

# Screening för livmoderhalscancer

Vetenskapligt underlag för rekommendation  
om att erbjuda screening – 2021  
Bilaga

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till [alternativaformat@socialstyrelsen.se](mailto:alternativaformat@socialstyrelsen.se)

# Förord

Denna bilaga innehåller delar av det underlag som legat till grund för Socialstyrelsens uppdatering av rekommendationen om screeningprogrammet för livmoderhalscancer. Den innehåller ett vetenskapligt underlag för området screeningintervall, samt en beskrivning av HPV-vaccination i Sverige och förväntad effekt av sådan. Den innehåller även ett underlag framtaget av det Nationella kvalitetsregistret för livmoderhalscancer (NKCx) som utvärderar deltagarfrekvenser efter införandet av primär HPV-analys i Sverige för åldersgruppen 30–64 år.

Utöver underlagen i denna bilaga har även en utvärdering från NKCx av den kompletterande analys som rekommenderats vid 41 års ålder och underlag om självprovtagning och HPV-analys för kvinnor under 30 år framtaget av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) legat till grund för uppdateringen.

**→ Läs mer:**

- webbilagan Vetenskapligt underlag 2021 – SBU
- webbilagan Etisk analys 2021.



# Innehåll

Förord .....	3
Screeningintervall med HPV-provtagning för kvinnor 30–49 år.....	7
Bakgrund .....	7
Slutsatser rapporterade i det vetenskapligt underlag från 2014 .....	7
Uppdatering med nytillkomna studier publicerade från 2014–2021 .....	9
Översikt av inkluderade studier .....	13
Frågeställning och PICO .....	16
Referenser .....	18
Sammanställning av HPV-vaccination i Sverige.....	21
Referenser .....	22
Deltagandefrekvenser efter införande av primär screening med HPV- analys .....	23
Sammanfattning.....	23
Rapport från NKCx .....	23



# Screeningintervall med HPV-provtagning för kvinnor 30–49 år

## Bakgrund

Socialstyrelsens rekommendation om screening för livmoderhalscancer från 2015 anger att hälso- och sjukvården bör erbjuda cellprovtagning med primäranalys för HPV för kvinnor från 30 år till 64 år. För kvinnor mellan 30–49 år sker provtagning var tredje år och mellan 50–64 år var sjunde år.

Detta underlag sammanfattar slutsatser presenterade i det vetenskapliga underlaget från 2014 [1] samt nyttillkommen vetenskaplig litteratur som besvarar frågeställningen om lämpligt intervall för screening med primär HPV-testning för kvinnor som vid senaste screeningtillfället var HPV-negativa. Frågeställning ämnar särskilt utreda lämpligt intervall för kvinnor 30–49 år. Då inkluderade studier sällan särredovisar information för just detta åldersintervall så inkluderas även information om tidsintervall för HPV-baserad screening även för kvinnor i andra åldrar i detta underlag.

## Slutsatser rapporterade i det vetenskapligt underlag från 2014

Intervall för screening baserades på den tid efter vilken risken att få cellförändringar eller cancer är liten efter ett normalt cellprov för cytologi. Denna risk bedömdes likvärdig inom tre år efter en normal cytologi jämfört med fem år efter ett negativt HPV-test [1]. Slutsatserna baserades dels på högre sensitivitet för HPV-tester att upptäcka cellförändringar och den minskade kumulerade risken för cellförändringar och cancer efter ett negativt HPV-test (se tabell 1–3). Beslutet om intervallet med screening var tredje år genom primär HPV-testning för kvinnor mellan 30–49 år utgick från att den svenska screeningstrategin då skulle erhålla den anticancereffekten som rapporterades i studier. Farhågan med för korta intervall skulle kunna innebära att flertal kortvariga och självläkande infektioner identifieras vilket kan leda till överdiagnostisering och onödig behandling.

I det befintliga vetenskapliga underlaget som togs fram 2014 identifierades inga studier som jämförde effekterna av längre intervall för HPV-testning jämfört med cytologi. Istället baseras slutsatserna på studier med lika långa screeningintervall för cytologi och HPV-test. Långtidsuppföljning av en svensk RCT-studie (Swedescreen) visade på att sensitivitet för att identifiera CIN2+ och CIN3+ fem år efter ett negativt HPV-test är likvärdig med sensitiviteten tre år efter normal cytologi för kvinnor mellan 32–36 år (se tabell 1) [2]. I en brittisk kohortstudie (Hammersmith-studien) följdes cirka 2500 kvinnor ( $\geq 35$  år) som genomgått både cytologi och HPV-test i upp till nio år via nationella register [3]. Fem år efter det första testet var risken för

att utveckla CIN2+ ungefär dubbelt så hög efter normal cytologi som efter ett negativt HPV-test (se tabell 1).

**Tabell 1 (modifierat från det vetenskapliga underlaget från 2014 [1])**

Longitudinell sensitivitet och risk för att identifieras med CIN2+ eller CIN3+ tre och fem år efter ett negativt testresultat.

	Sensitivitet CIN2+ 3 år efter ett normalt test, % (95% KI) [2]	Sensitivitet CIN2+ 5 år efter ett normalt test, % (95% KI) [2]	Sensitivitet CIN3+ 3 år efter ett normalt test, % (95% KI) [2]	Sensitivitet CIN3+ 5 år efter ett normalt test, % (95% KI) [2]	Risk att utveckla CIN2+ inom 5 år efter ett normalt test, % [3]
Cytologi	85,94 (76,85– 91,84)	68,02 (58,75– 76,05)	92,02 (80,59– 96,97)	69,40 (57,30– 79,31)	0,83
HPV-test	92,23 (84,58– 96,25)	86,40 (79,21– 91,37)	96,08 (85,62– 99,02)	89,43 (80,10– 94,58)	0,42

Två metaanalyser sammanväger resultaten från både RCT-studier och/eller observationsstudier [4, 5]. Dessa redovisar en lägre kumulerad incidens för CIN3+ fem år efter ett negativt HPV-test jämfört med normal cytologi (se tabell 2). Detta tolkas som att ett negativt HPV-resultat ger lägre framtida risk för att allvarliga cellförändringar ska uppstå.

**Tabell 2 (modifierat från det vetenskapliga underlaget från 2014 [1])**

Risk för att identifieras med CIN3+ fem år efter ett negativt testresultat.

