



Humant papillomavirus (HPV), livmorhalskreft og HPV-vaksine

Dette heftet handler om de typer humant papillomavirus (HPV) som kan forårsake genitale infeksjoner og livmorhalskreft. Det gir en kortfattet beskrivelse av hvordan livmorhalskreft utvikles og hvordan HPV-vaksine beskytter mot livmorhalskreft. Heftet er skrevet med tanke på helsepersonell, men kan også være nyttig for foreldre og andre som ønsker utdypende informasjon om temaet.

HUMANT PAPILLOMAVIRUS (HPV)

Papillomavirus tilhører en gruppe virus som er svært utbredt i naturen. De forårsaker godartede svulster som papillomer (vorter) og kondylomer (kjønnsvorter), men også kreftsvulster (carcinomer) hos mennesker og dyr. Den type virus som infiserer mennesker kalles humant papillomavirus (HPV). Det finnes mer enn 100 genotyper HPV, og 40 av disse infiserer hud og slimhinner i anogenitalregionen (1). Minst 12 genotyper klassifiseres som kreftfremkallende (2).

HPV er en vanlig seksuelt overførbart infeksjon

HPV er den vanligste seksuelt overførbare infeksjon hos både kvinner og menn. Det er anslått at over 70 % av seksuelt aktive vil få en HPV-infeksjon i løpet av livet, og ca. 10 % av befolkningen er til enhver tid smittet (3). HPV-infeksjon forekommer hyppigst i de yngste, seksuelt aktive aldersgruppene.

HPV smitter hovedsakelig ved samleie, men kan også smitte via hudkontakt. Mange kvinner får derfor HPV-infeksjon før de har hatt sitt første samleie (4). Kondom beskytter dårlig mot HPV-smitte fordi HPV også forekommer på hudområder som ikke er beskyttet av kondom (5).

Viruset infiserer epitelceller i både hud og slimhinner. Viruset må formere seg i disse cellene og integreres i vertens DNA for at kreftutvikling skal finne sted. Et spesielt sårbart område er overgangssonen mellom plateepitel og sylinderepitel på livmorhalsen. Her får virus lett tilgang til cellene i basallaget hvor virusets livssyklus starter (6).

De fleste HPV-infeksjoner gir ingen symptomer og går over av seg selv. Over 90 % kvitter seg med infeksjonen innen 4-24 måneder, men ca. 10 % utvikler en vedvarende infeksjon (7).

HPV-infeksjon er en forutsetning for å utvikle livmorhalskreft

Over 99 % av tilfellene av livmorhalskreft (plateepitelkarsinomer og adenokarsinomer) skyldes HPV-infeksjon (8,9). Epidemiologiske studier har gitt grunnlag for å dele de ulike HPV-typene inn i såkalte høyrisiko- og lavrisiko HPV-typer. Høyrisiko HPV-typer kan forårsake livmorhalskreft (2). Lavrisiko HPV-typer er bare påvist hos kvinner med kondylomer og lavgradige celleforandringer som går over av seg selv (2). HPV-typer som er påvist få ganger hos kvinner med livmorhalskreft, klassifiseres foreløpig som sannsynlig høyrisiko. Klassifiseringen endres avhengig av eksisterende dokumentasjon.

Minst 12 genotyper HPV kan klassifiseres som kreftfremkallende (2). Av disse skiller type 16 og 18 seg spesielt ut. Disse to er til sammen årsak til mer enn 70 % av livmorhalskrefttilfellene (10).

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

Viktige poeng:

HPV-infeksjon og livmorhalskreft

- HPV er vår vanligste seksuelt overførbare infeksjon, ca. 70 % får HPV-infeksjon i løpet av livet
- HPV-infeksjon er en nødvendig forutsetning for livmorhalskreft (plateepitelkarsinomer og adenokarsinomer)
- Livmorhalskreft og behandling av forstadier til livmorhalskreft utgjør et betydelig helseproblem for norske kvinner
- Kondom beskytter bare delvis mot HPV-infeksjon
- Screeningprogrammet har redusert antall tilfeller, men langt fra eliminert livmorhalskreft i Norge

