



HPV-screening av kvinner i alderen 25 til 33 år

Rapport utarbeidet av Algoritmegruppen
November 2022

Innhold

Oppsummering	3
1. Oppdrag og arbeidsgruppe	6
2. Bakgrunn og sykdom det screenes for	6
2.1 HPV, livmorhalskreft og kreftforebygging	6
2.1.1 HPV-screening	6
2.1.2 Livmorhalskreft over tid og økning blant de yngste	7
2.1.3 Ulemper ved screening	7
2.2 Globalt mål om å utrydde livmorhalskreft som et folkehelseproblem	7
2.3 Gjeldende screeninganbefalinger	8
2.3.1 Forventet gevinst av at HPV-screening er innført hos kvinner i alderen 34-69 år	8
2.3.2 HPV-vaksine	8
2.3.3 Nedsatt sensitivitet og positiv prediktiv verdi av cytologi blant vaksinerte kvinner	9
3. Evidens – HPV-screening av yngre kvinner	9
3.1 Norske modell-baserte studier	9
3.2 Kunnskapsoppsummering	10
3.3 Forventet endring i antall kolposkopier og biopsier	11
3.3.1 Tiltak for å redusere antall unødvendige oppfølginger og kolposkopier	13
3.3.2 Fremtidige tiltak for å redusere antall oppfølginger og screening av vaksinerte kvinner	13
3.4 Forventet endring i antall koniseringer	13
3.5 Forventet endring i antall krefttilfeller	14
3.6 Forventete direkte kostnader for helsemyndighetene	14
3.6.1 Bakgrunnstall for kostnadsanalysen	14
3.6.2 Vurderinger og valgt tatt ved utarbeidelse av kostnadsanalysen	15
3.6.3 Direkte kostnader for HPV-screening av kvinner 25 til 33 år i 2023	15
3.6.4 Direkte kostnader for cytologi-screening av kvinner 25 til 33 år i 2023	15
3.6.5 Merkostnader i 2023 ved innføring av HPV-screening og estimerte besparelser	15
3.7 Forventet redusert svartid og færre uegnede prøver	16
3.7.1 Svartid på cytologi-analyser	16
3.7.2 Andel uegnede prøver	16
3.8 Muliggjør hjemmetest til yngre	17
3.9 Kriterier for nasjonale screeningprogram i Norge	17
3.10 Anbefaling	18

OPPSUMMERING

- Helsedirektoratet har nedsatt en arbeidsgruppe (Algoritmegruppen) som har fått i oppdrag å fortløpende evaluere og foreslå tilpasninger i screeningalgoritmer til livmorhalsprogrammet. I denne rapporten er det gjort en vurdering av fordeler og ulemper ved å innføre HPV-screening for kvinner i alderen 25 til 33 år.
- Dagens screeningprogram mot livmorhalskreft anbefaler cytologi hvert tredje år (cytologi-screening) for kvinner i alderen 25 til 33 år og HPV-test hvert femte år (HPV-screening) for kvinner i alderen 34 til 69 år.
- Norge har høyest forekomst av livmorhalskreft i Norden. Dette kan relateres til mindre aggressiv catch-up HPV-vaksinering, mer konservativ innføring av HPV-screening, samt lavere screeningdekningsgrad i Norge sammenlignet med andre nordiske land.
- Økningen av livmorhalskreft forklares med en kraftig økning av HPV-smitte i samfunnet.
- Prosentvis økning er høyest for kjertelepitelkreft. Cytologi-screening har dårlig forebyggende effekt på kjertelepitelkreft i livmorhalsen.
- HPV-screening gir 60-70% bedre kreftforebygging sammenlignet med cytologi, og screeningintervallet kan økes fra 3 til minst 5 år med lavere risiko for å påvise alvorlige celleforandringer i løpet av screeningintervallet. Dette medfører færre screeningprøver.
- HPV-screening av kvinner yngre enn 34 år detekterer rundt 50% flere behandlingstrengende forstadier sammenlignet med cytologi.
- Tre norske modellanalyser viser at HPV-screening for kvinner yngre enn 34 år både reduserer kreftrisiko sammenlignet med cytologi-screening og er kostnadseffektivt. Det er estimert at innføring av HPV-screening til uvaksinerte kvinner fra 25 år kan redusere antall krefttilfeller blant kvinner i aldersgruppen 25 til 33 år med opp til 44 tilfeller av de nå rundt 50-70 tilfellene per år.
- En australsk randomisert studie støtter at HPV-screening er å anbefale også for HPV-vaksinerte kvinner. Flere studier har vist at den synkende forekomst av celleforandringer i den vaksinerte populasjonen, gir en signifikant lavere positive prediktiv verdi (PPV) for alvorlige celleforandringer ved cytologisk vurdering av livmorhalsprøven. Sverige, Australia og England screener vaksinerte kvinner med primær HPV-test.
- Innføring av HPV-screening til aldersgruppen 25-33 år medfører at opptil 30% av disse kvinnene kan teste HPV-positivt. Innføring av HPV-screening vil initialt medføre flere kolposkopier med biopsitaking. Anslagene viser at henvisning til kolposkopi etter screeningprøven for alle kvinner i alderen 25 til 69 år økes med maksimalt rundt 5% i forhold til 2021 tall dersom aldersgrensen senkes til 25 år. Ved en endring fra 1. januar 2023 vil totalt antall kolposkopier overskride 2021-nivå i 2023 og 2024. Fra 2025 vil kolposkopi-antallet være under 2021-nivå da det er forventet en betydelig reduksjon i antall kolposkopier i de HPV-vaksinerte-kohortene, uavhengig av screening-algoritme.
- Innføring av HPV-screening til yngre aldersgrupper vil forkorte prøvesvartid og redusere antall uegnede livmorhalsprøver fra 2,5% til 0,2%.
- Et HPV-positivt svar kan påføre kvinner en unødvendig belastning, og behandling av alvorlige celleforandringer kan gi noe økt risiko for premature fødsler. Tilpassing av oppfølgingsalgoritme kan kontrollere antall kolposkopi-henvisninger.
- Redusert alder for oppstart av HPV-screening åpner også opp for muligheten til å tilby HPV-hjemmetest til utvalgte kvinner, noe som er vist å bidra til økt deltakelse.

- Algoritmegruppen vurderer at en forbedret kreftforebyggende effekt oppveier ulempene ved å innføre HPV-screening til yngre kvinner, og anbefaler å innføre HPV-screening for kvinner yngre enn 34 år. Gruppen anbefaler å innføre HPV-screening for kvinner yngre enn 34 år på følgende måte:
 - Anbefaling 1: Innføring av HPV-screening til kvinner i aldersgruppen 30 til 33 år med dagens algoritme for HPV-screening.
 - Anbefaling 2: Innføring av HPV-screening til kvinner i aldersgruppen 25 til 29 år. Algoritmen for denne alderskohorten gjøres mindre aggressiv for å redusere antall kvinner som følges opp etter klinisk irrelevante HPV-infeksjoner. Kvinner hvor testen er HPV-positiv, men negativ for HPV16/HPV18 og cytologi er normal, anbefales ny prøve om tre år.

Rådgivingsgruppen til Livmorhalsprogrammet støtter anbefalingen fra Algoritmegruppen. Rådgivingsgruppen har sendt rapporten til høring til representantenes medlemsorganisasjoner for å få innspill først og fremst på kapasitet. Norsk patologiforening støtter anbefalingen (Vedlegg 1).

1. Oppdrag og arbeidsgruppe

Valg av screeningalgoritme (f.eks. målgruppe for screeningen, screeningfrekvens og primær screeningmetode) er avgjørende for å sikre at screeningprogrammet er tilpasset populasjonens sykdomsbyrde og preferanser, slik at man oppnår en god balanse mellom fordeler og ulemper ved screening. Fremover vil HPV-prevalensen i screeningpopulasjonen endres år for år pga av en økende andel kvinner som er HPV-vaksinert gjennom barnevaksinasjonsprogrammet. Optimal screening vil variere for de ulike kohortene, og uansett strategi som velges vil den innebære varierende grad av sub-optimal screening for enkelte deler av screeningpopulasjonen.

Helsedirektoratet har nedsatt en arbeidsgruppe (Algoritmegruppen) som har fått i oppdrag å fortløpende evaluere og foreslå tilpasninger i screeningalgoritmen til Livmorhalsprogrammet. I denne rapporten er det gjort en vurdering av fordeler og ulemper ved å innføre HPV-screening for kvinner i alderen 25 til 33 år i Norge.

