

Notat - HPV-screening for kvinner 25-33 år

OPPSUMMERING

- HelseDirektoratet har nedsatt en arbeidsgruppe (Algoritmegruppen) som har fått i oppdrag å fortløpende evaluere og foreslå tilpasninger i screeningalgoritmer til Livmorhalsprogrammet. I dette notatet er det gjort en vurdering av fordeler og ulemper ved å innføre HPV-screening for kvinner i alder 25 til 33 år.
- Norge har høyest forekomst av livmorhalskreft i Norden. Dette kan relateres til mer konservativ innføring av HPV-screening, mindre aggressiv catch-up HPV-vaksinering, samt lavere dekningsgrad i Norge sammenlignet med andre nordiske land.
- 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.
- HPV-screening gir 60-70% bedre kreftforebygging sammenlignet med cytologi, og screeningintervallet kan økes fra 3 til 5 år med tilsvarende risiko for å utvikle alvorlige celleforandringer i screeningintervallet.
- HPV-screening av kvinner yngre enn 34 år finner rundt 50% flere funn av behandlingstrengende alvorlige 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 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.
- Innføring av HPV-screening til aldersgruppen 25-33 år medføre at opptil 30% av disse kvinnene kan være HPV-positive. 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.
- Et HPV-positivt svar kan påføre kvinner en unødvendig belastning, og behandling av alvorlige celleforandringer kan øke risikoen for premature fødsler. Bedre tilpassete oppfølgingsalgoritmer kan kontrollere antall kolposkopi-henvisninger og dermed redusere overbehandling.
- Redusert alder for oppstart av HPV-screening åpner også opp for muligheten til å tilby HPV-hjemmetest til utvalgte grupper av disse kvinnene, som kan 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.

1. Oppdrag og arbeidsgruppe

Valg av screeningalgoritme (f.eks. målgruppe for screening, 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 [24]. 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 dette notatet er det gjort en vurdering av fordeler og ulemper ved å innføre HPV-screening for kvinner mellom 25 og 34 år.

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 tilfredsstillt 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 livmorhalsforekomst 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 livmorhalskreft-tilfellene [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 2 eller flere koniseringer bak seg har en nesten 4 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 i 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.

Samlet sett, anser algoritmengruppen nytten med å oppdage flere tidlige stadier av livmorhalskreft og celleforandringer som potensielt ville utviklet seg til kreft som større, enn den risikoen en ev. overbehandling fører med seg.

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-oppheftingsvaksinerings 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 25-33 år hvert tredje år og HPV-testing for kvinner i alderen 34-69 år hvert femte år.

HPV-screening for kvinner i alderen 34-69 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 startet opp i 2015 som et pilotprosjekt i fire fylker 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 [23][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