HPV-vaksine

- HPV-vaksine beskytter mot HPV 16 og 18, som til sammen er ansvarlig for mer enn 70 % av livmorhalskrefttilfellene
- HPV-vaksine virker kun forebyggende og bør derfor gis før seksuell debut
- Det er ikke sett tegn til avtagende effekt av vaksinen på forebygging av forstadier til kreft innenfor den observasjonstiden vi har til nå
- HPV-vaksine har samme type bivirkninger som andre vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet
- Det er ikke holdepunkter for at det er økt forekomst av kroniske sykdommer eller alvorlige hendelser blant dem som har fått vaksinen sammenliknet med uvaksinerte
- Vaksinen beskytter ikke mot alle HPV-typer som kan gi livmorhalskreft. Det er derfor viktig at også vaksinerte følger screeningprogrammet mot livmorhalskreft
- Vaksinen beskytter ikke mot andre seksuelt overførbare infeksjoner. Kondombruk er fortsatt viktig

Utviklingen av livmorhalskreft

HPV-infeksjon med en kreftfremkallende HPV-type er første trinn i en prosess som via en rekke celleforandringer kan føre til utvikling av livmorhalskreft. Hos de kvinnene som får en kronisk infeksjon kan det etter hvert utvikles lette celleforandringer i overgangssonen på livmorhalsen. Hos de fleste kvinner går disse forandringene tilbake av seg selv, men hos noen utvikles moderate og høygradige celleforandringer (11-13). Disse kan igjen utvikle seg videre til livmorhalskreft. Denne prosessen kan ta 10-30 år.

Det finnes flere former for livmorhalskreft. Den vanligste formen utgår fra plateepitelet og kalles plateepitelkarsinomer og den nest vanligste utgår fra sylinderepitelet og kalles adenokarsinomer. Adenokarsinomene, som utgjør ca. 20 % av tilfellene med livmorhalskreft i Norge, er vanskelig å oppdage ved vanlige celleprøver. Både plateepitelkarsinomer og adenokarsinomer forårsaker av HPV-virus.

Celleforandringer kan oppdages ved å ta en celleprøve fra livmorhalsen. Dette gjøres ved en gynekologisk undersøkelse. Ved hjelp av en liten børste og spatel skrapes det av epitelceller fra slimhinnen på og i livmorhalsen. Ved høygradige celleforandringer henvises kvinnen umiddelbart til

gynekolog for å få tatt vevsprøve (biopsi). Ved lavgradige eller usikre celleforandringer gjøres videre utredning i form av ny celleprøve og HPV-test. Ved celleforandringer på den nye celleprøven og påvist høyrisiko HPV-type, skal det tas biopsi. Celleforandringene som påvises i biopsien klassifiseres som "cervical intraepithelial neoplasia" (CIN), og graderes etter alvorlighetsgrad (CIN 1,2 og 3). CIN2-3 regnes som forstadier til kreft.

Behandling

HPV-infeksjon i seg selv kan ikke behandles.

Alvorlige forstadier til kreft (CIN 2-3) behandles ved at en kjegleformet bit av livmorhalsen der celleforandringene sitter, opereres vekk (konisering). Studier viser at gravide kvinner som er konisert har fire ganger økt risiko for senabort og to-tre ganger økt risiko for prematur fødsel sammenliknet med kvinner som ikke har gjennomgått dette inngrepet (14).

Det er også økt risiko for perinatal dødelighet sammenliknet med svangerskap hos kvinner som ikke er konisert (15). Risikoen er økt selv ved bruk av moderne, skånsomme operasjonsmetoder (15,16).

Livmorhalskreft behandles med kirurgi, og hvis nødvendig med strålebehandling og/eller cellegift. Tross behandling vil ca. 1/3 av de som får diagnosen livmorhalskreft dø av sykdommen.

Sykdomsbyrden i Norge i dag

Livmorhalskreft er den tredje hyppigste kreftform hos kvinner i aldersgruppen 30-54 år (17). Hvert år får 250-300 kvinner livmorhalskreft og 75-100 kvinner dør årlig av denne sykdommen (17). Livmorhalskreft rammer også relativt unge kvinner, i underkant av 40 % av de som får diagnosen er under 45 år. Årlig må ca. 3 000 norske kvinner opereres for alvorlige forstadier til livmorhalskreft, om lag halvparten av disse er under 35 år (Kreftregisteret, upubliserte data).

