPV-vaksinering av jenter i Norge forventes helseeffekter utover en reduksjon av livmorhalskreft, kreft i de ytre kjønnsorganer hos kvinner og forstadiene til disse kreftformene. Tilleggseffektene vil være knyttet til HPV-vaksinens virkning på annen HPV-assosiert kreft hos kvinner, flokkimmunitet som kan bidra til å senke forekomsten av HPV-assosiert kreft hos menn, og færre komplikasjoner knyttet til behandlingen av livmorhalskreft og forstadiene til livmorhalskreft fordi det forventes en reduksjon av disse tilstandene.

## 8.1 HPV-assosiert kreft i andre organer enn kvinnelige genitalia

HPV er også assosiert med kreft som utgår fra plateepitel eller kjertelepitel i andre organer enn kvinnelige genitalia, som kreft i endetarmskanalen, penis og i munnhule og svelg. Dette er det redegjort for i kapittel 3 om HPV-infeksjon, særlig i kapittel 3.4.

Det er biologisk plausibelt at en HPV-vaksine også vil forebygge kreft i andre organer der kreftutvikling er assosiert med de samme genotypene som vaksinen dekker. Dette vil primært gjelde kreftutvikling hos kvinner som blir vaksinert i ung alder. På grunn av effekt av flokkimmunitet, vil man også kunne forvente noe nedgang i HPV-assosierte krefttilfeller hos menn, med unntak av menn som har sex med menn hvor nedgangen forventes å bli mindre.

## 8.2 Komplikasjoner etter behandling av forstadier til livmorhalskreft

I kapitlet om livmorhalskreft (kapittel 4) redegjøres det for hvor mange celleprøver som krever oppfølging i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Tall fra Kreftregisteret viser at ca. 6300 kvinner i 2005 måtte til utvidet diagnostikk med spesialundersøkelse hos gynekolog, som inkluderer kolposkopi (mikroskopi) og vevsprøvetaking (biopsi). Gjennomsnittlig har knapt 3000 kvinner per år, i de siste fem år, måttet gjennomgå konisering, hvilket betyr at en kjegleformet bit av livmorhalsen opereres bort på grunn av alvorlige celleforandringer. Det er sann-

synligvis en underrapportering til Kreftregisteret på hvor mange som gjennomgår denne operasjonen.

I eldre studier basert på knivkonisering ble det rapportert en økt risiko av for tidlig fødsel i senere svangerskap etter en slik operasjon<sup>110</sup>. Denne metoden er nå forlatt til fordel for laserkonisering og elektroslyngeoperasjoner. Disse operasjonene er enklere. Man har også antatt at metodene er mer skånsomme, og trolig ikke har de samme uheldige effektene.

Resultatene har til dels vært motstridende, men i en nylig metaanalyse konkluderes det med at risikoen for for tidlig fødsel er noe økt også for laserkonisering og elektroslyngeoperasjoner<sup>111</sup>. Det må anføres at dataunderlaget fortsatt er begrenset.

Det er nylig publisert en stor studie fra Finland som omfatter knapt 26 000 koniserte kvinner med påfølgende ca. 8200 svangerskap. Denne studien bekrefter at enhver kirurgisk behandling av celleforandringer, inkludert elektroslyngeoperasjoner, medfører økt risiko for for tidlig fødsel, lav fødselsvekt hos barna og økt perinatal dødelighet<sup>112</sup>.

I en norsk studie fra 1993 ble det påvist at også konisering med laserteknikk øker risikoen for for tidlig fødsel<sup>113</sup>; 38 % av de laserkoniserte kvinnene fødte prematurt ( $\leq 37$ . uke) mot 6 % av kontrollene. I en ny norsk multi-senter studie av Sjøborg og medarbeidere, der 742 svangerskap ble studert etter konisering (laser- og slyngeoperasjoner), fant man at risikoen for preterm fødsel var 3-4 ganger høyere blant de koniserte kvinnene enn blant de ikke-koniserte kvinnene.

Risikoen for å føde før uke 28 var mer enn tidoblet blant de koniserte kvinnene enn de ikke-koniserte kvinnene<sup>114</sup>. Resultatene av andre norske studier er i løpet av de siste årene presentert på årsmøter i Norsk Gynekologisk forening og Nordisk Kongress for gynekologer med publiserte resymeer<sup>115, 116</sup>. I en omfattende registerstudie, basert på data fra Kreftregisteret og Fødselsregisteret, gjorde Albrechtsen og medarbeidere samme funn. Studien omfattet over 5000 svangerskap hos kvinner etter konisering, og viste størst risikoøkning for de svært for tidlige fødsler<sup>114</sup>.

Risikoen for permanente skader hos alt for tidlig fødte barn er betydelig. Den er mindre hos barn født etter 30 ukers svangerskapslengde. Store ressurser brukes årlig for å ivareta for tidlig fødte barn. For å fastslå hvor stor nytte en forebyggende HPV-vaksine kan ha på dette området, og hvor stor andel av de for tidlige fødsle som skyldes konisering, kreves en grundigere analyse.

Konsekvensen av en eventuell HPV-vaksinering av kommende generasjoner kvinner i Norge, vil være at færre trenger konisering for celleforandringer med medfølgende komplikasjoner. Dette er et vesentlig element i en totalvurdering av nytten av en HPV-vaksine.

Til grunn for arbeidsgruppens anbefalinger ligger dokumentasjon på at det er utviklet forebyggende vaksine mot HPV-infeksjon med svært god vaksineeffekt på forstadier til livmorhalskreft og forstadier til HPV-assosiert kreft i de ytre kjønnsorganer hos kvinner. Vaksinene har ikke gitt alvorlige bivirkninger.

## 9.1 Innføring av HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet

Arbeidsgruppen har lagt vekt på forekomsten av livmorhalskreft i Norge, og at sykdommen det siste tiåret (1996 - 2005) har rammet mellom 345 og 268 kvinner årlig. Det er den nest hyppigste kreftformen hos norske kvinner under 35 år. Det er en alvorlig sykdom som selv med et omfattende screeningprogram fører til dødsfall blant relativt unge kvinner. Antall kvinner som dør av livmorhalskreft har vært fallende det siste tiåret; fra knapt 150 til 81 i 2004. Forstadier til livmorhalskreft forekommer hos langt flere enn dem som får kreft og krever oppfølging av helsevesenet. Nødvendig kirurgisk behandling kan gi alvorlige bivirkninger, slik som overhyppighet av for tidlig fødsel.