Medlemmer i Algoritmegruppen er:

- Jannicke Mohr Berland – Patolog – Stavanger universitetssjukehus
- Irene Kraus Christiansen – Molekylærbiolog – HPV-ref.-laboratoriet, Akershus universitetssykehus
- Christine Monceyron Jonassen – Virolog – Sykehuset Østfold og Folkehelseinstituttet
- Kine Pedersen – Helseøkonom – Universitetet i Oslo og Oslo Economics
- Ingrid Baasland – Gynekolog – Baasland klinikken og Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
- Ameli Tropé – Leder, Livmorhalsprogrammet – Kreftregisteret
- Mari Nygård – Forsker - Kreftregisteret
- Nathalie Stør – Statistiker – Kreftregisteret
- Birgit Engesæter – Spesialrådgiver – Kreftregisteret

2. Bakgrunn og sykdom det screenes for

2.1 HPV, livmorhalskreft og kreftforebygging

2.1.1 HPV-screening

Persisterende infeksjon med human papillomavirus (HPV) er en avgjørende faktor i utviklingen av livmorhalskreft [2]. Det finnes over 200 ulike HPV-typer, men rundt 14 genotyper forårsaker livmorhalskreft. De fleste HPV-infeksjoner går over av seg selv i løpet av 1-2 år, men en vedvarende infeksjon kan gi kreftforstadier (såkalt cervikal intraepitelial lesjon grad 2 og 3 (CIN2 og CIN3)). Det tar vanligvis om lag 10-30 år fra en HPV-infeksjon inntreffer til eventuell utvikling av kreft [3].

Screening med cytologi eller HPV-test kan avdekke kreftforstadier på et tidlig tidspunkt, slik at man kan fjerne forstadiene ved konisering, før utvikling av kreft. Cytologi er en mikroskopi-undersøkelse for å påvise celleforandringer, mens HPV-tester, som tilfredsstiller krav i Norge for bruk i primærscreening, påviser tilstedeværelse av HPV DNA ved PCR-analyse. Randomiserte kontrollerte studier har vist at HPV-screening avdekker flere kreftforstadier enn cytologi (høyere diagnostisk sensitivitet), men medfører at flere får en positiv screeningprøve uten at de får bekreftet alvorlige celleforandringer (lavere diagnostisk spesifisitet og lavere positiv prediktiv verdi) og dermed må følges opp videre [4].

2.1.2 Livmorhalskreft over tid og økning blant de yngste

I 2021 hadde Norge høyest livmorhalskreftforekomst i Norden med en aldersjustert insidensrate på 9,6 per 100 000 kvinner med verden som standard [5]. Dette tilsvarer 345 kvinner diagnostisert med livmorhalskreft i 2021. Tallene reflekterer kreftforekomst i en hovedsakelig HPV uvaksinert populasjon med tilbud om organisert screening siden 1995. 62.5% av dem som utviklet livmorhalskreft i 2021 hadde ikke deltatt i screening som anbefalt [5].

Det har vært en markert fall i forekomsten av livmorhalskreft fra midten av 70-tallet og frem til i dag som knyttes til oppstart av organisert screening. Fra midt på 2000-tallet var det en økning i forekomst i aldersgruppen 35 til 49 år, og fra 2013 også en økning i aldergruppen 25 til 34 år [6]. Parallelt med økningen i krefttallene, har forekomst av alvorlige celleforandringer også økt betydelig de siste tiårene, noe som relateres til økt HPV-smitte i befolkningen og dermed en høyere bakgrunns risiko [7, 8]. Økningen er fremfor alt blant kjertelepitel forandringer, som gjenspeiler en betydelig økning i antall kjertelepitelkreft (adenokarsinom). Kjertelepitelkreft utgjør i 2021 over 25% av livmorhalskrefttilfellene [6], mens plateepiteltilfeller utgjør i underkant av 65% av tilfellene. Tilsvarende tall i 2010 var hhv 10% og 85%, noe som samsvarer med at cytologi screening har mindre forebyggende effekt på kjertelepitel livmorhalskreft enn plateepitel [9].

2.1.3 Ulemper ved screening

Ethvert screeningprogram innebærer både fordeler og ulemper. Fordelene ved screening, i form av redusert kreftrisiko, må avveies mot mulige ulemper. Screening medfører kostnader og ressursbruk for helsetjenesten og samfunnet, for eksempel i forbindelse med legekonsultasjoner, laboratorieanalyser og kvinnes tidsbruk forbundet med undersøkelsene. I tillegg kan screening medføre ubehag og engstelse for kvinnene som deltar, både i forbindelse med selve prøvetakingen og i ventetiden, både inntil prøvesvar foreligger og i tiden før eventuell videre oppfølging. Undersøkelse med kolposkopi og biopsitaking kan forårsake smerte og blødninger [10], mens behandling av høygradigecelleforandringer (konisering) er forbundet med noe økt risiko for prematur fødsel og andre uheldige svangerskapsrelaterte utfall [11, 12]. Nyere studier viser at gravide kvinner med celleforandringer som er ubehandlet, allerede har økt risiko for prematur fødsel [13]. Sammenligner man gravide kvinner med celleforandringer som ikke er behandlet med gravide som har vært gjennom standard konisering, har sistnevnte ytterligere økt risiko for prematur fødsel (odd ratio 1.37-1.77) [14]. Kvinner som har to eller flere koniseringer bak seg har en nesten fire ganger økt risiko for prematur fødsel [11]. For å unngå overbehandling av unge kvinner er det svært viktig med målrettet behandling og bruk av kolposkopi ved konisering. Fagmiljøet har de siste årene jobbet målrettet med kompetanseheving blant gynekologer på dette området. Dette særlig med tanke på å ikke fjerne mer vev enn nødvendig, og å unngå overbehandling. Det er kjent at en viss andel av CIN2-3 vil gå spontant tilbake av seg selv uten behandling. Tall fra studier anslår at det dreier seg om 20-40% [15-17]. Med økt HPV-testing, vil man oppdage flere med CIN2-3, også forandringer som ville gått spontant i regress. Det forskes på prognostiske markører, men foreløpig er det ingen som er tilgjengelig for klinisk bruk.

2.2 Globalt mål om å utrydde livmorhalskreft som et folkehelseproblem

I 2018 igangsatte WHO's generaldirektør et globalt initiativ for å eliminere livmorhalskreft som et folkehelseproblem. Målet er å redusere forekomsten av livmorhalskreft til under 4 per 100 000 personår ved vaksinasjon (minst 90 % av alle jenter ved fylte 15 år), screening (minst 70 % av kvinner i alderen 35-45 år screenet to ganger) og behandling (minst 90 % av kvinner med premaligne lesjoner behandles). En fersk modellbasert analyse anslår at Norge vil oppnå eliminering av livmorhalskreft innen 2039 under gjeldende HPV-vaksinasjons- og screeningspolitikk [1]. En måte å fremskynde denne datoen på er ved å innføre HPV-screening også til yngre kvinner. Australia, som har hatt både mer aggressiv vaksinerings og HPV-screening fra 25 års alder, har estimert at de vil få redusert

livmorhalskreftene til under 4 per 100 000 personår innen 2028 [18]. Sverige beregner å nå dette målet innen 2027 med HPV-screening fra 23 år, HPV-oppheftingsvaksinering av alle kvinner opp til 28 år og tilbud om HPV-hjemmetesting til alle [19].

2.3 Gjeldende screeninganbefalinger

Livmorhalsprogrammet inviterer kvinner i alderen 25 til 69 år til å delta i screening mot livmorhalskreft. Nåværende screeningalgoritme innebærer cytologisk vurdering av livmorhalsprøven for kvinner i alderen 25 til 33 år hvert tredje år og HPV-testing for kvinner i alderen 34 til 69 år hvert femte år.

HPV-screening for kvinner i alderen 34 til 69 år ble ferdig implementert i hele Norge første kvartal 2022, og erstattet primær cytologi-screening. Innføring av HPV-screening har vært en gradvis prosess som et pilotprosjekt i fire fylker fra 2015 og ble utvidet til nasjonal implementering fra 2019.

HPV-screening er så langt ikke implementert for kvinner under 34 år da det har vært bekymring for høy positivitetsrate av klinisk ikke-relevante infeksjon og tilhørende unødvendige oppfølgingsprøver, med de belastningene det innebærer for både kvinnene og screeningsystemet. Flere land har derimot nylig innført HPV-testing for yngre kvinner, og HPV-screening anbefales i England til kvinner i alderen 25-65 år¹, i Nederland for kvinner mellom 30-60 år², i Australia for kvinner mellom 25-74 år³ og i Sverige for kvinner mellom 23-65 år⁴.

Evidens for HPV-screening av kvinner under 34 år er beskrevet nærmere under kapittel «3.Evidens – HPV-screening av yngre kvinner».

