

Rapport från årsmöte 150519 med Nationella Nätverket för HPV-screening

Mikael Björnstedt, Verksamhetschef, Klinisk Patologi och Cytologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, hälsade alla välkomna till mötet som hölls i Birkeaulan, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. 123 åhörare med bred geografisk och specialitetsmässig representation från Sverige och även från Danmark deltog.

Lena Dillner, Verksamhetschef, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset berättade kort om bakgrund och syfte med mötet. Årets möte var det 6:e årsmötet och mötet har genom åren samlat fler och fler deltagare. Mötets syfte är att informera om och diskutera aktuellt evidensläge och hur det möjliggör så bra cancerprevention som möjligt för Sveriges kvinnor. Även att synliggöra de många insatser som görs i Sverige inom forskning och utveckling av HPV-baserad cancerprevention och att ge möjlighet till dialog och nätverksbyggande mellan alla som är aktiva i fältet. Temat för årets möte var: Hur förbereder vi implementering av primärscreening för HPV?

Pär Sparén, Karolinska Institutet, sammanfattade de viktigaste analyserna från Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx analys). Antal cellprov per län och i riket, år 2014, i åldrarna 23-60 år, samt andel inom organiserad provtagning och täckningsgrad redovisades. Tolkning av inrapporterade SNOMED-koder är en utmaning, men har för 2014 års data-inläsning förbättrats tack vare gott samarbete och hjälp från de levererande laboratorierna och från Processregistret. Även HPV prover registreras nu. Alla data finns att tillgå på www.nkcx.se

Ingrid Uhnoo, Folkhälsomyndigheten, sammanfattade de viktigaste analyserna avseende HPV vaccination i Sverige 2014. Målet med HPV-vaccinationsprogrammet är att minska förekomsten av cervixcancer. Vaccinationsprogrammet ska ses som ett komplement till det gynekologiska cellprovtagningsprogrammet. Hög vaccinationstäckning är avgörande för god effekt av programmet och målet är minst 90%. I Folkhälsomyndighetens arbetsplan, i samarbete med Karolinska Institutet, för uppföljning av HPV vaccination ingår HPV-prevalens och seroimmunitetsstudier. Även laboratorieövervakning i form av systematisk typning av cellförändringar och cancer samt registerbaserade studier; samkörning av olika hälsodata och vårdregister, vaccinationsregister och NKCx ingår i arbetsplanen. Målen med uppföljning av HPV vaccination är att mäta vaccinationstäckning över tid och mäta skyddseffekt på kort och lång sikt. Distribution av virustyper samt utvärdering av HPV vaccinationens inverkan på deltagande i cellprovscreeningen är en annan del av uppföljningen. Mätbara effekter av HPV vaccinationen kan ses i form av minskad prevalens av HPV infektion (40-46% av HPV 6, 16 och 18), minskad förekomst av kondylom (>25%) hos flickor 17-18 år samt inom en snar framtid även effekter på minskad mängd cellförändringar. Att se effekter på cervixcancer kommer att dröja många år eftersom tiden från HPV infektion till cancer är lång (>20år). I Sverige har mer än 1,2 miljoner vaccindoser registrerats. Från årsskiftet 2014/2015 infördes ett 2-dos schema för flickor upp till 13 år istället för tidigare 3-doschema. Vaccinationstäckningen för flickor födda 1999-2001 varierar i de olika landstingen men är drygt 80% om man tittar på hela landet. Vaccinationstäckning i det sk "catch-up" programmet för flickor födda 1993-1998 ligger runt 60%. De landsting som använt organiserad catch-up vaccination i skolan hade 30% högre vaccinationstäckning än de som inte gjorde det. Slutsatserna hittills är att organiserade vaccinationsprogram behövs och att HPV vaccinationsprogrammet är effektivt och säkert.

