



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Trygg implementering av HPV-testing i Livmorhalsprogrammet

DEBATT

AMELI TROPÉ

E-post: ameli.trope@kreftregisteret.no

Ameli Tropé (f. 1973) er ph.d., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og leder av Livmorhalsprogrammet ved Kreftregisteret.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BIRGIT ENGESÆTER

Birgit Engesæter (f. 1976) er MSc, ph.d. og arbeider som rådgiver og prosjektleder ved Livmorhalsprogrammet, Kreftregisteret.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARI NYGÅRD

Mari Nygård (f. 1969) er seniorrådgiver og seniorforsker og leder forskningsgruppen på humant papillomavirus ved Kreftregisteret.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRUDE ANDREASSEN

Trude Andreassen (f. 1966) er seniorrådgiver og leder for styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet i Helsedirektoratet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STEFAN LÖNNBERG

Stefan Lönnberg (f. 1976) er fastlege i Esbo, Finland, og forsker ved Finlands Cancerregister.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GISKE URSIN

Giske Ursin (f. 1961) er ph.d., direktør ved Kreftregisteret og professor II ved Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Våren 2015 ble en ny test innført i screeningprogrammet mot livmorhalskreft. Cytologisk vurdering av celleprøver fra livmorhalsen blir erstattet med testing for høyrisiko humant papillomavirus. I første omgang er den nye testen blitt innført i fire fylker under randomiserte og kontrollerte forhold.

Allerede i 2007 viste den første store randomiserte studien at testing for høyrisiko humant papillomavirus (HPV) er et likeverdig alternativ til cervixcytologi som screeningtest (1). HPV-basert screening har 23–27% høyere sensitivitet for forstadier til livmorhalskreft i forhold til cytologi, og fanger opp kvinner med forstadier tidligere i sykdomsforløpet (2). Metaanalyser viser større kreftforebyggende effekt og at effekten står i rimelig forhold til

kostnadene (3, 4).

I 2015 anbefalte man i europeiske retningslinjer HPV-basert screening som primær screeningmetode for kvinner over 34 år (5). Prøvetakingsteknikk er tilsvarende for begge analysemetodene. Væskebasert prøve benyttes, dvs. at cellene fra livmorhalsen overføres til et transportmedium før forsendelse til laboratoriet og analyse.

Randomisert innføring

Som et av de første landene i Europa, innførte Norge i 2015 primær HPV-testing i fire fylker: Rogaland, Hordaland, Sør- og Nord-Trøndelag (6). Frem til 2018 vil kvinner mellom 34 og 69 år, bosatt i et av de fire fylkene og født på partallsdato, få tilbud om HPV-test som primærscreening med fem års screeningintervall. Kvinner i samme aldersgruppe, født på oddetallsdager, får cytologisk undersøkelse av livmorhalsprøven med tre års screeningintervall. Randomisering gir mulighet for en umiddelbar sammenligning av korttidsendepunkt for de to screeningmetodene og fortløpende justeringer av implementeringsprosessen.

Endringene har medført nye arbeidsoppgaver og kompetansekrav, behov for nye IT-systemer og endring av infrastruktur ved laboratoriene i prøvefylkene. Laboratoriene har etablert nye rutiner for HPV-testing, utdannet personell og rustet seg for en kraftig økning av HPV-tester og reduksjon av cytologier. Som ledd i kvalitetssikringsarbeidet har en sammenligning mellom laboratorier vist at over 95% av 500 væskebaserte prøver hadde sammenfallende HPV-resultat (7). Evaluering av fordeling av cytologiske diagnoser etter positiv HPV-test har avdekket store forskjeller mellom laboratoriene i prøvefylkene. Tilbakemelding om sprikende diagnosefordeling til laboratoriene resulterte i en gjennomgang av diagnostiske kriterier og mer sammenfallende cytologiske resultater. Dette illustrerer hvor viktig det er å kvalitetssikre implementeringen av nye metoder fortløpende for å ha mulighet til å justere prosessene på et tidlig tidspunkt.