2.3.1 Forventet gevinst av at HPV-screening er innført hos kvinner i alderen 34-69 år

En metaanalyse av fire randomiserte studier anslår at HPV-screening gir 60-70% bedre kreftforebygging sammenlignet med cytologi, og viser videre at screeningintervallet kan økes fra 3 til 5 år med tilsvarende risiko for å utvikle alvorlige celleforandringer i løpet av screeningintervallet [4]. Videre estimerer en modellanalyse og en studie at prevalensen av alvorlige celleforandringer i en HPV-screenet populasjon vil reduseres med rundt 30 prosent i andre screeningrunde [4]. Dette forklares med at en stor andel av kvinnene som er HPV-positive i andre runde, og som var HPV-negative i første runde, har en forbigående infeksjon og lavere prevalens av alvorlige celleforandringer.

2.3.2 HPV-vaksine

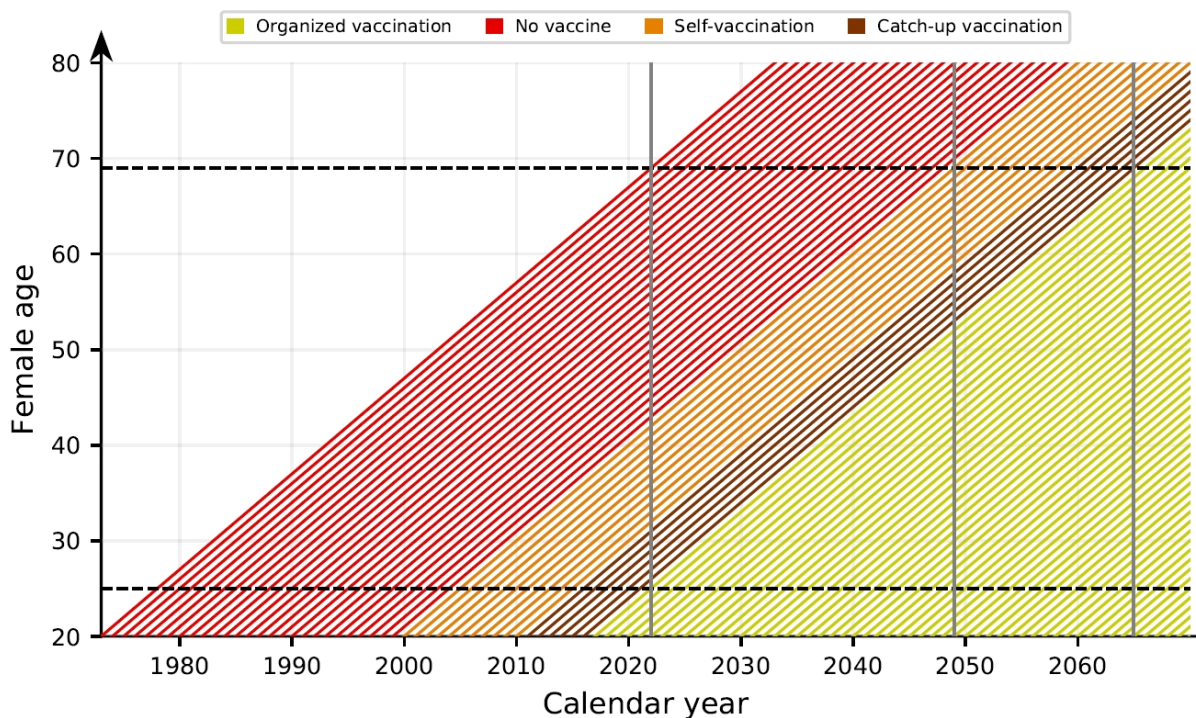
HPV-vaksinen ble en del av barnevaksinasjonsprogrammet i 2009. I 2022 fyller det første årskullet av HPV-vaksinerte kvinner 25 år og blir invitert til å delta i Livmorhalsprogrammet. De vaksinerte kvinnene vil i økende grad påvirke prevalensen av HPV i målgruppen for screeningprogrammet (kvinner alder 25 til 69 år). Dette vil igjen påvirke hva som er den mest egnede screeningalgoritmen. Figur 1 viser en oversikt over utviklingen av vaksinestatus for målgruppen frem til 2070. HPV-vaksinerte kvinner vil være vaksinert mot genotypene HPV16 og HPV18 som forårsaker rundt 65% av all livmorhalskreft i nordiske land [20]. En metaanalyse som oppsummer HPV-prevalens etter vaksinasjon basert på 23 artikler fra høykostnadsland viser at etter 5-8 år med vaksinasjon, er prevalensen av HPV16 og HPV18 signifikant redusert med hhv 83% og 66% blant kvinner i alderen 13 til 19 år og 20 til 24 år [21]. For deteksjon av alvorlige celleforandringer inkluderte metaanalysen 13 artikler og viste en tilsvarende reduksjon på 51% og 31%.

¹ - <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-care-pathway/cervical-screening-care-pathway>

² - <https://www.rivm.nl/en/cervical-cancer-screening-programme>

³ - <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/national-cervical-screening-program/providing-cervical-screening/understanding-the-cervical-screening-test>

⁴ - <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2021-11-7602.pdf>



Figur 1. Oversikt av utviklingen over vaksinestatus for kvinner i Livmorhalsprogrammet alder 25 til 69 år frem til 2070 (Personlig kommunikasjon med Mari Nygård 2020).

2.3.3 Nedsatt sensitivitet og positiv prediktiv verdi av cytologi blant vaksinerte kvinner

Nedgang i HPV prevalens forventes å medføre en reduksjon i sensitiviteten av cytologi, altså evnen til å påvise behandlingstrengende forstadier [22]. Nedgangen relateres blant annet til at det kan være vanskeligere å finne unormale forandringer i en populasjon med lav forekomst da screenerne i mindre grad eksponeres for celleforandringer. I tillegg vil det være forholdsmessig færre HPV-assosierte celleforandringer i forhold til inflammasjon og reaktiv atypi i livmorhalsprøvene [22]. Både svenske, australske og skotske studier har vist at den synkende prevalensen av celleforandringer i den vaksinerte populasjonen gir en signifikant lavere positive prediktiv verdi (PPV) for alvorlige celleforandringer ved cytologisk vurdering av livmorhalsprøven [23-25], noe som videre kan føre til at færre lesjoner blir diagnostisert per antall utførte utredninger [22]. Oppfølgingsstudie av den australske randomiserte Compass-studien viser at deteksjon av CIN2+ er høyere ved HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening uten signifikant økning av kolposkopiraten [26]. Videre indikerer resultater fra studien at HPV-screening er å anbefale for HPV-vaksinerte kvinner.

3. Evidens – HPV-screening av yngre kvinner

3.1 Norske modell-baserte studier

Tre norske studier har undersøkt både kostnadseffektiviteten [27] [28] og ressurs-avveiningene [29] ved å starte HPV-testing i primærscreening tidligere enn ved 34 års alder. Studiene er modell-baserte analyser med bruk av «Harvard-CC», en individ-basert simuleringsmodell av naturlig sykdomsforløp av livmorhalskreft [30]. Modellen har tidligere blitt brukt til å evaluere en rekke tilnærminger til

forebygging av livmorhalskreft i Norge [29, 31, 32] og andre land, for eksempel USA [33] og Sverige [34].

Den første studien viste at overgang til HPV-testing ved 34 års alder ga høyere helsegevinst (kreftreduksjon og leveår) til en lavere kostnad enn cytologi-basert screening [27]. I tilleggsanalyser inkluderte forfatterne også algoritmer som innebar overgang til HPV-test fra 31 års alder, og fant at overgang til HPV-test fra 31 års alder var mer kostnadseffektivt enn overgang fra 34 års alder, for både vaksinerte og uvaksinerte kvinner.

Den andre studien undersøkte konsekvensene (i form av redusert kreftrisiko og ressursbruk) av alternative screeningalgoritmer for uvaksinerte kvinner [29]. Forfatterne undersøkte til sammen 216 ulike screeningstrategier hvor alder ved overgang fra cytologi til HPV-test som primær test, lengde på screeningintervall, og oppfølging av HPV-positive kvinner ble variert. Studien viste at alder for å starte HPV-testing var den viktigste faktoren for å oppnå størst helsegevinst. Den nåværende strategien med HPV-testing fra 34 år er antatt å redusere livstidsrisikoen for å utvikle livmorhalskreft med 92,7 prosent sammenlignet med ingen screening. Ved å redusere startalderen for HPV-screening til hhv 31 og 25 år, øker helsegevinsten (i form av reduksjon i livstidsrisiko) til hhv 93,3 og 95,8 prosent sammenlignet med ingen screening. Å senke alderen for oppstart av HPV-basert screening fra 34 år til 25 år vil dermed redusere livstidsrisikoen for livmorhalskreft med 3,1 prosentpoeng. Studien viste samtidig at overgang til HPV-testing kan medføre økning i antall kolposkopier, og at oppfølgingsalgoritmen for HPV-positive/cytologi-negative kvinner er den viktigste faktoren for å begrense ressursbruken ved å redusere antall henvisninger til kolposkopi.

