rapport 2016:2

Vaksine mot humant papillomavirus (HPV)

Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt for å vurdere om HPV-vaksine til gutter skal tilbys i program i Norge

folkehelseinstituttet

rapport 2016:2

Vaksine mot humant papillomavirus (HPV)

Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt for å vurdere om HPV-vaksine til gutter skal tilbys i program i Norge

folkehelseinstituttet

Rapport 2016:2
Folkehelseinstituttet

Tittel:
Vaksine mot humant papillomavirus (HPV)
Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt for å vurdere om HPV vaksine til gutter skal tilbys i program i Norge

Arbeidsgruppens leder:
Tor Molden

Bidragsytere:
Hans Petter Aarseth, Marianne A. Riise Bergsaker
Susanne Gjeruldsen Dudman, Ingvild Heier
Hilde Kløvstad, Jon Mork
Hanne Nøkleby , Frank Olav Pettersen
Hege Eriksen Siegel, Christian Syvertsen
Per Kristian Svendsen , Sveinung Wergeland Sørbye
Turid Thune, Leif Edvard Muruvik Vonen
Elisabete Weiderpass

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo
Januar 2016
Tel: +47-21 07 70 00
E-mail: folkehelseinstituttet@fhi.no
www.fhi.no

Bestilling:
Rapporten er kun tilgjengelig elekronisk i PDF-format.
Rapporten kan lastes ned fra www.fhi.no

Design:
Per Kristian Svendsen

Layout:
Grete Søimer

Foto:
© Colourbox

ISSN: 1503-1403
ISBN: 978-82-8082-705-0 elektronisk utgave

Forord

Vaksine mot humant papillomavirus (HPV-vaksine) har vært et tilbud til alle jenter i Norge ved 12 års-alder (7. klasse) siden skoleåret 2009/2010 og det er nå også fra 2016 innført et opphentingsprogram. Data fra andre land, som til dels har vaksinert eldre jenter, viser at forekomsten av både kjønnsvorter (kondylomer) forårsaket av HPV-virus og forstadier til livmorhalskreft avtar etter få år. Siden kreft forårsaket av HPV-virus også forekommer hos menn, har Helse- og omsorgsdepartementet bedt Folkehelseinstituttet gi råd om hvorvidt HPV-vaksinen også bør bli et tilbud til gutter.

Sommeren 2015 ble det nedsatt en arbeidsgruppe som skulle vurdere spørsmålet. Som utgangspunkt for arbeidet benyttet gruppen to rapporter fra Kunnskapssenteret: «Effekt av HPV-vaksinering av gutter» og «Økonomisk evaluering av HPV-vaksinasjon for 12-årige gutter», samt annen tilgjengelig kunnskap.

Dette er arbeidsgruppens rapport. Rapporten konkluderer med at HPV-vaksinen også bør bli et tilbud til gutter i 7. klasse. Rapporten har vurdert både helseeffektene og kostnad-nytteforholdet for det å utvide vaksinasjonsprogrammet til også å omfatte gutter. Den har sett på både de direkte helseeffektene for de som vaksineres og på den indirekte beskyttelse av andre gjennom flokkbeskyttelse. Rapporten tar også opp utvidelsen av HPV-vaksinering utfra et likhetsprinsipp om at gutter også bør ha rett til å beskytte seg gjennom vaksinering og en mulighet og et ansvar til å bidra til å beskytte andre gjennom redusert smitte av HPV.

Folkehelseinstituttet vil vurdere rapporten og dens anbefaling, og vil konkludere med en anbefaling som vil bli fremmet for Helse- og omsorgsdepartementet.

John-Arne Røttingen
områdedirektør
Smittevern, miljø og helse

Innhold

Forord 3

Innhold 4

Sammendrag 6

Kort oppsummering 6

Arbeidsgruppens anbefalinger 6

Ordliste 8

Innledning 10

Bakgrunn 10

Mandat 10

Arbeidsgruppens sammensetning 10

Arbeidsform 11

Oppgitte interessekonflikter 11

Humant papillomavirus (HPV) 12

Klassifikasjon 12

Det naturlig forløp av en HPV-infeksjon 12

Forekomst av HPV-relatert kreft 14

Livmorhalskreft 14

Vaginalkreft (kreft i skjeden) 14

Vulvakreft (kreft i ytre kjønnsorganer hos kvinner) 14

Kreft i svelget (kreft i oropharynx som omfatter tungerot, mandler, og øvrige deler av munnsvelget) 14

Analkreft (kreft i endetarmskanalen) 15

Peniskreft 16

Kreftbyrde og og trend fremover 16

Alternative HPV forebyggende tiltak for gutter 18

Vaksinering av jenter 18

Screening av gutter 18

HPV vaksinasjon av gutter 19

Aktuelle vaksinetyper 19

Hvordan virker vaksinen 19

Måling av vaksinens effekt 19

Vaksinens effekt 20

Vaksinens sikkerhet 22

Varighet av vaksinens effekt 23

Dagens vaksinasjonsprogram 23

Beskyttelse av gutter og jenter ved forskjellige vaksinasjonsstrategier 23

Behandling 25
Kost-nytte 26
Internasjonale anbefalinger for HPV vaksinering av gutter 27
Arbeidsgruppens anbefalinger 28
Anerkjennelse 28
Referanser 33

Sammendrag

Kort oppsummering

Arbeidsgruppen har hatt i oppdrag å komme med en anbefaling om vaksine mot HPV også bør tilbys gratis til gutter gjennom det norske barnevaksinasjonsprogrammet.

Papillomavirus er svært utbredt i naturen og forårsaker godartede svulster (papillomer og kondylomer) og kreftsvulster (karsinomer) 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).

HPV er en viktig årsak til kreft og forstadier til kreft og forårsaker ~100 % av krefttilfellene i livmorhalsen (cervix), 40–50 % av krefttilfellene i ytre kjønnsorganer (vulva), 40–60 % av krefttilfellene i skjede (vagina), 55–76 % av krefttilfellene i svelget (oropharynx), ~ 90 % av krefttilfellene i anus og ~40 % av krefttilfellene i penis.

Til nå er mer enn 100 genotyper blitt identifisert og klassifisert, og omtrent 40 av disse infiserer hud og slimhinner i ano-genitalregionen og øvre luftveier. HPV 16 og 18 er de vanligste typene som forårsaker kreft og betegnes som høyrisiko typer.

Livmorhalskreft utgjør den største sykdomsbyrden forårsaket av HPV hos kvinner med 2966 tilfeller rapportert i Norge i 10-års perioden 2004–13, etterfulgt av vulvakreft med 842 tilfeller og analkreft med 458 tilfeller. For menn er det kreft i svelget som utgjør den største sykdomsbyrden med totalt 942 tilfeller i samme 10-års periode, etterfulgt av peniskreft med 377 tilfeller og analkreft med 201 tilfeller. Totalt antall HPV-relatert kreft hos menn sammenliknet med kvinner utgjør omtrent 20–30 %, men trenden er stigende for HPV-relatert kreft hos menn.

Det finnes to vaksiner på markedet, en bivalent og en kvadrivalent. Den bivalente vaksinen gir beskyttelse mot høyrisiko typene HPV 16 og 18, mens den kvadrivalente vaksinen i tillegg gir beskyttelse mot HPV 6 og 11 som forårsaker kjønnsvorter. Begge vaksiner gir økning i antistoff hos 95–100 % av de vaksinerte, minst 90 % effekt mot vedvarende infeksjon (type 16 og 18), og 95–100 % beskyttelse mot forstadier til livmorhalskreft forårsaket av HPV 16 og 18. Det er ingen tegn til avtagende effekt over tid.

Det har per 3. kvartal 2015 blitt distribuert omtrent 250 millioner doser HPV-vaksine. Lokalreaksjoner og systemiske symptomer er vanlig. Allergiske reaksjoner er rapportert, men forekommer sjelden. Det er ingen holdepunkter for økt forekomst av kroniske sykdommer (diabetes, auto-immune sykdommer) etter HPV-vaksine. Det er heller ingen etablert årsakssammenheng med Guillain-Barré syndrom, POTS eller CRPS. Alle dødsfall etter vaksinering (tidsmessig) der man kunne finne primæropplysninger er analysert, og det er ingen holdepunkt for årsakssammenheng.

Arbeidsgruppens anbefalinger

Flertallet i arbeidsgruppen anbefaler at vaksine mot HPV tilbys til gutter som en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Anbefalingen om vaksinering av gutter forutsetter at man får en god pris på vaksinen.

Mindretallet, som består av Norsk samfunnsmedisinsk forenings representant Leif Edvard Muruvik Vonen, støtter ikke anbefalingen om innføring av vaksine mot HPV til gutter i barnevaksinasjonsprogrammet da han anser at det er prematurt. Representanten deltok ikke på møtene eller i gruppas diskusjoner.

Arbeidsgruppen anser sykdomsbyrden hos menn forårsaket av HPV som tilstrekkelig stor til at det er grunn for å innføre vaksinen til gutter som en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Dagens vaksinering av unge jenter vil mest sannsynlig føre til en betydelig reduksjon av kreft også hos mennene, men effekten blir større ved også å vaksinere gutter.

Det er manglende data på vaksinens beskyttende effekt mot kreft i svelget og lite data på vaksinens beskyttende effekt mot kreft i penis og anus samt tilsvarende forstadier. Likevel mener arbeidsgruppen at de biologiske forutsetningene er til stede, og overveiende sannsynlig, for at vaksinen også vil virke mot kreft og forstadier til kreft i anus og penis, og mot kreft i svelget. Her er det imidlertid knyttet usikkerhet. Det å vente for å se om en får en nedgang i antall tilfeller

med dagens program vil bety mange års forsinkelse med hensyn til å forebygge tilfeller.

Vaksine mot HPV er ikke en ny vaksine og over 60 millioner, hovedsakelig unge jenter og til dels yngre kvinner, men også gutter og menn verden over er vaksinert. Selv om det er lite data på sikkerheten hos menn, så er det godt undersøkt på jenter og kvinner. Oppfatningen hos EMA, PRAC, WHO og nasjonale legemiddelmyndigheter er at vaksinen er sikker og fordelene med å vaksinere langt overgår ulempene ved mulige bivirkninger. Arbeidsgruppen anser det som sannsynlig at det ikke vil være annerledes for gutter.

Det er også slik at gutter/ menn vil få direkte beskyttende effekt av vaksinen, samtidig som risikogrupper (MSM) vernes. I tillegg vil også jenter/ kvinner få økt beskyttelse ved at guttene vaksineres.

Screening er ikke et alternativ for å forebygge HPV-relatert kreft hos menn. Kreft i svelget har ingen kjente forstadier og screening er derfor ikke et alternativ. Relativt få tilfeller av forstadier til kreft i anus og penis gjør at screening ikke vil være et effektivt middel for forebygging av kreft i penis eller anus.

I tillegg mener arbeidsgruppen at det skal være opp til den enkelte gutt (foreldre) å ta stilling til om man ønsker beskyttelse mot HPV-relatert kreft, og ikke kun måtte belage seg på indirekte beskyttelse (flokkbeskyttelse) ved at jentene vaksineres (likhets-prinsippet).

Ved å vaksinere guttene vil man ansvarliggjøre guttene ved å påpeke at HPV infiserer begge kjønn med påfølgende risiko for utvikling av kreft. Dette er ikke bare en «kvinnesykdom» og man må fordele ansvaret for smitteforebygging til begge kjønn.