Forstadier til kreft kan påvises som celleforandringer i prøver fra livmorhalsen. Kvinner i aldersgruppen 25-69 år anbefales å ta prøver rutinemessig hvert tredje år. Når det påvises celleforandringer, fører det til hyppigere prøvetaking og mye engstelse hos de kvinnene det gjelder. Det frarådes å ta celleprøver av kvinner under 25 år. Dette fører til unødvendig mange oppfølgingsprøver i en alder hvor de fleste kvinner får sin første HPV-infeksjon som over 90 % blir kvitt uten behandling.

Det er vist at ca. 10 % av alle seksuelt aktive vil få synlige kjønnsvorter. I de aller fleste tilfellene forsvinner kjønnsvortene uten eller med enkel behandling i løpet av noen måneder, men en del vil få langvarige kjønnsvorter med derav følgende redusert livskvalitet. Den ene av de to HPV-vaksinene forebygger også kjønnsvorter.

HPV-vaksinen skal gis før HPV-smitte for å få full effekt. HPV-infeksjonen blir overført seksuelt. Det er derfor

rasjonelt å gi HPV-vaksine før seksuell debut. Arbeidsgruppen anbefaler som det viktigste tiltaket nå, basert på foreliggende vitenskapelig dokumentasjon:

- Å innføre HPV-vaksinen i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet for jenter i 11-12 års alder

Arbeidsgrupper anbefaler videre:

- Da medianalder for seksuell debut for jenter i Norge er 16 år, vil også jenter i aldersgruppen 13-16 år ha god nytte av å bli vaksinert. Denne aldersgruppen bør tilbys vaksine ("innhentingsvaksinasjon"), samtidig med at det startes et fast vaksinasjonsprogram for 11-12 års gamle jenter. Aldersgruppen 11-16 år kan derved bli fullvaksinert ved start av vaksinasjonsprogrammet
- Ettersom vaksinene er nye, kjenner vi ennå ikke varigheten av beskyttelsen hos de vaksinerte etter grunnvaksineringen. Behovet for en eventuell oppfriskningsdose (boosterdose) er ennå ikke klarlagt. Forskningen på dette feltet må følges tett for å kunne fastsette om, og eventuelt når det bør gis en booster-dose.

Gutter og menn rammes også av HPV-infeksjon, men forekomsten av HPV-assosierte kreftformer og forstadier er ikke like hyppige som hos kvinner. HPV-infeksjon er betydelig bedre beskrevet hos kvinner enn hos menn. Effekten av HPV-vaksine på forstadier til HPV-assosiert anogenital cancer hos menn er ennå ikke dokumentert. Immunrespons og bivirkninger etter vaksinasjon med HPV-vaksine er undersøkt hos gutter med like gode, eller enda bedre resultater enn hos jenter.

Både penis og analkreft er assosiert med HPV-infeksjon. Blant menn som har sex med menn er antagelig risikoen for å få analkreft større enn kvinners risiko for å få cervix cancer blant annet fordi det ikke finnes et screeningprogram for dette. Analkreft er i dag hyppigere hos norske kvinner enn hos menn. Det er biologisk plausibelt at vaksinen vil ha effekt på HPV-assosiert peniscancer og på analcancer hos begge kjønn. Siden vaksineeffekt hos menn på forstadier til HPV-assosiert anogenital kreft ikke er vist, mener arbeidsgruppen:

- Det for tidlig å anbefale vaksinasjon for gutter i vaksinasjonsprogrammet på det nåværende tidspunkt. Når det foreligger mer forskning på vaksinens virkning på forstadier av HPV-assosiert anogenital kreft hos menn, bør dette vurderes på nytt.

## 9.2 Individuell indikasjon for vaksinasjon av kvinner

### 9.2.1 Aldersgruppen 16-26 år

Den potensielle nytten av vaksinen vil avta med alderen etter seksuell debut i takt med at de fleste blir smittet med en eller flere HPV-genotyper. Det er anslått at over 70 % av seksuelt aktive vil få en HPV-infeksjon i løpet av livet. Infeksjonen forekommer hyppigst i de yngste, seksuelt aktive aldersgruppene. Det er ikke vist at vaksinen har terapeutisk effekt. Vaksinen kan ikke helbrede en vedvarende HPV-infeksjon som i sin tur kan føre til alvorlige celleforandringer og kreft.

Vaksinen er utprøvd på unge kvinner fra 16 til 26 år. Studiene har vist en svært god effekt i denne aldersgruppen som også er innenfor godkjent indikasjon for vaksinen. Kvinner, som ikke var smittet av de HPV-genotypene som vaksinen dekker, før eller i løpet av vaksinasjonsperioden, hadde full effekt av vaksinen. Dette gjaldt 73 % av kvinnene som deltok i vaksineutprøving i en av studiene, som også omfattet norske kvinner.

På det nåværende tidspunkt finnes det ikke pålitelige, kommersielt tilgjengelige tester for påvisning av en gjennomgått HPV infeksjon. Det er derfor ikke mulig å fastslå ved HPV-testing hvem som kan ha nytte av vaksinen etter seksuell debut. Vaksinestudiene har vist at de som har gjennomgått infeksjon med én av genotypene, fortsatt kan bli beskyttet mot de andre HPV- genotypene som vaksinen dekker. Det har ikke vært påvist skadelige effekter av å gi vaksinen til kvinner som allerede har gjennomgått HPV-infeksjon. På det nåværende tidspunkt mener derfor arbeidsgruppen:

- Vaksinasjon etter seksuell debut av kvinner i aldersgruppen 16-26 år bør gis på individuell indikasjon. Dette kan best avklares i samtale mellom den enkelte kvinne og hennes lege hvor risiko veies mot gevinst og omkostninger. Sannsynligvis vil mange norske kvinner i denne aldersgruppen ha nytte av vaksinasjon.

### 9.2.2 Aldersgruppen over 26 år

Dette er utenfor indikasjon for den vaksinen som nå er godkjent i Norge. Arbeidsgruppen kommer derfor ikke med noen anbefaling om vaksinasjon i denne aldersgruppen. Det vil etter hvert foreligge resultater

av studier som kartlegger effekt hos kvinner over 26 år. Arbeidsgruppen anbefaler derfor at

- Helsemyndigheten bør følge utviklingen på dette feltet for senere å kunne gi råd til kvinner i denne aldersgruppen når det foreligger relevante forskningsresultater.