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft

Masseundersøkelsen (screeningprogrammet) mot livmorhalskreft er et forebyggende helsetiltak som skal forhindre livmorhalskreft ved å oppdage og behandle forstadier. Programmet er landsdekkende og innebærer at alle kvinner i aldersgruppen 25-69 år inviteres til å ta celleprøve hvert 3. år. Oppslutningen om programmet er i underkant av 80 %. Screeningprogrammet har gitt en klar nedgang i forekomsten av livmorhalskreft. Antall nye tilfeller er redusert med 1/4 etter innføringen av organisert screening i 1995 (18).

Ca. halvparten av kvinnene som får livmorhalskreft har ikke fulgt screeningprogrammet (18). Imidlertid opptrer mellom 1/3 og 1/2 av krefttilfellene hos kvinner som har fulgt programmet og hatt normale prøver. Særlig er adenokarsinomene vanskelig å oppdage og har ikke vist nedgang etter innføring av screeningprogrammet.

Årlig tas 430 000 celleprøver. Hvert år får ca. 23 000 norske kvinner påvist celleforandringer som krever tilleggsundersøkelser. Av disse må om lag 3000 kvinner opereres for alvorlige forstadier (konisering) (6).

HPV kan forårsake flere former for kreft

HPV-infeksjon er også assosiert med mer sjeldne kreftformer i anogenitalregionen og i hode- og halsregionen (2, 19-21). En vesentlig, men varierende andel av disse krefttilfellene skyldes infeksjon med de samme virus-typene som forårsaker livmorhalskreft. Også andre høyrisiko HPV-typer er årsaksfaktor her og noen krefttyper i disse organene er ikke HPV-assosiert i det hele tatt.

Mens vaginal- og analcancer er assosiert med HPV-infeksjon i 85-90 % av tilfellene, er vulva- og peniscancer assosiert med HPV i 40-80 % av tilfellene. Andelen av kreft i hode- og halsregionen som skyldes HPV-infeksjon er lavere, men HPV 16 er klassifisert som karsinogen også i munnhule og svelg (6).

HPV og kjønnsvorter (kondylomer)

Genitale vorter er en vanlig seksuelt overførbart infeksjon som forårsaker av lavrisiko HPV-typer. Rundt 90 % av alle kjønnsvorter skyldes HPV-type 6 og 11. En studie viste at 10.6 % av norske kvinner mellom 18 og 46 år har hatt kjønnsvorter, og det antas at forekomsten er like høy hos menn. Forekomsten er økende i alle nordiske land (22). De som har kjønnsvorter kan ha effekt av behandling for å fjerne vortene (pensling, frysebehandling). Kjønnsvorter forsvinner som regel av seg selv i løpet av noen måneder til et par år, men kan komme tilbake hos noen.



VAKSINE MOT HUMANT PAPILOMAVIRUS (HPV)

HPV-vaksine

Det er utviklet to vaksiner mot HPV, Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) og Cervarix® (GlaxoSmithKline). Vaksinene består av overflateproteiner fra HPV-virus, fremstilt ved bruk av genteknologi. Proteinene er satt sammen til viruslignende partikler (VLP). Vaksinene er ikke levende, inneholder ikke virusDNA og kan ikke gi HPV-infeksjon.

Begge vaksinene inneholder proteiner fra HPV-genotypene 16 og 18, som til sammen er ansvarlig for mer enn 70 % av livmorhalskrefttilfellene. Gardasil inneholder i tillegg proteiner fra HPV type 6 og 11, to HPV-typer som forårsaker 90 % av alle kjønnsvorter.

Begge vaksinene inneholder aluminiumadjuvans for å forsterke responsen. I Gardasil er de viruslignende partiklene adsorbent på aluminium hydrokysulfat (225µg Al), mens Cervarix inneholder en ny type adjuvans, AS04, som består av 500 µg aluminiumhydroksyd og 50 µg monofosforyl lipid A (MPL).

HPV-vaksine inneholder ikke sporstoffer av egg eller kylling. Vaksinene inneholder heller ikke kvikksølv.

Gardasil har ATC-Kode J07B M01, SYSVAK-koden er HPV01.

Cervarix har ATC-kode J07B M02, SYSVAK-koden er HPV02.

