

HPV-vaccinationsprogram: Vilka är de förväntade effekterna och när kommer vi att kunna se dem?

Joakim Dillner

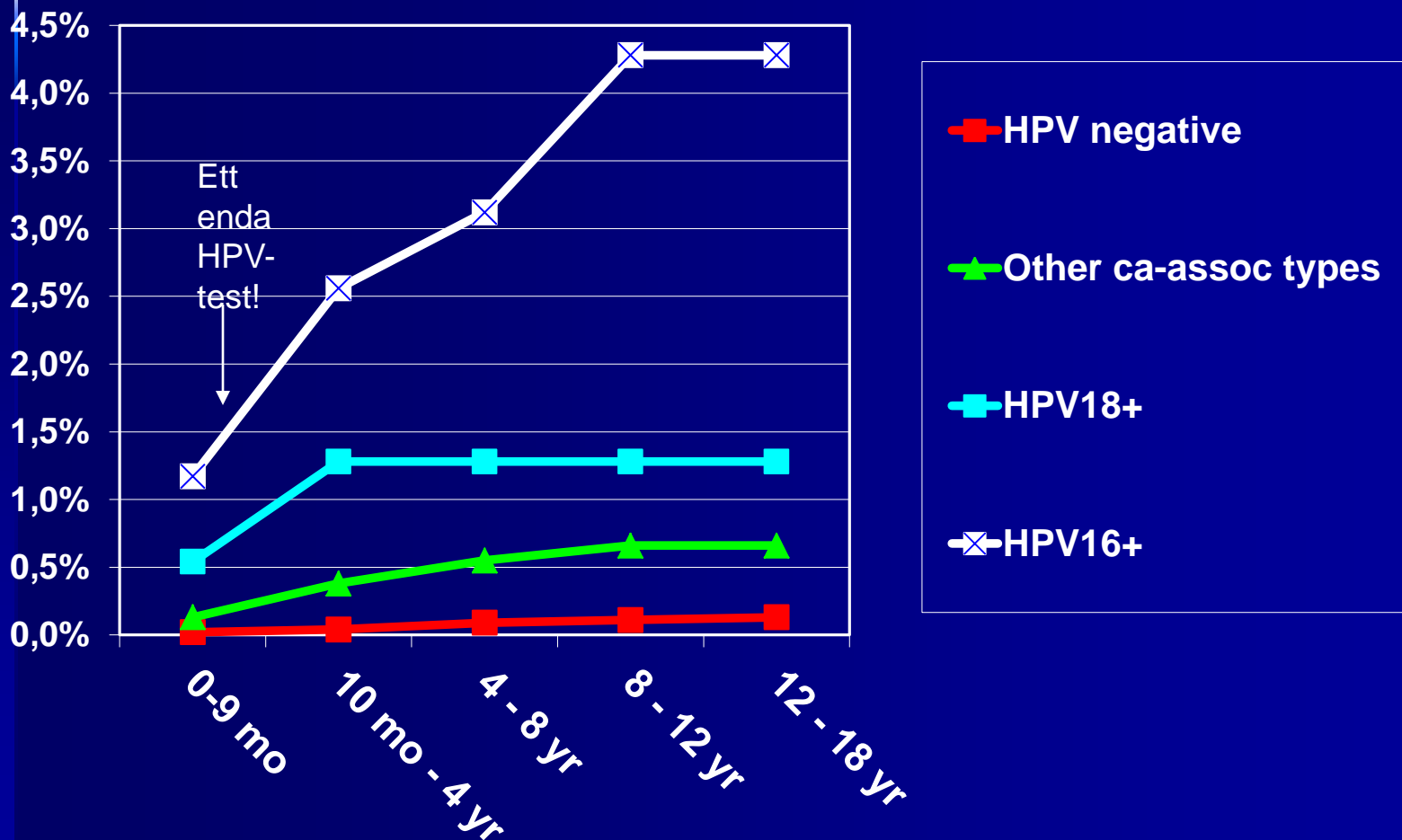
Professor i Infektionsepidemiologi,
Internationellt Referenslaboratorium för HPV, Karolinska Institutet
samt
Center för Cervixcancerprevention, Karolinska Sjukhuset

Humant Papillomvirus (HPV)

- **Kondylom: HPV 6 (90%) och 11**
 - **Laryngeal papillomatos: Huvudsakligen HPV11.**
 - **Cervixcancer; cellförändringar: HPV16 (50-60%), 18 (15%), 31, 33, 45, 52, 58**
 - **Adenocarcinom i cervix: Huvudsakligen HPV18, 16**
 - **Cancer i vagina, vulva, penis, anus och tonsill: Huvudsakligen HPV16.**
-