Ordliste

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices. Rådgivende komité for vaksine-anbefalinger I USA
Adenocarcinom	Kreft som utgår fra kjertelepitel
AIN	Anal Intraepitelial Neoplasi. Forstadium til analkreft
AIS	Adenocarcinoma in situ. Forstadium til livmorhalskreft utgått fra kjertelepitelet
Carcinom	Kreft som utgår fra alle typer epitelceller
CDC	Centre for Disease Control and Prevention i USA
Cervix	Livmorhals
CIN	Cervikal Intraepitelial Neoplasi. Forstadium til livmorhalskreft utgått fra plateepitelet
cLIA	competitive Luminex-based immunoassay. Metode brukt til måling av immunrespons ved å måle antistoffer mot ett enkelt nøytraliserende epitop for hver individuell HPV-type
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome. En kronisk tilstand karakterisert med intens smerte, hevelse og forandringer i huden.
EMA	European Medicines Agency er ansvarlig for vitenskapelig evaluering av legemidler utviklet av farmasøytisk industri for bruk i EU.
Epitelceller	Celler som kler hud og slimhinner
FDA	Food and Drug Administration. Myndighet som har ansvar for å godkjenne legemidler I USA
FHI	Nasjonalt folkehelseinstitutt
GMT	Geometrisk middelverdi i titer
HPV	Humant Papillomavirus
IARC	Internationally Agency for Research on Cancer
IgG LIA	IgG Luminex Immunoassay. Metode for måling av immunrespons
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitets ratio. Forskjellen i kostnader mellom to alternative tiltak delt på forskjellen i effekten mellom disse to tiltakene
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
KI	Konfidens intervall
Konisering	Gynekologisk operasjon hvor en kjegleformet bit av livmorhalsen blir fjernet
KRG	Kreftregisteret
LEEP	Loop Electro-Excision Procedure
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report, utgitt av CDC, USA
Neoplasi	Nydannelse av vev/ svulst, godartet eller ondartet
Oropharynx	Svelget, den delen av svelget som er lokalisert under ganen og over strupen. Omfatter tungerot, mandel/tonsille og øvrige deler av munnsvelget
Pap utstryk	Papanicolau utstryk. Test for visuelt å undersøke morfologien på celler fra livmorhalsen
PCR	Polymerase Chain Reaction (polymerase kjedereaksjon)

PIN	Penis Intraepitelial Neoplasi. Forstadium til plateepitelkarsinom i penis
Plateepitelcarcinom	Kreft som utgår fra plateepitel
POTS	Postural orthostatic tachycardia syndrome. En tilstand hvor man får en unormalt høy økning i hjertefrekvens ved forandring fra liggende til stående posisjon.
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 vaksinering, og som bare har negative resultater på alle biopsier utført mellom studiestart og siste vaksinering, og dessuten har et begrenset antall livstids seksualpartnere
PRAC	The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee er komitéen i EMA som er ansvarlig for å bedømme og følge med på sikkerhets spørsmål rund humane legemidler
QALY	Kvalitetsjusterte leveår. Mål på helseutfall som kombinerer mengde og livskvalitet ved å tilordne hvert år av livet en vekt fra 1 (perfekt helse) til 0 (tilstand tilsvarer død) avhengig av enkeltpersoners helserelaterte livskvalitet i løpet av det året
Svelg	I denne rapporten omtales oropharynx som svelget og utgjør den delen av svelget som er lokalisert under ganen og over strupen. Omfatter tungerot, mandel/tonsille og øvrige deler av munnsvelget
SLV	Statens Legemiddelverk. Etat under Helse- og omsorgsdepartementet som skal sikre at alle legemidler som blir brukt i Norge har god kvalitet, er trygge å bruke og har ønsket virkning
SPC	Summary of Product Characteristics. Generell betegnelse på den offisielle preparatomtalen som er godkjent av legemiddel myndighetene i et land der et preparat er godkjent for salg
VaIN	Vaginal Intraepitelial Neoplasi. Forstadium til plateepitelkarsinom i skjeden
Vedvarende infeksjon	Definert i vaksinestudiene som vedvarende infeksjon med HPV påvist i to påfølgende prøver med 4-6 måneders intervall med same 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 plateepitelkarsinom i ytre kjønnsorgan hos kvinner
WHO	World Health Organization. Verdens helseorganisasjon

Innledning

Bakgrunn

Vaksinen mot humant papillomavirus (HPV) ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter på 7. klassetrinn skoleåret 2009/2010. Målet med vaksinen er å forebygge livmorhalskreft. HPV-vaksinen Gardasil fra Sanofi Pasteur MSD benyttes i programmet. Vaksinen beskytter mot 4 HPV-typer, type 6, 11, 16, og 18. Vaksinen gis i tre doser i løpet av et år.

Det er økende kunnskap om at HPV kan ha sammenheng med kreftformer som også rammer menn. På bestilling fra Folkehelseinstituttet (FHI) har Kunnskapssenteret utarbeidet to rapporter om beskyttende effekt og kost- nytte av HPV-vaksine til gutter. Disse rapportene har vært en viktig del av grunnlaget for arbeidsgruppen som ble nedsatt for å evaluere om HPV vaksine også bør tilbys gratis til gutter gjennom det norske barnevaksinasjonsprogrammet.

Mandat

Gruppen er bedt om å;

- Vurdere sykdomsbyrde
- Vurdere alternativer til forebygging av kreft forårsaket av HPV infeksjon hos menn
- Vurdere tilgjengelig dokumentasjon av HPV-vaksine til gutter med tanke på effekt og sikkerhet av vaksinen
- Vurdere i hvilken grad vaksinering av gutter vil bidra til reduksjon av HPV infeksjon hos jenter/ kvinner
- Vurdere kost- nytte (ICER/QALY) av en eventuell innføring av HPV-vaksine til gutter i program
- Vurdere praktiske konsekvenser av en eventuell innføring av HPV-vaksine til gutter i program, eventuelt ikke å innføre HPV-vaksine til gutter
- Peke på eventuelt andre faktorer gruppen mener er viktige i denne vurderingen
- Komme med en anbefaling når det gjelder om HPV-vaksine til gutter skal innføres i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Eventuelt påpeke viktige forutsetninger som må være til stede

Arbeidsgruppens sammensetning

Tor Molden (avdeling for vaksiner, FHI), arbeidsgruppens leder
Hanne Nøkleby (divisjonsledelse smittevern, FHI)
Marianne A. Riise Bergsaker (avdeling for vaksiner, FHI)
Hilde Kløvstad (avdeling for smitteovervåking, FHI)
Susanne Gjeruldsen Dudman (avdeling for virologi, FHI, erstatter for Kirsti Vainio)
Per Kristian Svendsen (avdeling for kommunikasjon, FHI)

Representanter fra Legeforeningen v/Norsk barnelegeforening	Ingvild Heier
Norsk forening for dermatologi og venerologi	Turid Thune
Norsk forening for infeksjonsmedisin	Frank Olav Pettersen
Den norske patologiforening	Sveinung Wergeland Sørbye
Norsk samfunnsmedisinsk forening	Leif Edvard Muruvik Vonen
Norsk forening for otorhinolaryngologi, hode- og halskirurgi	Jon Mork
Representant fra Landsforeningen av Helsesøstre	Hege Eriksen Siegel
Representant fra Kreftregisteret	Elisabete Weiderpass
Representant fra Helsedirektoratet	Hans Petter Aarseth
Representant fra Statens Legemiddelverk	Christian Syvertsen

Norsk samfunnsmedisinsk forening var invitert til å delta, men deres representant hadde ikke anledning til å delta på møtene.

Arbeidsform

Arbeidsgruppen har avholdt tre møter i siste halvår av 2015. Relevant dokumentasjon ble innhentet av arbeidsgruppens deltagere. I tillegg har interne/eksterne fagpersoner holdt innlegg om emner arbeidsgruppen ønsket ytterligere utdypninger rundt. Vaksineprodusentene har ikke blitt invitert til å holde innlegg, men har blitt forespurt om å sende over publiserte vitenskapelige artikler de anser som relevant i forbindelse med vaksinasjon av gutter.

Arbeidsgruppens medlemmer har bidratt til denne rapporten, blant annet med kritisk revisjon av flere versjoner av manus.

Ved utarbeidelse av rapporten har vi tatt utgangspunkt i Folkehelseinstituttets rapport 9 fra 2007 «Vaksine mot humant papillomavirus - Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt for å vurdere bruk av HPV-vaksine i Norge» (1). Da mye av det som ble skrevet i rapporten fra 2007 er like relevant i dag, har vi valgt å kopiere visse deler av rapporten. I tillegg danner to rapporter utarbeidet av Kunnskapssenteret om HPV vaksinens effekt hos gutter og kost-nytte betraktninger ved å inkludere vaksinasjon av gutter i barnevaksinasjonsprogrammet grunnlag for mye av diskusjonen rundt arbeidsgruppens faglige anbefaling (2, 3). Videre danner tall fra Kreftregisteret og Dødsårsaksregisteret grunnlaget for estimat av sykdomsbyrde og antall dødsfall.

Oppgitte interessekonflikter

Tor Molden, arbeidsgruppens leder, var i perioden 2008–2011 ansatt i GlaxoSmithKline. Per Kristian Svendsen er tilknyttet Norsk Sykepleierforbund. Frank Olav Pettersen oppgir ingen interessekonflikter, men oppgir å ha sporadisk honorar for foredrag for flere firmaer (ikke relatert til HPV-vaksiner). Sveinung Wergeland Sørbye er styremedlem i Norsk forening for klinisk cytologi. Leif Edvard Muruvik Vonen har styreverv i fagmedisinsk gren av Legeforeningen (Norsk Samfunnsmedisinsk forening), og har enkeltmannsforetak innen allmennlegetjenester (ikke aktiv). Er også utnevnt som medlem i Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenestene 2015–2017.

Hilde Kløvstad, Hanne Nøkleby, Susanne Gjeruldsen Dudman, Marianne A. Riise Bergsaker, Hege Eriksen Siegel, Ingvild Heier, Jon Mork, Elisabete Weiderpass Vainio, Hans Petter Aarseth, Turid Jorunn Thune, Christian Syvertsen har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

Humant papillomavirus (HPV)

Klassifikasjon

Papillomavirus tilhører en gruppe DNA virus som hører til i familien papillomaviridae. Papillomavirus er svært utbredt i naturen og forårsaker godartede svulster (papillomer og kondylomer) og kreftsvulster (karsinomer) 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 professor Harald zur Hausen påpekte at HPV kunne være årsak til kreft i livmorhalsen (4-6). Gjennom mange års forskning er det vist at HPV er nødvendig, men ikke tilstrekkelig for utvikling av kreft i plateepitel og sylinderepitel i livmorhals (7, 8). Kreft i vulva, vagina, anus, penis og svelget er også i varierende grad forårsaket av HPV (9).

Til nå er mer enn 100 humane genotyper blitt identifisert og klassifisert, og omtrent 40 av disse infiserer hud og slimhinner i ano-genitalregionen og øvre luftveier (10). Viruset kan inndeles i spesifikke undergrupper som gjenspeiler kliniske manifestasjoner, hvilke typer vev viruset formerer seg i og risiko for kreftutvikling. HPV-typer som hovedsakelig infiserer slimhinner representerer den største undergruppen. Epidemiologiske studier har gitt grunnlag for å inndele disse i såkalte lavrisiko- og høyrisiko HPV-typer, ettersom de er påvist hos kvinner med og uten livmorhalskreft (11). I 1995 ble høyrisiko typene HPV-16 og -18 klassifisert som humane karsinogener (kreftfremkallende agens) av IARC (International Agency for Research on Cancer). Nå er det tilstrekkelig dokumentasjon for at til sammen minst 12 genotyper kan klassifiseres som høyrisiko, eller kreftfremkallende (11) (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, 30, 40, 42, 43, 54, 61, 67, 69, 70, 74, 81, 83, 86, 87, 89, 90, 91

Hentet fra Munoz og Schiffman (11-13).

Det naturlig forløp av en HPV-infeksjon

HPV er den vanligste seksuelt overførbare infeksjonen hos kvinner og menn. Det er anslått at opptil 20 % av den generelle befolkningen til en hver tid er smittet, og at over 70 % av seksuelt aktive vil få en HPV-infeksjon en eller annen gang i løpet av livet (14). 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. Vanligvis forsvinner infeksjonen etter ½ år til 1 ½ år ved at kroppens immunforsvar angriper og ødelegger de infiserte cellene, men hos 10–20 % av kvinnene klarer ikke immunforsvaret og kvitte seg med viruset og man har en persisterende infeksjon som er en risiko for utvikling av kreft (15, 16). Ved 50–70 % av tilfellene av HPV-infeksjon hos kvinner, danner kroppen antistoffer (17), mens for menn skjer det hos 4–36 % (18).

Virus infiserer både hud og slimhinner, og det er epitelceller som er målcellene. Virus må formere seg i disse cellene og ofte også integreres i vertens DNA for at kreftutvikling skal finne sted. I overgangssonen mellom plateepitel og kjertelepitel, får virus lett tilgang til cellene i basallaget hvor virusets livssyklus starter. Denne overgangen finnes i livmorhalsen (cervix), i anus (endetarmskanalen) og i svelget (oropharynx). Dette kan forklare den høye forekomst av HPV i plateepitelkarsinomer i disse regioner. Infeksjonen skjer også via små sår eller mikrotraumer i plateepitelet. Mens de fleste andre seksuelt overførbare virale og

bakterielle infeksjonene bare trives i fuktig miljø i slimhinner, kan HPV finnes både i keratinisert hud og i slimhinner i anogenitalregionen. Meta-analyser har vist at kondomer ikke helt beskytter mot HPV-smitte (19), fordi HPV forekommer også i hudområder som ikke er beskyttet av kondom.

Forekomst av HPV-relatert kreft

HPV er en viktig årsak til kreft og forstadier til kreft i livmorhals (cervix), ytre kjønnsorganer (vulva), skjede (vagina), svelget (oropharynx), anus og penis.