Fullstendige preparatomtaler finnes på hjemmesidene til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/>

HPV-vaksinens effekt

Effekt mot livmorhalskreft kan ikke undersøkes direkte i kliniske studier, siden det vil være uetisk å ikke behandle forstadiene til kreft. Endelig effekt mot kreft kan derfor først dokumenteres etter at vaksinene har vært i bruk i lang tid (10-20 år). Vaksineeffekten må måles indirekte som immunrespons (antistofføkning), effekt mot HPV-infeksjon eller som effekt mot forstadier til kreft. I de kliniske studiene med vaksinene er alvorlige forstadier til livmorhalskreft brukt som surrogatendepunkter for livmorhalskreft. Denne måten å måle effekt mot livmorhalskreft på anbefales av WHO og internasjonale legemiddelmmyndigheter.

Hvilke grupper er vaksinen utprøvd hos?

Gruppe:	Effekt mål:
Kvinner 15 - 26 år	Forstadier til kreft
Kvinner 15 -26 år	HPV-infeksjon
Jenter /kvinner 9 - 55 år Gutter 9 -15 år (Gardasil)	Immunrespons/antistofføkning

Effektstudier hos menn og kvinner over 26 år pågår

Begge vaksinene har vist mer enn 90 % beskyttelse mot vedvarende infeksjon med HPV 16 og 18. HPV-vaksinene gir opp mot 100 % beskyttelse mot alvorlige forstadier til livmorhalskreft (CIN2/3) forårsaket av disse to genotypene (23-24). Forutsetningen er at man ikke er smittet av HPV 16 og 18 før vaksinasjon.

Gardasil har også vist god beskyttelse mot alvorlige forstadier til kreft i vulva (VIN 2/3) og vagina (VaIN 2/3). Gardasil beskytter også mot HPV 6 og 11 som forårsaker 90 % av alle kjønnsvorter (23).

HPV-vaksine kan ikke kurere HPV-infeksjon

De fleste blir smittet av HPV-infeksjon i ung alder, tidlig i sitt seksuelle liv. 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. Det er ikke skadelig å gi HPV-vaksine til en person som allerede er smittet av HPV 16 og/eller 18. Om vaksinen gis etter at en person har pådratt seg infeksjon med én av genotypene, har studier vist at vaksinen fortsatt er virksom mot de andre genotypene i vaksinen.

Varighet av beskyttelsen etter HPV-vaksinasjon

Effekt målt mot HPV-infeksjon og forstadier til kreft har foreløpig vært påvist i 5-6 år etter fullført primær-vaksinasjon med 3 doser (25). Det er ikke sett tegn til avtagende effekt i løpet av denne perioden. Oppfølging av antistoffnivå har vært gjort i over 6 år. Antistoffnivået faller det første året og man oppnår deretter en platåfase. Langsiktige oppfølgingsstudier pågår. Disse studiene vil vise om det er nødvendig med en oppfriskningsdose (boosterdose) senere i livet for å forlenge beskyttelsen.

Bivirkninger av HPV-vaksine

Fra kliniske utprøvinger (over 20 000 forsøkspersoner for hver vaksine) vet vi at:

- Lokalreaksjoner som smerte, rødhet, hevelse og kløe er vanlig
- Generelle symptomer som feber, hodepine, kvalme, oppkast, diaré og magesmerter er vanlig, men ble rapportert omtrent like hyppig av de som fikk placebo
- Det er ikke holdepunkter for økt forekomst av kroniske sykdommer (diabetes, autoimmune sykdommer) i vaksinegruppen sammenlignet med placebogruppen
- Det er ikke holdepunkter for årsakssammenheng med Guillain-Barrés syndrom

Gjennom bruk etter markedsføring (40 millioner doser) har vi lært at

- Besvimelser forekommer, særlig ved skolevaksinasjon
- Allergiske reaksjoner som anafylaksi og generell urtikaria er rapportert, men sjelden

- Dødsfall i tidsmessig sammenheng med vaksinen er meldt, men det er ikke holdepunkter for årsaks-sammenheng (infeksjoner og blodpropp hos P-pille-brukere vanligste årsaker)
- Det er ikke holdepunkt for økt risiko for abort/fos-termisdannelser, men tallgrunnlaget er lite, siden mistanke om graviditet er en kontraindikasjon mot vaksinasjon (25).

Vurdering av sikkerhet og risiko for HPV-vaksine

Sikkerhetsvurdering før markedsføring:

Vaksiner er legemidler. Alle legemidler må gjennom grundige sikkerhetsvurderinger før de godkjennes av legemiddelmyndighetene for bruk i befolkningen. Ved godkjenning av vaksiner vurderes produktets sikkerhet både for bruk til enkeltpersoner og for bruk i vaksinasjonsprogram. I tillegg til data fra de kliniske utprøvnin-gene av vaksinene krever myndighetene at produsentene legger frem planer for hvordan langtidsoppfølging skal foregå ("risk management plans").

