SBU BEREDER
PUBLIKATION NR: 338
ISBN: 978-91-88437-81-5
PUBLICERAD: 14 NOVEMBER 2021
NEDLADDAD: 25 APRIL 2025

Screening för livmoderhalscancer med självprovtagning för HPV

Ett vetenskapligt underlag

Innehåll

1. Inledning 3
2. Bakgrund 4
2.1 Acceptans av självprovtagning 4
2.2 Diagnostisk tillförlighet för självprovtagning som primär screeningmetod 4
2.3 Överensstämmelse mellan självprovtaget och vårdgivartaget HPV-test 5
2.4 HPV som primär screeninganalys för kvinnor mellan 23 och 29 år 5
3. Frågeställningar och metod 7
3.1 Frågeställningar 7
3.2 Urvalskriterier 7
3.3 Process för urval av studier 9
4. Resultat 12
4.1 Acceptans för självprovtagning av HPV som primär screeningmetod 12
4.2 Diagnostisk tillförlitlighet av självprovtagning av HPV som primär screeningmetod 14
4.3 Överensstämmelse mellan självprovtaget och vårdgivartaget HPV-prov 15
4.4 Primär HPV-analys som screeningmetod för kvinnor under 30 år 18
5. Medverkande 24
5.1 Projektgrupp 24
6. Ordförklaringar och förkortningar 25
7. Referenser 26
Bilagor 31

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/338

ISBN 978-91-88437-81-5

1. Inledning

Sedan slutet av 1960-talet har kvinnor i Sverige erbjudits screening för livmoderhalscancer. Verksamheten har varit framgångsrik och insjuknande och död i livmoderhalscancer har sjunkit kraftigt sedan introduktionen. Genom åren har utformning av screeningen justerats efter ökad erfarenhet och tillgänglig kunskap. Socialstyrelsen ser nu över om rekommendationerna behöver uppdateras då ny forskning kan ha tillkommit. SBU fick förfrågan av Socialstyrelsen att ta fram ett vetenskapligt underlag för användning av självprovtagning vid screening för livmoderhalscancer. Underlaget kommer vara ett stöd i Socialstyrelsens översyn av rekommendationerna för ett nationellt screeningprogram för livmoderhalscancer. SBU utvärderar här det vetenskapliga underlaget för självprovtagning av HPV, inklusive HPV som primärt screeningtest för åldersgrupperna 23 till 29 år.

I detta vetenskapliga underlag använder vi ordet kvinnor generellt. Vi är dock väl medvetna om att det finns individer som inte identifierar sig som kvinnor men som kallas till screening för livmoderhalscancer. Vi hoppas att alla som har en livmoderhals, oavsett kön eller könsidentitet, kan känna sig inkluderade i underlaget.

2. Bakgrund

Det har sedan år 2015, då Socialstyrelsens rekommendationer utfärdades, tillkommit ny forskning om HPV-baserad screening, i synnerhet om självprovtagning av HPV som ett enklare sätt att genomföra screening.

2.1 Acceptans av självprovtagning

HPV-självprovtagning innebär att kvinnan förses med provtagningsmaterial och utför provtagningen på egen hand, istället för att en barnmorska eller annan vårdgivare tar provet. Självprovtagningen ger bara svar på om kvinnan bär på HPV, inte om det samtidigt finns en cellförändring.

År 2018 kallades en halv miljon kvinnor till gynekologisk cellprovskontroll i Sverige. Av dessa deltog 61 procent inom 3 månader och 72 procent inom 12 månader (genomsnittet)[1]. Om självprovtagning av HPV ska införas som primär screeningmetod i Sverige är det viktigt att utreda om det kan påverka deltagandet.

[1.] Förebyggande av livmoderhalscancer i Sverige Verksamhetsberättelse och Årsrapport 2020 med data till och med 2019; Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx)

2.2 Diagnostisk tillförlighet för självprovtagning som primär screeningmetod

Socialstyrelsens nationella screeningprogram för livmoderhalscancer rekommenderar att kvinnor i åldern 30 till 70 år ska erbjudas cellprovtagning, med analys för HPV-test med cytologisk triage, av HPV-positiva. Provtagningen ska dessutom göras med vätskebaserad teknik. En fördel med detta är att HPV-positiva kvinnor inte behöver återkomma för ny provtagning med cytologi eftersom denna analys kan göras utifrån det befintliga provet och därmed blir det inget bortfall. Om självprovtagning av HPV ska införas som primär screeningmetod i Sverige kommer HPV-positiva kvinnor behöva kallas för ett vårdgivartaget cellprov.

För att utvärdera den diagnostiska tillförlitligheten för självprovtagning av HPV som primär screeningmetod, och generalisera resultaten till en svensk kontext, bör man utgå från studier med samma diagnostiska förfarande som används i Sverige idag, det vill säga triage av HPV-positiva med cytologiskt prov.

Flertalet publicerade studier om självprovtagning av HPV är utförda på en liten och selekterad population av kvinnor. För att relatera resultaten till svenska förhållanden ska studierna även vara baserade på en screeningpopulation.

2.3 Överensstämmelse mellan självprovtaget och vårdgivartaget HPV-test

Tidigare systematiska översikter har visat på god överensstämmelse mellan självprovtaget HPV-test och vårdgivartaget HPV-prov för PCR-baserade metoder [1][2]. En systematisk översikt från år 2018 visade i en poolad analys att den relativa sensitiviteten för CIN2+ var 99 procent för självprovtaget jämfört mot vårdgivartaget HPV-test och den relativa specificiteten var 98 procent [1]. Dessa resultat kom från studier som använde en PCR-baserad metod för analys av HPV. För analysmetoder baserade på en äldre metod med signalförstärkning (ej i bruk i Sverige längre) var överensstämmelsen mellan självprovtaget och vårdgivartaget HPV-test sämre [1].

2.4 HPV som primär screeninganalys för kvinnor mellan 23 och 29 år

I nuvarande rekommendationer från Socialstyrelsen bör hälso- och sjukvården erbjuda cellprovtagning med primäranalys för HPV för kvinnor från 30 år till som lägst 64 år och fortsatt uppföljning till 70 år. För kvinnor i åldern 23 till 29 år rekommenderas cellprovtagning med primär analys med cytologi. Detta på grund av att prevalensen av HPV var högre hos yngre kvinnor. Det är vanligt att kvinnor under 30 får en HPV-infektion, även med HPV av högrisktyp. De flesta av dessa infektioner läker dock ut av sig själva och få blir långvariga. Det kan därför finnas en risk för en överdiagnostik av CIN2+ och onödig stigmatisering om primär HPV-analys används för yngre kvinnor då de flesta av dessa cellförändringar återbildas av sig själva. En behandling av alla skulle därmed innebära en överbehandling.

I SBU:s tidigare vetenskapliga underlag om screening fört livmoderhalscancer från 2014 var specificiteten för HPV-test lägre hos kvinnor under 30 år än hos äldre kvinnor enligt de inkluderade studierna [3]. Litteraturen hade oftast studerat kvinnor i allmänhet och inte specifikt studerat effekt på cancer i denna åldersgrupp. År 2010 infördes vaccination mot HPV för flickor i det svenska barnvaccinationsprogrammet. Detta kompletterades med organiserad catch-up vaccination till artonårsåldern och i vissa regioner upp till tjugosexårsåldern. Från augusti 2020 erbjuds HPV-vaccination till alla barn i årskurs 5. De kvinnor som blivit erbjudna HPV-vaccin är idag upp till 28 år och kallas till screening för livmoderhalscancer. Eftersom antalet HPV-infektioner minskar bland vaccinerade är det relevant

att på nytt utvärdera om man bör erbjuda cellprovtagning med analys för HPV även för kvinnor under 30 år. Detta vetenskapliga underlag är delvis en uppdatering på tidigare SBU-underlag [3] men med en smalare frågeställning.