Det har, som forventet, vært en økning i antall henvisninger til gynekolog og patologilaboratorier i prøvefylkene etter at implementeringen startet opp. I tillegg til at man med HPV-testen oppdager flere forstadier til livmorhalskreft, henviser man med oppfølgingsalgoritmen for primær HPV-test flere kvinner direkte til utredning (8). Denne økningen ved første screeningrunde er helt nødvendig for å fange opp flere behandlingstrengende forstadier og er i tråd med erfaringer fra andre land (9). Den gradvise overgangen til primær HPV-test har gitt mindre press på spesialhelsetjenesten enn det en brå overgang til nye rutiner ville gjort, og dermed mulighet for å tilpasse kapasiteten til behovet. I påfølgende screeningrunder viser internasjonale studier en reduksjon i antall unormale screeningprøver (5).

Evalueringen underveis innebærer også analyse av oppmøte. Bærebjelken i et screeningprogram er deltagelse, og ved endringer i programmet er det viktig å opprettholde tillit blant deltagerne. Informasjonsarbeid for å øke kunnskapen om humant papillomavirus og HPV-testing pågår kontinuerlig, og kvinnene i målgruppen for screening får informasjonsskriv tilsendt sammen med påminnelsesbrevene. Endringer i Livmorhalsprogrammet har også vært omtalt i lokalaviser og på Kreftregisterets nettside. I en pågående studie undersøker man kvinnenes opplevelse av HPV-testing og forståelse av informasjonen som er blitt gitt.

Faglige og politiske forberedelser

Store endringer i et screeningprogram krever grundige faglige og politiske forberedelser. Rådgivningsgruppen for Livmorhalsprogrammet nedsatte så tidlig som i 2008 Arbeidsgruppe for primærscreening med HPV, som skulle samle faglig evidens for en eventuell endring av det norske screeningprogrammet. På bakgrunn av dette arbeidet ble gruppe II opprettet i 2009 av Helsedirektoratet med instruks om å planlegge hvordan HPV-test i primærscreening kunne anvendes innenfor rammene av det eksisterende

screeningprogrammet i Norge. Gruppe II foreslo en implementeringsstudie i fire fylker fra 2011, og kostnad-nytte-analysene viste at HPV-screening ville være samfunnsøkonomisk nyttig i et lengre perspektiv (4). Prosjektet ble på det tidspunktet ikke igangsatt på grunn av manglende finansiering.

I 2013 leverte gruppe II en rapport som anbefalte en gradvis og randomisert innføring av HPV-test i fire fylker, med det formål å vise at resultatene fra randomiserte vitenskapelige studier er gyldige i populasjonsbasert rutinedrift i Norge (10). Arbeidsgruppen ønsket å få bekreftet at HPV-basert screening hadde tilsvarende eller bedre evne til å redusere antall tilfeller av livmorhalskreft som den eksisterende screeningmetoden med cytologi. Utfordringen med dette var at i løpet av den første screeningrunden ville kun forekomst av korttidsendepunkt, som antall behandlingstrengende celleforandringer, oppmøte og ressursbruk, kunne bli evaluert. Sammenligning av antall krefttilfeller ville først være mulig etter andre screeningrunde, det vil si tidligst etter åtte år.

Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet mente evidensen for økt sensitivitet med HPV-basert screening var tilstrekkelig, og så ingen grunn til å utføre enda en HPV-studie. Styringsgruppen støttet derimot arbeidsgruppens anbefaling om at en så stor endring i screeningprogrammet burde implementeres gradvis og randomisert for å sikre en kontinuerlig evaluering av prosessindikatorer. I samarbeid med Kreftregisteret og Helsedirektoratet anbefalte styringsgruppen derfor ikke en studie, men en kontrollert innføring av primær HPV-test for kvinner i alderen 34–69 år i deler av landet. Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten støttet også implementering av HPV-test (11). Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) var enig med vurderingen gjort av Kreftregisteret og styringsgruppen om at implementeringen lå utenfor helseforskningsloven, og implementeringen ble godkjent av personvernombudet ved Oslo universitetssykehus.