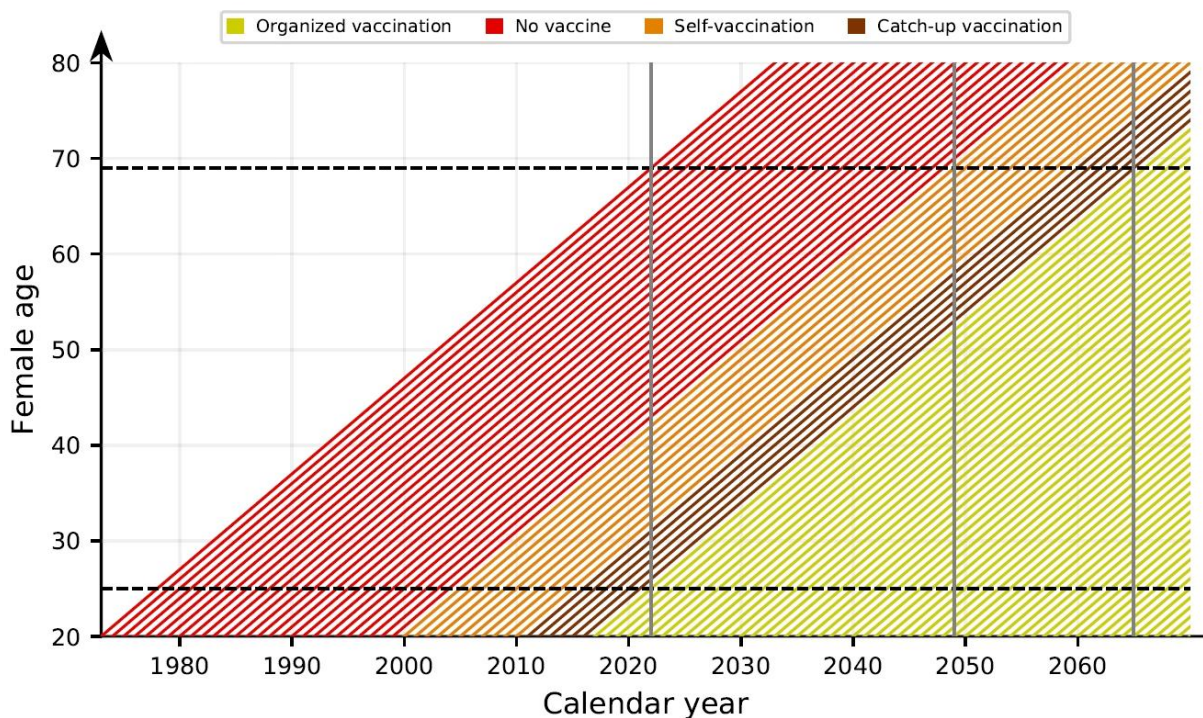
HPV-vaksinen ble en del av barnevaksinasjonsprogrammet i 2009. I 2022 fyller det første årskullet av HPV-vaksinerte kvinner 25 år og blir invitert til å delta i Livmorhalsprogrammet. De vaksinerte kvinnene vil i økende grad påvirke prevalensen av HPV i målgruppen for screeningprogrammet (kvinner alder 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 [4]. 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 [20]. 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 [21]. 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 [21]. Både svenske og australske studier har vist at den synkende prevalensen av celleforandringer i den vaksinerte populasjonen gir en lavere positive prediktiv verdi (PPV) for alvorlige celleforandringer ved cytologisk vurdering av livmorhalsprøven [8, 9], noe som videre kan føre til at færre lesjoner blir diagnostisert per antall utførte utredninger [21].

3. Evidens – HPV-screening av yngre kvinner

3.1 Norske modell-baserte studier

Tre norske studier har undersøkt både kostnadseffektiviteten [22] [23] og ressurs-avveiningene [24] 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 [25]. Modellen har tidligere blitt brukt til å evaluere en rekke tilnærminger til forebygging av livmorhalskreft i Norge [24, 26, 27] og andre land, for eksempel USA [28] og Sverige [29].

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 [22]. 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 [24]. Forfatterne undersøkte til sammen 216 ulike kombinasjoner av alder ved overgang fra cytologi til HPV-test i primærscreening, screeningintervall, og oppfølging av HPV-positive kvinner. 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 [30]. 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 [31]. Et systematisk litteratursøk ble gjennomført 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

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].

(1,10 til 1,92)) og flere funn av CIN2+ 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.

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 [31], 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

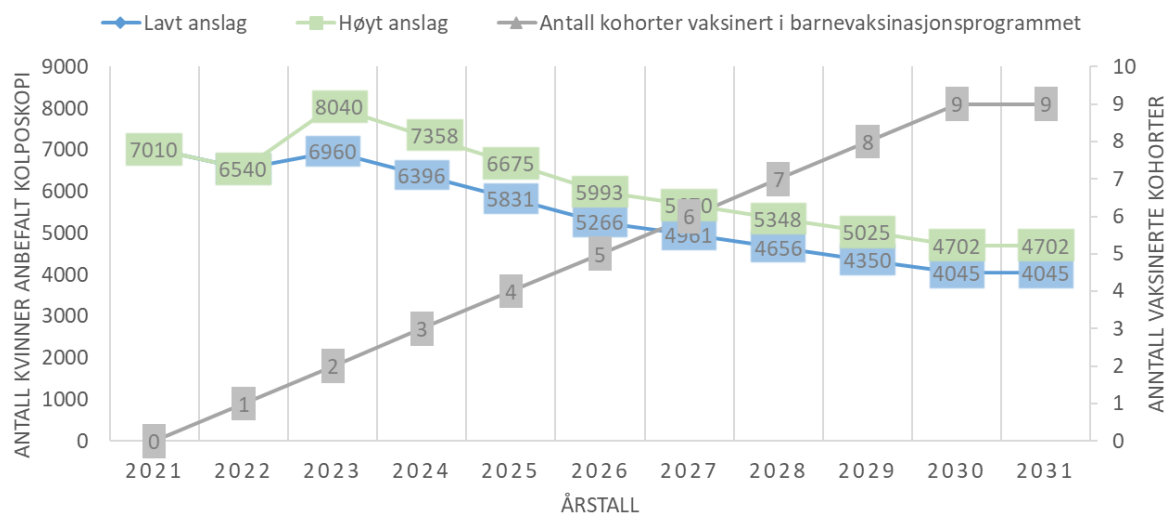
4. Innføring av HPV-screening til kvinner mellom 25 og 34 år i Norge

4.1 Forventet endring i antall kolposkopier

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 50% av disse har normal cytologi [32, 33].

