

Det må være mulig å debattere en eventuell innføring av HPV-vaksine uten å havne i skyttergravene

HPV-vaksinen – fortsatt viktige ubesvarte spørsmål

Jeg har fått mange reaksjoner på min lederartikkel i Tidsskriftet nr. 10/2007, der jeg undret meg over årsaken til helsemyndighetenes hastverk med å innføre HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet (1). Tre kritiske leserinnlegg står på trykk i dette nummeret (2–4).

Først en oppklaring: Jeg har ikke skrevet – eller ment – at det må gjøres en randomisert klinisk kontrollert studie med livmorhalskreft eller død som endepunkt for at resultatene skal bli overbevisende nok. Det jeg derimot har påpekt, er at når man bruker såkalte surrogatendepunkter – i dette tilfellet alvorlige celleforandringer på livmorhalsen (CIN 2/3) forårsaket av to virus typer (HPV-16 og HPV-18) – må man være mer varsom med tolkingen av resultatene enn når man kjenner de klinisk relevante endepunktene – i dette tilfellet cervixcancer og død.

Ole-Erik Iversen & Bjørn Hagen mener at jeg blander kortene i min omtale av resultatene fra de nyeste studiene om effekten av HPV-vaksinen (4). Jeg er usikker på hva de sikter til. Men én ting kan vi være enige om: Her er det mange kort som kan blandes, mange detaljer og mange agendaer. Diskusjonen omkring HPV-vaksinen berører kompliserte og tverrfaglige spørsmål, fra basal virologi og immunologi til klinisk gynekologi, onkologi, epidemiologi og helseøkonomi. En ryddig debatt krever kunnskap om dette og at man er nøye med hvordan man bruker ord, f.eks. «effekt».

Folkehelseinstituttet og andre slår fast at HPV-vaksinen gir nær 100 % beskyttelse mot de virus typene som forårsaker 70 % av cervixcancertilfellene. Man kan få det inntrykket at 70 % av all livmorhalskreft vil kunne unngås dersom alle vaksineres. Men studiene viser noe annet: Dersom man vaksinerer tidligere usmittede kvinner i alderen 16–26 år, vil nesten alle unngå celleforandringer forårsaket av de virus typene (HPV-6/11/16/18) som inngår i vaksinen. Studiene forteller dessverre ikke noe om hvor mange alvorlige celleforandringer disse kvinnene får *totalt*. Og *det* er det interessante med tanke på senere cervixcancer. Iversen & Hagen mener det er usannsynlig at andre høyrisikovarianter av viruset vil overta hvis HPV-16 og HPV-18 blir borte. De mener at det er indikasjoner på at vaksinen kan ha effekt også på andre HPV-genotyper enn dem som inngår i vaksinen (4). Det finnes foreløpig svært begrensede data om dette. Men resultatene fra The Future II Study Group som nylig er publisert både i *New England Journal of Medicine* og *The Lancet*, antyder at det faktisk kan skje en forskyvning mot andre onkogene HPV-typer (5, 6). Her viser en figur kumulative HPV-relaterte endepunkter for både vaksinerte og uvaksinerte kvinner. I den vaksinerte gruppen flater kurven for HPV-16- og HPV-18-relaterte endepunkter ut, mens kurven for alle HPV-relaterte endepunkter fortsetter å stige. Å få avklart om andre HPV-varianter vil overta for HPV-16 og HPV-18 hvis det vaksineres mot disse, er avgjørende for å kunne anslå vaksinens fremtidige effekt på forekomsten av livmorhalskreft.

Alle de publiserte studiene viser at vaksinen virker best hos personer som ikke tidligere har vært smittet med humant papillomvirus. HPV-smitte kan forekomme raskt etter seksuell debut, og det virker derfor fornuftig å foreslå å gi vaksinen i ung alder. Problemet er bare at det ikke er vist at den har effekt på de aktuelle endepunktene (CIN 2/3)

i den gruppen som er tenkt vaksinert (11–12 år gamle jenter). Hos barn og så unge jenter er det kun undersøkt om de har immunrespons på vaksinen. Det har de. Men, som Iversen uttrykker det i sitt innlegg, er immunrespons «kun tidlige indisier på ønsket effekt, men (er) utilstrekkelig for godkjenning av en vaksine» (4). Anbefalingene om å vaksinere så unge jenter må være basert på en antakelse om at resultatene for de vaksinerte i de publiserte studiene er overførbare til gruppen unge jenter. Det er ikke uproblematisk. Studiene er foretatt på voksne kvinner med en gjennomsnittsalder på drøyt 20 år. Immunsystemet – og dermed virkninger og bivirkninger av vaksinen – kan være annerledes hos prepubertale jenter.

Ifølge Folkehelseinstituttet har vi bare to alternativer: å gi vaksine nå eller vente til andre land har vaksinert i noen år og vurdere resultatene (3). Direktør Geir Stene-Larsen går så langt som til å hevde i *Dagens Medisin* at det kan være et etisk problem å la være å tilby vaksiner nå fordi det vil bety 50–60 dødsfall i de årskullene som ikke vaksineres (7). Folkehelseinstituttet mener at det ikke er behov for mer forskning og utprøving og at de gjennom det nasjonale vaksinasjonsregisteret SYSVAK vil kunne følge opp langtidsvirkning av vaksinen og eventuelle bivirkninger som ikke ble oppdaget gjennom utprøvingene (8). Hvordan vaksinerregisteret vil være i stand til å plukke opp slike langtidsvirkninger, er ikke umiddelbart klart ut fra SYSVAKs nettsider.

Iversen & Hagen mener likevel at «global solidaritet er det beste argumentet for HPV-vaksinering i Norge, der forekomsten av cervixcancer er lav og kontrollen med sykdommen god» (4). Det er litt vanskelig å følge tankegangen. Dersom vaksinen allerede er tilstrekkelig undersøkt og både effekt og sikkerhet er tilstrekkelig klarlagt, slik Folkehelseinstituttet hevder (3, 8), ville det vel være mer solidarisk å la være å vaksinere her og heller bruke de drøyt 100 millioner kronene per år på å bedre kvinnehelsen i den tredje verden? Det er ikke sikkert at førsteprioriteten da ville være en vaksine til over 3 000 kroner per person som også forutsetter kjøleskap, kyndig personell til å gi injeksjon samt en helsetjeneste som kan følge godt nok opp til å gi tre påfølgende doser. Jeg lar det ligge her. Dersom sikkerhet og effekt *ikke* er ferdig undersøkt, ville vel det mest solidariske være å bidra til å finansiere og gjennomføre kontrollerte studier som kunne gi oss bedre innsikt i både virkninger og bivirkninger – fremfor å vaksinere alle?

Charlotte Haug
redaktør

Litteratur

- Haug C. Drømmevaksine eller fortsatt en drøm? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1331.
- Gjertsen MK, Neilson AE, Freisesleben de Blasio B. HPV-vaksiner – effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1674.
- Klouman E, Nøkleby H. HPV-vaksinen – en utprøvd og godkjent realitet. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1674–5.
- Iversen O-E, Hagen B. Drømmevaksine, drøm eller noe derimellom? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1675.
- The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356: 1915–27.
- The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised controlled trials. Lancet 2007; 369: 1861–8.
- Hanger MR. HPV-kritikk får motbør. Dagens Medisin 24.5.2007: 12.
- Folkehelseinstituttet. www.fhi.no (4.6.2007).