Livmorhalskreft

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 (20). Risiko for kreftutvikling er assosiert med vedvarende infeksjon med høyrisiko HPV-typer. HPV-infeksjon er første trinn i en rekke celleforandringer som kan føre til livmorhalskreft, en prosess som kan ta opp opptil 10–30 år. Disse celleforandringene (eller forstadiene) til livmorhalskreft graderes etter alvorlighet; cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) 1–3. HPV har blitt påvist i nesten 100 % av alle tilfeller av livmorhalskreft på verdensbasis, hvorav HPV 16 og 18 utgjør omtrent 70 % (9, 21). Tilsvarende har også blitt vist i Norge (22, 23).

Antall tilfeller av livmorhalskreft i Norge i perioden 2004–2013 har ligget mellom 269 og 317 tilfeller i året og median alder ved diagnose er 47 år (**Tabell 2**). Totalt døde 774 kvinner av livmorhalskreft i denne 10-års periode (**Tabell 3**). I 2013 ble det diagnostisert 282 tilfeller av livmorhalskreft og man kan anta at alle er forårsaket av HPV (**Tabell 4**).

Vaginalkreft (kreft i skjeden)

Vaginalkreft er sjeldent, de utgjør bare 1–2 % av genitalkreft hos kvinner, og 85 % er plateepitelkarsinomer. HPV-infeksjon er viktigste årsaksfaktor. Særlig eldre kvinner rammes (> 60 år). Global insidens rate er 0,1–1,4 per 100.000 (21). Forekomst (prevalens) av HPV i de invasive karsinomene er 40–64 % (9). Det antas at også vaginalkarsinomer forutgås av forstadier (ValN 1–3) hvor HPV forekomsten (prevalensen) i ValN3 er over 90 % (24).

Antall tilfeller av kreft i vagina i Norge i perioden 2004-2013 har ligget mellom 12 og 23 tilfeller i året og median alder ved diagnose er 71 år (**Tabell 2**). Totalt døde 45 kvinner av kreft i vagina i denne 10-års periode (**Tabell 3**). I 2013 ble det diagnostisert 17 tilfeller av kreft i vagina og man kan anta at mellom 7 og 11 av disse tilfellene er forårsaket av HPV (**Tabell 4**).

Vulvakreft (kreft i ytre kjønnsorganer hos kvinner)

Vulvakreft er en sjelden kreftform, hvor det er geografiske variasjoner i forekomst, men ulik den man finner i livmorhalskreft. HPV-infeksjon og røyking er de viktigste kjente risikofaktorene. Global insidensrate er 0,1–1,7 per 100.000 (21). Forekomsten øker med alderen, og plateepitelkarsinomer utgjør ca. 90 % av de ondartede svulstene. Vulvakreft 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 schlerosus), og forekomsten av HPV er lav (~ 10 %)(24). Andre krefttyper (verrukøse og basaloide karsinomer), forekommer hos yngre kvinner, disse er assosiert med forstadier (VIN 1–3) og forekomsten av HPV er høy (~ 70 %)(24).

Antall tilfeller av kreft i vulva i Norge i perioden 2004–2013 har ligget jevnt mellom 64 og 102 tilfeller i året og median alder ved diagnose er 72 år (**Tabell 2**). Totalt døde 242 kvinner av kreft i vulva i denne 10-års periode (**Tabell 3**). I 2013 ble det diagnostisert 64 tilfeller av kreft i vulva og man kan anta at mellom 25 og 33 av disse tilfellene er forårsaket av HPV (**Tabell 4**).

Kreft i svelget (kreft i oropharynx som omfatter tungerot, mandler, og øvrige deler av munnsvelget)

Når vi i denne rapporten snakker om kreft i svelget (oropharynx) så omfatter det tungerot (ICD10 kode C01), mandel/tonsille (C09) og øvrige deler av munnsvelget (C10).

Først i 2007 fastslo Verdens Helseorganisasjon at en årsakssammenheng mellom HPV-infeksjon og kreft i svelget (25). Mens røyking og alkohol tidligere var kjente årsaksfaktorer for kreftutvikling i hode- og halsregionen, har man de siste 10–15 årene fått kunnskap om at i Norge og mange andre vestlige land er HPV-infeksjon en sentral årsaksfaktor for kreftutvikling i svelget, og at forekomsten av denne kreftformen er sterkt økende.

Svelget har en overgangssone mellom plateepitel og sylinderepitel på samme måte som det man finner i livmorhalsen og anus. Kreft i svelget utvikles som oftest i mandlene og basen av tungen og kan være relatert til dype invaginasjoner ved kryptene som fungerer som et reservoar for HPV (26, 27). Tilgang til basalceller i overgangssonen i svelget er en annen mulig forklaring for mottakeligheten for kreftfremkallende HPV infeksjon (28).

Kreft i svelget er omtrent tre ganger hyppigere hos menn enn hos kvinner. I en større nordisk studie med pasienter fra 1970–90 tallet, ble HPV-DNA påvist i 50 % av karsinomer i svelg og i 14 % av karsinomer 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 (29). I alle aldersgrupper er det påvist HPV i normal munnslimhinne. Forekomsten (prevalens) av HPV i kreft i svelget innen Europa varierer fra 17 % i Sør Europa, til 38–39 % i Nord-, Vest-, og Øst Europa (30). Spesielt i i-land har man nylig sett en betydelig økning i antall tilfeller av kreft i svelget og dette omtales som en HPV-drevet kreftepidemi (31-36). Forekomst av HPV i krefttilfeller i svelget i Norge er høy og ble estimert til 55 til 64 % for perioden 1986 til 2008 (37, 38). Upubliserte data viser at så mye som 76 % av krefttilfellene i svelget i Helse Sør-Øst i perioden 2010–2011 kan være forårsaket av høy-risiko HPV-typer (upubliserte data Jon Mork, Rikshospitalet).

Antall tilfeller av kreft i svelget hos kvinner i Norge i perioden 2004–2013 har ligget mellom 21 og 45 tilfeller i året (Tabell 2). Totalt døde 91 kvinner av kreft i svelget i denne 10-års periode (**Tabell 3**). I 2013 ble det diagnostisert 33 tilfeller av kreft i svelget hos kvinner og man kan anta at mellom 18 og 25 av disse tilfellene er forårsaket av HPV (**Tabell 4**). For menn har årlig antall tilfeller av kreft i svelget i samme 10-års periode ligget mellom 70 og 125 (**Tabell 2**). Totalt døde 221 menn av kreft i svelget i denne 10-års periode (**Tabell 3**). I 2013 ble det diagnostisert 111 tilfeller av kreft i svelget hos menn og man kan anta at mellom 61 og 84 av disse tilfellene er forårsaket av HPV (**Tabell 4**). Gjennomsnittlig alder for kreftdiagnose ligger rundt 60 år for kvinner og menn.

Analkreft (kreft i endetarmskanalen)

Analkreft er to til fire gangere 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 (39).

Analkreft er sterkt assosiert med HPV-infeksjon (40). HPV DNA er påvist hos ~90 %, og HPV typene 16 og 18 er de hyppigste genotypene (11). Analkreft 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. Prinsippene for celleprøve her er det samme som for celleprøve fra livmorhalsen (41), men prøvetaking til cytologisk undersøkelse fra overgangssonen i endetarmen er vanskelig å standardisere og eventuelle celleforandringer vanskelig å behandle.

Antall tilfeller av analkreft hos kvinner i Norge i perioden 2004–2013 har ligget mellom 38 og 52 tilfeller i året og median alder ved diagnose er 66 år (**Tabell 2**). Totalt døde 97 kvinner av kreft i anus i denne 10-års periode (**Tabell 3**). I 2013 ble det diagnostisert 51 tilfeller av kreft i anus hos kvinner og man kan anta at mellom 46 og 47 av disse tilfellene er forårsaket av HPV (**Tabell 4**). For menn har antallet tilfeller av analkreft i samme 10-års periode ligget mellom 13 og 34 i året med en median alder ved tidspunkt for diagnose på 64 år (**Tabell 2**). Totalt døde 52 menn av kreft i anus i denne 10-års periode (**Tabell 3**). I 2013 ble det diagnostisert 13 tilfeller av kreft i anus hos menn og man antar at mellom 11 og 12 av disse tilfellene er forårsaket av HPV (**Tabell 4**).

Peniskreft

Kreft i penis starter i epitelet på glans eller epitelet på innsiden av preputiet og omtrent 95 % av tilfellene av peniskreft er plateepitelkarsinomer. Forekomst (prevalens) av peniskreft er noe over en tiendels (ca 13 %) av livmorhalskreft. Omtrent 40–60 % av kreft i penis er assosiert med HPV-infeksjon, oftest HPV 16 (42-44). Dette er omtrent samme andel av HPV som ved vulvakreft. Annen årsak til peniskreft 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 (45) består ofte av enkeltlesjoner, har høy tendens til å bli invasiv, og opptrer oftest fra 40–50-års alder og oppover. 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.

Antallet tilfeller av peniskreft hos menn i Norge i perioden 2004–2013 har ligget mellom 29 og 45 tilfeller i året og median alder ved diagnose er 68 år (**Tabell 2**). Totalt døde 66 menn av kreft i penis i denne 10-års periode (**Tabell 3**). I 2013 ble det diagnostisert 37 tilfeller av kreft i penis og man antar at mellom 13–15 av disse tilfellene er forårsaket av HPV (**Tabell 4**).

Kreftbyrde og og trend fremover

Ser vi på antallet krefttilfeller i Norge i 2013 og estimert antall forårsaket av HPV, ser vi at byrden er størst hos kvinner med et estimert antall på mellom 378 og 398 tilfeller (**Tabell 4**). Desidert flest tilfeller utgjøres av livmorhalskreft med 282 tilfeller. Ser vi på de krefttilfellene som er antatt forårsaket av HPV 16/18, så utgjør det mellom 282 og 320 tilfeller, eller 75–80 % av krefttilfellene antatt forårsaket av HPV hos kvinnene.

For menn er totalt antall tilfeller forårsaket av HPV lavere enn for kvinner og ligger mellom 85 og 111, noe som utgjør omtrent 20 % av alle krefttilfellene (**Tabell 4**). Her er det kreft i svelget som utgjør den største byrden med mellom 61 og 84 tilfeller. De krefttilfellene som er antatt forårsaket av HPV 16/18, utgjør mellom 72 og 104, eller 85–94 % av krefttilfellene antatt forårsaket av HPV hos menn.

Antall nye tilfeller av livmorhalskreft de senere 10-årene er nedadgående i samsvar med introduksjon av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (46). I tillegg vaksineres en stor andel av jenter i 7. klassetrinn gjennom barnevaksinasjonsprogrammet (Figur 1). Derimot har det vært en markant prosentvis økning i kreft i svelget de siste tiårene og kreftbyrden er desidert størst hos menn (47, 48). Det er grunn til å tro at denne trenden fortsetter. I en studie fra Kreftregisteret publisert i 2010 ble det estimert en økning på 125 % i 2020 sammenliknet med 2003, hvorav 96 % av økningen var på grunn av endringer i risiko-faktorer (HPV) og 29 % på grunn av forandringer i populasjonens alder og vekst. Denne prognosen er per 2015 allerede oppnådd. En slik økning i antall nye tilfeller av kreft i svelget har også blitt observert i USA i tillegg til en økning i antall nye tilfeller kreft i anus og vulva (9).

Tabell 2: Antall nye krefttilfeller per år i perioden 2004–2013

Insidens per diagnoseår, kjønn og ICD10-kode											
		2004	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**Total**
Svelget	**Menn**	85	70	73	86	86	97	93	116	125	111	**942**
	Kvinner	21	32	28	25	31	37	44	37	45	33	**333**
Anus	**Menn**	16	22	15	18	20	19	34	20	24	13	**201**
	Kvinner	52	46	41	42	42	48	52	38	46	51	**458**
Vulva	**Kvinner**	88	102	86	92	77	84	86	77	86	64	**842**
Vagina	**Kvinner**	18	16	16	13	12	16	15	23	13	17	**159**
Livmorhals	**Kvinner**	269	306	313	279	296	299	310	295	317	282	**2966**
Penis	**Menn**	38	41	29	38	45	44	39	32	34	37	**377**

Svelget/ oropharynx (C01, C09, C10), Anus (C21), Vulva/ ytre kjønnsorganer (C51), Vagina/ skjede (C52), Livmorhals/ cervix (C53), Penis (C60).
Tallene er utlevert av Kreftregisteret september 2015.

Tabell 3: Antall døde per år stratifisert på kreftdiagnose i perioden 2004–2013

Mortalitet per år, kjønn og ICD10-kode											
		2004	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**Total**
Svelget	**Menn**	14	20	27	23	15	18	28	22	24	26	**221**
	Kvinner	6	9	14	10	7	9	10	10	8	8	**91**
Anus	**Menn**	3	5	8	6	4	4	7	3	6	6	**52**
	Kvinner	11	11	6	19	9	4	10	6	12	9	**97**
Vulva	**Kvinner**	26	22	26	21	16	30	21	20	35	25	**242**
Vagina	**Kvinner**	5	7	3	4	7	3	3	5	6	2	**45**
Livmorhals	**Kvinner**	83	72	80	84	93	73	78	66	68	77	**774**
Penis	**Menn**	3	7	7	2	7	4	7	7	10	12	**66**

Svelget/ oropharynx (C01, C09, C10), Anus (C21), Vulva/ ytre kjønnsorganer (C51), Vagina/ skjede (C52), Livmorhals/ cervix (C53), Penis (C60).
Tallene er utlevert av Dødsårsaksregisteret september 2015.