	Kumulerad incidens av CIN3+ inom 5 år efter ett normalt prov, % (95% KI) [4]	Kumulerad incidens av CIN3+ inom 5 år efter ett normalt prov, % (95% KI) [5]
cytologi-/HPV-	0,18 (0,08–0,29)	0,22 (0,09–0,37)
cytologi +/HPV-	1,24 (0,51–1,96)	2,72 (0,60–5,99)
cytologi -/HPV+	6,11 (4,03–8,19)	7,12 (4,68–8,94)
cytologi +/HPV+	17,40 (14,53–20,26)	34,47 (26,80–45,38)

Risken för cervixcancer utvärderades i en metaanalys som sammanväger resultaten från fyra europeiska RCT-studier [6]. Metaanalysen inkluderar cirka 176000 kvinnor och i de ingående studierna använde olika screeningprotokoll och intervall (tre eller fem år). Under en uppföljningstid på cirka 6,5 år var risk för att diagnosticeras med cancer lägre hos kvinnor som vid baslinjen testade negativt för HPV-förekomst jämfört med normal cytologi (RR 0,30; 95 % KI 0,15–0,60) (se tabell 3). Totalt identifierades under uppföljningstiden 35 fall av cancer bland kvinnor med normal cytologi vid baslinjen (0,07 fall per 1000 personår) och tolv cancerfall hos kvinnor med negativt HPV-test vid baslinjen (0,02 fall per 1000 personår). Kumulerad incidens av cancerfall 5,5 år efter ett negativt HPV-test var lägre eller likvärdig som den kumulerade incidensen 3,5 år efter normal cytologi. Data från denna poolade analys bör tolkas med viss försiktighet då få cancerfall observerades hos kvinnor som testades negativt vid baslinjen och då studierna bland annat använde olika protokoll (exempelvis olika ålder på kvinnor i studiepopulationen, olika protokoll för triagering och olika tidsintervall mellan screeningtillfällen).



**Tabell 3 (modifierat från det vetenskapliga underlaget från 2014 [1])**

Risk för att identifieras med cancer 3,5 och 5,5 år efter ett negativt testresultat.

	Kumulerad incidens av cervixcancer inom 3,5 år efter ett normalt prov, % (95% KI) [6]	Kumulerad incidens av cervixcancer inom 5,5 år efter ett normalt prov, % (95% KI) [6]
Cytologi	0,0154 (0,0079–0,0270)	0,0360 (0,0232–0,0535)
HPV-test	0,0046 (0,0011–0,0121)	0,0087 (0,0033–0,0186)

## Uppdatering med nytillkomna studier publicerade från 2014–2021

Vid en ny litteratursökning utförd i februari 2021 identifierades 215 vetenskapliga artiklar publicerade sedan 2014. Trettiofyra av dessa artiklar granskades på heltextnivå, och i detta underlag inkluderas fyra artiklar från tre studier.

Endast en identifierad studie besvarar frågeställningen om effekten av att screena med längre intervall för HPV-test jämfört med cytologi [7]. I en kanadensisk RCT-studie (HPV-FOCAL) screenades interventionsgruppen med primärt HPV-test (cytologi som triage vid HPV+) var fjärde år och kontrollgruppen med cytologi (HPV som triage vid cytologi+) vartannat år. Kvinnor mellan 25–65 år som deltar i organiserad livmoderhalscancerscreening inbjöds att delta i studien. Studien har en uppföljningstid på fyra år, vilket innebär att interventionsgruppen testas en gång och kontrollgruppen två gånger efter baslinjetestet. Efter fyra år utvärderades båda grupperna med ett dubbelprov (både HPV-test och cytologi). Resultat från studien visar på att baslinjetest med primär HPV-testning identifierade fler fall av CIN2+ och CIN3+ jämfört med cytologi. Färre CIN2+ och CIN3+ identifieras istället med HPV-test än med cytologi fram till och med studiens slut. Det kumulerade antalet fall av CIN2+ och CIN3+ skiljde sig inte mellan grupperna när resultaten av alla tester sammanvägdes (se tabell 4). I studien särredovisas även data för kvinnor 25–29 år och  $\geq 30$  år, och resultaten för dessa grupper är samstämmiga. Studiens resultat kan tolkas som att HPV-test tidigare identifierar cellförändringar jämfört med cytologi, i linje med den förbättrade sensitivitet som rapporterats för HPV-test i flera andra studier.

**Tabell 4. Relativ risk att identifiera CIN2+ och CIN3+**

Relativ risk att identifiera CIN2+ och CIN3+ med HPV-test var fjärde år jämfört med cytologi vartannat år [7].

	Relativ risk för CIN2+	Relativ risk för CIN3+
Baslinjetest	1,61 (95% KI 1,24–2,09)	1,61 (95% KI 1,09–2,37)
Utvärderingstest (4 år)*	0,47 (95% KI 0,34–0,67)	0,42 (95% KI 0,25–0,69)
Baslinje- och utvärderingstest (kombinerat)	1,01 (95% KI 0,83–1,23)	0,94 (95% KI 0,71–1,26)

\* Inkluderas även data från cytologi efter två år (kontrollgruppen).

I studien utvärderas även risken för att diagnosticeras med cellförändringar efter ett negativt test (HPV eller cytologi) vid baslinjen. Kvinnor med ett negativt HPV-test vid baslinjen hade en lägre kumulerad risk för att senare

identifieras med CIN2+ och CIN3+ än kvinnor med normal cytologi (se tabell 5). Denna lägre risk observerades både hos kvinnor mellan 25–29 år och hos kvinnor  $\geq 30$  år. I en uppföljande artikel från samma studie analyserade resultaten från kvinnor som deltog i alla studiens screeningtillfällen (per protocol) [8]. Kvinnor som var HPV-negativa vid baslinjen i interventionsgruppen hade fyra år senare en något lägre risk att identifieras med CIN2+ och CIN3+ jämfört med kvinnor vars test visade på normal cytologi både vid baslinjen och vid tvåårsuppföljningen. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant, men tyder på en lägre eller likvärdig risk när tidsintervallet mellan HPV-provtagningar förlängdes till det dubbla jämfört med cytologi (fyra år jämfört med två år). Sammanfattningsvis indikerar resultaten från studien att cellförändringar upptäcks tidigare med primärt HPV-test och att kvinnor med negativt HPV-resultat har en lägre risk att identifieras med cellförändringar under uppföljningstiden.

#### Tabell 5. Relativ risk att identifieras med CIN2+ och CIN3+

Relativ risk att identifieras med CIN2+ och CIN3+ med HPV-test var fjärde år jämfört med cytologi vartannat år (kvinnor med negativt test vid baslinjen) [7].

	Relativ risk för CIN2+	Relativ risk för CIN3+
Hela studiepopulationen	0,36 (95% KI 0,24–0,54)	0,25 (95% KI 0,13–0,48)
25-29 år	0,48 (95% KI 0,23–0,99)	0,32 (95% KI 0,11–0,95)
$\geq 30$ år	0,34 (95% KI 0,21–0,55)	0,24 (95% KI 0,11–0,52)
HPV-neg. (baslinje) jämfört cytologi-neg. (baslinje och tvåårsuppföljning)	0,68 (95% KI 0,43–1,06)	0,56 (95% KI 0,27–1,14)

Flera av de större RCT-studier som utvärderat effekten av att undersöka kvinnor med HPV-test eller cytologi med samma tidsintervall mellan screeningtillfällena har publicerat långtidsuppföljningar. Utöver den tidigare nämnda rapporten från den svenska Swedescreen-studien har även den brittiska ARTISTIC-studien [9] och den nederländska POBASCAM-studien [10] publicerat uppföljningsdata från nationella register efter mer än tio år respektive upp till 14 år från baslinjetestet. Dessa långtidsuppföljningar bidrar med information om risken att diagnosticeras med CIN2+ eller CIN3+ över tid efter ett negativ HPV-test eller normal cytologi.

