

HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for alders- gruppen 25-33 år

Prosjektplan for en systematisk oversikt

Sammendrag

Langvarig infeksjon med humant papillomavirus (HPV) er en initierende årsak til utvikling av livmorhalskreft i 99% av tilfellene. I de fleste tilfeller er det likevel stor sannsynlighet for at en HPV-infeksjon går over av seg selv uten å føre til livmorhalskreft. Siden 1995 har Norge hatt et landsdekkende screeningprogram mot livmorhalskreft for kvinner i alderen 25 til 69 år (*Livmorhalsprogrammet*). *Livmorhalsprogrammet* har vært basert på primær cytologisk vurdering av celleprøver fra livmorhalsen, men fra 2022 innføres primær HPV-test av celleprøvene for kvinner mellom 34 og 69 år. Samme år inviteres det første årskullet som har fått HPV-vaksine gjennom barnevaksinasjonsprogrammet til screeningprogrammet.

Hensikten med denne systematiske oversikten er å undersøke fordeler og ulemper ved å bruke HPV-test i screeningprogram mot livmorhalskreft for kvinner mellom 25 og 33 år. Separate analyser og vurderinger skal gjøres for HPV-vaksinerte og uvaksinerte deltakere.

Vi vil gjennomføre et systematisk litteratursøk i relevante databaser. Titler, sammendrag og fulltekst av relevante referanser vil vurderes mot inklusjonskriteriene. Vi vil benytte det digitale verktøyet EPPI-Reviewer i seleksjonsprosessen, og bruke ulike maskinlæringsfunksjoner for å effektivisere prosessen. Vi vil hente ut og analysere data fra de inkluderte studiene og vurdere deres metodiske kvalitet med egnede sjekklister og verktøy. Vår tillit til resultatene, inkludert overføringsverdi til en norsk sammenheng, skal også vurderes. Resultatene vil sammenstilles og presenteres i en norskspråklig rapport.

Tittel:

HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for aldersgruppen 25-33 år

Prosjektplan for en systematisk oversikt

Oppdragsgiver:

Helsedirektoratet

Bestillingsdato:

15.02.2022

Leveringsfrist:

15.08.2022

Lag:

Jon-Vidar Gaustad (lagleder)
Martin Smådal Larsen
Randi Ingebjørg Krontveit

Fagfeller:

Kjetil Gundro Brurberg, FHI
Birgit Engesæter, Kreftregisteret
Christina Vogt, St. Olavs Hospital og NTNU

Godkjent av:

Hege Kornør, avdelingsdirektør, FHI
Kåre Birger Hagen, fagdirektør, FHI

Summary

Prolonged infections with human papillomavirus (HPV) have a causative role in the development of more than 99% of cervical cancer cases. The majority of HPV infections is nevertheless defeated by the immune system without causing cervical cancer. Since 1995, Norwegian women in the age group of 25 to 69 years have been invited to a national screening program for cervical cancer. The screening program have used conventional cytology to assess cell samples, but from 2022 cell samples will primarily be assessed by HPV-testing for the age group of 34 to 69 years. Also in 2022, the first cohort that was offered the HPV vaccine in the national vaccine program will be invited to the national screening program for cervical cancer.

The purpose of this systematic review is to investigate advantages and disadvantages by using HPV-testing in national screening programs for cervical cancer for the age group of 25 to 33 years. Separate assessments and analysis will be conducted for HPV-vaccinated and unvaccinated cohorts.

We will conduct a systematic literature search in relevant databases. Titles, abstracts, and full texts of relevant references will be assessed against the selection criteria. We will use EPPI-Reviewer in the selection process, including various machine learning functionalities to streamline the selection process. We will extract and analyse data from the included studies and assess their methodological quality with validated checklists and tools. Our confidence in the results, including transferability to the Norwegian context, will also be assessed. The results will be compiled and presented in a report written in Norwegian.