Tabell 4: Estimert forekomst av HPV i kreft i Norge i 2013

		Antall tilfeller i 2013	**Forekomst av HPV (%)**	**Antall tilfeller forårsaket av HPV**	**Andel forårsaket av HPV 16/18 (%)**	**Antall forårsaket av HPV 16/18**
Svelget*	**Menn**	111	55–76	61–84	89–95	54–80
	Kvinner	33	55–76	18–25	89–95	16–24
Anus	**Menn**	13	90–93	11–12	93	10–11
	Kvinner	51	90–93	46–47	93	43–44
Vulva	**Kvinner**	64	40–51	25–33	80–86	20–28
Vagina	**Kvinner**	17	40–64	7–11	80–88	6–10
Livmorhals	**Kvinner**	282	100	282	70–76	197–214
Penis	**Menn**	37	36–40	13–15	63–87	8–13
Totalt	**Menn**	**161**		**85–111**		**72–104**
	Kvinner	**447**		**378–398**		**282–320**

Svelget/ oropharynx (Tunge (C01), Mandler/ tonsille (C09), Øvrige deler av munnsvelget (C10)), Anus (C21), Vulva/ ytre kjønnsorganer (C51), Vagina/ skjede (C52), Livmorhals/ cervix (C53), Penis (C60).

Estimater om HPV forekomst hentet fra Chaturvedi et al., 2010 (9).

Antall krefttilfeller er utlevert av Kreftregisteret i september 2015.

*Estimater på HPV forekomst er i fra Norge (37, 38)(upubliserte data Jon Mork, Rikshospitalet).

Alternative HPV forebyggende tiltak for gutter

Vaksinering av jenter

Det mest effektive forebyggende tiltaket, ved siden av vaksinering av gutter, vil være vaksinering av jenter da dette vil gi en flokkbeskyttelse for heteroseksuelle gutter. Burger et al., 2014 har estimert en reduksjon på mellom 29 og 52 % av krefttilfellene i penis, anus og svelget som følge av vaksinering av kun jenter med en dekningsgrad på 71 % for alle tre dosene (49). Vaksinering av jenter vil derimot ikke påvirke forekomsten av HPV-smitte i gruppen av menn som har sex med menn (MSM).

Screening av gutter

Systematisk screening med celleprøve fra endetarmskanalen hos MSM er ikke gjennomført i større skala, men blir diskutert (50). Det kan forventes at anal cytologisk screening vil avdekke et høyt antall celleforandringer som må følges opp med endetarmsundersøkelse (anoskopi) og vevsprøve, og eventuelt påvisning av HPV. 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. Rutinemessig innkalling til undersøkelse vil dessuten være vanskelig gjennomførbart siden det ikke finnes register over gruppen MSM.

For kreft i svelget, finnes det ikke kjente forstadier og screening er således ikke mulig. For de andre kreftformene anses ikke screening som en «bærekraftig» metode da det er alt for få tilfeller til at screening vil være effektivt i tillegg til mangel på effektiv behandling av forstadier.

HPV vaksinasjon av gutter

På oppdrag fra Folkehelseinstituttet har Kunnskapssenteret for helsetjenesten gjort en systematisk gjennomgang av den foreliggende dokumentasjon av effekt ved bruk av vaksiner mot HPV-infeksjon hos gutter basert på publiserte artikler. Som en del av bestillingen fra FHI har Kunnskapssenteret gjort en kost-nytte vurdering av å vaksinere gutter mot HPV som en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Disse utredningene foreligger som to rapporter (rapport 1 og 2, 2015), men inngår også i kunnskapsgrunnlaget for Folkehelseinstituttets arbeidsgruppe (2, 3). Vi har i tillegg brukt det faktagrunnlag som fremkommer i preparatomtalen (SPC) godkjent av Legemiddelverket av de vaksinene som er godkjent for det norske markedet, samt annen publiserte data.

Aktuelle vaksinetyper

De forebyggende (profylaktiske) vaksinene er opprinnelig utviklet med tanke på livmorhalskreft hos kvinner, men en av produsentene har publisert effektdata også for gutter. Vaksinen er typespesifikk og retter seg mot de to genotypene som forårsaker de fleste tilfeller av livmorhals-, vulva-, vaginalkreft hos kvinner, peniskreft hos menn og analkreft og kreft i svelget hos begge kjønn(9, 51).

HPV-vaksinene produseres med en molekylærbiologisk teknikk. Den baserer seg på at man har identifisert den delen av virusets DNA som koder for viruskappeproteinet. Denne DNA sekvensen er i sin tur «klippet ut» av virusgenomet og satt inn i et ekspresjonssystem. Disse cellene produserer så kappeproteinet som brukes i vaksinen. Ved molekylærbiologisk teknikk er det laget virusliknendepartikler (VLP: Virus Like Particles) som består av det virusliknende kappeproteinet. Ved vaksinasjon setter kroppens immunforsvar i gang produksjon av antistoffer mot viruskappeproteinet, dvs. den spesifikke antistoffproduksjonen. Vaksinene inneholder verken levende eller svekkede virus eller sporstoffer fra egg eller kylling som er vanlig i mange andre vaksiner. Vaksinene inneholder aluminiumholdig adjuvans som gir en sterkere immunrespons

Den kvadrivalente vaksinen er godkjent med følgende indikasjon (SPC Gardasil): «*Gardasil er en vaksine for bruk fra alder ni år som skal forhindre premaligne genitale lesjoner (livmorhals, vulva og vagina), premaligne anale lesjon, livmorhalskreft og analkreft som har årsakssammenheng med visse onkogene typer av humant papillomavirus (HPV) samt kjønnsvorter (condyloma acuminata) med årsakssammenheng med spesifikke HPV typer. Bruken av Gardasil skal følge offentlige anbefalinger.*»

Produsenten av Gardasil har også fått godkjent en ny 9-valent vaksine som i tillegg beskytter mot de andre høy-risiko HPV typene 31, 33, 45, 52, og 58. Den 9-valente vaksinen vil tidligst være tilgjengelig i 2016.

Den bivalente vaksinen er godkjent med følgende indikasjon (SPC Cervarix): «*Cervarix er en vaksine til bruk fra 9 årsalder som skal forhindre forstadier til kreft i genitalia (i livmorhals, vulva og vagina) og livmorhalskreft som har årsakssammenheng med visse onkogene humane papillomavirus (HPV)*.»

Hvordan virker vaksinen

Antistoffer transporteres fra lymfesystemet/blodkar og ut i slimhinnene og hindrer festing av viruspartikler til basalceller. Dette hindrer infeksjon og stopper virusets livssyklus.

Måling av vaksinens effekt

Forstadier til livmorhalskreft og analkreft kan i dag oppdages og behandles. Det anses derfor som uetisk å avvente utviklingen av kreft i kliniske studier, og man må bruke andre mål på effekt i de kliniske studiene. 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 celleprøver fra livmorhals, vulva, vagina, penis, anus, og svelget. Infeksjonen kan være akutt, forbigående eller vedvarende (persisterende). For at man skal definere infeksjonen som vedvarende må den ha blitt påvist i to prøver etter hverandre med minst 6 måneders intervall med samme virus genotype i begge prøvene.
- **Påvisning av kjønnsvorter:** Gjelder kun den kvadrivalente vaksinen.
- **Forstadier til kreft:** Påvisning av forstadier til kreft forårsaket av HPV-genotypene som vaksinen er rettet mot. Både WHO og FDA i USA anerkjenner alvorlige celleforandringer påvist i vevsprøve som såkalte surrogatendepunkter for kreft.
- **Kreftforekomst:** Det er primært dette vaksinen skal beskytte mot. Som angitt over, kan man ikke undersøke vaksinens 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.

Vaksinens effekt

Datagrunnlaget for den kvadrivalente vaksinenes beskyttende effekt hos gutter og menn mot HPV-infeksjon med etterfølgende kliniske celleforandringer er begrenset. Dette til dels fordi kreft i penis og kreft i anus med tilhørende forstadier er sjeldne. For kreft i svelget finnes det ingen kjente forstadier. Både for forstadier til kreft og kreft forårsaket av HPV hos menn, er medianalderen mye høyere (>60 år) enn det er for forstadier til kreft i livmorhalsen (35 år). Det vil derfor ta tid og mange studiedeltagere for å påvise en eventuell beskyttende effekt.

Data publisert i SPC for den kvadrivalente vaksinen viser beskyttende effekt mot eksterne genitale lesjoner og kjønnsvorter, mens den påviste beskyttelsen mot forstadier til kreft i penis ikke er statistisk signifikant (Tabell 5). Det er også vist beskyttende effekt på 86.6 % (95 % KI: 0.0–99.7; 1/194 versus 8/208) mot HPV 16- eller HPV 18-relatert AIN2/3 i en gruppe av MSM (median oppfølgingstid var 2.15 år). Personer som var sero-negative for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18, var fremdeles beskyttet mot klinisk sykdom etter en oppfølging på 9 år for kvinner fra 16 til 23 år, 6 år for kvinner fra 24 til 45 år og 6 år for menn fra 16 til 26 år.

Når det gjelder den bivalente vaksinen, er det ikke tatt med effekt data mot HPV-infeksjon eller celleforandringer hos gutter i SPC'en (Dato for siste fornyelse 02.12.2015). Men den bivalente vaksinen har vist 89.9 % (95 % KI 84.0–94.0) beskyttelse mot 12 måneders persisterende HPV 16/ 18 infeksjon hos kvinner som har fått tre doser vaksine og som var HPV DNA negative og seronegative ved vaksinasjon og HPV-DNA negative etter tredje dose (52). Den bivalente vaksinen har også vist 100 % (95 % KI 64.7–100) beskyttelse mot CIN 3 forårsaket av HPV 16/18 og 87.0 % (95 % KI 54.9–97.7) beskyttelse mot CIN 3 uavhengig av HPV type hos kvinner som har mottatt minst en dose vaksine, som hadde normal celleprøve og som var HPV-DNA negative og seronegative ved vaksinering. Immunresponsen hos gutter i alderen 10 til 18 år etter vaksinering med den bivalente vaksinen har også vist å være god og studien konkluderte med at de vaksinerte utviklet antistoffer og at vaksinen ble godt tolerert (53).

En annen måte å vise effekt av vaksinen er å se på immunrespons basert på målte antistoffer etter vaksinasjon hos jenter og kvinner (Tabell 6) og vise at immunresponsen hos gutter og menn er tilsvarende (Tabell 7).

Tabell 5. Effekt av Gardasil mot eksterne genitale lesjoner i PPE* populasjonen hos menn mellom 16–26 år

		Gardasil		Placebo	
Endepunkt	N	Antall tilfeller	N	Antall tilfeller	% Effekt (95 % KI)
Eksterne genitale lesjoner	1394	3	1404	32	90.6 (70.1–98.2)
Kjønnsvorter	1394	3	1404	28	89.3 (65.3–97.9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100 (-52.1–100)

*Personene i PPE populasjonen fikk alle tre vaksinedosene innen ett år etter inklusjon, de hadde ingen store protokoll fravik, og var naiv til de relevante HPV-typen fra dose 1 og inntil 1måned etter dose 3 (måned 7). Tabell hentet fra SPC Gardasil (Dato for siste fornyelse 08.07.2015).

Tabell 6. Sammenligning av immunogenitet mellom jenter på 9 til 15 år og kvinner på 16 til 26 år (per protokollpopulasjon) basert på antistoffer målt med cLIA

	Jenter 9 til 15 år (Protokoll 016 og 018)		Kvinner 16 til 26 år (Protokoll 013 og 015)	
	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT – Geometrisk middelverdi i titer i mME/ml (mME=milli-Merck enheter)

Tabell hentet fra SPC Gardasil (Dato for siste fornyelse 08.07.2015).

Tabell 7. Overføring av effekt mellom gutter fra 9 til 15 år og menn fra 16 til 26 år (per protokollpopulasjon) basert på titere som målt med cLIA

	Gutter 9 til 15 år		Menn 16 til 26 år	
	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT – Geomet4risk middelverdi i titer i mME/ml (mME=milli-Merck enheter)

Tabell hentet fra SPC Gardasil (Dato for siste fornyelse 08.07.2015).