I ARTISTIC-studien screenades kvinnor (20–64 år) med dubbelprov, men HPV-testets resultat var blindat i kontrollgruppen [9]. Efter baslinjetestet bjuds kvinnor in till två uppföljningar med treårsintervall. Bortfallet i studien var stort, men genom uppföljning i nationella register kan risken för allvarliga cellförändringar och cancer (CIN3+) bedömas efter mer än tio års uppföljning. Kumulerad risk för CIN3+ rapporteras 2,5, 5 och 10 år efter baslinjetestet hos kvinnor som testat negativt vid baslinjen. Resultaten visar på att risken att identifieras med CIN3+ är lägre efter ett negativt HPV-test jämfört med normal cytologi vid samtliga tidpunkter (se tabell 6), men statistiska jämförelser redovisas inte. Den kumulativa risken att utveckla CIN3+ tre år efter normal cytologi i kontrollgruppen (0,30 procent; 95 % KI 0,23–0,41) var likvärdig med risken att utveckla CIN3+ tio år efter ett negativt HPV-prov i interventionsgruppen (0,31 procent, 95 % KI 0,18–0,49). Studiens resultat tolkas som att för att erhålla likvärdig risk för

allvarliga cellförändringar och cancer kan kvinnor med negativt HPV-test sättas på längre screeningintervall än kvinnor med normal cytologi.

**Tabell 6. Relativ risk att diagnosticeras med CIN3+**

Relativ risk att diagnosticeras med CIN3+ efter negativ HPV eller normal cytologi vid långtidsuppföljningar av två europeiska RCT-studier [9, 10].

	Kumulerad incidens för CIN3+ efter normal cytologi, % (95% KI)	Kumulerad incidens för CIN3+ efter negativt HPV-test, % (95% KI)
ARTISTIC		
2,5 år	0,24 (0,14–0,42)	0,10 (0,07–0,16)*
5 år	0,45 (0,30–0,67)	0,18 (0,13–0,25)*
10 år	0,65 (0,46–0,90)	0,31 (0,24–0,39)*
POBASCAM		
9 år	0,69 (0,58–0,82)	0,31 (0,24–0,41)
14 år	1,20 (1,01–1,37)	0,56 (0,45–0,70)

\* Inkluderar HPV-negativa kvinnor från både kontroll- och interventionsgruppen.

I långtidsuppföljningen av ARTISTIC-studien särredovisas även risken för CIN3+ efter ett negativt test utifrån ålder. Risken för att utveckla CIN3+ efter ett negativt testresultat, oavsett cytologi eller HPV-test, sjunker med ökande ålder. Risken för att diagnosticeras med CIN3+ efter ett negativt test förefaller också vara lägre efter HPV-test jämfört med cytologi i alla åldrar. De åldersuppdelade resultaten baseras på få diagnosticerade fall av CIN3+ per åldersgrupp och bör därför tolkas med försiktighet.

I POBASCAM-studien screenades kvinnor (29–61 år) med dubbelprov i interventionsgruppen och med konventionell cytologi i kontrollgruppen [10]. Vid uppföljande screeningtillfällen med femårsintervall testades alla kvinnor, oavsett gruppstillhörighet, med dubbelprov (efter fem år) och cytologi (efter tio år). Därefter följs studiepopulationen dels via resultat som rapporteras inom studieprotokollet samt via nationella register. Den kumulativa incidensen för CIN3+ visar på att risken för allvarliga cellförändringar 14 år (två screeningtillfällen efter baslinjen inklusive tid för uppföljning) efter ett negativt HPV-test är jämförbara med risken nio år (ett screeningtillfällen efter baslinjen inklusive tid för uppföljning) efter normal cytologi (RR 0,82; 95 % KI 0,62–1,09) (se tabell 6). I studien redovisas även den kumulativa incidensen av cervixcancer för kvinnor som testat negativt vid baslinjen. Resultaten för risk för cervixcancer visar på liknande resultat som risk för CIN3+, men baseras på ett fåtal fall och estimatet har därför större osäkerhet. Resultaten från studien stödjer slutsatserna från andra långtidsuppföljningar av RCT-studier om att kvinnor med negativt HPV-resultat kan återkomma för screening med längre intervall än kvinnor med normal cytologi.

Flertal heltextgranskade artiklar redovisade resultat från observationsstudier, men dessa artiklar exkluderades då de inte bedömdes besvara frågeställningen [11-23] eller saknade relevant kontrollgrupp [24-38]. En artikel från en japansk RCT-studie som endast utvärderade resultatet efter baslinjetestet exkluderades då de inte besvarar frågeställningen [39]. Ytterligare en artikel från den brittiska ARTISTIC-studien exkluderades [40]. Studien utvärderar resultat efter tredje screeningtillfället (sex år efter baslinjetestet), men bedömdes ha hög risk för systematiska fel då bortfallet var stort (cirka 70 procent). Den inkluderade artikeln från samma studie

använde registreringar i nationella register för att utvärdera risken för CIN3+ och bedömdes därför inte ha samma kvalitetsproblematik.

Framtida studier väntas kunna bidra med ökad kunskap om effekterna av att förlänga intervall mellan screeningtillfällen för HPV-negativa kvinnor. En pågående RCT-studie (Compass) i Australien har rekryterat drygt 76000 kvinnor i åldrarna 25–69 år [41]. Studien ämnar bland annat utvärdera kumulerad risk för CIN3+ fem år efter ett negativt HPV-test med femårsintervall jämfört med normal cytologi på 2,5-årsintervall. Studien inkluderar även HPV-vaccinerade kvinnor och kan bidra med viktig information kring hur framtida screeningintervall kan anpassas till när dessa grupper börjar screenas med HPV-test. Resultat från studien väntas bli publicerade tidigast 2025.