<p>Title: HPV-testing in the cervical cancer program for the age group of 25 to 33 years ----- Protocol for a systematic review ----- Commissioner: Norwegian Directorate of Health ----- Commissioned date: 15.02.2022 Due date: 15.08.2022 ----- Team: Jon-Vidar Gaustad (team leader) Martin Smådal Larsen Randi Ingebjørg Krontveit ----- Peer reviewers: Kjetil Gundro Brurberg, FHI Birgit Engesæter, Kreftregisteret Christina Vogt, St. Olavs Hospital and NTNU Approved by: Hege Kornør, Department Director, NIPH Kåre Birger Hagen, Specialist Director, NIPH</p>

Oppdrag

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk 15.02.2022 i oppdrag av Helsedirektoratet å utarbeide en systematisk kunnskapsoppsummering om fordeler og ulemper ved å bruke HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for kvinner under 34 år. Livmorhalsprogrammet har nylig endret screeningmetode fra primær cytologisk vurdering av livmorhalsprøven til primær HPV-testing for kvinner mellom 34 og 69 år. Denne kunnskapsoppsummeringen skal inngå i kunnskapsgrunnlaget når Rådgivningsgruppa for Livmorhalsprogrammet skal vurdere om og hvordan HPV-test bør brukes for kvinner under 34 år.

Innledning

Beskrivelse av problemet

På verdensbasis er livmorhalskreft den fjerde vanligste kreftformen blant kvinner (1). I Norge får over 300 kvinner livmorhalskreft hvert år, og mellom 70 og 90 kvinner dør av sykdommen (2). Livmorhalskreft rammer i stor grad yngre kvinner og halvparten av de som får diagnosen er under 45 år (2).

I mer enn 99 % av tilfellene er årsaken til livmorhalskreft langvarig infeksjon med humant papillomavirus (HPV) (3). Det finnes over 200 ulike typer HPV og flere typer er assosiert med forhøyet risiko for livmorhalskreft (4). HPV er svært vanlig, og de fleste seksuelt aktive personer blir smittet med HPV en eller flere ganger i løpet av livet. De fleste HPV-infeksjoner gir ingen symptomer og går over av seg selv, men enkelte kvinner kan få en langvarig infeksjon som kan føre til utvikling av livmorhalskreft etter mange år (vanligvis mer enn 10 år) (5). Sykdommen utvikler seg via celleforandringer i livmorhalsslimhinnen, og celleforandringene kan i mange tilfeller oppdages ved cytologisk vurdering av celleprøve fra livmorhalsen.

Siden 1995 har Norge hatt en landsdekkende masseundersøkelse mot livmorhalskreft for kvinner i alderen 25 til 69 år (*Livmorhalsprogrammet*). *Livmorhalsprogrammet* drives av Kreftregisteret og inviterer kvinner til regelmessig livmorhalsprøver. For kvinner under 34 år vurderes livmorhalsprøven med primær cytologisk undersøkelse ved et patologilaboratorium. Ved funn av lavgradig celleforandringer foretas en HPV-test. Hvis det påvises alvorlige celleforandringer eller vedvarende HPV infeksjon, henvises kvinnen til kolposkopi og vevsprøver (6). Ved kolposkopi undersøker en gynekolog livmorhalsen med et spesialtilpasset mikroskop (kolposkop) (7). Gynekologen ser etter unormale områder og kan ta små vevsprøver (biopsier). Celleforandringer som blir påvist i vevsprøver klassifiseres som «cervical intraepithelial neoplasia» (CIN), og graderes etter alvorlighet (CIN 1, CIN 2 og CIN 3). CIN 2 og CIN 3 regnes som alvorlige forstadier til kreft, og kvinner som får påvist CIN 2 eller CIN 3 henvises til behandling (konisering) (7). Ved konisering fjernes en kjegleformet bit av livmorhalsen der celleforandringen er lokalisert. Dersom det påvises livmorhalskreft, behandles kvinnen med kirurgi, strålebehandling og/eller medikamentell behandling (7). Detaljert beskrivelse av algoritmene i *Livmorhalsprogrammet* og flyttdiagram er tilgjengelig på Kreftregisterets nettsider (6): www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/HPV-i-primarscreening/