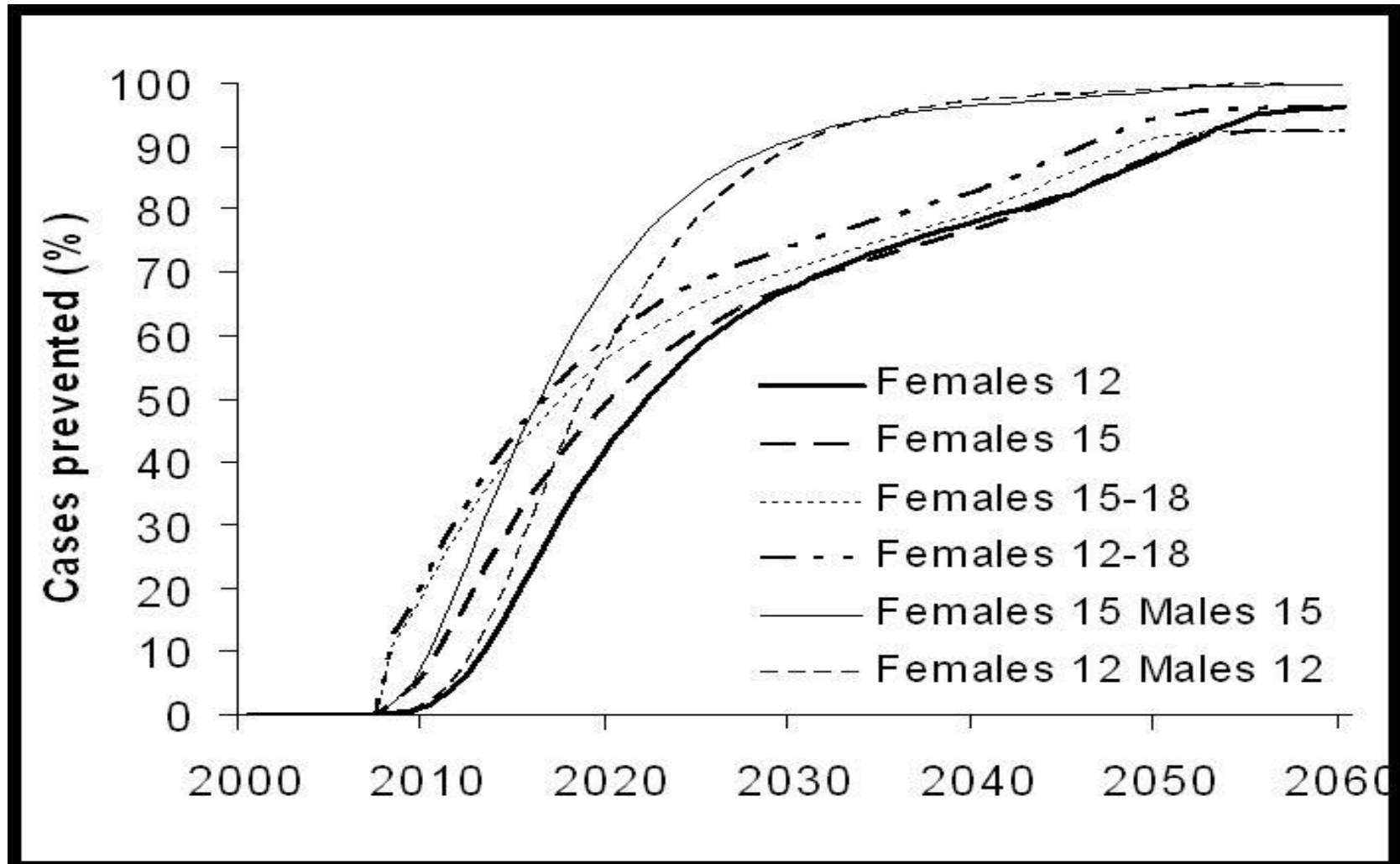
Minst 13 HPV typer kan orsaka cancer, men: Mycket stora skillnader i cancer risk för olika HPV typer

Kaiser Portland HPV Study (23,000 Women): Kumulativ Risk för Cancer för olika HPV



