



Förekomst av infektioner, kondylom och cellförändringar i befolkningen efter HPV-vaccinationsprogram

SBU KOMMENTARER | KOMMENTAR OCH SAMMANFATTNING AV UTLÄNDSKA KUNSKAPSÖVERSIKTER

27 MAJ 2016 | WWW.SBU.SE/2016_02

Det finns drygt 200 typer av humana papillomvirus (HPV) som kan infektera människan, varav ett 40-tal orsakar infektioner i underlivet [1]. Majoriteten av dessa infektioner läker ut spontant, men vissa HPV-typer kan ge upphov till kroniska infektioner som kan leda till höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen, vilka utan behandling kan utvecklas till cancer [2].

Sedan 2007 har 52 länder infört vaccinationsprogram mot HPV. Resultaten av vaccinationsprogram på befolkningsnivå väntas variera mellan olika länder, till exempel beroende på vilket **vaccin** som används, implementeringsstrategier och på hur stor andel av målgruppen som vaccinerats.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk kunskapsöversikt och metaanalys om direkta och indirekta förändringar på befolkningsnivå efter HPV-vaccinationsprogram riktade till flickor och unga kvinnor. Målet med översikten var att undersöka om den stora effekt som rapporterats i randomiserade kliniska studier och i modelleringsstudier kunde verifieras i en ”real-world”-situation (dvs när vaccinet används under normala förhållanden exempelvis i nationella vaccinationsprogram).

Kommenterad rapport

Drolet M, Bénard E, Boily M-C, 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. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565-80.
Publicerad: 2015-03-03 • Senaste sökning: 2014-02-28

SBU:s sammanfattning

Den systematiska översikten innefattar en sammantagen analys av studier med före-efterdesign där man undersökt förekomsten av HPV-infektion, anogenitala vårtor (kondylom) och höggradiga gynekologiska

cellförändringar på befolkningsnivå i relation till HPV-vaccination.

Översikten redovisar en minskning av HPV 16/ HPV 18-infektioner och genitala vårtor med upp till 60 procent i vissa länder, och en minskning av höggradiga gynekologiska cellförändringar med cirka 30 procent hos unga kvinnor under tjugo års ålder. Resultaten tyder även på att man också fått viss **kors-immunitet** mot andra virus typer, då man noterar en statistiskt säkerställd minskning (38 %) av HPV 31, HPV 33 och HPV 45 hos flickor under 20 år. Dessutom har man sett en statistiskt säkerställd minskning av genitala vårtor även hos pojkar, äldre kvinnor och män, vilket tyder på en indirekt vaccineffekt, så kallad **flockimmunitet**.

Resultaten varierar dock mellan de ingående studierna, vilket i översikten förklaras med olika uppnådd täckningsgrad av vaccinationsprogrammet i respektive land/område. Denna slutsats kan dock inte säkerställas genom de ingående studierna.

SBU:s kommentarer

- ▶ Rapporten visar att HPV-vaccinationsprogram associerar till en minskning av HPV-infektion, kondylom och cellförändringar på befolkningsnivå. Resultaten kan anses som representativa för höginkomstländer. Däremot kan slutsatserna, som författarna drar i den granskade översikten, om kopplingen mellan effektstorlek och vaccinationstäckning samt tidig vaccinationsålder inte säkerställas, då översikten inte är designad för att analysera detta.
- ▶ Rapporten visar att ett HPV-vaccinationsprogram för flickor/unga kvinnor inducerar en betydande flockimmunitet hos ovaccinerade grupper som äldre kvinnor och män. En förväntad effekt är att kondylom och allvarliga cellförändringar kommer att minska bland kvinnor i Sverige inom en snar framtid och att en viss minskning av kondylom hos män också kan förväntas. För vården innebär det minskat

behov av behandling och uppföljning av dessa sjukdomstillstånd.