## 9.3 Individuell indikasjon for vaksinasjon av gutter og menn

### 9.3.1 Aldersgruppen 9-15 år.

Vaksinen har gitt god antistoffrespons og få bivirkninger i denne aldersgruppen. I denne aldersgruppen vil de fleste ikke ha debutert seksuelt, og har derfor ikke vært eksponert for de aktuelle HPV-genotypene. Effekten av vaksinen på kondylomer og forstadier til HPV- assosiert kreft hos menn antas å være den samme som for kvinner, men dette må dokumenteres. Gutter med homofil legning vil ha særlig nytte av å bli vaksinert. Arbeidsgruppen anbefaler derfor at

- Vaksine kan gis på individuell indikasjon etter legens vurdering.

### 9.3.2 Aldersgruppen 16 år og eldre

Menn med immundefekt, inkludert hiv-positive menn, har økt risiko for HPV-infeksjon med utvikling av kreft i anus og penis. Menn som har sex med menn er også en gruppe som potensielt vil ha god nytte av en HPV-vaksine fordi de har en overhyppighet av HPV-assosiert analcancer.

Fordi ingen studier er publisert om virkningen eller sikkerheten av vaksinen på denne aldersgruppen, er vaksinen ikke godkjent for menn og gutter over 16 år. Arbeidsgruppen vil derfor heller ikke anbefale bruk i denne gruppen nå, men at

- Helsemyndighetene fortløpende reviderer sine anbefalinger når mer dokumentasjon foreligger, særlig gjelder dette overfor spesielt utsatte grupper slik som immunsupprimerte og menn som har sex med menn.

## 9.4 Andre anbefalinger

- HPV- vaksinen dekker ikke alle HPV-genotypene som kan forårsake livmorhalskreft. Det betyr at enhver kvinne, uansett vaksinasjonsstatus, fortsatt anbefales å delta i screeningprogrammet mot livmorhalskreft.
- Egnede HPV-tester for å avklare indikasjon for HPV-vaksine finnes ikke. HPV testing før vaksinasjon har derfor ingen hensikt og frarådes.

- Endring i forekomst av de ulike HPV-genotypene vil trolig være den effekt av et vaksinasjonsprogram som kan registreres først. Studier for å kartlegge HPV forekomst hos seksuelt aktive unge kvinner og menn i Norge anbefales. Det er viktig at slike studier gjøres både før og etter oppstart av et vaksinasjonsprogram.
- Norge har spesiell forutsetning for langtidsoppfølging av HPV-vaksinasjon på grunn av våre gode helseregistre. For å kunne kartlegge virkningen av HPV-vaksinen på befolkningsnivå, er det av avgjørende betydning at det blir rapporteringsplikt for HPV-vaksinasjon av alle aldersgrupper til det nasjonale vaksinasjonsregisteret, SYSVAK.
- Effekten av HPV-vaksinen må følges nøye for å kartlegge
  - langtidsvirkning av vaksinen på individnivå med hensyn til varighet av beskyttelse
  - eventuelle bivirkninger av vaksinen som ikke er oppdaget gjennom utprøvingene
  - forekomsten av HPV-assosiert cancer både hos vaksinerte og i befolkningen for øvrig, både blant kvinner og menn.
  - hvorvidt forekomsten av andre kreftfremkallende HPV- genotyper, som ikke dekkes av vaksinen, øker i befolkningen ("replacement").
- HPV-infeksjon overføres seksuelt. Vaksinasjon dekker bare de vanligste HPV-genotypene og beskytter ikke mot andre kjønnssykdommer. Det må derfor fremheves at det er like stort behov som før for å bruke kondom for å beskytte seg mot andre seksuelt overførbare infeksjoner.
- De aktuelle fagmiljøene oppfordres til å lage kliniske retningslinjer for individuell vaksinerings med tanke på rådgivning til allmennpraktikere, gynekologer, dermatovenereologer og pediatere, samt å popularisere informasjon både om HPV-infeksjon og HPV-vaksine myntet både på allmennheten, og spesielt utsatte grupper.

## 9.5. Sluttkommentar vedrørende anbefalingene

Det fremgår av anbefalingene at arbeidsgruppen har lagt vekt på at vaksinen skal ha vist effekt på sykdom, eller surrogatendepunkter for kreft, før vi har anbefalt generell bruk eller innlemming i vaksinasjonsprogrammet.

Denne bedømmingen av profylaktiske vaksiner mot HPV-infeksjon, kommer svært tidlig, kort tid etter at den første vaksinen kom på markedet i Norge, og mens den andre vaksinen fortsatt er under vurdering for markedsføringstillatelse i EU og andre land. Arbeidsgruppen har derfor anbefalt helsemyndighetene å følge forskningen på dette feltet, og revidere rådene fortløpende når ny dokumentasjon foreligger.

Selv om vi i Norge har et målrettet og omfattende screeningprogram mot livmorhalskreft, er det alltid en andel av befolkningen som ikke følger slike programmer, ofte den delen av befolkningen som ville hatt mest nytte av et slikt kontrollprogram. Med den gode oppslutning barnevaksinasjonsprogrammet har her i landet, kan vaksinasjon mot HPV-infeksjon i barnealder bidra til å redusere ulikhet i helse med hensyn til HPV-assosiert kreftforekomst i Norge.



# 10 Gjennomføring av vaksinasjon i vaksinasjonsprogrammet

Arbeidsgruppen anbefaler, som beskrevet i kapittel 9, vaksinen gitt til jenter før seksuell debut. Gruppen anbefaler at vaksinen tas inn i barnevaksinasjonsprogrammet og gis i 11-12-års-alderen i regi av skolehelsetjenesten. Det innebærer at vaksinasjonen vil administreres av skolehelsesøster, og registreres i det nasjonale vaksinasjonsregisteret SYSVAK, på samme måte som de andre vaksinene i barnevaksinasjonsprogrammet som gis til barn i skolealder.

Begge de aktuelle HPV-vaksinene skal gis som tre doser, Gardasil ved 0, 2 og 6 måneder og Cervarix ved 0, 1, og 6 måneder. Det vil være naturlig at de to første dosene gis i høstsemesteret (høsten i 6. eller 7. klasse) og den tredje i vårsemesteret (våren i 6. eller 7. klasse). Innføring av HPV-vaksine i vaksinasjonsprogrammet vil innebære tre ekstra kontakter med helsesøster.

## 10.1 Innhentingsvaksinasjon

Det er god faglig grunn til at også jenter i aldersgruppen 12-16 år bør vaksineres samtidig med at det startes et fast vaksinasjonsprogram for 11-12 år gamle jenter. Aldersgruppen 11-16 år kan derved bli fullvaksinert ved start av vaksinasjonsprogrammet. Ved å starte innhentingsvaksinasjon av alle alderskohorter samtidig med at vaksinasjonsprogrammet starter, vil man oppnå best mulig effekt raskest mulig. Dersom dette ikke er gjennomførbart av økonomiske eller kapasitetsmessige grunner, kan innhentingsvaksinasjonen eventuelt gjøres ved at siste klasse i ungdomsskolen blir vaksinert hvert år inntil den første vaksinerte gruppen kommer i 10. klasse. Innhenting vil da kunne skje over en 3-4 års periode fra innføring i vaksinasjonsprogrammet, avhengig om vaksinen innføres i 6. eller 7. klasse.