Før et legemiddel kan godkjennes, må det foreligge omfattende dokumentasjon fra studier både i dyr og mennesker. Studiene må gjennomføres i henhold til internasjonale retningslinjer (26).

Vaksinestudier på mennesker foregår i flere stadier. Først gis vaksinen til relativt få personer (fase 1). Hensikten er først og fremst å avklare om vaksinen er sikker nok til videre utprøving i større studier. I fase 2 undersøkes effekt i noe større grupper gjennom tester av immunologisk respons (påvisning av antistoffer etc.). I fase 3-studiene må produsenten vise at vaksinen virkelig beskytter mot sykdom. Disse studiene skal også gi oversikt over frekvens og alvorlighet av bivirkninger. Studiene skjer som randomiserte, dobbeltblinde forsøk. Noen av studiedeltakerne får den vaksinen som er under utprøving. Andre får placebovaksine eller en annen, godkjent vaccine som er aktuell for målgruppen. De som leder studien vet ikke hvem som får hva. Fase 3-studier av vaksiner er betydelig større enn tilsvarende studier for andre legemidler, vanligvis inkluderes 10 000 personer eller mer.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har godkjent HPV-vaksinene for det europeiske markedet. På bakgrunn av vurderingene i EMA ga Statens legemiddelverk i Norge markedsføringstillatelse til Gardasil i 2006 og til Cervarix i 2007.

Sikkerhetsvurdering gjort etter markedsføringstillatelse:

Etter markedsføringstillatelse fortsetter de ulike lands legemiddelmyndigheter overvåkning og vurdering av mulige vaksinebivirkninger i et internasjonalt samarbeid. Dette skjer parallelt med overvåkingen til vaksineprodusentene, slik de har beskrevet i sine godkjente "risk management plans". Hensikten er å oppdage eventuelle bivirkninger som forekommer så sjelden at de ikke har blitt avdekket i studiene før markedsføring. Meldinger om mulige bivirkninger i tiden etter HPV-vaksinasjon

rapporteres fortløpende og analyseres for å se om vaksinen kan være årsaken. Til nå er det distribuert over 40 millioner doser HPV-vaksine på verdensbasis. Analyser av meldte hendelser er gjort blant annet av Verdens helseorganisasjon (WHO), EMA og amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA). Med unntak av sjeldne tilfeller av anafylaktiske reaksjoner er det så langt ikke holdepunkter for at HPV-vaksine er årsak til langvarige eller livstruende bivirkninger (27-30).

Sikkerhetsvurdering framover:

Erfaringen med HPV-vaksinene er stor. Vi må likevel være forberedt på at det vil opptre ulike symptomer og sykdommer i tidsmessig sammenheng med vaksiner. Uavhengig av vaksinasjon vil noen jenter i den aktuelle alderen få sine første symptomer av sykdommer som for eksempel diabetes, leddsykdommer og autoimmune sykdommer (31). Noen av symptomene etter vaksinasjon kan være forårsaket av vaksinen, andre oppstår i samme tidsrom ved en ren tilfeldighet. Det er en utfordring å følge opp disse forholdene på en slik måte at en eventuell årsaksmessig sammenheng blir avslørt. Dette er de land som har tatt vaksinen i bruk meget oppmerksomme på og oppfølgingsprogrammer er på plass i mange land. Også i Norge overvåkes mulige vaksinereaksjoner nøye (se avsnittet "Oppfølging").

Kontraindikasjoner

- Kjent allergi mot innholdsstoffer i vaksinen
- Alvorlig reaksjon på tidligere doser av samme vaccine
- Akutt infeksjonssykdom med høy feber over 38°C
- Graviditet

HPV-vaksine og graviditet

Dyrestudier gir ikke mistanke om at HPV-vaksine gir skadelig effekt på svangerskapsforløp, foster eller utvikling etter fødsel. En forutsetning for å bli inkludert i vaksinestudiene var at kvinnene ikke var gravide og at de brukte prevensjon. Likevel ble noen av studiedeltakerne gravide. Oppfølging av disse kvinnene har ikke gitt holdepunkter for at vaksinen gir fosterskader (25). Dataene er imidlertid ikke tilstrekkelig for å vurdere dette fullt ut, og vaksinen bør derfor ikke gis til gravide.