- ▶ När förekomsten av allvarliga cellförändringar minskar i vissa åldersgrupper kommer det positiva prediktiva värdet (andelen av de som testas positiva för en sjukdom som verkligen är positiva) av cellprovtagningen att minska i motsvarande grad i dessa åldersgrupper (man hittar färre förändringar för en given insats med cellprover). Det gör att man på sikt kan behöva se över den gynekologiska cellprovskontrollen.
- ▶ Rapporten saknar utvärdering av effekten på förstadiet till andra HPV-relaterade cancrar som de i vagina, vulva, anus och orofarynx.
- ▶ Data i de ingående studierna samlades in 2007–2014, en uppstartsperiod för HPV-vaccinationsprogrammet i flera av de ingående länderna. Dock har senare utförda studier i Sverige 2014 [3] och Australien 2015 [4] också redovisat goda resultat med minskad förekomst av HPV-infektioner och kondylom.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna i originalrapporten

I översikten inkluderades 19 studier som identifierats i en litteratursökning för perioden 1 januari 2007 till 28 februari 2014 och som utvärderat effekterna av HPV-vaccination på befolkningsnivå hos sammanlagt 16 600 kvinnor. Rapportens huvudsyfte var att genom jämförelse mellan situationen före och efter vaccinationsperioden, utvärdera:

1. Förekomst (**prevalens**) av HPV-infektion för fyra HPV-subgrupper
2. Förekomst (**prevalens eller incidens**) av genitala vårtor (kondylom)
3. Förekomst (**prevalens eller incidens**) av höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen (cervix).

Tiden före och efter vaccinationsperioden definierades i förväg för varje studie baserat på när vaccinationsprogrammet introducerades i det landet eller regionen. Av de studier som togs med i metaanalysen berörde 7 stycken HPV-infektion, 10 stycken genitala vårtor och 2 stycken höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen. Studierna utfördes i 9 höginkomst-

länder (USA, England, Australien, Skottland, Nya Zeeland, Sverige, Danmark, Tyskland och Kanada).

De fyra HPV-subgrupperna som analyserades för HPV-infektion var:

- I. HPV 16 och HPV 18, det vill säga virustyper med hög risk för att orsaka cancer och som ingår i vaccinerna i vaccinationsprogrammen.
- II. Tre virustyper HPV 31, HPV 33 och HPV 45 som har visats ha stark korsimmunitet med HPV 16 och HPV 18, det vill säga som man också kan utveckla immunitet mot vid vaccinering mot HPV 16 och HPV 18.
- III. Ytterligare två virustyper med potentiell korsimmunitet, HPV 52 och HPV 58, som analyserades tillsammans med HPV 31, HPV 33 och HPV 45.
- IV. Alla HPV-virustyper med hög risk för att orsaka cancer och som inte inkluderats i vaccin (dvs inte HPV 16 och HPV 18).

Analyserna delades upp i grupper för ålder och kön samt typ av **vaccin**. Även information angående de olika ländernas vaccinationsprogram, hur stor del av målgruppen och hur många per åldersgrupp som vaccinerats, samt antal år sedan införandet av vaccinationsprogrammet, samlades in.

De sammanvägda effekterna från studierna uppmättes med en statistisk modell som tar hänsyn till olikheter mellan studier (så kallad random-effects model).

Resultat

Studierna varierade i avseende vilka vacciner som användes, vaccinationsstrategier och vaccinationstäckning.

HPV-infektioner (flickor 13–19 år)

Hos flickor i åldern 13–19 år minskade förekomsten (**prevalensen**) av infektioner med HPV 16 och HPV 18 med 64 procent efter införande av HPV-vaccination (relativ risk¹ (RR) 0,36; 95 % konfidensintervall (KI), 0,25 till 0,53; 6 studier).

I länder där man lyckats vaccinera mer än 50 procent av målgruppen minskade prevalensen av infektioner med HPV 16 och HPV 18 med 68 procent efter jämfört med före vaccinationsperioden (RR 0,32; 95 % KI, 0,19 till 0,52; 5 studier). I länder där man

¹ RR = Relativ risk; efter-vaccinationsperiodens prevalens eller incidens/före-vaccinationsperiodens prevalens eller incidens.

vaccinerat färre än 50 procent av målgruppen var minskningen 50 procent (RR 0,50; 95 % KI, 0,34 till 0,74; 1 studie).