Lisen Arnheim Dahlström, Karolinska Institutet, har studerat risk för autoimmuna sjukdomar efter HPV-vaccination. I och med att vi vaccinerar bort infektionerna flyttas fokus från själva sjukdomen till eventuella biverkningar. Teoretiskt skulle vaccination kunna leda till aktivering av autoimmunitet. Det finns exempel på när epidemiologiska studier ser ett samband mellan vaccin och ökad risk för autoimmuna sjukdomar utan bevis för mekanismer hur det går till. Lisen har studerat risk för MS och andra demyeliniserande sjukdomar efter HPV-vaccination samt i en annan studie risk för en ny autoimmun diagnos efter HPV-vaccination om man redan har en autoimmun sjukdom. Huvudsakliga register som använts är befolkningsregistret, vaccinationsregistret, läkemedelsregistret samt patientregistret. Dessa studier stödjer inte att det skulle finnas en ökad risk för de sjukdomar som har studerats efter HPV-vaccination. Viktigt att studera balansen mellan nytta och risk som en bas för acceptans och ökad kunskap i befolkningen kring vaccinationer.

Eva Herweijer, Karolinska Institutet, har analyserat effekter av 3-dos vaccination med det kvadrivalenta vaccinet i relation till incidens av CIN2+ och CIN3+. Analysen innefattade alla flickor och kvinnor mellan 13-30 års ålder under januari 2006 till december 2013. Data hämtades bl a från befolkningsregistret, dödsorsaksregistret, vaccinationsregistret, NKCx_Analys samt cancerregistret. Mycket hög skyddseffekt mot CIN2+/CIN3+ sågs hos kvinnor som fått vaccinet före 16 års ålder. Ju tidigare man vaccinerats desto högre effekt av vaccinet.

Maria Grandahl, Institutionen för folkhälsa och vårdvetenskap vid Uppsala Universitet, beskrev en studie kring skolsköterskors inställning till och erfarenhet av HPV-vaccinationsprogrammet. HPV-vaccin implementerades i det allmänna vaccinations programmet för barn 2012 för flickor i årskurs 5, 3 doser inom bestämt tidsintervall (från 2015, 2 doser) och skolsköterskor var ansvariga för alla aspekter avseende vaccinationerna. Allt ifrån logistik till information till flickor och vårdnadshavare, samtycke från vårdnadshavare, administration (injektion), monitorering av flickan efteråt (>15 min) samt dokumentation. Data samlades in våren 2013 genom en web-enkät till skolsköterskor med erfarenhet av skolbaserade HPV-vaccinationer. 851/1024 skolsköterskor (83%) från alla län besvarade enkäten. Majoriteten (88.8%) var positiva till att HPV-vaccinationsprogrammet ingick i det skolbaserade programmet. Skolsköterskor som fått mer utbildning om HPV innan implementeringen hade mer positiv attityd än de som hade fått mindre utbildning. Enligt drygt 3/4 (76.6%) hade det statliga ekonomiska stödet inte använts för omkostnader av HPV-vaccinationerna. Skolsköterskor som arbetade på skolor där det ekonomiska stödet verkligen hade gått till omkostnader för HPV-vaccinationer var mer positiva. Slutsatserna från studien var att införandet av en ny vaccination i det allmänna barnvaccinationsprogrammet kräver adekvata förutsättningar med tydlig fortbildning av skolsköterskor innan implementering samt att det är viktigt att bevaka att de statliga ekonomiska bidragen verkligen används för sitt syfte.

Karin Sundström, Karolinska Institutet, beskrev en nationell registerbaserad uppföljning av deltagande i gynekologisk cellprovtagning efter HPV-vaccination. Fortsatt deltagande i organiserad gynekologisk cellprovtagning är en förutsättning för att HPV-vaccinerade kvinnor ska erhålla optimalt skydd mot cervixcancer. Övervakning av deltagande i screening är också en av punkterna i Folkhälsomyndighetens övervakningsplan för HPV-vaccination. För att studera deltagande genomfördes en nationell registerbaserad kohortstudie med data från NKCx_Analys. Kvinnor började följas efter första inbjudan till screening som inträffade efter 1/1 2006 och utfallet som mättes var första registrerade smear efter studiestart, dvs inbjudan. Man kunde inte finna något reducerat deltagande i screening- tvärtom: HPV-vaccinerade kvinnor deltog i större utsträckning.