# Översikt av inkluderade studier

Tabell 7. Översikt av inkluderade studier

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions (I)- och kontrollgrupp (K)	Kumulerad incidens/risk för CIN3+ efter negativt test	Kumulerad incidens/risk för CIN2+ efter negativt test	Övrigt
Coldman et al, 2020, [8], RCT (HPV-FOCAL), Kanada, låg risk för bias	19009 kvinnor, 25-65 år (medelålder 45 år), som deltar i organiserad livmoderhalscancerscreening i British Columbia. Randomiseras 1:1 till I och K.  Kvinnor inbjöds att delta om de uppfyllde inklusionskriterier, bland annat <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inte genomgått cytologi senaste 12 månaderna</li> <li>• Inte är gravida</li> <li>• Inte har historia av CIN2+ senaste fem åren</li> </ul> Rekrytering mellan januari 2008-maj 2012. Uppföljning fyra år efter första testet (baslinje).	I: Primär HPV, fyraårsintervall  K: Vätskebaserad cytologi, tvåårsintervall  Efter fyra år utvärderas alla studiedeltagare med ett dubbelprov (kombinerat HPV och cytologi).  Endast kvinnor som deltar i all planerad screening ingår i dataanalysen.	Fyra år efter negativt HPV-test vid baslinjen (I) eller två år efter normal cytologi vid baslinje och tvåårsscreening (K).  <b>Fall per 1000 (95% KI)</b> I: 1,5 (0,1–2,6) K: 2,8 (1,8–4,3) RR: 0,56 (95% KI 0,27–1,14)	Fyra år efter negativt HPV-test vid baslinjen (I) eller två år efter normal cytologi vid baslinje och tvåårsscreening (K).  <b>Fall per 1000 (95% KI)</b> I: 4,2 (3,0–5,9) K: 6,2 (4,6–8,3) RR: = 0,68 (95% KI 0,43–1,06)	Analys på kvinnor som deltagit i alla screeningtillfällen, dvs. baslinje, efter två år (endast kontrollgruppen) och får dubbelprov vid studiens avslutande efter fyra år.  Totalt 15729 kvinnor ingår i analysen. Bortfallet ojämnt fördelat då 77,8% i kontrollgruppen och 86,7% i interventionsgruppen ingick i analysen.
Dijkstra et al, 2016, [10], RCT (POBASCAM), Nederländerna,	44938 kvinnor, 29-61 år (medelålder ca 43 år), som deltar i organiserad livmoderhalscancerscreening i Nederländerna. Randomiseras 1:1 till I och K.	I: Dubbelprov, femårsintervall	Resultat efter negativ HPV (I) eller normal cytologi (K) vid baslinjen.  <b>Kumulativ incidens efter 9 år:</b> I: 0,31% (95% KI 0,24-0,41)		

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions (I)- och kontrollgrupp (K)	Kumulerad incidens/risk för CIN3+ efter negativt test	Kumulerad incidens/risk för CIN2+ efter negativt test	Övrigt
låg-medelhög risk för bias.	<p>Kvinnor inbjöds att delta om de uppfyllde inklusionskriterier, bland annat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inte genomgått cytologi senaste 12 månaderna</li> <li>• Inte är gravida</li> <li>• Inte har historia av CIN2+ senaste två åren</li> </ul> <p>Rekrytering mellan jan 1999-september 2002. Efter det tredje screeningstillfället följs studiepopulationen via nationella register upp till 14 år efter baslinjetestet.</p>	<p>K: Konventionell cytologi, femårsintervall</p> <p>Vid uppföljande screeningtillfällen behandlas båda grupperna likadant. Efter fem år erbjuds I och K dubbelprov och efter tio år erbjuds I och K cytologi.</p>	<p>K: 0,69% (95% KI 0,58-0,82)</p> <p><b>Kumulativ incidens efter 14 år:</b>  I: 0,56% (95% KI 0,45-0,70)  K: 1,20% (95% KI 1,01-1,37)</p> <p><i>I (14 år) jämfört K (9 år)</i>  RR 0,82 (95% KI 0,62-1,09)</p>		
Gilham et al, 2019, [9], RCT (ARTISTIC), UK, medelhög risk för bias.	<p>25078 kvinnor, 20-64 år, som deltar i organiserad livmoderhalscancerscreening i Manchester, UK. Randomiseras 3:1 till I och K.</p> <p>Rekrytering mellan 2001 och 2003. Efter 2009, då de sista kvinnorna kommer på sitt tredje screeningbesök, följs studiepopulationen via register (rutinbesök för cytologi var tredje eller femte år) fram till december 2015.</p>	<p>I: Dubbelprov (HPV och vätskebaserad cytologi), treårsintervall</p> <p>K: Dubbelprov (HPV och vätskebaserad cytologi), HPV-resultat blindat, treårsintervall</p>	<p>Risk att utveckla CIN3+ efter negativt/normalt baslinjetest (all kvinnor (20-64 år)).</p> <p>Incidens % (95% KI); fall/totalt antal deltagare:  <b>HPV</b>  2,5 år: 0,10 (0,07-0,16); 21/20687.  5 år: 0,18 (0,13-0,25); 37/20687.  10 år: 0,31 (0,24-0,39); 62/20687.  <b>Cytologi</b>  2,5 år: 0,24 (0,14-0,42) ; 13/5335.</p>		

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions (I)- och kontrollgrupp (K)	Kumulerad incidens/risk för CIN3+ efter negativt test	Kumulerad incidens/risk för CIN2+ efter negativt test	Övrigt
Ogilvie et al, 2018, [7], RCT (HPV-FOCAL), Kanada, låg risk för bias.	19009 kvinnor, 25-65 år (medelålder 45 år), som deltar i organiserad livmoderhalscancerscreening i British Columbia.  Kvinnor inbjöds att delta om de uppfyllde inklusionskriterier, bland annat <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inte genomgått cytologi senaste 12 månaderna</li> <li>• Inte är gravida</li> <li>• Inte har historia av CIN2+ senaste fem åren</li> </ul> Rekrytering mellan jan 2008-maj 2012. Uppföljning fyra år efter första testet (baslinje).	I: Primär HPV, fyraårsintervall  K: Vätskebaserad cytologi, tvåårsintervall  Efter fyra år utvärderas alla studiedeltagare med ett dubbelprov (kombinerat HPV och cytologi).	5 år: 0,45 (0,30-0,67); 24/5335. 10 år: 0,65 (0,46-0,90); 34/5335.  <i>Risk tio år efter negativ HPV (I) och tre år efter normal cytologi (K):</i> I: 0,31% (95% KI 0,18-0,49) K: 0,30% (95% KI 0,23-0,41) efter tre år  Fyra år efter negativt HPV-test (I) eller normal cytologi (K) vid studiens start.  <b>Alla kvinnor:</b> I: 12 CIN3+ bland 8769 kvinnor K: 49 CIN3+ bland 9074 kvinnor RR: 0,25 (95% KI 0,13-0,48), p<0.001  <b>Kvinnor ≥30 år:</b> I: 8 CIN3+ bland 8134 kvinnor K: 34 CIN3+ bland 8316 kvinnor RR: 0,24 (95% KI 0,11-0,52), p<0.001	Fyra år efter negativt HPV-test (I) eller normal cytologi (K) vid studiens start.  <b>Alla kvinnor:</b> I: 32 CIN2+ bland 8769 kvinnor K: 91 CIN2+ bland 9074 kvinnor RR: 0,36 (95% KI 0,24-0,54), p<0.001  <b>Kvinnor ≥30 år:</b> I: 22 CIN2+ bland 8134 kvinnor K: 66 CIN2+ bland 8316 kvinnor RR: 0,34 (95% KI 0,21-0,55), p<0.001	16374 kvinnor avslutar studien (deltar vid dubbelprovet). Bortfallet jämnt fördelat mellan I (13,1%) och K (14,6%).