Tabell 8. Analyse av beskyttelseseffekt av Gardasil mot høygradige cervixlesjoner i PPE-populasjonen

	Gardasil	Placebo		Gardasil	Placebo	
	Antall tilfeller/ antall personer*	Antall tilfeller/ antall personer*	% beskyttelses-effekt etter 2 år (95 % KI)	Antall tilfeller/ antall personer*	Antall tilfeller/ antall personer*	% beskyttelses-effekt*** ved studieslutt (95 % KI)
HPV 16/18-relatert CIN 2/3 eller AIS	0/8487	53/8460	100 (92.9, 100)	2**/8493	112/8464	98.2 (93.5, 99.8)
HPV 16/18-relatert CIN 3	0/8487	29/8460	100 (86.5, 100)	2**/8493	64/8464	96.9 (88.4, 99.6)
HPV 16/18-relatert AIS	0/8487	6/8460	100 (14.8, 100)	0/8493	7/8464	100 (30.6, 100)

Tabell hentet fra SPC Gardasil (Dato for siste fornyelse 08.07.2015).*Antall personer med minst én oppfølging etter måned 7.

**Den første CIN 3-kasusen hos en pasient som er kronisk infisert med HPV 52 er, basert på virologisk bevis, sannsynligvis årsaks sammenhengende med HPV 52. HPV 16 ble bare funnet i 1 av 11 prøver (i måned 32.5) og den ble ikke oppdaget i vev som ble fjernet under LEEP («Loop Electro-Excision Procedure»). I andre CIN 3-kasusen hos en pasient som var infisert med HPV 51 ved dag 1 (i 2 av 9 prøver), ble HPV 16 oppdaget i en biopsi i måned 51 (i en av 9 prøver) og HPV 56 ble oppdaget i 3 av 9 prøver ved måned 52 i vev som ble fjernet under LEEP.

***Pasientene ble fulgt opp i opptil 4 år (gjennomsnittlig 3.6 år).

Den 9-valente vaksinen har i en klinisk studie blitt sammenliknet med den kvadrivalente vaksinen. Totalt 7099 personer fikk 9-valent vaksine og 7105 personer fikk 4-valent vaksine. Sammenlignet med den 4-valente vaksinen gav den 9-valente vaksinen bedre beskyttelse mot CIN2/3 og persisterende infeksjon over 12 måneder (SPC Gardasil 9).

Kunnskapssenteret har på oppdrag fra Nasjonalt folkehelseinstitutt utarbeidet en rapport om effekt av HPV-vaksinering av gutter (2). Oppdraget gikk ut på å vurdere om HPV-vaksinen som i dag gis til 12 år gamle jenter i Norge, også forebygger HPV-relaterte sykdommer hvis den gis til gutter. Det ble gitt en systematisk oversikt over publiserte data og dataene er hovedsakelig basert på én stor randomisert kontrollert studie som viser resultatet av å gi kvadrivalent HPV-vaksine til gutter og menn i alderen 16 til 26 år. Kunnskapssenteret konkluderer med:

- *HPV-vaksinasjon med kvadrivalent vaksine beskytter trolig mot lesjoner på ytre kjønnsorganer forårsaket av HPV 6, 11, 16 og 18 hos gutter og menn i alderen 16 til 26 år. Vaksinen beskytter særlig mot kjønnsvorter, som utgjør hovedtyngden av eksterne lesjoner. Dokumentasjonen er av moderat kvalitet.*
- *Vi kan ikke konkludere om vaksinen forebygger forstadier til kreft på penis, fordi det er meldt om få hendelser. Dokumentasjonen er av lav kvalitet.*
- *Blant menn som har sex med menn vil HPV-vaksinasjon muligens føre til færre forstadier til analkreft. Dokumentasjonen er av lav kvalitet.*
- *For å kunne vurdere om HPV-vaksinasjon har effekt på kreftforekomst eller kreftdødelighet, trengs studier med lang oppfølgingstid.*

NB! Når det i punktene over refereres til at dokumentasjonen er av lav eller moderat kvalitet, så er det ikke kvaliteten på studien i seg selv som er lav, men derimot styrken på effektestimatet på grunn av få tilfeller i studiepopulasjonen.

Vaksinens sikkerhet

Statens Legemiddelverk (SLV) har ansvaret for å følge opp uønskede hendelser etter vaksinering i Norge. På SLV sine hjemmesider om bivirkninger og sikkerhet rapporterer de: « *De vanligste bivirkningene av HPV–vaksiner er hevelse og ømhet i armen der vaksinen er satt, feber, hodepine, kvalme, oppkast, diaré og magesmerter. Allergiske reaksjoner på vaksinen forekommer i sjeldne tilfeller. Besvimelser og nesten–besvimelser, med eller uten kramper og pustebesvær (hyperventilering), er ikke uvanlig ved vaksinering. Dette kan skyldes smerter eller ubehag ved vaksinering eller omstendighetene rundt.*»

I de kliniske vaksinestudiene som har blitt utført, har bivirkninger og uønskede hendelser etter vaksinasjon blitt undersøkt. Det er mest data på sikkerhet hos jenter, men også for gutter. Kunnskapssenteret har på oppdrag fra Folkehelseinstituttet utarbeidet en rapport om effekt av HPV-vaksinering av gutter (2). Rapporten konkluderer også på sikkerhet av vaksinen:

- *HPV-vaksinering av gutter gir trolig ingen alvorlige bivirkninger i løpet av tre år etter vaksinering, men antall studiedeltakere er for lavt til å oppdage sjeldne bivirkninger. Dokumentasjonen er av moderat kvalitet.*

I SPC for Gardasil står det: «*I 7 kliniske studier (6 placebokontrollerte), ble Gardasil eller placebo gitt på inklusjonsdagen og omtrent 2 og 6 måneder senere. Få personer (0.2 %) avbrøt studien på grunn av bivirkninger. Sikkerhet ble evaluert enten i hele studiepopulasjonen (6 studier) eller i en forhåndsdefinert undergruppe (en studie) av studiepopulasjonen hvor et «vaccination report card*» (VRC) (vaksinasjonsrapportskjema) var brukt i overvåkning i 14 dager etter hver injeksjon med *Gardasil eller placebo. Av de personene som ble overvåket ved hjelp av VRC var det 10.088 personer (6.995 kvinner i alderen 9 til 45 år og 3.093 menn i alderen 9 til 26 år på inklusjonstidspunktet) som fikk Gardasil, og 7.995 personer (5.692 kvinner og 2.303 menn) som fikk placebo.*

De vanligst bivirkningene som ble observert, var reaksjoner på injeksjonsstedet (77.1 % av de vaksinerte innen 5 dager etter enhver vaksinasjonsavtale) og hodepine (16.6 % av de vaksinerte). Disse bivirkningene hadde vanligvis en mild til moderat alvorlighetsgrad.»

I de nevnte kliniske studiene må det nevnes at svært sjeldne bivirkninger (1 per 10 000 eller sjeldnere) ikke vil oppdages. Eventuelle svært sjeldne bivirkninger vil først kunne oppdages etter at flere hundre tusener mennesker har blitt vaksinert og vil kunne oppdages med passiv overvåkning og populasjonsbaserte observasjonsstudier. I en observasjonsstudie med nesten en million jenter i alderen 10–18 år i Sverige og Danmark ble det konkludert med at det ikke fantes holdepunkter som styrket assosiasjonen mellom den kvadrivalente vaksinen og auto-immune, nevrologiske og venøse tromboemboliske hendelser (54). En annen studie fra Danmark og Sverige med nesten fire millioner jenter og kvinner i alderen 10–44 år konkluderte med at vaksinering med den kvadrivalente vaksinen ikke var assosiert med utvikling av multippel sklerose eller andre demyeliniserende sykdommer (55).

En økning i antall bivirkningsmeldinger etter HPV-vaksinering knyttet til «postural orthostatic tachycardya syndrom» (POTS) og «complex regional pain

syndrom» (CRPS) har vært gjenstand for granskning av europeiske legemiddelmyndigheter (EMA). EMA og PRAC konkluderte i 2015 med at det er ingenting som tyder på at HPV vaksinen gir økt risiko for å utvikle syndromene POTS og CRPS.

Varighet av vaksinens effekt

Data fra Gardasil SPC viser en vedvarende antistoff-respons etter 8 års oppfølgingstid hvor flesteparten av de vaksinerte fremdeles er seropositive (**Tabell 9**). Observasjonene på beskyttende effekt mot celleforandringer i livmorhals, vulva og vagina strekker seg opp til seks år etter vaksinasjon (56).

Vaksinen har vist en beskyttende effekt mot forstadier til analkreft, men varigheten av denne effekten er uviss. I løpet av omtrent 6 år har det ikke blitt observert noen tilfeller av kjønnsvorter relatert til HPV-vaksinetyper, eksterne genitale lesjoner eller forstadier til analkreft av noen grad hos MSM (Gardasil SPC).

Det er også vist at 100 % av de jentene som ble vaksinert med den bivalente vaksinen fremdeles var seropositive (positive for antistoffer mot HPV 16 og 18) etter 9–10 års oppfølging (studie 023, Cervarix SPC).

Dagens vaksinasjonsprogram

Vaksinen mot humant papillomavirus (HPV) ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter på 7. klassetrinn (11-12 år gamle) skoleåret 2009/2010 for å forebygge livmorhalskreft. HPV-vaksinen Gardasil fra Sanofi Pasteur MSD benyttes i programmet. Dette er en kvadrivalent HPV-vaksine som beskytter mot HPV type 6, 11, 16, og 18. Vaksinen gis i tre doser i løpet av ett år.

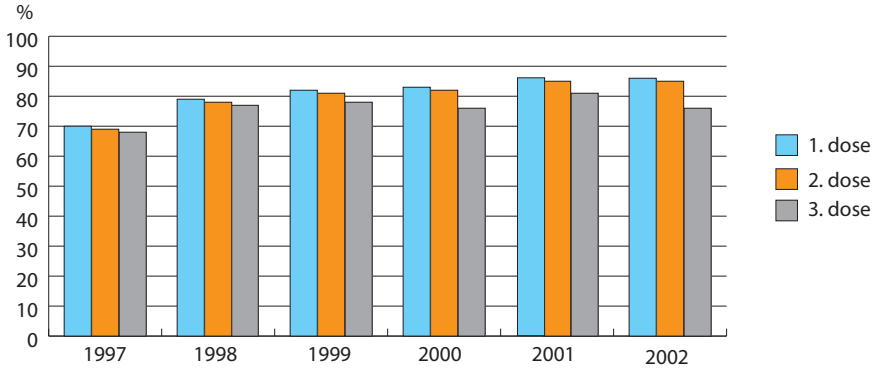
Det første vaksinerte kullet (jenter født i 1997) oppnådde en dekningsgrad på omtrent 70 % for første dose (**Figur 1**). Siden den gang har det gått jevnt oppover og for jenter født i 2002, har 86 % fått første dose per juni 2015.

Beskyttelse av gutter og jenter ved forskjellige vaksinasjonsstrategier

I en modellberegning gjort av Burger et al., vises prosentvis forandring i insidensrate for forskjellige kreftformer ved vaksinering av jenter sammenliknet med ingen vaksinasjon og vaksinering av jenter og gutter sammenliknet med kun vaksinering av jenter (49). Naturlig nok vil vaksinering av jenter sammenliknet med ingen vaksinasjon føre til den største reduksjonen av HPV-relatert kreft hos jenter, men også hos

Tabell 9. Langtids immunogenisitetsdata (per protokollpopulasjon) hos jenter og gutter fra 9 til 15 år, basert på prosentvis andel av seropositive personer målt men cLIA og IgG LIA ved 8 år

	cLIA		IgG LIA	
	N	% av seropositive personer	n	% av seropositive personer
HPV 6	439	88 %	387	94 %
HPV 11	439	89 %	387	89 %
HPV 16	436	97 %	382	100 %
HPV 18	440	64 %	385	89 %



Figur 1. Andel HPV-vaksinerte jenter per fødselskull per 20.06.2015

Kilde: SYSVAK.

gutter som følge av flokkbeskyttelse (Tabell 10). Vaksinering av gutter i tillegg vil føre til en videre reduksjon i HPV-relatert kreft hos gutter, men også en ytterligere reduksjon av HPV-relatert kreft hos jentene.

I en meta-analyse publisert i 2015 fant man en signifikant reduksjon i anogenitale vorter i gutter yngre enn 20 år (0.66, 95 % KI 0.47–0.91) og i kvinner 20–39 år gamle (0.68, 95 % KI 0.51–0.89) som ikke har blitt vaksinert og konkluderer med at dette skyldes flokkbeskyttelse (57). Flokkbeskyttelse har også blitt vist i Australia hvor en markant nedgang i kjønnsvorter i uvaksinerte gutter/ menn har blitt vist, unntatt i gruppen MSM (58).