3. Frågeställningar och metod

3.1 Frågeställningar

Självprovtagning

1. Vilken acceptans har självprovtagning av HPV, jämfört med vårdgivartaget prov, som primär screeningmetod för kvinnor som kallas till för livmoderhalscancer?
2. Vilken diagnostisk tillförlitlighet har självprovtagning av HPV, jämfört med vårdgivartaget prov, som primär screeningmetod för att finna CIN2+ hos kvinnor som deltar i screeningprogram för livmoderhalscancer?
3. Vilken överensstämmelse har självprovtagning av HPV, jämfört med vårdgivartaget prov, för att bekräfta HPV-infektion hos kvinnor?

Screeningmetod för kvinnor under 30 år

1. Vilken diagnostisk tillförlitlighet har primär HPV-analys jämfört med cytologi som screeningmetod för kvinnor under 30 år (23 till 29 år)?

3.2 Urvalskriterier

Fråga 1: Acceptans av självprovtagning av HPV som primär screeningmetod

Population: Kvinnor som kallas till screening för livmoderhalscancer

Indextest: Självprovtagning av HPV som primär screeningmetod

Jämförande test: Vårdgivartaget test (HPV, cytologi eller annat)

Utfall: Deltagande och acceptans

Studiedesign: Randomiserade kontrollerade studier

Övrigt:

- Endast studier med en population ≥100
- Studier publicerade 2010 och framåt

Fråga 2: Diagnostisk tillförlitlighet av självprovtagning av HPV som primär screeningmetod

Population: Kvinnor som screenas för livmoderhalscancer

Indextest:

Jämförande test: Vårdgivartaget HPV-test som primär screeningmetod (och triage med cytologi hos HPV-positiva)

Referensstandard: Histopatolog

Utfall: Sensitivitet och specificitet för CIN2+

Studiedesign: Tvärsnittsstudier, kohortstudier och kontrollerade studier, med eller utan randomisering

Övrigt:

- HPV-testet är begränsat till amplifieringstester såsom PCR, mRNA (ej Hybrid Capture)
- Prov taget i urin eller med tampong exkluderas
- Endast studier med en population ≥100
- Studier publicerade 2010 och framåt

Fråga 3: Överensstämmelse mellan självprovtaget och vårdgivartaget HPV-prov

Population: Kvinnor

Indextest: Självprovtagning av HPV-test

Jämförande test: Vårdgivartaget HPV-test

Utfall: Överensstämmelse i onkogen och molekylär HPV-infektion

Studiedesign: Tvärsnittsstudier där samtliga deltagare måste ha tagit båda testerna

Övrigt:

- HPV-testet är begränsad till amplifieringstester såsom PCR, mRNA (ej Hybrid Capture)
- Provtaget i urin eller med tampong exkluderas
- Endast studier med en population ≥100
- Studier publicerade 2010 och framåt

Fråga 4: Primär HPV-analys som screeningmetod för kvinnor under 30 år

Population: Kvinnor i åldrarna 23 till 30 års ålder som screenas för livmoderhalscancer

Indextest: Primär HPV-analys som screeningmetod (triage med cytologi hos HPV-positiva)

Jämförande test: Cytologi som screeningmetod (med eller utan triage)

Referensstandard: Histopatologi

Utfall: Sensitivitet och specificitet för CIN2+

Studiedesign: Tvärsnittsstudier, kohortstudier och kontrollerade studier, med eller utan randomisering

Övrigt:

- Exkluderar studier som inte särredovisar för denna åldersgrupp
- Prov taget i urin eller med tampong exkluderas
- Endast studier med vätskebaserad cytologi (LBC)
- Analysen och resultatet för det avsedda utfallet ska vara redovisat tydligt i studien
- Endast studier med en population ≥100
- Endast studier som utvärderar båda screeningstrategierna (indextest och jämförande test) ingår

3.3 Process för urval av studier

Underlaget utfördes i enlighet med SBU:s metodbok [4]. Syftet med det vetenskapliga underlaget är att få en objektiv kartläggning av kunskapsläget utifrån genomförd forskning på området. Samtliga vetenskapliga studier som är aktuella för underlagets frågeställningar identifierades och granskades utifrån relevans och risk för systematiska fel.

3.3.1 Litteratursökning

Strukturerade och uttömmande litteratursökningar genomfördes för projektets frågeställningar om screening för livmoderhalscancer med hjälp av självprovtagning av HPV, och screening med HPV-analys. Sökningar efter originalstudier begränsades till de tre databaser som bedömdes som viktigast.

Sökstrategin utformades och beslutades av projektgruppens informationsspecialist, sakkunniga och projektledare. Sökstrategin granskades av ytterligare en informationsspecialist på SBU. Fullständiga sökdokumentationer redovisas i Bilaga 1.

Litteratursökning efter originalstudier och systematiska översikter, metaanalyser och HTA-rapporter gjordes i februari 2021 i följande databaser: Cochrane Library (Wiley), EMBASE (Embase.com) och Medline (Ovid). Sökningar efter systematiska översikter, metaanalyser och HTA-rapporter gjordes också i databaserna: CRD Database (Centre for Reviews and Dissemination), Epistemonikos (Epistemonikos), International HTA Database (INAHTA), KSR Evidence (Kleijnen Systematic Reviews Ltd.), NHS Evidence Search (NICE), Prospero (Centre for Reviews and Dissemination).

3.3.1.1 Avgränsningar

Sökningarna avgränsades till språken engelska, svenska, norska och danska.

Sökningarna för de tre frågeställningarna om självprovtagning avgränsades till litteratur publicerad från och med år 2010 och framåt. Testmetoder som använts dessförinnan är inte relevanta för frågeställningarna, och projektgruppen bedömde därför att den avgränsningen inte medförde någon risk att missa relevanta studier.

3.3.2 Bedömning av relevans

En projektledare vid SBU:s kansli granskade på abstraktsnivå de referenser som identifierades i litteratursökningarna. De referenser som uppfyllde urvalskriterierna, eller där det fanns en osäkerhet om de uppfyllde kriterierna, beställdes i fulltext. Studierna granskades i fulltext av projektledare vid SBU:s kansli och vid osäkerhet gick studien vidare till en sakkunnig som bedömde om studierna uppfyllde de uppställda urvalskriterierna. Studier som inte uppfyllde kriterierna exkluderades och redovisas i Bilaga 2.

3.3.3 Bedömning av risk för bias

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes med hjälp av SBU:s granskningsmallar. Två projektledare vid SBU:s kansli bedömde varje studie oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion i hela projektgruppen. Studier där risken för bias bedömdes som hög exkluderades från analysen, men redovisas i Bilaga 2.

3.3.4 Syntes

I de studier som hade låg till måttlig risk för bias extraherades betydelsefulla data och sammanfattades i tabeller och, i de fall det var tillämpligt, metaanalyser.

3.3.5 Bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet

SBU har inte bedömt tillförlitligheten till resultaten men sammanfattar överförbarheten av resultaten i en kommentar.

4. Resultat

4.1 Acceptans för självprovtagning av HPV som primär screeningmetod

4.1.1 Urval av studier

Litteratursökningen för självprovtagning av HPV (Bilaga 1) identifierade 1 542 referenser, varav 235 lästes i fulltext. Av dessa bedömdes 6 studier vara relevanta för frågeställningen. Alla dessa studier bedömdes ha hög risk för bias och redovisas i Bilaga 2.