## Frågeställning och PICO

Hur lång är den skyddande effekten mot uppkomst av allvarliga cellförändringar (CIN2+ eller CIN3+) eller livmoderhalscancer efter ett negativt HPV-test, jämfört med ett normalt cytologitest, för kvinnor som screenas för livmoderhalscancer?

- Population/tillstånd: Kvinnor som kallas till screening för livmoderhalscancer
- Indextest: HPV-test
- Referenstest: Cytologi
- Utfallsmått: Kumulativ incidens (CIN2+ och CIN3+), sensitivitet och specificitet (CIN2+ och CIN3+) och NPV och PPV (CIN2+ och CIN3+)
- Studietyp: Systematiska översikter, RCT-studier, kontrollerade observationsstudier
- Övriga inkl./exkl. kriterier: -

### Sökdocumentation

Granskade och inkluderade artiklar	Antal
Artiklar som granskades på titel-/abstraktnivå	215
Artiklar som granskades i fulltext	34
Artiklar som kvalitetsgranskades	4
Artiklar som inkluderades i underlaget	4

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2021-02-08			
Ämne: Intervall för livmoderhalscancerscreening			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Uterine Cervical Neoplasms/diagnosis"[Majr] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia/diagnosis"[Majr] OR "Papillomavirus Infections/diagnosis"[Majr] OR "Uterine Cervical Dysplasia/diagnosis"[Majr] OR cervical cancer*[tiab] OR cervical neoplas*[tiab] OR cervical carcinom*[tiab] OR cervical dysplas*[tiab] OR cervix cancer*[tiab] OR cervix neoplas*[tiab] OR cervix carcinom*[tiab] OR cervix dysplas*[tiab] OR cervico neoplas*[tiab] OR cervico carcinom*[tiab] OR cervico dysplas*[tiab] OR cervical screen*[tiab] OR cervix screen*[tiab]	74901
2.	Mesh/FT	"Human Papillomavirus DNA Tests"[Mesh] OR "DNA Probes, HPV"[Mesh] OR ((human papillomavirus*[tiab] OR human papilloma virus*[tiab] OR papillomaviridae[tiab] OR hpv[ti]) AND (test[tiab] OR tests[tiab] OR testing[tiab] OR screen*[tiab] OR detect*[tiab])) OR HPV test*[tiab] OR HPV DNA test*[tiab] OR hpv screen*[tiab] OR hpv-based[tiab]	23623
3.	Mesh/FT	"Mass Screening"[Mesh] OR Early Detection of Cancer[Mesh] OR Predictive Value of Tests[Mesh] OR "Prognosis"[Mesh] OR screen*[tiab] OR detect*[tiab] OR predict*[tiab] OR prognos*[tiab]	6015416
4.	Mesh/FT	Time Factors[Mesh] OR protect*[tiab] OR time to screening[tiab] OR screening strateg*[tiab] OR long-term safety[tiab] OR long-term protection[tiab] OR interval*[tiab] OR time[ti] OR long-term[ti] OR extend*[tiab] OR extension[tiab] OR 5 year*[tiab] OR 3 year*[tiab] OR 10 year*[tiab] OR 9 year*[tiab] OR 6	5860499



**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2021-02-08**

**Ämne: Intervall för livmoderhalscancerscreening**

		year*[tiab] OR six year*[tiab] OR five year*[tiab] OR ten year*[tiab] OR months[tiab] OR screening frequency[tiab] OR frequency of screening[tiab] OR duration[tiab] OR follow-up*[tiab] OR rescreening[tiab] OR re-screening[tiab]	
5.	FT	Negative HPV[tiab] OR negative test[tiab] OR HPV negative[tiab] OR HPV DNA negative[tiab] OR test negative[tiab] OR negative result*[tiab] OR negative screening test[tiab]	32390
6.		1-5 AND English	<b>411</b>
7.		6 AND (cytology[tiab] OR cytologic[tiab])	<b>245</b>
8.			
9.			
10.			

PubMed:

\*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

\*\*) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2021-02-08**

**Ämne: Intervall för livmoderhalscancerscreening**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	FT	("cervical cancer*" OR "cervical neoplas*" OR "cervical carcinom*" OR "cervical dysplas*" OR "cervix cancer*" OR "cervix neoplas*" OR "cervix carcinom*" OR "cervix dysplas*" OR "cervico neoplas*" OR "cervico carcinom*" OR "cervico dysplas*" OR "cervical screen*" OR "cervix screen*"):ti,ab,kw	3981
2.	FT	((("human papillomavirus*" OR "human papilloma virus*" OR papillomaviridae OR hpv) AND (test OR tests OR testing OR screen* OR detect*)):ti,ab,kw OR ("HPV test*" OR "HPV DNA test*" OR "hpv screen*" OR "hpv based*"):ti,ab,kw	1674
3.	FT	(screen* OR detect* OR predict* OR prognos*):ti,ab,kw	259874
4.	FT	("Time factor" OR protect* OR "time to screening" OR "screening strateg*" OR "long-term safety" OR "long-term protection" OR interval* OR extend* OR extension OR "5 year*" OR "3 year*" OR "10 year*" OR "9 year*" OR "6 year*" OR "six year*" OR "five year*" OR "ten year*" OR months OR "screening frequency" OR "frequency of screening" OR duration OR follow-up* OR rescreening OR re-screening):ti,ab,kw	665855
5.	FT	("Negative HPV" OR "negative test" OR "HPV negative" OR "HPV DNA negative" OR "test negative" OR "negative result*" OR "negative screening test*"):ti,ab,kw	32390
6.		1-5 AND	<b>CDSR 1 CENTRAL 53</b>
7.		6 AND (cytology OR cytologic):ti,ab,kw	<b>CENTRAL 38</b>

Cochrane library:

\*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

\*\*) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

## Referenser

1. Socialstyrelsen och SBU. Screening för livmoderhalscancer med HPV-test. En systematisk litteraturöversikt. 2014.
2. Elfström, KM, Smelov, V, Johansson, AL, Eklund, C, Naucmér, P, Arnheim-Dahlström, L, et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014; 348:g130.
3. Cuzick, J, Szarewski, A, Mesher, D, Cadman, L, Austin, J, Perryman, K, et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *International journal of cancer*. 2008; 122(10):2294-300.
4. Dillner, J, Rebolj, M, Birembaut, P, Petry, KU, Szarewski, A, Munk, C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008; 337:a1754.
5. Arbyn, M, Ronco, G, Anttila, A, Meijer, CJ, Poljak, M, Ogilvie, G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5:F88-99.
6. Ronco, G, Dillner, J, Elfström, KM, Tunesi, S, Snijders, PJ, Arbyn, M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2014; 383(9916):524-32.
7. Ogilvie, GS, van Niekerk, D, Krajden, M, Smith, LW, Cook, D, Gondara, L, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018; 320(1):43-52.
8. Coldman, AJ, van Niekerk, D, Krajden, M, Smith, LW, Cook, D, Gondara, L, et al. Disease detection at the 48-month exit round of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial in women per-protocol eligible for routine screening. *International journal of cancer*. 2020; 146(7):1810-8.
9. Gilham, C, Sargent, A, Kitchener, HC, Peto, J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2019; 23(28):1-44.
10. Dijkstra, MG, van Zummeren, M, Rozendaal, L, van Kemenade, FJ, Helmerhorst, TJ, Snijders, PJ, et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016; 355:i4924.
11. Song, F, Du, H, Xiao, A, Wang, C, Huang, X, Liu, Z, et al. Evaluating the performance of three different cervical cancer screening modalities in a large prospective population-based cohort. *Journal of infection and public health*. 2020; 13(11):1780-6.
12. Song, F, Du, H, Xiao, A, Wang, C, Huang, X, Liu, Z, et al. Type-specific Distribution of Cervical hrHPV Infection and the Association with Cytological and Histological Results in a Large Population-based Cervical Cancer Screening Program: Baseline and 3-year Longitudinal Data. *Journal of Cancer*. 2020; 11(20):6157-67.

13. Kang, Y, Sun, P, Mao, X, Dong, B, Ruan, G, Chen, L. PCR-reverse dot blot human papillomavirus genotyping as a primary screening test for cervical cancer in a hospital-based cohort. *Journal of gynecologic oncology*. 2019; 30(3):e29.
14. Sasaki, Y, Iwanari, O, Arakawa, I, Moriya, T, Mikami, Y, Iihara, K, et al. Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017; 27(3):523-9.
15. Rodríguez, AC, Ávila, C, Herrero, R, Hildesheim, A, Sherman, ME, Burk, RD, et al. Cervical cancer incidence after screening with HPV, cytology, and visual methods: 18-Year follow-up of the Guanacaste cohort. *International journal of cancer*. 2017; 140(8):1926-34.
16. Polman, NJ, Veldhuijzen, NJ, Heideman, DAM, Snijders, PJF, Meijer, C, Berkhof, J. HPV-positive women with normal cytology remain at increased risk of CIN3 after a negative repeat HPV test. *British journal of cancer*. 2017; 117(10):1557-61.
17. Passamonti, B, Gustinucci, D, Giorgi Rossi, P, Cesarini, E, Bulletti, S, Carlini, A, et al. Cervical human papilloma virus (HPV) DNA primary screening test: Results of a population-based screening programme in central Italy. *Journal of medical screening*. 2017; 24(3):153-62.
18. Veijalainen, O, Kares, S, Kujala, P, Tirkkonen, M, Vuento, R, Kholová, I, et al. Human papillomavirus test with cytology triage in organized screening for cervical cancer. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2016; 95(11):1220-7.
19. Austin, RM, Onisko, A. Increased cervical cancer risk associated with extended screening intervals after negative human papillomavirus test results: Bayesian risk estimates using the Pittsburgh Cervical Cancer Screening Model. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2016; 5(1):9-14.
20. Pasquale, L, Giorgi Rossi, P, Carozzi, F, Pedretti, C, Ruggeri, C, Scalvinoni, V, et al. Cervical cancer screening with HPV testing in the Valcamonica (Italy) screening programme. *Journal of medical screening*. 2015; 22(1):38-48.
21. Pan, QJ, Hu, SY, Guo, HQ, Zhang, WH, Zhang, X, Chen, W, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing: a pooled analysis using the data from 13 population-based cervical cancer screening studies from China. *Gynecologic oncology*. 2014; 133(2):172-9.
22. Gage, JC, Katki, HA, Schiffman, M, Castle, PE, Fetterman, B, Poitras, NE, et al. The low risk of precancer after a screening result of human papillomavirus-negative/atypical squamous cells of undetermined significance papanicolaou and implications for clinical management. *Cancer cytopathology*. 2014; 122(11):842-50.
23. Budal, EB, Haugland, HK, Skar, R, Maehle, BO, Bjørge, T, Vintermyr, OK. HPV DNA testing improves CIN2+ risk stratification and detection of CIN2+ in delayed triage of ASCUS and LSIL. A population-based follow-up study from Western Norway. *Cancer medicine*. 2014; 3(1):182-9.
24. Gottschlich, A, van Niekerk, D, Smith, LW, Gondara, L, Melnikow, J, Cook, DA, et al. Assessing 10-Year Safety of a Single Negative HPV Test for Cervical Cancer Screening: Evidence from FOCAL-DECADE Cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2021; 30(1):22-9.
25. Pasquale, L, Rossi, PG, Carozzi, F, Domenighini, S, Ruggeri, C, Cecconami, L, et al. HPV screening performance indicators in women who previously tested HPV-negative: The second round of Vallecmonica screening programme, Northern Italy. *Journal of medical screening*. 2020; 27(4):207-14.
26. Kaufman, HW, Alagia, DP, Chen, Z, Onisko, A, Austin, RM. Contributions of Liquid-Based (Papanicolaou) Cytology and Human Papillomavirus Testing in Costesting for Detection of Cervical Cancer and Precancer in the United States. *American journal of clinical pathology*. 2020; 154(4):510-6.