Socioekonomiska faktorer kan förklara en del av det ökade deltagandet jämfört med icke-vaccinerade. Beteendet kan förändras över tid, och flickor som vaccinerats som unga på bred front kan visa annat beteende. Karin betonade att ytterligare regelbunden uppföljning behövs.

Jan Adolfsson, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). SBU har på uppdrag från Socialstyrelsen tagit fram ett vetenskapligt underlag för ett byte från cytologi till HPV-test. En arbetsgrupp med bred representation har arbetat med underlaget. För nationella screeningprogram så finns det en tydlig modell för bedömning, införande och uppföljning. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem med känt naturalförlopp med en symtomfri fas som går att upptäcka. Det ska finnas en lämplig testmetod och åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd screening population och åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet och screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv. Kostnadseffektivitet ska ha värderats och bedömts vara rimlig i relation till behovet. Information om deltagande i screeningprogrammet ska ha värderats och organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram ska ha klarlagts. Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet ska ha värderats och det ska finnas en plan för utvärdering av screeningprogrammets effekter.

Då det gäller minskad dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet har screening med cellprov för cytologi lett till minskat antal fall av cervixcancer sedan det introducerades i början av 60-talet. SBU har gjort en aktuell systematisk sökning av den vetenskapliga litteraturen inom fältet för att kunna jämföra cytologi med HPV testning. 2183 abstrakt samt 107 fulltext-artiklar i ämnet hade identifierats. HPV-baserad screening med triage med cytologi av HPV-positiva fall har högre sensitivitet jämfört med screening med cytologi. Med HPV-baserad screening hittar man cellförändringar tidigare. Den minskade risken för invasiv cancer blir sannolikt 50-100 fall per år. HPV testning ger ingen säker effekt under 30 års ålder. Eftersom HPV infektioner har hög prevalens i den åldersgruppen och de flesta infektioner självläker så rekommenderas HPV-baserad screening inte under 30 års ålder.

Enligt kriterierna för implementering av nya tester inom screeningprogrammen så ska både testmetoden och fortsatt utredning accepteras av populationen. Det finns få studier avseende acceptans av HPV-testet, men det finns t ex ingen skillnad i provtagningsprocedur jämfört med cytologi. Vårdprogram finns för behandling av cervixcancer, men för screening finns inget nationellt vårdprogram, dock under framtagande. Negativa effekter av screeningprogrammet har beskrivits. Översikter om både psykosociala effekter och förtidig förlossning finns. Psykosocial påverkan för både cellförändringar och ett positivt HPV-test finns beskrivna. Eventuellt något mer för HPV, särskilt om också den triage med cytologi också är positiv, dock finns ingen påverkan på övergripande QOL beskriven. En risk är förtidig förlossning efter konisering – dock sannolikt liten riskökning och inte säkert fler koniseringar med HPV. Det finns förstås en del fortsatta kunskapsluckor kring HPV testning men flera av dessa kunskapsluckor kan utvärderas och följas i det nationella kvalitetsregistret för förebyggande av cervixcancer.

Björn Strander, RCC Väst samt NACx/NKCx och ordförande i Socialstyrelsens sakkunniggrupp, beskrev Socialstyrelsens förslag till nytt screeningprogram mot cervixcancer och arbetet med att ta