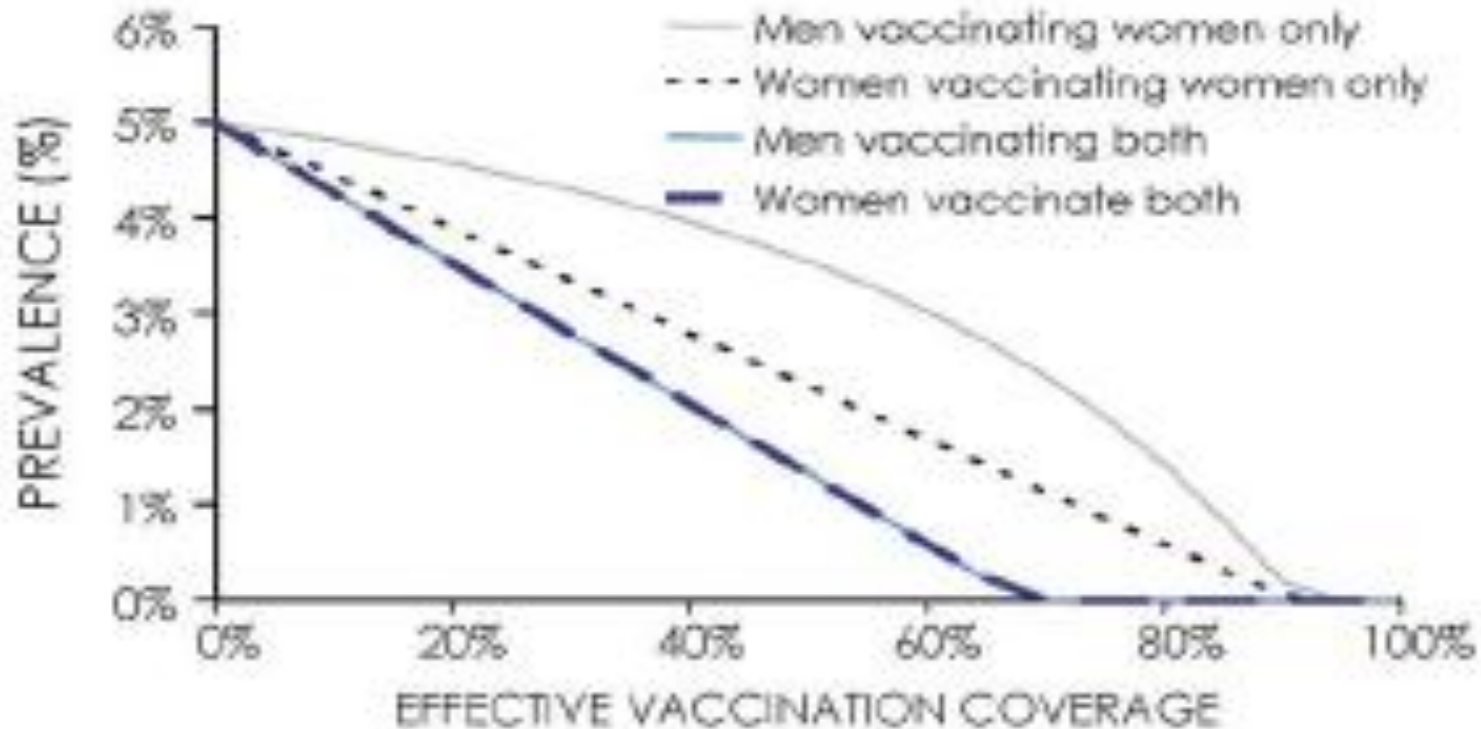
Olika strategier förväntas ha olika effekt på kontroll av HPV-spridningen

(Socialstyrelsen 2007; Vaccine 2008. Modell antagandes 90% befolkningstäckning)



Utsläckning av HPV: Betydelsen av befolkningstäckning och vaccination av bägge kön

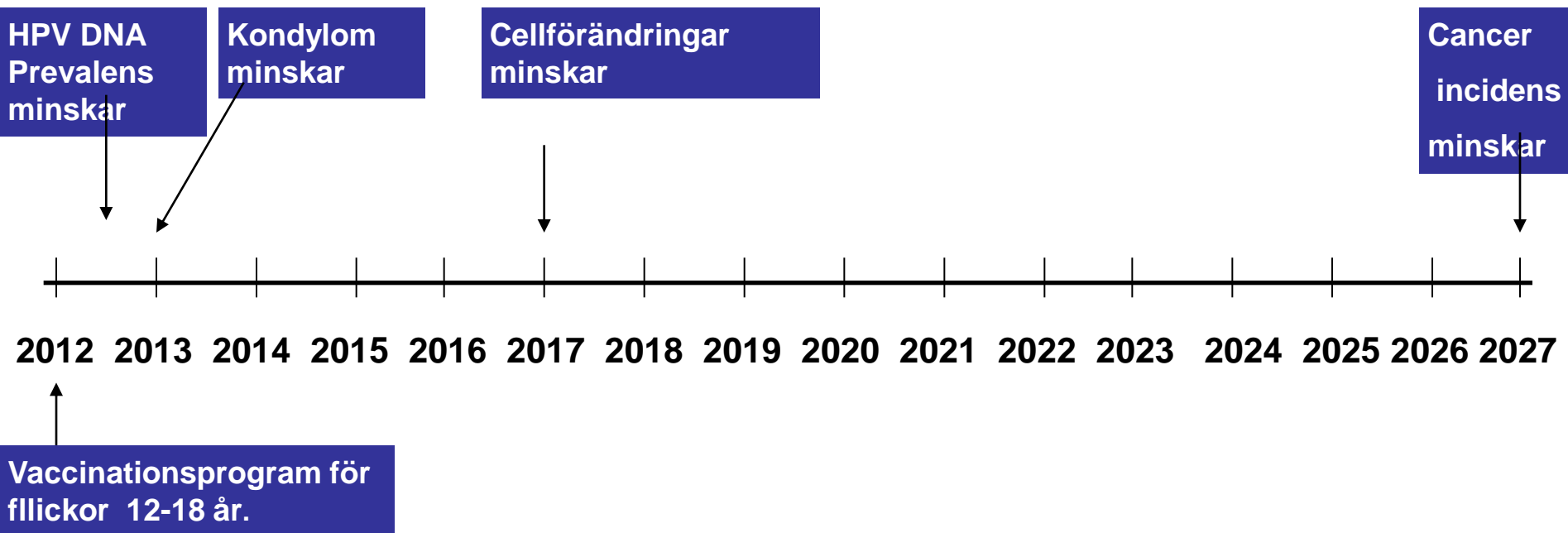
(D) IMPACT OF SINGLE SEX VERSUS BOTH SEX VACCINATION



Garnett, Vaccine 2006

HPV-VACCINATION: NÄR KAN VI BÖRJA SE MÄTBARA EFFEKTER?