Förekomsten (prevalensen) av infektion med HPV-typerna 31, 33 och 45 hos flickor 13–19 år minskade med 28 procent efter införande av HPV-vaccination (RR 0,72; 95 % KI 0,54 till 0,96; 6 studier).

Det fanns ingen statistiskt säkerställd minskning av prevalens av HPV-typerna 31, 33, 45, 52 och 58, eller andra högrisk-virustyper som inte ingår i vaccinet (dvs inte HPV 16 och HPV 18) efter införande av HPV-vaccination (6 studier).

HPV-infektioner (kvinnor 20–24 år)

Förekomsten (prevalensen) av infektion med HPV-typerna 16 och 18 hos kvinnor 20–24 år minskade med 31 procent efter införande av HPV-vaccination, (RR 0,69; 95 % KI 0,47 till 1,01; 6 studier), dock var minskningen inte statistiskt säkerställd.

Det fanns ingen statistiskt säkerställd minskning av prevalensen av infektioner för HPV-typerna 31, 33, 45 eller 31, 33, 45, 52 och 58 sammantaget, eller andra högrisk-typer som inte ingår i vaccinet (dvs inte HPV 16 och HPV 18) efter införande av HPV-vaccination (6 studier).

Genitala vårtor (flickor 15–19 år)

I länder som använder **tetravalent** vaccin, där även HPV-typerna 6 och 11 ingår, minskade förekomsten av genitala vårtor hos flickor i åldern 15–19 år med 31 procent efter införande av HPV-vaccination (RR 0,69; 95 % KI: 0,60 till 0,79; 9 studier).

Där man vaccinerat över 50 procent av målgruppen var minskningen i gruppen flickor i åldern 15–19 år, 61 procent efter jämfört med före vaccinationsperioden (RR 0,39; 95 % KI, 0,22 till 0,71; 3 studier), medan i studier som rapporterat en lägre andel vaccinerade i målgruppen (under 50 %) var minskningen 14 procent (RR 0,86; 95 % KI: 0,79 till 0,94; 6 studier).

Genitala vårtor (övriga grupper)

Endast där man vaccinerat över 50 procent av målgruppen reducerades förekomsten av genitala vårtor även i grupper som inte ingick i vaccinationsprogrammen:

- kvinnor 20–39 år med 32 procent (RR 0,68; 95 % KI, 0,51 till 0,89; 3 studier)

- pojkar 15–19 år med 34 procent (RR 0,66; 95 % KI, 0,47 till 0,91; 3 studier)
- män 20–39 år med 18 procent (RR 0,82; 95 % KI, 0,72 till 0,92; 3 studier).

I studier där man vaccinerat mer än 50 procent av målgruppen (3 studier) kunde man också påvisa en statistiskt säkerställd årlig nedåtgående trend av diagnosen genitala vårtor per år efter vaccination hos både flickor och kvinnor yngre än 30 år, samt även hos pojkar och män yngre än 30 år.

När det gäller studier där man vaccinerat under 50 procent av målgruppen noteras en nedgång endast hos flickor yngre än 20 år, och detta blev signifikant först det tredje året efter vaccination (6 studier).

Höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen

Två av studierna undersökte effekterna på förekomst av höggradiga cellförändringar, klassade som CIN² eller mer. En signifikant minskning med 31 procent av höggradiga cellförändringar för flickor i åldern 15–19 år (RR 0,69; 95 %, KI 0,66 till 0,73) kunde påvisas i en studie, men ingen signifikant förändring kunde upptäckas för kvinnor i åldern 20 år och äldre (2 studier).

Originalrapportens slutsatser

Denna systematiska kunskapsöversikt och metaanalys som representerade mer än 140 miljoner person-år av uppföljningsdata från 9 höginkomstländer, visade på en signifikant minskning av den HPV-relaterade sjukdomsördan på befolkningsnivå. En gradvis ökande effekt kunde rapporteras i upp till 4 år efter införande av program för HPV-vaccination.