Den tredje studien undersøkte alternative screeningstrategier for vaksinerte kvinner [35]. Studien fant at for kvinner som er fullt vaksinert mot HPV-infeksjoner ved 12 års alder, er både dagens cytologi-baserte og den nåværende HPV-baserte screeningalgoritmen, designet for uvaksinerte kvinner over 34 år, mindre kostnadseffektive sammenlignet med alternative strategier. Alle kostnadseffektive strategier innebar primær HPV-testing, men studien viser at de alternative algoritmene medfører ulikt nivå på ressursbruk. For eksempel medførte HPV-testing fra 34 års alder 750 (620 – 880) kolposkopier i gjennomsnitt over kohorten levetid per 1 000 screenede kvinner, sammenlignet med 1 040 (860 – 1 220) ved HPV-testing fra 25 års alder. Den mest kostnadseffektive strategien innebar å screene HPV-vaksinerte kvinner betydelig sjeldnere enn i dag, med bare to screeningprøver i løpet av livet.

Oppsummert konkluderer modellanalysene med at HPV-screening gir bedre helsegevinst og er kostnadseffektivt i det norske screeningprogrammet både for HPV-vaksinerte og uvaksinerte kvinner i alderen 25 til 34 år.

3.2 Kunnskapsoppsummering

Folkehelseinstituttet utførte en kunnskapsoppsummering i 2022, på oppdrag fra Helsedirektoratet, om bruk av HPV-test blant kvinner i alderen 25 til 33 år [36]. Et systematisk litteratursøk ble gjennomført

Boks 1: Generelt om kostnadseffektivitetsanalyser

I en kostnadseffektivitetsanalyse er «kostnadseffektive» strategier de strategiene som enten har en lavere kostnad og en høyere helsegevinst, eller en lavere merkostnad per ekstra helsegevinst, sammenlignet med alternative strategier. Den «optimale» strategien avhenger av beslutningstakeres betalingsvillighet. I henhold til veileder for prioritering i helsetjenesten (Meld St. 34: 2015-2016), skal prioriteringer baseres på både kostnadseffektivitet og sykdommens alvorlighet. Dette innebærer at myndighetenes betalingsvillighet for et kvalitetsjustert leveår avhenger av sykdommens alvorlighet. Den eksakte betalingsvilligheten er hemmelig, men man regner med at betalingsvillighet ligger i intervallet 275 000 til 825 000 kroner, avhengig av alvorlighet. Gitt alvorlighetsgraden til livmorhalskreft har vi tidligere lagt til grunn at betalingsvilligheten for et kvalitetsjustert leveår for tiltak rettet mot livmorhalskreft er i intervallet 385 000 til 495 000 kroner [1].

og seks randomiserte studier ble inkludert. Kunnskapsoppsummeringen konkluderer at for uvaksinerte kvinner fører primær HPV-test sannsynligvis til flere henvisninger til kolposkopi (relativ risiko (RR) 1,45 (1,10 til 1,92)) og flere funn av CIN2+ (CIN2 og mer alvorlig dianose) og CIN3+ (hhv RR 1,18 (1,03 til 1,36) og RR 1,50 (0,96 til 2,35)) enn primær cytologi i første screeningrunde (tabell 1).

Kunnskapsgrunnlaget for HPV-vaksinerte kvinner er betydelig svakere enn for uvaksinerte og store konfidensintervall gjør det vanskelig å trekke konklusjoner. Det er behov for nye studier som undersøker effekt av screeningstrategier for HPV-vaksinerte kvinner. Kunnskapsoppsummeringen konkluderer med at primær HPV-test muligens fører til flere henvisninger til kolposkopi og muligens flere funn av CIN2+ og CIN3+ enn primær cytologi i første screening runde blant HPV-vaksinerte kvinner. Studien som kunnskapsoppsummeringen refererer til, var en oppfølgingsstudie av den australske randomiserte Compass-studien og viste at deteksjon av CIN2+ er høyere ved HPV-screening sammenlignet med cytologi-screening uten signifikant økning av kolposkopiraten for HPV-vaksinerte kvinner [26]. Videre indikerer studien med at HPV-screening er å anbefale for HPV-vaksinerte kvinner.

Tabell 1: Oppsummering over antall CIN2+ og CIN3+ som forventes diagnostisert og antall kolposkopier som kreves etter bruk av hhv primær cytologi og primær HPV-test i screeningprogrammet for uvaksinerte og HPV-vaksinerte kvinner i aldersgruppen 25-33 år. Den relative effekten av primær HPV-test sammenlignet med primær cytologi sammenlignes. Tabellen er modifisert fra FHI sin kunnskapsoppsummering om bruk av HPV-test for kvinner i alderen 25 til 33 år [36], og baserer seg på randomiserte studier med varierende antall deltakere.

Utfall	Forventede absolutte funn/behandlinger (95% KI)		Relativ risiko (95% KI)	Antall deltakere
	Primær cytologi	Primær HPV-test		
Uvaksinerte kvinner				
CIN2+	21 per 1000	25 per 1000 (22 til 29)	RR 1,18 (1,03 til 1,36)	35 234
CIN3+	14 per 1000	22 per 1000 (14 til 34)	RR 1,50 (0,96 til 2,35)	4 849
Kolposkopi	40 per 1000	58 per 1000 (44 til 77)	RR 1,45 (1,10 til 1,92)	35 234
HPV-vaksinerte kvinner				
CIN2+	5 per 1000	26 per 1000 (3 til 202)	RR 5,55 (0,72 til 42,7)	629
CIN3+	5 per 1000	22 per 1000 (3 til 169)	RR 4,54 (0,58 til 35,6)	629
Kolposkopi	47 per 1000	82 per 1000 (41 til 162)	RR 1,72 (0,86 til 3,41)	629

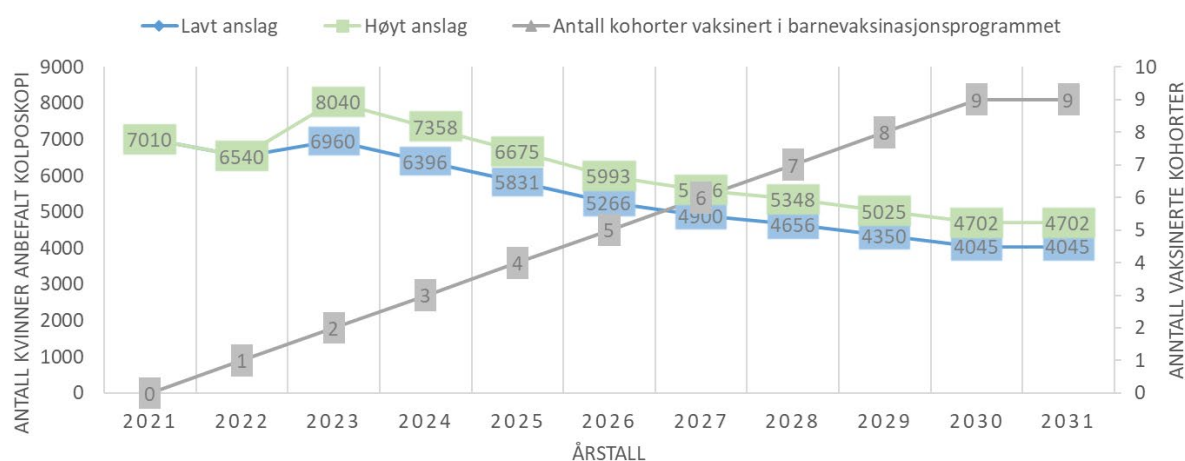
4. Innføring av HPV-screening til kvinner mellom 25 og 34 år i Norge

4.1 Forventet endring i antall kolposkopier og biopsier

Det er stor usikkerhet knyttet til hvordan innføring av HPV-screening til yngre kvinner vil påvirke antall kolposkopier. Ut ifra tall fra Sverige og Nederland er det forventet at opptil 30% av kvinnene kan være HPV-positive hvor rundt 50% av disse har normal cytologi [37, 38]. Basert på det samlede informasjonsgrunnlaget, herunder modellbaserte analyser, randomiserte studier og kunnskapsoppsummeringen fra FHI, samt statistikk fra Kreftregisteret, er det gjort et anslag på forventet endring i antall kvinner i alderen 25 til 33 år som henvises til kolposkopi basert på resultat av screeningprøven. Estimatenes bygger også på foreløpige tall fra en pågående modell-basert analyse av alternative triage strategier for HPV-vaksinerte og uvaksinerte kvinner [39].