## 10.2. Booster-doser

Det er foreløpig ikke avklart om det vil bli behov for en eller flere oppfriskningsdoser (booster-doser) og når disse eventuelt bør gis. Dersom det blir aktuelt med oppfriskningsdoser etter at ungdommene ikke lenger går i grunnskolen, ville det beste være at disse gis i regi

av skolehelsetjenesten i den videregående skole der den fungerer. På steder hvor det ikke er skolehelsetjeneste for videregående elever, kan det være aktuelt å gi slike oppfriskningsdoser på helsestasjon for ungdom, hos fastleger eller gynekologer. Dette gjelder også ungdom som avslutter sin skolegang etter ungdomsskolen.

For kvinner som omfattes av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, det vil si aldersgruppen over 25 år, kan eventuelt oppfriskningsvaksinasjon med HPV-vaksine kobles til dette programmet, slik at vaksine gis samtidig med at det blir tatt celleprøve. En organisering utenom de vanlige vaksinasjonskanalene vil trolig innebære en langt lavere vaksinasjonsdekning enn det som vanligvis oppnås i vaksinasjonsprogrammet .

## 11.1 Oppfølging av de HPV-vaksinerte

Det er behov for å følge effekten og sikkerheten av de nye HPV-vaksinene mot livmorhalskreft, både på individ- og populasjonsnivå. Norge er i en særstilling når det gjelder mulighet for å evaluere effekten av vaksinen. Vi har en veldefinert, identifiserbar, relativt stabil befolkningsgruppe og erfaring med landsdekkende rapporteringssystemer innenfor et velorganisert offentlig helsevesen. Nasjonale registre (se tabell 3 i kapittel 4) har allerede etablerte rutiner for registrering av relevante data for evaluering av vaksineeffekt som forekomst av forstadier til livmorhalskreft, livmorhalskreft og andre mer sjeldne HPV-relaterete kreftformer. Norge har med andre ord den nødvendige infrastruktur for å kunne gjøre en god evaluering av vaksineeffekt.

De kliniske studiene har vist at HPV-vaksine beskytter mot forstadier til livmorhalskreft og forstadier til vulvakreft. For å få kunnskap om hvilken effekt vaksinen i praksis har på forebyggelse av livmorhalskreft og andre kreftformer som er assosiert med HPV (kreft i vulva, vagina, anus, penis, munnhule og svelg), kreves oppfølging over mange år av de som lar seg vaksinere. En slik oppfølging er avhengig av at personer som får HPV-vaksine blir registrert i det nasjonale vaksinasjonsregisteret, SYSVAK. Ved å koble vaksinasjonsopplysninger med data fra Kreftregisteret, vil effekten av HPV-vaksinasjon kunne følges både på befolknings- og individnivå i lang tid framover

## 11.2 Vaksinerregister

Vaksinasjon av barn og ungdom under 18 år kan registreres i SYSVAK. Det er i dag registreringsplikt til SYSVAK for alle vaksinasjoner som gis i henhold til barnevaksinasjonsprogrammet, mens andre vaksiner som gis til personer som omfattes av dette programmet (barn og ungdom under 18 år) kan registreres. Dersom HPV-vaksinen blir en del av vaksinasjonsprogrammet vil det bli registreringsplikt til SYSVAK for HPV-vaksine som gis i henhold til programmet.

For å kunne følge effekten av vaksinen og få gode data om langtids effekt og behov for eventuelle oppfrisk-

ningsdoser, er det imidlertid av stor betydning at også vaksinasjoner som gis utenom et eventuelt vaksinasjonsprogram og til kvinner over 18 år blir registrert i SYSVAK.

Det arbeides for tiden med å få en endring i SYSVAK-registerforskriften slik at vaksinasjon av kvinner over 18 år også kan registreres i SYSVAK og det blir meldingsplikt for all HPV-vaksinasjon. Datatilsynet ga i desember 2006 konsesjon til samtykkebasert registrering i SYSVAK for kvinner over 18 år frem til en eventuell forskriftsendring trer i kraft. Denne konsesjonen innebærer at HPV-vaksinasjon kan registreres i SYSVAK forutsatt at kvinnene gir samtykke til registreringen.

## 11.3 Kartlegging av HPV-genotyper i befolkningen

De to aktuelle HPV-vaksinene, Gardasil og Cervarix, beskytter bare mot to av de totalt 12 høyrisiko HPV-genotypene som kan gi livmorhalskreft. Ca. 30 % av alle livmorhalskrefttilfeller forårsakes av HPV-genotyper som ikke dekkes av dagens vaksiner. Ved innføring av et eventuelt vaksinasjonsprogram med disse vaksinene, er det reist spørsmål om HPV-genotyper som vaksinen ikke dekker vil øke som følge av at infeksjon med HPV-genotypene som vaksinen dekker vil avta (replacement). En slik endring i HPV-genotype fordelingen er ikke dokumentert og lite sannsynlig, men kan ikke sikkert utelukkes.

Det finnes ikke noen populasjonsbaserte, norske studier som har kartlagt og sammenliknet HPV genotypprofilen i befolkningen med og uten HPV-assosierte sykdommer.

En måte å få kunnskap om hvilken effekt vaksinene vil ha på HPV-genotype fordelingen i befolkningen, er å følge HPV-genotypene hos kvinner med livmorhalskreft og forstadier til livmorhalskreft uavhengig av vaksinasjonsstatus. Nøye oppfølging av kvinner med livmorhalskreft og forstadier til kreft er i tillegg viktig for å oppdage raskt endring av HPV-genotypefordelingen. Registrering av HPV-genotype data i et nasjonalt HPV-register er avgjørende for nasjonal overvåking

av HPV-genotype fordeling. Imidlertid vil det ta minst 10-15 år etter oppstarten av et vaksineprogram før en forandring av HPV-genotypesammensetningen i CIN 2/3 lesjoner og livmorhalskreft kan forventes å finne sted (se kapittel 4.4.3).

En langt raskere måte å observere en forandring i genotypemønstret på, vil være å gjøre undersøkelser av HPV-genotypene hos seksuelt aktive unge kvinner og menn før og etter at et vaksineprogram er innført.