Tabell 10. Estimert reduksjon i HPV-relatert kreft insidens

Kreft	Ingen vaksinasjon	Bare jenter vaksineres (Dekningsgrad 71 %)	Jenter + gutter vaksineres (Dekningsgrad 71 %)
	Insidens rate	Forandring i insidensrate sammenlignet med ingen vaksinasjon (% reduksjon)	Forandring i insidensrate sammenlignet med bare jente vaksinasjon (% reduksjon)
Kvinner			
Cervix	12,6	-5,2 (41%)	-0,8 (10%)
Vulva	3,4	-1,2 (36%)	-0,1 (6%)
Vagina	0,6	-0,3 (54%)	-0,03 (11%)
Anal	1,9	-1,3 (67%)	-0,1 (21%)
Oropharyngeal	1,5	-0,6 (43%)	-0,1 (9%)
Menn			
Penis	2,0	-0,6 (29%)	-0,3 (18%)
Anal	0,9	-0,5 (52%)	-0,2 (46%)
Oropharyngeal	3,8	-1,0 (33%)	-0,6 (22%)

Estimater hentet fra Burger et al., 2014 (49). I estimatene er det lagt til grunn en dekningsgrad for 3 doser vaksine på 71 % og det er videre antatt 100 % livslang beskyttelse.

Behandling

Gjennom masseundersøkelsen mot livmorhalskreft kan celleforandringer (forstadier til livmorhalskreft) avdekkes ved hjelp av celleprøve og vevsprøve. Disse celleforandringene på livmorhalsen (cervix) kan fjernes kirurgisk (konisering) ved hjelp av diatermislynge (LEEP). I Norge gjøres det årlig omtrent 3 000 slike behandlinger for forstadier til livmorhalskreft (www.kreftregisteret.no). Det er også mulig å bruke vevsdestruktive metoder som diatermi, laservaporisering eller kryobehandling, men dette er mindre vanlig i Norge.

Celleforandringer på penis, vulva, vagina, anus og munnslimhinne kan også opereres bort ved å fjerne hud, slimhinne og underliggende vev med kreft eller forstadier til kreft. Dersom kirurgi ikke er tilstrekkelig for å oppnå god sykdomskontroll, kan det være aktuelt med strålebehandling eller kjemoterapi i tillegg til kirurgi. Omtrent halvparten av pasienter med kreft i svelget har metastaser til lymfeknuter på diagnosetidspunktet. Pasienter med kreft i svelget behandles oftest med strålebehandling og kjemoterapi, eventuelt i kombinasjon med kirurgi.

Behandling av livmorhalskreft eller forstadier til livmorhalskreft med konisering gir økt risiko for premature fødsler i senere svangerskap (59). Kirurgi for celleforandringer og kreft i vulva, vagina og penis kan være lemlestende. Behandling av kreft i svelget og følgetilstand av behandling, kan ha store negative konsekvenser for pasientens tale- og svelgfunksjon. Kronisk strålebetingede betennelser i kjeveben hos kreftfrie pasienter kan medføre tap av tenner og/ eller selve kjeven.

Kost-nytte

Kunnskapssenteret har i en helseøkonomisk evaluering undersøkt kostnadseffektiviteten av å vaksinere 12-årige gutter og jenter i Norge, sammenliknet med å fortsette dagens vaksinering av kun 12-årige jenter (3). Kunnskapssenteret antok at 82 % av alle gutter og jenter på 12 år i gjennomsnitt fikk henholdsvis 2,54 og 2,78 doser av HPV-vaksinen. Basert på funnene i de systematiske oversiktene var vaksinens effekt i hovedanalysen begrenset til livmorhals- og vulvakreft og forstadier til disse, samt kjønnsvorter. Den maksimale utsalgsprisen for apotek (AUP) på den kvadrivalente vaksinen per desember 2014 på NOK 1.113,40/dose ble brukt i hovedanalysen. Hovedfunnet er:

- *Vaksinasjon av gutter i tillegg til jenter er sannsynligvis ikke kostnadseffektivt i et samfunnsperspektiv. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsration (IKER) er NOK 1.626.261 for et vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY).*

Konsekvensene av å endre ulike faktorer i hovedanalysen ble undersøkt. Her er noen av resultatene:

- *Med en pris per vaksinedose på den kvadrivalente vaksinen på hhv. 250, 500 og 750 kr/dose er IKER 351.975 kr/QALY, 765.909 kr/QALY og 1.186.606 kr/QALY.*
- *Å ekskludere vaksineeffekt på kjønnsvorter gir betydelig lavere helsegevinst og noe høyere kostnader, som resulterer i en IKER på 3.754.854 kr/QALY. Dersom man antar at disse resultatene er gyldige for den bivalente vaksinen (Cervarix), og at prisen på den kvadrivalente vaksinen er lik den offentlige prisen på NOK 1.113,40 per dose, må den bivalente vaksinens pris være omtrent 550 kr/dose eller lavere for at den skal være like kostnadseffektiv som den kvadrivalente vaksinen.*
- *Økt dekningsgrad fra 82 % til 92 % (minst en dose), uten å vaksinere gutter, resulterer i en 42 % lavere inkrementell effekt og 89 % lavere kostnader sammenliknet med å vaksinere gutter og jenter med 82 % dekningsgrad. Økt dekningsgrad for jenter gir en IKER på 336.755 kr/QALY, betydelig lavere enn IKER forbundet med å inkludere gutter i vaksinasjonsprogrammet.*
- *Inklusjon av vaksineeffekt på vaginale kreftforstadier (VaIN2+), analkreft (begge kjønn) og vaginalkreft fører til en reduksjon i IKER til 1.538.578 kr/QALY.*
- *Avhengig av hvilket utfall det er snakk om, gir vaksinasjon av gutter en reduksjon i insidensen av relevante utfall for alle aldersgrupper. Etter en 100-års periode var reduksjonen i insidens i ulike utfall 1 til 9 prosentpoeng høyere sammenlignet med kun økt dekningsgrad blant jenter, og 3 til 13 prosentpoeng høyere sammenlignet med å beholde dagens vaksinasjonsprogram for jenter med dagens dekningsgrad. Den største reduksjonen i insidens av utfall ved å vaksinere gutter er knyttet til kjønnsvorter hos gutter.*

Kunnskapssenteret konkluderer med:

- *Å vaksinere gutter ved 12 års alder med den kvadrivalente vaksinen til en pris på kr 1.113,40 per dose, er sannsynligvis ikke kostnadseffektivt, uansett perspektiv.*
- *Det finnes ingen offisiell grenseverdi for IKER i Norge, men en IKER av en slik størrelsesorden er generelt assosiert med at tiltaket ikke implementeres i den norske helsetjenesten.*
- *Prisscenarioene viser at lavere vaksinepris har stor betydning for resultatene, i den forstand at det gir en betydelig lavere IKER.*
- *Økt dekningsgrad for jenter fra 12 års alder fra 82 % til 92 % ser ut til å være mer kostnadseffektivt enn å vaksinere både gutter og jenter ved 12 års alder med en dekningsgrad på 82 %.*
- *Prisen av den bivalente vaksinen bør ikke være høyere enn kr 550/dose for å kunne anses som like kostnadseffektiv som den kvadrivalente vaksinen i hovedanalysen.*

Et annet kost-nytte estimat for vaksinering av gutter i tillegg til jenter i Norge konkluderer med at med en antatt vaksinepris på omtrent 500 kroner (innkjøpspris for vaksine til program), kan en utvidelse av programmet til også å vaksinere gutter være kostnadseffektivt (49). Men, å øke dekningsgraden for jenter er mer effektivt og kostnadseffektivt enn å inkludere gutter i programmet. En annen forskjell fra estimatene til Kunnskapssenteret, er at Burger et al., også inkluderte endepunkter som kreft i vagina, anus, svelget og penis i tillegg til kreft i livmorhals og vulva.

Internasjonale anbefalinger for HPV vaksinering av gutter

Australia har inkludert HPV-vaksine til gutter i program basert på hovedsakelig tre argumenter 1) sykdomsbyrden hos menn, 2) likhetsprinsippet mellom vaksinering av gutter og jenter, og 3) kost-nytte. Østerrike anbefaler vaksinering av gutter, men den er ikke finansiert.

«Center for Disease Control and Prevention (CDC)» i USA anbefaler HPV-vaksine til gutter i alderen 11–12 år av to grunner: 1) HPV-vaksinen gir høyest immun respons i denne alderen og 2) HPV-vaksine må gis før eksponering for at den skal være effektiv i beskyttelse mot kreft og andre sykdommer forårsaket av HPV (www.cdc.gov/features/hpvvaccineboys). «Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)» anbefaler rutine-vaksinering ved alder 11–12 år med den kvadrivalente eller den bivalente vaksinen for jenter og den kvadrivalente vaksinen for gutter (60). WHO anbefaler ikke vaksinering av gutter som første prioritet (61).

Arbeidsgruppens anbefalinger

Til grunn for arbeidsgruppens anbefalinger ligger dokumentasjon på vaksinens effekt og sikkerhet ved bruk hos jenter og gutter, samt kost-nytte-beregninger gjort av Kunnskapssenteret. I tillegg har all relevant dokumentasjon arbeidsgruppen har kommet over vært en del av bakgrunnsdokumentasjonen som arbeidsgruppen har jobbet ut i fra.

Det at det er lite dokumentasjon på vaksinens effekt og sikkerhet hos gutter samtidig med at det finnes mye data på jenter, har vært utfordrende med tanke på hvordan vi skulle forholde oss til datagrunnlaget. Arbeidsgruppen har vurdert tilgjengelig dokumentasjon nøye, brukt generell fagkunnskap og sannsynlige forklaringsmekanismer i arbeidet med å komme frem til en anbefaling om HPV-vaksinering av gutter i program.

Vurdere sykdomsbyrde

Sykdomsbyrden av en kreftsykdom omfatter byrde for den enkelte pasient, for familien, for kollegaer, for andre mennesker rundt den berørte, og byrde for helsevesenet i forhold til utredning, behandling og oppfølging. Arbeidsgruppen har valgt å fokusere på antall tilfeller når vi snakker om sykdomsbyrde. Hos menn er HPV årsak til kreft i penis, anus og svelget, og for menn er det kreft i svelget som gir den største sykdomsbyrden med totalt 942 tilfeller i løpet av 10-års perioden 2004–13 (**Tabell 2**). Dette er nesten tre ganger så mange tilfeller enn det som er rapportert for kvinner. Estimert andel krefttilfeller forårsaket av HPV er 55–76 %, noe som utgjør mellom 528 og 716 krefttilfeller hos menn.

Tall fra Kreftregisteret viser en markant økning i kreft i anus og svelg fra 1953 og til 2013 (48). Det er verdt å merke seg at livstidsrisiko for livmorhalskreft er 0,9 prosent, mens livstidsrisikoen for kreft i svelget hos menn 0,5 prosent (62). Modelleringsstudier viser at for kreft i svelget vil risikoen øke i årene som kommer, og i 2022 er det forventet flere tilfeller av kreft i svelget hos menn enn antall tilfeller av livmorhalskreft (63). I en artikkel fra Norge publisert i 2010, forventet man en dobling av tilfeller av kreft i svelget innen 2020 (47). I ettertid ser vi imidlertid at økningen har skjedd raskere. Et annet viktig poeng, er at kreft i svelget oppdages sent på grunn av manglende screening. Når kreft i svelget presenterer seg med kliniske symptomer, foreligger det ofte spredning til lymfeknuter på hals som medfører omfattende behandling. Behandling av kreft i svelget og følgetilstand av behandling kan gi store konsekvenser for pasientens talefunksjon og ernæring i tillegg til tannproblemer og kroniske betennelser i kjeveben.

Sammenliknet med HPV-relatert kreft i svelget utgjør HPV-relatert kreft i anus og penis omtrent 30–40 % (**Tabell 4**). Når det gjelder analkreft er livstidsrisiko for kreft høyere hos kvinner enn hos menn. Ett unntak er MSM som har høyere risiko for analkreft enn kvinners risiko for livmorhalskreft (64, 65). Kreft i penis ser ut til å ligge stabilt med tanke på antall tilfeller, mens kreft i anus seer ut til å være svakt økende.

Selv om trenden for antall krefttilfeller er stigende, er det grunn til å tro at dagens vaksinasjonsprogram, som kun omfatter jentene, etter hvert vil snu denne trenden og også redusere antall krefttilfeller hos menn betraktelig. Dette skyldes flokkbeskyttelse som oppstår ved at man ved å vaksinere jentene også vil redusere heteroseksuell smitterisiko til guttene.

Arbeidsgruppen anser sykdomsbyrden hos menn som ikke ubetydelig og det er grunn til å tro at sykdomsbyrden vil øke i årene fremover. Vaksinasjon av jenter vil imidlertid forhindre en del HPV-relatert kreft hos menn.

Vurdere alternativer til forebygging av kreft forårsaket av HPV infeksjon hos menn

Det er etablert et screeningprogram for forebygging av livmorhalskreft hos kvinner, men det finnes ikke screeningprogrammer for kreft i svelget, analkreft eller peniskreft hos menn.