4.1.2 Kommentar

Det saknas underlag för att bedöma hur självprovtagning påverkar deltagandet i primär livmoderhalscancerscreening. Forskning visar att självprovtagning av HPV ökar deltagandet för de kvinnor som uteblivit från sin ordinarie screeningkallelse. I en systematisk översikt från år 2018 var slutsatsen att om man skickade hem ett HPV- självprovtagningskit till dessa kvinnor ökar sannolikheten för provtagning jämfört med att skicka påminnelser om att få provet taget av vårdgivare på klinik [1]. Det är inte självklart att resultaten från en population som uteblivet från besök kan generaliseras till självprovtagning som primär screeningmetod för alla kvinnor.

Vid litteraturgenomgången fann vi två studier utförda i Uppsala som var relevanta för frågeställningen, men som hade för många faktorer som kunde introducera bias (snedvridning) för att vi skulle kunna vara säkra på resultaten kring deltagande och generalisera dessa till hela Sverige. Dessa två studier kom från samma forskargrupp där kvinnor som deltog i det ordinarie screeningprogrammet av livmoderhalscancer randomiserades till två olika grupper: en självprovtagningsgrupp och en kontrollgrupp. Kvinnorna i självprovtagningsgruppen fick en kallelse med en instruktion, en provtagningsborste, ett FDA-kort samt ett frankerat returkuvert. I den ena studien var studiedeltagarna mellan 30 och 49 år. Kontrollgruppen fick en kallelse och hanterades enligt rutinen för gynekologisk cellprovtagning där en barnmorska tar ett cellprov från livmodertappen för cytologisk analys [5]. I den andra studien var studiedeltagarna över 50 år och i kontrollgruppen tog barnmorskan ett prov från livmoderhalsen enligt ordinarie rutin vid tidpunkten, med skillnaden att provet analyserades för HPV. Även ett positivt vårdgivartaget prov krävde nytt besök för triage [6]. Resultaten från studierna pekar på att screeningdeltagandet för första provtagningstillfället

ökar om man skickar ut ett HPV-test för självprovtagning ($p < 0.01$). Det finns dock risk för överskattning av resultaten. I studierna fick deltagarna i självprovtagningsgruppen en påminnelse 3 veckor efter att självprovtagningen skickats, medan deltagarna i kontrollgruppen fick en påminnelse först efter 12 månader. Dessutom var provtagningen gratis för kvinnorna i självprovtagningsgruppen medan de i kontrollgruppen fick betala en avgift. Deltagandet för livmoderhalscancerscreening i dåvarande Uppsala läns landsting låg under riksgenomsnittet[2] vid den tidpunkt då studierna genomfördes, vilket gör det osäkert att extrapolera de relativa skillnaderna i deltagande till hela landet. Uppföljningstiden för deltagandet i studierna är oklar, men det absoluta deltagandet i självprovtagningsgruppen i studierna (47 [5] och 53 procent [6]) underskrider det nationella deltagandet både för 3 och 12 månader, såväl år 2014, då studien gjordes (57 respektive 70 procent), som i det nuvarande screeningprogrammet.

[2.] Förebyggande av livmoderhalscancer i Sverige Verksamhetsberättelse och Årsrapport 2015 med data till och med 2014; Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx).

Primär HPV-testning kräver triage eftersom inte alla som testats positivt kan remitteras till uppföljning med kolposkopi. Vid vårdgivartagna prover med vätskebaserad cytologi (LBC, liquid-based cytology) som triageras med cytologi kräver detta inte något extra besök vilket däremot behöver ske vid självprovtagning. Deltagandet behöver därför också värderas utifrån det bortfall som kan uppkomma vid triagering då kvinnor som testats positivt behöver uppsöka en mottagning för cellprovtagning.

Det finns svårigheter med att utvärdera deltagande då studier kring populationsbaserad screening begränsas till studiedeltagare, rekryterade med informerat samtycke. Dessa har begränsad generaliserbarhet till en allmän population. Deltagande är också väldigt kontextberoende, där i princip samma strategi kan ge väldigt olika resultat på deltaganden beroende på vilken population de implementeras i. De populationer som överväger implementering bör göra real-life studier med en försöksimplementering som går att utvärdera och med möjlighet till reversibilitet om strategin visar sig vara ineffektiv.

4.2 Diagnostisk tillförlitlighet av självprovtagning av HPV som primär screeningmetod

4.2.1 Urval av studier

Litteratursökningen kring självprovtagning av HPV (Bilaga 1) identifierade 1 542 referenser, varav 235 lästes i fulltext. Endast en studie bedömdes vara relevant för frågeställningen [7]. Studien bedömdes ha måttlig risk för bias och inkluderades i underlaget.

4.2.2 Beskrivning av de ingående studierna

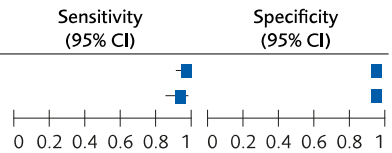
Studien hade en non-inferiority design för att undersöka om självprovtagning av HPV var lika bra på att upptäcka CIN2+ som ett vårdgivartaget HPV-test [7]. Studiedeltagarna var kvinnor som i samband med kallelse till det ordinarie screeningprogrammet för cellprovtagning med cytologisk undersökning erbjöds att delta i en forskningsstudie. De 16 410 kvinnor (motsvarar 8 procent av de tillfrågade) som tackade ja till att ingå i studien randomiserades till två grupper för screening med HPV-test; en självprovtagningsgrupp och en kontrollgrupp. Kvinnorna i självprovtagningsgruppen fick en provtagningsborste tillsammans med instruktioner och ett frankerat returkuvert skickat hem till sig. Kvinnorna i kontrollgruppen fick en kallelse till sin vårdcentral för att ta ett vårdgivartaget HPV-prov. De kvinnorna i självprovtagningsgruppen med ett positivt HPV-prov blev återkallade till sin vårdcentral för att ta ett cellprov med cytologisk analys. För kvinnorna i kontrollgruppen gjordes ett uppföljande triage med cytologi utan att kalla in kvinnan för att ta ett nytt prov. Alla kvinnor (oavsett grupp) med avvikande cytologiskt resultat remitterades till kolposkopi som utfördes enligt de standardiserade procedurerna i Nederländerna, och de histologiska proverna undersöktes enligt riktlinjerna.

4.2.3 Sammanfattning av resultaten

Resultaten från studien visade att detektion av CIN2+ var liknande mellan självprovtagningsgruppen (111 (1,5 %) av 7 643) och kontrollgruppen (92 (1,5 %) av 6 282) med en relativ risk på 0,99 (95 % KI 0,75 till 1,31). Figur 4.1 redovisar den diagnostiska tillförlitligheten för de två provtagningsmetoderna.

Figur 4.1 Diagnostisk tillförlitlighet för CIN2+ för HPV-analys med PCR-baserad teknik och triage med cytologi för HPV positiva.

Sample collection	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Clinician	106	359	4	5831	0.96 (0.91; 0.99)	0.94 (0.94; 0.95)
Self	78	458	6	7074	0.93 (0.85; 0.979	0.94 (0.93; 0.94)



4.2.4 Kommentar

Enligt en studie så var den diagnostiska tillförlitligheten liknande för självprovtagning av HPV som för ett vårdgivartaget HPV-test [7]. Det finns dock metodologiska problem i studien som kan påverka resultaten: (a) Studien har en screeningpositiv design, det vill säga att endast de personer som testade positivt vid indextestet (om HPV+ och sedan cytologi+ och omvänt) gick igenom referensstandarden (CIN2+ i histopatologi). Det finns fördelar med denna design då det kan bli låg följsamhet till att ta ett uppföljande test för de vars första test var negativt. Det är också etiskt tveksamt (och nästintill omöjligt) att ta biopsier på en stor screeningpopulation. Det kan dock introduceras bias för specificiteten då man inte kan fånga några fall av CIN2+ hos de kvinnor som var HPV-negativa (b). Populationen i studien är förselekterad då de gjorde ett aktivt val att delta i studien istället för att gå på den ordinarie kallelsen för screening och endast 8,8 procent (16 410/187 473) tackade ja till studien. Självprovtagning av HPV kan därmed inte riktigt ses som en primär screeningmetod i den enda inkluderade studien, då en önskan att få delta i studien kan ha byggt på en positiv inställning till att testa sig, och på ett annat sätt än den som erbjöds som rutin. Även om grupperna i studien har gjorts jämförbara med randomisering (intern validitet) kan det finnas vissa problem med överförbarhet till en allmän screeningpopulation.