Register-Baserad Uppföljning



HPV-vaccinationsprogram: Varför behövs en tidig mätning av effekt?

Inkubationstiden från infektion till cancer är flera decennier.

-Utvärdering av om programmet fungerar eller om strategierna borde förbättras kan inte vänta i decennier.

Infektionen är asymptomatisk.

-Sedvanlig rapportering av kliniska fall av infektion inte möjligt för onkogena HPV. Övervakningen behöver använda laborietestning för HPV.

Många olika HPV typer.

-Vilket skydd får vi mot de typer som ingår i vaccinet?

-Får vi “kors-skydd” även mot typer som inte ingår i vaccinet?

-Kan typer som inte ingår i vaccinet öka om vaccin-typerna utrotas?

Utvärdering av valda strategier för HPV-kontroll

Om olika länder med olika strategier har jämförbara utvärderingssystem – de bäst fungerande strategierna kan identifieras.

Möjligheter för tidig utvärdering:

1. HPV Vaccinationsregister (beräkna befolkningstäckning; möjliggöra långtidsuppföljning)
2. Kondylom-övervakning (med HPV typning)
3. Internationellt kvalitetssäkrad HPV-typning av infektioner i vaccinerade åldersgrupper (t.ex. anonymiserade prover från Chlamydia screeningen)

Övervakning av HPV- vaccinationsprogrammets effekt: Tre ambitionsnivåer

- Låg: Befolkningstäckning och säkerhet.
- Medel: Övervakning av effekter.
 - Förekomst av HPV-infektioner (t.ex. bland sexuellt aktiva tonåringar)
 - Förekomst och nivåer av skyddande antikroppar
 - Förekomst av HPV-orsakade sjukdomar
- Hög: Register-baserade uppföljningssystem

WHO Strategic Advisory Group of Experts. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2008 – conclusions and recommendations. Weekly Epidemiological Record 2009;84:1–16. Available from:
https://www.who.int/wer/2009/wer8401_02.pdf

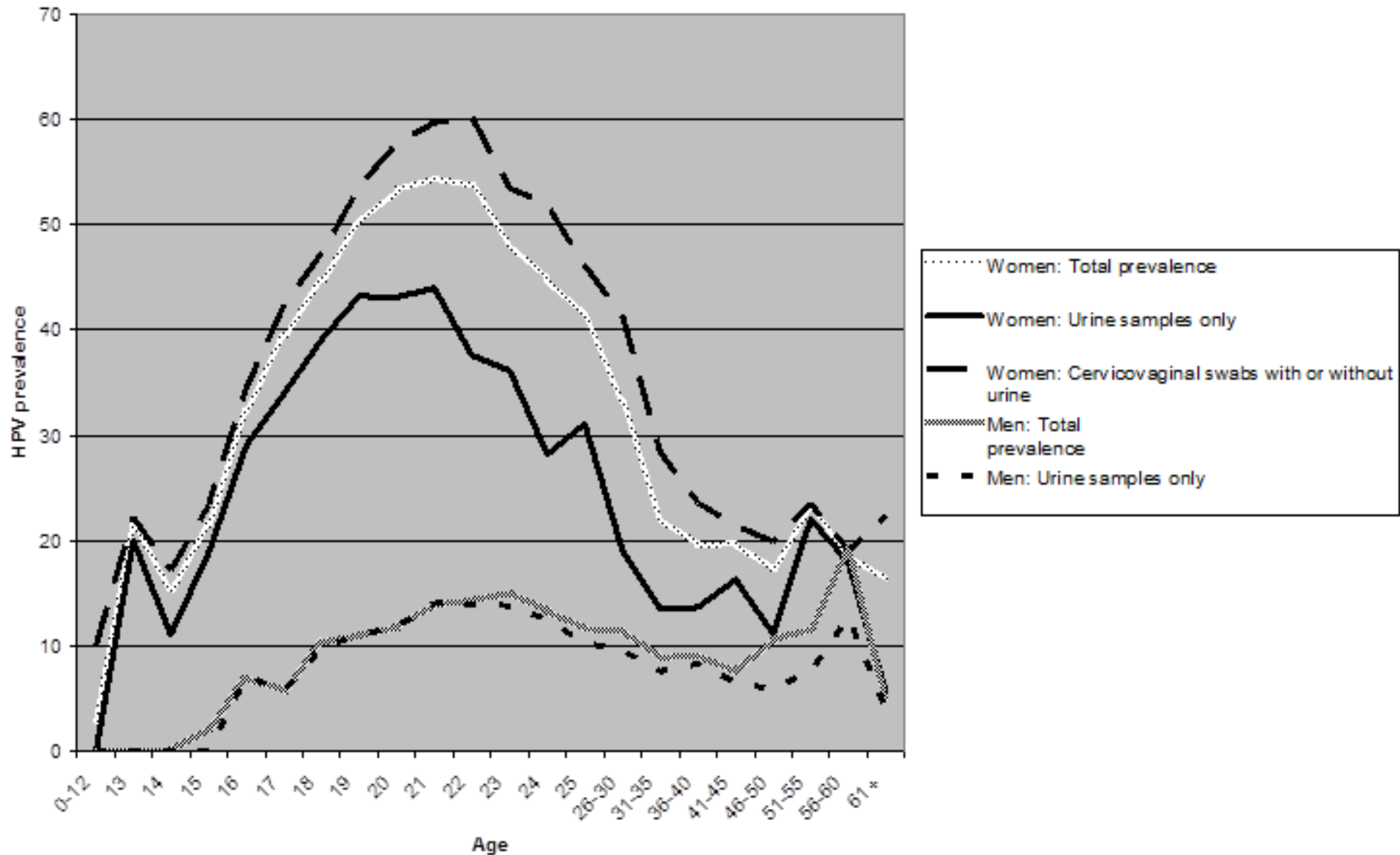
Förekomst av olika HPV-typer i Sverige.