Hvis vaksinen med effekt mot virustypene som gir synlige kjønnsvorter blir brukt, har andre land vurdert å følge vaksineeffekten ved å undersøke HPV-genotypene hos menn og kvinner med synlige kondylomer (Joackim Dillner, personlig meddelelse). På den måten vil man trolig i løpet av få år kunne avsløre forandringer av genotypene samt forandringer i insidens av kondylomer. En slik studie vil også kunne avsløre om vaksineringsring av jenter påvirker HPV-genotypene hos guttene.

# 12 Oppgitte interessekonflikter

Aud Katrine H. Berstad har deltatt i klinisk utprøving av HPV-vaksine for barn i regi av MSD. Hun har mottatt honorar fra MSD i forbindelse med dette.

Ole-Erik Iversen har vært nasjonal koordinator for fase 3-studier i Norge med kvadrivalent (Merck/MSD) og bivalent (GSK) HPV-vaksine, og mottatt foredragshonorar fra begge firma. Han har fra 2006 vært norsk representant i den internasjonale styringsgruppen for Mercks fase 3 program og mottatt møtehonorar fra ett møte i USA.

Agnes Katrine Lie har mottatt to foredragshonorar fra MSD Norge.

Harald Moi er nasjonal koordinator for et forskningsprosjekt om HPV-vaksineutprøving til unge menn. Prosjektet er administrert via Ullevål Universitetssykehus, på oppdrag av MSD. Han har ikke mottatt honorar fra MSD i forbindelse med dette.

Ellen Nilsen inngikk 1. november 2006 avtale om ansettelse i Sanofi Pasteur og trakk seg da fra gruppen umiddelbart.

De andre medlemmene i gruppen har ingen oppgitte interessekonflikter.

# Referanser

- 1 Den norske patologforening, Kreftregisteret, Leger i samfunnsmedisinsk arbeid, Nasjonalt kunnskapssenter for helsestjenesten, Norsk barnelegeforening, Norsk gynekologisk forening, Norsk Sykepleierforbunds Landsgruppe av helse-søstere, Olafiaklinikken, Sosial og helsedirektoratet v/observatør.
- 2 Økonomisk evaluering av humant papillomavirus (HPV) vaksinasjon i Norge. Rapport fra Kunnskapssenteret Nr. 12-2007. Helseøkonomisk modell.
- 3 Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktisk HPV-vaksiner. Rapport fra Kunnskapssenteret Nr. 5-2007. Medisinsk metodevurdering.
- 4 zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W et al. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 1974; 13: 650-6.
- 5 zur Hausen H. Condylomata Acuminata and Human Genital Cancer. *Cancer Research* 1976;36:794.
- 6 zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 3-13.
- 7 zur Hausen H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: F55-78.
- 8 Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55: 244-65.
- 9 zur-Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342-50.
- 10 De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
- 11 Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 S3:S-510.
- 12 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.
- 13 Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 725-35.
- 14 Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol rev* 1988; 10: 122-63.
- 15 Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H et al. Human Papillomavirus Types 6 and 11 DNA Sequences in Genital and Laryngeal Papillomas and in some Cervical Cancers. *Proc Natl Acad Sci* 1983; 80: 560-563.
- 16 Munk C, Kjær SK, Nygård M et al. Genital warts and knowledge about human papillomavirus in cohort of nearly 70 000 women from the Nordic region. Abstract PS15-5, 23rd Papillomavirus conference; Prague, 2006.
- 17 Årsrapport Olafiaklinikken 2006. Oslo 2007.
- 18 Simms I, Fairly CK. Epidemiology of genital warts in England and Wales: 1971-1974. *Genitourinary Med* 1997; 73: 365-67.
- 19 All new diagnoses made at GUM clinics: 1996-2005. Health Protection Agency. [www.hpa.org.uk](http://www.hpa.org.uk) 2006:6.
- 20 Chuang TY, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM. Condyloma acuminatum in Rochester Minn 1950 - 1978. I. Epidemiology and clinical features. *Arch Dermatol* 1984; 120: 469-75.
- 21 Persson G, Andersson K, Krantz I. Symptomatic genital papillomavirus infection in a community. Incidence and clinical picture. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 287-90.
- 22 Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S et al. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S42-S51
- 23 Franceschi S, Herrero R, Clifford GM et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006; 119: 2677-2684.
- 24 Clifford G, Franceschi S, Diaz M et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S26-S34.
- 25 Walboomers JMM, Meijer CJLM. Do HPV-negative cervical carcinomas exist? *J Pathol* 1997; 181: 253-4.
- 26 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
- 27 Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303-15.
- 28 Munoz N, Bosch FX, Castellsague X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285.
- 29 Karlsen F, Kristensen G, Holm R et al. High incidence of human papillomavirus in 146 cervical carcinomas. A study using three different pairs of consensus primers, and detecting viral genomes with putative deletions. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1511-6.
- 30 Karlsen F, Kalantari M, Jenkins A et al. Use of multiple PCR primer sets for optimal detection of human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2095-100.
- 31 Sigstad E, Lie AK, Luostarinen T et al. A prospective study of the relationship between prediagnostic human papillomavirus seropositivity and HPV DNA in subsequent cervical carcinomas. *Br J Cancer* 2002; 87: 175-80.
- 32 Kraus I, Molden T, Holm R et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1310-7.
- 33 Gjoen K, Olsen AO, Magnus P et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical scrapes, as analyzed by PCR, in a population-based sample of women with and without cervical dysplasia. *APMIS* 1996; 104: 68-74.
- 34 Lie AK, Skarsvag S, Skomedal H et al. Expression of p53, MDM2, and p21 proteins in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and relationship to human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 5-11.
- 35 Kraus I, Molden T, Erno LE et al. Human papillomavirus oncogenic expression in the dysplastic portio; an investigation of biopsies from 190 cervical cones. *Br J Cancer* 2004; 90: 1407-13.
- 36 Lie AK, Risberg B, Borge B et al. DNA- versus RNA-based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 908-15.
- 37 Roberts CC, Tadesse AS, Sands J et al. Detection of HPV in Norwegian cervical biopsy specimens with type-specific PCR and reverse line blot assays. *J Clin Virol* 2006; 36: 277-82.
- 38 Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S11-S25.
- 39 Human papillomaviruses. IARC Monographs, vol. 90. 2006. Ref Type: In Press
- 40 Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 173-8.
- 41 Syrjanen S. HPV infections in children. *HPV Today* 2005; 8-10.
- 42 Frisch M, Glimelius B, van den Brule et al. Sexually transmitted infection as cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1350-58