4.3 Överensstämmelse mellan självprovtaget och vårdgivartaget HPV-prov

4.3.1 Urval av studier

Litteratursökningen kring självprovtagning av HPV (Bilaga 1) identifierade 1 542 referenser, varav 235 lästes i fulltext. Av dessa bedömdes 42 studier vara relevanta för frågeställningen och 4 av dessa studier bedömdes ha hög risk för bias (redovisas i Bilaga 2). Totalt bedömdes 38 studier ha låg eller måttlig risk för bias och inkluderades i underlaget [8-45].

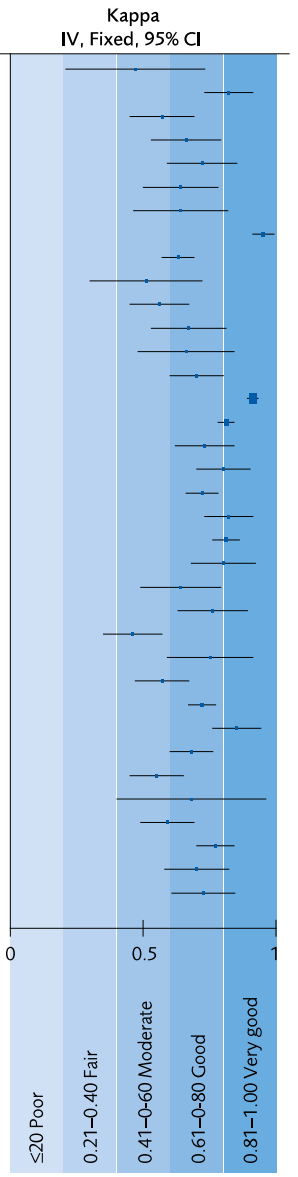
4.3.2 Beskrivning av de ingående studierna

Det var en stor heterogenitet i val av population och designupplägg i de inkluderade studierna (Bilaga 3, för beskrivning av studiernas karakteristiska). De flesta av studierna var utförda på en selekterad population av kvinnor som exempelvis uppsökt en vårdcentral för gynekologiska besvär eller remitterats för positivt screeningtest. Vilken typ av analysmetod av HPV som studierna använde skiljde sig åt och omkring tio olika typer av HPV-tester ingår i underlaget. Vilket typ av prov som togs av vårdgivare skiljde sig också; i vissa studier ett vätskebaserat cellprov och i andra studier enbart ett HPV-test. I de flesta studier utförde kvinnorna självprovtagningen på en klinik, enskilt i ett rum, innan de fick sitt prov taget av vårdgivare. Det var endast i ett fåtal studier där kvinnorna fick självprovtagningen hemskickad och utförde testningen i hemmet.

Överensstämmelsen mellan olika provtagningsmetoder kan sammanfattas på olika sätt och vi valde att använda studiens kappavärde för överensstämmelse i högrisk-HPV mellan självprovtagning och vårdgivartaget test. Det finns tumregler för tolkning av kappavärde där: ≤0,20 är dålig överensstämmelse; 0,21–0,40 är svag; 0,41–0,60 är måttlig; 0,61–0,80 är bra och 0,81–1,00 är mycket bra överensstämmelse [4]. I Figur 4.2 redovisas resultaten från de inkluderade studierna. Då studierna är så heterogena skulle det vara missvisande att göra en sammanvägning av resultaten. Värt att notera är att de flesta studiers kappavärde hamnar på bra eller mycket bra överensstämmelse.

Figur 4.2 En forest plot över varje studies kappavärde, tillhörande konfidensintervall samt grad av överrensstämmelse mellan provtagningsmetoderna.

Study, year	Kappa	SE	Weight	Kappa IV, Fixed, 95% CI
Ajenifuja, 2018	0.47	0.1327	0.2%	0.47 (0.21, 0.73)
Asciutto, 2017	0.82	0.0459	1.6%	0.82 (0.73, 0.91)
Asciutto, 2018	0.57	0.0612	0.9%	0.57 (0.45, 0.69)
Bergengren, 2018	0.66	0.0663	0.8%	0.66 (0.53, 0.79)
Campos, 2014	0.72	0.0663	0.8%	0.72 (0.59, 0.85)
Catarino, 2015	0.64	0.0714	0.7%	0.64 (0.50, 0.78)
Catarino, 2017	0.64	0.09	0.4%	0.64 (0.46, 0.82)
Chen, 2016	0.95	0.0204	8.0%	0.95 (0.91, 0.99)
Chernesky, 2014	0.63	0.0306	3.6%	0.63 (0.57, 0.69)
Cho, 2019	0.51	0.1071	0.3%	0.51 (0.30, 0.72)
Cho, 2020	0.56	0.0561	1.1%	0.56 (0.45, 0.67)
Darlin, 2012	0.67	0.0714	0.7%	0.67 (0.53, 0.81)
Des Marais, 2018	0.66	0.0918	0.4%	0.66 (0.48, 0.84)
Dijkstra, 2012	0.7	0.051	1.3%	0.70 (0.60, 0.80)
Du, 2021	0.91	0.0102	32.0%	0.91 (0.89, 0.93)
El-Zein, 2018	0.81	0.0153	14.2%	0.81 (0.78, 0.84)
Geraets, 2013	0.73	0.0561	1.1%	0.73 (0.62, 0.84)
Guan, 2013	0.8	0.051	1.3%	0.80 (0.70, 0.90)
Haguenoer, 2014	0.72	0.0306	3.6%	0.72 (0.66, 0.78)
Jentschke, 2016	0.82	0.0459	1.6%	0.82 (0.73, 0.91)
Ketelaars, 2017	0.81	0.0255	5.1%	0.81 (0.76, 0.86)
Leeman, 2017	0.8	0.0612	0.9%	0.80 (0.68, 0.92)
Leinonen, 2018	0.64	0.0765	0.6%	0.64 (0.49, 0.79)
Onuma, 2020	0.76	0.0663	0.8%	0.76 (0.63, 0.89)
Phoolcharoen, 2018	0.46	0.0561	1.1%	0.46 (0.35, 0.57)
Reisner, 2018	0.75	0.0816	0.5%	0.75 (0.59, 0.91)
Rohner, 2020	0.57	0.051	1.3%	0.57 (0.47, 0.67)
Saidu, 2021	0.72	0.026	4.9%	0.72 (0.67, 0.77)
Satake, 2020	0.85	0.0459	1.6%	0.85 (0.76, 0.94)
Saville, 2020	0.68	0.0408	2.0%	0.68 (0.60, 0.76)
Senkomago, 2018	0.55	0.051	1.3%	0.55 (0.45, 0.65)
Stanczuk, 2015	0.68	0.1423	0.2%	0.68 (0.40, 0.96)
Ting, 2013	0.59	0.051	1.3%	0.59 (0.49, 0.69)
Toliman, 2019	0.77	0.0357	2.6%	0.77 (0.70, 0.84)
Tranberg, 2018	0.7	0.0612	0.9%	0.70 (0.58, 0.82)
van Baar, 2012	0.725	0.0602	0.9%	0.72 (0.61, 0.84)



