

Det er ikke slik at norske jenter blir «prøvekaniner» for en vaksine som ikke er utprøvd.

Redaktøren etterlyser randomiserte, prospektive vaksineforsøk med livmorhalskreft som endepunkt. Påviste forstadier til kreft kan og må behandles. Derfor er alvorlige celleforandringer (CIN 2/3) akseptert som surrogatendepunkter for livmorhalskreft. Ca. 10–20 % av dem som har alvorlige celleforandringer, vil uten behandling utvikle livmorhalskreft (3, 4). På forhånd kan man ikke forutsi hvem dette er. Det vil derfor være etisk uakseptabelt å bruke kreft som endepunkt. Vi tror det ville være svært vanskelig å få aksept for å gjennomføre en langvarig, placebokontrollert studie her i landet med et godkjent legemiddel som alle leger kan forskrive.

Vi er enig i at det finnes mange ubesvarte spørsmål, noe Folkehelseinstituttet har lagt vekt på i sin utredning (2). Det er ikke uvanlig at man ikke kjenner den fulle virkning av en vaksine mht. varighet når man starter et vaksinasjonsprogram. En eventuell innføring av HPV-vaksinen i vaksinasjonsprogrammet må ledsages av en systematisk oppfølging av både effekt og bivirkninger. Forholdene i Norge ligger svært godt til rette for en slik oppfølging. Vi har to alternativer: å tilby vaksinen til norske jenter nå, eller å vente til andre land har tilbudt den i noen år, så vi vet mer om hvordan det går. Folkehelseinstituttets vurdering er at gevinsten ved å ta vaksinen i bruk sannsynligvis vil være langt større enn den risikoen vi løper ved å være tidlig ute.

**Elise Klouman**  
**Hanne Nøkleby**  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

#### Litteratur

- Haug C. Drømmevaksine eller fortsatt en drøm? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1331.
- Folkehelseinstituttet anbefaler HPV-vaksinen innført i vaksinasjonsprogrammet. www.fhi.no (1.6.2007).
- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 186–92.
- Melnikow J, Nuovo J, Willan AR et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998; 92: 727–35.

Redaktøren svarer:

Se side 1625

## Drømmevaksine, drøm eller noe derimellom?

I Tidsskriftet nr. 10/2007 gir redaktør Charlotte Haug en ubalansert fremstilling av dokumentasjonen for vaksiner mot humant papillomvirus (HPV) (1). Det finnes ca. 15 onkogene HPV-virus, men HPV-16 og HPV-18, som det nå kan vaksineres mot,

forårsaker ca. 70 % av alle tilfeller av livmorhalskreft (2) og ca. 50 % av forstadiene, dvs. av såkalt cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2+). Reduksjon av forekomst og dødelighet av invasiv cervixcancer er det ideelle endepunkt for en forebyggende kreftvaksine, men slike studier, som Haug etterlyser, ville aldri bli godkjent av en etisk komité, for det er uetisk ikke å behandle histologisk verifiserte forstadier til livmorhalskreft. Verdens helseorganisasjon (WHO) har anbefalt CIN 2+ som endepunkt i effektstudier av masseundersøkelser mot livmorhalskreft, vel vitende om at det er et surrogat for kreftbeskyttelse. De øvrige endepunktene som Haug omtaler, slik som immunrespons, persisterende infeksjon og cytologiske forandringer, er kun tidlige indisier på ønsket effekt, men utilstrekkelig for godkjenning av en vaksine. Godkjenningen både av amerikanske og europeiske legemiddelmyndigheter bygger på dokumentert effekt på histologisk verifisert CIN 2+.

Haug blander kortene i sin omtale av artiklene i *New England Journal of Medicine* (1): Effekten av vaksinen var 98–100 % hos dem som ikke allerede var eksponert for de aktuelle HPV-typene. Hos dem som allerede var smittet, var det ingen effekt. Dette tilsvarende andre vaksineformer. Blant dem med færre enn fem seksualpartnere var 73 % naive for alle fire HPV-virus; 93 % var naive eller positive for kun ett av virusene, men effekt mot de andre HPV-typene i vaksinen var god. Den eksterne sikkerhetskomiteen anbefalte å avbryte studien, fordi effekten var så god og tydelig allerede i interimanalysen – det ble ansett som uetisk å følge tidsplanen og dermed forsinke vaksinasjon av placebo-gruppen. Det er publisert indikasjoner på at vaksinen kan ha effekt også på andre onkogene HPV-genotyper enn dem som inngår i vaksinen, men foreløpig ikke med CIN 2+ som endepunkt.

HPV-vaksinen bør brukes før seksuell debut. *The Lancet* oppfordrer alle EU-land til å gjøre vaksinasjon obligatorisk for alle jenter i 11–12-årsalderen (3), og i Australia går helseministeren inn for at alle kvinner under 26 år skal tilbys vaksinen på statens regning. Folkehelseinstituttet går inn for et frivillig tilbud om vaksine – i internasjonal sammenheng altså en nøktern anbefaling. I tillegg til den godkjente vaksinen er det publisert resultater med en bivalent HPV-16/18-vaksine som er søkt godkjent i 2006. Det betyr at det blir konkurranse. På sikt borger det for prisreduksjon og at fattige land i Afrika og Sør-Amerika, der forekomst og sykkelighet av cervixcancer er høyest, etter hvert kan få ta del i dette fremskrittet, slik vi har sett innen hivbehandling.

Erfaringer med cytologiske prøver fra cervix som frivillig tilbud viser at ressursvake og mindre helsebevisste grupper i befolkningen må tas med hvis forebyggende tiltak skal ha effekt. Bare et landsomfattende program kan motvirke at HPV-

vaksinering begrenses til dem med betalingssevne. Norge har svært gode kreft- og vaksineregistre som kan brukes til å avklare uavklarte spørsmål. Etter vårt skjønn er global solidaritet det beste argumentet for HPV-vaksinering i Norge, der forekomsten av cervixcancer er forholdsvis lav og kontrollen med sykkeligheten god. Basert på dagens kunnskap om humant papillomvirus er det ikke særlig sannsynlig at andre høyrisikovarianter av dette viruset vil overta etter HPV-16 og HPV-18 (4).

Vi har deltatt i utprøvingen av den aktuelle HPV-vaksinen og er medlemmer av rådgivningsgruppen for masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Det påhviler alle aktører i denne debatten å unngå slagside den ene eller andre vei. Overselging av nytte er ikke bra. Selektivt valg av kritiske kilder tjener heller ikke til å belyse et fagfelt som utvikler seg svært raskt.

**Ole-Erik Iversen**  
Haukeland Universitetssjukehus

**Bjørn Hagen**  
St. Olavs Hospital

#### Litteratur

- Haug C. Drømmevaksine eller fortsatt en drøm? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1331.
- 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.
- Should HPV vaccination be mandatory for all adolescent? Lancet 2006; 368: 1212.
- Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. Clin Exp Immunol 2007; 147: 199–207.

Redaktøren svarer:

Se side 1625