HPV-vaksine og immunsupprimerte

Immunsupprimerte kan ha redusert evne til å kvitte seg med HPV-infeksjon og større risiko for HPV-assosiert kreft (32, 33). Immunsupprimerte, enten på grunn av sykdom eller medisiner, kan gis HPV-vaksine. Immunresponsen og effekten kan bli noe dårligere enn for immunkompetente. Det pågår kliniske studier der effekten av HPV-vaksinasjon av immunsupprimerte undersøkes.

Hvem vil få tilbud om vaksinen?

Vaksinen tas inn i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet fra høsten 2009. Jenter på 7. klassetrinn vil få tilbud om gratis vaksiner av helsesøster på skolen.

Administrasjon av vaksinen

Vaksinen settes som injeksjon intramuskulært i overarmen og doseringsregimet består av tre doser gitt i løpet av ett år. For Gardasil anbefales det at de tre dosene gis ved 0, 2 og 6 mnd. For Cervarix anbefales de tre dosene gitt ved 0, 1 og 6 mnd.

Gardasil kan gis samtidig med hepatitt B-vaksine. Samtidig bruk av Gardasil med andre vaksiner har ikke vært undersøkt.

For Cervarix foreligger det ikke data for samtidig administrering med andre vaksiner.

Det finnes heller ikke data som viser at de to HPV-vaksinene kan gis om hverandre.

Registrering av vaksinasjon

HPV-vaksinasjon skal registreres i det nasjonale vaksinasjonsregisteret SYSVAK på lik linje med øvrige vaksinasjoner i barnevaksinasjonsprogrammet.

Det oppfordres også til at all HPV-vaksinasjon utenom barnevaksinasjonsprogrammet registreres i SYSVAK. Registrering av vaksiner gitt til barn (under 18 år) er hjemlet i SYSVAK-forskriften. For kvinner over 18 år har Datatilsynet gitt konsesjon til at HPV-vaksinasjon også kan registreres i SYSVAK. Denne registreringen vil imidlertid være basert på samtykke fra den som blir vaksinert. Folkehelseinstituttet har utarbeidet et samtykkeskjema som kvinnen må lese og signere før vaksinasjon kan registreres.

Gardasil har SYSVAK-kode HPV01
Cervarix har SYSVAK-kode HPV02

Vaksinatører som ikke har tilgang til å registrere direkte i SYSVAK bes registrere på papirskjema som sendes inn til Folkehelseinstituttet. Skjemaene kan hentes fra Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no/vaksine. Vaksinasjonsregistreringsskjema og samtykkeskjema undertegnet av kvinnen, sendes til:

Nasjonalt folkehelseinstitutt
v/SYSVAK
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Oppslutning om screeningprogrammet vil fortsatt være viktig

Vaksinen beskytter mot to HPV-typer som er ansvarlig for ca. 70 % av tilfellene med livmorhalskreft. Dermed vil 30 % av krefttilfellene være forårsaket av andre HPV-typer enn vaksinene dekker. Det er derfor svært viktig at kvinner som lar seg vaksinere, fortsetter å følge screeningprogrammet mot livmorhalskreft.

Bruk av HPV-vaksine i andre land

Det er til nå distribuert over 40 millioner doser med HPV-vaksine verden over og vaksinen er tatt inn i mange lands barnevaksinasjonsprogram blant annet Danmark, Storbritannia, Tyskland, Frankrike, Sveits, Østerrike, Portugal, Spania, Italia, Nederland, Belgia, Luxemburg, Liechtenstein, USA, Australia og Canada. I Sverige tas HPV-vaksinen inn i vaksinasjonsprogrammet i 2010.

Gutter og HPV-vaksine

Gutter smittes også av HPV, men menn får sjeldnere enn kvinner kreft forårsaket av HPV.

Det er vist at gutter svarer på HPV-vaksine med å lage antistoffer på samme måte som jenter, men det finnes foreløpig ingen publiserte studier som viser beskyttelse mot forstadier til kreft eller kreft hos gutter/menn. Gardasil er godkjent for gutter i alderen 9-15 år.

Menn som har sex med menn har økt risiko for å utvikle kreft i endetarmskanalen (analkreft), en kreftform som er sterkt assosiert 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.