Heterogeneity: Chi^2=407.13, df=35 (P<0.00001); I^2=91%
Test for overall effect: Z=139.69 (P<0.00001)

4.3.3 Kommentar

Frågan är väl studerad och överensstämmelsen mellan självprovtaget och vårdgivartaget prov bedöms som god. Skillnaderna i resultaten mellan studier kan bero på flera faktorer såsom: typ av provtagningsmaterial, hur provet förvaras, vilken population som ingick i studien samt var självprovtagningen ägde rum (hemma eller på klinik) [1]. Dessa olika faktorer kan även påverka överförbarheten till svensk kontext. Då vi valde att titta på överensstämmelsen mellan två olika provtagningssätt för ett HPV-test, inkluderades endast studier där alla individer genomgick båda HPV-testerna. Vill man undersöka den diagnostiska tillförlitligheten för respektive testmetod så kan man även inkludera randomiserade, kontrollerade studier [5] [6] [46] [47] [48]. Om två HPV-prover tas samma dag finns det risk att cellprovtagningen kan gynna det först tagna provet som kan fånga ett större cellmaterial. I majoriteten av de studier som ingår i underlaget utfördes självprovtagningen innan ett vårdgivartaget cellprov.

4.4 Primär HPV-analys som screeningmetod för kvinnor under 30 år

4.4.1 Urval av studier

Frågan om primär HPV-analys som screeningmetod har undersökts i ett tidigare vetenskapligt underlag från SBU, där litteratursökning gjordes i april år 2014 [3]. För detta vetenskapliga underlag har vi dels utgått från tidigare underlag, dels kompletterat med en ny litteratursökning från år 2014 och framåt. Litteratursökningen genererade 9 584 referenser, varav 3 800 var publicerade från år 2014 och framåt. Av dessa lästes 169 studier i fulltext och ingen bedömdes vara relevant för frågeställningen. Från det gamla underlaget var en studie relevant för frågeställningen, och har tidigare bedömts ha måttlig risk för bias [3]. Den vanligaste orsaken för exklusion var att studierna inte särredovisade för ålder, inget triage med cytologi för HPV-positiva eller att data för sensitivitet och specificitet för CIN2+ inte rapporterades. Nedan beskrivs den studie som även ingick i underlaget år 2014 [49].

4.4.2 Beskrivning av ingående studie

ARTISTIC är en populationsbaserad randomiserad studie från England som jämför primär HPV-analys som screeningmetod med cytologi [49]. Studien utfördes mellan åren 2001 till 2013 och totalt 25 078 kvinnor i åldrarna 20 till 64 år som kallades till livmoderhalscancerscreening gjorde både ett vätskebaserat cytologiprov och ett HPV-test. Kvinnorna randomiserades till två grupper: en där resultatet för både HPV och cytologi delgavs (och som man agerade på) och en grupp som endast informerades om resultaten för cytologi (resultatet för HPV var dolt och agerades inte på). Kvinnor med höggradiga cellförändringar i cytologi remitterades till kolposkopi. Kvinnorna i interventionsgruppen, där HPV-resultatet delgavs, som var positiva för HPV och hade normal cytologi testades igen efter 12 månader. Om de fortfarande var HPV-positiva så erbjöds de kolposkopi eller upprepad HPV-testning efter 24 månader (om de då fortfarande var positiva utfördes en kolposkopi). Studien inkluderar data från baslinjemätningen och andra screeningomgången som genomfördes tre år senare. Data för åldersgruppen 20 till 29 år särredovisas.

4.4.3 Sammanfattning av resultaten

Resultaten visade små skillnader både beträffande hur många som remitterades till kolposkopi och hur många CIN2+ som upptäcktes/missades. I Tabell 4.1 redovisas den diagnostiska tillförlitligheten för de olika screeningstrategierna och resultaten uppvisar inte någon betydande skillnad mellan jämförelserna. Data är från interventionsgruppen, det vill säga de kvinnor där resultat för både HPV och cytologi delgavs, för åldrarna 20 till 29 år (n=3 879, med 236 fall av CIN2+ vid andra screeningomgången).

Tabell 4.1 Relativ* sensitivitet och specificitet för CIN2+.

	CIN2+ som inte upptäcktes n (%)	Sensitivitet (%, 95 % KI)	Remitterade till kolposkopi n (%)	Specificitet (%, 95 % KI)
HPV med cytologi triage	31 (13,1)	86,9 (81,9 till 90,9)	645 (16,6)	87,9 (86,8 till 89,0)
Cytologi med HPV triage	27 (11,4)	88,6 (83,8 till 92,3)	696 (17,9)	86,6 (85,5 till 87,7)

*Relativt till den kombinerade testningen med både HPV och cytologi

4.4.4 Studier som inte uppfyllde urvalskriterierna men som har hög relevans för frågeställningen

SBU har inte beräknat sensitivitet och specificitet för de studier som inte själva har redovisat dessa resultat, dessutom fattades det ofta viktiga data i flera av studierna för att kunna göra en egen analys. För att ge vägledning kring frågan om primär HPV-analys som screeningmetod för kvinnor under 30 år sammanfattar vi data från två studier som hade liknande upplägg för screening för livmoderhalscancer som Socialstyrelsens nuvarande rekommendationer. Vi bedömer att dessa studier har hög överförbarhet till svenska förhållanden, eftersom både Kanada och Australien har liknande organiserade program för livmoderhalscancerscreening som Sverige har [50] [51].

4.4.4.1 HPV FOCAL

HPV FOCAL är en randomiserad populationsbaserad screeningstudie från Kanada som jämför primär HPV-analys som screeningmetod (triage med cytologi hos HPV-positiva) med cytologi (triage med HPV hos cytologi-positiva) [51]. Totalt ingår 25 243 kvinnor i studien, varav 2 188 var kvinnor i åldrarna 25 till 29 år. I Tabell 4.2 nedan visas resultat för HPV FOCAL, från första screeningomgången [51] och fyraårsuppföljningen [52]. Studien visar att vid första screeningomgången (baslinjemätning och tolvmånadersuppföljning) så upptäckte primärscreening av HPV fler fall av CIN2+ än cytologi för kvinnor mellan 25 och 29 år. Vid fyraårsuppföljningen var det ingen betydande skillnad i CIN2+ för HPV som primär screeningmetod jämfört med cytologi för samma åldersgrupp. Dessa resultat tyder på att primär HPV-screening tidigarelägger diagnosen av CIN2+. Tyvärr redovisas inga åldersspecifika uppgifter om antal eller andel testpostiva eller testnegativa i någon av artiklarna. Man skulle kunna se antal fall som återkallas till kolposkopi som ett indirekt mått på specificitet. Data från den första screeningomgången visade att HPV som primär screeningmetod hade mer än dubbelt så många remitteringar till kolposkopi jämfört med cytologi för åldrarna 25 till 29 år. Dessvärre särredovisas inte ålderspecifika data för fyraårsuppföljningen. Däremot visade resultaten att bland de kvinnor som vara negativa för HPV eller cytologi vid baslinjemätningen fanns det fler fall av CIN2+ i cytologiarmen än i HPV-armen ($p < .05$).

Tabell 4.2 Resultat för de två olika screeningstrategierna för kvinnor i åldern 25 till 29 år.