Typning av drygt 44,000 anonymiserade prover från screeningen för *Chlamydia trachomatis* (Mars-November 2008) (Söderlund-Strand et al, 2012)

Kön	HPV6	HPV11	HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV35	HPV39
% HPV+ Kvinnor (95% CI)	4.1 (3.9-4.3)	0.88 (0.78-0.98)	9.9 (9.6-10.2)	5.1 (4.9-5.3)	5.2 (5.0-5.4)	2.4 (2.2-2.6)	1.6 (1.5-1.7)	3.7 (3.5-3.9)
% HPV+ män (95% CI)	1.7 (1.5-1.9)	0.43 (0.031-0.055)	2.1 (1.8-2.4)	1.4 (1.2-1.6)	1.3 (1.1-1.5)	0.51 (0.38-0.64)	0.24 (0.15-0.33)	0.60 (0.46-0.74)

Kön	HPV45	HPV51	HPV52	HPV56	HPV58	HPV59	HPV66	HPV68
% HPV+ kvinnor (95% CI)	3.2 (3.0-3.4)	6.0 (5.7-6.3)	4.7 (4.5-4.9)	4.0 (3.8-4.2)	2.5 (2.3-2.7)	2.6 (2.4-2.8)	5.1 (4.9-5.3)	0.89 (0.79-0.99)
% HPV+ män (95% CI)	0.92 (0.74-1.1)	1.7 (1.5-1.9)	0.74 (0.58-0.90)	0.67 (0.52-0.82)	0.48 (0.35-0.61)	0.41 (0.29-0.53)	1.4 (1.2-1.6)	0.14 (0.070-0.21)