Figur 2 og tabell 2 viser et grovt estimat over antall kolposkopier som generes ved å endre startalder for HPV-screening til 25 år. Det er angitt et lavt anslag på hhv 6% økning for aldersgruppen 25-29 år og 20% økning for aldersgruppen 30-33 år og tilsvarende høyt anslag på hhv 12% og 45%, basert på tall hentet fra flere studier [27-29, 38, 39]. Det må ta høyde for usikkerhet i anslagene. Anslagene viser at det maksimalt blir 15% økning i antall kvinner henvist til kolposkopi i aldersgruppen 25 til 33 år ved å senke aldersgrensen til 25 år med utgangspunkt i 2021-tall. Totalt antall kolposkopier kan overskride 2021-nivå i 2023 og 2024 ved oppstart av HPV-screening fra 25 år i 2023. Fra 2025 vil kolposkopi-antallet være under 2021-nivå da det er forventet en kraftig reduksjon i antall kolposkopier i de HPV-vaksinerte-kohorten. Første HPV-vaksinerte kohort ble invitert til deltakelse i screening-programmet i 2022, og i 2030 vil alle kvinner under 34 år ha fått tilbud om HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet. Kvinner i alderen 25 til 29 år generer høyest økning i antall kolposkopier i 2023, men effekt av vaksinen ses også først i denne gruppen og antall kolposkopier estimeres å bli lavere en 2021-tall i 2025 (tabell 2).

I absolutte tall, med stor sannsynlighet for variasjoner, blir det en økning fra rundt 7010 til 8040 kolposkopier i 2023 i aldersgruppen 25 til 33 år. Det vil utgjøre rundt 560 kolposkopier for Helse Sør-Øst, 210 for Helse Vest, 140 for Helse Midt og 90 for Helse Nord. Totalt antall kolposkopier i 2023 vil, grovt estimert, være rundt 5% høyere i forhold til 2021-tall for alle kvinner i alderen 25 til 69 år som henvises til kolposkopi etter screeningprøven.



Figur 2: Anslag over antall anbefalte kolposkopier per år ved å endre HPV-screening alder fra 34 til 25 år og antall HPV-vaksinerte kohorter i aldersgruppen 25 til 33 år.

Tabell 2: Estimert endring i antall kolposkopier i forhold til 2021-tall ved overgang til HPV-screening for kvinner ned til hhv 30 år og 25 år i en kohort med økende andel vaksinerte. Det er angitt et lavt og høyt anslag basert på flere studier [27-29, 38, 39].

Estimert antall kolposkopier pr år i forhold til 2021-tall								
30-33 år	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Lavt anslag, 6%	138	138	138	138	-228	-472	-778	-1083
Høyt anslag, 12%	277	277	277	277	-111	-369	-691	-1014
25-29 år								
Lavt anslag, 20%	-188	-753	-1318	-1882	-1882	-1882	-1882	-1882
Høyt anslag, 45%	753	71	-612	-1294	-1294	-1294	-1294	-1294

4.1.1 Tiltak for å redusere antall unødvendige oppfølginger og kolposkopier

For å redusere antall unødvendige oppfølginger og kolposkopier av kvinner i alderen 25 til 29 år etter klinisk irrelevante HPV-infeksjoner tilpasses algoritmen. Kvinner hvor testen er HPV-positiv, men negativ for HPV16/HPV18 og cytologi-resultatet er normalt, anbefales ny prøve om tre år, og ikke to år som er anbefalingen i den gjeldende nasjonale anbefalingen. HPV-positiv kvinner med unormale cytologi funn og HPV16/HPV18-positiv kvinner med normal cytologi, følger anbefalingene gitt i den nasjonale algoritmen.

Algoritmegruppen vurderer at tettere oppfølging av kvinner som er HPV16/HPV18 positiv med normal cytologi er å anbefale da HPV16/HPV18 forårsaker 89,8-91,9% av krefttilfellene hos kvinner under 30 år (Presentasjon av Joakim Dillner, Eurogin 2022). Algoritmegruppen vurderer også at kvinner som er HPV-positiv for andre genotyper og har normal cytologi, kan vente tre år til ny prøve. Dette begrunnes med at risikoen for å utvikle kreft er meget lav hos denne gruppen, og Algoritmegruppen anser det derfor som trygt å beholde samme intervall som er med dagens cytologi-screening.

4.1.2 Fremtidige tiltak for å redusere antall oppfølginger og screening av vaksinerte kvinner

For å optimalisere henvisninger til kolposkopi ytterligere, bør man utarbeide en mer alderstilpasset algoritme til de yngste kvinnene. Innføring av stratifisering basert på HPV genotype utover HPV16 og HPV18, som de har gjort i Sverige, eller nye triage-tester som metylering, er strategier som kan vurderes.

Algoritmegruppen vurderer at spesielt utvidet genotyping som en nærliggende strategi da tre av ni HPV-screening-laboratorier allerede har utvidet genotyping etablert i HPV-plattformen som benyttes. Den faglige argumentasjonen er også god da 93,0-97,5% av alle livmorhalskrefttilfellene blant kvinner under 30 år skyldes HPV16, HPV18 og HPV45 (Presentasjon av Joakim Dillner, Eurogin 2022).

Det er en kompleks oppgave å designe et screeningprogram til en dynamisk populasjon hvor den totale sykdomsbyrde vil endres år for år, samtidig som grad av flokkimmunitet blant de vaksinerte også øker over tid (lav for de første kullene) [24]. Oppfølgingsstudie av den australske randomiserte Compass-studien støtter at HPV-screening er å anbefale for HPV-vaksinerte [26]. Optimal screening vil variere for de ulike alderskohortene, og uansett strategi som velges vil den innebære varierende grad av sub-optimal screening for enkelte deler av screeningpopulasjonen. Algoritmegruppen poengterer at med en økende vaksinert kohort som skal screenes, må det fortløpende vurderes om gjeldende algoritme er den mest optimale. I fremtiden vil det bli aktuelt å øke screeningintervallet ytterligere utover fem år, muligens til bare to screeningprøver i løpet av livet som ble vist å være den mest kostnadseffektive strategien i modellanalyser [35].

4.2 Forventet endring i antall koniseringer

Det er estimert at antall alvorlige forstadier (CIN2+) som diagnostiseres øker med rundt 20% (tabell 1) ved endring til HPV-screening for kvinner i alderen 25 til 33 år. Som følge av økt diagnostisering, vil antall behandlinger (koniseringer) også forventes økt. I 2021 ble det utført 7231 koniseringer, 3253 blant kvinner i alderen 25 til 33 år. Det er gjort et grovt anslag på antall koniseringer fra 2023 til 2030 (tabell 3). I 2023 estimeres det, med stor sannsynlighet for variasjoner, at antall konisering øker med 581 tilfeller, noe som tilsvarer 17% økning i aldersgruppen og totalt 8% økning. Det vil utgjøre rundt 330 koniseringer for Helse Sør-Øst, 120 for Helse Vest, 80 for Helse Midt og 50 for Helse Nord.

I 2030 vil alle kvinnene i aldersgruppen 25 til 33 år ha fått tilbud om HPV-vaksinering gjennom barnevaksinasjonsprogrammet, og det er estimert en kraftig reduksjon i antall koniseringer, både etter HPV-screening og cytologi-screening. Antall koniseringer vil være under 2021-nivå i 2026.

Tabell 3: Estimert antall konisering blant kvinner i alderen 25 til 33 år etter hhv HPV-screening og cytologi-screening. Det er tatt hensyn til at det er en økende andel HPV-vaksinerte kvinner i aldersgruppen.

		2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Estimat antall koniseringer	HPV-screening	3915	3671	3426	3181	2936	2692	2447	2202
	Cytologi-screening	3335	3126	2918	2709	2501	2292	2084	1876
	Differanse	581	544	508	472	436	399	363	327

4.3 Forventet endring i antall krefttilfeller

Basert på usikkerhetsestimert hentet fra Ronco et al. [4] for kreftforebyggende effekt av innføring av HPV-screening, er reduksjon i antall krefttilfeller estimert. I den uvaksinerte kohorten er det anslag på at 2-22 krefttilfeller hvert år vil forebygges ved å starte HPV-screening ved 30 år, men 3-44 krefttilfeller vil forebygges ved å redusere aldersgrensen til 25 år (tabell 4). I en uvaksinert populasjon, er det 50 til 70 krefttilfeller i aldersgruppen 25 til 33 år hvert år i Norge.

I en HPV-vaksinert kohort vil antall tilfeller av livmorhalskreft reduseres betraktelig pga vaksinen. Det er derfor vanskelig å estimere reduksjonen i krefttilfeller ved innføring av HPV-screening i forhold til cytologi-screening i en vaksinert kohort, men norske modellanalyser indikerer at alle kostnadseffektive screeningstrategier for vaksinerte innebar primær HPV-test. Videre støtter oppfølgingsstudie av den australske randomiserte Compass-studien at HPV-screening er å anbefale for HPV-vaksinerte kvinner [26].