De siste 50 årene er forekomsten av livmorhalskreft i Norge redusert med nesten 40 %, og *Livmorhalsprogrammet* antas å være hovedgrunnen til denne reduksjonen (2). Et annet tiltak man forventer vil redusere forekomst av livmorhalskreft er HPV-vaksine. Fra 2009 har 12 år gamle jenter fått tilbud om HPV-vaksine gjennom barnevaksinasjonsprogrammet, og siden 2018 har også gutter fått samme tilbud (8). HPV-vaksiner gir beskyttelse mot HPV 16 og HPV 18 som er årsaken til ca. 70 % av alle livmorhalskrefttilfellene, og gir også kryssbeskyttelse mot andre HPV typer (1). Det er dokumentert at HPV-vaksiner gir mer enn 90 % beskyttelse mot utvikling av alvorlige forstadier til livmorhalskreft hos kvinner som ikke var smittet med HPV ved vaksinasjonstidspunktet (8). HPV-vaksine beskytter likevel ikke mot alle typer HPV, og også vaksinerne anbefales å delta i *Livmorhalsprogrammet*. Siden utviklingen av livmorhalskreft er langsom, forventes redusert forekomst av livmorhalskreft først om noen år når de første HPV-vaksinerte kullene når alderen hvor livmorhalskreft typisk opptrer.

Beskrivelse av tiltaket

Ved HPV-test brukes PCR-maskiner til å detektere arvestoffet til HPV i livmorhalsprøven, mens ved cytologisk vurdering granskes cellene i et mikroskop. Begge analysene kan gjøres på samme livmorhalsprøve og prøvetakingen av kvinnene ved screeningen er derfor den samme. Fordi celleforandringene som kan føre til livmorhalskreft forårsakes av HPV-infeksjon, kan HPV-test oppdage forstadier til livmorhalskreft tidligere enn cytologi (5). For unge kvinner er det likevel stor sannsynlighet for at en HPV-infeksjon går over av seg selv uten å føre til alvorlige celleforandringer (5). En positiv HPV-test innebærer derfor ikke nødvendigvis høyere risiko for livmorhalskreft for unge kvinner. En risiko ved å bruke HPV-test i *Livmorhalsprogrammet* er at kvinner som ikke vil utvikle kreft, utsettes for tilleggsundersøkelser, ekstra oppfølging og i verste fall unødvendig behandling som kan gi bivirkninger.

Primær HPV-test ble testet i et prøveprosjekt fra 2015 og gradvis innført i *Livmorhalsprogrammet* for kvinner mellom 34 og 69 år fra 2019 (5). Fra 2022 skal alle kvinner mellom 34 og 69 år tilbys primær HPV-test i stedet for primær cytologisk vurdering i *Livmorhalsprogrammet* (6). Hvis den primære HPV-testen er positiv, skal det også gjøres en cytologisk vurdering av livmorhalsprøven. Dersom det påvises alvorlige celleforandringer ved cytologi, henvises kvinnene til kolposkopi og vevsprøver på samme måte som for kvinner under 34 år (beskrevet over) (6). Hvis HPV-testen er positiv, men det ikke påvises alvorlige celleforandringer, anbefales det ny HPV-test etter 12 eller 24 måneder (5). Kvinner med negativ HPV-test har veldig liten risiko for å utvikle alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft de neste årene og kan vente fem år til neste livmorhalsprøve (6). Ved bruk av primær cytologisk vurdering anbefales det å gjøre ny livmorhalsprøve hvert tredje år. Detaljert beskrivelse av algoritmene i *Livmorhalsprogrammet* og flytdiagram for kvinner mellom 34 og 69 år er tilgjengelig på Kreftregisterets nettsider (6): www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/HPV-i-primarscreening/

HPV-test kan potensielt erstatte cytologisk vurdering i screeningprogram mot livmorhalskreft, men det finnes også mange måter de to testene kan kombineres. På bestilling

fra Helsedirektoratet skal vi vurdere effekten av tre forskjellige tiltak som kan være aktuelle i *Livmorhalsprogrammet* for kvinner mellom 25 og 33 år:

1. Erstatte primær cytologisk vurdering med primær HPV-test, på samme måte som gjeldende anbefaling for kvinner mellom 34 og 69 år.
2. Bruke både cytologi og HPV-test (cotesting).
3. Bruke HPV-test til å kvalitetssikre cytologi. Dette innebærer at livmorhalsprøven først vurderes med cytologi. Hvis livmorhalsprøven har normal cytologi, gjøres HPV-test. Dersom HPV-testen er positiv skal det gjøres en ny cytologisk vurdering (regranskning). Hvis livmorhalsprøven har unormal cytologi (ved første eller andre vurdering) følges gjeldende anbefaling.