I 2014 startet fagekspertise fra de involverte helseregionene arbeidet med å forberede implementeringen av primær HPV-test. Arbeidet omfattet blant annet gjennomføring av en offentlig anbudsrunde i regi av helseforetakenes innkjøpsservice for valg av HPV-test, etablering av infrastruktur og rutiner i laboratoriene, informasjonsformidling om HPV-testing og den nye testmetoden til kvinnene og helsepersonell, og endring av påminnesrutiner og datahåndtering ved Kreftregisteret (12). Videre ble ny oppfølgingsalgoritme for ulike analysesvar bestemt (8).

Fremtidsperspektiver

HPV-basert screening antas å være bedre egnet for en populasjon med lavere prevalens av celleforandringer, som er tilfellet i en HPV-vaksinert kohort. Dette er allerede aktuelt i Norge da kvinner opp til 26 års alder er blitt tilbudt opphentingsvaksine fra høsten 2016. Det blir enda mer relevant i 2022 når første fødselskull av jenter som ble tilbudt vaksinen i 12–13-årsalderen, blir 25 år og inviteres til å delta i Livmorhalsprogrammet. HPV-basert screening gjør det også mulig å ta prøver hjemme istedenfor hos lege, noe som har vist å øke oppmøtet i screeningprogrammet (13).

Gradvis, kontrollert og randomisert implementering av et etablert helsetilbud gjør det mulig fortløpende å sammenligne det nye tilbudet med det eksisterende. Ved en nasjonal innføring av HPV-test i primærscreening vil det være viktig å videreføre kontrollert og randomisert implementering for å ha søkelys på kvalitet og opprettholde et nært samarbeid mellom alle deltagende aktører.

LITTERATUR:

1. Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007; 96: 1419 - 24. [PubMed]

2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30: F88 - 99. [PubMed][CrossRef]
3. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524 - 32. [PubMed][CrossRef]
4. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer* 2012; 106: 1571 - 8. [PubMed][CrossRef]
5. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition – Supplements. Luxembourg: Publication Office of the European Union, 2015.
6. Andreassen T, Vogt C. Screening for livmorhalskreft i endring. *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 1122 - 3. [PubMed][CrossRef]
7. Engesæter B, van Diermen Hilde B, Hansen M et al. Quality assurance of human papillomavirus (HPV) testing in the implementation of HPV primary screening in Norway: an inter-laboratory reproducibility study. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 698. [PubMed][CrossRef]
8. Kreftregisteret. HPV i primærskanning. Algoritme for HPV-test og cytologi i primærskanning. <https://www.kreftregisteret.no/livmorhalsalgoritme> (25.7.2017).
9. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 78 - 88. [PubMed][CrossRef]
10. Nygard M, Andreassen T, Berland J et al. HPV-test i primærskanning mot livmorhalskreft. Kontrollert implementering og evaluering av forbedret helsetjeneste. Oslo: Helsedirektoratet, 2013.
11. Referat fra møte i Nasjonalt råd 16. september 2013. <http://www.prioritering.no/m%C3%B8ter/m%C3%B8te-16.september-2013> (25.7.2017).
12. Andreassen T. Implementering av HPV-test i primærskanning. Rapport om det forberedende året 2014. Oslo: Kreftregisteret, 2014.
13. Enerly E, Bonde J, Schee K et al. Self-sampling for human papillomavirus testing among non-attenders increases attendance to the Norwegian cervical cancer screening programme. *PLoS One* 2016; 11: e0151978. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 18. september 2017. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0306

Mottatt 29.3.2017, første revisjon innsendt 1.6.2017, godkjent 25.7.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no