Tabell 4: Antall krefttilfeller i 2021 i Norge for aldersgruppen 25 til 69 år, og anslag over reduksjon i antall krefttilfeller ved endring til HPV-screening for kvinner ned til hhv 30 år og 25 år i en uvaksinert kohort. Prosenttall for estimert reduksjon er hentet fra Ronco et al [4].

		Antall krefttilfeller med HPV-screening fra 34 år, 2021-tall	
	25-29 år	25	krefttilfeller
	30-33 år	26	krefttilfeller
	34-69 år	226	krefttilfeller
	Samlet	277	krefttilfeller
Endre til HPV-screening fra 30 år, anslag for kvinner 30-33 år	Lavt anslag	Høyt anslag	
Prosentvis reduksjon i krefttilfeller	6 %	86 %	
Anslag reduksjon av krefttilfeller pr år	2	22	
Endre til HPV-screening fra 25 år, anslag for kvinner 25-33 år	Lavt anslag	Høyt anslag	
Prosentvis reduksjon i krefttilfeller	6 %	86 %	
Anslag reduksjon av krefttilfeller pr år	3	44	

4.4 Forventete direkte kostnader for helsemyndighetene

4.4.1 Bakgrunnstall for kostnadsanalysen

Kostnader ved å tilby HPV-screening til kvinner under 34 år er estimert for 2023 og inkluderer videre oppfølging for kvinner med funn utover 2023. Kostnadene avhenger i hovedsak av antall kvinner som deltar i screeningprogrammet; antall kvinner som har positiv screeningprøve og som møter til videre oppfølging (kolposkopi med biopsi); antall kvinner som avdekkes med alvorlige celleforandringer og mottar behandling for dette (konisering); kostnader forbundet med å administrere

screeningprogrammet; og kostnader forbundet med utførelse og analyse av screeningprøve, biopsi og konisering.

Datagrunnlaget for estimatene består i hovedsak av tall fra Kreftregisteret vedr antall brevutsendelser, screeningresultat og videre oppfølging med dagens screeninganbefalinger (cytologi) i aldersgruppen 25 til 33 år og med HPV-screening for kvinner 34 år, samt skandinaviske tall for HPV genotype prevalens [40]. Enhetspris for kostnadene er innhentet fra Kreftregisteret, Normaltariff 2022-2023 for fastleger og for avtalespesialister, Innsatsstyrt finansiering 2021 (regelverk IS-2966) og Poliklinikkforskriften.

4.4.2 Vurderinger og valgt tatt ved utarbeidelse av kostnadsanalysen

I kostnadsanalysen har vi lagt til grunn at kvinner screenet med primær HPV-test vil følge nåværende algoritme for HPV-screening for kvinner i alder 30 til 33 år. Det samme gjelder kvinner i alderen 25 til 29 år, med unntak av at de anbefales å vente 3 år ved en positiv HPV-test for andre genotyper enn HPV16/HPV18 og med normal cytologi. I analysene antas det at kvinner screenet med primær cytologi følger gjeldende algoritme for cytologi-screening. Vi har videre lagt til grunn at kvinner som avdekkes med alvorlige vevsforandringer (CIN2+) på biopsi henvises til konisering, uavhengig av primær screeningmetode. Kvinner med normal biopsi henvises til kontroll hos fastlege etter 12 måneder.

I kostnadsanalysen har vi inkludert kostnader til og med konisering eller første kontroll hos fastlege/gynekolog 12 måneder etter biopsi med normal/benign eller lav-gradige forandringer som diagnose. Vi har ikke inkludert videre oppfølging av koniserte, og vi har ikke inkludert kostnader forbundet med kreft i denne analysen.

4.4.3 Direkte kostnader for HPV-screening av kvinner 25 til 33 år i 2023

I modellen er det tatt utgangspunkt i at 96 436 kvinner i alderen 25 til 33 år deltar i screeningprogrammet i 2023 (tall fra Kreftregisteret 2021). Ved estimering av kostnadene relatert til HPV-screening er det antatt at HPV-prevalensen i snitt vil være 18,8% for kohorten som screenes i 2023 basert på prevalens som varierer fra 32% til 14% i alderen 25 til 30 år, og med to av ni kohorter som er HPV-vaksinert som ledd av barnevaksinasjonsprogrammet. Basert på norske resultat fra HPV-screening av 34-åringer, estimeres det at 25% av de HPV-positive kvinnene henvises direkte til utredning hos gynekolog, mens 75% blir anbefalt oppfølgingsprøve om ett, to eller tre år. Basert på disse antakelsene anslås det at de direkte kostnadene forbundet med HPV-screening av kvinner fra 25 til 33 år vil utgjøre 92,4 millioner kroner for helsetjenesten i 2023.

4.4.4 Direkte kostnader for cytologi-screening av kvinner 25 til 33 år i 2023

Kostnadene for cytologi-screening er estimert på bakgrunn av registrerte opplysninger fra 2021, og justert for å ta hensyn til at i 2023 vil to HPV-vaksinerte årskull bli screenet. Av de 96 436 kvinnene som screenes vil 8,5% ha en unormalt cytologi-resultat. 5% har lavgradige cytologiske forandringer hvor 45% av denne gruppen er HPV-negative, og anbefales ny screeningprøve om tre år. Rundt en femtedel av de HPV-positive er positiv for HPV16 og/eller HPV18 og anbefales utredning hos gynekolog, men resten anbefales ny HPV-test om 1 år. Samlet vil de direkte kostnadene forbundet med cytologi-screening for kvinner i alderen 25-33 år utgjøre 81,6 millioner kroner i 2023.

4.4.5 Merkostnader i 2023 ved innføring av HPV-screening og estimerte besparelser

Merkostnaden for helsemyndighetene i 2023 ved å erstatte cytologi-screening med HPV-screening for 25 til 33 år gamle kvinner er estimert til 10,8 millioner kroner. Livmorhalsprogrammet har tidligere blitt beregnet til å koste 163 millioner 2011-kroner i direkte utgifter for staten, som tilsvarer 203 millioner 2021-kroner [41]. Overgangen til HPV-screening for 25 til 33 år gamle kvinner utgjør dermed en økning på rundt 5,3% av de totale direkte kostnadene for Livmorhalsprogrammet i 2023. Direkte kostnadene, både for HPV-screening og cytologi-screening, vil reduseres i kommende år ved en økende vaksinert populasjon.

Ved å endre screeningstrategi til HPV-screening, vil antall screeningrunder i alderen 25 til 33 år reduseres fra tre til to runder, og dermed gi en betydelig reduksjon i de direkte kostnadene. Gitt anslagene for den første screeningrunden, som angitt ovenfor, utgjør den totale kostnaden for tre runder med cytologi-screening 245 millioner, mens de totale kostnadene av to runder HPV-screening utgjør 185 millioner. Selv om kostnadene over tid både vil påvirkes av at flere vaksinerte fødselskohorter kommer i screeningalder, samt at flere biopsier og koniseringer med HPV-screening bidrar til økte kostnader i oppfølgingen av disse kvinnene, vil det fortsatt være en betydelig besparelse å redusere antall screeningrunder.

4.5 Forventet redusert svartid og færre uegnede prøver

4.5.1 Svartid på cytologi-analyser

I Kvalitetsmanualen for Livmorhalsprogrammet anbefales det at 95 % av alle livmorhalsprøver skal besvares innen tre uker. Tabell 5 viser besvarelsestid for cytologi og HPV-tester for de fire regionale helseforetakene og laboratoriene enkeltvis fra januar til september 2022. Ingen av helseregionene, og kun 3–4 av 11 laboratorier, tilfredsstillers kvalitetsmålet. Dette gjelder både for cytologi og HPV-testing, men besvarelsestiden for HPV-testing er betydelig kortere. En årsak til lange svartider ved laboratoriene, er generasjonsskifte innen cytologi, noe som medfører mangel på screener-kapasitet. Reduksjon av cytologivolum er fordelaktig fordi 1) cytologi er den største flaskehalsen i screeningprogrammet og 2) rekruttering av screenere og patologer er vanskelig.

Algoritmegruppen mener at innføring av HPV-screening til kvinner mellom 25 og 33 år, vil øke muligheten for at alle laboratorier vil kunne besvare sine prøver innen tre uker.

Tabell 5: Besvarelsestid for cytologi og HPV-prøver fra sine respektive behandlende sykehus og helseforetak fra januar 2022 til og med september 2022. Tall er hentet fra kreftregisterets databaser.