Vaksinering utenom barnevaksinasjonsprogrammet

Gutter og jenter eller kvinner som ikke omfattes av vaksinasjonsprogrammet kan vaksineres av sin fastlege, av gynekolog eller andre som utfører vaksinasjon, for eksempel på helsestasjon for ungdom. Disse må imidlertid betale vaksinen selv.

For personer som har debutert seksuelt bør vaksinatøren først gjøre en individuell vurdering av sannsynlig nytte av vaksinen. Den som ønsker vaksinen må informeres om at den sannsynlige nytten av vaksinen minker med økende antall seksualpartnere. Det anbefales ikke å gjøre HPV-testing før vaksinasjon for å vurdere potensiell nytte av vaksinen, da slik testing kun gir et øyeblikksbilde og ikke sier noe om tidligere smitte.

Det er mulig å bli smittet av HPV 16 og 18 allerede etter én seksualpartner. I litteraturen angis det at det er betydelig økt risiko for HPV-smitte for personer som har hatt mellom 4-10 partnere, og ved mer enn ti partnere er det stor sannsynlighet for at man er blitt smittet (34). Personer som har pågående infeksjon med HPV 16 og 18 har ikke nytte av HPV-vaksine. Imidlertid finnes det data som tyder på at gjennomgått HPV-infeksjon ikke nødvendigvis beskytter mot reinfeksjon senere i livet (35).

Kvinner som bruker p-piller kan få HPV-vaksine. Knapt 60 % av kvinnene i alderen 16-26 år som deltok i vaksineutprøvingene brukte hormonelle prevensjonsmidler, uten at dette påvirket immunresponsen (23, 24).

Hva kan vi oppnå ved å ta HPV-vaksine inn i barnevaksinasjonsprogrammet?

Ved årlig vaksinasjon av 12-årige jenter gjennom barnevaksinasjonsprogrammet forventer man på sikt en halvering av antall tilfeller av livmorhalskreft. Denne beregningen er basert på 90 % vaksineeffekt på 70 % av krefttilfellene. Det forutsetter at vaksinasjon skjer før smitte og at det er 90 % oppslutning om programmet. I et femtiårsperspektiv (2008 – 2060) vil det bety ca. 3000 færre tilfeller av livmorhalskreft og at ca. 700 dødsfall som følge av livmorhalskreft forhindres.

Et langt større antall norske kvinner vil dessuten slippe å opereres på grunn av forstadier til livmorhalskreft, noe som vil føre til færre senaborter og premature fødsler.

Det å gi vaksinen gratis til alle jenter gjennom barnevaksinasjonsprogrammet vil også være med på å motvirke sosial ulikhet i helse og bidra til beskyttelse også for de kvinner som av ulike grunner ikke deltar regelmessig i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft.

Oppfølging

Introduksjon av HPV-vaksine i det norske vaksinasjonsprogrammet krever god og langvarig oppfølging. Oppfølgingen skal sikre at ny kunnskap om varighet og effekt av vaksinen blir kjent så fort som mulig. Det samme gjelder eventuelle endringer i forekomsten av HPV-typer i befolkningen. Oppfølgingen må vare lenge nok til at effekt mot kreft, ikke bare forstadier, blir endelig bekreftet. Dessuten kreves en løpende oppfølging og undersøkelse av mulige vaksinebivirkninger, slik at eventuelle sjeldne alvorlige bivirkninger oppdages.

Denne oppfølgingen gjøres delvis av vaksineprodusentene gjennom langtidsoppfølging av kvinner og jenter som har deltatt i kliniske studier. Siden studiene begynte mange år før vaksinen ble allment tilgjengelige, vil sannsynligvis informasjon om forhold som varighet av beskyttelse først komme fra slik oppfølging.

Noen svar krever undersøkelse av et større antall personer enn de som deltok i vaksinstudiene. Derfor vil oppfølging med tanke på meget sjeldne bivirkninger og bekreftelsen på at vaksinen virkelig beskytter mot kreft måtte skje i befolkninger der vaksinen er tatt i vanlig bruk. Slik oppfølging foregår allerede i en rekke land (blant annet i USA, Storbritannia, Danmark), og skal også gjøres i Norge.

I Norge vil offentlige myndigheter finansiere oppfølging som vil bli gjort uavhengig av vaksineprodusentene. Dette skal skje gjennom et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret og referanselaboratoriet for HPV.