fram ett nationellt vårdprogram. Socialstyrelsen har i uppdrag av regeringen att tillämpa den modell som tagits fram för bedömning, införande och uppföljning av nationella screeningprogram, på cervixcancer. Uppdraget har genomförts i samråd med de sex regionala cancercentrumen (RCC), SKL samt företrädare för huvudmän, profession och cancerpatienter. Förslaget som Björn presenterade ligger på generaldirektörens bord och beslut förväntas inom ett par veckor. Rekommendationerna innebär att hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för cervixcancer med cellprovtagning med analys för cytologi vart tredje år till kvinnor i åldern 23–29 år, cellprovtagning med analys för HPV vart tredje år till kvinnor i åldern 30–50 år samt cellprovtagning med analys för HPV vart sjunde år till kvinnor i åldern 51–64 år. En screeningrunda med dubbel screening med både cytologi och HPV vid 41 års ålder har lagts till. Alla kvinnor ska få erbjudande om screeningprov efter 63 års ålder. Screening ska göras med vätskebaserade prover. Effekter av programmet förväntas bli bättre skydd mot cervixcancer och att fler kvinnor bevarar sin fertilitet. Införandet av programmet kan ev leda till mer oro och fler kolposkopiundersökningar. Det blir mer komplicerad logistik med ökade krav på organisation och IT-system samt strukturförändringar inom laboratoriemedicin. En särskild analys avseende kostnadseffektivitet har gjorts av IHE (Institutet för hälsö- och sjukvårdsekonomi). HPV-strategin, ger mindre kostnad för befolkningen samt minskad kostnad för sjukvården, dock små skillnader (ca 3 miljoner mindre per år). Fler dysplasier kommer att upptäckas och behandlas. Antalet kolposkopier kan komma att öka med 22% (motsvarar ungefär 1 ytterligare kolposkopi/arbetsdag/medelstort landsting). NACx ska på uppdrag av RCC i samverkan ta fram vårdprogram som stödjer implementering av nytt nationellt screeningprogram. Landstingen bör avvakta med att införa det nya screeningprogrammet tills detta vårdprogram är fastställt.

Göran Zetterström, Socialstyrelsen, beskrev Socialstyrelsens förslag till indikatorer för att följa upp och kvalitetskontrollera HPV-baserad screening. En generisk modell för screeningprogram kan appliceras på cervixcancerscreeningen. Kvalitetsindikatorer för screeningprogrammet bör vara 1) andel kallade kvinnor, 2) andel kvinnor som efter kallelse deltagit, 3) täckningsgrad av gynekologisk cellprovtagning inom ett screeningintervall, 4) andel kvinnor med positiva cellprov, 5) andel cellprov utan endocervikala celler, 6) andel kvinnor med normalt cytologiprov efter positivt HPV-test, 7) andel positiva cellprov som utretts vidare, 8) Andel HPV-positiva kvinnor med normal cytologi som tar ett nytt cellprov inom 3,5 år, 9) andel kvinnor med falskt negativa cellprov, 10) väntetid från provtagning till besked om provsvar skickats samt andel som upptäcks via screening i förhållande till alla fall.

Sven Törnberg, Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland, beskrev verksamheten vid RCC Stockholm-Gotland. RCC ansvarar för 4 screeningprogram, förutom gynekologisk cellprovtagning även för mammografiscreening samt screening för kolorektal cancer samt för bukaortaaneurysm. Gynekologisk cellprovtagning omfattar 1/2 miljon kvinnor. RCC koordinerar mottagningstider, bokar, kallar och skickar svar samt har telefonrådgivning. Förutom kvalitetskontroll av screeningprogrammen deltar man i forskning och utveckling. HPV primärscreening infördes som pilot redan 2012. Stockholm har haft en centraliserad organisation sedan 1993 och har varit mycket innovativa då det gäller IT (exempel e-brev, utvecklade kvalitetsregister, möjligheter till ombokning via nätet samt anpassningar till införande av HPV screening). Kommunikationen kring screening har utvecklats kontinuerligt. Telefonservice är en viktig del inte minst med tanke på frågor kring HPV. RCC får 150-200 samtal per dag. Införandet av HPV-baserad screening har resulterat i ett klart högre deltagande i screening-programmet om man jämför med deltagande då man kallas till enbart cytologi.