	HPV-screening (triage med cytologi) (95 % KI)	Cytologi-screening (triage med HPV) (95 % KI)	Risk Ratio (HPV vs cytologi) (95 % KI)
CIN2+ detektion vid första screeningomgången Antal/1 000	54,5 (41,0 till 72,1)	31,4 (21,5 till 45,6)	1,73 (1,08 till 2,78)
CIN2+ detektion upp till 48 månaders uppföljning incidens/1 000	71,4 (55,8 till 91,0)	64,0 (49,3 till 82,8)	1,11 (0,78 till 1,60)
PPV för CIN2+ vid första screeningomgången	32,0 (26,7 till 37,8	40,0 (29,1 till 52,0)	-
CIN2+ detektion vid 48 månaders uppföljning för negativt resultat vid baslinjemätningen Incidens/1 000	15,7 (8,6 till 28,7)	33,0 (22,4 till 48,3)	0,48 (0,23 till 0,99)
Remitterad till kolposkopi vid första screeningomgången Antal/1 000	199,0 (178,5 till 221,1)	80,9 (64,2 till 101,5)	-
Remitterad till kolposkopi vid 48 månaders uppföljning Antal/1 000	Finns inga särredovisade data	Finns inga särredovisade data	-

4.4.4.2 Compass

Compass är en randomiserad populationsbaserad screeningstudie (med informerat samtycke från deltagarna) som jämför bland annat primär HPV-analys som screeningmetod (triage med cytologi hos HPV-positiva) med cytologi (triage med HPV hos cytologi-positiva) [50]. Totalt ingick 4 994 kvinnor i studien, varav 1 078 var kvinnor i åldrarna 25 till 33 år. Studien är utförd i Australien, det första landet att introducera ett nationellt vaccinationsprogram för HPV, med syfte att undersöka HPV som primär screeningmetod i en vaccinerad population. Kvinnorna i studien benämnd som ”den vaccinerade kohorten” är mellan 25 till 33 år gamla och har tidigare blivit erbjudna HPV-vaccinering, med ett upptag av 50 till 70 procent. Data om varje enskild studiedeltagares vaccinationsstatus saknas. I Tabell 4.3 redovisas resultatet från Compass-studien. I HPV-armen upptäcktes fler fall av CIN2+ och fler kvinnor remitterades till kolposkopi än i cytologiarmen, även i denna vaccinerade ålderskohort. Även om skillnaden i upptäckta CIN2+ kan framstå som stor (5 gånger) så är skillnaden inte statistiskt signifikant då utfallen är få (11 respektive 1).

Tabell 4.3 Resultat för primär screening med HPV (n=418) eller cytologi (n=211) för kvinnor i HPV-vaccinerade ålderskohorter.

	HPV-screening (triage med cytologi) (95 % KI)	Cytologi-screening (triage med HPV) (95 % KI)
CIN2+ detektion	2,6 (1,3 till 4,7)	0,5 (0,0 till 2,6)
Remittering till kolposkopi	8,1 (5,7 till 11,2)	4,7 (2,3 till 8,5)

4.4.5 Kommentar

Den inkluderade studien ARTISTIC har hög validitet för aktuella svenska förhållanden, med det väsentliga undantaget att den aktuella populationen inte var vaccinerad [49]. Testningen gjordes med metoder som idag inte betraktas som helt moderna. Detta torde inte ha påverkat resultaten på något avgörande sätt. Studien analyserade bland annat sensitivitet och specificitet för CIN2+ mellan primär screening med cytologi (med HPV triage) och HPV (med cytologi triage) och fann ingen betydande skillnad. Analysen av resultaten för HPV-screening av kvinnor mellan 23 och 29 år hittar inte någon betydande skillnad beträffande vad som tidigare är känt för kvinnor över 30 år [3].

I studien från HPV FOCAL är screeningintervallen inte helt överensstämmande med svenska förhållanden och en kolposkopisk utredning sker av grupper som inte utreds direkt i Sverige. Emellertid är flera förhållanden likartade och studiens huvudresultat bedöms ha god relevans för Sverige.

Den australienska Compass-studien har också validitet för Sverige eftersom den genomförs i ett välorganiserat screeningprogram, även om uppföljning och utredning av HPV-positiva är mer aggressiv än här. Dess stora tillgång är att den redovisar data för en till stor del vaccinerad population. Studien är liten så stora skillnader i punktestimat (CIN2+ och kolposkopiremitteringar) är inte statistiskt signifikanta.

Tillgängliga forskningsresultat för primär HPV-screening i denna åldersgrupp är alltså mycket sparsamma och det är anmärkningsvärt att den enda studien med god relevans och överförbarhet är 12 år gammal. En rimlig slutsats av ofullständiga forskningsdata är att primär HPV-analys i åldrarna 23–30, a) kan leda till tidigareläggning av upptäckt av CIN2+, b) kan leda till ökat behov av kolposkopi initialt.

Konsekvenserna av tidigareläggande av CIN2+ är svåra att bedöma. De kan möjligen bidra till att sänka cancerincidensen i denna åldersgrupp med få cancerfall, men där har incidensen inte minskat sedan screening

introducerats i Sverige – till skillnad från alla äldre åldersgrupper.[3] Samtidigt ökar risken för detektion av självläkande CIN2-förändringar och kommer att ställa krav på vårdprogram och kolposkopi för att undvika skadlig överbehandling i en känslig åldersgrupp. Ökning av kolposkopibehov får betraktas som initial eftersom erfarenhet från många studier i andra ålderspopulationer visar att det följs av en sänkning efter första screeningomgången. Kolposkopi är en belastad resurs som kan ha svårigheter att klara även en initial volymökning. Det kan också ge problem med överdiagnostik när kolposkopier ökar i en population där andelen med CIN2+ kan förväntas att succesivt minska som en följd av vaccinationerna.

3. https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/cancerregistret/.

En möjlig hypotes är att primärscreening med HPV för kvinnor under 30 år kan ge färre positiva screeningresultat i denna alltmer vaccinerade kohort, än tidigare. I åldersgrupperna över 30 år får 9 procent av svenska deltagare besked om ett positivt prov i HPV-screening.[4] Motsvarande svenska data för åldersgruppen 23 till 29 år saknas naturligt nog men kan förväntas vara 2 till 3 gånger högre hos ovaccinerade [53]. Förekomsten av vaccintyper av HPV (bland annat 16 och 18) sjunker i vaccinerade åldersgrupper så problemen med hög överdiagnostik hos yngre kvinnor minskar [54].

4. Förebyggande av livmoderhalscancer i Sverige Verksamhetsberättelse och Årsrapport 2020 med data till och med 2019; Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx)

5. Medverkande

5.1 Projektgrupp

5.1.1 Sakkunniga

- Joakim Dillner, professor i infektionsepidemiologi, Institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet
- Björn Strander, docent, specialist i obstetrik och gynekologi, Avdelningen för obstetrik och gynekologi, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Akademin

5.1.2 Kansli

- Margareta Hedner, projektledare
- Naama Keenan Moden, biträdande projektledare
- Maja Kärrman Fredriksson, informationsspecialist
- Emma Wernersson, projektadministratör
- Jenny Odeberg, projektansvarig chef

Övriga från SBU:s kansli som bistått i arbetet med gallring och tabellering

- Jan Adolfsson
- Idha Kurtsdotter
- Laura Lintamo
- Emma Palmqvist Wodja
- Rebecca Silverstein

5.1.3 Bindningar och jäv

Sakkunniga har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklarationer om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