HPV-vaccinationen är effektiv mot HPV 16- och HPV 18-infektioner, och vid användning av tetravalent vaccin, även emot genitala vårtor.

HPV-vaccination kan ge ytterligare skydd i form av korsimmunitet och flockimmunitet hos äldre flickor/kvinnor och män.

Resultaten tyder på att en tidig vaccination och hög täckningsgrad är viktigt för effekten på HPV-infektion och kliniska utfall, samt för att uppnå effektiviteten och en flockimmunitet på populationsnivå.

Förekomsten av höggradiga cellförändringar når sin högsta punkt i 35-årsåldern. De vaccinerade flickor

² CIN = Cervikal intraepitelial neoplasi, graderas 1–3 beroende på svårighetsgrad [5].

orna har ännu inte uppnått denna ålder varför vidare uppföljning är viktig för att dokumentera effekten på höggradiga cellförändringar och cervixcancer.

Täckningsgraden för vaccination varierade stort mellan de granskade höginkomstländerna, den främsta faktorn var om man använde ett organiserat program, som ett skolhälsovårdsbaserat vaccinationsprogram, eller inte, där ett skolbaserat system ledde till en snabbare nedgång i HPV-relaterade utfall och en högre vaccinationstäckningsgrad.

De ingående studierna i översikten är alla utförda i höginkomstländer, och detta gör att resultaten inte utan vidare kan extrapoleras till medel- och låginkomstländer.

Behov av framtida forskning enligt originalrapporten

Författarna anser att resultaten är lovande för positiva långsiktiga effekter på befolkningsnivå av HPV-vaccinationsprogram, men att det är nödvändigt med fortsatt övervakning för att identifiera eventuella signaler om potentiellt avtagande verkningsgrad eller ökad förekomst av andra HPV-typer än de som ingår i vaccinet som kan orsaka cancer.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR) [6]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt.

Lästips

Elfström KM, Dillner J, Arnheim-Dahlström L. Organization and quality of HPV vaccination programs in Europe. *Vaccine* 2015;33:1673-81.

Referenser

1. <http://www.hpvcenter.se>
2. SBU Alert. Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2008. SBU Alert-rapport nr 2008-01. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>.
3. Söderlund-Strand A, Uhnoo I, Dillner J. Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of vaccination: the high-throughput HPV monitoring study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2757-64.
4. Chow EP, Danielewski JA, Fehler G, Tabrizi SN, Law MG, Bradshaw CS, et al. Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1314-23. Epub 2015 Jul 19.
5. SBU. Humant papillomvirus-test eller upprepad cellprovtagning vid låggradiga cellförändringar på livmoderhalsen. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014. SBU Kommenterar nr 2014-12.
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
7. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, et al. Quadrivalent human papillomavirus effectiveness: a swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:469-74. Epub 2013 Mar 13.
8. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Walum H, Frans E, Sparén P, Simard JF. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis* 2012;206:860-6.
9. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer* 2016;138:2867-74. Epub 2016 Mar 3.

Faktaruta 1 HPV-vacciner.

Tre typer av HPV-vacciner finns för närvarande tillgängliga över hela världen. Det bivalenta (i Sverige Cervarix) som inriktas på HPV-typerna 16 och 18, vilka associeras med 70 procent av livmoderhalscancer globalt. Ett tetravalent vaccin (i Sverige Gardasil), som även täcker HPV-typerna 6 och 11, vilka är associerade med utveckling av genitala vårtor (kondylom) i 85–95 procent av fallen [7].

Nyligen har ett tredje HPV-vaccin godkänts i EU (nonavalent vaccin Gardasil) som ännu inte är tillgängligt i Sverige. Vaccinet är en vidareutveckling av det tetravalenta vaccinet innehållande ytterligare 5 typer (HPV 31, 33, 45, 52 och 58) och som beräknas ge ett 85–90 procentigt skydd mot av livmoderhalscancer.

