

<p>Forsvarsdato: 8. april 2015</p>
<p>Titel: Population effects of HPV vaccination on genital warts</p>
<p>Forfatter: Maria Blomberg</p>
<p>Hovedvejleder: Susanne Krüger Kjær</p>
<p>Afdeling: Forskningsenheden: Virus, livsstil og gener (Kræftens Bekæmpelse)</p>
<p>Dansk Resume:</p> <p>Der findes i dag to kommercielt tilgængelige vacciner mod human papillomavirus (HPV). Begge vacciner har vist fremragende profylaktisk effekt på HPV-associerede sygdomme (f.eks. forstadier til livmoderhalskræft og kønsvorter) i klinisk kontrollerede studier. De kliniske studier undersøgte imidlertid, om HPV-vaccination kunne forebygge HPV associerede sygdomme under ideelle forhold, og resultaterne af disse forsøg kan derfor ikke nødvendigvis generaliseres til den "virkelige verden". Efter godkendelse af vaccinerne og igangsættelse af nationale HPV-vaccinationsprogrammer er det derfor vigtigt at dokumentere graden af profylaktisk effekt i de enkelte befolkningsgrupper. Det overordnede formål med denne afhandling var således at evaluere effekten af quadrivalent HPV (qHPV) vaccination på kønsvorter i den danske befolkning. Da kønsvorter udvikles over få måneder, kan denne sygdom bruges til at måle tidlige virkninger af qHPV vaccination.</p> <p>Denne afhandling er baseret på tre studier, som alle gør brug af data fra landsdækkende og populationsbaserede registre. Det første studie var et økologisk studie. Her blev virkningen af HPV-vaccination vurderet indirekte ved at måle udviklingen i incidens af kønsvorter blandt mænd og kvinder fra 1996 til 2013. Vi fokuserede især på perioden efter godkendelse (2006) og omkring national implementering (2009) af HPV-vaccinen. Baseret på individuel information om HPV-vaccination og kønsvortediagnoser bidrog det andet og tredje studie derefter med direkte estimater på vaccinsens effekt. I det andet studie vurderedes virkningen af qHPV-vaccination (mindst én dose) på kønsvorter blandt piger født i 1989-1999, mens det tredje studie undersøgte effekten af to versus tre doser på kønsvorter blandt piger født i 1985-1999.</p> <p>I det økologiske studie blev en periode med stigende incidens af kønsvorter efterfulgt af et meget pludseligt fald i kønsvorteincidensen i bestemte aldersgrupper. Incidensændringen skete lige omkring implementeringen af national qHPV-vaccination. De mest dramatiske fald sås blandt piger og drenge i 16-19 års alderen fra 2009 til 2013 (piger: årlig procentvis ændring ($\Delta P\%$)₁₆₋₁₇, -55,1, $\Delta P\%$₁₈₋₁₉, -43,8; drenge: $\Delta P\%$₁₆₋₁₇, -36,6, $\Delta P\%$₁₈₋₁₉, -38,7). I disse aldersgrupper er kønsvorter nu næsten udryddet. En tilsvarende stærk nedgang i incidensen sås også blandt 20-21 årige kvinder og mænd fra 2010 til 2013 (kvinder: APC_{20-21}, -30,3; mænd: APC_{20-21}, -32,8). Forekomsten af kønsvorter blandt drenge/mænd syntes at blive næsten øjeblikkelig påvirket af vaccination blandt piger/kvinder. I overensstemmelse med disse resultater der indikerer betydelig effektivitet af national HPV-vaccination, viste analyserne på individniveau, at piger der var vaccineret med mindst én dosis havde signifikant lavere risiko for kønsvorter i forhold til ikke-vaccinerede piger. Risikoen for kønsvorter faldt markant med yngre fødselskohorter (hazard</p>

ratio_{fødselskohorte 1988-1989}, 0,62; hazard ratio_{fødselskohorte 1995-1996}, 0,12). Dette kan muligvis tilskrives en øget andel af prævalente HPV infektioner blandt piger der blev vaccineret i de ældre årgange, som ikke fik økonomisk støtte til vaccinen. Endelig undersøgte vi niveauet af beskyttelse mod kønsvorter efter kun to doser. I denne sidste undersøgelse fandtes graden af beskyttelse at hænge sammen med længden af tidsintervallet mellem den første og anden dosis. Når to doser med et seks måneders interval mellem doserne blev sammenlignet med tre doser, kunne der ikke påvises nogen forskel i beskyttelsen mod kønsvorter.

Denne afhandling viser, at et nationalt HPV vaccinationsprogram med høj vaccinationsdækning blandt unge piger kan have en dramatisk effekt på forekomsten af kønsvorter på populationsniveau og næsten udrydde sygdommen blandt begge køn i bestemte aldersgrupper. Effekten på kønsvorter kan indikere en fremtidig reduktion i forekomsten af HPV16 og 18 relateret kræft. En reduktion af vaccinationsregimet til to doser for de yngre aldersgrupper ser ud til at være acceptabel hvis doserne er adskilt af cirka seks måneder, dog vides det endnu ikke, om varigheden af effekten af to doser er forskellig fra varigheden relateret til tre doser.