For kreft i svelget finnes det ingen kjente forstadier. Det er derfor vanskelig å forebygge denne kreftformen, annet enn ved vaksinering. Teoretisk kan det utføres HPV-testing av munnskyllevæske, men det er ikke foretatt noen sensitivitets eller spesifisitetsanalyser på en slik fremgangsmåte. Profylaktisk behand-

ling med for eksempel tonsillektomi vil være overbehandling i de fleste tilfeller.

På penis og i analkanalen forårsaker HPV forstadier til kreft som kan oppdages ved hjelp av klinisk undersøkelse, HPV-testing, celleprøve og anoskopi, eventuelt med biopsi. Bortsett fra HIV-positive MSM er prevalensen av disse kreftformene imidlertid så lav at det ikke er kostnadseffektivt å screene etter forstadier. Det er også begrenset dokumentasjon for at behandling av forstadier på penis og i analkanalen vil forebygge kreft, og det er uvisst hvor mange personer med forstadier som må behandles for å unngå ett tilfelle av kreft.

Arbeidsgruppen anser vaksinering av jenter, slik det gjøres i dag, som eneste alternative tiltak til vaksinering av gutter for forebygging av kreft forårsaket av HPV-infeksjon hos menn. Vaksinering av jenter vil gi flokkbeskyttelse som omfatter guttene.

Vurdere tilgjengelig dokumentasjon av HPV-vaksine til gutter med tanke på effekt og sikkerhet av vaksinen

Da dokumentasjon på vaksinens effekt mot kreft og forstadier til kreft hos gutter/ menn er sparsommelig, har vi valgt å legge vekt på immunrespons og effekt mot vedvarende HPV infeksjon i tillegg til biologiske forutsetninger i betraktningene gjort rundt vaksinens effekt.

Grunnen til lite dokumentasjon av vaksineeffekt hos menn er to-delt. For det første, var fokuset i utgangspunktet rettet mot HPV som årsak til livmorhalskreft. De store studiene som lå til grunn for godkjenning av HPV-vaksinene ble igangsatt før årsakssammenhengen mellom HPV-infeksjon og kreft i svelget var endelig fastslått. Den andre grunnen er at det ikke finnes forstadier til kreft i svelget samtidig med at kreft i svelget gjerne blir påvist etter fylte 50 år. Kliniske studier vil derfor ikke kunne vise noen effekt av vaksinasjon før etter 30–40 år.

HPV-vaksinen har vist god forebyggende effekt på HPV-smitte, kjønnsvorter og forstadier til kreft i livmorhalsen, vagina, vulva og anus. Det mangler derimot studier som er store nok til å vise forebyggende effekt i forhold til forstadier på penis.

Det er vist god immunrespons etter vaksinasjon hos gutter og menn som er på samme nivå som immunresponsen hos jenter og kvinner. Det er videre vist beskyttelse mot persisterende HPV-infeksjon hos menn, noe som støtter opp om antakelsen om at vaksinen vil virke beskyttende mot kreft og forstadier til kreft også hos menn.

En studie viser at forekomst (prevalens) av HPV i munnhulen er redusert fra 9.3 % i 2009–11 til 1.4 % i 2013–14 etter at omtrent 73 % av kvinnene i alderen 15–23 år har blitt vaksinert (66). I en randomisert klinisk studie var forekomsten (prevalensen) av HPV betraktelig lavere hos de vaksinerte sammenliknet med de som ikke var vaksinert, noe som tyder på at vaksinering motvirker oral HPV-infeksjon (67). Antistoffer mot HPV 16 og 18 kan påvises i munnen og det forekommer hyppigere hos menn sammenliknet med kvinner (68). Det er derfor god grunn til å tro at vaksinen vil hindre infeksjon av HPV i svelget og derfor også virke beskyttende mot kreft.

Biologien fra HPV-smitte til kreftutvikling antas å være svært lik både i livmorhals, vulva, vagina, penis, og svelg. Når vaksinen kan forebygge smitte av viruset som forårsaker kreft, er de biologiske forutsetningene tilstede for at kreftrisikoen vil reduseres.

Arbeidsgruppen erkjenner at tilgjengelig dokumentasjon på vaksinens beskyttende effekt mot forstadier til kreft hos menn er liten, men at dokumentasjonen på immunrespons og beskyttelse mot HPV-infeksjon er god. I tillegg er dokumentasjon på beskyttende effekt hos kvinner svært god. Det er derfor god grunn til å tro at vaksine mot HPV også vil beskytte mot kreft og forstadier til kreft også hos menn.

HPV-vaksine har per 2015 blitt distribuert i mer enn 250 millioner doser på verdensbasis og mer enn 60 millioner personer har blitt vaksinert. Det er i hovedsak unge jenter, men også kvinner, gutter og menn som har blitt vaksinert. Smerte, ømhet, rødhet, hevelse er de vanligst bivirkningene og de er rapportert i mindre grad hos gutter enn hos jenter. Det er ikke påvist noen årsakssammenheng mellom alvorlige hendelser og dødsfall etter vaksinasjon, selv om Franske legemiddelmyndigheter har vist en mulig sammenheng mellom Guillan-Barré og vaksine mot HPV. Andre studier igjen, har ikke vist noen økt forekomst hos de vaksinerte (69, 70). Sjeldne hendelser vil ikke kunne påvises før et stort antall er vaksinert. Mulige sjeldne hendelser som kun oppstårhos gutter vil derfor ikke kunne oppdages før vaksinen er tatt inn i program for gutter.

Arbeidsgruppen anser dokumentasjon på sikkerhet for gutter som god, men at datagrunnlaget for gutter ikke er stort nok for eventuelt å kunne påvise sjeldne hendelser. Men, basert på data fra jenter, er det liten grunn til å tro at bivirkningsprofilen for sjeldne hendelser vil være annerledes for gutter.

Vurdere i hvilken grad vaksinering av gutter vil bidra til reduksjon av HPV infeksjon hos jenter/ kvinner

HPV-smitte overføres først og fremst ved slimhinnekontakt (samleie, analsex eller oralsex), men kan også teoretisk smitte ved tungekyss. Vaksinedekningen hos 12 år gamle jenter i Norge er stigende og er i overkant av 80 prosent for de siste årskullene som har blitt tilbudt vaksine. Det betyr at hver femte kvinne ikke er beskyttet mot HPV-smitte. Ved å vaksinere gutter vil ikke-vaksinerte jenter i større grad være indirekte beskyttet gjennom redusert smittepress. Ingen vaksiner gir 100 prosent beskyttelse, men ved å vaksinere begge kjønn vil smitteveien brytes i begge ledd.

I en studie basert på norske data er det estimert forventet tilleggsbeskyttelse hos jenter ved også å vaksinere guttene (49). De har antatt tre doser med 71 % dekningsgrad hos begge kjønn i tillegg til 100 % beskyttelse og livslang varighet. Ved å vaksinere guttene i tillegg til jentene vil man forvente en prosentvis reduksjon på mellom 6 og 21 % for kreft i livmorhalsen, vulva, vagina, anus og svelget. Reduksjonen vil imidlertid bli større ved å øke dekningsgraden til 90 % hos jentene i stedet for å vaksinere guttene.

Arbeidsgruppen synes det er mer relevant å stille spørsmålet: I hvilken grad vil vaksinering av gutter bidra til reduksjon av HPV-relatert kreft hos gutter utover den beskyttelsen som allerede fremkommer med vaksinering av jenter (flokkbeskyttelse)? Estimater fra den ovenfor nevnte studien indikerer en reduksjon på 18-, 22-, og 46 % for kreft i henholdsvis penis, svelget og anus. Dette er en reduksjon utover det som oppnås ved kun å vaksinere jenter, og prosentvis er det å betrakte som en betydelig reduksjon.

Arbeidsgruppen erkjenner at vaksinering av gutter i mindre grad vil redusere HPV-infeksjon hos jenter/ kvinner gitt dagens høye vaksinasjonsdekning, men at vaksinering av gutter vil føre til en betydelig prosentvis nedgang i HPV-infeksjon hos gutter/ menn.

Vurdere kost- nytte (ICER/QALY) av en eventuell innføring av HPV-vaksine til gutter i program

Resultat av kostnad/nytte analyser av HPV-vaksine til gutter er svært følsomme for pris pr vaksinedose. Dersom prisen blir lav nok, vil det være kostnadseffektivt å gi gratis HPV-vaksine både til gutter og jenter. Prisen for en kostnadseffektiv vaksine er antydet i rapporten fra Kunnskapssenteret. I rapporten fra Kunnskapssenteret inngår ikke kreft i penis eller svelget som endepunkt, da det foreligger for lite data på vaksinens beskyttende effekt mot forstadier til disse krefttypene. Men, det er klart at dess flere typer HPV-relatert kreft som inkluderes i modellene, og flere kostnader som blir tatt med, slik som redusert livskvalitet og redusert arbeidsevne hos de som overlever kreft, desto mer kostnadseffektivt blir det å gi vaksine også til guttene.

I dagens program har vi et tre-dose regime, men vaksinene er godkjent for et to-dose regime for den yngste aldersgruppen (9–13 for den kvadrivalente vaksinen og 9–14 år for den bivalente vaksinen). Et to-dose regime vil redusere kostnadene ytterligere, men dette må sees i sammenheng med vaksinering av unge jenter i program. Arbeidsgruppen anser det ikke som hensiktsmessig å ha et tre-dose regime for jentene og et to-dose regime for guttene. Den 9-valente vaksinen er foreløpig kun godkjent for et tre-dose regime.

Modelleringsstudier viser at det vil være mer kostnadseffektivt med en vaksinedekning hos jenter på over 90 prosent i stedet for å vaksinere guttene i tillegg til jentene. MSM vil imidlertid i liten grad være beskyttet av at kvinner er vaksinert.

Arbeidsgruppen er i den oppfatning at vaksinering av gutter vil være kostnadseffektivt gitt at prisen per vaksinedose er lav. Ved å ta med flere endepunkter, som for eksempel kreft i svelget, vil det i enda større grad føre til at vaksinering av gutter er kostnadseffektivt.

Vurdere praktiske konsekvenser av en eventuell innføring av HPV-vaksine til gutter i program eventuelt ikke å innføre HPV-vaksine til gutter

Ved innføring av vaksiner er det viktig å huske på at informasjonsarbeidet til barn, unge og foreldre er tidkrevende og viktig for å opprettholde gode kunnskaper i befolkningen om hvorfor vi vaksinerer. Informasjon er avgjørende for at foreldre kan gjøre gode valg for sine barn og samfunnet for øvrig. Selv om HPV vaksinen er kjent for mange, spesielt jenteforeldre vil denne vaksinen være ny for mange gutteforeldre.

Landsgruppa av helsesøster NSF anbefaler: «Vaksinasjonsarbeidet styrkes gjennom økt og tilpasset informasjon til foresatte, og tilførsel av ressurser når nye vaksiner innføres»(71). I IS 1798 *Utviklingsstrategi for helsestasjon og skolehelsetjenesten* regner man 45 minutter per elev til utførelse og 15 minutter til informasjon per klasse ved en HPV vaksinasjon. Hvis man går ut i fra at hver klasse består av 28 elever vil man bruke 21 timer per klasse til utførelse. Da gutter og jenter trolig har forskjellige spørsmål om denne vaksinen kan det være at man deler klassen og gir informasjon til jenter og gutter hver for seg. Dermed økes ressursbruken til informasjonsarbeidet ytterligere.

Med eksempel fra Bærum kommune så er de per i dag to helsesøstre som står for selve vaksineringen av jentene. Ved en eventuell innføring av HPV-vaksine til gutter vil det være nødvendig å øke bemanningen for å sikre forsvarlighet ved vaksinasjon, noe som gjøres ved alle andre vaksineringer av hele skoleklasser. Dette vil komme på «toppen» av en hverdag som er fylt med mange «må-oppgaver» fra før og ikke minst «stengt dør» for en elev som akkurat da trengte å snakke med helsesøster.

Arbeidsgruppen er i den oppfatning at vaksinering av gutter som en del av barnevaksinasjonsprogrammet vil øke arbeidsbyrden for helsesøstrene og at mer ressurser vil være nødvendig hvis det ikke skal gå utover andre gjøremål.

Andre faktorer gruppen mener er viktige i denne vurderingen

Vil tilbud om vaksine til gutter påvirke vaksinasjonsdekningen hos jenter? Noen miljøer synes preget av en holdning om at HPV-infeksjon er et problem som bare angår jenter, og at jentene derfor må sørge for å unngå infeksjonen. Et vaksinasjonsprogram for begge kjønn vil sannsynligvis øke forståelsen for at dette er en smitte som angår alle.

Hva taler for å vaksinere gutter i program?