Internationella randomiserade kontrollerade studier har visat att alla tre vaccinerna är säkra och tolereras väl, samt har en hög effekt emot de ingående virustyperna.

Faktaruta 2 HPV-vaccination i Sverige.

Organisationen av vaccination mot HPV-infektion i Sverige har genomgått flera faser, från ett opportunistiskt program av unga kvinnor (13–26 år) under åren 2006–2011 till ett skolbaserade nationellt vaccinationsprogram till flickor 10–12 år gamla födda 1999 eller senare år 2012, samtidigt med ett catch-up-program för flickor födda 1993–1998 organiserade av respektive landsting. Vaccinationstäckningen i programmen har varierat från 20–30 procent till 82 procent respektive 59 procent. Ett långsiktigt populationsbaserat uppföljningsprogram startades i Sverige redan 2006 efter att det första HPV-vaccinet godkändes. I Sverige har prevalensen av HPV-infektion och incidens av kondylom efter införande av HPV-vaccination studerats på populationsnivå. Tydliga minskningar av prevalensen för de fyra HPV-typer som ingår i Gardasil (16, 18, 6, 11) har uppmätts [3], liksom en tydlig minskning av incidensen av kondylom hos unga kvinnor, men inte hos män [8]. Uppföljande studier på bägge dessa områden pågår för närvarande. Det är ännu för tidigt att studera effekter på populationsnivå för allvarliga cellförändringar i Sverige, eftersom mycket få av de HPV-vaccinerade kvinnorna ännu har nått den ålder då cellförändringar blir vanligt. En nyligen publicerad observationell studie som jämför HPV-vaccinerade och ovaccinerade kvinnor visar dock på en mycket stark skyddseffekt av HPV-vaccination mot allvarliga cellförändringar i Sverige [9].

Faktaruta 3 Förkortningar och ordlista.

Prevalens: Utbredning, förekomst (andel individer i en population som har ett givet tillstånd vid en viss tidpunkt eller period).

Incidens: Andel nya fall av friska som insjuknar under en viss tidsperiod.

Flockimmunitet: När tillräckligt många är vaccinerade minskar eller upphör smittspridningen av sjukdomen. Därigenom skyddas även de som inte uppnår ett fullständigt skydd av vaccinationen till exempel på grund av nedsatt immunsvaret eller individer som olika skäl inte kan vaccineras. Denna indirekta effekt av vaccinationen kallas flockimmunitet. Individer som inte är immuna riskerar dock att bli smittade när de reser utanför "flocken".

Korsimmunitet: Immunitet mot ett visst virus ger även ett immunologiskt skydd mot närbesläktade virustyper.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

Projektgrupp

Sakkunnig

Pär Sparen, Professor i medicinsk epidemiologi,
Karolinska Institutet, Stockholm

Ingrid Uhnoo, Docent, överläkare,
Folkhälsomyndigheten, Stockholm

SBU

Alexandra Gyllenberg, projektledare
Jenny Stenman, projektadministratör
Mikael Nilsson, projektsamordnare

Extern granskare

Joakim Dillner, Professor i infektionsepidemiologi,
Karolinska Institutet, Stockholm

SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska kunskapsöversikter inom medicin och socialtjänst. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit.

Innehållsdeklaration

- ✓ Relevansgranskning
- ✓ Kvalitetsgranskning
 - Sammanvägning av resultat
 - Evidensgradering gjord av SBU
- ✓ Evidensgradering gjord externt
- ✓ Baseras på en systematisk litteraturoversikt
 - Konsensusprocess
- ✓ Tas fram i samarbete med sakkunniga
 - Patienter/brukare medverkar
 - Etiska aspekter
 - Ekonomiska aspekter
- ✓ Godkänd av SBU:s prioriterings- och kvalitetsgrupp
 - Godkänd av SBU:s nämnd

SBU Kommenterar nr 2016_02

SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Ansvarig utgivare: Susanna Axelsson, tf GD SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för
medicinsk och social utvärdering
08-412 32 00 • registrator@sbu.se • www.sbu.se