- 43 Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD et al. Age-specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men : the EXPLORE Study. *J Infect Disease* 2004; 190: 2070-76.
- 44 Friedlander MA, Stier E, Lin O. Anorectal cytology as a screening tool for anal squamous lesions. *Cancer* 2004; 102: 19-26.
- 45 Goedert JJ, Cote TR, Virgo P et al., Spectrum of AIDS-associated malignant disorders, *Lancet* 351 (1998): 1833-1839.
- 46 Leiman G. Anal screening cytology. *Cytojournal* 2005; 2: 5 ([www.cytojournal.com](http://www.cytojournal.com))
- 47 Cupp MR, Malek RS, Goellner JR et al. The detection of human papillomavirus desoxyribonucleid acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol* 1995; 154: 1024-29
- 48 Dillner J, von Krogh G, Horeblas S et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; 205: 189-93
- 49 Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive cancer. *Int J Cancer* 2005; 116: 606-16
- 50 Gerber GS. Carcinoma in situ of the penis. *J Urol* 1994; 151: 829-33.
- 51 Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-75.
- 52 Mork J, Lie AK, Glatte E et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med JID* - 0255562 2001; 344: 1125-31.
- 53 Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis* 2000; 31(1): 107-9.
- 54 International Agency for Research on Cancer (IARC). Handbook of Cancer Prevention Volume 10. Cervix Cancer Screening. IARC Press, Lyon 2005.
- 55 WHO. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva, 2005.
- 56 Cancer in Norway 2005. Oslo. The Cancer Registry of Norway. 2007
- 57 Kvalitetsmanual, Massundersøkelsen mot livmorhalskreft. Krefregisteret, 2005.
- 58 Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192.
- 59 Melnikow J, Nuovo J, Willan AR et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727-735
- 60 McIndoe WA, McLean MR, Jones RW et al. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 451-8.
- 61 Nygård JF, Nygård M, Skare GB et al. Screening histories of women with CIN 2/3 compared with women diagnosed with invasive cervical cancer: a retrospective analysis of the Norwegian Coordinated Cervical Cancer Screening Program. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 463-474.
- 62 Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft i Norge. Evaluering av programmet 1992-98. 1-74. 2001. Oslo, Krefregisterets forskningsrapport nr. 1-2000.
- 63 Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G et al. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S90-S97.
- 64 Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 11-22.
- 65 Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 232-46.
- 66 Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S78-S89.
- 67 Davies P, Arbyn M, Dillner J et al. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 118: 791-6.
- 68 HPV DNA test for livmorhalskreft. Notat, Nasjonalt Kunnskapssenter for Helsetjenesten, Februar 2007.
- 69 Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S171-S177.
- 70 Van Ballegooijen M, Akker-van Marle E, Patnick J et al. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Euro J Cancer* 2000; 36: 2177-2188.
- 71 Leeuwen AW, de Nooier P, Hop WCJ et al. Screening for cervical carcinoma: Participation and Results for Ethnic groups and socioeconomic status. *Cancer (cytopathology)*, 2005; vol 105, nr 5: 270-276.
- 72 Arbyn M, Quataert P, Van Hal G et al. Cervical cancer screening in the Flemish region (Belgium): measurement of the attendance rate by telephone interview. *European Journal of Cancer Prevention*. 1997 Aug. 6(4):389-98.
- 73 Calle EE, Flander WD, Thun MJ et al. Demographic predictors of mammography and Pap smear screening in US women. *Am J Public Health*: Jan 1993; 83: 53-60.
- 74 Rodvall Y, Kernetli L, Tishelman C et al. Factors related to participation in a cervical cancer screening program in urban Sweden. *Europ J of Cancer Prev* 2005; 14: 459-466.
- 75 Kakad M. An exploratory study of the differential use of health services by immigrant groups in Oslo and London, using case studies of cancer screening in women. University of Cambridge, Homerton College. 2nd Dec 2005.
- 76 Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papilloma virus infection in young women. *New Engl J Med* 2006; 354 (25):2645-2654.
- 77 Rapport fra seksualvaneundersøkelsene i 1987, 1992, 1997 og 2002. B Træen, H Stigum, P Magnus. Nasjonalt folkehelseinstitutt
- 78 Wellings K, Collumbien M, Slymaker E, et al. Sexual and reproductive health 2. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet* 2006; 368 (9548); 1706-1728.
- 79 Preparatomtaler (SPC) på Legemiddelverkets hjemmesider: [http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInnterlFrame\\_\\_\\_\\_\\_1548.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInnterlFrame_____1548.aspx)
- 80 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New Engl J Med* 2002; 347(21): 1645-51.
- 81 Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine* 2004; 22:2936-42.
- 82 Mao C, Koutsky LA, Ault KA et al. Efficacy of human papillomavirus 16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27.
- 83 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9447): 1757-65.
- 84 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 45 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518): 1247-55.
- 85 Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 271-8.
- 86 Siddiqui AM, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). *Drugs* 2006; 66(9): 1263-71
- 87 Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Ca* 2006; 95: 1459-66
- 88 Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine* 2004; 22:2936-42.
- 89 Ault K on behalf of the GARDASIL(tm) Phase III Steering Committee. Prophylactic Use of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine Reduces Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2/3 and Adenocarcinoma in situ (AIS) Risk. Abstract ECCO 13, Paris, 2005.