HPV-förekomst i Sverige



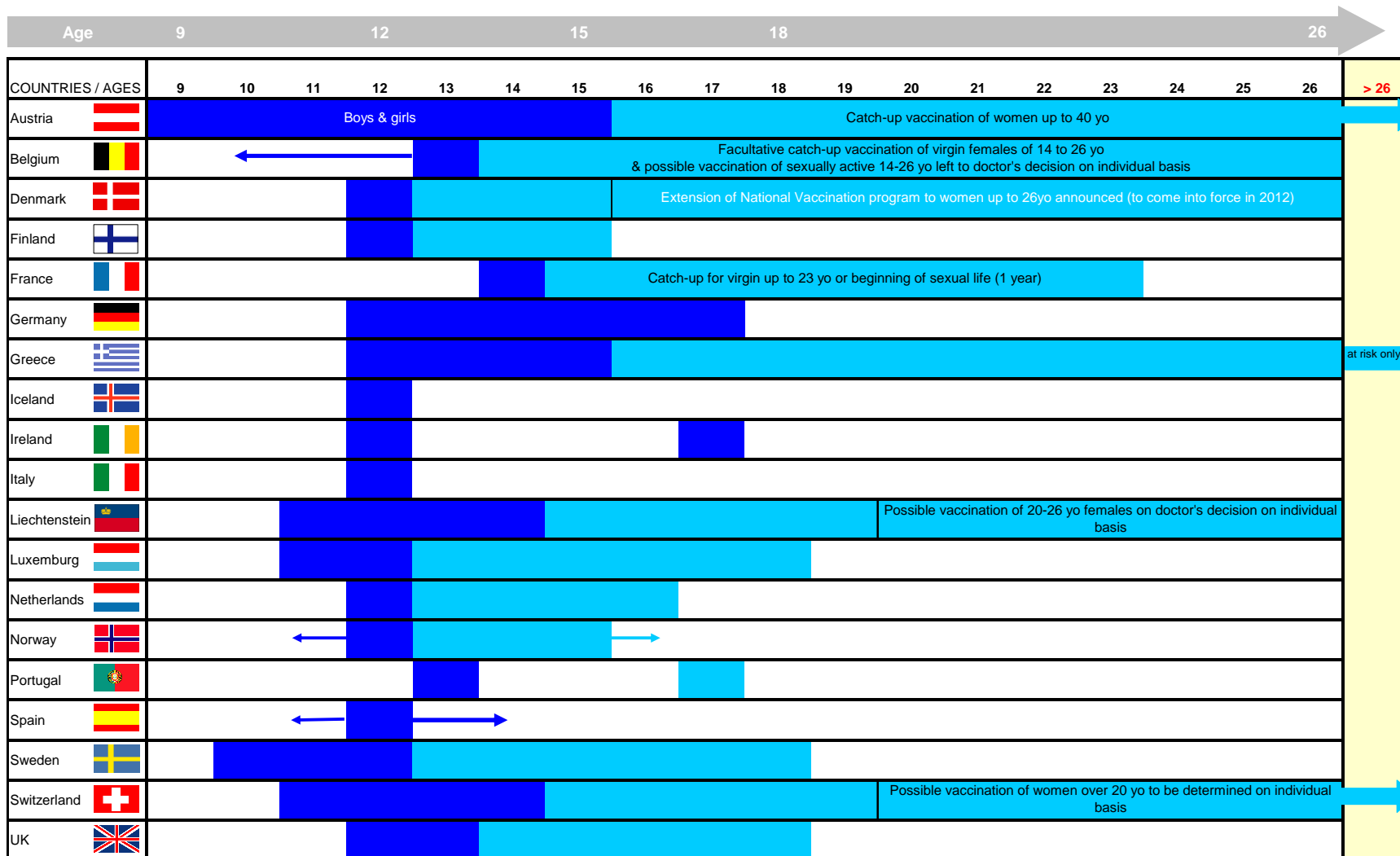
Jämförelse mellan HPV-vaccinationsregistret och utbildningsregistret: Icke-organiserad vaccination når i första hand flickor med högutbildade föräldrar (Leval et al, 2012)

	RRR, (95%CI)		
	Vaccination av flickor under 20 år	Vaccination av flickor 20 år eller äldre	P-värde**
Mammans utbildningsnivå			
Okänd	0.15 (0.13 to 0.17)	0.52 (0.39 to 0.69)	<.01
Ej Gymnasium	Jämförelsegrupp	Jämförelsegrupp	
Gymnasium	4.79 (4.64 to 4.94)	2.88 (2.52 to 3.30)	<.01
Universitet	8.58 (8.32 to 8.85)	9.49 (8.34 to 10.80)	0.14
Pappans utbildningsnivå			
Okänd	0.18 (0.17 to 0.20)	0.50 (0.41 to 0.60)	<.01
Ej Gymnasium	Jämförelsegrupp	Jämförelsegrupp	
Gymnasium	2.75 (2.69 to 2.81)	1.70 (1.54 to 1.88)	<.01
Universitet	4.31 (4.22 to 4.41)	5.40 (4.91 to 5.94)	<.01
Föräldrars utbildningsnivå			
Okänd	0.19 (0.16 to 0.23)	0.80 (0.56 to 1.14)	<.01
Ej Gymnasium	Jämförelsegrupp	Jämförelsegrupp	
Gymnasium	7.48 (7.09 to 7.90)	3.15 (2.57 to 3.87)	<.01
Universitet	15.45 (14.65 to 16.30)	12.67 (10.37 to 15.47)	0.06

Jämförelse mellan HPV-vaccinationsregistret,
patientregistret och läkemedelsregistret: Effekt av HPV-
vaccination mot kondylom är kraftigt åldersberoende
(Leval et al, 2012)

Ålder vid vaccination	Relativ incidens av kondylom
Under 20	0.24 (0.21 to 0.27)
Alla åldrar (10-44)	0.27 (0.23 to 0.30)
10-13	0.07 (0.02 to 0.27)
14-16	0.20 (0.17 to 0.25)
17-19	0.29 (0.24 to 0.35)
20-22	0.52 (0.35 to 0.78)
23-26	0.79 (0.47 to 1.33)
27+	2.32 (0.87 to 6.18)