Helseregion/ Lab	Besvarelsestid på cytologi-prøver			Besvarelsestid på HPV-prøver		
	0-3 uker (%)	4-6 uker (%)	over 6 uker (%)	0-3 uker (%)	4-6 uker (%)	over 6 uker (%)
Sørøst	76,2	23,5	0,2	91,2	8,6	0,2
OUS	63,9	35,2	0,9	83,6	15,9	0,5
Kalnes	98,9	1,0	0,1	99,3	0,6	0,0
Ahus	43,5	56,4	0,1	82,6	17,2	0,2
SiV	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0
Vest	86,6	6,5	6,9	93,4	3,5	3,0
HUS	78,3	9,8	11,9	89,2	5,6	5,2
SUS	98,2	1,8	0,0	99,4	0,6	0,0
Midt	26,0	37,2	36,8	30,0	39,0	31,1
St.Olav	15,0	33,3	51,7	15,7	36,8	47,4
Ålesund	51,2	46,3	2,6	55,5	42,8	1,7
Nord	81,4	17,2	1,3	92,0	7,5	0,5
UNN	94,5	5,4	0,1	96,3	3,6	0,1
Nordland	59,3	37,3	3,4	85,1	13,6	1,2

4.5.2 Andel uegnede prøver

På landsbasis er det ca. 2.6 % av cytologi-prøvene som er uegnede (tabell 6). Utfordringen er størst blant laboratoriene som benytter ThinPrep. For å redusere antall uegnede prøver vasker laboratoriene opptil 15% av prøvene.

Ved et uegnet prøveresultat, anbefales det at kvinnen tar en ny prøve innen 3 måneder. I 2021 var det ca. 9000 kvinner som ble anbefalt å ta en ny prøve. Taksrefusjon for prøvetaking og analyse av disse prøvene tilsvarer 4,4 millioner kr, i tillegg kommer kostnader for tapt arbeidstid for kvinnen og reisekostnader. En annen utfordring med uegnede prøver, er at en del kvinner ikke tar ny prøve som anbefalt. I 2020 tok rundt 66 % av kvinnene med uegnede cytologi eller HPV-prøver ny prøve innen 6 måneder. Andel uegnede prøver ved HPV-testing er svært lav (tabell 4).

Algoritmegruppen mener at reduksjonen i antall uegnede prøver ved innføring av HPV-screening for kvinner mellom 25 og 33 år er et viktig poeng i diskusjonen, da det medfører økonomisk besparelser, og ikke minst reduserer antall kvinner som ikke får et valid prøveresultat på screeningprøven sin.

Tabell 6: Prosentvis antall uegnede prøver fra januar 2022 til og med september 2022 i henhold til analysemetode, cytolog eller HPV-test, samt benyttet transportmedium SurePath eller ThinPrep. Tall er hentet fra Kreftregisteret.

Analysemetode	Egnet (%)	Uegnet (%)
Cytologi	97,4	2,6
SurePath	98,3	1,7
ThinPrep	96,7	3,3
HPV	99,96	0,2

4.6 Muliggjør hjemmetest til yngre

Innføring av HPV-screening til kvinner i aldersgruppen 25 til 33 år åpner opp for muligheten til å tilby HPV-hjemmetest til utvalgte kohorter i denne aldersgruppen. Hjemmetest er en kostnadseffektiv måte å øke dekningsgraden på [42], og er vist å øke dekningsgraden med opptil 10 prosentpoeng i Sverige (personlig kommunikasjon med Joakim Dillner, august 2022). Økt deltakelse er det viktigste kreftforebyggende tiltaket da rundt 60% av krefttilfellene diagnostiseres blant kvinner som ikke har deltatt i screeningprogrammet som anbefalt. Innføring av hjemmetest som en del av Livmorhalsprogrammet er under planlegging for kvinner som ikke har deltatt i screening de siste åtte årene eller lengre og for grupper med spesielle behov [43], og utrulling vil starte fra høsten 2023.

4.7 Kriterier for nasjonale screeningprogram i Norge

Helsedirektoratet utarbeidet 16 kriterier for nasjonale screeningprogram i Norge i 2014 [44]. Med den nåværende organiseringen oppfyller Livmorhalsprogrammet kriteriene. Algoritmegruppen har gjennomgått alle kriteriene, med spesielt fokus på kriterier 10-16 som adresserer organiseringen av screeningprogrammet, for å evaluere om en eventuell innføring av HPV-screening til kvinner fra 25 til 33 år vil kunne endre vurderingen.

I kriterium 11 står det: «Helsegevinstene må være større enn de negative effektene». Innføring av HPV-screening til kvinner i alderen 25 til 33 år vil identifisere mange HPV-positive uten cytologiske forandringer og med lav kreftrisiko. Dette er en gruppe som ved cytologi-screening vil få et normalt screeningresultat. Et HPV-positivt svar vil påføre de fleste en unødvendig bekymring, da kreftrisikoen er meget lav. Algoritmegruppen vurderer likevel at en forbedret kreftforebyggende effekt oppveier ulempene eventuelle bekymringer vil medføre.

I kriterium 14 står det: «Informasjon om deltakelse i screeningprogrammet må være kunnskapsbasert og bidra til informerte valg». En endring i screeningstrategi vil kreve detaljert informasjon og god kommunikasjon for å trygge deltakerne. Algoritmegruppen poengterer at ny kommunikasjonsstrategi og nytt informasjonsmaterieell må lages til helsepersonell, kvinner i målgruppen og for allmennheten.

I kriterium 15 står det: «Screeningprogrammet skal tilfredsstillere kravene til kostnadseffektivitet». Kostnadseffektiviteten ved å innføre HPV-screening til kvinner i alderen 25 til 33 år er omtalt i kapittel 3 i denne rapporten, og direkte kostnader under kapittel 4.4.

Algoritmegruppen vurderer at innføring av HPV-screening til kvinner i alderen 25 til 33 år ikke påvirker noen av de andre 13 kriteriene for nasjonale screeningprogram i Norge og konkluderer med at Helsedirektoratets 16 kriterier fortsatt vil være oppfylt ved HPV-screening av kvinner fra 25 til 33 år.

4.8 Anbefaling

Dagens screeningprogram mot livmorhalskreft anbefaler cytologi hvert tredje år for kvinner i alderen 25 til 33 år og HPV-test hvert femte år for kvinner i alderen 34 til 69 år.

Basert på norske modellanalyser, som viser at HPV-screening for kvinner yngre enn 34 år er kostnadseffektivt og reduserer kreftrisiko sammenlignet med cytologi-basert screening [27-29], og en ny kunnskapsoppsummering av seks randomiserte studier fra Folkehelseinstituttet som også konkluderer med at HPV-screening av yngre kvinner gir flere funn av alvorlige forstadier til livmorhalskreft sammenlignet med cytologiscreening [36], anbefaler Algoritmegruppen å innføre HPV-screening for kvinner yngre enn 34 år.

- Anbefaling 1: Innføring av HPV-screening til kvinner i aldersgruppen 30 til 33 år med dagens algoritme for HPV-screening.
- Anbefaling 2: Innføring av HPV-screening til kvinner i aldersgruppen 25 til 29 år. Algoritmen for denne alderskohorten gjøres mindre aggressiv for å redusere antall kvinner som følges opp etter klinisk irrelevante HPV-infeksjoner. Kvinner hvor testen er HPV-positiv, men negativ for HPV16/HPV18 og cytologi er normal, anbefales ny prøve om tre år.

Det er ønskelig at anbefaling 1 effektueres fra 01012023 og anbefaling 2 innen 01072023.

Rådgivingsgruppen til Livmorhalsprogrammet støtter anbefalingen fra Algoritmegruppen. Rådgivingsgruppen har sendt rapporten til høring til representantenes medlemsorgansisasjoner for å få innspill, først og fremst på kapasitet. Norsk patologiforening støtter anbefalingen (Vedlegg 1).

Anbefalingene innebærer at Livmorhalsprogrammet går over til HPV-screening for alle personer i målgruppen 25 til 69 år. HPV-screening er også en antatt bedre strategi med høyere positiv prediktiv verdi enn cytologi for screening av de vaksinerte kohortene som vil utgjøre en økende andel av målgruppen i tiden fremover. I tillegg til helsegevinstene og kostnadseffektivitetsforbedringene dette medfører, innebærer endringen en forenkling av kliniske retningslinjer ved at samme primære screeningmetode benyttes.

Bruk av HPV-testing for alle i målgruppen åpner dessuten for kostnadseffektive måter å øke dekningsgraden på gjennom såkalt HPV-hjemmetesting [42], som allerede er planlagt implementert for kvinner som ikke har deltatt i screening de siste åtte årene eller lengre og for grupper med spesielle behov [43].