Carsten Rygaard, chef för Avd för Patologi vid Köpenhamns Universitets Sjukhus i Hvidovre. Carsten är också ordförande för Danska Kvalitetsregistret för Cervixcancer screening och beskrev organisation och omfattning av det danska screeningprogrammet. Screening rekommendationer har utfärdats av Sundhedsstyrelsen och utförs av de 12 patologilaboratorierna i Danmark. Ca 450 000 prover tas per år, varav ca 35 000 HPV prover i program för triagering och uppföljning efter behandling. Inom det nationella programmet finns 9 kvalitetsindikatorer definierade. Antal prover per enhet, antal kvinnor som deltar, andel icke-adekvata prov, diagnostisk sensitivitet och specificitet, svarstider, HPV-test som triage efter ASCUS diagnos hos kvinnor >30, täckningsgrad, antal kvinnor som inte följs upp trots avvikande prov, antal diagnostiserade cancrar, incidens av cervix cancer och audit av alla nya fall av cervixcancer. En utmaning är brister i deltagande (66,6% , målvärdet är 75%) och täckningsgrad (75,3%, målvärdet är 85%). Ett initiativ är att sända ut material för självprovtagning till de kvinnor som inte hör samman kallelser till screeningen. Sammanfattningsvis har cytologi, precis som i Sverige, fungerat väl i Danmark, incidensen av cervixcancer har reducerats. En utmaning för Danmark är nu övergången från cytologi till HPV test och introduktion av HPV vaccinerade in i screeningprogrammet.

Jesper Bonde, laboratoriechef vid Kliniskt forskningscentrum vid Köpenhamns Universitetssjukhus i Hvidovre, berättade om ett initiativ för ökat deltagande i screeningprogrammet "the Copenhagen Self-sampling initiative (CSI)". De kvinnor som inkluderades bor inom Köpenhamns upptagningsområde, är mellan 23-65 år och saknar registrerat prov under de senaste 4 åren (om under 50 år) eller avsaknad av registrerat prov de senaste 6 åren (om över 50). 54586 kvinnor ingick i denna grupp. Kommunikation och tydlig information spreds via hemsida, brev och mobilapp. 22% av utskickade provtagningsmaterial kom tillbaka för analys, varav 37% var HPV positiva. Självprovtagning var således en bra strategi för att öka deltagandet i det danska screeningprogrammet.

Bengt Andrae, Karolinska Institutet beskrev sk audits för cervixcancerpreventionen. Systematisk audit i fall-kontrollformat är ett sätt att optimera cervixcancer-preventionen. De datakällor som används är Cancerregistret, Journaldata, NKCx_Analys samt kontroller från befolkningsregistret. Länknings görs mot dödsorsaksregistret, patientregistret och andra befolkningsbaserade register. Data från det verkliga programmet avseende effektivitet och vinster kan skilja sig från teoretiskt möjliga effekter och vinster. Att utvärdera kvaliteten för screeningen genom dessa audits är därför en viktig integrerad del av själva screeningprogrammet. Cervixcancerfallen jämförs avseende screening med populationsbaserade kontroller. Möjliga förbättringar av screeningprogrammet utvärderas avseende relativa risker och antalet fall som går att förebygga om man genomför identifierade möjliga förbättringar av programmet. Bristande deltagande är fortfarande den viktigaste riskfaktorn. Andel botade fall är korrelerat till deltagande i screening. Utan screening skulle incidensen ha varit tre till fyra gånger högre än nu. Risken att få en cancer efter två negativa cellprover är 0.17 (0.6-0.19) jämfört med icke deltagande på sex år. Regelbundna audits ger feedback till programmet, som då hela tiden kan optimeras för ännu bättre effektivitet.

Miriam Elfström, Karolinska Institutet, beskrev en uppföljning av kvinnor med persistens av HPV med data från den randomiserade prövningen Swedescreen, en randomiserad studie av primärscreening för HPV. Huvudresultatet av studien, publicerad redan 2007, är att HPV-baserad screening ger en skyddande effekt mot CIN2+ i nästa screeningomgång. En långtidsuppföljning har visat att skyddet av HPV-baserad screening efter fem år var ungefär detsamma som för cytologiskt prov efter tre år och resultaten visar att den ökade sensitiviteten är tidigare diagnostik snarare än