27. Ibáñez, R, Roura, E, Monfil, L, Rodríguez, LA, Sardà, M, Crespo, N, et al. Long-term protection of HPV test in women at risk of cervical cancer. *PloS one*. 2020; 15(8):e0237988.
28. Egemen, D, Cheung, LC, Chen, X, Demarco, M, Perkins, RB, Kinney, W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *Journal of lower genital tract disease*. 2020; 24(2):132-43.
29. Iftner, T, Neis, KJ, Castanon, A, Landy, R, Holz, B, Woll-Herrmann, A, et al. Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of clinical microbiology*. 2019; 57(1).
30. Del Mistro, A, Giorgi Rossi, P, Frayle, H, Pasquale, L, Campari, C, Ronco, G, et al. Five-year risk of CIN3 after short-term HPV-DNA negativity in cytology-negative women: a population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2019; 126(11):1365-71.
31. Schiffman, M, Kinney, WK, Cheung, LC, Gage, JC, Fetterman, B, Poitras, NE, et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018; 110(5):501-8.
32. Castle, PE, Kinney, WK, Xue, X, Cheung, LC, Gage, JC, Zhao, FH, et al. Effect of Several Negative Rounds of Human Papillomavirus and Cytology Co-testing on Safety Against Cervical Cancer: An Observational Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2018; 168(1):20-9.
33. Zorzi, M, Frayle, H, Rizzi, M, Fedato, C, Rugge, M, Penon, MG, et al. A 3-year interval is too short for re-screening women testing negative for human papillomavirus: a population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017; 124(10):1585-93.
34. Demarco, M, Lorey, TS, Fetterman, B, Cheung, LC, Guido, RS, Wentzensen, N, et al. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status: The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. *Journal of lower genital tract disease*. 2017; 21(4):261-7.
35. Wright, TC, Stoler, MH, Behrens, CM, Sharma, A, Zhang, G, Wright, TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic oncology*. 2015; 136(2):189-97.
36. Uijterwaal, MH, Polman, NJ, Van Kemenade, FJ, Van Den Haselkamp, S, Witte, BI, Rijkaart, D, et al. Five-Year Cervical (Pre)Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2015; 8(6):502-8.
37. Thomsen, LT, Frederiksen, K, Munk, C, Junge, J, Castle, PE, Iftner, T, et al. High-risk and low-risk human papillomavirus and the absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia or cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2014; 123(1):57-64.
38. Gage, JC, Schiffman, M, Katki, HA, Castle, PE, Fetterman, B, Wentzensen, N, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014; 106(8).
39. Morisada, T, Teramoto, K, Takano, H, Sakamoto, I, Nishio, H, Iwata, T, et al. CITRUS, cervical cancer screening trial by randomization of HPV testing intervention for upcoming screening: Design, methods and baseline data of 18,471 women. *Cancer epidemiology*. 2017; 50(Pt A):60-7.
40. Kitchener, CH, Canfell, K, Gilham, C, Sargent, A, Roberts, C, Desai, M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2014; 18(23):1-196.
41. Nct. Compass - Randomised Controlled Trial of Primary HPV Testing for Cervical Screening in Australia. . 2014.

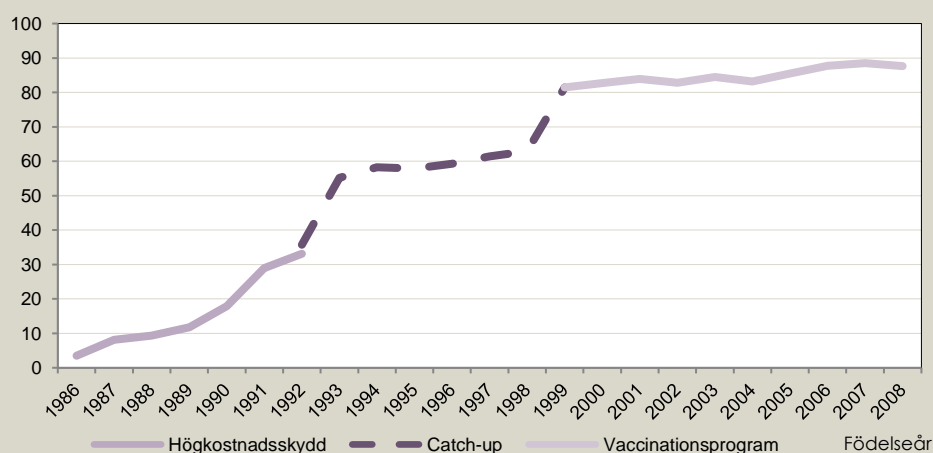
# Sammanställning av HPV-vaccination i Sverige

I Sverige har HPV-vaccination erbjudits till flickor i årskurs 5–6, inom ramen för skolvaccinationsprogrammet sedan 2010. Från hösten 2020 erbjuds HPV-vaccination till både flickor och pojkar i årskurs 5. Ett 4-valent vaccin godkändes 2006 (skydd mot HPV-typ 6, 11, 16 och 18) och från och med 2019 ingår ett 9-valent vaccin i vaccinationsprogrammet (skydd mot HPV-typ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

Vaccinationstäckningen varierar i olika ålderskohorter. Kvinnor födda innan 1992 vaccinerades med högkostnadsskydd, på eget initiativ. Kvinnor födda 1993–1998 erbjöds s.k. ”catch-up”-vaccinering och har en vaccinationstäckning på 55–65 %. Kvinnor födda 1999 har erbjudits vaccination inom ramen för skolvaccinationerna och har en täckning över 80 % (figur 1). Kvinnor födda 1999 kallas till screening för första gången 2022, då de fyller 23 år.

**Figur 1. Andel HPV-vaccinerade flickor och kvinnor per födelsekohort per 31 december 2020, hela landet**

Andel vaccinerade %



Källa: Data är från Svevac t.o.m. år 2012. Från 2013 är data från Vaccinationsregistret. Överlappning fram till 2015/16 för de födelsekohorter som vaccinerades under catch-up eller med läkemedelssubventionen. Diagram sammanställt av Pär Sparén.

Socialstyrelsen har granskat en systematisk översikt, som bedömts ha låg risk för bias. Översikten redovisar effekterna av HPV-vaccination på förekomst av genital HPV-infektion och CIN2+ på populationsnivå [1]. Jämförelser i inkluderade studier görs mellan perioder innan och efter införandet av vaccinationsprogram. Översikten sammanställer resultat i artiklar från 14 höginkomstländer, bland annat de nordiska länderna. Resultaten bedöms därför ha en god överförbarhet till svenska förhållanden, även om det finns skillnader i ländernas vaccinationsprogram (majoritet använde 4-valenta

HPV-vaccin), vaccinationstäckning och screeningrekommendationer. Dessa skillnader avspeglas också i spridningen av resultat bland metaanalysernas inkluderade studier.

Fem till åtta år efter införande av HPV-vaccination minskade förekomsten av genitala HPV-infektioner i vaccinerade ålderskohorter (tabell 1). Prevalensen av HPV-16 och -18 minskade med 83 procent hos flickor 13-19 år och 66 procent hos kvinnor 20–24 år. Även förekomsten av CIN2+ minskade i vaccinerade ålderskohorter fem till nio år efter införande av vaccinationsprogram. Prevalensen av CIN2+ minskade med 51 procent hos flickor 13–19 år och 31 procent hos kvinnor 20–24 år. Vaccinationstäckningen var generellt hög (definierat som >50 procent) i flera av metaanalysernas inkluderade studier. När studier med lägre vaccinationstäckning (<50 procent) exkluderades från analyserna var minskningarna i prevalens av HPV-infektion och CIN2+ generellt större.