Referanser:

1. Portnoy, A., et al., *Impact and cost-effectiveness of strategies to accelerate cervical cancer elimination: A model-based analysis*. *Prev Med*, 2021. **144**: p. 106276.
2. zur Hausen, H., *Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(9): p. 690-8.
3. McCredie, M.R., et al., *Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study*. *Lancet Oncol*, 2008. **9**(5): p. 425-34.
4. Ronco, G., et al., *Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials*. *Lancet*, 2014. **383**(9916): p. 524-32.
5. Engesaeter, B., et al., *Årsrapport 2021 - Screeningaktivitet og resultater fra Livmorhalsprogrammet*. 2022, Krefregisteret.
6. Krefregisteret, *Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft*. 2022, Krefregisteret.
7. Orumaa, M., et al., *Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: Nationwide study from 1992 to 2016*. *Int J Cancer*, 2019. **145**(10): p. 2629-2638.
8. Pedersen, K., et al., *Advancing the evaluation of cervical cancer screening: development and application of a longitudinal adherence metric*. *Eur J Public Health*, 2017. **27**(6): p. 1089-1094.
9. Andrae, B., et al., *Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(9): p. 622-9.
10. Group, T., et al., *After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial*. *BJOG*, 2009. **116**(11): p. 1506-14.
11. Kyrgiou, M., et al., *Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2016. **354**: p. i3633.
12. Jin, G., et al., *Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis*. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. **289**(1): p. 85-99.
13. Kyrgiou, M., et al., *Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **11**: p. CD012847.
14. Athanasiou, A., et al., *Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis*. *Lancet Oncol*, 2022. **23**(8): p. 1097-1108.
15. Ostor, A.G., *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review*. *Int J Gynecol Pathol*, 1993. **12**(2): p. 186-92.
16. Trimble, C.L., et al., *Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype*. *Clin Cancer Res*, 2005. **11**(13): p. 4717-23.
17. Skorstengaard, M., et al., *Conservative management of women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in Denmark: a cohort study*. *BJOG*, 2020. **127**(6): p. 729-736.
18. Hall, M.T., et al., *The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study*. *Lancet Public Health*, 2019. **4**(1): p. e19-e27.
19. *HPV self-sampling in Sweden leading to faster elimination of cervical cancer*. [cited 2022 13.october].
20. Dovey de la Cour, C., et al., *Human papillomavirus types in cervical high-grade lesions or cancer among Nordic women-Potential for prevention*. *Cancer Med*, 2019. **8**(2): p. 839-849.
21. Drolet, M., et al., *Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2019. **394**(10197): p. 497-509.
22. Franco, E.L., et al., *The expected impact of HPV vaccination on the accuracy of cervical cancer screening: the need for a paradigm change*. *Arch Med Res*, 2009. **40**(6): p. 478-85.
23. Sultana, F., et al., *Is the positive predictive value of high-grade cytology in predicting high-grade cervical disease falling due to HPV vaccination? Int J Cancer*, 2019. **144**(12): p. 2964-2971.
24. Lei, J., et al., *Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study*. *Br J Cancer*, 2020. **123**(1): p. 155-160.
25. Palmer, T.J., et al., *HPV immunisation and cervical screening--confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: a retrospective population-based cohort study*. *Br J Cancer*, 2016. **114**(5): p. 582-9.

26. Canfell, K., 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 Med, 2017. **14**(9): p. e1002388.
27. Burger, E.A., et al., *Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway*. Br J Cancer, 2012. **106**(9): p. 1571-8.
28. Pedersen, K., et al., *Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines*. Eur J Cancer, 2018. **91**: p. 68-75.
29. Burger, E.A., et al., *Choosing wisely: a model-based analysis evaluating the trade-offs in cancer benefit and diagnostic referrals among alternative HPV testing strategies in Norway*. Br J Cancer, 2017. **117**(6): p. 783-790.
30. Campos, N.G., et al., *An updated natural history model of cervical cancer: derivation of model parameters*. Am J Epidemiol, 2014. **180**(5): p. 545-55.
31. Burger, E.A., et al., *The Cost-Effectiveness of Cervical Self-Sampling to Improve Routine Cervical Cancer Screening: The Importance of Respondent Screening History and Compliance*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. **26**(1): p. 95-103.
32. Pedersen, K., et al., *Cost-effective management of women with minor cervical lesions: Revisiting the application of HPV DNA testing*. Gynecol Oncol, 2016. **143**(2): p. 326-333.
33. Kim, J.J., et al., *Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force*. Jama, 2018. **320**(7): p. 706-714.
34. Fogelberg, S., et al., *Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary HPV testing for unvaccinated women in Sweden*. PLoS One, 2020. **15**(9): p. e0239611.
35. Pedersen, K., et al., *Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines*. Eur J Cancer, 2018. **91**: p. 68-75.
36. Gaustad, J.V., R.I. Krontveit, and M.S. Larsen, *HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for aldersgruppen 25-33 år: systematisk oversikt*. 2022, Folkehelseinstituttet: Oslo.
37. Dillner, J., C. Örndal, and P. Spären, *Förebyggande av livmorhalscancer i Sverige. Verksamhetsberättelse och Årsrapport 2022 med data till och med 2021*. 2022, Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx): Stockholm.
38. Netherlands comprehensive cancer organisation. *National monitoring of the cervical cancer screening programme in the Netherlands 2020*. 2021.
39. Portnoy, A., et al., *Cost-effectiveness of primary HPV triage approaches among women in Norway: A model-based analysis*. forthcoming, 2022.
40. Nygard, M., et al., *Human papillomavirus genotype-specific risks for cervical intraepithelial lesions*. Hum Vaccin Immunother, 2020: p. 1-10.
41. Pedersen, K., et al., *Kostnader ved masseundersøkelsen mot livmorhalskreft*. Sykepleien, 2015: p. 62-71.
42. Pedersen, K., et al., *Switching clinic-based cervical cancer screening programs to human papillomavirus self-sampling: A cost-effectiveness analysis of vaccinated and unvaccinated Norwegian women*. Int J Cancer, 2022. **150**(3): p. 491-501.
43. Groeneveld, L., et al., *Implementering av hjemmeprøvetaking "hjemmetest" i Livmorhalsprogrammet*. . 2021, Kreftregisteret: Oslo.
44. Storvik, A.G., *Vil ha 16 kriterier for screening*, in *Dagens medisin*. 2014.

Vedlegg 1

From: Marit Valla <marit.valla@ntnu.no>
Sent: onsdag 2. november 2022 14:45
To: Livmorhals <Livmorhals@kreftregisteret.no>
Cc: akl <akl@ous-hf.no>; Mortensen Elin <Elin.Mortensen@unn.no>; Lars Gustav Lyckander <Lars.Gustav.Lyckander@ahus.no>
Subject: Høringssvar den norske patologforening

Hei,

Under er høringssvar fra den norske patologforening (DNP) vedr. nye retningslinjer for HPV-screening. Kopi til Katrine Lie, og DNPs leder (Elin Mortensen) og nestleder (Lars Gustav Lyckander).

Den norske patologforening slutter seg til anbefalingene gitt av algoritmegruppen med støtte fra Kreftregisterets ledelse og Rådgivningsgruppen for Livmorhalsprogrammet, fordi:

- Helsegevinstene ved å la hele screeningpopulasjonen få HPV primærscreening er større enn de negative konsekvensene (økt belastning for gynekologer og histologilaboratorier). Norge har høyest forekomst av cervixcancer i Norden og fra 2013 har vi hatt en insidens økning hos kvinner 25-34år. Siden 2010 har andel adenokarsinomer økt fra 10% til >25% - her har cytologiscreening spesielt lav sensitivitet.
- Kreftregisterets data tilsier at det maksimalt blir 15% økning i antall henvisninger til kolposkopi/biopsi i aldersgruppen 25-33år hvilket tilsier en økning på 5% ift 2021-tall. Fra 2025 vil behovet for kolposkopi/biopsi være lavere enn 2021 nivå. Nedgangen vil fortsette fordi stadig flere HPV vaksinerte kvinner inkluderes i screeningprogrammet. Økningen bør være håndterbar for histologilaboratoriene
- Det foreligger en grundig dokumentasjon på kostnadseffektivitet gjennom norske modellanalyser og FHI's kunnskapsoppsummering av seks randomiserte studier.
- Det blir enklere for laboratoriene og rekvirentene å forholde seg til en algoritme
- Reduksjon av cytologivolum er fordelaktig fordi 1) cytologi er den største flaskehalsen i screeningprogrammet og 2) rekruttering av screenere og patologer er vanskelig. Nasjonalt er det en stor andel av cytologilaboratoriene som har > 4 uker svartid på cervixcytologi, og som dermed ikke fyller kravene i Kvalitetsmanualen for Livmorhalsprogrammet.
- Krav til antall cervixcytologi for spesialistgodkjenning bør vurderes på nytt i lys av endring av algoritmer for screening, for ikke å forsinke spesialistutdanningen.

Med vennlig hilsen

Marit Valla

Sekretær DNP