Hvorfor det er viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen

Etter at det ble besluttet å innføre primær HPV-test for kvinner mellom 34 og 69 år i *Livmorhalsprogrammet*, har det kommet ny kunnskap om HPV-test for kvinner under 34 år. Den nye kunnskapen stammer fra andre land som har testet eller innført primær HPV-test ved nasjonale screeningprogram for kvinner fra 25 eller fra 30 år, inkludert Sverige, Danmark, Finland, Nederland, England, Italia, Tyrkia og Australia. Det er derfor behov for en ny kunnskapsoppsummering om effekter av HPV-test for kvinner under 34 år.

Videre blir det første årskullet som ble tilbudt HPV-vaksine gjennom barnevaksinasjonsprogrammet invitert til *Livmorhalsprogrammet* i 2022. Fordeler og ulemper ved HPV-test kan være annerledes for HPV-vaksinerte enn for uvaksinerte. Fordi stadig flere HPV-vaksinerte vil inviteres til *Livmorhalsprogrammet* framover, bør en ny kunnskapsoppsummering om effekter av HPV-testing inneholde separate analyser og vurderinger for HPV-vaksinerte og uvaksinerte kvinner.

Mål og problemstilling

Hensikten med denne systematiske kunnskapsoppsummeringen er å undersøke bruk av HPV-test i screeningprogram mot livmorhalskreft for kvinner mellom 25 og 33 år. Vi vil undersøke hvordan bruk av HPV-test påvirker antall funn av livmorhalskreft eller alvorlige forstadier til livmorhalskreft, antall henvisninger til kolposkopi og konisering, risiko for overbehandling, bivirkninger og livskvalitet. Vi vil sammenligne kombinasjoner av HPV-test og cytologisk vurdering med gjeldende norske anbefaling eller cytologisk vurdering alene.

Metode

Vi vil utføre en systematisk kunnskapsoppsummering i tråd med Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (9) og Cochrane Handbook (10). Vi vil søke i fem databaser, velge ut primærstudier basert på forhåndsbestemte inklusjonskriterier, hente ut og analysere data fra utvalgte studier, og vurdere den metodiske kvaliteten i studiene. Vi vil presentere en fullstendig vurdering av vår tillit til resultatene.

Inklusjonskriterier

Vi har følgende inklusjonskriterier:

Populasjon	<p>Kvinner under 34 år som deltar i screeningsprogram mot livmorhalskreft (eventuelt undergruppene 25-29 år og 30-33 år).</p> <p>Minst 50 % av populasjonen i primærstudiene må være innenfor oppgitt aldersgruppe (< 34 år), eventuelt må resultater rapporteres separat for undergrupper der minst 50 % av undergruppens deltakere er innenfor oppgitt aldersgrense.</p> <p>Det skal skilles mellom HPV-vaksinerte og uvaksinerte i analysene. Dersom en primærstudie ikke oppgir vaksinasjonsstatus antar vi at deltakerne er uvaksinerte.</p>
Intervensjon eller tiltak	<ol style="list-style-type: none">1. Primær HPV-test av livmorhalsprøven og cytologisk vurdering ved positiv HPV-test (gjeldende anbefaling for kvinner mellom 34 og 69 år).2. Både cytologisk vurdering og HPV-test av livmorhalsprøven (cotesting).3. Cytologisk vurdering av livmorhalsprøven, HPV-test ved normal cytologi og ny cytologisk vurdering ved positiv HPV-test.
Sammenligning	<ol style="list-style-type: none">1. prioritet: Cytologisk vurdering av livmorhalsprøven og HPV-test ved funn av lavgradig cytologi (gjeldende anbefaling for kvinner under 34 år i Norge).2. prioritet: Cytologisk vurdering av livmorhalsprøven.

Utfall	<p>Antall funn av: CIN grad 2 eller høyere (CIN 2+), CIN grad 3 eller høyere (CIN 3+), livmorhalskreft.</p> <p>Antall henvisninger til kolposkopi.</p> <p>Antall henvisninger til konisering.</p> <p>Antall overbehandlinger, der overbehandling defineres som funn av kun normale celler eller CIN grad 1 i konisatet.</p> <p>Dersom det rapporteres bivirkninger ved konisering vil vi hente ut dette (vanlige bivirkninger kan være prematur fødsel og abort, stenose i cervix, perforering av cervix,, infeksjoner, blødning)</p> <p>Livskvalitet dersom dette rapporteres</p> <p>Utfallene kan måles ved den aktuelle screeningen, ved oppfølgingsprøve for kvinner med testresultat som indikerer forhøyet risiko (normalt innen ett år) og/eller ved neste normale screening i henhold til screeningprogrammet (3 år ved cytologi-basert screening, 5 år ved HPV-screening).</p>
Studiedesign	<p>Prioritert rekkefølge:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Systematiske oversikter 2. Randomiserte kontrollerte studier (RCT) 3. Ikke-randomiserte studier <p>Ikke-randomiserte studier inkluderes bare dersom det ikke finnes relevante RCT.</p>
Publikasjonsår	2010 - 2022
Land/Kontekst	Høyinntektsland, som definert av Verdensbanken
Språk	Engelsk og skandinavisk
Annet	