- 90 Iversen OE on behalf of the GARDASIL(tm) Phase III Steering Committee. Clinical profile of a quadrivalent HPV vaccine for genital tract cancers and earlier lesions. Abstract 23. International HPV Conference, Praha 3.-7.9.06
- 91 Olsson SE, for the FUTURE II Study Group. Post-infection prophylaxis of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine: a combined analysis (abstract). The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris.
- 92 Koshiol JE, et al. Time to clearance of human papilloma infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer* 2006; 119:1623-1629.
- 93 Palefsky J. Human papilloma-associated malignancies in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 1995; 7:437-441.
- 94 Clifford GM, et al. Cancer risk in Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 425-432.
- 95 Roden R, Wu T-C. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer*. 2006; 6(10):753-763.
- 96 Ault DA, Giuliano AR, Edwards RP et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* 2004; 22: 3004-7.
- 97 Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine* 2004; 22: 2943-52.
- 98 Harro CD, Pang YY, Roden RB et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284-92.
- 99 Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings* 2005; 80: 601-10.
- 100 Rombo L, Dubin G. Proc 24th ESPID, Basel, Switzerland, May 3-5, 2006: AS04 Adjuvanted Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 Virus-Like Particle – VLP – Vaccine For the Prevention of Cervical Cancer is Well tolerated and immunogenic in 10 to 14 year-old Adolescent girls.
- 101 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; 173:1394-8
- 102 Evans TG, Bonnez W, Rose RC et al., A Phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers, *J Infect Dis* 2001; 183:1485-1493.
- 103 Nolan T, Block SL, Reisinger KS et al. Comparison of the immunogenicity and tolerability of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in male and female adolescents and young adult women. 23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease; Valencia, Spain; May 18-20, 2005. Abstract 236. <http://www.kenes.com/espид2005/program/CopyFile.asp?Filename=236.doc>
- 104 Should HPV vaccines be mandatory for all adolescents? Editorial. *Lancet* 2006; 38:1212
- 105 Lowden CM, Gill ON. Cervical cancer, human papillomavirus, and vaccination. Editorial. *BMJ* 2005; 331: 915-916.
- 106 ACIP Provisional recommendations. 20 Dec. 2006. Online [http://www.cdc/nip/recs/provisionsl\\_rec/default.htm](http://www.cdc/nip/recs/provisionsl_rec/default.htm). Accessed 16 January 2007
- 107 Pressemelding fra Australias Minister for Health and Ageing, 28. november 2006, [http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/gardasil\\_hpv.htm](http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/gardasil_hpv.htm)
- 108 Public Health Agency of Canada. National Advisory Committee on Immunization. Statement on human papillomavirus vaccine. *CDCR* 2007; 33 (ASC-2):1-31.
- 109 Mitteilung der Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*, Robert Koch Institut 2007; 12: 97-103
- 110 Lund E, Bjerkedal T. Cancer in situ in the uterine cervix. Increased perinatal death and prematurity after conisation. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106:543-546.
- 111 M. Kyrgiou, G. Koliopoulos, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, W. Prendiville, E. Paraskevaidis. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 Feb 11; 367(9509):489-98. Review.
- 112 Jakobsen M, Gissler M, Sainio S, et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 309-13.
- 113 Hagen B, Skjeldestad FE. The outcome of pregnancy after CO2 laser conisation of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 100(8):717-720.
- 114 Sjøborg K, Myhr SS, Vistad I, et al. Pregnancy outcome after cone excision, a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. April 2007; In press.
- 115 Nygaard G, Pethick G, Hole S, Tandbo T. (Abstract) Does treatment of severe cervical intraepithelial neoplasia affect outcome of subsequent pregnancies? *Gynekologen* 2004; 17, nr 2. p 44
- 116 Albrechtsen S, Rasmussen S, Irgens L, Thoresen S, Iversen OE. (Abstract) Adverse pregnancy outcome in women treated with cervical conization. XXXV Congress of the Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology Göteborg, Sweden 20.-23.5.06

## Spørsmål og svar om HPV-infeksjon og HPV-vaksine

### Hva er HPV?

HPV er forkortelse for humant papillomavirus. HPV-infeksjon er den vanligste seksuelt overførbare infeksjonen i verden, og ca 70 % av seksuelt aktive blir smittet av HPV. De fleste som smittes vet ikke at de har hatt en infeksjon fordi den vanligvis ikke gir symptomer. Det finnes mange forskjellige typer HPV, de fleste er ufarlige og forsvinner av seg selv. Noen av disse ufarlige typene kan gi kjønnsvorter. Andre HPV-typer gir vanlige vorter på hender og føtter. I motsetning til de genitale HPV-typerne smitter disse ved vanlig sosial kontakt og indirekte f.eks. fra gulv i garderobes.

### Hva er sammenhengen mellom HPV-infeksjon og kreft?

Såkalte høyrisiko HPV-typer kan hos noen smittede forårsake en vedvarende infeksjon som på lang sikt kan føre til livmorhalskreft. Vanligvis utvikler livmorhalskreft seg i løpet av ca 10-20 år. Kreft i ytre kjønnsorganer hos kvinner og i endetarmskanalen hos begge kjønn er også i hovedsak forårsaket av HPV. Kreft i penis og i munnhule og svelg kan ha sammenheng med HPV-infeksjon. Man vet ikke hvorfor noen av dem som smittes får kreft, mens andre ikke får det.

### Hvordan smitter HPV?

Viruset smitter lett ved seksuell kontakt. Indirekte smitte via overflater er svært sjelden. Siden viruset er vanlig både i slimhinnene og huden i underlivet kan også hudkontakt føre til smitte. Det er ikke mulig å finne ut når du ble smittet, eller hvem som smittet deg. Smitten kan ha skjedd mange år tilbake av en tidligere partner. Kondom gir begrenset beskyttelse mot smitte siden viruset kan finnes i huden som ikke dekkes av kondom.

### Kan alle få HPV-infeksjon?

Ja, alle som har sex, kan bli smittet av HPV. Risiko for HPV smitte øker med økende antall seksualpartnere. Selv om en kvinne har hatt få (eller bare én) seksualpartner(e) utelukker ikke dette at hun kan få livmorhalskreft.

### Hvordan kan jeg få vite om jeg har eller har hatt HPV-infeksjon?

Det finnes i dag tester for HPV, men disse brukes bare dersom det er funnet celleforandringer i livmorhalsen. Kjønnsvorter er forårsaket av de ufarlige typene av HPV og øker ikke risikoen for kreft. Det anbefales at alle kvinner over 25 år tar celleprøve hvert tredje år for å se etter celleforandringer forårsaket av HPV.

### Hvordan kan jeg bli kvitt HPV?

I de fleste tilfellene forsvinner infeksjonen av seg selv uten å gi symptomer. Noen kan ha effekt av behandling av kjønnsvorter, men også disse forsvinner som regel av seg selv etter kortere eller lengre tid, dvs. fra noen måneder inntil et par år. Alvorlige celleforandringer på livmorhalsen behandles hos gynekolog ved å fjerne den ytterste delen av livmorhalsen.

### Kan HPV-infeksjon påvirke svangerskap og foster?

Fosteret blir ikke skadet av en HPV-infeksjon, og det er sjelden at barnet smittes av HPV fra mor. HPV-infeksjon som ikke gir symptomer påvirker heller ikke svangerskapet. Alvorlige celleforandringer som må behandles med fjerning av den ytterste delen av livmorhalsen, kan representere en fare for svangerskapet, men dette forekommer svært sjeldent.

### Hvor god beskyttelse gir HPV-vaksinen?

HPV-vaksinen gir nesten 100 % blir beskyttelse mot de HPV-typerne vaksinen dekker, hvis du ikke er smittet av disse virustypene på forhånd. Vaksinen beskytter mot HPV 16 og 18 som forårsaker ca. 70 % av tilfellene av livmorhalskreft. En av vaksinene beskytter også mot to HPV-typer som forårsaker 90 % av alle kjønnsvorter. De fleste blir smittet av HPV-infeksjon i ung alder når de starter sitt sexliv. HPV-vaksinen er forebyggende og vil derfor ha best virkning hvis den gis før seksuell debut. Vaksinen kurerer ikke en infeksjon som allerede er tilstede.