- Redusere forekomsten av HPV i befolkningen samt sykdomsbyrden hos jenter og gutter
- Fremhever at HPV forårsaker sykdom også hos menn
- Ansvarliggjøring av gutter som bærere av viruset
- Kostnadseffektivt, gitt at vaksineprisen per dose er lav nok
- Kjønnsnøytral vaksinering når begge kjønn har nytte av vaksinen
- Beskytter utsatt gruppe (MSM)
- Likhetsprinsippet ved at gutter selv skal få velge, på lik linje som for jentene, om de vil vaksineres eller ikke
- Gutter må også ha muligheten til å beskytte fremtidige seksual-partnere

Hva taler i mot å vaksinere gutter i program?

- Krever mer ressurser
- Til dels manglende dokumentasjon på vaksinens beskyttende effekt
- Vaksinering av jenter slik det gjøres i dag beskytter også guttene. Tilleggseffekten ved å vaksinere guttene vil derfor være begrenset

Anbefaling: Gutter bør få tilbud om HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet

Flertallet i arbeidsgruppen anbefaler at vaksine mot HPV tilbys til gutter som en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Anbefalingen om vaksinering av gutter forutsetter at man får en god pris på vaksinen.

Mindretallet, som består av Norsk samfunnsmedisinsk forenings representant Leif Edvard Muruvik Vonen, støtter ikke anbefalingen om innføring av vaksine mot HPV til gutter i barnevaksinasjonsprogrammet da han anser at det er prematurt. Representanten deltok ikke på møtene eller i gruppas diskusjoner.

Arbeidsgruppen anser sykdomsbyrden hos menn forårsaket av HPV som tilstrekkelig stor til at det er grunn for å innføre vaksinen til gutter som en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Dagens vaksinering av unge jenter vil mest sannsynlig føre til en betydelig reduksjon av kreft også hos menn. Dette er imidlertid sårbart dersom vaksinedekningen hos jenter faller. Effekten blir også større ved å vaksinere gutter. I tillegg, HPV-utbredelsen er global og risikoen for seksuell smitte fra personer som ikke har tilsvarende vaksinetilbud som det norske, vil fortsatt være tilstede.

Det mangler data på vaksinens beskyttende effekt mot kreft i svelget og det er lite data på vaksinen beskyttende effekt mot kreft i penis og anus samt tilsvarende forstadier. Arbeidsgruppen mener likevel det er overveiende sannsynlig at vaksinen også vil virke mot kreft og forstadier til kreft i anus og penis, og mot kreft i svelget. Selv om det er knyttet usikkerhet til effekt av vaksinasjon, vil det å vente for å se om en får en nedgang i antall tilfeller med dagens program bety mange års forsinkelse med hensyn til å forebygge tilfeller.

Vaksine mot HPV er ikke en ny vaksine. Over 60 millioner mennesker, hovedsakelig unge jenter og til dels yngre kvinner, men også gutter og menn verden over er vaksinert. Selv om det er lite data på sikkerheten hos menn, er dette godt undersøkt på jenter og kvinner. Oppfatningen hos EMA, PRAC, WHO og nasjonale legemiddelmyndigheter er at vaksinen er sikker og fordelene med å vaksinere langt overgår ulempene ved mulige bivirkninger. Arbeidsgruppen anser det som sannsynlig at det ikke vil være annerledes for gutter.

Det er også slik at gutter/ menn vil få direkte beskyttende effekt av vaksinen, samtidig som risikogrupper (MSM) er dekket. I tillegg vil også jenter/ kvinner få økt beskyttelse ved at guttene vaksineres. Den generelle flokkbeskyttelsen vil øke og redusere smitterisikoen for de personer, uavhengig av kjønn, som av ulike grunner ikke er vaksinerte.

Screening er ikke et alternativ for å forebygge HPV-relatert kreft hos menn. Kreft i svelget har ingen kjente forstadier og screening er derfor ikke et alternativ. Relativt få tilfeller av forstadier til kreft i anus og penis gjør at screening ikke vil være et effektivt middel for forebygging av kreft i penis eller anus.

I tillegg mener arbeidsgruppen at det skal være opp til den enkelte gutt (foreldre) å ta stilling til om man ønsker beskyttelse mot HPV-relatert kreft, og ikke kun måtte belage seg på indirekte beskyttelse (flokkbeskyttelse) ved at jentene vaksineres (likhetsprinsippet).

Ved å vaksinere guttene vil man ansvarliggjøre guttene, også i den grad at man ikke skal utsette andre for smitte, ved å påpeke at HPV infiserer begge kjønn med påfølgende risiko for utvikling av kreft. Dette er ikke bare en «kvinnesykdom» og man må fordele ansvaret for smitteforebygging til begge kjønn.

Gruppen foreslår videre at det må gjøres studier utover det produsenten utfører for å;

- kartlegge bakgrunnsforekomst av HPV hos gutter
- dokumentere vaksinens effekt på kreft og forstadier til kreft hos menn
- dokumentere årsakssammenhenger med svært sjeldne registrerte mulige bivirkninger hos gutter/menn

Ved innføring av vaksinen til både gutter og jenter må befolkingen informeres om at vaksinen også skal tilbys guttene. Dette arbeidet bør starte i god tid før vaksinen blir en del av barnevaksinasjonsprogrammet.

Anerkjennelse

Denne rapporten bruker data fra Kreftregisteret. Tolkning og rapportering av disse data er forfatternes ansvar alene, og har ikke vært gjenstand for godkjenning fra Kreftregisteret.

Denne rapporten bruker data fra Dødsårsaksregisteret. Tolkning og rapportering av disse data er forfatternes ansvar alene, og har ikke vært gjenstand for godkjenning fra Dødsårsaksregisteret.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. Vaksine mot humant papillomavirus (HPV). Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt for å vurdere bruk av HPV-vaksine i Norge. Nasjonalt folkehelseinstitutt: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2007.
2. Juvet LK, Sæterdal I, Couto E, Harboe I, Klemp M. Effekt av HPV-vaksinering av gutter. Kunnskapssenteret, 2015 1.
3. Jimenés E, Torkilseng EB, Klemp M. Økonomisk evaluering av HPV-vaksinasjon for 12-årige gutter. Kunnskapssenteret, 2015 2.
4. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res. 1976;36(2 pt 2):794.
5. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-secific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. International journal of cancer Journal international du cancer. 1974;13(5):650-6.
6. zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W, Dippold W, Dreger I. Human papilloma viruses and cancer. Bibl Haematol. 1975(43):569-71.
7. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. Journal of clinical pathology. 2002;55(4):244-65.
8. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002;2(5):342-50.
9. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2010;46(4 Suppl):S20-6.
10. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17-27.
11. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
12. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology. 2005;337(1):76-84.
13. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. The New England journal of medicine. 2003;348(6):518-27.
14. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003(31):3-13.
15. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Gynecologic oncology. 2010;117(2 Suppl):S5-10.
16. Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. Infectious agents and cancer. 2010;5:19.
17. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. The Journal of infectious diseases. 2000;181(6):1911-9.
18. Edelstein ZR, Carter JJ, Garg R, Winer RL, Feng Q, Galloway DA, et al. Serum antibody response following genital {alpha}9 human papillomavirus infection in young men. The Journal of infectious diseases. 2011;204(2):209-16.
19. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. Sexually transmitted diseases. 2002;29(11):725-35.
20. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/42-51.
21. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
22. Kraus I, Molden T, Holm R, Lie AK, Karlsen F, Kristensen GB, et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas. Journal of clinical microbiology. 2006;44(4):1310-7.
23. Kraus I, Molden T, Erno LE, Skomedal H, Karlsen F, Hagmar B. Human papillomavirus oncogenic expression in the dysplastic portio; an investigation of biopsies from 190 cervical cones. British journal of cancer. 2004;90(7):1407-13.
24. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. International journal of cancer Journal international du cancer. 2009;124(7):1626-36.

25. Human papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 2007;90:1-636.
26. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? Oral oncology. 2015;51(3):229-36.
27. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Res. 2013;73(6):1733-41.
28. Herfs M, Vargas SO, Yamamoto Y, Howitt BE, Nucci MR, Hornick JL, et al. A novel blueprint for 'top down' differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia. J Pathol. 2013;229(3):460-8.
29. Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. The New England journal of medicine. 2001;344(15):1125-31.
30. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F12-23.
31. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The "new" head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;151(3):375-80.
32. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(36):4550-9.
33. Dalianis T. Human papillomavirus (HPV) and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Presse Med. 2014;43(12P2):e429-e34.
34. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. Head Neck Pathol. 2012;6 Suppl 1:S16-24.
35. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(32):4294-301.
36. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. The Lancet Oncology. 2010;11(8):781-9.
37. Ljokjel B, Lybak S, Haave H, Olofsson J, Vintermyr OK, Aarstad HJ. The impact of HPV infection on survival in a geographically defined cohort of oropharynx squamous cell carcinoma (OPSCC) patients in whom surgical treatment has been one main treatment. Acta Otolaryngol. 2014;134(6):636-45.
38. Hannisdal K, Schjolberg A, De Angelis PM, Boysen M, Clausen OP. Human papillomavirus (HPV)-positive tonsillar carcinomas are frequent and have a favourable prognosis in males in Norway. Acta Otolaryngol. 2010;130(2):293-9.
39. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powell K, et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 1999;8(2):173-8.
40. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. The New England journal of medicine. 1997;337(19):1350-8.
41. Friedlander MA, Stier E, Lin O. Anorectal cytology as a screening tool for anal squamous lesions: cytologic, anoscopic, and histologic correlation. Cancer. 2004;102(1):19-26.
42. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. The Journal of urology. 1995;154(3):1024-9.
43. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2000(205):189-93.
44. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. International journal of cancer Journal international du cancer. 2005;116(4):606-16.
45. Gerber GS. Carcinoma in situ of the penis. The Journal of urology. 1994;151(4):829-33.
46. Lonnberg S, Hansen BT, Haldorsen T, Campbell S, Schee K, Nygard M. Cervical cancer prevented by screening: Long-term incidence trends by morphology in Norway. International journal of cancer Journal international du cancer. 2015;137(7):1758-64.

47. Mork J, Moller B, Dahl T, Bray F. Time trends in pharyngeal cancer incidence in Norway 1981-2005: a subsite analysis based on a reabstraction and recoding of registered cases. Cancer causes & control : CCC. 2010;21(9):1397-405.
48. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2014-Special issue: Catch-HPV. 2014.
49. Burger EA, Sy S, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. PloS one. 2014;9(3):e89974.
50. Leiman G. Anal screening cytology. Cytojournal. 2005;2(1):5.
51. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. International journal of cancer Journal international du cancer. 2004;111(2):278-85.
52. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsague X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2015;22(4):361-73.
53. Petaja T, Keranen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2009;44(1):33-40.
54. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. Bmj. 2013;347:f5906.
55. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L, Sundstrom K, Fink K, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. Jama. 2015;313(1):54-61.
56. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil in adult women. PloS one. 2013;8(12):e83431.
57. Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2015;15(5):565-80.
58. Chow EP, Read TR, Wigan R, Donovan B, Chen MY, Bradshaw CS, et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sexually transmitted infections. 2015;91(3):214-9.
59. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. Bmj. 2014;349:g6223.
60. CDC. Morbidity and mortality weekly report, August 29 2014. 2014.
61. WHO. WHO position papers - Recommendations for Routine Immunization, updated 27 February 2015. 2015.
62. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. Acta Oncol. 2010;49(5):725-36.
63. Moore KA, 2nd, Mehta V. The Growing Epidemic of HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Clinical Review for Primary Care Providers. J Am Board Fam Med. 2015;28(4):498-503.
64. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Buchbinder S, Cohen D, Colfax G, et al. Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. The Journal of infectious diseases. 2004;190(12):2070-6.
65. Denny LA, Franceschi S, de Sanjose S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F168-74.
66. Grun N, Ahrlund-Richter A, Franzen J, Mirzaie L, Marions L, Ramqvist T, et al. Oral human papillomavirus (HPV) prevalence in youth and cervical HPV prevalence in women attending a youth clinic in Sweden, a follow up-study 2013-2014 after gradual introduction of public HPV vaccination. Infect Dis (Lond). 2015;47(1):57-61.
67. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. PloS one. 2013;8(7):e68329.

68. Marais DJ, Sampson C, Jeftha A, Dhaya D, Passmore JA, Denny L, et al. More men than women make mucosal IgA antibodies to Human papillomavirus type 16 (HPV-16) and HPV-18: a study of oral HPV and oral HPV antibodies in a normal healthy population. BMC infectious diseases. 2006;6:95.
69. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine. 2011;29(46):8279-84.
70. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. The Pediatric infectious disease journal. 2015;34(9):983-91.
71. NSF Lah. Trygg, tydelig og tilgjengelig. Rapport om helsestasjon- og skolehelsetjenesten. 2015.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo
Tel: +47-21 07 70 00
E-post: folkehelseinstituttet@fhi.no
www.fhi.no

Bestilling:
Rapporten er kun tilgjengelig elekronisk
i PDF-format.
Rapporten kan lastes ned fra www.fhi.no

ISSN: 1503-1403
ISBN: 978-82-8082-705-0 elektronisk utgave