- Med inklusjon av RCTer vil vi kunne antyde kausalitet, avhengig av studienes risiko for systematiske skjevheter.
- Vi vil inkludere ikke-randomiserte studier dersom det ikke finnes RCTer som vurderer effekten av tiltakene. Med hensyn til resultatene fra ikke-randomiserte studier vil vi være forsiktig med å antyde kausalitet.

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderer følgende typer studier og publikasjoner:

- Konferanseabstract/presentasjoner
- Kommentarer, debattinnlegg, lederartikler
- Studier som ikke er fagfellevurderte
- Tverrsnittstudier

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekarene Ingvild Kirkehei og Martin Smådal Larsen vil utarbeide en søkestrategi i samarbeid med prosjektgruppen og utføre søkene. Søket vil inneholde relevante kontrollerte emneord (f.eks. Medical Subject Headings), tekstord (ord tittel og sammendrag), og avgrensninger som gjenspeiler inklusjonskriteriene. Søket avsluttes etter planen i april 2022 og inkluderer søk i følgende databaser:

- Medline, (Ovid)
- EMBASE, (Ovid)
- PsycInfo, (Ovid)
- Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Database of Systematic Reviews)
- Epistemonikos

Søkene avgrenses til publikasjonsår fra og med 2010. Vi vil ikke bruke søkefilter for studiedesign.

Søk i andre kilder

Det vil ikke bli gjort søk etter pågående studier i databasene ClinicalTrials.gov og WHO ICTRP. Pågående studier fra de nevnte databasene indekseres i databasen Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Database of Systematic Reviews), og på denne måten vil pågående studier bli fanget opp ved å søke i denne databasen.

Utvelging av studier

To prosjektmedarbeidere (JVG, RIK og/eller MSL) gjør uavhengige vurderinger («screening») av titler og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi piloterer inklusjonskriteriene på de 200 første studiene, for å sikre at prosjektmedarbeiderne har en felles forståelse for inklusjonskriteriene. Studiene som vi er enige om at er relevante innhenter vi i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (JVG, RIK og/eller MSL) gjør uavhengige vurderinger av fulltekstene opp mot inklusjonskriteriene. Uenighet om vurderingene av titler/sammendrag og fulltekster løser vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider. Vi bruker det elektroniske verktøyet EPPI-reviewer i utvelgelsesprosessen.

Vi bruker maskinlæringsfunksjoner for å hjelpe oss med å vurdere titler og sammendrag mer effektivt. Enkelt sagt betyr maskinlæring at vi tar i bruk algoritmer som gjør at datamaskinen er i stand å lære fra og utvikle sin beslutningsstøtte basert på empiriske data.

I arbeidet med å vurdere titler og sammendrag benytter vi «priority screening» som er en rangeringsalgoritme i programvaren EPPI-Reviewer (11;12). Algoritmen læres opp

av forskernes avgjørelser om inklusjon og eksklusjon av referanser på tittel- og sammendragsnivå. Referanser som algoritmen anser som mer relevante blir skjøvet frem i «køen». På denne måten får vi et raskere overblikk over hvor mange referanser som muligens treffer inklusjonskriteriene enn om vi leser referansene i tilfeldig rekkefølge. Ved en tydelig utflating av inklusjonskurven i programvaren, vurderer én prosjektmedarbeider de gjenstående referansene alene, og vi vil vurdere å stoppe å screene manuelt basert på antakelsen om at de resterende referansene høyst sannsynlig er irrelevante.