överdiagnostik med HPV-baserad screening. Med det kommande bytet till primärscreening för HPV är det viktigt att diskutera hur HPV-positiva kvinnor med negativ cytologi ska följas upp. Kumulativ incidens av CIN2+ bland kvinnor med en persisterande HPV-infektion under aktiv långtidsuppföljning med kolposkopi är inte tidigare väl beskrivet. Kvinnor från Sweedescreen med positiv HPV test, men med negativ cytologi har följts med årliga HPV test. En länkning till det Nationellt Kvalitetsregistret för Cervixcancerprevention (NKCx) fram till 2012 genomfördes. Vid den 1:a kolposkopin hade 29 kvinnor i interventionsarmen och 1 kvinna i kontrollgruppen CIN2+. Efter 13 års uppföljning, inträffade ytterligare 25 CIN2+ diagnoser i interventionsarmen, inga ytterligare CIN2+ i kontrollarmen. Bland 102 kvinnor med hög risk HPV typ-specifik persistens (n=100 interventionsarmen, n=2 i kontrollarmen), var den absoluta risken 54% för CIN2+ respektive 32% för CIN3+. Kvinnor med en utläkt, tidigare persisterande HPV-infektion hade ingen mätbar risk för CIN2+ och skulle därför kunna återvända till rutinscreening. Det var en mycket hög 7-års risk att utveckla CIN2+ bland kvinnor med kontinuerlig HPV-persistens, även med en initialt negativ kolposkopi. Tidig kolposkopi är inte nödvändigtvis angelägen eftersom CIN2+ ofta utvecklades senare i alla fall, men det är oerhört viktigt att uppföljning sker så att inte kvinnor med kontinuerlig HPV-persistens tappas bort. Kolposkopi efter 3 och 6 år, tillsammans med stora ansträngningar för att undvika utebliven uppföljning, verkar en lämplig strategi för kvinnor med kontinuerligt persisterande HPV-infektion.

Kristina Elfgrén, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, pratade om kolposkopisk och histopatologisk utvärdering av kvinnor 56-60 år med persisterande HPV i den organiserade primära HPV-baserade screeningen i Stockholm. Målsättningen med utvärderingen var att analysera kolposkopiska och histopatologiska fynd hos kvinnor 56-60 år med persisterande HPV infektion och normal cytologi inom ett populationsbaserat cervix cancer screening program med primär HPV som startade 2012. Om kvinnan var HPV-positiv, men cytologi-negativ erbjöds ett nytt HPV test 1 år senare. 87 kvinnor med normal cytologi och upprepad HPV-positivitet vid den andra provtagningen remitterades till kolposkopi. Kolposkopisk evaluering resulterade i ett positivt prediktivt värde (PPV) för CIN 2+ i histopatologi på 23%. Om det var persistens av den HPV-typ som har högst risk (HPV 16) var PPV för CIN2+ hela 42%!

Ola Forslund, Klinisk mikrobiologi, Labmedicin Skåne, beskrev resultat från användning av APTIMA HPV mRNA test. Det är känt att ca 70% av ASCUS och LSIL går tillbaka, en liten del utvecklar dock mer avancerade lesioner. Ola och kollegor har utvärderat om APTIMA HPV mRNA test kan användas för att förutsäga vilka HPV positiva patienter med ASCUS eller LSIL som progredierar till allvarigare cellförändring typ CIN2+. Testet hade hög sensitivitet, men låg specificitet för att förutsäga framtida CIN2+. APTIMA testet hade ett högt negativt prediktivt värde för framtida CIN3+ (100%, ingen kvinna som var negativ utvecklade CIN3+). Utvärdering av klinisk användbarhet inom screeningprogrammet pågår.

Joakim Dillner, Enheten för Cervixcancerprevention, Avd. för Patologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, tackade alla deltagare samt sammanfattade mötet och de viktigaste resultat som presenterats. Vi ser hur det nu finns mycket kraftfulla verktyg för en effektiv cervixcancerprevention i Sverige. Förutom effektiva vacciner och screeningtester så finns det formella riktlinjer från Socialstyrelsen samt heltäckande nationella kvalitetsregister på plats. Den förebyggande verksamheten mot cervixcancer är ett framgångsrikt exempel på hur integrering av forskning, utveckling och vård kan leda till hälsovinster för befolkningen. Med största sannolikhet

kommer utvecklingen nu att fortsätta att gå allt fortare och den framtid när cervixcancer är en sällsynt sjukdom finns i sikte. /ld