HPV Vaccinationsprogram i Europa



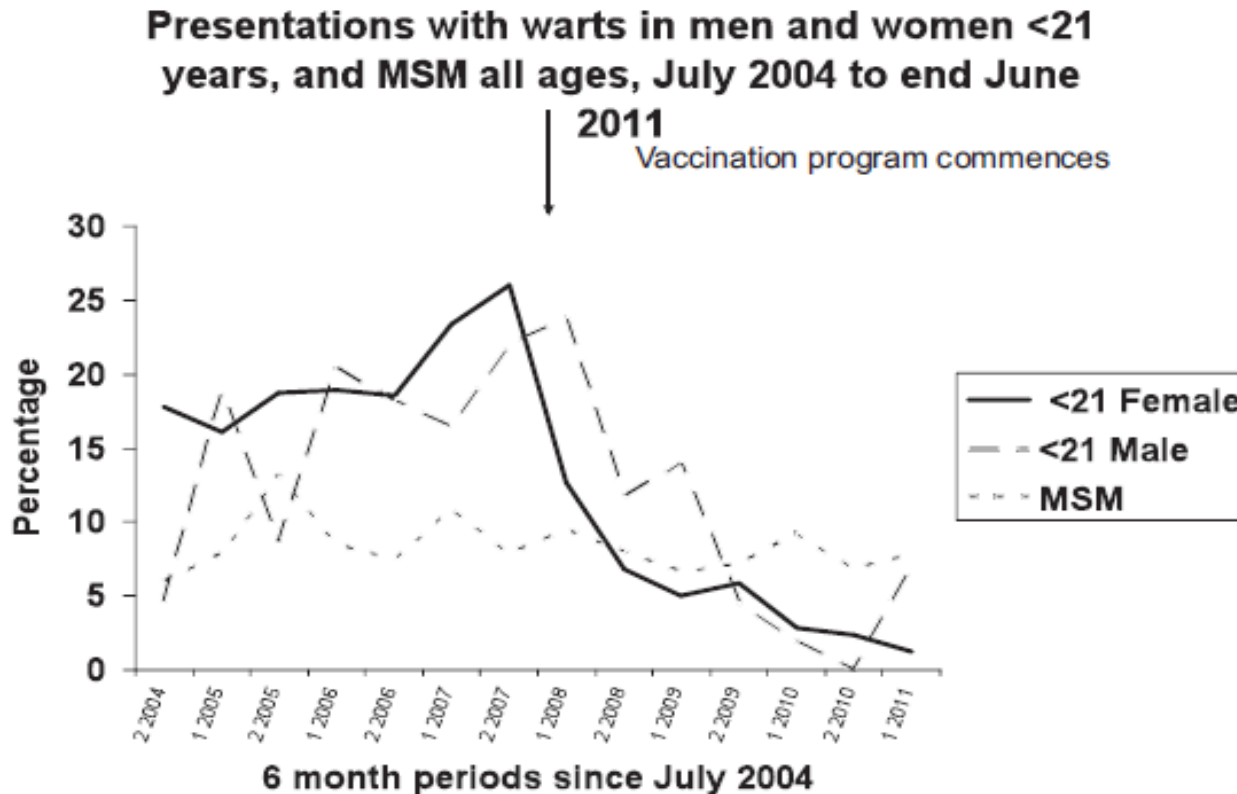
Recommended for routine vaccination
 Catch-up vaccination recommended or possible

Organiserade strategier är mer framgångsrika:

- Skottland: 87% (organiserat, i skolan).
- Flandern (Belgien): 83% (organiserat, i skolan).
- Danmark: Organiserat, i primärvården (83% 12 år, 70-79% 13-16 åå)
- Australien: 80% 12-17åå (organiserat, i skolan); 54% 18-26 åå (primärvård).
- England: 80% (organiserat, i skolan).
- Norge: Organiserat, i skolan: 73%
- Spanien: 64%
- Nederländerna: 52%
- USA: Ej organiserat: 32% (13-17 åå)
- Frankrike: Ej organiserat. Först rapporterat: 25%, tycks ha sjunkit till 15%.
- Sverige innan organiserat program: 23% (13-17 åå)
- Grekland: Ej organiserat: 15% (12-15 åå)

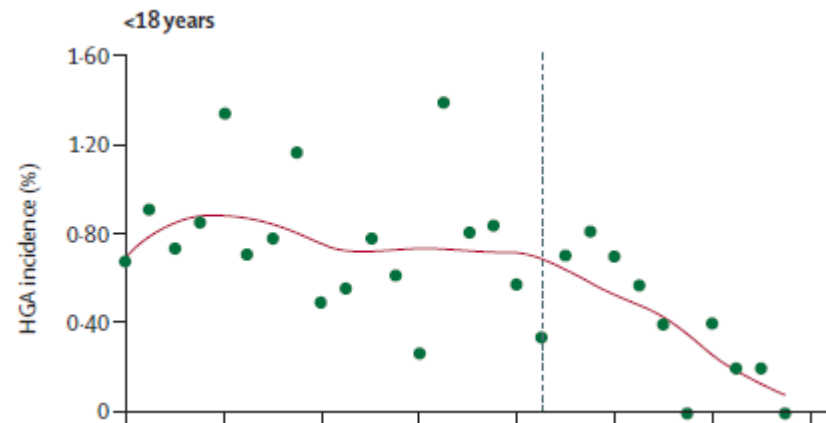
Fyra år efter organiserad HPV-vaccination är kondylom nästan försvunnet – även hos unga heterosexuella män

Andel besökare vid STD-centret i Melbourne som söker för kondylom. Ingen minskning >30 å eller hos MSM. Mindre nedgång 22-29 å. Reid et al, STI 2012