Vi vil først lete etter systematiske oversikter og RCT (jfr. prioriteringsliste i inklusjonskriterier). For raskt å kunne identifisere referanser med systematiske oversikter som studiedesign, bruker vi eksisterende «systematic review» klassifiser i EPPI-Reviewer. Den er bygget, trent opp og validert på et stort antall helsefaglige referanser (12), som gjør at den med høy grad av sikkerhet klarer å skille mellom ønsket og ikke ønsket studiedesign innenfor dette fagfeltet. Referanser som blir klassifisert som < 50 % sannsynlig å være systematiske oversikter blir ikke vurdert i denne første fasen. For raskt å kunne identifisere referanser med RCT som studiedesign bruker vi «Cochrane RCT klassifiser» (13). Classifiseren er bygget, trent opp og validert på 280 000 helsefaglige referanser, som gjør at den med høy grad av sikkerhet klarer å skille mellom ønsket og ikke ønsket studiedesign innenfor dette fagfeltet. Dersom vi finner relevante RCTer, vil vi ekskludere studier klassifisert med 0-9% sannsynlighet for å være RCTer, uten å lese dem manuelt. Finner vi derimot ikke relevante RCTer vil vi lete etter ikke-randomiserte studier og dermed ikke automatisk ekskludere studier med lav sannsynlighet for å være RCTer.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vurderer risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene. For systematiske oversikter benytter vi sjekklister for systematiske oversikter fra Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (9) eller Amstar-2 (14). For RCTer benytter vi Cochranes Risk of Bias 2 (RoB 2) tool (15), og for ikke-randomiserte kontrollerte studier benytter vi Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) (16).

To medarbeidere (JVG og RIK) gjør disse vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løser vi ved diskusjon.

Uthenting av data

Én medarbeider (JVG eller RIK) henter ut data fra de inkluderte studiene og en annen (RIK eller JVG) kontrollerer dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Uenighet om vurderingene løser vi ved diskusjon. Vi bruker et pilotert datauthentingsskjema.

Vi henter ut følgende data fra de inkluderte studiene: bibliografiske data om publikasjonen, data om populasjon (inkludert alder og HPV-vaksinasjonsstatus), data om tiltak,

data om sammenligning, data om utfallsmålene, data om kontekst, variabler som ble justert for i analysene og studienes modeller/forståelser av kausalitet.

Analyser

Vi sorterer studiene og resultatene iht. sammenligningene identifisert på tvers av de inkluderte studiene (f.eks. tiltak 1 som beskrevet i inklusjonskriteriene *versus* sammenligning 1). Vi vil gjøre separate analyser for HPV-vaksinerte og uvaksinerte deltakere.

Effektestimater

For dikotome utfall, som forekomst av livmorhalskreft, beregner vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall målt med like målemetoder, som skår for livskvalitet, beregner vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall målt med ulike målemetoder, beregner vi standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference; SMD) med 95 % KI. SMD tilsvare Hedges g , som ofte tolkes på følgende måte: liten effektstørrelse=0,2, medium effektstørrelse=0,5 og stor effektstørrelse=0,8.

Der det er mulig beregner vi også RR, MD og SMD med 95 % KI for studier der forskerne ikke har oppgitt disse selv. Vi beregner effektestimater for relevante utfall rapportert i de inkluderte studiene, selv om det ikke er mulig å gjøre metaanalyser.

Metaanalyser

Vi sammenstiller resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser der det er mulig. Det vil si at studiene må være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning, utfallsmål, og ev. forvekslingsfaktorer som studien har justert for. Når det ikke er forsvarlig å utføre metaanalyser vil vi analysere resultatene narrativt.

Ettersom vi ikke kan forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall er identiske i de inkluderte studiene bruker vi random effekt-modell i metaanalysene. Random effekt-modellen tar utgangspunkt i at studiene har utvalg fra populasjoner som er ulike. Vi antar med andre ord at det ikke finnes én sann effekt, men at studiene hver for seg kan vise litt ulik effekt, og at vi finner en gjennomsnittlig effekt. Som regel gir dette noe bredere konfidensintervaller sammenlignet med fixed effekt-modellen. Hvis studiene oppgir både justerte og ujusterte effektestimater, bruker vi de justerte estimatene. Vi vil gjøre en parvis metaanalyse. Hvis vi inkluderer og ikke-randomiserte studier, vil vi gjøre separate analyser for disse studiene. Vi presenterer forestplots og samlede effekt-estimat for hver metaanalyse.