**Tabell 1. Relativ risk för prevalens av genital HPV-infektion**

Relativ risk för prevalens av genital HPV-infektion (HPV-16 och HPV-18) och CIN2+ fem till åtta år (HPV) eller fem till nio år (CIN2+) efter införande av vaccinationsprogram jämfört med period innan införandet

	Relativ risk av HPV-16 och HPV-18, RR (95% KI)	Relativ risk av CIN2+, RR (95% KI)
Flickor 13-19 år	0,17 (0,11-0,25)	0,49 (0,42-0,58)
Kvinnor 20-24 år	0,34 (0,23-0,49)	0,69 (0,57-0,84)

## Referenser

1. Drolet, M, Benard, E, Perez, N, Brisson, M, Group, HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019; 394(10197):497-509.

# Deltagandefrekvenser efter införande av primär screening med HPV-analys

## Sammanfattning

I Socialstyrelsens modell för bedömning av screeningprogram ingår under kriterium 7 att ”testmetoden och den fortsatta utredningen ska accepteras av den avsedda populationen”. I Socialstyrelsens rekommendation för screening av livmoderhalscancer som publicerades 2015 beskrivs det att det saknas kunskap om huruvida HPV-analys är en accepterad testmetod. I rekommendationen konstateras att farhågorna är små att deltagandet skulle förändras på något avgörande sätt om primär HPV-testning införs men att deltagandefrekvenser också bör följas upp.

Det här underlaget utgår från en rapport framtagen av det nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (NKCx). Rapporten beskriver hur deltagandet påverkats i regioner som infört primär HPV-analys för kvinnor 30–64 år.

➔ **Läs mer:** I webbilagan *Screeningrekommendation 2015* finns den tidigare versionen av Socialstyrelsens rekommendation.

## Rapport från NKCx

### Uppdrag

1. Analysera när regionerna övergått till primärscreening med HPV, genom att jämföra antalet primära cytologier med antalet primära HPV test i åldersgruppen 30–60 år.
2. Tabellera deltagande 3 månader efter kallelse; deltagande 12 månader efter kallelse i förhållande till när övergången skett

### Resultat

Antalet primära cytologier samt antalet primära HPV test inom organiserad screening tabellerades per kalenderår. För några regioner saknades information om indikation på provtagning, exempelvis att det inte gick att särskilja vilka prov som tagits i screening och vilka prov som varit indicerade. Skåne hade denna information enbart för HPV-prov.

År 2020 hade av Socialstyrelsen bedömts som ett avvikande år, pga pandemi, och tabelleringen utfördes därför endast till och med 2019.

Flera regioner använde delvis HPV-baserad screening. Som exempel genomförde Stockholm en systematisk randomiserad implementering under 2012–2016 och införde HPV-screening fullt ut först 2017. Data på deltagande under den randomiserade fasen finns i manuskript av Elfström et

al. För denna jämförelse kunde således endast deltagande när enbart cytologi användes (2011) jämföras med de år när enbart HPV användes (2017–2019). På liknande sätt ses att Örebro använt enbart cytologi fram till 2015, att under 2016 hade bägge metoderna använts medan enbart HPV använts från 2017.

Ett litet antal prov med ”fel” analys ses även efter ett genomförande. Orsaken här till har inte undersökts, men det kan t ex röra sig om patientens egen begäran eller fel-sortering på laboratoriet. Om volymerna av ”fel” prov understigit någon enstaka % har omställningen ändå ansetts fullt genomförd.

**Tabell 1. Antal primära cytologier och primära HPV test i screening, per region 2011–2019**

Primär cytologi									
År	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Stockholm	33219	53238	60385	45547	37677	34599	397	526	660
Uppsala	4989	8866	2312	1252	1066	1875	3671	3383	1017
Södermanland	7752	10950	9949	8351	10734	9895	11157	11319	9217
Linköping	12633	12638	13448	12979	13019	13903	12027	12918	9548
Kronoberg	6029	5839	4680	1588	4977	5560	5743	6521	5888
Kalmar								5	55
Skåne									
Göteborg		3031	27074	30826	31064	29843	29265	9188	1630
Trollhättan	8247	11530	10326	10103	10711	9028	10749	9378	515
Borås	7669	10324	11570	10683	10558	10756	11037	10737	3395
Skara	9483	10981	6941					2	16
Värmland		5	9	77	257	294	335	69	1
Örebro	9637	11762	10728	10263	11457	5969	5	5	1
Västernorrland	9150	9570	7511	6824	5081	10112	7906	6328	7443
Jämtland	4612	4529	4421	4308	3509	3833	4279	3462	3125
Västerbotten	9170	9111	7278	8126	6298	5930	6371	6040	6308
Norrbottn	10438	9213	11264	8733	9575	10024	11208	10157	7955

Primär HPV									
År	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Stockholm	958	4403	4750	25214	40568	42414	72075	70995	70588
Uppsala								70	1163
Södermanland									
Linköping								174	3803
Kronoberg								9	1442
Kalmar								94	1752
Skåne						3736	36036	40522	30955
Göteborg	1							597	14353
Trollhättan								130	4018
Borås								99	4957
Skara								108	4451
Värmland							547	7223	9060
Örebro					372	6623	10599	12383	10955
Västernorrland									
Jämtland									
Västerbotten									
Norrbottn									



För de regioner där, såvitt vi kan se, ett byte av metod genomförts helt så har vi tabellerat deltagande efter kallelse (Tabell 2A-B).

**Tabell 2. Deltagande inom 3 och 12 månader**

A) Deltagande inom 3 månader (%)

Deltagande	Cytologi (Gul)						HPV (brun)		
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
inom 3mån									
Stockholm	37						41	41	43
Skåne	42	43	40	44	55	53	53	53	56
Värmland	31	30	30	51	69	73	73	70	71
Örebro	56	58	58	59	61		66	66	69

B) Deltagande inom 12 månader (%)

Deltagande	Cytologi (Gul)						HPV (Brun)		
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
inom 12mån									
Stockholm	46						56	57	58
Skåne	54	74	55	61	68	66	66	67	69
Värmland	62	69	73	75	81	83	84	82	80
Örebro	62	65	70	72	73		78	75	77

## Kommentarer

Det är sedan tidigare känt att det är stora skillnader i deltagande mellan regioner och över tid i samma region. Ett flertal olika hypoteser till de stora variationerna över tid har framförts, men utvärdering är svårt. Det typiska mönstret är att en ny ansvarig person genomför ett stort antal förbättringar på ungefär samma gång varför effekten av varje enskild insats är svår att urskilja.

Detta ses även i denna rapport. Det är således extremt stora förbättringar över tid i både Stockholm, Skåne och Örebro. För Örebros del förbättringen sammanfalla med övergång till HPV. Förbättringar ses även i Stockholm och Skåne. Dessa verkar vara del av en mer långsiktig trend, men övergången till HPV verkar i alla fall inte ha brutit trenden. För Värmland ses möjligen en liten minskning.