Höggradiga cellförändringar minskar hos de yngsta

Cytologiregistret i Victoria följt 2007-2009: Höggradiga cellförändringar minskar, dock endast i yngsta åldersgruppen. Brotherton et al, Lancet 2011

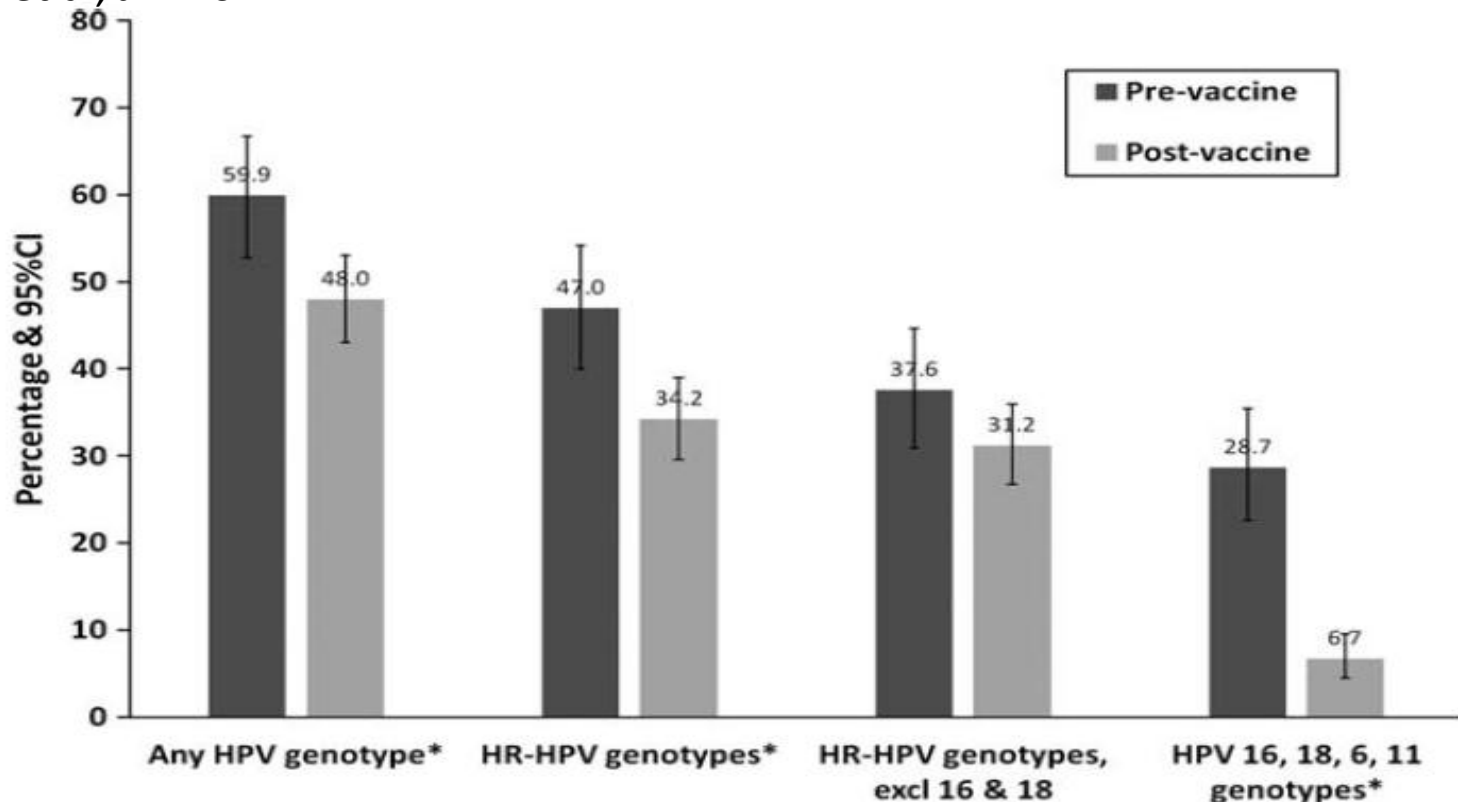


Framgångsrikt program rapporterar drastisk minskning av cirkulationen av HPV

Jämförelse HPV DNA förekomst 18-24 åringar före (2005-2007) och efter (2010-2011) organiserat program.

OR för HPV6/11/16/18: 0.16 (0.11 hos vaccinerade, 0.40 hos ovaccinerade)

Tabrizi et al, JID 2012



Sammanfattning

- Förutsättningarna för att eliminera HPV-infektion och HPV-orsakade sjukdomar verkar goda.
- I länder som börjat vaccinera 5 år före Sverige ser man redan kraftiga effekter på befolkningsnivå – närmar sig full kontroll.
- Svenska uppföljnings data visar på god effekt hos vaccinerade, men begränsade effekter på befolkningsnivå och mycket ojämlig användning av HPV-vaccin innan det organiserade programmet började.