Vi vil undersøke mulige kilder til heterogenitet i studienes resultater ved å inspisere KI, beregne I^2 og Kj^2 , og ved å sammenligne subgruppeestimer. Vi vil utføre subgruppeanalyser av HPV-vaksinerte/uvaksinerte og for mindre aldersgrupper dersom dette rapporteres (f.eks. 25-29 år og 30-33 år). Vi vil også vurdere å utføre subgruppeanalyser av risiko for systematiske skjevheter (lav risiko/høy risiko). Subgruppeanalyse av HPV-

vaksinasjonsstatus og alder gjøres fordi det forventes at disse faktorene kan påvirke effekten av tiltakene, mens subgruppeanalyse av risiko for skjevhet kan gjøres for å vurdere i hvilken grad inkluderte med høy risiko for systematiske skjevheter påvirker effektestimaterne (sensitivitetsanalyse). Vi presenterer forestplots og samlede effektestimater for hver subgruppe.

Alle analyser og beregninger blir utført i programvaren Review Manager (17) og/eller Stata (18).

Narrative analyser

Vi beregner og viser effektestimater for relevante utfall rapportert i de inkluderte studiene, selv om det ikke er mulig å gjøre metaanalyser. Dersom de inkluderte studiene rapporterer de samme effektestimaterne (for eksempel, MD eller RR), presenterer vi forestplots uten «samlete effektestimater», og oppgir en forklaring i teksten.

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene, mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen bruker vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (19) og det digitale verktøyet GRADEpro (20). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>trolig</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket <i>muligens</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>uklart/usikkert</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi bruker studiedesign som utgangspunkt og vurderer så fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen: risiko for systematiske skjevheter (risk of

bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom studiene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direkthet (directness) og formidlingsskjevhet (publication bias).

Vi vil vurdere tilliten til resultatene for følgende utfall: Forekomst av CIN 2+, CIN 3+ og livmorhalskreft, antall henvisninger til kolposkopi, antall henvisninger til konisering, forekomst av overbehandling, bivirkninger ved konisering, livskvalitet.

To medarbeidere (JVG og RIK) vurderer tilliten til resultatene sammen. Uenighet om vurderingene løses de ved diskusjon.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (19) og www.gradeworkinggroup.org.

Andre vurderinger

Problemstillingen angår fordeler og ulemper ved å benytte HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for kvinner under 34 år. Siden det ikke er en del av oppdraget og følgelig heller ikke problemstillingen, vurderer vi ikke etiske eller økonomiske konsekvenser ved tiltakene. Vi vurderer heller ikke aspekter som aksept, likeverd, organisatoriske følger eller andre konsekvenser ved tiltaket. I en fremtidig beslutningsprosess vil det være viktig å vurdere slike aspekter og konsekvenser ved tiltakene samlet.

Leveranser og publisering

Hovedleveranse

Hovedleveransen fra dette arbeidet vil være en systematisk oversikt i rapportform. Rapporten er først og fremst beregnet for å utvikle faglige råd, men skal også kunne leses av et bredt publikum. Rapporten skal skrives i et klart språk på norsk. Vi vil publisere rapporten sammen med en nyhetssak på www.fhi.no to uker etter oversendelse til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportenes innhold som en eller flere artikler i vitenskapelige tidsskrifter.

Delleveranser

Som delleveranser vil vi sende oppdragsgiver prosjektplan og resultatet av enkelte trinn i oppsummeringsprosessen som skisseres i tidsplanen nedenfor.

Godkjent prosjektplan blir lagt ut på www.fhi.no sammen med en kort nettomtale av prosjektet.

Fagfelleevaluering av prosjektplan og rapport

To eksterne fagfeller, Birgit Engesæter ved Kreftregisteret og Christina Vogt ved St. Olavs Hospital og NTNU, og én intern fagfelle ved Folkehelseinstituttet, Kjetil Gundro Brurberg, fagfelleevaluerer prosjektplan og prosjektrapport.

Prosjektplan og prosjektrapport klareres av kontaktperson i ledelsen før de fagfelleevalueres av de to eksterne og den interne fagfellen og før godkjenning av fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak.