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 [34].

Figur 2 viser et estimat over antall kolposkopier som genereres ved å endre startalder for HPV-screening til 25 år. Det er angitt et lavt og høyt anslag basert på tall hentet fra flere studier [22-24, 33, 34]. 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. I absolutte tall blir det en økning fra 7010 til 8040 kolposkopier. Dette tilsvarer en økning på rundt 5% i forhold til 2021-tall av antall kvinner i alderen 25 til 69 år som henvises til kolposkopi etter screeningprøven i løpet av ett år. Totalt antall kolposkopier vil 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 screeningprogrammet i 2022, og først i 2030 vil alle kvinner under 34 år ha fått tilbud om HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet.



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.

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. 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, venter 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 unødvendige oppfølginger og kolposkopier

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).

4.2 Forventet endring i antall krefttilfeller

Basert på usikkerhetsestimater 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 2-19 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 2). Det er ikke beregnet forventet antall krefttilfeller for vaksinerte kvinner, ettersom dette kun vil gjelde aldersgruppen 25 til 29 år de første årene, og tallene her er både små (25 tilfeller i dag) og det er dermed betydelig usikkerhet knyttet til hva antallet vil bli.

Tabell 2: 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].

Dagens algoritme med HPV fra 34 års alder - observerte tall fra 2021		
25-29 år	25	krefttilfeller
30-33 år	26	krefttilfeller
34-69 år	226	krefttilfeller
Samlet	277	krefttilfeller
Endre til HPV fra 30 års alder - anslag for aldersgruppen 30-33 år		
	Lavt anslag	Høyt anslag
Prosentvis reduksjon i krefttilfeller	6 %	86 %
Anslag reduksjon av krefttilfeller pr år	2	22
Endre til HPV fra 25 års alder - anslag for aldersgruppen 25-33 år		
	Lavt anslag	Høyt anslag
Prosentvis reduksjon i krefttilfeller	6 %	86 %
Anslag reduksjon av krefttilfeller pr år	3	44

4.3 Forventede kostnader ved implementeringen

WORK IN PROGRESS

4.4 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. Muligheten for hjemmetest gir en større valgfrihet rundt prøvetaking for deltakerne. Hjemmetest er en kostnadseffektiv måte å øke dekningsgraden på [35], og er vist å øke deltakelsen med opptil 10 prosentpoeng (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 [36], og utrulling vil starte fra høsten 2023.

4.5 Kriterier for nasjonale screeningprogram i Norge

Helsedirektoratet utarbeidet 16 kriterier for nasjonale screeningprogram i Norge i 2014 [37]. Med den nåværende organiseringen oppfyller Livmorhalsprogrammet kriteriene. Algoritmegruppen har gjennomgått alle kriteriene, med spesielt fokus på kriteria 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 informasjonsmaterieill 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 dette notatet.

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.

4.6 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 [22-24], 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 [31], anbefaler Algoritmegruppen å innføre HPV-screening for kvinner yngre enn 34 år. Rådgivingsgruppen til Livmorhalsprogrammet og Kreftregisterets ledelse støtter anbefalingen fra Algoritmegruppen.

- 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.

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 [35], 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 [36].

UTKAST

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. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Gaustad, J.V., R.I. Krøntveit, and M.S. Larsen, *HPV-test i screeningprogrammet mot livmorhalskreft for aldersgruppen 25-33 år: systematisk oversikt*. 2022, Folkehelseinstituttet: Oslo.
32. 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.
33. Netherlands comprehensive cancer organisation. *National monitorering of the cervical cancer screeningprogramme in the Netherlands 2020*. 2021.
34. Portnoy, A., et al., *Cost-effectiveness of primary HPV triage approaches among women in Norway: A model-based analysis*. forthcoming, 2022.
35. 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.
36. Groeneveld, L., et al., *Implementering av hjemmeprøvetaking "hjemmetest" i Livmorhalsprogrammet*. . 2021, Kreftregisteret: Oslo.
37. Storvik, A.G., *Vil ha 16 kriterier for screening*, in *Dagens medisin*. 2014.