### **Hvordan gis HPV-vaksinen og hva koster den?**

Vaksinen gis i armen og det er nødvendig med tre doser. Dose nummer to gis én til to måneder etter første dose, og dose nummer tre gis seks måneder etter første dose. Vaksinen koster i dag (mai 2007) rundt 4000 kroner til sammen for alle tre dosene. Hvis vaksinen blir tatt inn i vaksinasjonsprogrammet vil den være gratis for dem som får vaksinen gjennom skolevaksinasjonsprogrammet.

### **Kan jeg ta vaksinen selv om jeg har hatt sex?**

Ja. Vaksinen vil gi beskyttelse mot HPV 16 og 18 hos alle som ikke er smittet med dem fra før. Selv om du er smittet med en av typene, vil vaksinen kan likevel ha effekt mot de andre HPV-typene som vaksinen dekker. Det er ikke farlig å ta vaksinen selv om du allerede har hatt en HPV-infeksjon, men den da vil ha mindre virkning. Det aller beste er å gi vaksinen før seksuell debut.

### **Kan jeg ta vaksinen hvis jeg er gravid?**

Dyrestudier gikk ikke mistanke om skadelig effekt på svangerskapsforløp, foster eller utvikling etter fødsel. En forutsetning for å delta i vaksineforsøkene var at kvinnene ikke var gravide og at de brukte prevensjon, men en del kvinner ble allikevel gravide. Data fra tilfeller der kvinnene fikk vaksine under graviditet viste ikke at vaksinen var skadelig. Dataene er imidlertid ikke tiltrekkelig for å vurdere dette fullt ut, og vaksinen er derfor ikke godkjent til bruk hos gravide.

### **Kan gutter ta vaksinen?**

Vaksinen er godkjent for gutter i alderen 9-15 år. Gutter smittes også av HPV, men menn får sjeldnere enn kvinner kreft forårsaket av HPV. Menn som har sex med menn har økt risiko for å utvikle kreft i endetarmskanalen (anus), en kreftform som har sammenheng med HPV-infeksjon. Disse kan snakke med legen sin for å vurdere om vaksine kan være aktuelt for dem. For øvrig gjelder det samme som for kvinner; det beste er at vaksinen tas før seksuell debut. Det foregår studier om vaksinsens effekt på menn, men resultatene er ennå ikke klare.

### **Hvor lenge virker vaksinen?**

Foreløpig har studiene vist at effekten varer i opptil fem-seks år. Mer forskning må til for å se om det er nødvendig med en oppfriskningsdose (boosterdose) for å forlenge beskyttelsen. Studiene på vaksinene foregår fremdeles, og etter hvert vil man få mer informasjon om blant annet hvor lenge effekten av vaksinen varer.

### **Hva er bivirkningene av vaksinen?**

De som har fått vaksinen hittil har ikke meldt om alvorlige bivirkninger. Studiene har imidlertid vist at det er svært vanlig med lokale bivirkninger slik som rødhet og irritasjon på vaksinasjonsstedet. Kortvarig feber, hodepine eller uvelhetsfølelse er også vanlig. Reaksjoner på stikkstedet var litt vanligere hos de som fikk ekte vaksine, men ellers var det omtrent like mye bivirkninger blant de som fikk vaksine og de som fikk såkalt "narrevaksine" i vaksinasjonsstudiene. Vaksinen inneholder verken dødt eller svekket HPV, og heller ikke sporstoffer av egg eller kylling.

### **Hvor kan jeg få vaksinen?**

Hvis vaksinen blir innført i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet, vil 11-12 år gamle jenter få tilbud om gratis vaksinerings av helsesøster på skolen. Gutter og jenter eller kvinner som ikke omfattes av vaksinasjonsprogrammet kan få vaksinen av sin fastlege, av gynekolog eller andre som utfører vaksinasjon, for eksempel på Helsestasjon for ungdom. Vaksinen er reseptpliktig. Det naturlige vil derfor være å kontakte den du ønsker skal vaksinere deg. Hvis dere blir enige om at du egner deg for vaksinasjon, må du selv vanligvis kjøpe vaksinen på apotek og ta den med til legen.

### **Kan det å vaksinere unge jenter føre til at flere debuterer tidligere seksuelt?**

Det er ingen ting som tyder på at det vil skje, men det finnes ikke mye forskning om dette siden vaksinen er så ny. HPV-vaksinasjon kan kanskje sammenlignes med tilgjengelighet av kondomer. Da kondomer ble gjort lett tilgjengelig, mente noen at det ville føre til en ungdom startet med sex i yngre alder. Forskning tyder ikke på at dette ikke er tilfelle.

**Må foreldrene mine vite at jeg vaksinerer meg mot HPV hvis jeg ikke er myndig?**

Nei, det behøver de ikke. I forslaget til vaksineprogram er det anbefalt at jenter opp til 16 års alder blir vaksinert hvis programmet starter. Hvis du ikke har fått vaksinen på skolen, og er mellom 16 og 18 år, kan du kontakte helsesøster eller fastlegen din. Om du ønsker vaksinen, er det en fordel at du får den før du har begynt å ha sex, eller så tidlig som mulig etter at du har startet med et sexliv. Du kan snakke med lege eller helsesøster om dine seksuelle erfaringer. De har taushetsplikt og vil ikke bringe slike opplysninger videre til dine foreldre. Vaksinen er dyr, så i de fleste tilfelle vil det være aktuelt at foreldrene betaler for vaksinen. Det kan derfor være en god grunn til å snakke med foreldrene dine om dette.

**Vil vaksinerer gjøre at jeg ikke trenger å bruke kondom ved samleie?**

Nei, vaksinen virker bare mot de vanligste HPV-typene og ikke mot andre seksuelt overførbare infeksjoner. Det er derfor svært viktig å bruke kondom for ikke å bli smittet av for eksempel klamydia eller andre seksuelt overførbare infeksjoner.

**Må jeg fremdeles ta celleprøver etter å ha blitt vaksinert?**

Ja, alle kvinner i alderen 25-69 år bør fortsatt ta celleprøver hvert tredje år. Grunnen til det er at vaksinen ikke beskytter mot alle HPV-typene som kan forårsake livmorhalskreft. Det er ikke nødvendig å ta celleprøve før du er 25 år.