6. Ordförklaringar och förkortningar

Cellprov i livmoderhalscancerscreening	Hela proceduren kring provtagning och analys. Analysen kan antingen vara en cytologi eller ett HPV-test
CIN	Cervical Intraepitelial Neoplasia, histologisk diagnos som kräver ett vävnadsprov (biopsi) eller vävnad från till exempel en operation för att kunna fastställas. CIN1 är lindrig, CIN2 måttlig och CIN3 grav atypi eller dysplasi i cellerna
Cytologi	Mikroskopisk undersökning av ett cellutstryk
HPV	Humant papillomvirus (HPV) är en grupp virus som omfattar mer än 200 olika typer. HPV är en mycket smittsam sexuellt överförbar infektion och de flesta människor infekteras med en eller flera olika typer av viruset någon gång i livet
Högrisk HPV	Tretton HPV-typer klassificeras som högriskvirus och kan orsaka olika typer av cancer. HPV-typerna 16 och 18 är de vanligast förekommande högrisktyperna och orsakar omkring 70 procent av alla fall av livmoderhalscancer
Incidens	• Antalet fall av en viss sjukdom som uppträder i en befolkning under en viss tid; anges till exempel som antalet diagnoser per 1 000 invånare per år • Antalet av en viss studerad händelse i en klinisk prövning eller kohortundersökning, dividerat med antalet deltagare i gruppen. Graden av skillnad mellan två gruppers incidenstal kan uttryckas genom att det ena divideras med det andra till en incidenskvot
Kolposkopi	Undersökning av livmodermunnen med syfte att ge närmare information om avvikande celler som upptäckts i cellprov
Non-inferiority design	Studiedesign för att visa att ny behandling åtminstone inte är sämre än annan, ofta standardbehandling. Man sätter i förväg upp en marginal för hur mycket sämre effekt vi kan tänka oss att acceptera och ändå anse att den nya behandlingen är kliniskt likvärdigt med jämförande behandling
Relativ sensitivitet	Sensitiviteten av ett screeningtest där referensen är ett jämförande test
Relativ specificitet	Specificiteten av ett screeningtest där referensen är ett jämförande test
Sensitivitet	Egenskap hos diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt genom att utfalla positivt, det vill säga ge onormalt resultat
Specificitet	Egenskap hos diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla negativt, det vill säga ge normalt resultat)
Triage	Kategorisering för vidare omhändertagande. I denna rapport avses den undersökning som vid ett avvikande screeningtest görs för att ytterligare utreda vilka som ska undersökas vidare

7. Referenser

1. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P, Collaboration on S-S, et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. Bmj. 2018;363:k4823.
2. Chao YS, McCormack S. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019;05:30.
3. SBU. Screening för livmoderhalscancer med HPV-test. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 231. ISBN 978-91-85413-75-1.
4. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. [accessed Oct 15 2020]. Available from: https://www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/.
5. Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, Hedlund-Lindberg J, Strand AS, Sanner K, et al. Randomised study shows that repeated self-sampling and HPV test has more than two-fold higher detection rate of women with CIN2+ histology than Pap smear cytology. Br J Cancer. 2018;118(6):896-904.
6. Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, Hedlund-Lindberg J, Sanner K, Wikstrom I, et al. Randomised study of HPV prevalence and detection of CIN2+ in vaginal self-sampling compared to cervical specimens collected by medical personnel. Int J Cancer. 2019;144(1):89-97.
7. Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2019;20(2):229-38.
8. Ajenifuja OK, Ikeri NZ, Adeteye OV, Banjo AA. Comparison between self sampling and provider collected samples for Human Papillomavirus (HPV) Deoxyribonucleic acid (DNA) testing in a Nigerian facility. Pan Afr Med J. 2018;30:110.
9. Asciutto KC, Ernstson A, Forslund O, Borgfeldt C. Self-sampling with HPV mRNA analyses from vagina and urine compared with cervical samples. J Clin Virol. 2018;101:69-73.
10. Asciutto KC, Henningsson AJ, Borgfeldt H, Darlin L, Borgfeldt C. Vaginal and Urine Self-sampling Compared to Cervical Sampling for HPV-testing with the Cobas 4800 HPV Test. Anticancer Res. 2017;37(8):4183-7.
11. Bergengren L, Kaliff M, Larsson GL, Karlsson MG, Helenius G. Comparison between professional sampling and self-sampling for HPV-based cervical cancer screening among postmenopausal women. Int J Gynaecol Obstet. 2018;142(3):359-64.
12. Campos KL, Machado AP, Almeida FG, Bonin CM, Prata TT, Almeida LZ, et al. Good agreements between self and clinician-collected

specimens for the detection of human papillomavirus in Brazilian patients. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(3):352-5.
13. Catarino R, Vassilakos P, Bilancioni A, Bougel S, Boukrid M, Meyer-Hamme U, et al. Accuracy of self-collected vaginal dry swabs using the Xpert human papillomavirus assay. PLoS ONE. 2017;12(7):e0181905. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181905.
14. Catarino R, Vassilakos P, Bilancioni A, Eynde MV, Meyer-Hamme U, Menoud PA, et al. Randomized Comparison of Two Vaginal Self-Sampling Methods for Human Papillomavirus Detection: Dry Swab versus FTA Cartridge. PLoS ONE. 2015;10(12).
15. Chen K, Ouyang Y, Hillemanns P, Jentschke M. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for human papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42(12):1839-45. Available from: https://doi.org/10.1111/jog.13132.
16. Chernesky M, Jang D, Gilchrist J, Elit L, Lytwyn A, Smieja M, et al. Evaluation of a New APTIMA Specimen Collection and Transportation Kit for High-Risk Human Papillomavirus E6/E7 Messenger RNA in Cervical and Vaginal Samples. Sex Transm Dis. 2014;41(6):365-8. Available from: https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000125.
17. Cho HW, Hong JH, Min KJ, Ouh YT, Seong SJ, Moon JH, et al. Performance and Diagnostic Accuracy of Human Papillomavirus Testing on Self-Collected Urine and Vaginal Samples in a Referral Population. Cancer Res. 2020;24:24. Available from: https://doi.org/https://dx.doi.org/10.4143/crt.2020.1165.
18. Cho HW, Ouh YT, Hong JH, Min KJ, So KA, Kim TJ, et al. Comparison of urine, self-collected vaginal swab, and cervical swab samples for detecting human papillomavirus (HPV) with Roche Cobas HPV, Anyplex II HPV, and RealTime HR-S HPV assay. J Virol Methods. 2019;269:77-82.
19. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Henic E, Dillner J, Kannisto P. Vaginal self-sampling without preservative for human papillomavirus testing shows good sensitivity. J Clin Virol. 2013;56(1):52-6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.09.002.
20. Des Marais AC, Zhao Y, Hobbs MM, Sivaraman V, Barclay L, Brewer NT, et al. Home Self-Collection by Mail to Test for Human Papillomavirus and Sexually Transmitted Infections. Obstet Gynecol. 2018;132(6):1412-20.
21. Dijkstra MG, Heideman DA, van Kemenade FJ, Hogewoning KJ, Hesselink AT, Verkuijten MC, et al. Brush-based self-sampling in combination with GP5+/6+-PCR-based hrHPV testing: high concordance with physician-taken cervical scrapes for HPV genotyping and detection of high-grade CIN. J Clin Virol. 2012;54(2):147-51. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.02.022.
22. Du H, Duan X, Liu Y, Shi B, Zhang W, Wang C, et al. Evaluation of Cobas HPV and SeqHPV Assays in the Chinese Multicenter Screening Trial. J. 2021;25(1):22-6.
23. El-Zein M, Bouten S, Louvanto K, Gilbert L, Gotlieb W, Hemmings R, et al. Validation of a new HPV self-sampling device for cervical cancer screening: The Cervical and Self-Sample In Screening (CASSIS) study. Gynecol Oncol. 2018;149(3):491-7.