Tidsplan

Startdato: 16.03.2022

Leveringsfrist: 15.08.2022

Trinn/delleveranse	Fra dato	Til dato
<i>Utvikling av prosjektplan</i>	16.03.2022	08.04.2022
<i>Litteratursøk</i>	16.03.2022	04.04.2022
<i>Utvelging av studier</i>	11.04.2022	06.05.2022
<i>Vurdering av risiko for skjevheter</i>	09.05.2022	16.05.2022
<i>Uthenting av data</i>	16.05.2022	23.05.2022
<i>Analyser</i>	23.05.2022	13.06.2022
<i>Vurdering av tillit til resultatene</i>	13.06.2022	20.06.2022
<i>Rapportutkast</i>	20.06.2022	04.07.2022
<i>Fagfelleevaluering</i>	04.07.2022	07.08.2022
<i>Godkjenning</i>	08.08.2022	12.08.2022
<i>Oversendelse oppdragsgiver</i>	15.08.2022	15.08.2022
<i>Publisering</i>	29.08.2022	29.08.2022

Trinnene i tidsplanen er satt opp sekvensielt. Der vi vurderer det som hensiktsmessig vil vi likevel kunne gjøre trinn parallelt.

Tiltak ved ev. forsinkelse

Hvis det oppstår forhold som utgjør en risiko for at leveringsfristen ikke kan overholdes, som f.eks. uforutsett langtidsfravær blant prosjektmedarbeiderne, et større antall søketreff eller inkluderte studier enn rammene for prosjektet tillater å håndtere, eller andre forhold, vil ett eller flere av følgende tiltak være aktuelle:

- Økt bemanning innenfor den avtalte rammen av månedsverk
- Erstatte prosjektmedarbeidere ved fravær/sykdom
- Ytterligere avgrensninger i inklusjonskriterier (etter avtale med oppdragsgiver)
- Forlengelse av leveringsfristen (etter avtale med oppdragsgiver)

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

Fønhus MS, Dalsbø TK. Lavere risiko for forstadier til livmorhalskreft hos HPV-vaksinerte. Cochrane: Kort oppsummert. Forskningsomtale laget av Folkehelseinstituttet, 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2018/lavere-risiko-for-forstadier-til-livmorhalskreft-hos-hpv-vaksinerte.-cochra/>

Sæterdal IM, Juvet LK, Norderhaug IN. HPV RNA-test for livmorhalskreft. Systematisk oversikt laget av Folkehelseinstituttet, 2008. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/eldre/hpv-rna-test-for-livmorhalskreft/>

Sæterdal IM, Juvet LK, Norderhaug IN. HPV DNA-test for livmorhalskreft. Systematisk oversikt laget av Folkehelseinstituttet, 2008. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/eldre/hpv-dna-test-for-livmorhalskreft/>

Referanser

1. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.
2. Krefregisteret. Cancer in Norway 2020. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
5. Krefregisteret. Kvalitetsmanual for Livmorhalsprogrammet. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/Faglig-Radgivningsgruppe/kvalitetsmanual2/>
6. Krefregisteret. HPV i primærscreening. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/HPV-i-primarscreening/>
7. Folkehelseinstituttet. Humant papillomavirus (HPV), genitale infeksjoner - veileder for helsepersonell. 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/humant-papillomavirus-hpv-genitale-/>
8. Greve-Isdahl M. HPV-vaksine (Humant papillomavirus) - veileder for helsepersonell. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/hpv-vaksinasjon-humant-papillomavir/>
9. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet. 4. reviderte utg. Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/slik-oppsummerer-vi-forskning-2018v2-endret-2021.pdf>
10. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2. utg. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
11. Thomas J, Brunton J, Graziosi S. EPPI-Reviewer 4: software for research synthesis. EPPI-Centre Software. London: Social Science Research Unit, UCL Institute of Education; 2010.

12. Thomas JGS BJ, Ghouze Z, O'Driscoll P, Bond M EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis. EPPI-Centre, UCL Social Research Institute, University College London; 2020. Tilgjengelig fra: <https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Default.aspx?tabid=2967>
13. Thomas J, McDonald S, Noel-Storr A, Shemilt I, Elliott J, Mavergames C, et al. Machine learning reduced workload with minimal risk of missing studies: development and evaluation of a randomized controlled trial classifier for Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;133:140-51.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
15. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
16. Sterne JAC, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
17. RevMan 5 (Review Manager). Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
18. Stata 17. StataCorp LLC. Tilgjengelig fra: <https://www.stata.com/>
19. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
20. GRADEpro Guideline Development Tool: McMaster University and Evidence Prime Inc [lest]. Tilgjengelig fra: www.grade.pro