Bivirkninger:

Bivirkninger følges løpende gjennom det vanlige rapporteringssystemet. Det første året vaksinen gis gjennom vaksinasjonsprogrammet vil helsepersonell

bli bedt om å melde alle vaksinereaksjoner. Dette er for å få best mulig kunnskap, også om forekomsten av relativt vanlige vaksinereaksjoner. Hvis det kommer meldinger som kan antyde økt forekomst av alvorlige eller varige lidelser hos vaksinerte jenter, vil det settes i gang spesielle studier for å avklare om det er noen årsakssammenheng.

HPV-typer:

Fordeling av HPV-typer i befolkningen undersøkes ikke rutinemessig og krever derfor spesielle studier. Forekomsten av infeksjon med forskjellige HPV-typer hos ungdom/unge kvinner må kartlegges, både slik det er i dag og ved gjentatte undersøkelser fremover. Enda viktigere er det å etablere systemer for undersøkelse av hvilke HPV-typer som forårsaker alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft nå og om ti år og mer, når vaksinen begynner å få full effekt. Slike studier og oppfølgingssystemer er nå under planlegging i Norge.

Varighet av beskyttelse og effekt på kreft:

Alle alvorlige celleforandringer og alle tilfeller av livmorhalskreft registreres systematisk av Kreftregisteret. Gjennom det nasjonale vaksinasjonsregisteret (SYSVAK) blir det registrert hvem som får HPV-vaksine. Sammen vil disse registrene kunne gi svar på om vaksinebeskyttelsen holder seg eller avtar, og når effekt på kreft for alvor blir synlig. Det legges nå planer for hvordan disse registrene kan utnyttes slik at vi får disse svarene så fort som mulig.

REFERANSER

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
2. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3-1-S310.
3. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsague X et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-9.
4. Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218-26.
5. 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.
6. Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Vaksine mot humant papillomavirus (HPV). Rapport 2007:9 Nasjonalt Folkehelseinstitutt, 2007.
7. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S et al. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3-42-S3/51.
8. Bosch FX, de SS. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007; 23: 213-27.
9. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
10. 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: 278-85.
11. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
12. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727-35.
13. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW et al. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 451-8.
14. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1343.
15. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
16. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 309-13.
17. Cancer in Norway 2007. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Cancer Registry of Norway. Oslo; [updated 2008]. Available from: http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CiN2007_hele_web.pdf.
18. Haldorsen T, Skare GB, Steen R et al. Cervical cancer after 10 years of nationally coordinated screening. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008; 128: 682-5.
19. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005; 116: 606-16.
20. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1350-8.
21. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3-11-S3/25.
22. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196: 1447-54.
23. Preparatomtale Gardasil. Statens legemiddelverk. [updated 2009]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=d2652f9c-6e7c-48c1-a8d8-fde3d5a824b5#.
24. Preparatomtale Cervarix. Statens legemiddelverk. [updated 2009]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=0c486400-0ffd-4f1d-a109-7611bf06fc19.
25. Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines. WHO Position paper. World Health Organization.;No.15, 2009, 84, 117-132 [updated 2009]. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>.
26. ICH Guidelines. ICH. [updated 2009]. Available from: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.
27. Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [updated 2009]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>.
28. Weekly epidemiological record. World Health Organisation.;No. 5, 2009, 84, 37-40 [updated 2009]. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8405.pdf>.
29. Europeisk offentlig vurderingsrapport: Cervarix. Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA). [updated 2009]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>.
30. Europeisk offentlig vurderingsrapport: Gardasil. Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA). [updated 2009]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>.
31. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J et al. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 979-84.
32. Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer* 2006; 119: 1623-9.
33. Palefsky J. Human papillomavirus-associated malignancies in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 437-41.

34. Dillner J, Kallings I, Brihmer C et al. Seropositivities 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.

35. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 324-7.

Mer informasjon finnes på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no/hpv-vaksine.

Egne notater



Faktahefte

**Humant papillomavirus (HPV),
livmorhalskreft og
HPV-vaksine**

Bestilles fra:
Folkhelseinstituttet
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo
E-post: publikasjon@fhi.no
Telefon: 21 07 82 00
Telefaks: 21 07 81 05

Grafisk design: Per Kristian Svendsen
Opplag: 20 000
Mai 2009
Illustrasjonsfoto forside: Lene Solbakken
Illustrasjonsfoto øvrige sider: Image Source