24. Geraets DT, van Baars R, Alonso I, Ordi J, Torne A, Melchers WJ, et al. Clinical evaluation of high-risk HPV detection on self-samples using the indicating FTA-elute solid-carrier cartridge. J Clin Virol. 2013;57(2):125-9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.02.016.
25. Guan Y, Gravitt PE, Howard R, Eby YJ, Wang S, Li B, et al. Agreement for HPV genotyping detection between self-collected specimens on a FTA cartridge and clinician-collected specimens. J Virol Methods. 2013;189(1):167-71. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.11.010.
26. Haguenoer K, Giraudeau B, Gaudy-Graffin C, de Pinieux I, Dubois F, Trignol-Viguier N, et al. Accuracy of dry vaginal self-sampling for detecting high-risk human papillomavirus infection in cervical cancer screening: a cross-sectional study. Gynecol Oncol. 2014;134(2):302-8.
27. Jentschke M, Chen K, Arbyn M, Hertel B, Noskowicz M, Soergel P, et al. Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2016;82:46-50. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.06.016.
28. Ketelaars PJW, Bosgraaf RP, Siebers AG, Massuger L, van der Linden JC, Wauters CAP, et al. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: Results of the VERA study. Prev Med. 2017;101:96-101.
29. Leeman A, Del Pino M, Molijn A, Rodriguez A, Torne A, de Koning M, et al. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable with a smear taken by a clinician or a brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population. Bjog. 2017;124(9):1356-63. Available from: https://doi.org/10.1111/1471-0528.14682.
30. Leinonen MK, Schee K, Jonassen CM, Lie AK, Nystrand CF, Rangberg A, et al. Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: A methodologic study of the impact of collection devices and HPV assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions. J Clin Virol. 2018;99-100:22-30. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.12.008.
31. Onuma T, Kurokawa T, Shinagawa A, Chino Y, Yoshida Y. Evaluation of the concordance in HPV type between self- and physician-collected samples using a brush-based device and a PCR-based HPV DNA test in Japanese referred patients with abnormal cytology or HPV infection. Int J Clin Oncol. 2020;25(10):1854-60.
32. Phoolcharoen N, Kantathavorn N, Krisorakun W, Sricharunrat T, Teerayathanakul N, Taepisitpong C, et al. Agreement of self- and physician-collected samples for detection of high-risk human papillomavirus infections in women attending a colposcopy clinic in Thailand. BMC Res Notes. 2018;11(1):136.
33. Reisner SL, Deutsch MB, Peitzmeier SM, White Hughto JM, Cavanaugh TP, Pardee DJ, et al. Test performance and acceptability of self- versus provider-collected swabs for high-risk HPV DNA testing in female-to-male trans masculine patients. PLoS ONE. 2018;13(3):e0190172.

34. Rohner E, Edelman C, Sanusi B, Schmitt JW, Baker A, Chesko K, et al. Extended HPV Genotyping to Compare HPV Type Distribution in Self- and Provider-Collected Samples for Cervical Cancer Screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020;29(12):2651-61.
35. Saidu R, Kuhn L, Tergas A, Boa R, Moodley J, Svanholm-Barrie C, et al. Performance of Xpert HPV on Self-collected Vaginal Samples for Cervical Cancer Screening Among Women in South Africa. J. 2021;25(1):15-21.
36. Satake H, Inaba N, Kanno K, Mihara M, Takagi Y, Kondo N, et al. Comparison Study of Self-Sampled and Physician-Sampled Specimens for High-Risk Human Papillomavirus Test and Cytology. Acta Cytol. 2020;64(5):433-41.
37. Saville M, Hawkes D, Keung M, Ip E, Silvers J, Sultana F, et al. Analytical performance of HPV assays on vaginal self-collected vs practitioner-collected cervical samples: the SCoPE study. J Clin Virol. 2020;127:104375.
38. Senkomago V, Ting J, Kwatampora J, Gukare H, Mugo N, Kimani J, et al. High-risk HPV-RNA screening of physician- and self-collected specimens for detection of cervical lesions among female sex workers in Nairobi, Kenya. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(2):217-24.
39. Stanczuk G, Baxter G, Currie H, Lawrence J, Cuschieri K, Wilson A, et al. Clinical validation of hrHPV testing on vaginal and urine self-samples in primary cervical screening (cross-sectional results from the Papillomavirus Dumfries and Galloway-PaVDaG study). BMJ Open. 2016;6(4):e010660. Available from: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010660.
40. Stanczuk GA, Currie H, Baxter G, Foster A, Gibson L, Graham C, et al. Cobas 4800 HPV detection in the cervical, vaginal and urine samples of women with high-grade CIN before and after treatment. J Clin Pathol. 2015;68(7):567-70.
41. Ting J, Mugo N, Kwatampora J, Hill C, Chitwa M, Patel S, et al. High-risk human papillomavirus messenger RNA testing in physician- and self-collected specimens for cervical lesion detection in high-risk women, Kenya. Sex Transm Dis. 2013;40(7):584-9.
42. Toliman PJ, Kaldor JM, Badman SG, Phillips S, Tan G, Brotherton JML, et al. Evaluation of self-collected vaginal specimens for the detection of high-risk human papillomavirus infection and the prediction of high-grade cervical intraepithelial lesions in a high-burden, low-resource setting. Clin Microbiol Infect. 2019;25(4):496-503.
43. Tranberg M, Jensen JS, Bech BH, Blaakaer J, Svanholm H, Andersen B. Good concordance of HPV detection between cervico-vaginal self-samples and general practitioner-collected samples using the Cobas 4800 HPV DNA test. BMC Infect Dis. 2018;18(1):348.
44. Twu NF, Yen MS, Lau HY, Chen YJ, Yu BK, Lin CY. Type-specific human papillomavirus DNA testing with the genotyping array: a comparison of cervical and vaginal sampling. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;156(1):96-100. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.12.023.
45. van Baars R, Bosgraaf RP, ter Harmsel BW, Melchers WJ, Quint WG, Bekkers RL. Dry storage and transport of a cervicovaginal self-sample by use of the Evalyn Brush, providing reliable human papillomavirus

detection combined with comfort for women. J Clin Microbiol. 2012;50(12):3937-43. Available from: https://doi.org/10.1128/JCM.01506-12.
46. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Henic E, Hortlund M, Dillner J, et al. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. J Clin Virol. 2013;58(1):155-60. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.06.029.
47. Hesselink AT, Berkhof J, van der Salm ML, van Splunter AP, Geelen TH, van Kemenade FJ, et al. Clinical validation of the HPV-risk assay, a novel real-time PCR assay for detection of high-risk human papillomavirus DNA by targeting the E7 region. J Clin Microbiol. 2014;52(3):890-6. Available from: https://doi.org/10.1128/JCM.03195-13.
48. Jaworek H, Koudelakova V, Drabek J, Vrbkova J, Zborilova B, Oborna I, et al. A Head-to-Head Analytical Comparison of Cobas 4800 HPV, PapilloCheck HPV Screening, and LMNX Genotyping Kit HPV GP for Detection of Human Papillomavirus DNA in Cervical and Cervicovaginal Swabs. J Mol Diagn. 2018;20(6):849-58.
49. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2009;10(7):672-82. Available from: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70156-1.
50. Canfell K, Caruana M, Gebski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: results of the Compass pilot randomised trial. PLoS medicine. 2017;14(9):e1002388. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002388.
51. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. Int J Cancer. 2017;140(2):440-8. Available from: https://doi.org/10.1002/ijc.30454.
52. Ogilvie GS. 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 - Journal of the American Medical Association (2018) 320: 1 (43-52) DOI: 10.1001/jama.2018.7464). JAMA - journal of the american medical association. 2018;320(1):43-52.
53. Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Diest PJ, Bleker OP, et al. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. Int J Cancer. 1993;53(6):919-23. Available from: https://doi.org/10.1002/ijc.2910530609.
54. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. 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. Available from: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30298-3.

Bilagor

- Bilaga 1. Sökdokumentation
- Bilaga 2. Exkluderade studier och studier med hög risk för snedvridning.
- Bilaga 3. Tabell över inkluderade studier

Till Bilagorna